

テトラヒドロフラン環を有する
生物活性天然有機化合物の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科

応用生命化学専攻 博士課程

平成 21 年度入学 古田亜希子

指導教員 東京大学教授 渡邊 秀典

目次

略語	2
序論	4
第一章 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフラン リグナン類の新規合成法	7
序	8
第一節 フロフランリグナン類の不斉合成に関する研究例	14
第二節 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフラン リグナン類の合成	20
まとめ	29
第二章 アセトゲニン類における bis-THF 骨格の立体選択的な新規構築法の開発	31
序	32
第一節 THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の 合成の検討	39
第二節 ジヒドロフラン二量体の立体選択的水素添加反応による THF 二量体の 合成の検討	46
まとめ	58
総括	60
実験の部	62
第一章に関する実験	63
第二章に関する実験	79
参考文献	85
謝辞	91

略語表

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bu	butyl
COD	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
DAIBAL-H	diisobutylaluminumhydride
dba	dibenzylideneacetone
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA	diisopropylethylamine
diphos-4	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPBA	<i>N</i> -[2,(2'-diphenylphosphino)benzamidocyclohexyl] (2'-diphenylphosphino)benzamide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
d.r.	diastereomericratio
e.e.	enantiomericexcess
<i>ent</i>	enantiomer
e.r.	enantiomericratio
Et	ethyl
F	faradyconstant
hex	hexyl
HMPA	hexamethylphosphoramide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	highperformanceliquidchromatography
<i>i</i> -	iso
IBX	2-iodoxybenzoicacid
imid.	imidazole
KHMDS	potassiumhexamethyldisilazide
LAH	lithiumaluminumhydride
LDA	lithiumdiisopropylamide
Me	methyl
modp	1-morpholinocarbamoyl-4,4-dimethyl-1,3-pentane dionato
Ms	methanesulfonyl

MS	molecular sieves
<i>n</i> -	normal
N.R.	no reaction
NBD	norbornadiene
Ph	phenyl
PIFA	bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene
Pr	propyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
py.	pyridine
r.t.	room temperature
<i>t</i> -	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>t</i> -butylhydroperoxide
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TMDEA	tetramethylethylenediamine
tol.	toluene
TTFA	thallium(III)trifluoroacetate

序論

自然界にはテトラヒドロフラン(THF)環を有する天然有機化合物が数多く存在し、例えばリグナン、アセトゲニン、ポリエーテルイオノホア、マクロジオライドなどが知られている (Figure1) ¹。

リグナンはフェニルプロパノイドに分類されるが、その中でもゴマの主要成分であるセサミンは THF が二つ縮環した特徴的な構造を有しており、抗酸化作用 ^{2d} を始めとして抗高血圧症 ²、抗癌作用 ³ など種々の活性を有する。

アセトゲニンは、直結する二つの THF 環を基本骨格とする(+)-bullatacin をはじめとして多くの化合物が知られている。これらはバンレイシ科植物から単離され、抗癌、殺虫、昆虫摂食阻害、抗マラリア活性などを有することが知られている ⁴。

ポリエーテルイオノホアは、(-)-lasalocidA に代表されるように分子内に THF 環やテトラヒドロピラン(THP)環などの環状エーテルを有するポリエーテル化合物である。主に微生物により生産され、エーテル環上の酸素原子が金属イオンへ配位することにより、イオンの細胞膜に対する透過性を増加させて抗菌活性を発現している ⁵。

マクロジオライドは、(+)-pamamycin に代表されるように分子内に THF 環や THP 環を有するマクロラクトン骨格から成るポリケチドである。微生物などから単離され抗菌活性を有している ⁶。

以上の様に、THF 環を有するこれらの天然有機化合物は、抗癌、抗マラリア、抗菌活性など様々な生物活性を有しているので、構造確認や生物活性試験に用いる試料を供与するために多くの合成研究が行われてきた。

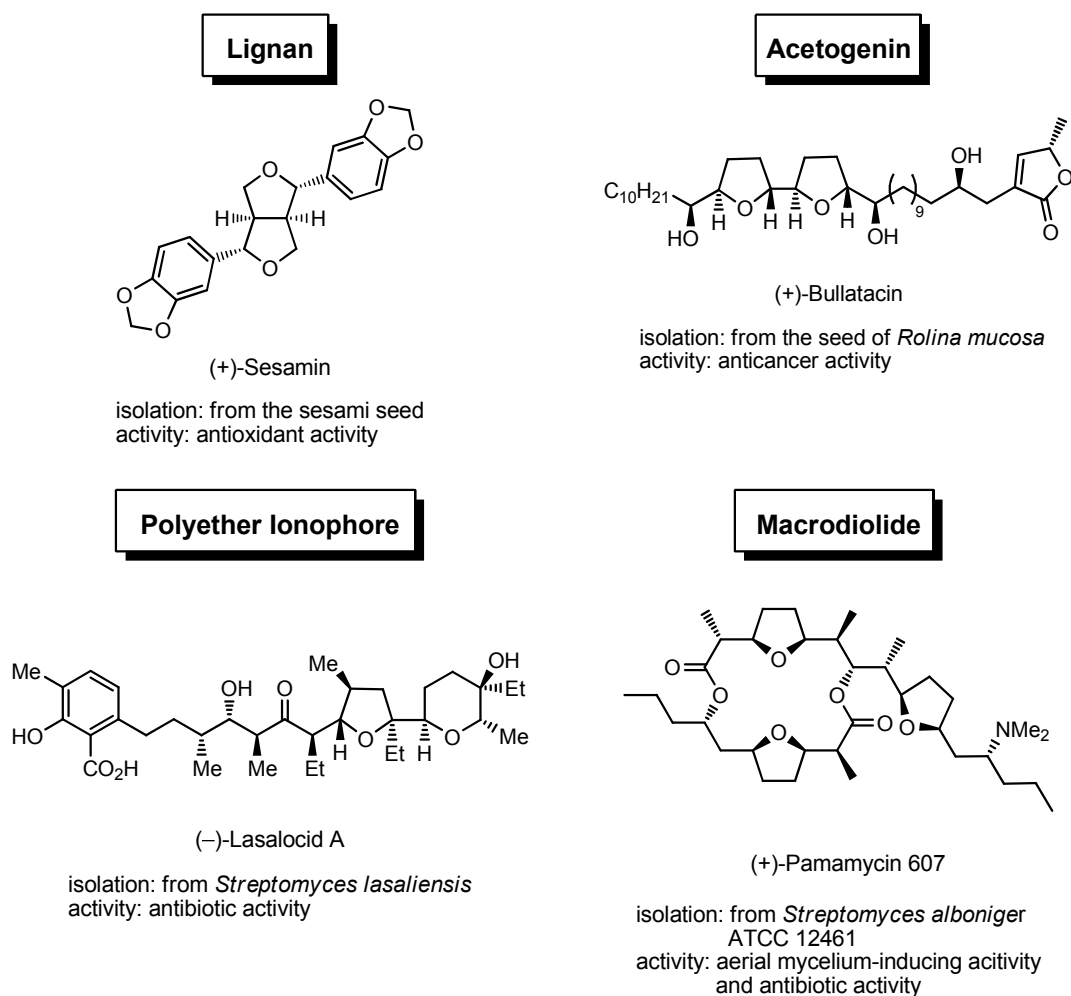


Figure1. THF 環を有する天然有機化合物

天然有機化合物にはその分子内に多くの不斉炭素が存在するが、不斉炭素上の立体化学が生物活性に大きな影響を与えることは、多くの報告例により現在では周知の事象である。そのため、不斉点の立体制御は有機合成化学において非常に重要である。

例示した上記の化合物群を天然物合成という観点から見ると、立体選択的に配置された THF 環をいかに構築するかが重要な課題となる。

そこで著者は、THF 環を立体選択的に構築する手法を開発することにより、THF 環を有する天然有機化合物の新たな合成法を提示したいと考え研究を行うこととした。今回著者は、THF 環同士の結合様式に着目し、特徴的な二つの化合物群すなわち、

1. 二つの THF 環が縮環した構造を有するフロフランリグナン類 (Figure2)
2. 直結する二つの THF 環を基本骨格とするアセトゲニン類 (Figure3)

に焦点を当てて合成研究を行った。まず、第一章では電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法について述べる。第二章では、アセトゲニン類における bis-THF 骨格の立体選択的な新規構築法の開発について述べる。

Furofuran lignans

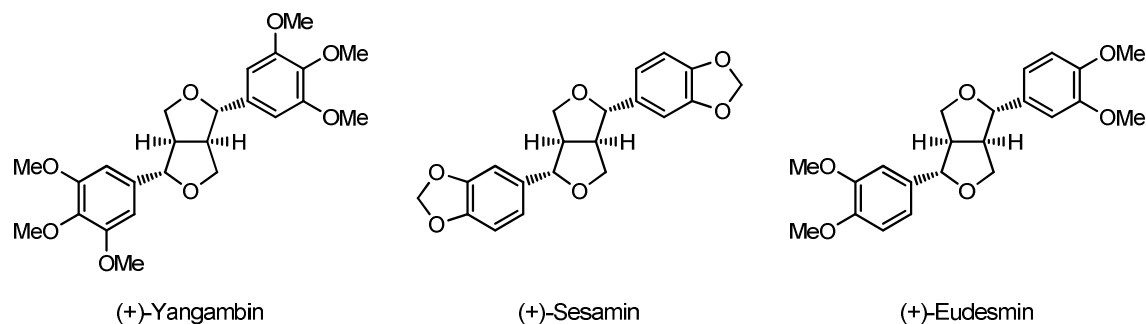


Figure2. 二つの THF 環が縮環した構造を有するフロフランリグナン類

Adjacent bis-THF acetogenins

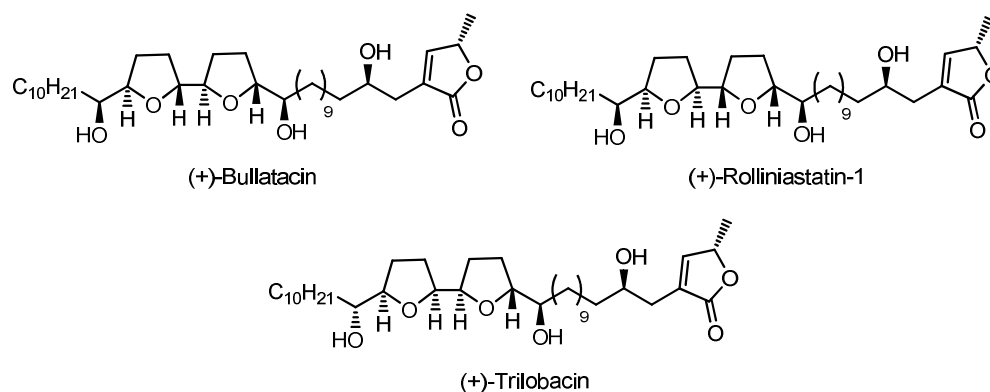


Figure3. 直結する二つの THF 環を基本骨格とするアセトゲニン類

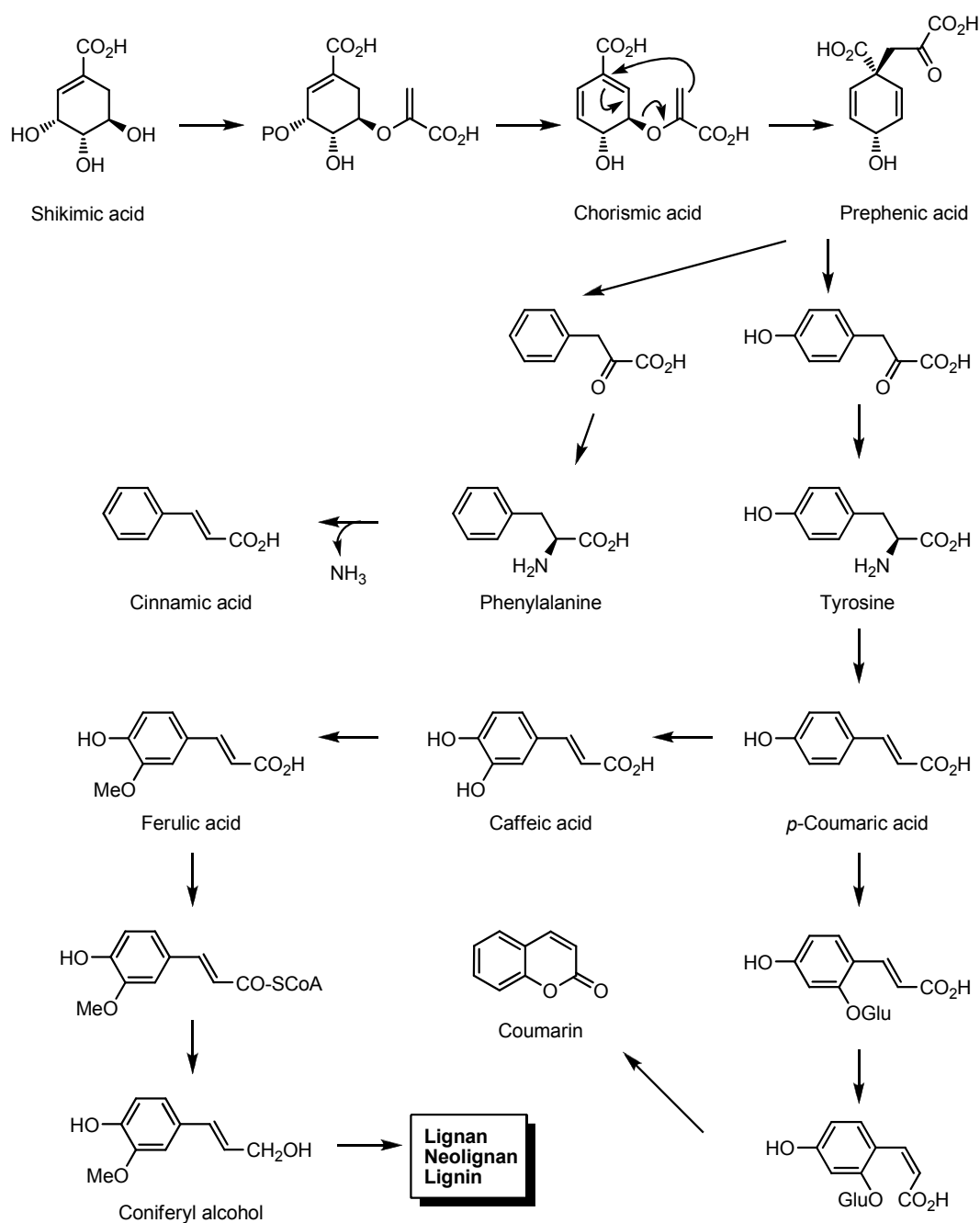
第一章

電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の
不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法

序

1. リグナン

1-フェニルプロパン構造を有する天然有機化合物はフェニルプロパノイドとよばれ、けい皮酸誘導体、クマリン誘導体、リグナン、ネオリグナン、リグニンなどが知られている。フェニルプロパノイドは、Scheme 1 に示すようにシキミ酸を前駆体として、フェニルアラニンやチロシンを経て生合成されている¹。



Scheme 1. フェニルプロパノイドの生合成経路

フェニルプロパノイドのうちリグナンは、1-フェニルプロパン二分子が C8 位同士で縮合した化合物群である。Figure1²に示すように、リグナンの基本骨格は 8 種類に分類される。二つの THF 環が縮環したフロフラン骨格を有する **A**、THF 環を一つだけ有する **B**、ジベンジルブタン骨格を有する **C**、ジベンジルブチロラクトール骨格を有する **D**、ジベンジルラクトン骨格を有する **E**、アリールテトラリン骨格を有する **F**、アリールナフタレン骨格を有する **G**、ジベンゾシクロオクタジエン骨格を有する **H** である。

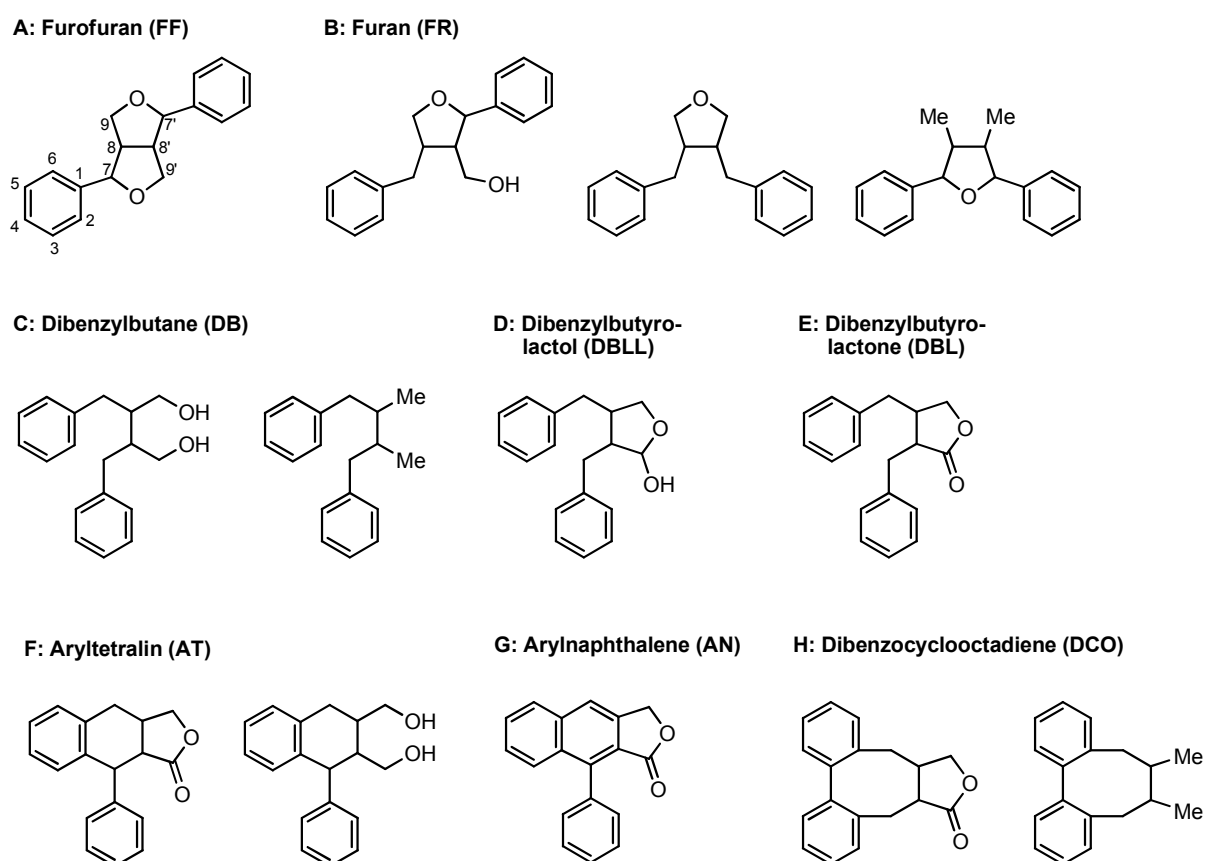


Figure1. リグナン類の基本骨格による分類

また、Figure1 にはリグナンの基本骨格のみを示したが、実際には Figure2 に示すような様々に官能基化された芳香環を有する²。芳香環の構造は **A**:3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、**B**:3,4-ジメトキシフェニル、**C**:3,4-メチレンジオキシフェニル、**D**:3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、**E**:3,4,5-トリメトキシフェニルの 5 種類に分類される。

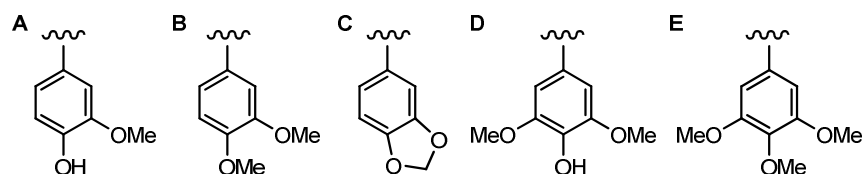
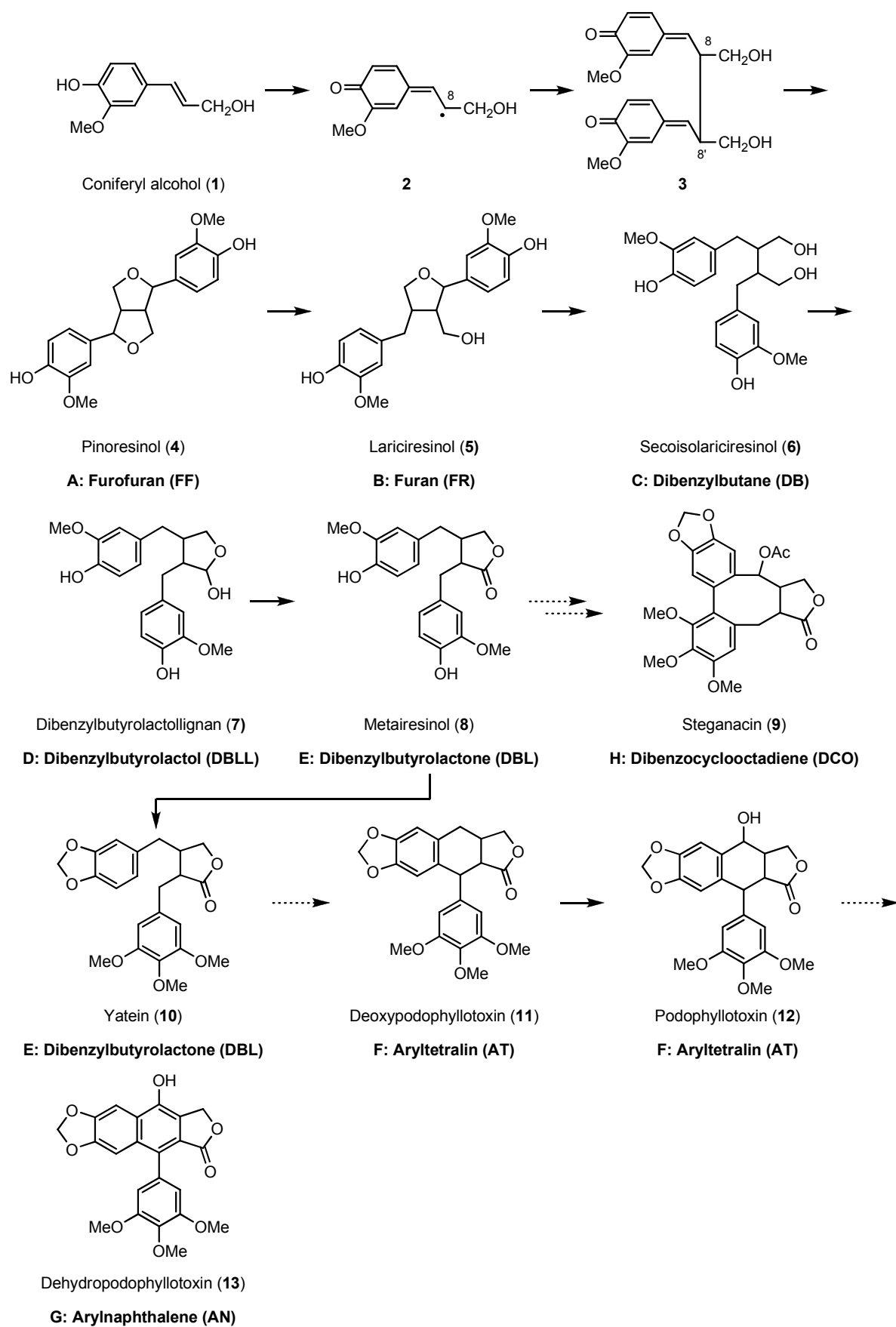


Figure 2. リグナン類が有する芳香環の基本構造

Scheme 1 に示したようにリグナンは coniferyl alcohol から生合成されるが、その例を Scheme2 に示す²。Coniferylalcohol(**1**)が酸化酵素によって一電子酸化されて中性ラジカル **2** が生じ、C8 位において二量化して二量体 **3** となる。この二量体 **3** が二つの THF 環を形成しながら環化すると **A**: フロフラン (pinoresinol(**4**))となる。フロフラン **4** が還元されると **B**: フラン (lariciresinol(**5**))となり、**5** がさらに還元されると **C**: ジベンジルブタン (secoisolariciresinol(**6**))となる。ジオール **6** が酸化されると **D**:ジベンジルブチロラクトール (dibenzylbutyrolactollignan(**7**))となり、**7** がさらに酸化されて **E**: ジベンジルブチロラクトン (matairesinol(**8**))となる。**H**: ジベンゾシクロオクタジエン (steganacin(**9**))は、**8** のベンゼン環同士が結合する工程を経て生成すると考えられている。また、**8** のベンゼン環上の置換基が変換されて yatein(**10**)となった後に、**10** が環化して **F**: アリールテトラリン (deoxypodophyllotoxin(**11**))となる。アリールテトラリン **11** の C7 位に水酸基が導入されて podophyllotoxin(**12**)へと変換された後に、シクロヘキサン部分が芳香環化されて **G**: アリールナフタレン(dehydropodophyllotoxin(**13**))となる。ここで、Scheme2 中の実線矢印で示す部分は実験的に立証されている工程であり、破線矢印で示す部分は推定されている工程である。



Scheme2. リグナン類の生合成経路の一例

2. フロフランリグナン

リグナンのうちフロフランリグナンは、多くの重要な生物活性を有していることが知られている。例えば、抗癌、抗有糸分裂、抗ウイルス、抗酸化、抗高血圧活性等を有する。さらに、THF 環が二つ縮環した特異な 3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane 骨格を有している点から、合成化学的興味も持たれる化合物群である。

フロフランリグナンには、二つのアリール基がいずれもジオキサビシクロ環の *exo* 面に位置する *exo-exo* 型と、*exo-endo* 型、*endo-endo* 型の 3 種類の立体化学が知られている。また、二つのベンゼン環上の置換基が同じ場合と異なる場合がある(Figure3)。

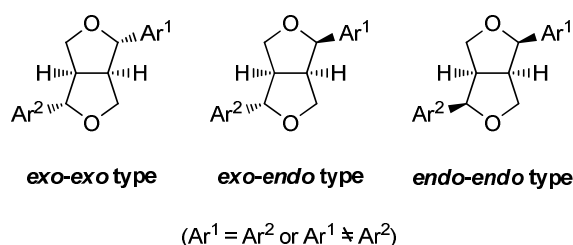


Figure 3. フロフランリグナンの 3 種類の立体化学

本研究では、(+)-yangambin(**14a**)、(+)-sesamin(**14b**)、(+)-eudesmin(**14c**)に着目し、合成研究を行うことにした(Figure4)。なぜなら、これらの化合物は、フロフランリグナン類の中で最も頻繁に見出される、*exo-exo* 型かつ二つのベンゼン環上の置換基が同じ構造を有する化合物だからである。

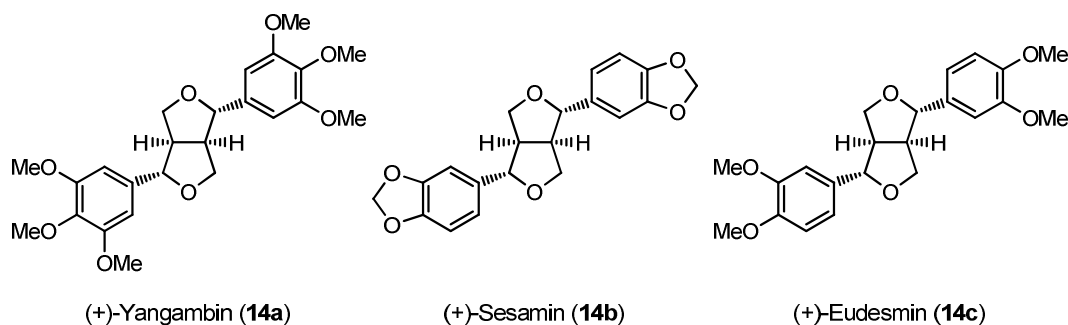


Figure 4. (+)-Yangambin(**14a**)、(+)-sesamin(**14b**)、(+)-eudesmin(**14c**)の構造

(+)-Yangambin(**14a**)は、1958 年にモクレン科ユリノキ属の *Liriodendrontulipifera* L. から単離された liriorexinol-B のジメチル誘導体として得られ³、後に中国の薬草である *Magnolia fargesii* から単離された⁴。生物活性としては、血小板活性化因子の受容体への拮抗作用⁵、

心血管虚脱及びアナフィラキシーショックに対する保護作用、抗アレルギー作用、中枢神経系に対する抑制効果⁶、アポトーシス誘導活性⁷などが知られている。合成研究としては、1995年に Suginome らによってラセミ体合成の報告がなされた⁸。また、2006年には Park らと当研究室から光学活性体の合成が報告されている⁹。

(+)-Sesamin(**14b**)¹⁰ はゴマ種子の主要成分であり、抗高血圧症¹¹、抗癌¹²、抗酸化作用^{11d}を有する。1956年 Beroza¹³ らによって初めて(±)-sesamin の合成が達成されて以来、多くの合成例が報告されている。光学活性体については、1988年に Takano らにより初めて(-)-sesamin の合成が達成され^{14a}、その後5例の報告がなされている¹⁴。

(+)-Eudesmin (**14c**)は*Araucaria angustifolia*¹⁵、*Humbertia madagascariensis*¹⁶、*Mangnolia kubus*¹⁷ の樹皮などから単離され、血小板活性化因子の受容体への拮抗作用¹⁸、T細胞増殖作用¹⁹、抗酸化作用²⁰や神経突起生成活性²¹を示す。1994年に Overen らによって(-)-eudesmin の初の全合成が達成された^{22a}。その後、ラセミ体について3報^{9,24}、光学活性体について3報の合成例が報告されている^{9a,14c,d}。

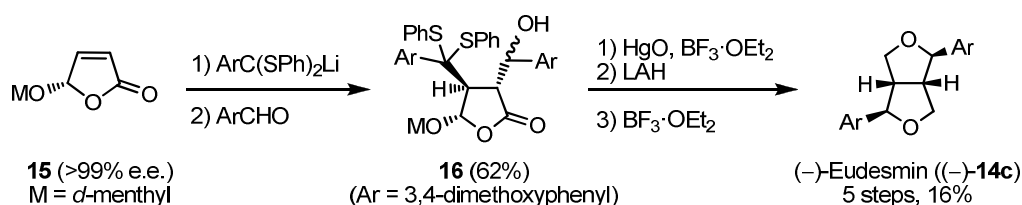
次節では yangambin、sesamin、eudesmin の不斉合成例に関して詳細を述べる。

第一節 フロフランリグナン類の不斉合成に関する研究例

以下にyangambin、sesamin、eudesminの合成例のうち、短工程かつ高収率で光学活性体を得ている例を示す。

1. Overen らの合成研究^{22a}

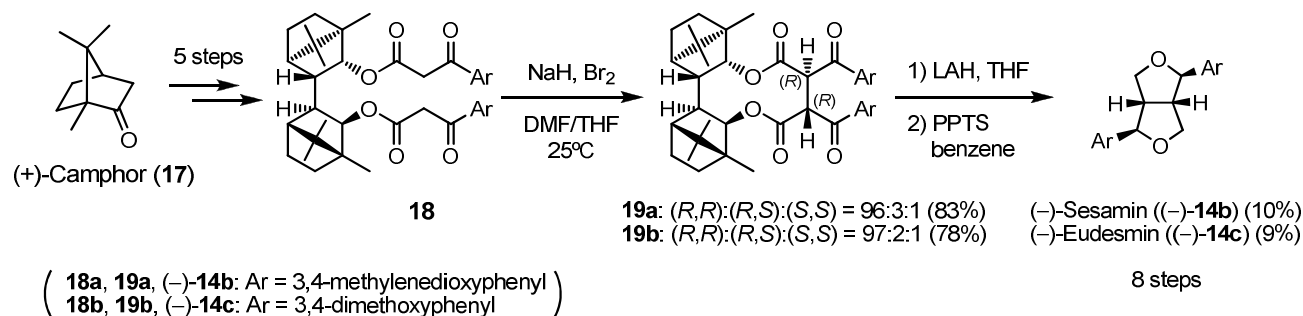
Overenらは1994年に、不斉補助基を有するブテノリド**15**に対して、ジチアンのリチオ体をMichael付加させた後アルデヒドで補足することにより、ジアステレオ選択的に付加体**16**を得る手法を見出した。この手法を鍵反応として、5工程、総収率16%で(-)-eudesmin((-)-**14c**)の合成を達成した(Scheme3)。



Scheme3. Overen らの合成研究

2. Kise らの合成研究^{14d}

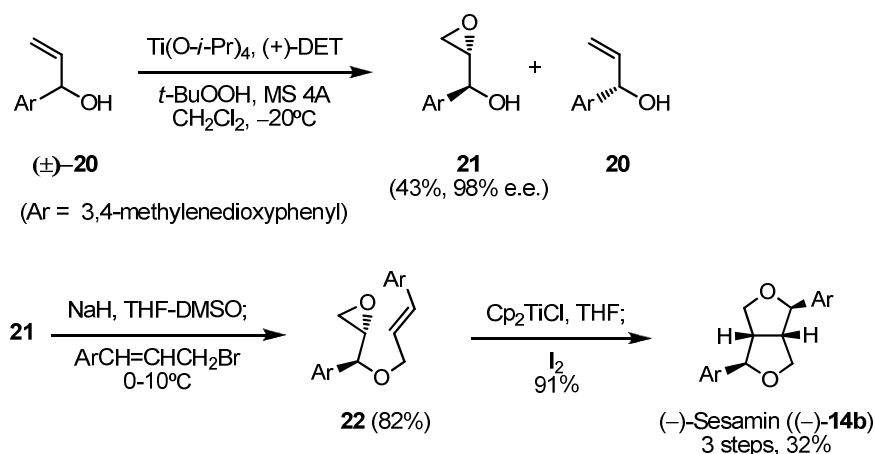
Kiseらは2003年に、不斉補助基を有するジアロイルアセテート**18**に対してNaHとBr₂を順次作用させることにより、エノラートの酸化的カップリングを行う反応を開発した。この反応を用いて、(-)-sesamin ((-)-**14b**)と(-)-eudesmin ((-)-**14c**)を8工程にてそれぞれ総収率10%、9%で合成している(Scheme4)。



Scheme4. Kise らの合成研究

3.Roy らの合成研究^{14e}

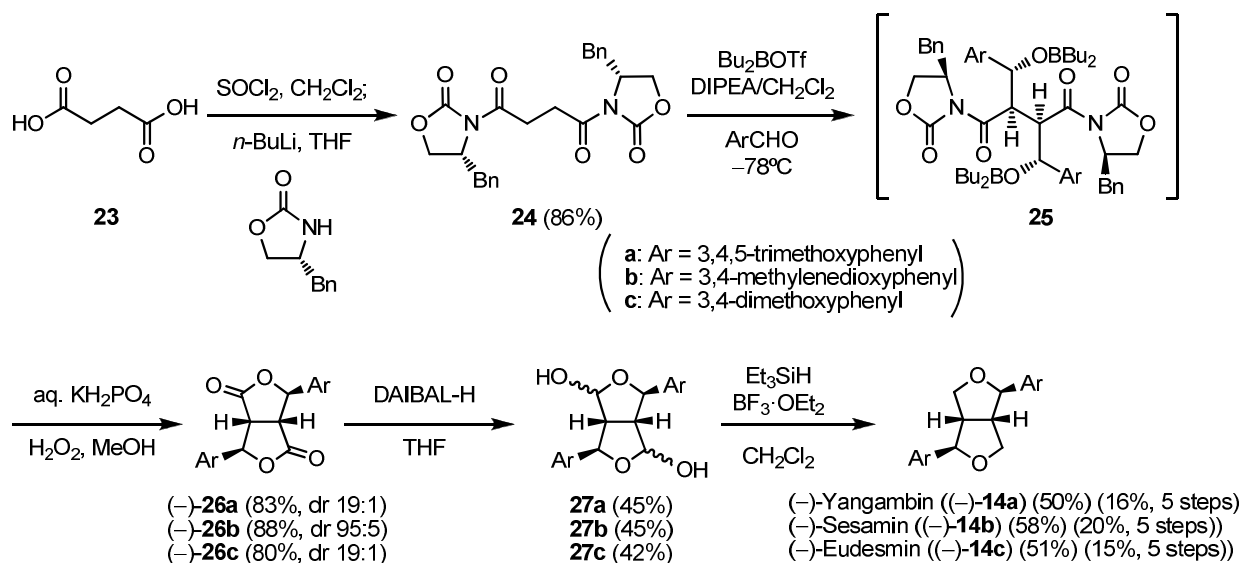
Royらは2005年に、Sharplessの速度論的分割で光学活性エポキシド**21**を得た後に、*O*-アルキル化を経て**22**を調製後、 Cp_2TiCl を用いる**22**の立体選択的な分子内ラジカル環化反応を鍵反応として(-)-sesamin((**-**)-**14b**)の合成を達成している(Scheme5)。アリールアルコール(**±**)-**20**から3工程、総収率32%で合成を達成している。なお、原報には**21**、**22**のエポキシドの立体化学はScheme5 に示したものが描かれているが、実際には β ではないと思われる。



Scheme5.Roy らの合成研究

4.Park らの合成研究

Parkらは2006年に、**24**に対してEvansの不斉アルドール反応を行うことにより、ジアステレオ選択的にビスラクトン(-)-**26a~c**を合成している。得られた(-)-**26a~c**から(-)-yangambin((**-**)-**14a**)^{9a}、(-)-sesamin((**-**)-**14b**)^{14f}、(-)-eudesmin((**-**)-**14c**)^{9a}をそれぞれ5工程、総収率16%、20%、15%で合成している。(-)-**14a~c**の光学純度に関する記述はなかったが、(-)-sesamin((**-**)-**14b**)については比旋光度から判断すると99.7%以上の光学純度で得られている。また、同様の手法を用いて(+)-yangambin(**14a**)、(+)-sesamin(**14b**)、(+)-eudesmin(**14c**)の合成も達成している。



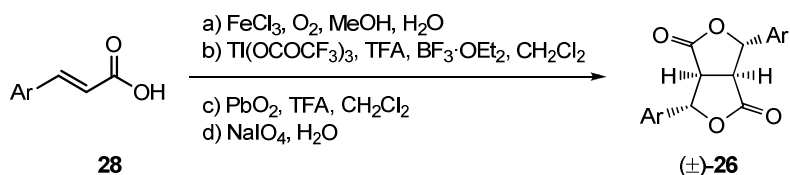
Scheme6.Park らの合成研究

上述の四例は、いずれも短工程でフロフランリグナンの不斉合成を達成している。

5. 当研究室の合成研究

これに対し当研究室では、生合成経路にならったフロフランリグナンの不斉合成研究を行うことにより、より効率的な合成法の確立を目指した。

生合成経路にならったフロフランリグナン類の合成法としては、けい皮アルコールやけい皮酸類の酸化的二量化反応を用いる手法がある。これまでに、FeCl₃-O₂²⁴、Ti(OCOCF₃)₃²⁵、PbO₂²⁶(Yuzikhin *et al.*), NaIO₄²⁷を用いてけい皮酸類**28**を二量化させビスラクトン**26**へと誘導する例が報告されているが、いずれも収率は12~54%と高くはなく、得られるビスラクトン**26**は当然ラセミ体である (Scheme7) 。

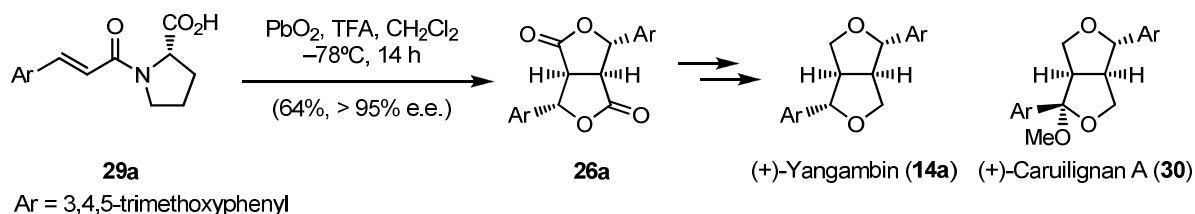


Scheme 7. けい皮酸類**28**の二量化反応を用いたビスラクトン**26**のラセミ体合成の例

一方、植物から単離されたペルオキシダーゼを用いて二量化させた場合には、光学活性なビスラクトンが得られると報告されているが²⁷⁻²⁹、収率と光学純度が低く酵素も手に入りにくいいため、フロフランリグナン類の合成法としては優れたものと言えない。

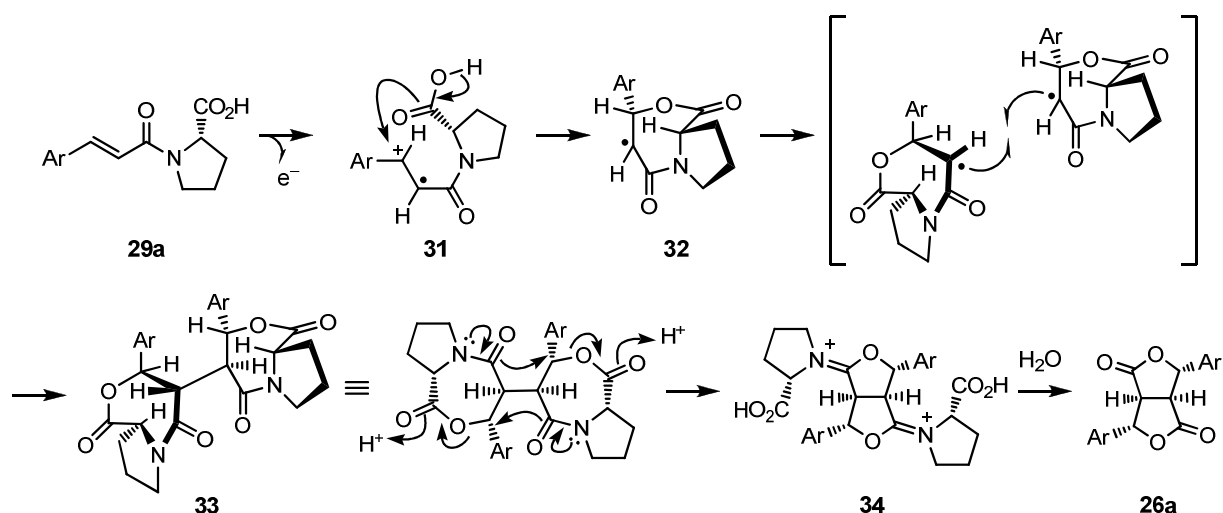
そこで当研究室では、新しい方法としてけい皮酸類**28**に不斉補助基を導入することにより光学活性なビスラクトン**26**が得られるのではないかと考えた。種々検討の結果、3,4,5-トリメトキシけい皮酸に不斉補助基としてL-プロリンを導入したけい皮酸誘導体**29a**に対して、トリフルオロ酢酸(TFA)存在下二酸化鉛を用いて酸化的二量化反応を行うと、高収率かつ高光学純度で光学活性なビスラクトン**26a**が得られることを見出した。この不斉反応を利用して(+)-yangambin (**14a**)や(+)-caruillignan A (**30**)の不斉合成も達成している (Scheme 8)^{9b}。

(+)-Yangambin(**14a**)は5工程、総収率30%で合成しており、Parkらの報告(5工程、総収率16%)と比較して収率が大幅に高い。(+)-Caruillignan A(**30**)も6工程、総収率30%と非常に効率的に合成を達成している。



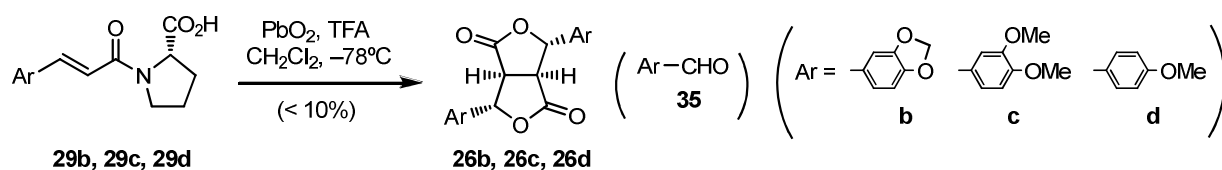
Scheme8. けい皮酸誘導体 **29a** の不斉二量化反応とフロフランリグナン類の合成

本不斉反応の推定反応機構を Scheme9 に示す^{9b}。まず、けい皮酸誘導体 **29a** が一電子酸化されて生じたラジカルカチオン **31** が、分子内のカルボキシル基によって α 面から補足されてラジカル **32** を生成する。続いて、O-C=O 基の立体障害を避ける方向から二分子の **32** がラジカルカップリングすることにより、立体選択的に二量体 **33** が生成する。TFA による環の巻きなおしの後、生じたイミニウムカチオン **34** が加水分解されることによってビスラクトン **26a** が生成する。



Scheme 9. 不斉二量化反応の推定反応機構

しかしながら **29a** に比べベンゼン環上の酸素官能基が少ないけい皮酸誘導体 **29b~d** に対して本不斉反応を行うと、いずれの場合もビスラクトン **26b~d** の収率は 10% 未満であった。また、3,4-ジメトキシ体 **29c** や 4-メトキシ体 **29d** においては、二重結合が酸化的に開裂して生成したアルデヒド **35** も、ビスラクトン **26c,d** と同程度の収率で得られてくることがわかった。そこで、 PbO_2 以外の一電子酸化剤を検討したが、Scheme10 の d) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA)、e) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ではビスラクトンは痕跡量しか得られず、b) VOF_3 ではアルデヒド **35** のみを与え、その他の条件では反応が進行しないことがわかった (Scheme10) ³⁰。



other conditions

- | | |
|---|--|
| a) FeCl_3 , O_2 , MeOH , H_2O | f) $\text{Mn}_3\text{O}(\text{OAc})_7$, TFA , CH_2Cl_2 |
| b) $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$, TFA , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 | g) MoCl_5 , CH_2Cl_2 |
| c) VOF_3 , TFA , CH_2Cl_2 | h) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, KOH , benzene |
| d) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 | i) IBX , DMSO |
| e) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, TFA , CH_2Cl_2 | |

Scheme10. 種々の酸化剤を用いたけい皮酸誘導体 **29** の不斉二量化反応の検討

上述の通り、二酸化鉛を用いたけい皮酸誘導体 **29** の不斉二量化反応は、3,4,5-トリメ

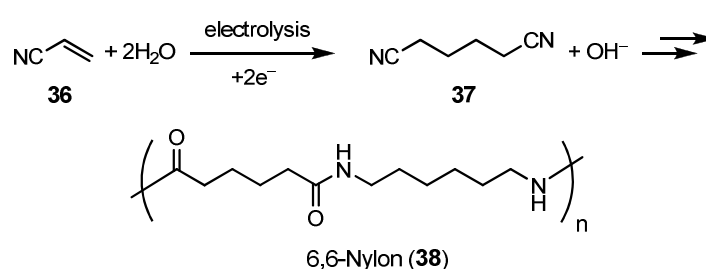
トキシけい皮酸誘導体 **29a** については有効であるが、ベンゼン環上の酸素官能基が少ないけい皮酸誘導体 **29b~d** については低収率に留まった。また、二酸化鉛は有毒である。そこで著者は、種々の置換基を有するけい皮酸誘導体 **29a~d** に適用することができ、さらに環境に対する負荷の少ない反応を開発するため、電解酸化反応を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応を検討することにした。第二節では、電解酸化に着目した経緯と、実際の検討結果の詳細について述べる。

第二節 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応による

フロフランリグナン類の合成

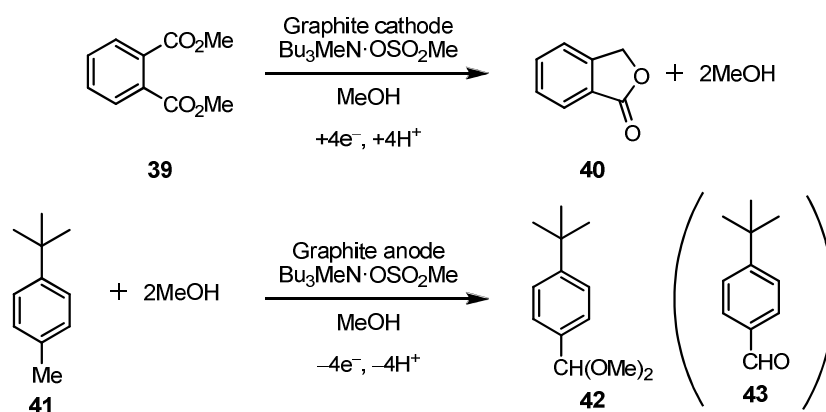
1. 有機電解反応

有機電解反応に関する初の報告例は、1849 年に発表された Kolbe 電解反応である。そこから長い空白の時代を経たのち、1964 年 Monsanto 社により 6,6-ナイロン(**38**)の原料であるアジポニトリル(**37**)の電解製造が実用化されると、有機電解反応の工業化が一挙に進んだ (Scheme11) ³¹。



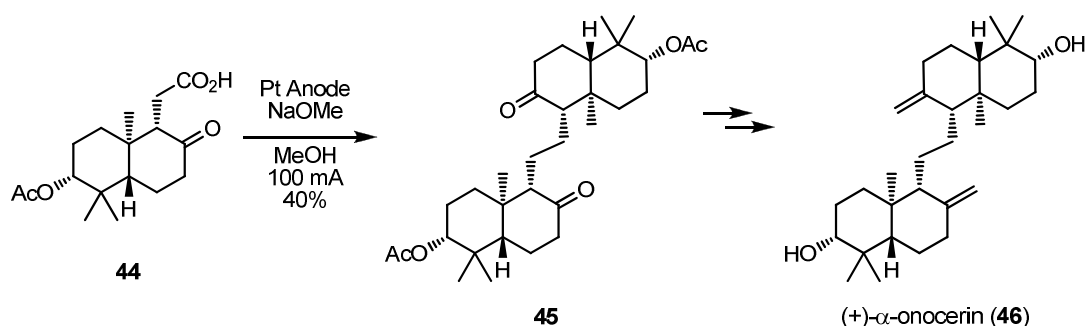
Scheme 11. アジポニトリル **37** の電解製造

1997 年には BASF 社によって植物保護剤であるフタリド(**40**)と *t*-ブチルベンズアルデヒド(**43**)の両極電解合成が工業化された (Scheme12) ³¹。



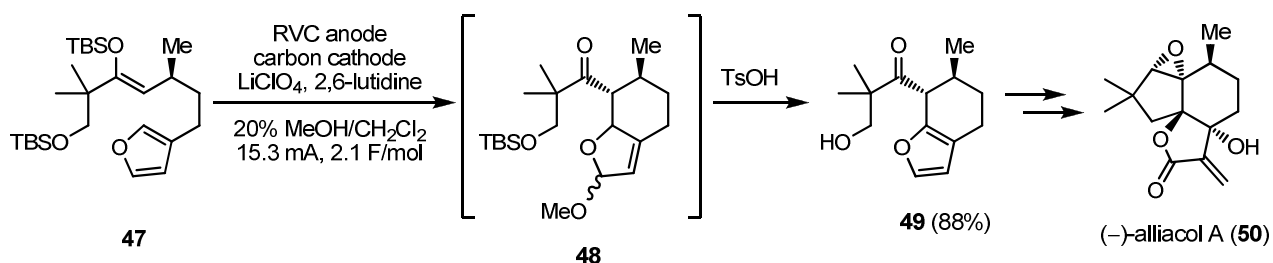
Scheme 12. フタリド **40** と *t*-ブチルベンズアルデヒド **43** の両極電解合成

有機電解反応は、工業プロセスのみならず天然有機化合物の合成研究においても用いられてきた ³²。例えば 1963 年に Davies らは、カルボン酸 **44** に対して Kolbe 電解反応を行うことで二量体 **45** を得ている。得られた **45** から (+)- α -onocerin (**46**)の全合成を達成している (Scheme13) ³³。



Scheme13.Kolbe 電解反応を用いた(+)-α-onocerin(46)の合成

また、近年では 2004 年に Moeller らが、(-)-alliacolA(50)の全合成において、シリルエノールエーテル 47 をメタノール中にて電解酸化反応に付すことによる分子内環化反応により、鍵中間体 49 を得ている (Scheme14) ³⁴。



Scheme14. シリルエノールエーテルの電解酸化を用いた(-)-alliacolA(50)の合成

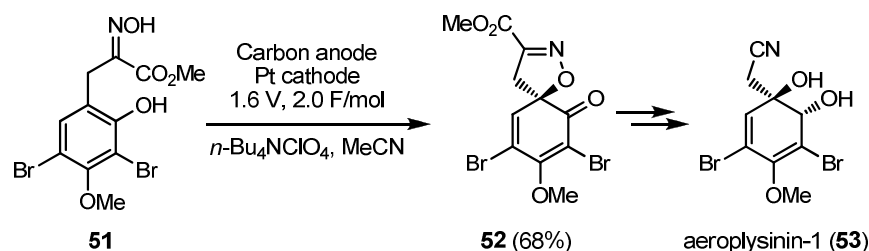
この様に、工業的にも実験室レベルでも用いられている有機電解反応であるが、以下の二つの利点を有すると考えられる。

第一に、種々の酸化・還元力を容易に制御できる点である。例えば、金属酸化剤を用いる場合には、基質ごとに適当な酸化剤を網羅的に検討する必要があるが、電解酸化を用いれば、電流量や電圧値により種々の酸化力を設定することができるため、基質ごとに最適な条件を見出しやすい。

そして第二に環境に対する負荷が少ない点である。電気エネルギーを用いるため、有毒な金属酸化・還元剤を用いた場合と比較して廃棄物の問題が生じないためである。

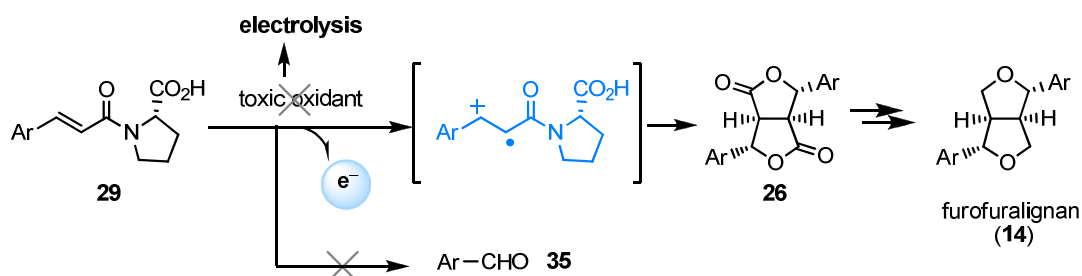
例えば Nishiyama らは 2003 年に、aeroplysinin-1 (53)の全合成研究の過程で、フェノール 51 の酸化反応によって環化体 52 を得る反応において電解酸化が有効であることを見出している(Scheme 15) ³⁵。フェノール 51 に対して、有毒な Tl(OCOCF₃)₃(TTFA) を用いた酸化反応を行うと、環化体 52 と共に多くの副生成物を与えてしまう。しかし、電解酸化反応を行う

と環化体 **53** を選択的に合成することができ、有毒な廃棄物も生じない。



Scheme15. フェノールの電解酸化を用いた aeroplysinin-1 (**53**)の合成

そこで著者は、けい皮酸誘導体の不斉二量化に電解反応を用いれば、種々の置換基を有するけい皮酸誘導体 **29a~d** に適用することができ、さらに環境に対する負荷の少ない反応へと改善できるのではないかと考えた(Scheme16)。つまり、電解反応を用いれば、けい皮酸誘導体 **29a~d** それぞれに合った酸化力を見出しやすく、ビスラクトン **26** の収率向上やアルデヒド **35** の生成など過剰な酸化反応を防ぐことができる可能性がある。また、有毒な酸化剤を用いず、電気エネルギーによるクリーンな酸化反応が可能となる。



Scheme 16. 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体 **29** の不斉二量化反応

ここで、実際に行った電解反応の装置とその模式図を Figure5 に示す。陽極(Anode)、陰極(Cathode)、参照電極を反応溶液に挿入し、電源から電気を流すことにより反応を行った。また、一般的に有機溶媒は誘電率が低く電流が流れにくいため、支持電解質を添加して反応を行った。支持電解質としては一般的によく用いられる四級アンモニウム塩を用いた。

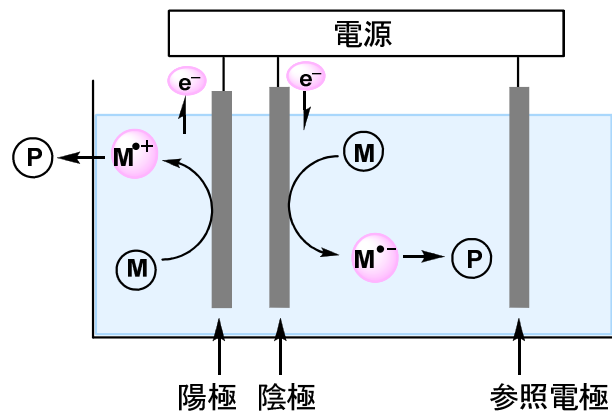
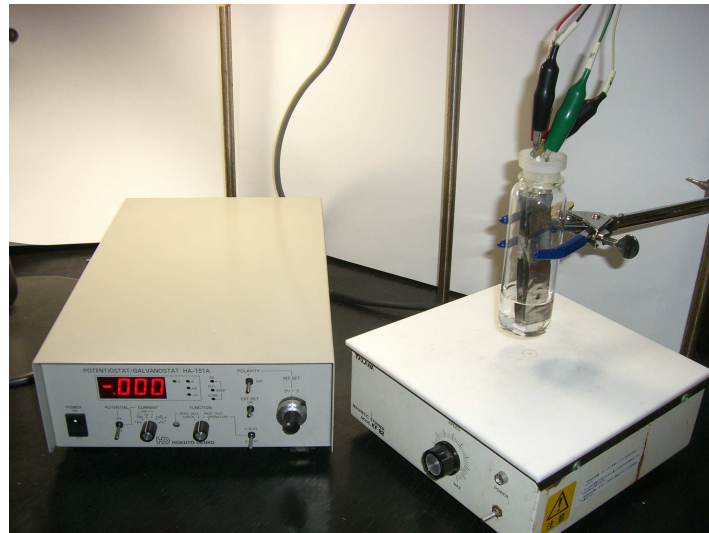
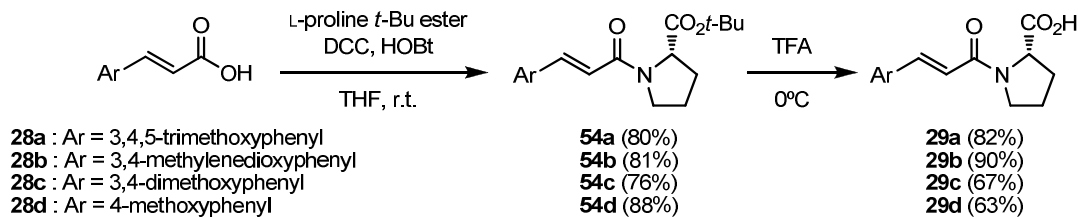


Figure5. 電解反応の装置とその模式図

2. 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応

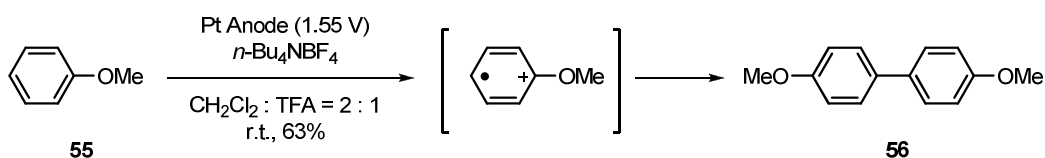
電解酸化反応の基質となるけい皮酸誘導体 **29a~d** を、当研究室で報告された方法で合成した(Scheme17) ³⁰。すなわち、L-プロリン-*t*-ブチルエステルとけい皮酸類 **28a~d** の縮合反応によりアミド **54a~d** へと変換後、TFA で処理することにより基質となるけい皮酸誘導体 **29a~d** を得た。



Scheme17. 電解酸化反応の基質となるけい皮酸誘導体 **29a~d** の調製

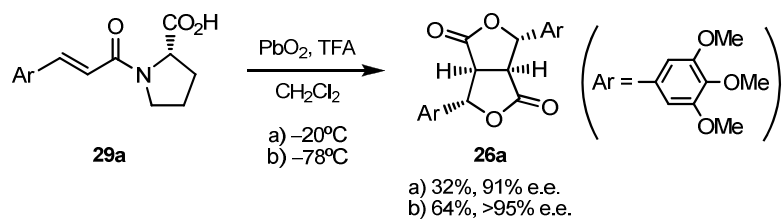
続いて、得られたけい皮酸誘導体 **29** に対して鍵反応である電解酸化反応を検討した。

当研究室で行われた二酸化鉛を用いた不斉二量化反応は、TFA 存在下高収率で進行している。そこで本電解反応においても、同様に TFA 存在下検討することとした。Ronlan らは TFA による酸性条件下での一電子酸化反応を報告している (Scheme 18) ³⁶。すなわち、TFA 酸性条件下、アニソール **55** の酸化的カップリングを行うことにより二量体 **56** を得ている。白金電極を用いて、塩化メチレン中電解質として *n*-Bu₄NBF₄ を、酸として TFA を使用している。



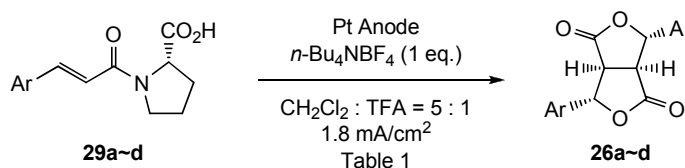
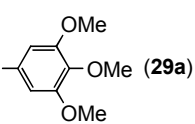
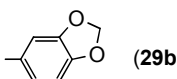
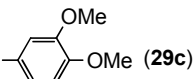
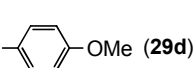
Scheme18.Ronlan らの電解酸化反応

また、二酸化鉛を用いたけい皮酸誘導体 **29a** の不斉二量化反応では、低温にするほどビスラクトン **26a** の収率と光学純度が向上することが当研究室により報告されている(Scheme 19)³⁰。



Scheme19. 二酸化鉛を用いたけい皮酸誘導体 **29a** の不斉二量化反応の温度依存性

そこで、Ronlan らの条件(Ptanode, $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, CH_2Cl_2 , TFA)を用いて、まずはビスラクトン **26** の収率と光学純度の温度依存性について検討した(Scheme20, Table1) 。Ronlan らは、塩化メチレンと TFA の比率について 2:1 が最も良い結果を与えたと報告している。しかし、本反応においては 2:1 と 5:1 の間に違いは無かった。そこで、TFA の割合が少ない CH_2Cl_2 :TFA = 5:1 を採用して検討している。これは、TFA の割合が多いと、低温条件下で融点 -15°C の TFA が凝固または析出してしまう恐れがあるためである。

Table 1				Table 1		
substrate	Entry	temp. (°C)	F/mol	yield (%)	e.e. of 14 (%) ^d	yield of (±)- 26 (%) ^e (dimerization with PbO ₂)
 (29a)	1	r.t.	1.4	38	70	14
	2	0	1.4	42	73	
	3	-20	1.6	47	82	
	4	-40 ^c	1.4	52	91	
 (29b)	5	0	0.7 ^b	16 (26) ^a	72	15
	6	-20	1.3	24 (32) ^a	83	
 (29c)	7	0	0.7 ^b	10 (22) ^a	85	28
	8	-20	1.3	8 (9) ^a	87	
 (29d)	9	0	0.7 ^b	8 (9) ^a	40	53
	10	-20	1.3	8 (9) ^a	39	

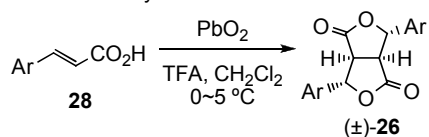
^a () : based on recovery

^b Decomposition of the product was observed when more than 0.7 F/mol passed.

^c 6 equiv. of *n*-Bu₄NBF₄ were added.

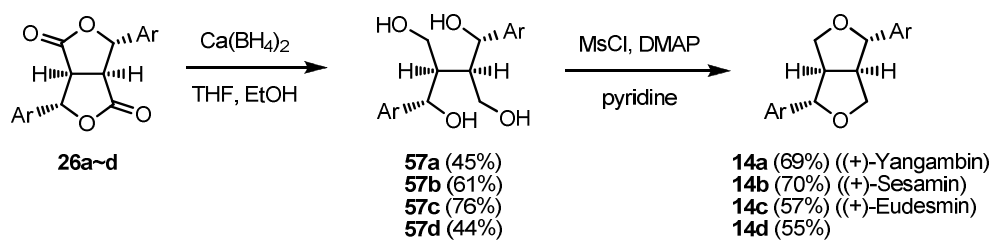
^d Determined by HPLC analysis after conversion to **14**

^e Yuzikhin's racemic synthesis:



Scheme20. けい皮酸誘導体 **29** の電解酸化反応における温度依存性

ビスラクトン **26a~d** は溶解性が低く HPLC 分析による光学純度の決定を行うことができなかった。そこで、ビスラクトン **26a~d** をフロフランリグナン類へと導いてから光学純度を決定することにした。すなわち、Ca(BH₄)₂を用いて **26a~d** をテトラオール **57** へと還元後、分子内エーテル化を行うことによりフロフランリグナン類 **14a~d**(**14a**:(+)-yangambin, **14b**:(+)-sesamin, **14c**:(+)-eudesmin) を合成することに成功した。そして、得られた **14a~d** に対して HPLC 分析を行うことにより光学純度を決定した(Scheme21)。



Scheme21. フロフランリグナン類の合成

3,4,5-トリメトキシ体 **29a** について、種々の温度（室温、0℃、−20℃、−40℃）で反応を行ったところ(Entry 1~4)、温度が低くなるにつれて収率、光学純度が共に向上し、−40℃で最も良い結果を与えた(Entry4,52%yield,91%e.e.)。−40℃の場合に *n*-Bu₄NBF₄ を 6 当量加えたのは電流が流れにくかったためである(Entry 4)。また、−78℃では電流が流れにくく、ビスラクトン **26a** を得ることができなかった。

一方、他の基質 **29b~d** を用いた Entry5~10 については、−40℃においても電流が流れにくかったため 0℃と−20℃で検討を行った。

3,4-メチレンジオキシ体 **29b** では、0℃において収率 16%で 72%e.e. のビスラクトン **26b** が得られた(Entry5) のに対し、−20℃では収率 24%で 83%e.e. のビスラクトン **26b** が得られ(Entry 6)、若干ではあるが低温にするほど収率、光学純度共に向上することがわかった。

また、3,4-ジメトキシ体 **29c** では、0℃において収率 10%で 85%e.e. のビスラクトン **26c** が得られ (Entry7)、−20℃では収率 8%で 87%e.e. のビスラクトン **26c** が得られた(Entry8)。すなわち、収率、光学純度に温度依存性は観測されなかった。

さらに、4-メトキシ体 **29d** では、0℃において収率 8%で 40%e.e. のビスラクトン **26d** が得られ (Entry 9)、−20℃では収率 8%で 39% e.e. のビスラクトン **26d** が得られた(Entry 10)。すなわち、収率、光学純度共に温度依存性は観測されず、低い値を示した。

また、いずれのけい皮酸誘導体 **29** を用いた場合にも、アルデヒド **35** の副生を抑えることができた(Entry1~10)。

以上の様にトリメトキシ体 **29a** では−40℃において、52%、91%e.e. と収率良く高光学純度のビスラクトン **26a** を得ることに成功した(Entry 4)。また、3,4-メチレンジオキシ体 **29b** と

3,4-ジメトキシ体 **26c** においてはそれぞれ 24%、10%と低収率ではあるが、得られるビスラクトン **26b**、**26c** の光学純度はそれぞれ 83% e.e.、87% e.e. と高い値を示した(Entry 6,8)。また 4-メトキシ体 **29d** では収率 8%で 40% e.e. のビスラクトン **26d** が得られ、収率、光学純度共に低かった(Entry 9,10)。

本検討では、興味深いことにベンゼン環上の酸素官能基が多い程収率が向上しており、Yuzikhin らのラセミ体合成の場合と逆の結果を与えた。

けい皮酸誘導体 **29b~d** において得られるビスラクトン **26b~d** が低収率であったのは、ベンゼン環上の酸素官能基の数が減ることによって、中間体であるラジカルカチオンの安定性が低下することが原因として考えられる。そこで、カウンターアニオンの違いにより、ラジカルカチオンの安定性に変化が生じるのではないかと考え、3,4-ジメトキシけい皮酸誘導体 **29c** を用いて支持電解質の検討を行った(Scheme 22, Table 2)。Et₄NClO₄、Et₄NOTFA、*n*-Bu₄NPF₆、*n*-Bu₄NHSO₄を用いた場合は望むビスラクトン **26c** を与えたが、収率の劇的な改善には至らなかった(entry 2-5)。また、ハライドを有するテトラアルキルアンモニウム塩を用いた場合は、反応が殆ど進行しなかった (entry 6-8)。

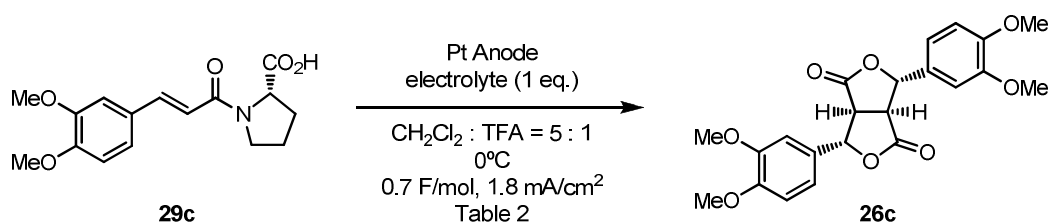


Table 2

entry	electrolyte	yield (%)
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	10 (22) ^a
2	Et ₄ NClO ₄	12 (21) ^a
3	Et ₄ NOTFA	12 (24) ^a
4	<i>n</i> -Bu ₄ NPF ₆	11 (21) ^a
5	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄	6 (14) ^a
6	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	3
7	<i>n</i> -Bu ₄ NI	0
8	Et ₄ NBr	0

^a (): based on recovery

Scheme 22. 支持電解質の検討

また、低収率の原因としてラジカルカチオンに対する TFA の求核攻撃が考えられるため、

より求核性の低いプロトン酸を用いて検討を行った(Scheme 23, Table 3)。すると、TfOH を用いた場合のみビスラクトン **26c** が痕跡量得られたが(Entry1)、他の場合にはビスラクトン **26c** は全く得られず原料が分解するのみであった(Entry2~4)。

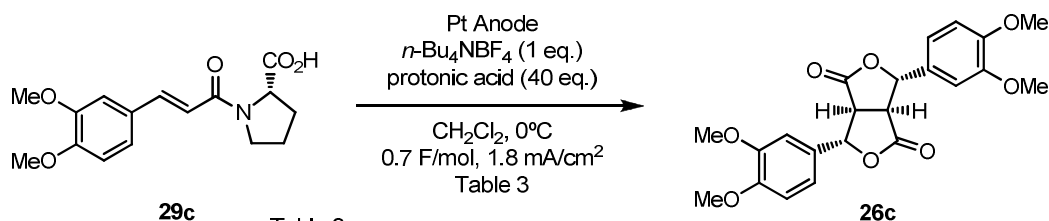


Table 3

entry	protonic acid	yield (%)
1	TFA	10 (22) ^a
2	TfOH	trace
3	HSO ₃ F	0
4	MsOH	0
5	HClO ₄	0
6	HBF ₄ ·Et ₂ O	0

^a () : based on recovery

Scheme23. プロトン酸の検討

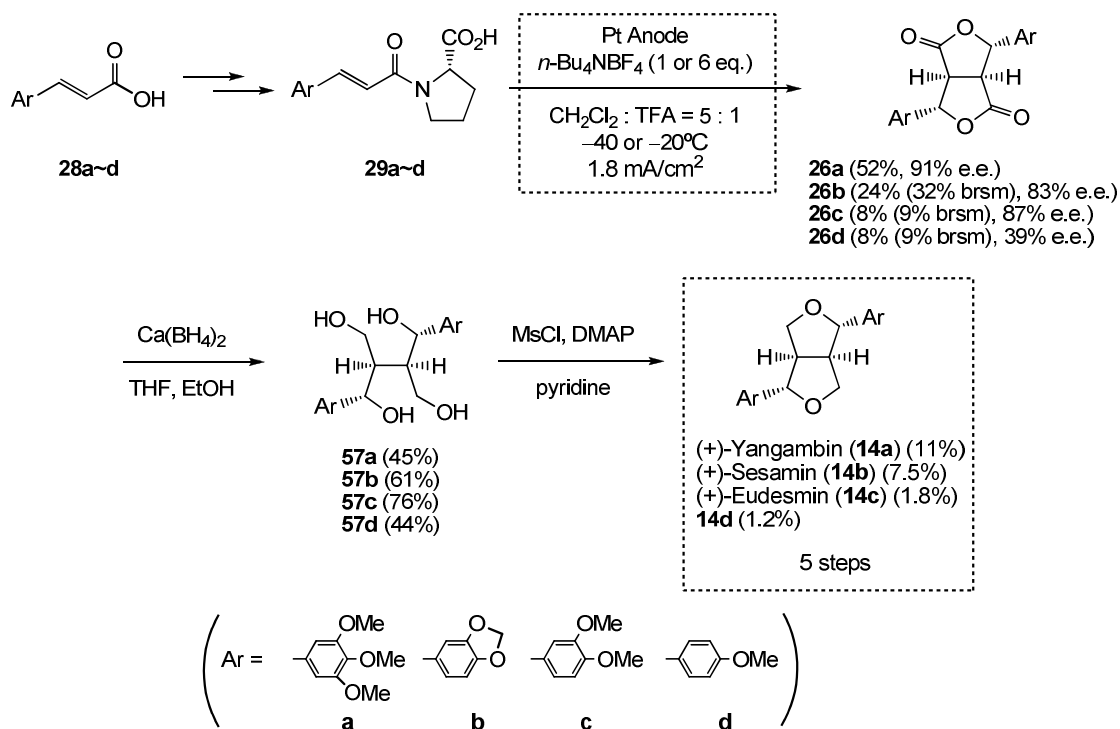
以上の検討の結果、支持電解質として *n*-Bu₄NBF₄、Et₄NClO₄、Et₄NOTFA、*n*-Bu₄NPF₆ を用いた場合には、約 10%の収率でビスラクトン **26c** が得られることがわかった。また、酸として TFA を用いた場合が最も良い収率を与えることがわかった。

まとめ

第一章では、電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法に関する研究を行った。その結果、白金電極を用いて塩化メチレン溶媒中、支持電解質として *n*-Bu₄NBF₄ を、酸として TFA を用いることにより、種々の置換基を有するけい皮酸誘導体 **29a~d** から光学活性なビスラクトン **26a~d** を得ることに成功した。電解酸化を用いることにより、種々の置換基を有するけい皮酸誘導体 **29a~d** それぞれに適した酸化力を設定することができたため、二酸化鉛による二量化反応では殆ど得ることのできなかったビスラクトン **26b~d** も合成することができた。また、有毒な酸化剤ではなく、電気エネルギーを用いたクリーンな酸化反応へと改善することができた。

さらに、得られたビスラクトン **26a~d** を、Ca(BH₄)₂ を用いてテトラオール **57** へと還元後、

分子内エーテル化を行うことによりフロフランリグナン類 **14a~d** (**14a**:(+)-yangambin, **14b**:(+)-sesamin, **14c**:(+)-eudesmin) を合成することに成功した。本合成法では、けい皮酸類 **28** から 5 工程でフロフランリグナン類 **14** を合成することができ、総工程数が非常に短い。また、ベンゼン環上に他の置換基を有するけい皮酸類を用いることにより、他のフロフランリグナン類を合成できる可能性を有している (Scheme24, Figure6)。



Scheme24. 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法

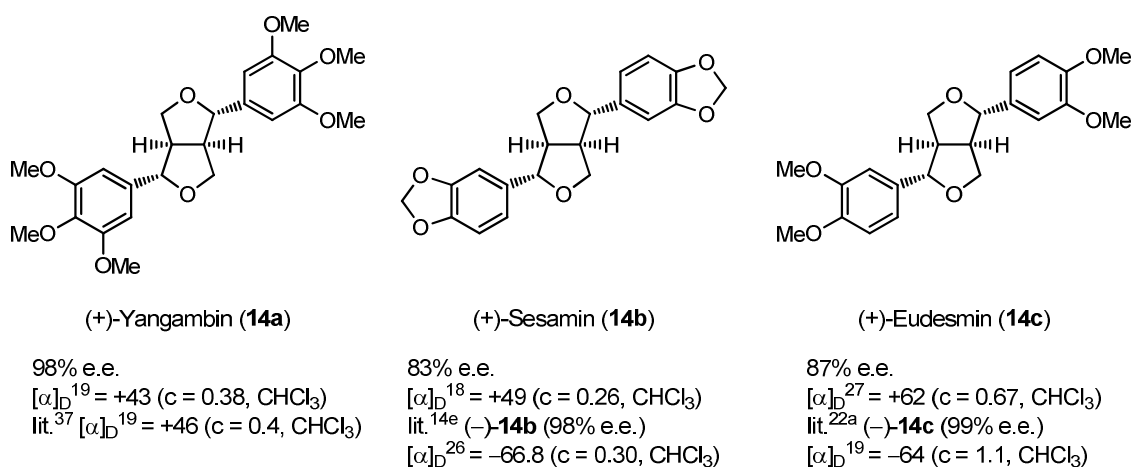


Figure6. 合成したフロフランリグナン類

第二章

アセトゲニン類における bis-THF 骨格の
立体選択的な新規構築法の開発

序

1. アセトゲニン類

バンレイシ科植物(Figure1) は、熱帯から亜熱帯を中心に分布している約 130 属 2300 種からなる樹木、灌木、蔓性の双子葉性植物であり、果実は食用になるほか、いくつかの種のは民間薬にも用いられてきた^{1a}。そのため、バンレイシ科植物の化学成分の研究は古くから行われており、多くの化合物が単離・構造決定された。



Figure1. バンレイシ科植物の代表例 (*annonasquamosa*)

その中でも、バンレイシ科アセトゲニン (Annonaceousacetogenins) と称される一連の化合物群は、1982 年に Uvaricin(**1**)(Figure2) が単離されて以来²、2008 年までに 430 種類以上が単離されている^{1b}。

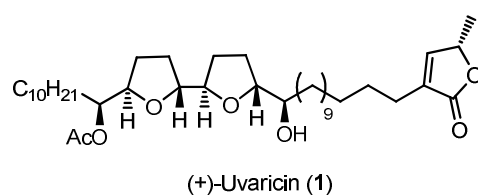


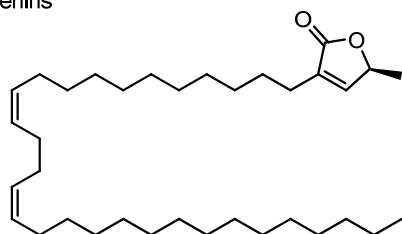
Figure2.(+)-Uvaricin(**1**)の構造

アセトゲニン類は、細胞毒性、抗癌、免疫抑制、殺虫、昆虫摂食阻害、抗マラリアなど多様な生物活性を有する。特に、アセトゲニン類の抗癌活性に関しては、選択的に癌細胞の生育のみを阻害すること、またアドリアマイシン耐性の癌細胞においても有効であることが報告されている³。生物活性の発現機構は詳細には解明されていないが、ミトコンドリアの呼吸酵素である complex I (NADH-ubiquinone oxidoreductase) を強力に阻害することが明らか

となっている⁴。

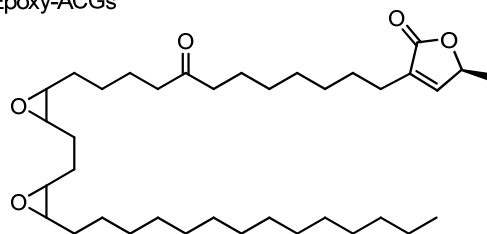
アセトゲニン類は、炭素数 32 又は 34 の脂肪酸の 2 位にプロパン-2-オールユニットが結合して γ -ラクトン構造を形成しており、THF 環、THP 環、水酸基、ケト基、エポキシド、二重結合、三重結合など多くの官能基を分子内に有することが特徴である。アセトゲニン類の構造は Figure 3 に示す様に 7 種類に分類される^{1c}。1. Linear acetogenins (ACGs)は不飽和結合を、2. Epoxy-ACGs はエポキシドを有している。Figure 3 には、Linear ACG と Epoxy ACG の一例として、muridenin-1 (**2**)と corepoxyione(**3**)の構造を示した。また、3. Mono-THF ACGs は THF 環を一つ有する。THF 環を二つ有するアセトゲニンには、4. Adjacent bis-THF ACGs と 5. Non-adjacent bis-THF ACGs が知られており、前者は二つの THF 環が直結しているのに対し、後者は直結していないことが特徴である。また、6. Tri-THF ACGs は THF 環を三つ有しており、goniocin (**4**)のみが知られている。さらに、7. THP ACGs は THP 環を一つ有するアセトゲニンである。

1. Linear acetogenins



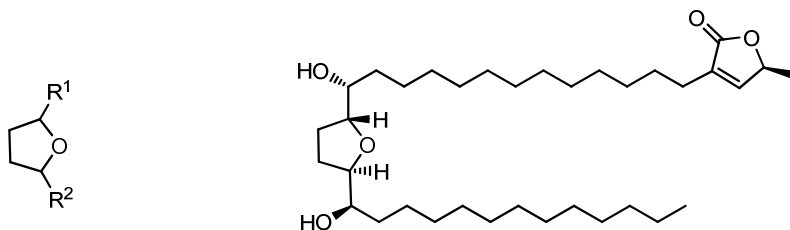
Muridenin-1 (**2**)

2. Epoxy-ACGs



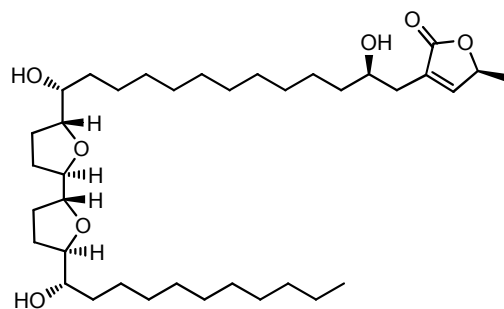
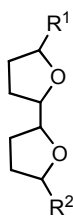
Corepoxyione (**3**)

3. Mono-THF ACGs



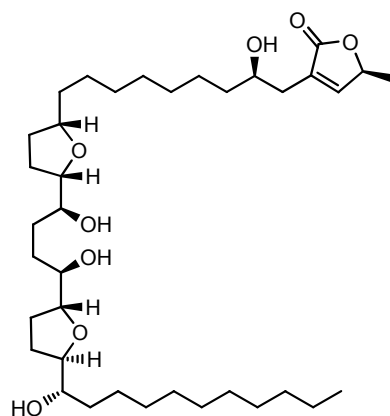
Solamin

4. Adjacent bis-THF ACGs



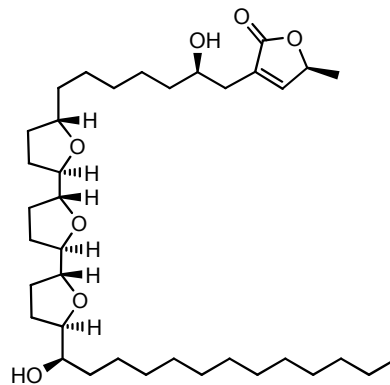
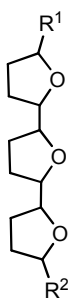
Bullatacin

5. Non-adjacent Bis-THF ACGs



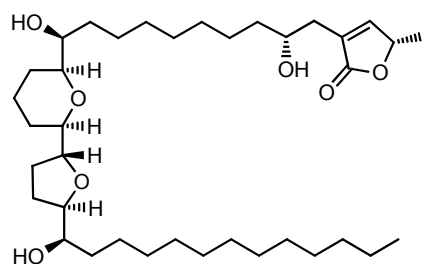
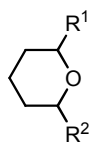
12,15-*cis*-
Bullatacin

6. Tri-THF ACGs



Goniocin (4)

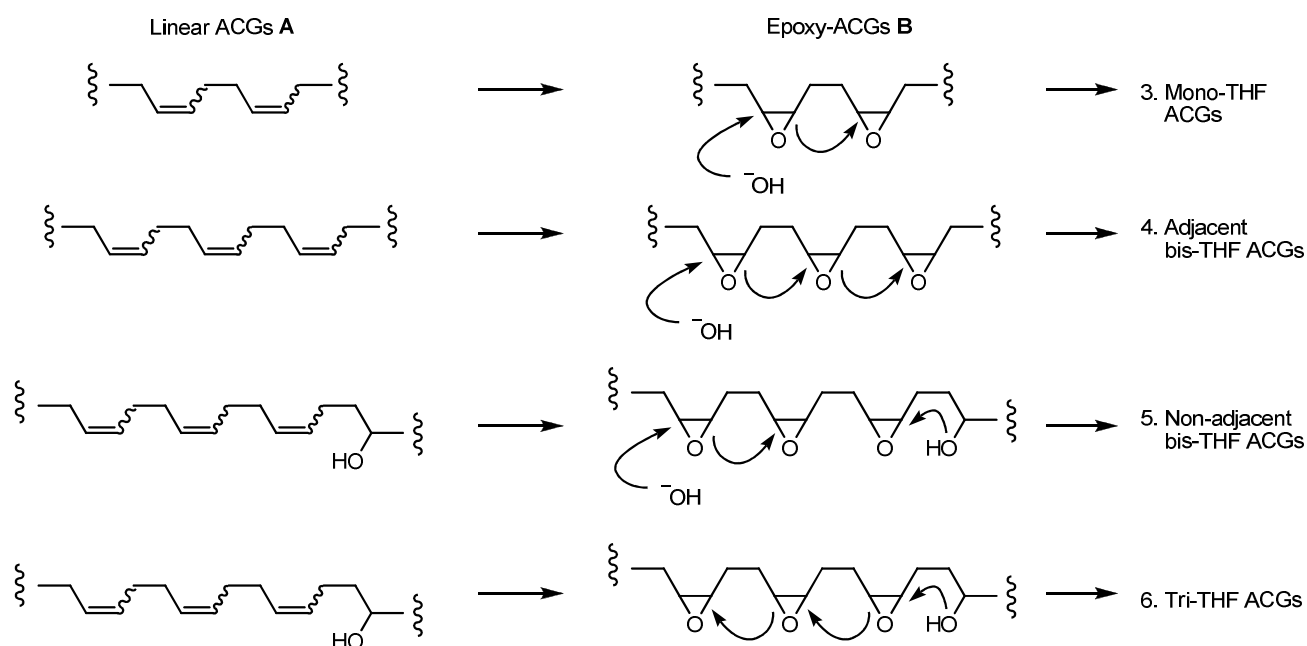
7. THP ACGs



Muconin

Figure3. アセトゲニン類の基本骨格

アセトゲニン類の生合成経路に関する系統的な研究は行われていないが、アセトゲニン類における THF 環は以下の様に生合成されていると考えられている(Scheme 1)^{1d}。まず、長鎖脂肪酸の末端に γ -ラクトン部分が導入されることにより生成する **Liner** アセトゲニン類 **A** の不飽和結合部分が酸化されて、エポキシアセトゲニン類 **B** が生成する。この **B** に対して、分子内の水酸基や水分子の付加が起こり、エポキシドの開環と THF 環の形成が繰り返されることによって THF 環が構築されると推測されている。



Scheme1. アセトゲニン類の生合成経路

2. 直結する二つの THF 環を有するアセトゲニン類(Adjacentbis-THFACGs) の合成例

上述の様にアセトゲニン類は多くの種類が存在するため、種々の類縁体を効率的に作り分けることができる合成経路が望まれる。種々のアセトゲニン類や類縁体の合成に適用できる経路の確立は、構造活性相関研究のための効率的な試料供給を可能にするので非常に有用である。

これまでに、アセトゲニン類の類縁体合成法が数多報告されているので、以下にその例を示す。特に、直結する二つの THF 環を有するアセトゲニン類(Adjacentbis-THFACGs) の合成例について述べる。これらは、アセトゲニン類の中でも二つの THF 環が直接結合した特異な構造をしており、その立体化学を制御した合成には大変興味を持たれるためである。更に、

アセトゲニン類の中でも数が多く、complex I に対する阻害活性が特に強いアセトゲニン (bullatacin, rolliniastatin-1) もこのグループに属しているため、重要な化合物群であると言える。

直結する二つの THF 環を有するアセトゲニン類は、THF 環や THF 環に隣接する水酸基の立体化学により、Figure 4 に示す八つのタイプに分けられる。Bis-THF 骨格部分に着目すると、*trans, trans* 型、*cis, cis* 型、*cis, trans* 型の 3 種に大別される。これら多くの類縁体を網羅的に合成するには、二つの THF 環を立体選択的に形成後、後から側鎖を導入する合成法が望ましい。

Adjacent bis-THF acetogenins

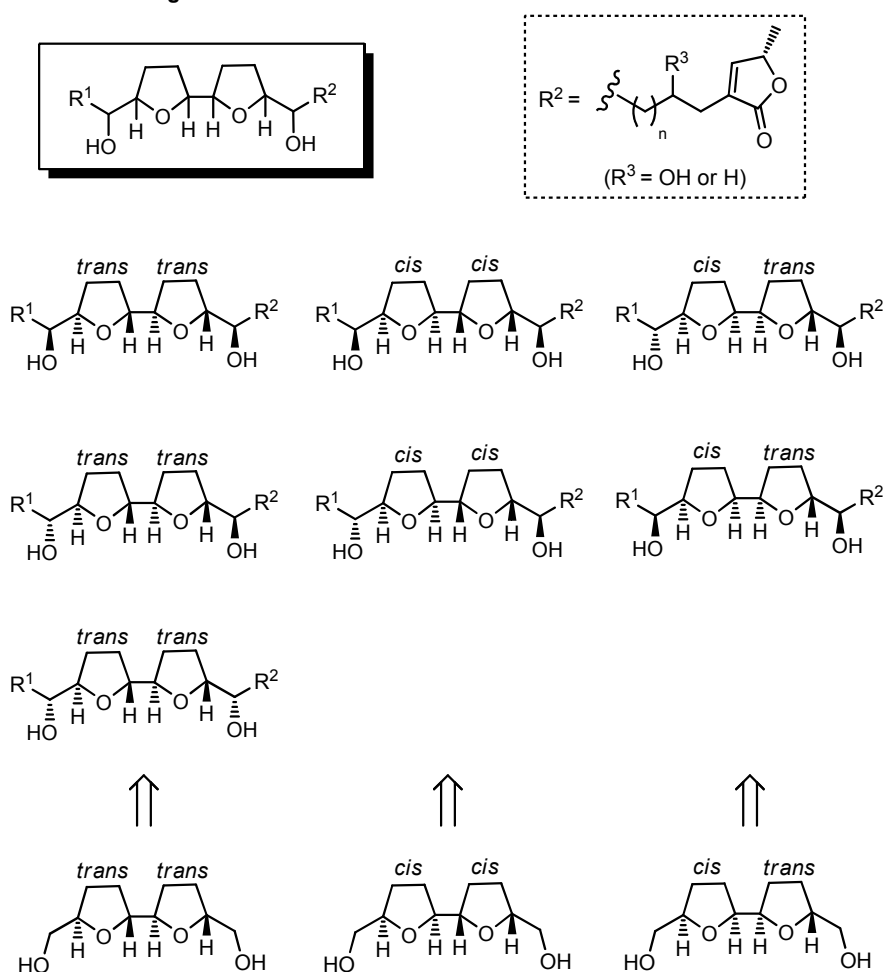
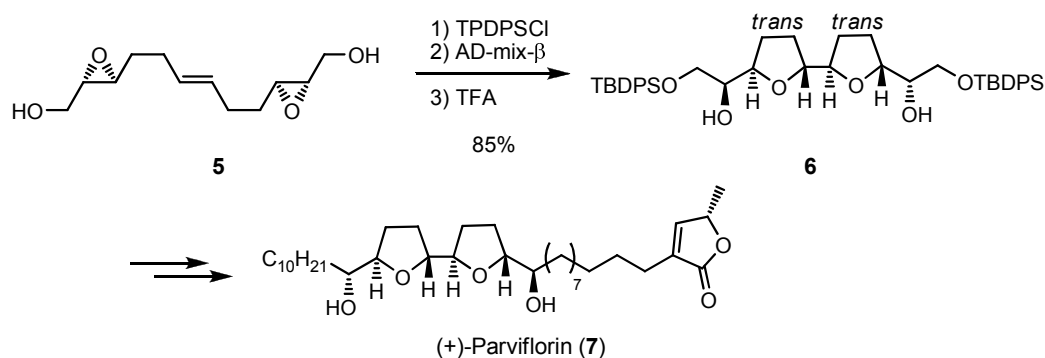


Figure4. Adjacent bis-THFACGs の構造

以下に、直結する二つの THF 環(THF 二量体)の立体選択的構築法と、それを用いたアセトゲニン類の合成研究を示す。

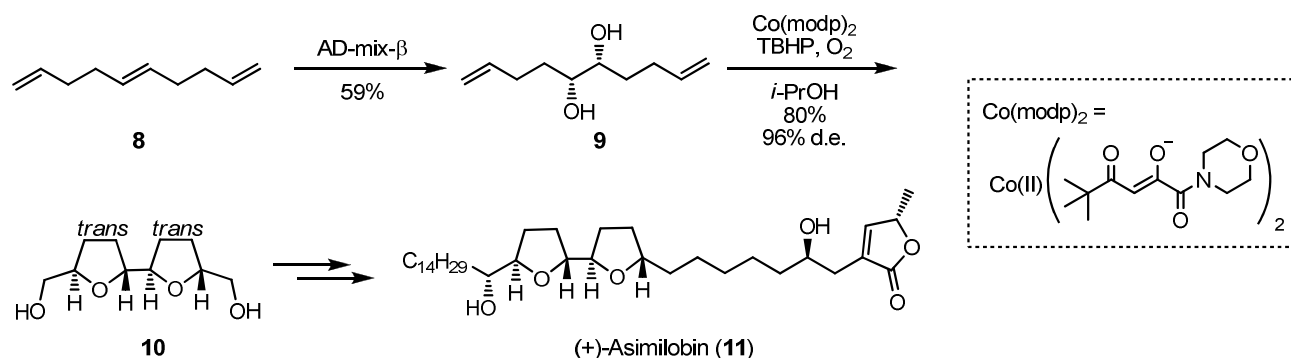
THF 二量体の形成手法として第一に、Scheme 1 の生合成仮説に基づいた、水酸基のエポ

キシドに対する分子内環化反応が挙げられる。Hoye らは、エポキシド **5** に対して Sharpless の不斉ジヒドロキシル化を行った後に、酸性条件下、エポキシドの開環を伴う分子内環化反応により、*trans, trans* 型 THF 二量体 **6** を単一異性体として得ている。この反応を利用して、(+)-parviflorin (**7**) の合成を達成している (Scheme2) ⁵。



Scheme2.Hoye らの合成

また、金属触媒によるオレフィンへのカルボエーテル化反応を用いる手法も報告されている。Shi らは Mukaiyama により報告された Co(modp)_2 ⁶ を用いて、光学活性なジエンジオール **9** から一挙に *trans, trans* 型 THF 二量体 **10** を高い立体選択性で構築している。さらに **10** から (+)-asimilobin (**11**) の合成を達成している (Scheme3) ⁷。



Scheme3.Shi らの合成

以上の様に、THF 二量体を立体選択的に構築する手法がいくつか知られているが、いずれも分子内の水酸基を足がかりとする環化反応を用いている。一方で **6** や **10** のような鍵中間体を、THF ユニットの立体選択的二量化により効率的に構築する手法はこれまでに報告されていない。

そこで著者は、THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成

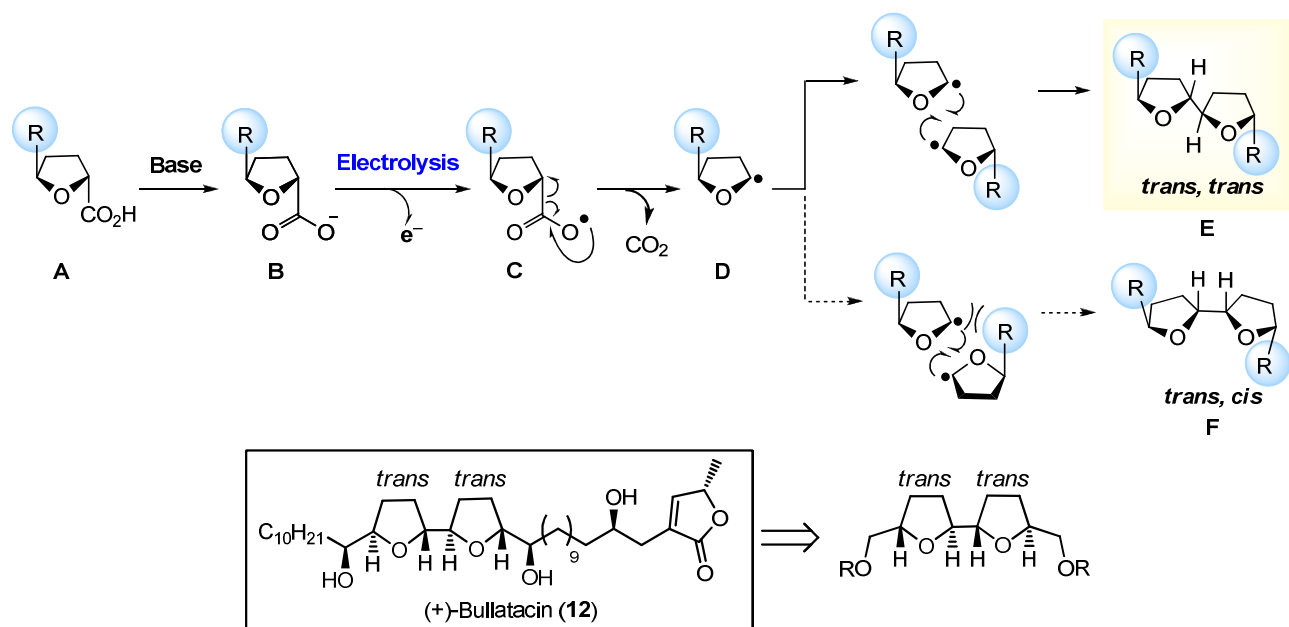
法を立案し、種々の検討を行うことにより、新たな THF 二量体の構築法の開発に着手した。

第一節ではその詳細について述べる。

第一節 THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成の検討

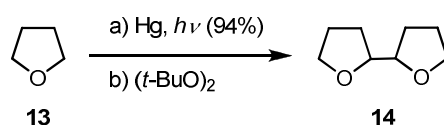
1. 序

まず、THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成の検討を行った。Scheme4 に示す様に、Kolbe 電解では、カルボン酸 **A** に塩基を作用させて生じるカルボキシラート **B** が一電子酸化され、さらに脱炭酸を起こして炭素ラジカル **D** が生成する。このラジカルが、置換基 **R** の立体障害が少ない方向から二量化すれば、*trans,trans* 型の THF 二量体 **E** が選択的に得られるのではないかと考えた。*trans,trans* 型の THF 二量体からは (+)-bullatacin(**12**)を始めとする種々のアセトゲニンが合成可能である(Scheme4)。



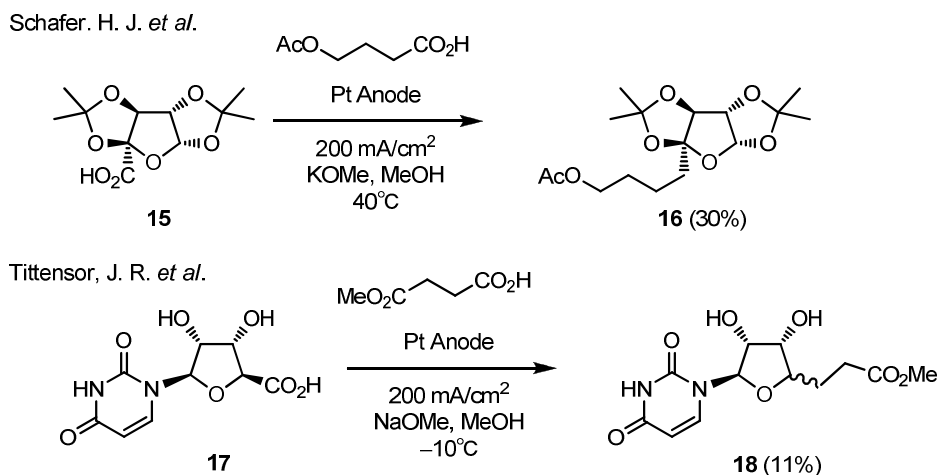
Scheme4. Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成の検討

これまでに、THF を二量化させる例としては以下の二例のみが報告されている。Scheme 5 に示すように、テトラヒドロフラン **13** に対して水銀存在下光照射を行う手法 ^{8a} や $(t\text{-BuO})_2$ を用いた手法 ^{8b} により、直接ラジカルを発生させて二量化反応を行い THF 二量体 **14** を得ている(Scheme 5)。



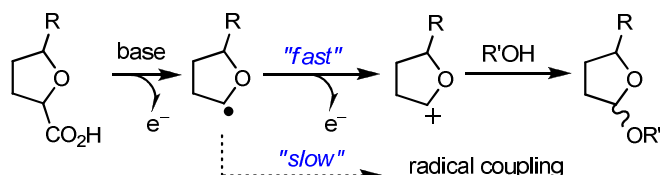
Scheme5. テトラヒドロフランの二量化反応

また、THF 環を有するカルボン酸と、直鎖カルボン酸をカップリングさせる Kolbe 電解反応については、二つの報告例が知られている (Scheme 6)⁹。しかしながら、カップリング体 **16** や **18** の収率は、30%、11%と低収率に留まっている。



Scheme6.THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応

低収率である原因として、酸素の α 位のラジカルはさらに酸化を受けやすくカチオンが生じやすいため、電解酸化時にラジカルカップリングよりもカチオン生成が優先し、溶媒や水などの求核剤からの求核攻撃を受けてしまうためであると考察されている (Scheme7)^{12a}。従って、著者が行おうとしている同一の THF カルボン酸同士の Kolbe 電解反応においても同様の問題が生じる可能性が考えられる。



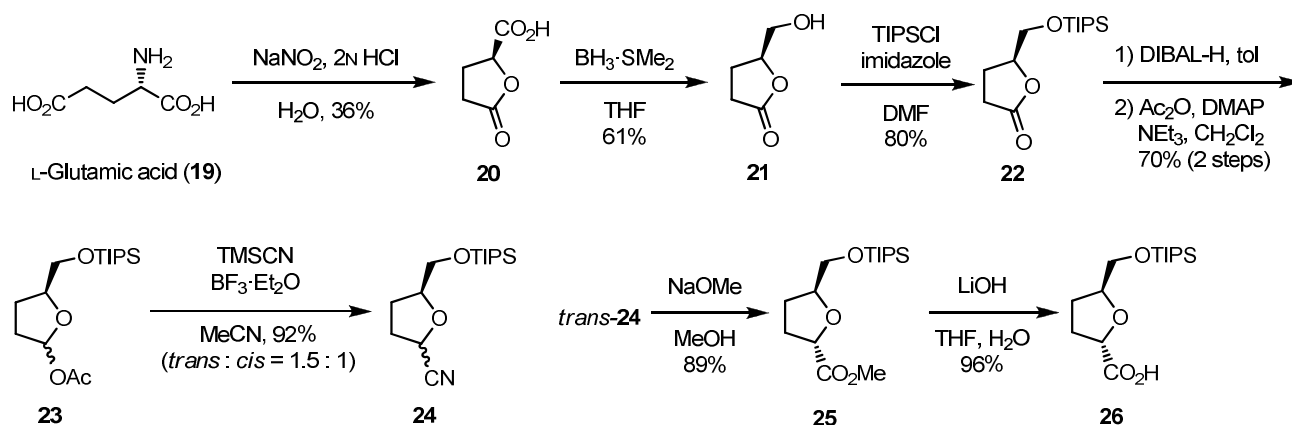
Scheme7.THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応における問題点

しかし、THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応自体の例が少なく、詳細な検討は報告されていないため、溶媒や塩基に関する検討の余地は残されていると考えた。

2. Kolbe 電解反応の基質となる THF 環を有するカルボン酸の調製

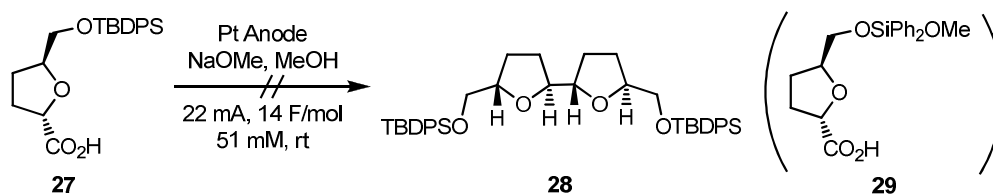
まず、文献情報を参考に Kolbe 電解反応の基質となる THF 環を有するカルボン酸 **26** を調製した (Scheme8)¹⁰。すなわち、L-グルタミン酸 **19** を亜硝酸ナトリウムで処理し、光学活性

なラクトンカルボン酸 **20** を得た。このカルボン酸部分を $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 錯体を用いて選択的に還元し、生じた水酸基を TIPS 基で保護して **22** とした。得られた **22** を DAIBAL-H で還元してラクトールとし、アセチル化によりアセテート **23** を得た。アセテート **23** に対して $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下 TMSCN を作用させて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離可能な *trans*-**24** と *cis*-**24** を 1.5:1 の割合で得た。*trans*-**24** を NaOMe で処理してメチルエステル **25** とした後、アルカリ加水分解によりカルボン酸 **26** へと導いた。天然のアセトゲニン類を合成するためには、D-グルタミン酸から導かれるカルボン酸(*ent*-**26**)を用いる必要があるが、Kolbe 電解反応の検討にはより安価な L-グルタミン酸 **19** から得られるカルボン酸 **26** を用いることとした。



Scheme8. カルボン酸 **26** の調製

ここでカルボン酸 **26** の水酸基の保護基として TIPS 基を用いたのは、立体障害の大きい保護基を用いることにより Kolbe 電解反応における立体選択性の向上を期待したためである。さらに嵩高い置換基である TBDPS 基を有するカルボン酸 **27** も Scheme8 と同様の方法により調製し、**27** を用いて Kolbe 電解反応を行ったが、望む THF 二量体 **28** は得られず、TBDPS 基の Si-*t*-Bu 結合が酸化的に開裂して溶媒である MeOH が付加した化合物 **29** のみが得られた (Scheme9)。そのため今回は保護基として TIPS 基を選択することとした。



Scheme9.TBDPS 基を有するカルボン酸 **27** の電解酸化反応

3.Kolbe 電解反応の検討

前節で調製したカルボン酸 **26** に対して Kolbe 電解反応を検討した。

Kolbe 電解反応では、電極上でラジカルが反応する確率を上げるために高い電流密度 ($100\sim 400\text{mA/cm}^2$) 下で反応を行うのが一般的である。また、誘電率が高く電気を流しやすい溶媒中で、塩基を作用させるという条件を用いるのが一般的である。さらに、炭素電極ではラジカルがカチオンに酸化される副反応が起きやすいが、白金電極ではこの様な副反応が起りにくいことが知られている¹¹。

以上を踏まえ、電極は白金とし、電流密度、溶媒、塩基について検討することとした。

まず、カルボン酸 **26** に対して電流密度に関する検討を行った。ここでは、電極として細い白金線を用いたため正確な電極面積は求められず、従って電流密度の値は得ることができなかった。そこで、電極面積を一定とし、反応液中の基質 **26** の濃度を変化させることにより電流量を調整しながら (3、1.5、0.8、0.2mA)、電解酸化反応を行った。検討の結果、いずれの場合もアセタール **31a~c** が生成するのみで、望む THF 二量体 **30** は得られなかった (Scheme10, Table1)。

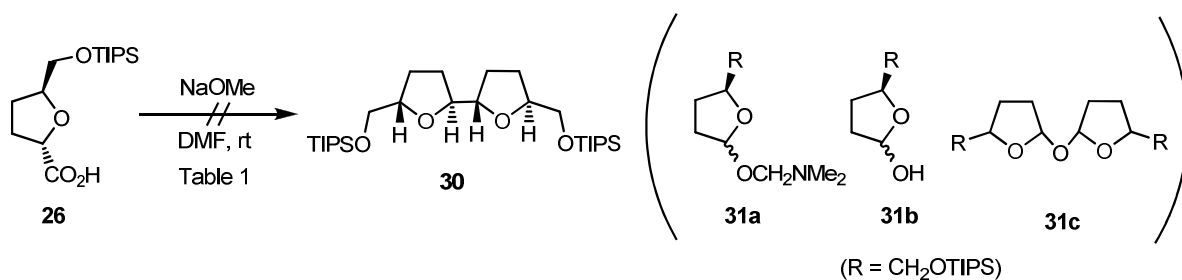
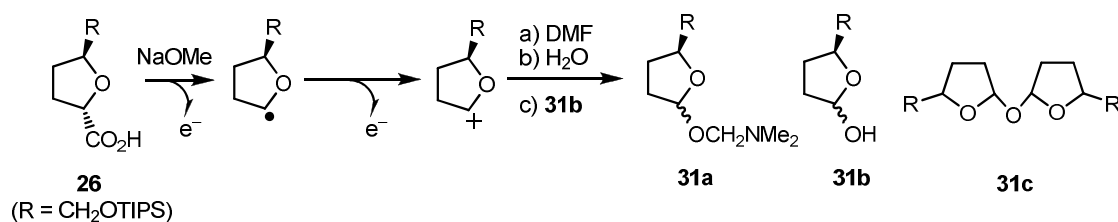


Table 1

entry	conc. (M) of 26	current (mA)	result
1	2	3	31a~c
2	1	1.5	31a~c
3	0.4	0.8	31a~c
4	0.04	0.2	31a~c

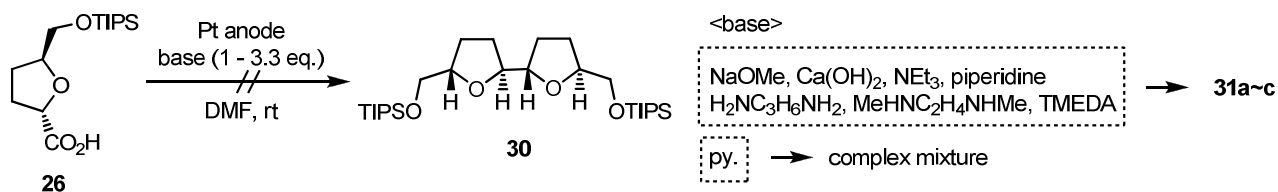
Scheme10. 電流密度の検討

当初懸念したように酸素の α 位のラジカルはさらに酸化されやすく、その結果カルボン酸 **26** が二電子酸化されて生じたカチオンに、溶媒である DMF、水、及びヘミアセタール **31b** が求核攻撃することにより、**31a~c** が生じたものと考えられる(Scheme11)。



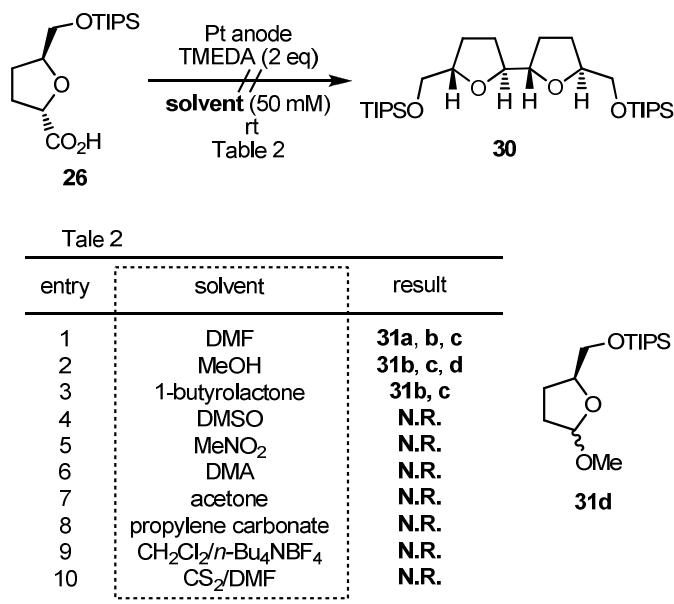
Scheme11. アセタール **31** の推定生成機構

続いて塩基の検討を行った(Scheme12)。様々なタイプの塩基を検討しようと考え、まず無機塩としては、Kolbe 電解反応に一般的に用いられている NaOMe に加えて、Ca(OH)₂ も検討した。また、アミンについても、三級アミンとして NEt₃、環状アミンとしてピペリジン、芳香族アミンとしてピリジンを検討した。また、ジアミンとしてヘキサメチレンジアミン、*N,N'*-ジメチルエチレンジアミン、テトラメチレンジアミン(TMEDA)も検討した。しかし、ピリジンを用いた場合は複雑な混合物を与え、それ以外の塩基を用いた場合にはこれまでと同様にアセタール **31a~c** を与えるのみであり、THF 二量体 **30** は得られなかった。また、塩基の当量を変えても同様の結果だった。



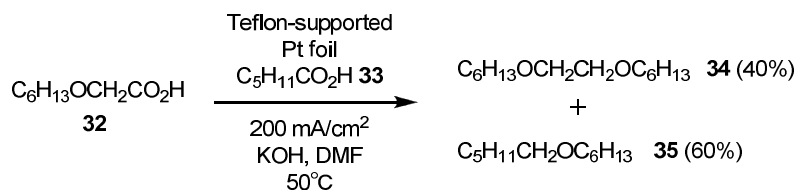
Scheme12. 塩基の検討

続いて溶媒を検討した(Scheme13, Table2)。誘電率の高い溶媒(Entry1~8)に加えて、塩化メチレン(Entry9) や二硫化炭素(Entry10) の様な誘電率の低い溶媒も検討し、反応性の違いを調べた。塩化メチレンを用いた場合は、電流が流れにくかったため支持電解質として $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ を添加した(Entry9)。しかし、アセタール **31**(Entry1~3) が得られるか、原料が回収されるのみであり(Entry4~10)、THF 二量体 **30** は得られなかった。



Scheme 13. 溶媒の検討

一方、Schäfer らは、 α -アルコキシカルボン酸 **32** に対して基質と酸化電位の近い脂肪酸 **33** を添加して電解酸化反応を行うとカチオン生成に比べてラジカルカップリングが優先し、ホモカップリング体 **34** とヘテロカップリング体 **35** がそれぞれ 40%、60%の収率で生成することを報告している(Scheme14)¹²。



Scheme 14. α -アルコキシカルボン酸 **32** の Kolbe 電解反応

そこで、Schäfer らの例を参考に、カルボン酸 **26** に対して別のカルボン酸を添加する検討を行った(Scheme15, Table3) 。すると、多くの場合はこれまでと同様にアセタール **31a~c** が得られるのみであったが(Entry2~7)、酢酸を用いた場合は酢酸由来のメチルラジカルとカップリングしたメチル体 **36** が痕跡量得られた(Entry 1)。しかし、望むホモカップリング体 **30** は全く得られなかった。

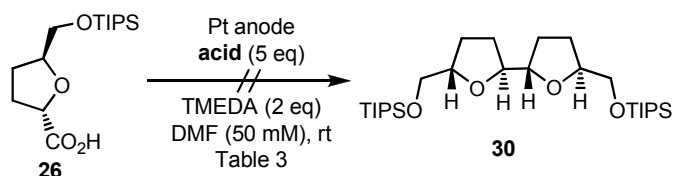
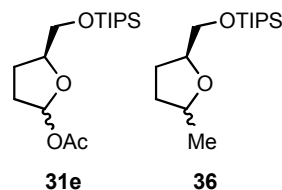


Table 3

entry	acid	current (mA)	result
1	AcOH	4	31b, e, 36 (trace)
2	tetrahydro-2-furoic acid	3	31a, b, c
3	(COOH) ₂	1	31a, b, c
4	C ₆ H ₁₁ CH ₂ COOH	2	31a, b, c
5	C ₅ H ₉ CH ₂ COOH	3	31a, b, c
6	^t BuCOOH	2.4	31a, b, c
7	C ₆ H ₁₁ COOH	1	31a, b, c
8	Cl ₂ CHCOOH	6	N.R.



Scheme 15. 酸の検討

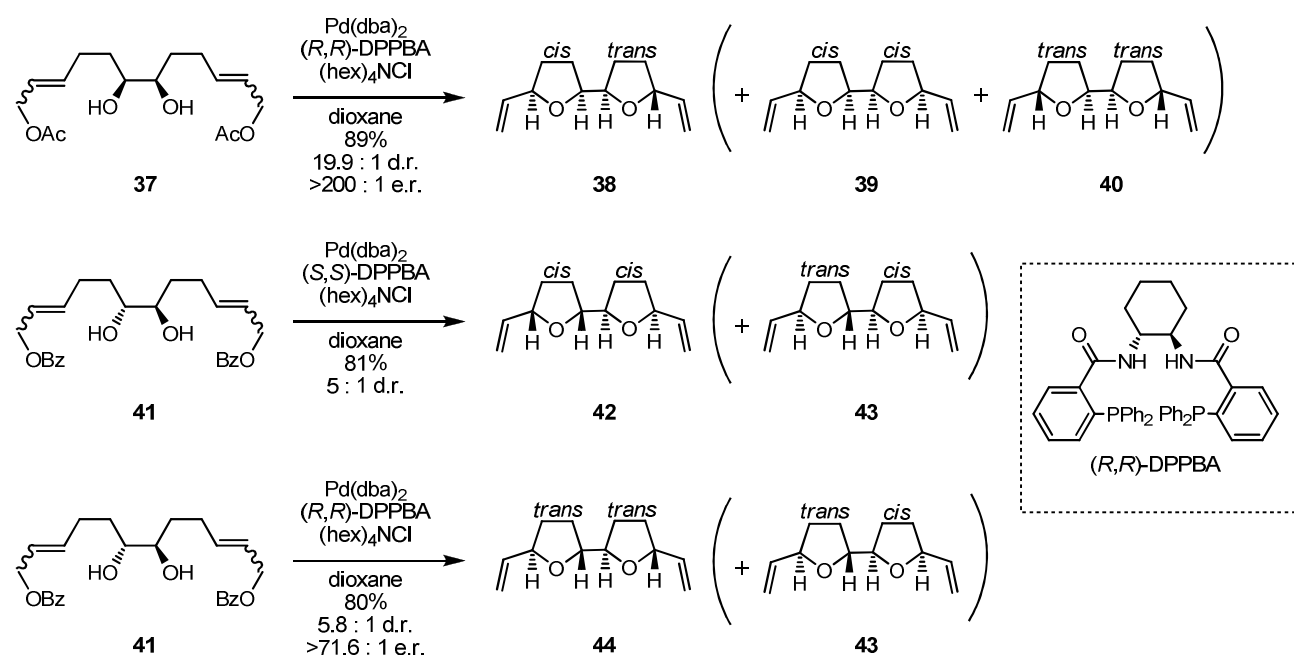
以上の様にカルボン酸 **26** の二量化反応に対して電流密度、溶媒、塩基、酸の添加に関する検討を行ったが、電解酸化時にカチオンの生成を抑え、ラジカルカップリングを優先して進行させる条件を見出すことはできなかった。

そこで、異なるアプローチにより THF 二量体を構築しようと考えた。第二節でその詳細について述べる。

第二節 ジヒドロフラン二量体の立体選択的水素添加反応による THF 二量体の合成の検討

1. 序

Burke らは、不斉配位子を有する Pd 触媒を用いたジオール **37** や **41** の環化反応により、種々の立体化学を有する THF 二量体を合成している。基質や不斉配位子の立体化学の違いにより、*cis, trans* 型、*cis, cis* 型、*trans, trans* 型 THF 二量体 **38**、**42**、**44** をそれぞれ 19:1、5:1、5.8:1 のジアステレオ選択性で作り分けることも可能である(Scheme16) ^{13a}。本手法を用いて、(+)-uvaricin(**1**)(Figure2) の形式全合成も達成している ^{13b}。

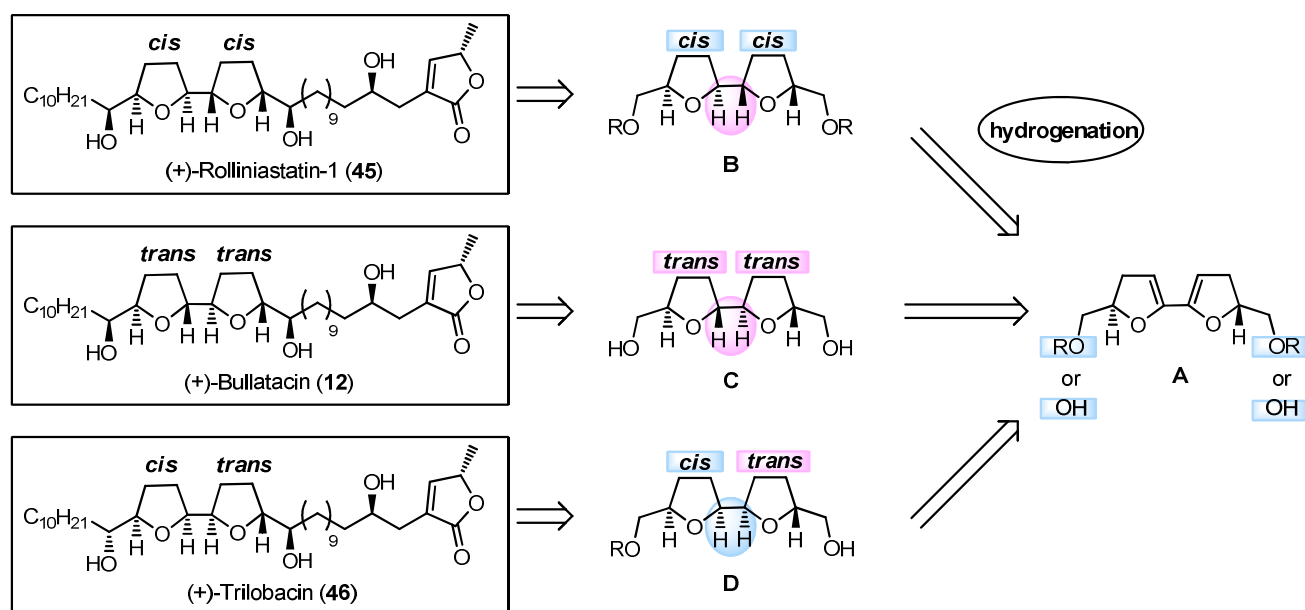


Scheme16.Burke らの合成研究

上記の方法では生成物である THF 二量体の立体化学は、基質の中央にある 2 つの水酸基の立体化学に依存している。これに対し、同一の前駆体から *cis, trans*、*cis, cis*、*trans, trans* の三つの THF 二量体のジアステレオマーを作り分けることができれば、さらに簡便かつ効率的な THF 二量体の立体選択的構築法となりうる。そこで筆者は、ジヒドロフラン二量体の二重結合の立体選択的還元反応を用いる手法を考案した。

すなわち、Scheme17 に示す様なジヒドロフランの二量体 **A** に対して、側鎖のアルコキシ基に対する立体障害を避ける方向から水素添加反応を行えば *cis, cis* 型 THF 二量体 **B** が、水酸基からの隣接基関与を受ける方向から水素添加反応を行えば *trans, trans* 型 THF 二量体 **C**

が選択的に得られることが期待される。さらに、一方は側鎖のアルコキシ基の立体障害を利用し、一方は水酸基からの隣接基関与を利用することにより、*cis,trans* 型 THF 二量体 **D** も得られることが期待される。つまりこの方法を用いれば、同一の前駆体から種々の立体化学を有する THF 二量体を作り分けることができると考えられる。得られた *cis,cis* 型、*trans,trans* 型、*cis,trans* 型の 3 種類の THF 二量体は、各立体化学を有するアセトゲニン類へと誘導可能であるため、本法は種々の立体化学を有するアセトゲニン類の効率的合成法となりうると考えた。



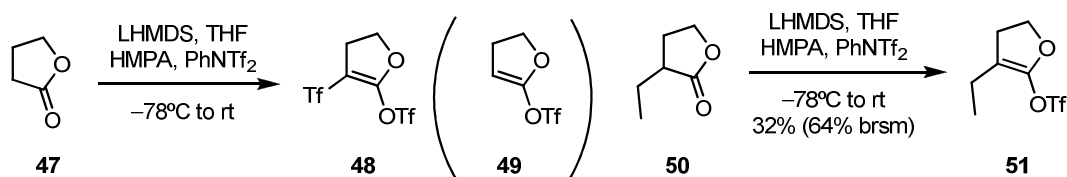
Scheme 17. ジヒドロフラン二量体の立体選択的水素添加反応による THF 二量体の合成

2. ジヒドロフラン二量体の調製

鍵反応である水素添加反応の基質であるジヒドロフラン二量体を調製するため、まず、第一節で合成した TIPS 基を有する光学活性なラクトン **22** からトリフラートを導く検討を行った。

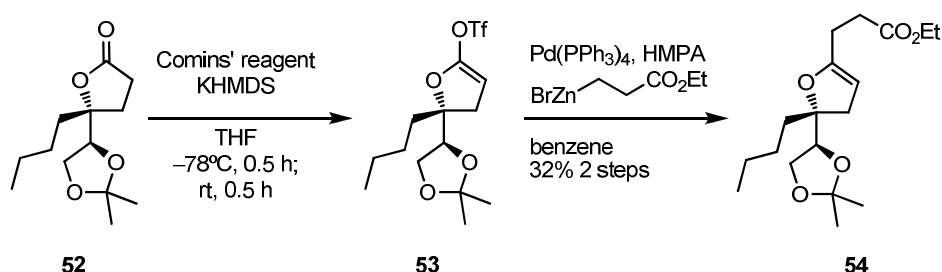
γ -ブチロラクトンをトリフラートへと変換する例は少なく、以下の二例が知られている。Murai らは、無置換のラクトンに対して LDA と PhNTf_2 を作用させると、トリフルオロメタンスルホン基が二か所に導入された化合物 **48** のみが生成し、トリフラート **49** は全く得られないことを報告している。 α 位にエチル基を有するラクトン **50** を用いた場合は、望むト

リフラート **51** が得られたが 32%と低収率であった(Scheme18) ^{14a}。



Scheme18. Murai らの例

Sodeoka らは、 γ -ブチロラクトン **52** に対して KHMDS と Comins 試薬を用いることによりトリフラート **53** を合成している。得られたトリフラートが不安定であるため、精製を行わずにそのまま Pd カップリングに用いており、二段階収率 32%でカップリング体 **54** を得ている(Scheme19) ^{14b}。



Scheme19.Sodeoka らの例

そこで、Sodeoka らの条件を参考に塩基として KHMDS を 5 当量、トリフラート化剤として Comins 試薬を 5 当量用いることとした。添加剤の有無や種類、試薬の滴下方法について検討した結果を Scheme20, Table4 に示す。Entry1~3 では、添加剤を加えない場合(Entry1)と添加剤として TMEDA(Entry2) や HMPA(Entry3) を加える場合を検討した。トリフラート **55** の収率はそれぞれ 35%、21%、48%であり、HMPA を加えた場合が最も良い結果を与えることがわかった。また、試薬の滴下方法として、X:原料と Comins 試薬の THF 溶液に KHMDS を適下する場合 (Entry3) 、Y:原料の THF 溶液に KHMDS を適下後、Comins 試薬を加える場合(Entry4) 、Z:KHMDS の THF 溶液に原料と Comins 試薬を順次加える場合(Entry5) を検討した。添加剤として HMPA を用いている Entry3 と 4 を比較すると、収率はそれぞれ 48%、21%であり、Y よりも X の方が良い結果であった。また、添加剤として TMEDA を用いた Entry2 と 5 を比較すると、収率はそれぞれ 21%、17%であり、Z よりも X の方が良い結果であった。以上より、HMPA を添加し X の方法を用いて試薬を加える Entry3 の条件が最も

良い結果を与えることがわかった。またさらなる検討で、KHMDs と Comins 試薬をそれぞれ 5 当量用いた場合と、3 当量用いた場合とでは収率が変化しないこと、また保護基として TIPS 基を有するラク톤ではなく TBDPS 基を用いた場合でも収率に変化が無いことを確認している。一方、Entry6 に示すように、塩基として LDA を使用するとトリフラート **55** は得られず、原料を回収すると共に SiO₂ に対して不安定な未同定の副生成物を与えるのみであった。

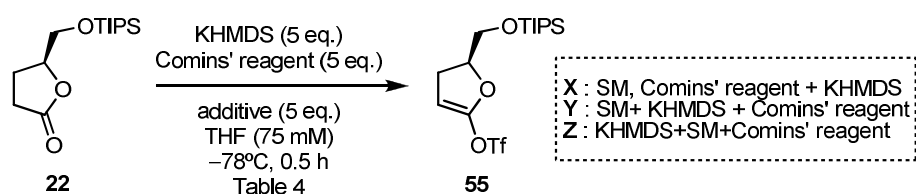
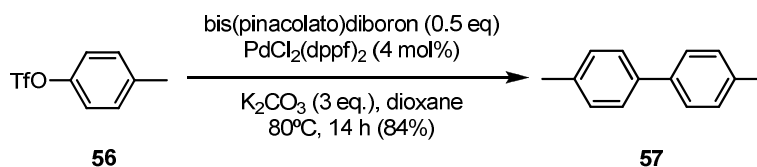


Table 4

entry	base	additive	method	result
1	KHMDs		X	35%
2	KHMDs	TMEDA	X	21%
3	KHMDs	HMPA	X	48%
4	KHMDs	HMPA	Y	21 % (SM 8%)
5	KHMDs	TMEDA	Z	17%
6	LDA		X	SM (53%) + byproduct

Scheme20. トリフラート **55** の合成検討

次に、トリフラート **55** からジヒドロフラン二量体を得る検討を行った。Bräse らはアリールトリフラート **56** に対して bis(pinacolato)diboron を用いることにより、系中でアリールボロン酸を発生させ、これとトリフラート **56** とのカップリング反応を行うことによりホモカップリング体 **57** を得ている (Scheme21) ¹⁵。



Scheme21.Bräse らの例

この情報を参考に、トリフラート **55** に対して bis(pinacolato)diboron を用いてジヒドロフラン二量体 **58** を得る検討を行った (Scheme22, Table 5)。Entry1 では Bräse らの例を参考に、溶媒として dioxane、触媒として PdCl₂(dppf)を用いたところ、望むジヒドロフラン二量体 **58**

が生成した。しかし、トリフラート **55** の加水分解物であるラクトン **22** と、ジヒドロフラン二量体 **58** と分離困難な副生成物 **X**(構造未決定)も、同程度得られてしまった。そこで、溶媒として DME とトルエンを検討したところ、Entry 1 と同様に、ジヒドロフラン二量体 **58** と共にラクトン **22** と副生成物 **X** が得られてしまった(Entry 2,3)。また、反応性の高い $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos の触媒系を用いた場合には(Entry4)¹⁶、副生成物 **X** の生成を抑えることができたが、ジヒドロフラン二量体 **58** の収率は 10%と低収率であった。Entry1~4 では温度条件について室温のみしか検討していないが、次にジスタナンを用いる条件を検討することにした。

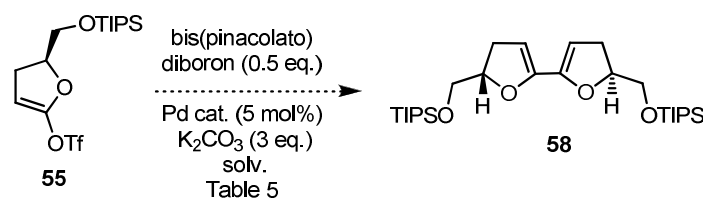


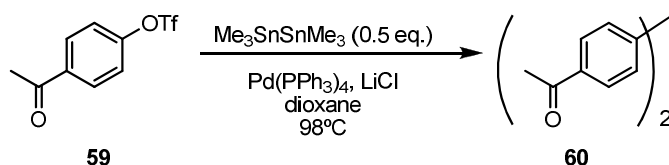
Table 5

entry	solv.	cat.	conc. (mM)	temp (°C)	result
1	dioxane	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	160	rt	22 : 58 : X (1.3 : 1 : 1)
2	DME	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	110	rt	22 : 58 : X (3.2 : 1 : 1)
3	toluene	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	120	rt	22 : 58 : X (1.6 : 1 : 0.6)
4	dioxane	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos	100	rt	22 : 58 (10%) (1.4 : 1)

*X: LRMS-ESI (*m/z*) 567.4 (cf. *m/z* of **58**: 510.4)

Scheme22. Bis(pinacolato)diboron を用いたトリフラート **55** の二量化の検討

ジスタナンを用いたホモカップリングの一例として、Still らによって報告されている手法を示す(Scheme24)。すなわち、アリールトリフラート **59** に対してヘキサメチルジスタナン存在下、Pd を作用させることにより、系中で発生したアリールスタナンとトリフラート **59** とのカップリング反応を進行させホモカップリング体 **60** を得ている (Scheme23)¹⁷。



Scheme23. Still らの例

この報告を参考に、ヘキサメチルジスタナンを用いたトリフラートのホモカップリング反

応を検討した(Scheme24,Table6) 。なお本検討より TBDPS 基を有する *ent*-**61** を用いて検討を行った。これは、鍵反応である水素添加反応を行う際には、ジヒドロフラン二量体の保護基として TIPS 基よりも嵩高い TBDPS 基を用いた方が、立体選択性が向上すると考えたためである。また、天然のアセトゲニン類を合成するためには、D-グルタミン酸から導かれるトリフラート **61** を用いる必要があるが、ジヒドロフラン二量体の合成の検討にはより安価な L-グルタミン酸から得られるトリフラート *ent*-**61** を用いた。

Still らの条件に習い、溶媒はジオキサンに固定して触媒系を検討した。Pd(PPh₃)₄ を用いた場合は 60℃まで加熱すると反応が進行したものの、分解反応のみが進行した(Entry1)。
PdCl₂(dppf)の場合は 50℃まで加熱すると、分解反応が進行するものの痕跡量の *ent*-**62** を得ることに成功した(Entry2)。また、Pd₂(dba)₃,Xantphos(Entry3) を用いた場合は 70℃まで加熱したが反応が進行しなかった。これに対し、Pd₂(dba)₃、(2-furyl)₃P を用いる触媒系を検討したところ、室温で反応が速やかに進行しジヒドロフラン二量体 *ent*-**62** を 51%で得ることに成功した (Entry4) ¹⁸。また、ヘキサメチルジスタナンを過剰量(1 当量)用いることで、収率を 60%にまで向上させることができた (Entry5) 。

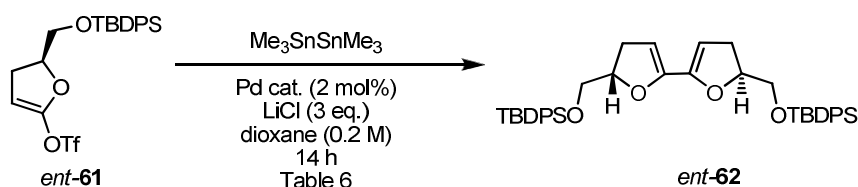


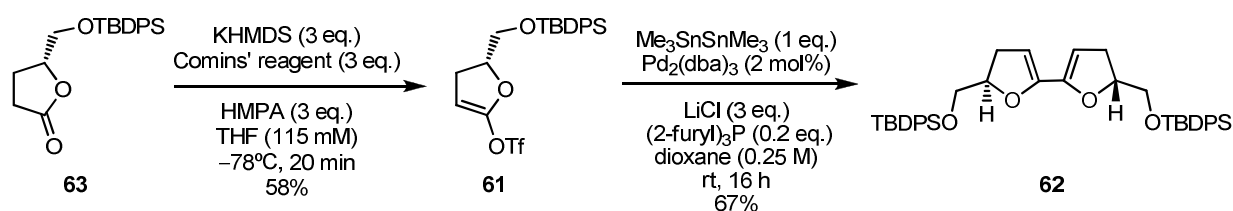
Table 6

entry	cat.	(Me ₃ Sn) ₂ (eq.)	temp (°C)	result
1	Pd(PPh ₃) ₄	0.5	60	decomp.
2	PdCl ₂ (dppf)	0.5	50	trace
3	Pd ₂ (dba) ₃ , Xantphos	0.5	70	N.R.
4	Pd ₂ (dba) ₃ , (2-furyl) ₃ P	0.5	rt	51%
5	Pd ₂ (dba) ₃ , (2-furyl) ₃ P	1	rt	60%

Scheme24. ジスタナンを用いたトリフラート *ent*-**61** の二量化の検討

Scheme25 にジヒドロフラン二量体 **62** の合成についてまとめる。すなわち、KHMDS と HMPA を用いることにより、ラクトン **63** を収率 58%でトリフラート **61** へと変換し、**61** に対してジスタナンを用いた Pd カップリングを行うことにより収率 67%でジヒドロフラン二

量体 **62** を合成した。



Scheme25. ジヒドロフラン二量体 **62** の調製

なおトリフラート **61** は TIPS 保護された **55** より高収率で得られ、単離可能ではあるものの、不安定な化合物であるため直ちに次の反応に用いる必要があり、ジヒドロフラン二量体 **62** は比較的不安定であるという知見も併せて得られた。

3. ジヒドロフラン二量体の立体選択的水素添加反応による THF 二量体の合成の検討

前述の通り、トリフラート **61** は特に不安定な化合物であり、要時調製が必須である。また、ジヒドロフラン二量体 **62** も数日のうちに使用しないと純度が下がってしまう。このような操作上の都合から、本反応の検討は全て少量で行っており、反応濃度・触媒量を正確に統一することが困難であった。

そこでまず、立体選択性が発現するおおよその条件を見出すことを第一義とし検討を行った。生成したジアステレオマーの比率は、粗生成物の ^1H NMR 又は GC 分析により決定した。なお正確な収率に関しては立体選択性が発現することが明らかとなった時点で、単離収率として算出することとした。

① *cis, cis* 型 THF 二量体の立体選択的合成の検討

まず、側鎖のシロキシメチル基に対する立体障害を避ける方向から水素添加反応を進行させることにより、*cis, cis* 型 THF 二量体の立体選択的な合成を試みた。そこで、一般的に水素添加反応に用いられる種々の触媒を検討した(Scheme26, Table7)。検討にはより安価な原料から合成することができるジヒドロフラン二量体 **62** の鏡像異性体 *ent*-**62** を用いた。

Pd/C を用いた場合には、酢酸エチルとヘキサンいずれの溶媒を用いた場合にも、*cis, cis*

体 *ent*-**64** と *cis, trans* 体 **65** が主生成物として得られたが、これらと分離困難な副生成物が生じた(Entry1,2)。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいても、*ent*-**64**、**65** と副生成物のピークが重なってしまったため、*ent*-**64** と **65** の正確な生成比は求められなかった。また、ベンゼン中 $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ を用いた場合には反応が進行せず(Entry 3)、酢酸エチル中 PtO_2 を用いた場合には *cis, cis* 体 *ent*-**64** と *cis, trans* 体 **65** が 1.4:1 の比で生成し、満足できる選択性ではなかった(Entry4)。また、酢酸エチル中 Pd(OH)_2 を用いた場合には、複雑な混合物を与えた(Entry 5)。しかし、酢酸エチル中 $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ を用いたところ、*cis, cis* 体 *ent*-**64** と *cis, trans* 体 **65** が約 6:1 で生成し、良い選択性で *cis, cis* 体 *ent*-**64** を与えることがわかった(Entry6)。Entry6 については *cis, cis* 体 *ent*-**64** が選択的に得られたので収率を求めたところ、59%とまずまずの収率で得られることがわかった。

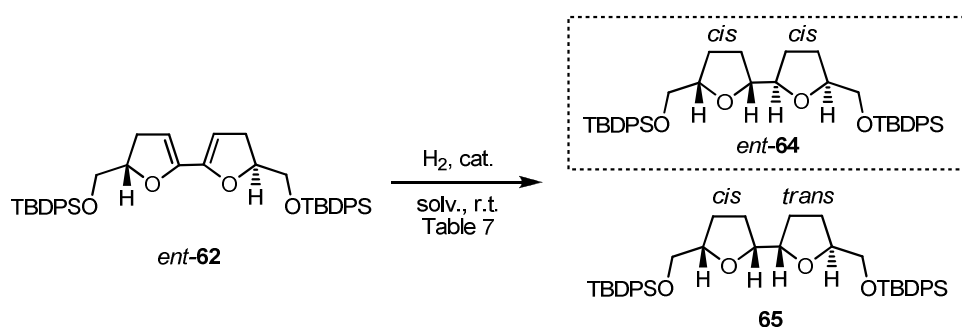


Table 7

entry	cat.	cat. (mol%)	sol.	conc. (mM)	time (h)	result
1	Pd/C	0.9	EtOAc	58	3	mixture (<i>ent</i> - 64 , 65 major)
2	Pd/C	1.8	hexane	19	23.5	mixture (<i>ent</i> - 64 , 65 major)
3	$\text{RhCl(PPh}_3)_3$	7.5	benzene	32	24	N.R.
4	PtO_2	99	EtOAc	14	17.3	<i>ent</i> - 64 : 65 (ca. 1.4 : 1)*
5	Pd(OH)_2	26	EtOAc	27	20	complex mixture
6	$\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$	20	EtOAc	69	6.7	<i>ent</i> - 64 (59%), 65 (10%)

*Determined by $^1\text{H NMR}$

Scheme26. *cis, cis* 型 THF 二量体の立体選択的合成の検討

以上の検討より、ジヒドロフラン二量体 *ent*-**62** に対して種々の触媒を用いて水素添加反応を行うと、 $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ を用いた場合にはシロキシメチル基の立体障害を避ける方向から水素添加が進行し *cis, cis* 体 *ent*-**64** を選択的に与えることを見出した。この検討に関して $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ のみが良い結果を与えた理由については、今のところ考察できていない。

② *trans, trans* 型の THF 二量体の立体選択的合成の検討

次に、ジヒドロフラン二量体 **62** の TBDPS 基を除去したジオール **66** を調製し、*trans, trans* 型の THF 二量体の立体選択的な合成を試みた。すなわち、ジオール **66** に対してヒドロキシメチル基からの隣接基関与を受ける方向から水素添加反応を行おうとする戦略である (Scheme27, Table8)。

触媒として、Ir(COD)(Py)(PCy)₃PF₆ (Crabtree 触媒) (Entry 1-3) や、Rh(NBD)(diphos-4)BF₄ (Entry 4,5) の様なカチオン性触媒を用いた。これらの触媒は、反応点の近傍に存在する配位性官能基が触媒に配位してから水素移動が起こるので、配位性官能基と同じ側からの選択的な水素添加が進行することが知られている。Entry 1 では、Crabtree 触媒を 16 mol %用いて、塩化メチレン中で反応を行ったところ、*trans, trans* 体 **10** と *cis,trans* 体 **67** が 1:1.3 の比で得られた。溶媒を THF とした場合 (Entry 2) も Entry 1 と同様の結果を与えた。また、溶媒としてトルエンを用いた場合には、THF 二量体 **10** 及び **67** は生成せず、未同定化合物 **X** を与えるのみであった (Entry 3)。Rh 触媒を用いた場合も THF 二量体 **10** 及び **67** は得られなかった (Entry 4, 5)。

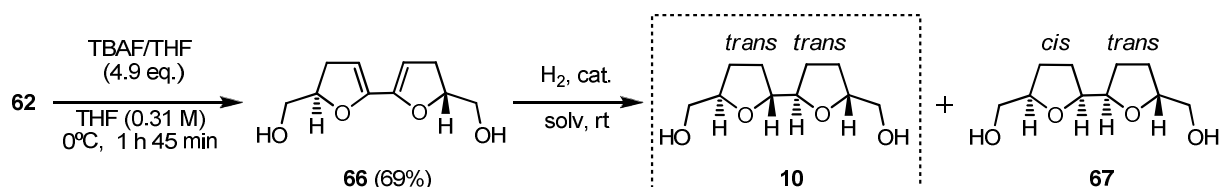


Table 8

entry	cat.	cat. (mol%)	solv.	conc. (mM)	time (h)	result
1	Ir(COD)(Py)(PCy) ₃ PF ₆	16	CH ₂ Cl ₂	42	14	10 : 67 = 1 : 1.3 ^a
2	Ir(COD)(Py)(PCy) ₃ PF ₆	10	THF	82	2	10 : 67 = ca. 1 : 1.3 ^a
3	Ir(COD)(Py)(PCy) ₃ PF ₆	19	toluene	55	18	unknown X ^b
4	Rh(NBD)(diphos-4)BF ₄	20	CH ₂ Cl ₂	65	17	unknown Y ^b
5	Rh(NBD)(diphos-4)BF ₄	21	THF	38	14	decomp.

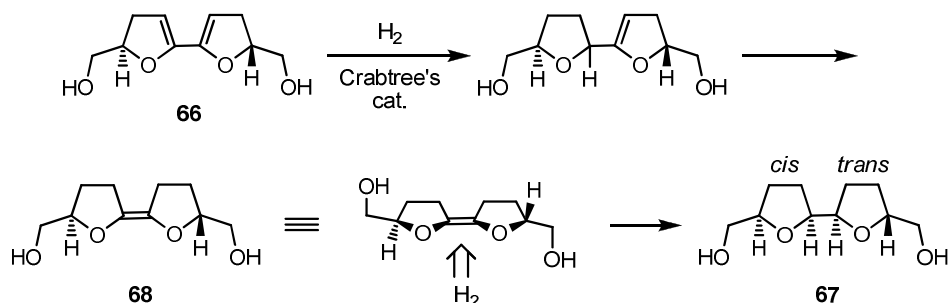
^a Determined by ¹H NMR.

^b LRMS-ESI (*m/z*) 239.0 (cf. *m/z* of **10**: 202.1)

Scheme27. カチオン性触媒を用いた *trans, trans* 型の THF 二量体の立体選択的合成の検討

Crabtree 触媒を用いた場合に、予想に反し *cis,trans* 体 **67** が *trans,trans* 体 **10** と同程度の割合で得られる理由について以下の様に考察した (Scheme28)。すなわち、ジオール **66** に対して一段階目の水素添加反応が進行したのち、残った二重結合が Crabtree 触媒の作用で異性化

して四置換オレフィンと **68** となり、これに対して二段階目の水素添加反応が起こることにより *cis,trans* 体 **67** が生成したのではないかと考えている。



Scheme28. *cis,trans* 体 **67** の推定生成機構

そこで、Scheme28 の様な二重結合の異性化反応を抑制し *trans,trans* 体 **10** の選択性を高めるために様々な触媒を網羅的に検討しようと考え、不均一系触媒についても検討を行うこととした (Scheme29, Table9) 。不均一系触媒についても、配位性官能基が触媒に配位することにより、配位性官能基と同じ側から水素添加反応が進行する可能性があることが知られている。均一系触媒よりも選択性、再現性に乏しいことが多いが、条件を最適化することにより十分な選択性を得られることもある。

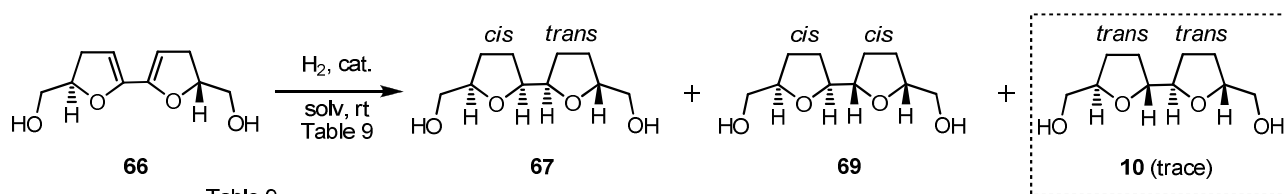


Table 9

entry	cat.	cat. (eq.)	solv.	conc. (mM)	time (h)	result
1	Pd(OH) ₂ / C	0.85	EtOAc	34	5	complex mixture
2	Pd/C	0.33	EtOAc	58	1	67 : 68 = 1 : 2.2*
3	Pd/C	0.34	EtOH	59	1	67 : 68 = 1 : 2.2*
4	Rh/Al ₂ O ₃	0.17	EtOAc	48	2	67 : 68 = 1 : 4.7*
5	PtO ₂	2.4	EtOAc, EtOH	20	1.5	67 : 68 = 1 : 0.9
6	Raney-Ni	—	EtOH	18	15 min	67 : 68 = 1 : 2.1

*Determined by GC analysis.

Scheme29. 不均一系触媒を用いた *trans,trans* 型の THF 二量体の立体選択的合成の検討

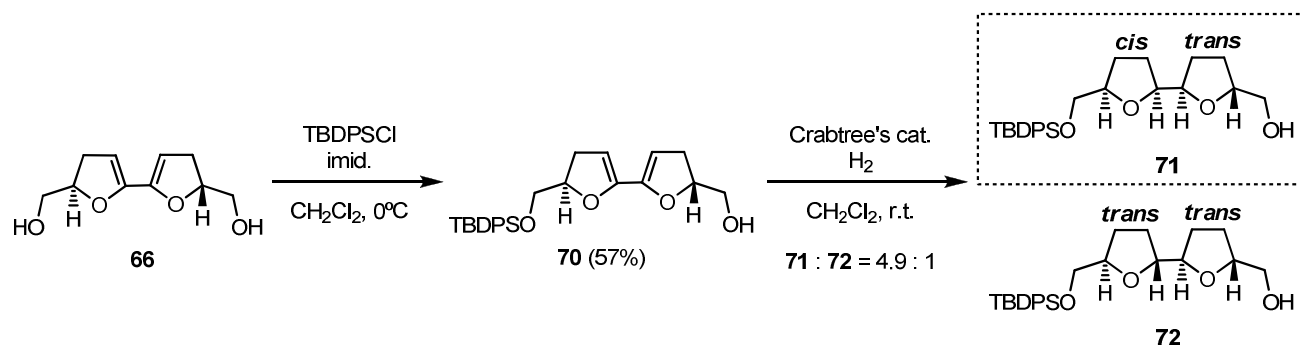
ジオール **66** に対して種々の不均一触媒を用いた水素添加反応を検討した結果、Pd(OH)₂ を用いた場合は複雑な混合物を与えたが (Entry1) 、Pd/C、Rh/Al₂O₃、PtO₂、RaneyNi の場合は速やかに反応が進行した (Entry2~6) 。しかしながら、*trans,trans* 体 **10** は痕跡量しか得られ

ず、*cis, trans* 体 **67** と *cis, cis* 体 **69** が約 1:1~1:5 の比で得られた。この場合は、ヒドロキシメチル基の立体反発を避ける方向から水素添加が進行して、*cis, cis* 体 **69** を優先的に与えると同時に、Scheme27 に示した場合と同様、オレフィンの異性化後に水素添加が進行することにより *cis, trans* 体 **67** を生成するものと考えられる。

以上より、ジオール **66** に対して均一系触媒と不均一系触媒を用いた水素添加反応を検討したが、現在のところ *trans,trans* 体 **10** を選択的に与える条件を見出すことはできていない。

③ *cis, trans* 型の THF 二量体の立体選択的合成の検討

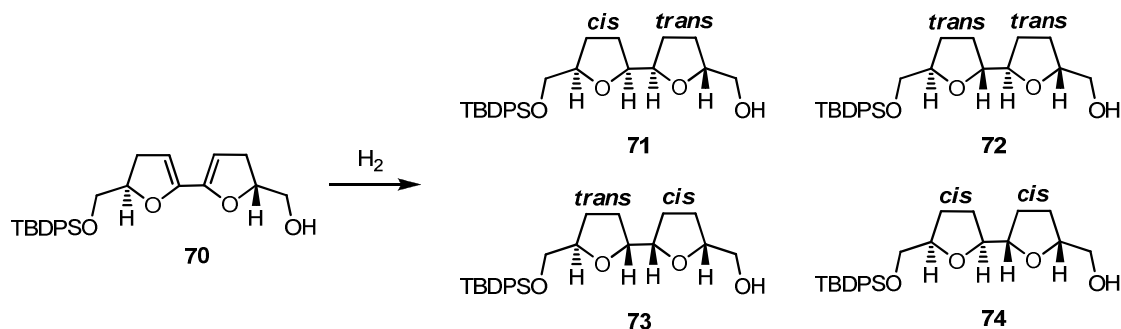
最後に、一方は側鎖のアルコキシ基の立体障害を利用し、一方は水酸基からの隣接基関与を利用することにより、*cis,trans* 型 THF 二量体の立体選択的な合成を試みた。ジオール **66** をモノシリル化して調製したモノオール **70** に対して、Crabtree 触媒存在下水素添加反応を行ったところ、*cis,trans* 体 **71** と *trans,trans* 体 **72** が 4.9:1 の比で生成し、*cis,trans* 体 **71** が立体選択的に生成することがわかった(Scheme30)。なお、THF 二量体 **71**、**72** と共に分離困難な副生成物も得られたため、収率は算出していない。



Scheme30. *cis, trans* 型の THF 二量体の立体選択的合成の検討

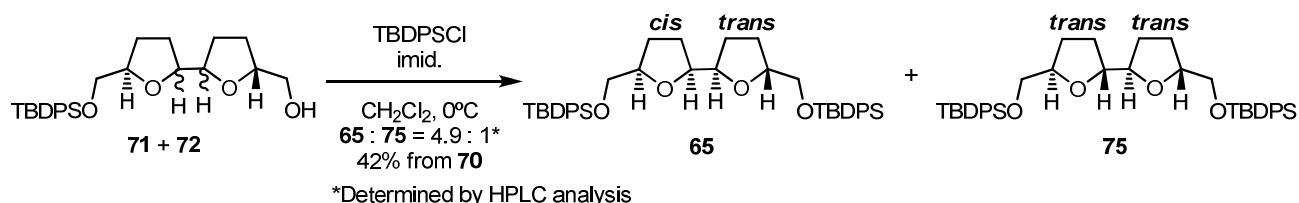
cis,trans 体 **71** と *trans,trans* 体 **72** の立体化学は以下の様にして決定した。モノオール **70** に対して水素添加反応を行うと、4 種類の THF 二量体、*cis,trans* 体 **71**、*trans,trans* 体 **72**、*trans,cis* 体 **73**、*cis, cis* 体 **74** が生成しうる(Scheme31)。このうち、*trans,cis* 体 **73** は文献既知であるため、 ^1H NMR スペクトルのシフト値を比較することにより、モノオール **70** に対して Crabtree 触媒存在下水素添加反応を行って得られた THF 二量体は *trans,cis* 体 **73** ではな

いことがわかった。



Scheme31. モノオール **70** の水素添加反応で得られうる THF 二量体 **71~74**

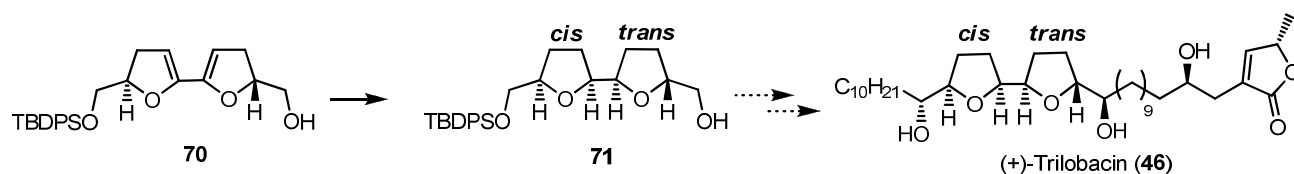
また、モノオール **70** に対して Crabtree 触媒存在下水素添加反応を行って得られた THF 二量体 **71**、**72** と、分離困難な副生成物との混合物をシリル化反応に付し、ビスシリル体 **65** と **75** の混合物を、モノオール **70** からの二段階収率 42% で得た(Scheme32)。得られたビスシリル体 **65**、**75** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後機器分析に供したところ *cis,trans* 体 **65** と文献既知の *trans,trans* 体 **75** が 4.9:1 の比で得られた。以上のことから、モノオール **70** に対して Crabtree 触媒存在下水素添加反応を行うと、*cis,trans* 体 **71** と *trans,trans* 体 **72** が 4.9:1 の比で生成すると結論付けた。



Scheme32.THF 二量体 **71** と **72** の立体化学の確認

以上の様に、モノオール **70** に対して水素添加を行うと、一方は側鎖のシロキシ基の立体障害を避ける方向から、一方は水酸基からの隣接基関与を受ける方向から水素添加反応が進行して、*cis,trans* 型 THF 二量体 **71** が選択的に得られることがわかった。あるいはこの反応は、Scheme28 で示したのと同様に、一つの二重結合が異性化したのち Crabtree 触媒で水酸基の方向、かつシロキシ基の立体障害を避ける方向から接触還元が進行しているのかもしれない。得られた *cis,trans* 体 **71** の側鎖はそれぞれシロキシメチル基とヒドロキシメチル基であるため、**71** に対して左右に異なる側鎖を導入することにより(+)-trilobacin(**46**)の様な天然

物へと導くことが可能である(Scheme33)。今後は、水素添加反応の収率向上を目指し、*cis*, *trans* 型 THF 二量体 **71** を前駆体とした天然物合成に取り組みたいと考えている。

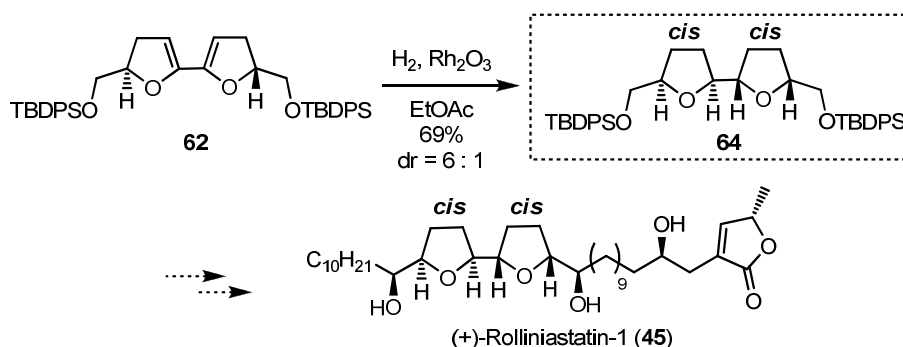


Scheme33. *cis*, *trans* 型 THF 二量体 **71** を前駆体としたアセトゲニン類の合成

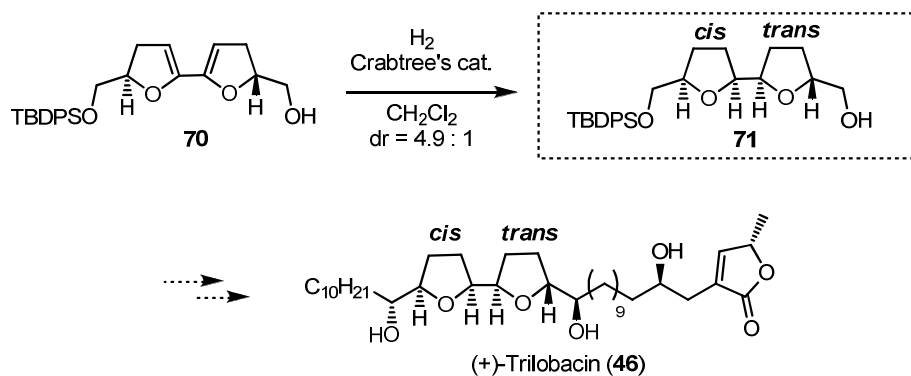
まとめ

第二章では、アセトゲニン類における bis-THF 骨格の新規立体選択的構築法の開発に取り組んだ。第一節では、THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成の検討を行った。検討の結果、THF 環を有するカルボン酸においては、THF 環上の酸素原子の影響により、電解酸化により生じたラジカルがさらに酸化をうけてカチオンを生成しやすいことが原因でラジカルカップリングが進行せず、望む *trans,trans* 型 THF 二量体 **30** を得ることはできなかった。

第二節では、ジヒドロフラン二量体の立体選択的水素添加反応による THF 二量体の合成の検討に取り組んだ。その結果、ジヒドロフラン二量体 **62** に対して Rh/Al₂O₃ を用いた水素添加反応を行うことにより、*cis*, *cis* 型 THF 二量体 **64** を選択的に得ることに成功した。また、モノオール **70** に対して Crabtree 触媒を用いた水素添加を行うことにより、*cis,trans* 型 THF 二量体 **71** を選択的に得ることに成功した。今後は、得られた *cis*, *cis* 型 THF 二量体 **64** と *cis*, *trans* 型 THF 二量体 **71** を用いて、天然物である(+)-rolliniastatin-1(**45**)と(+)-trilobacin(**46**)の合成を検討する予定である(Scheme34,35)。

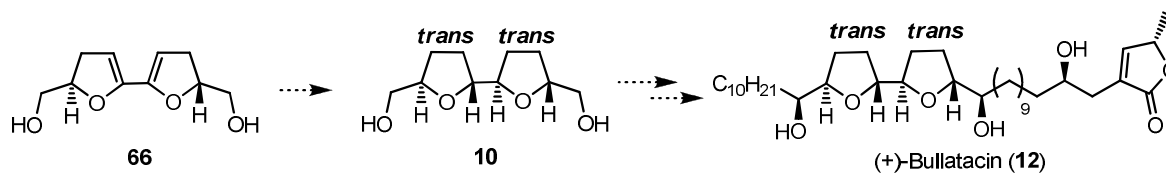


Scheme34. *cis, cis* 型 THF 二量体 **64** の立体選択的合成と天然物への誘導



Scheme35. *cis,trans* 型 THF 二量体 **71** の立体選択的合成と天然物への誘導

また、*trans, trans* 型 THF 二量体 **10** を立体選択的に構築する手法についてもさらに検討し、**10** を用いて(+)-bullatacin(**12**)の様な天然物へと誘導する予定である(Scheme36)。

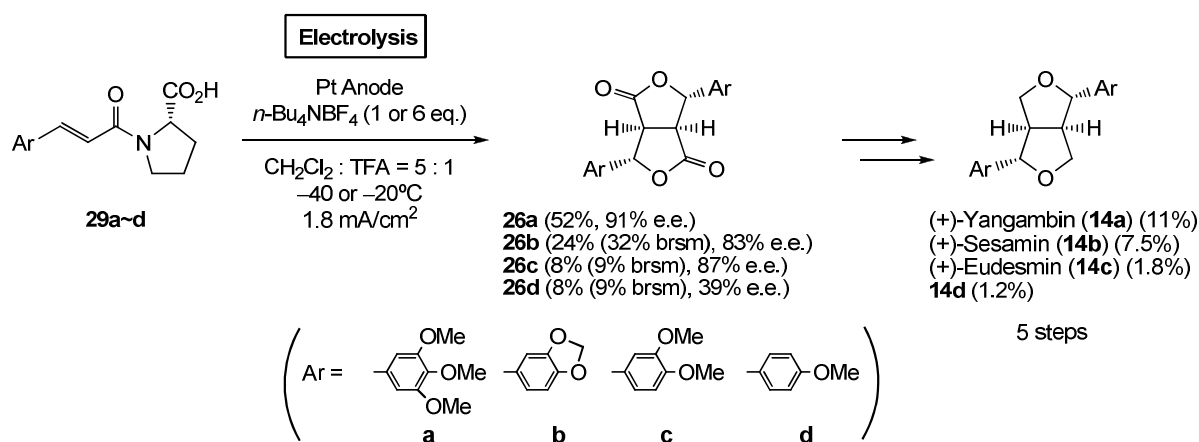


Scheme36. *trans, trans* 型 THF 二量体 **10** の立体選択的合成の検討と天然物への誘導

総括

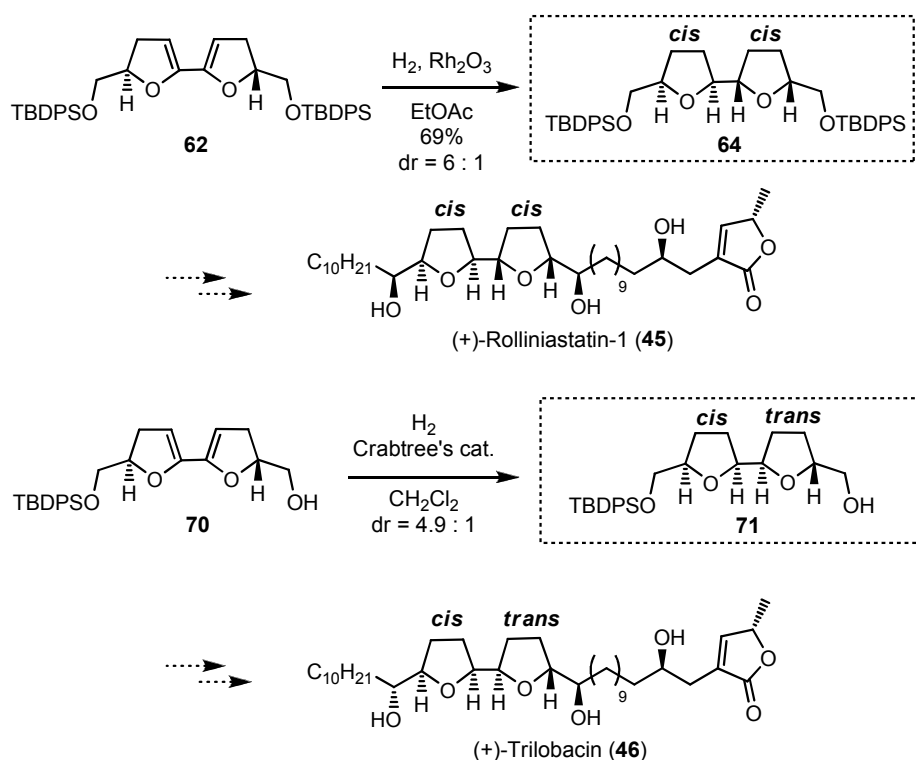
著者は、THF 環を立体選択的に構築する手法を開発することにより、THF 環を有する天然有機化合物の新たな合成法を提示したいと考え研究を行った。

まず第一章では、「電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法」という題目で研究を行った。すなわち、種々の置換基を有するけい皮酸誘導体 **29a~d** の電解酸化反応を検討した結果、光学活性なビスラクトン **26a~d** を得ることに成功した。特に、酸化剤として二酸化鉛を用いた場合には得ることができなかったビスラクトン **26b~d** を合成することができたことから、本電解反応は種々の置換基を有するけい皮酸誘導体に適用できることが証明された。さらに、電気エネルギーによるクリーンな酸化反応であるという利点を有する。また、得られたビスラクトン **26a~d** から二つの THF 環が縮環した構造を有するフロフランリグナン類((+)-yangambin(**14a**), (+)-sesamin(**14b**), (+)-eudesmin(**14c**))を立体選択的に合成することに成功した。

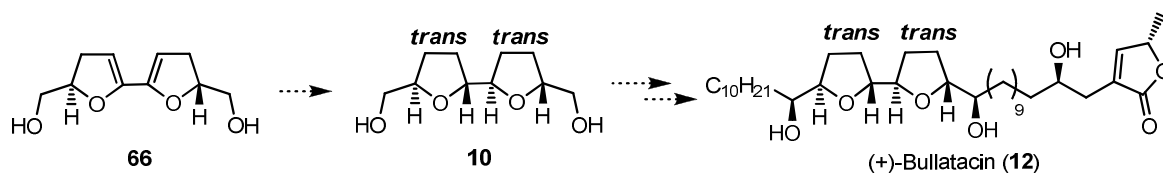


続いて第二章では、「アセトゲニン類における bis-THF 骨格の立体選択的な新規構築法の開発」という題目で研究を行った。第一節では、THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成の検討を行った。検討の結果、THF 環を有するカルボン酸においてはラジカルカップリングが進行せず、望む *trans,trans* 型 THF 二量体を得ることはできなかった。第二節では、ジヒドロフラン二量体の立体選択的水素添加反応による THF 二量体の合成の検討に取り組んだ。その結果、ジヒドロフラン二量体 **62** に対して $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ を

用いた水素添加反応を行うことにより、*cis, cis* 型 THF 二量体 **64** を選択的に得ることに成功した。また、モノオール **70** に対して Crabtree 触媒を用いた水素添加を行うことにより、*cis, trans* 型 THF 二量体 **71** を選択的に得ることに成功した。今後は、得られた *cis, cis* 型 THF 二量体 **64** と *cis, trans* 型 THF 二量体 **71** を用いて、天然物である(+)-rolliniastatin-1 (**45**)と(+)-trilobacin (**46**)の合成を検討する予定である。



また、*trans, trans* 型 THF 二量体 **10** を立体選択的に構築する手法についてもさらに検討し、**10** を用いて(+)-bullatacin (**12**)の様な天然物へと誘導する予定である(Scheme35)。



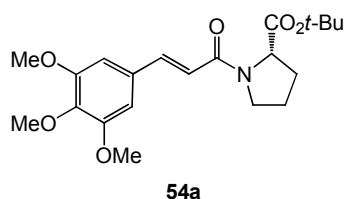
以上のように、本研究を通して「二つの THF 環が縮環した構造」と「直結する二つの THF 環」を立体選択的に構築する手法を開発し、種々の基質に適用可能なフロフランリグナン類の合成法と、種々の立体化学を有するアセトゲニン類の効率的な合成法を提示することができたと考えている。

実験の部

- ・比旋光度は JASCODIP-1000 を用いて測定した。
- ・赤外吸収スペクトルは JASCOFT/IR-230 を用いて測定した。
- ・ ^1H -NMR スペクトルは、残存非重水素化溶媒(CDCl_3 : $\delta_{\text{H}}=7.26$; C_6D_6 : $\delta_{\text{H}}=7.15$; CD_3OD : $\delta_{\text{H}}=3.30$)を内部標準とし、JEOLJNMAL300(300MHz) を用いて測定した。
- ・ ^{13}C -NMR スペクトルは溶媒ピーク(CDCl_3 : $\delta_{\text{C}}=77.0$; C_6D_6 : $\delta_{\text{C}}=128.0$; CD_3OD : $\delta_{\text{C}}=49.0$) を内部標準とし、JEOLJNMLA500(125MHz) を用いて測定した。
- ・マスマスペクトルは JEOLJNST100LC を用いて測定した。
- ・高速液体クロマトグラフィーには HITACHI UV Detector L-2400 及び HITACHI Pump L-2130 を用い、ダイセル化学工業製 CHIRALCEL[®] OD カラムと、センシュー科学製 Senshu Pak[®] Silica1251-N カラムで分析した。
- ・融点は未補正であり、YanacoMP-S3 を用いた。
- ・シリカゲルカラムクロマトグラフィーには関東化学社製シリカゲル Kanto silica gel 60N (0.060-0.200 mm) を用いた。また、NH シリカゲルには富士シリシア化学株式会社製 NH-DM1020 を用いた。
- ・薄層シリカゲルクロマトグラフィーには MerckKieselgel60F-254(0.25mm) を用いた。
- ・NH-TLC には富士シリシア化学株式会社製 TLCPlate(NH)(0.20mm) を用いた。
- ・電解反応には北斗電工株式会社製 POTENTIOSTAT/GALVANOSTATHA-151A を用いた。

第一章に関する実験

tert-Butyl(*S*)-1-[(*E*)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylate(**54a**)



HOBt(2.56g,19.0mmol) 、L-プロリン*t*-ブチルエステル (2.50g,14.6mmol) 、3,4,5-トリメトキシけい皮酸 (3.48g,14.6mmol) のテトラヒドロフラン (50mL) 溶液にDCC(3.92g,19.0mmol)を0°Cで加え、アルゴン雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1)で精製することにより**54a** (4.56g,11.7mmol) を無色結晶として得た (収率:80%)。

mp44–46°C;[α]_D¹⁷ –61(*c* =0.90,CHCl₃).

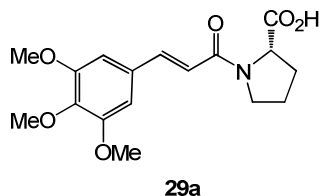
IR(KBr):2975,1736,1652,1582,1506,1413,1331, 1153,1126,1005cm^{–1}.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.44(3H,s),1.48(6H,s),1.86-2.20(4H,m),3.66-3.78(1H,m), 3.80-3.92(1H,m),3.87(3H,s),3.89(2H,s),3.90 (4H,s),4.43-4.52(1H,m),6.47(1/3H,d, *J* =15.3 Hz),6.63(2/3H,d, *J* =15.3Hz),6.71(2/3H,s),6.71(4/3H,s),7.61(1/3H,d, *J* =15.3Hz),7.63 (2/3H,d, *J* =15.3Hz).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ =22.7,24.6,27.6,27.8,29.1,31.4,46.8,47.0, 55.8,55.9,56.2,56.3, 59.7,59.8,81.2,82.1,104.8,104.9,117.4,117.5, 130.6,130.8,139.4,142.3,142.6,153.3,164.6, 165.1,171.4,171.7.

Anal.Calcd for C₂₁H₂₉NO₆:C,64.43;H,7.47;N,3.58.Found:C,64.16;H,7.46;N,3.48.

(S)-1-[(E)-3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (29a)



54a(769mg,1.97mmol) を0℃でトリフルオロ酢酸 (8mL) に溶解させ、同温にて4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより **29a** (4.56g,1.62mmol) を無色結晶として得た (収率 : 82%)。

mp100–102℃;[α]_D¹⁷ –216(*c* =1.0,CHCl₃).

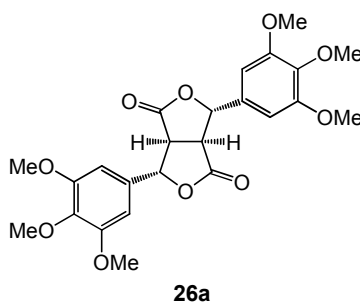
IR(KBr):2941,1735,1646,1583,1505,1455,1333, 1243,1125,1002cm⁻¹.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.97(1H,m),2.07–2.13(2H,m),2.64(1H,brd, *J* =12.3Hz),3.70(1H,m),3.80(1H,m),3.89(3H,s),3.90(6H,s), 4.76(1H,d, *J* =8.1Hz),6.58(1H,d, *J* =15.3Hz), 6.77(2H,s),7.76(1H,d, *J* =15.3Hz).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ =24.7,27.4,47.8,55.9,56.4,60.6,105.4,115.5, 129.9,140.1,145.1, 153.4,167.6,172.4.

Anal.Calcd for C₁₇H₂₁NO₆:C,60.89;H,6.31;N,4.18.Found:C,60.42;H,6.58;N,4.24.

(1S,4S,5S,8S)-4,8-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione(26a)



100ml ビーカーに**29a**(101mg,0.301mmol) 、塩化メチレン(5mL) 、*n*-Bu₄NBF₄(596mg,1.81 mmol)及びトリフルオロ酢酸 (1mL) を室温で加えた。反応溶液に白金陽極 (約1.7cm²)と白金陰極 (約1.7cm²)を挿入し–40℃に冷却後、3mA の定電流を226分間通電した (1.4F/mol)。

反応溶液を減圧濃縮後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製することにより、**26a** (36.8mg, 78.3 μ mol)を無色結晶として得た(収率：52%)

mp 179–181°C; $[\alpha]_D^{18} +31$ ($c=0.70$, CHCl₃).

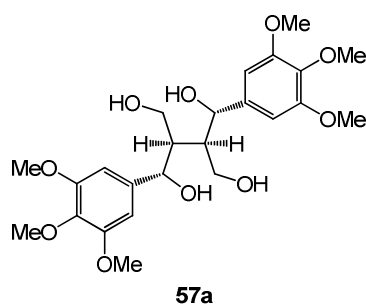
IR(KBr): 2946, 2831, 1768, 1595, 1509, 1456, 1418, 1360, 1327, 1236, 1124, 1009 cm⁻¹.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ =3.54(2H, s), 3.82(6H, s), 3.87(12H, s), 5.88 (2H, s), 6.49(4H, s).

¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃): δ =48.4, 56.3, 60.8, 81.5, 101.3, 133.6, 138.3, 153.9, 174.9.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₆O₁₀: C, 60.76; H, 5.52. Found: C, 60.46; H, 5.64.

(1S,2R,3R,4S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)butane-1,4-diol(57a)



アルゴン雰囲気下、塩化カルシウム(119mg, 1.07mmol)のエタノール(1.9mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(81.3mg, 2.15mmol)を室温に加え、同温にて15分間攪拌した。次に**26a** (72.8mg, 0.153mmol)のエタノール(0.5mL)–テトラヒドロフラン(1.5mL)混合溶液を室温に加え、同温にて終夜攪拌した。反応溶液を希塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和硫酸アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン：アセトン = 1:1~0:1)で精製することにより、**57a** (33.3mg, 68.9 μ mol)を無色結晶として得た(収率：45%)。

mp 202–204°C; $[\alpha]_D^{21} -29$ ($c=0.51$, MeOH).

IR(KBr): 3306, 2940, 1594, 1508, 1458, 1418, 1332, 1235, 1127, 922 cm⁻¹.

¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ =2.19–2.25(2H, m), 3.72(18H, s), 3.75–3.88(4H, m), 4.81(2H, d,

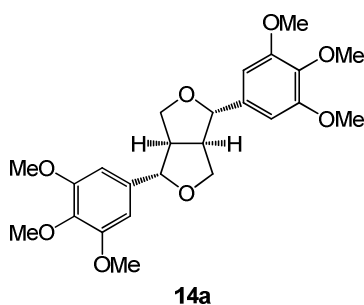
$J=4.0\text{Hz}$), 6.37(4H, s).

$^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, CD_3OD): $\delta=46.1, 56.2, 61.0, 61.8, 74.2, 103.9, 137.2, 141.3, 153.9$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$: C, 59.74; H, 7.10. Found: C, 59.28; H, 7.20.

(1R,2S,5R,6S)-2,6-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane

(14a, Yangambin)



アルゴン雰囲気下、**57a** (32.3mg, 66.9 μmol)のピリジン (0.6mL) 溶液に0°CでDMAP(2.5 mg, 20.5 μmol)とMsCl(16.0 μL , 207 μmol)を加え、同温にて6時間、室温にて62時間撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製することにより**14a** (19.5mg, 43.7 μmol , 91% e.e.) を無色結晶として得た(収率: 65%)。**14a**を酢酸エチルにて再結晶し、98% e.e. まで向上させた(9.1mg, 20.4 μmol)(収率: 30%)。mp 125–126°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +43$ (c=0.38, CHCl_3) {Lit. $^{22} [\alpha]_{\text{D}}^{29} +46$ (c=0.4, CHCl_3) }.

鏡像体過剰率はHPLC分析(Chiralcel[®] ODcolumn(EtOH), 1.0mL/min; major enantiomer $t_{\text{R}}=5.63\text{min}$, minor enantiomer $t_{\text{R}}=8.62\text{min}$) で決定した。

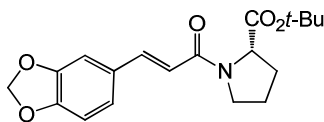
IR(KBr): 2952, 2825, 1589, 1509, 1463, 1421, 1329, 1237, 1129, 998 cm^{-1} .

$^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta=3.09\text{--}3.12$ (2H, m), 3.84 (6H, s), 3.88 (12H, s), 3.94 (2H, dd, $J=9.2, 3.7\text{Hz}$), 4.31 (2H, dd, $J=9.2, 7.0\text{Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.57 (4H, s).

$^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta=54.3, 56.1, 60.8, 71.9, 85.9, 102.7, 136.7, 137.4, 153.4$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_8$: C, 64.56; H, 6.77. Found: C, 64.56; H, 6.81.

***tert*-Butyl(*S*)-1-[(*E*)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylate(**54b**)**



54b

HOBt(3.08g,22.8mmol) 、L-プロリン*t*-ブチルエステル (2.99g,17.7mmol) 、3,4-メチレンジオキシけい皮酸 (3.37g,17.5mmol) のテトラヒドロフラン (60mL) 溶液にDCC(4.71g, 22.8mmol) を0°Cで加え、アルゴン雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1~1:2) で精製することにより **54b** (4.88g,14.2mmol) を無色結晶として得た (収率:81%)。mp106–107°C;[α]_D²¹–66(*c* =1.0,CHCl₃).

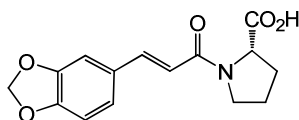
IR (KBr): 3009, 2975, 2929, 2877, 1736, 1650, 1599, 1501, 1490, 1446, 1421, 1351, 1256, 1166, 1039, 924, 810cm⁻¹.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.44(3H,s),1.48(6H,s),1.94-2.23(4H,m),3.66-3.82(2H,m), 4.43-4.52(1H,m),6.00(2H,s),6.41(1/3H,d, *J* =15.3Hz),6.57(2/3H,d, *J* =15.3Hz),6.80(1H,d, *J*=7.8Hz),6.98-7.04(2H,m),7.61(1/3H,d, *J* =15.3Hz),7.62(2/3H,d, *J* =15.3Hz).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ =22.7,24.7,27.9,28.0,29.2,31.4,46.7,46.9, 59.7,60.3,81.1,82.1, 101.4,106.4,108.5,116.2,123.9,129.6,142.0,142.2,148.1,149.0,164.8,165.3,171.5,171.7.

Anal.Calcd for C₁₉H₂₃NO₅:C,66.07;H,6.71;N,4.06.Found:C,66.06;H,6.76;N,4.17.

(*S*)-1-[(*E*)-3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid(29b**)**



29b

54b(4.67g,13.5mmol) を0℃でトリフルオロ酢酸 (45mL) に溶解させ、同温にて5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:3~0:1) で精製することにより**29b** (3.52g,12.2mmol) を無色結晶として得た(収率：90%)。

mp175-177℃;[α]_D²²-275(*c*=1.0,CHCl₃).

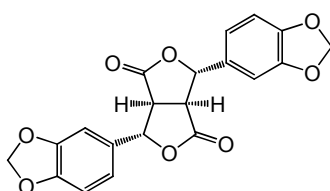
IR (KBr): 2966, 2891, 2584, 1941, 1714, 1643, 1604, 1556, 1501, 1446, 1362, 1327, 1256, 1104, 1033, 976, 925, 810, 755, 614cm⁻¹.

¹HNMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.95(1H, m), 2.03-2.18(2H, m), 2.64(1H, br d, *J*=11.0Hz), 3.53-3.83(2H, m), 4.75(1H, dd, *J*=8.1, 1.5Hz), 6.03(2H, s), 6.53(1H, d, *J*=15.4Hz), 6.83(1H, d, *J*=8.4Hz), 7.02-7.12(2H, m), 7.75(1H, d, *J*=15.4Hz).

¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃): δ =25.0, 27.2, 48.1, 60.9, 101.9, 106.7, 108.9, 114.2, 125.2, 129.0, 145.3, 148.6, 150.1, 168.5, 171.9.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₅NO₅: C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84. Found: C, 62.22; H, 5.27; N, 4.85.

(1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Bis(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione(26b)



26b

100ml ビーカーに**29b** (300mg,1.04mmol) 、塩化メチレン (15ml) 、*n*-Bu₄NBF₄ (346mg,1.05 mmol)及びトリフルオロ酢酸 (3mL) を室温で加えた。反応溶液に白金陽極(約5cm²)と白金陰極(約5cm²)を挿入し-20℃に冷却後、9mA の定電流を241分間通電した(1.3F/mol)。反応溶液を減圧濃縮後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1 ~ 0:1) で精製することにより、**26b** (48.2mg,125 μmol)を無色結

晶として得た (収率 : 24%)。また、原料**29b** (72.0mg, 250 μ mol, 24%) を回収した。

mp 192–194°C, $[\alpha]_D^{23} +44$ ($c = 0.52$, CHCl₃).

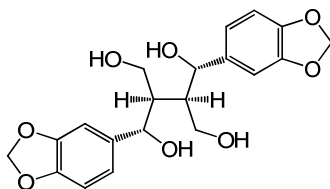
IR (KBr): 2990, 2908, 1767, 1503, 1448, 1351, 1319, 1258, 1171, 1034, 1014, 923, 809, 795 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.53$ (2H, s), 5.82 (2H, s), 5.99 (4H, s), 6.84 – 6.73 (6H, m).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 48.2, 81.8, 101.6, 105.2, 108.7, 118.5, 131.7, 148.3, 148.5, 174.6$.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₄O₈: C, 62.83; H, 3.69. Found: C, 62.66; H, 3.53.

(1S,2R,3R,4S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-bis(3,4-methylenedioxyphenyl)butane-1,4-diol (57b)



57b

アルゴン雰囲気下、塩化カルシウム (156mg, 1.41mmol) のエタノール (2.5mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (114mg, 1.91mmol) を室温に加え、同温にて 15 分間攪拌した。次に **26b** (76.9 mg, 0.201 mmol) のエタノール (1 mL) – テトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液を室温に加え、同温にて 23 時間攪拌した。反応溶液を希塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和硫酸アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : アセトン = 1:1 ~ 0:1) で精製することにより、**57b** (48.1mg, 0.123mmol) を無色結晶として得た (収率 : 61%)。

mp 202–204°C, $[\alpha]_D^{26} -21$ ($c = 0.11$, MeOH).

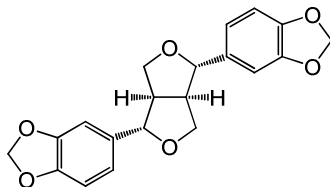
IR (KBr): 3217, 2878, 1504, 1442, 1329, 1248, 1116, 1029, 929, 898, 827, 813, 790, 723, 679, 639 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.12$ – 2.21 (2H, m), 3.67 – 3.83 (4H, m), 4.75 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 5.88 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.40 – 6.62 (6H, m).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 45.9, 61.9, 73.9, 102.1, 107.3, 108.3, 120.0, 139.0, 147.6, 148.7$.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}O_8$: C, 61.53; H, 5.68. Found: C, 61.22; H, 5.72.

(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-2,6-Bis(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane(14b, Sesamin)



14b

アルゴン雰囲気下、**57b**(27.3mg, 69.9 μ mol)のピリジン (0.6mL) 溶液に0°CでDMAP(2.6 mg, 21.3 μ mol)とMsCl(17.0 μ L, 220 μ mol)を加え、同温にて6時間、室温にて33時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製することにより**14b**(17.3mg, 48.9 μ mol, 83% e.e.) を無色結晶として得た(収率：70%)。mp 121–122 °C; $[\alpha]_D^{18} +49$ ($c = 0.26$, $CHCl_3$) {Lit.²³ **14b** (98% e.e.): $[\alpha]_D^{26} -66.8$ ($c = 0.30$, $CHCl_3$)}.

鏡像体過剰率はHPLC分析(Chiralcel[®] ODcolumn(EtOH), 1.0mL/min; major enantiomer $t_R = 6.66$ min, minor enantiomer $t_R = 14.2$ min) で決定した。

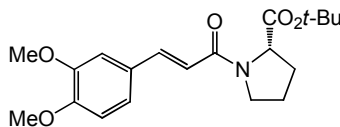
IR(KBr): 2968, 2902, 2850, 2782, 1500, 1442, 1365, 1250, 1194, 1095, 1058, 1036, 969, 927, 857, 803, 782 cm^{-1} .

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.04$ – 3.06 (2H, m), 3.87 (2H, dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz), 4.23 (2H, dd, $J = 9.2, 6.6$ Hz), 4.71 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.95 (4H, s), 6.86–6.75 (6H, m).

^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$): $\delta = 54.3, 85.8, 101.1, 106.5, 108.2, 119.4, 135.0, 147.1, 147.9$.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}O_6$: C, 67.79; H, 5.12. Found: C, 67.67; H, 5.23.

***tert*-Butyl(*S*)-1-[(*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylate(**54c**)**



54c

HOBt(5.47g,40.5mmol) 、L-プロリン *t*-ブチルエステル (5.32g,31.1mmol) 、3,4-ジメトキシけい皮酸 (6.48 g, 31.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に DCC (8.34 g, 40.4 mmol)を 0℃ で加え、アルゴン雰囲気下室温で 5 時間撹拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 1:1 ~ 1:6)で精製することにより **54c** (8.56g,23.6mmol) を無色油状物として得た (収率：76%)。

$[\alpha]_D^{22}$ -61(c =0.73,CHCl₃).

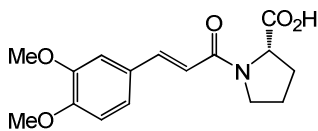
IR(neat):2969,1737,1650,1597,1514,1422,1265 ,1154,1024cm⁻¹.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.43(3H,s),1.47(6H,s),1.89-2.36(4H,m),3.62-3.88(2H,m),3.90(4H,s),3.91(2H,s),4.44-4.52(1H,m),6.44 (1/3H,d, J =15.4Hz),6.60(2/3H,d, J =15.4Hz),6.85(1H,d, J =8.1Hz),6.98-7.14(2H,m),7.63(1/3H,d, J =15.4Hz),7.65(2/3H,d, J =15.4Hz).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ =22.8,24.7,27.9,28.0,29.2,31.4,46.7,47.0, 55.9,59.8,60.3,81.1,82.0,109.8,110.0,111.0,116.0,121.9,128.2,142 .2,142.5,149.0,150.5,164.9,165.4,171.5,171.8 cm⁻¹.

HRMS(EI) C₂₀H₂₇NNaO₅[M+Na]⁺ calcd for:384.1781;found:384.1739.

(S)-1-[(E)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid(29c)



29c

54c(8.56g,23.7mmol) を0℃でトリフルオロ酢酸 (96.0mL) に溶解させ、同温にて5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣を再結晶 (塩化メチレン)することにより **29c** (4.81g, 15.9mmol) を無色結晶として得た (収率 : 67%)。

mp190–191℃;[α]_D²²–309(*c*=0.50,CHCl₃).

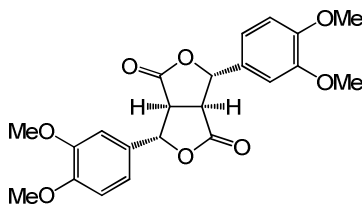
IR(KBr):2964,1723,1644,1569,1516,1442,1264, 1139,1020,764cm^{–1}.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =1.94 (1H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.66 (1H, br d, *J* = 12.0 Hz), 3.63-3.81 (2H, m), 3.93 (6H, s), 4.76 (1H, dd, *J*=8.1, 1.8 Hz), 6.55 (1H, d, *J*=15.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, *J*=1.8 Hz), 7.17 (1H, dd, *J*=8.4, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, *J*=15.4 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ =24.8, 26.9, 47.9, 56.0, 60.7, 110.2, 111.1, 113. 8, 122.7, 127.3, 145.4, 149.2, 151.4, 168.4, 171.7.

Anal.Calcd for C₁₆H₁₉NO₅:C, 62.94;H, 6.27;N, 4.59. Found: C, 63.02;H, 6.27;N, 4.61.

(1S,4S,5S,8S)-4,8-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione(26c)



26c

100ml ビーカーに**29c**(300mg,0.985mmol) 、塩化メチレン (15mL) 、*n*-Bu₄NBF₄ (340mg, 1.03mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (3mL) を室温で加えた。反応溶液に白金陽極 (約5cm²)と白金陰極 (約5cm²)を挿入し–20℃に冷却後、9mA の定電流を229分間通電した (1.3F/mol)。反応溶液を減圧濃縮後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1~0:1)で精製することにより、**26c** (16.1mg, 39.4 μ mol)を無色結晶として得た(収率：8%)。また、原料**29c** (45.7mg, 148 μ mol, 15%)を回収した。

mp 209–210°C; $[\alpha]_D^{25} +45$ ($c=1.0, \text{CHCl}_3$).

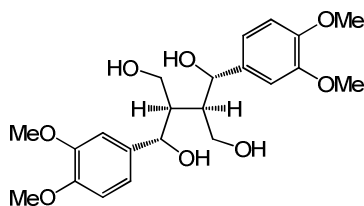
IR (KBr): 3014, 2967, 2843, 1784, 1593, 1522, 1459, 1428, 1384, 1341, 1321, 1265, 1231, 1201, 1167, 1146, 1035, 1020, 997, 960, 868, 823, 806, 76 3, 717, 616 cm^{-1} .

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=3.57(2\text{H}, \text{s}), 3.88(6\text{H}, \text{s}), 3.89(6\text{H}, \text{s}), 5.89(2\text{H}, \text{s}), 6.77\text{--}6.88(6\text{H}, \text{m})$.

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta=48.4, 56.1, 81.8, 107.9, 111.4, 116.7, 130.4, 149.6, 174.9$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C, 63.76; H, 5.35. Found: C, 63.51; H, 5.34.

(1S,2R,3R,4S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)butane-1,4-diol(57c)



57c

アルゴン雰囲気下、塩化カルシウム(178mg, 1.60mmol)のエタノール(2.8mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(124 mg, 3.28 mmol)を室温に加え、同温にて 25 分間攪拌した。次に **26c** (94.3 mg, 0.228 mmol)を室温に加え、同温にて 17 時間攪拌した。反応溶液を希塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和硫酸アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン：アセトン = 1:1~0:1)で精製することにより、**57c** (73.6mg, 0.173mmol)を無色結晶として得た(収率：76%)。

mp 139–141°C; $[\alpha]_D^{24} -33$ ($c=0.38, \text{MeOH}$).

IR (KBr): 3469, 3339, 2907, 2870, 1598, 1518, 1466, 1256, 1136, 1025, 896, 843, 802, 765, 664

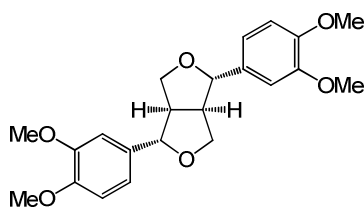
cm⁻¹.

¹HNMR(300MHz,CD₃OD): δ=2.14-2.24(2H,m),3.67(6H,s),3.69-3.86(4H, m),3.81(6H,s),
4.77(2H,d, *J*=3.3Hz),6.49-6.59(4H,m),6.69(2H,d, *J*=8.1Hz).

¹³CNMR(125MHz,CD₃OD): δ=45.9,55.9,56.2,62.0,74.0,110.3,111.9,119. 1,137.7,148.8,
149.8.

Anal.CalcdforC₂₂H₃₀O₈:C,62.55;H,7.16.Found:C,62.22;H,7.10.

(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-2,6-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane(14c,Eudesmin)



14c

アルゴン雰囲気下、**57c**(46.2mg,109 μmol)のピリジン (0.9mL) 溶液に0°C でDMAP(4.4 mg,36.0 μmol)とMsCl(25.0 μL,328 μmol)を加え、同温にて6時間、室温にて34時間撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより**14c** (24.2mg,62.1 μmol,87%e.e.) を無色結晶として得た (収率:57%)。

mp96–97°C;[α]_D²⁷+62(*c*=0.67,CHCl₃) {Lit.²⁴ **14c**(99%e.e.):[α]_D²³–64(*c*=1.1,CHCl₃)}

鏡像体過剰率は HPLC 分析 (Chiralcel[®] ODcolumn(EtOH),1.0mL/min;majorenantionomer *t*_R=7.38min,minorenantionomer *t*_R=8.75min) で決定した。

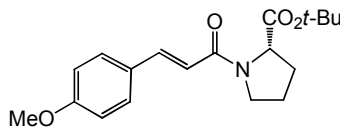
IR(KBr):2963,2937,2839,1590,1519,1467,1448, 1264,1142,1025,815,744cm⁻¹.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ=3.10-3.14(2H,m),3.85-3.95(2H,m),3.88(6H, s),3.90(6H,s),
4.26(2H,dd, *J*=9.2,7.0Hz),4.76(2H,d, *J*=4.4Hz),6.81-6.94(6H,m).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ=54.1,55.9,71.7,85.8,109.1,111.0,118.2,133 .5,148.6,149.2.

Anal.CalcdforC₂₂H₂₆O₆:C,68.38;H,6.78.Found:C,68.16;H,6.82.

***tert*-Butyl(*S*)-1-[(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylate(**54d**)**



54d

HOBt(3.10g,22.9mmol) 、L-プロリン *t*-ブチルエステル (3.00g,17.5mmol) 、4-メトキシ
けい皮酸 (3.13g,17.6mmol) のテトラヒドロフラン (60mL) 溶液に DCC(4.71g,22.8mmol)
を0℃で加え、アルゴン雰囲気下室温で6時間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、
ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ア
ンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留
去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 2:1 ~ 1:1) で
精製することにより **54d** (5.10g,15.5mmol) を薄黄色固体として得た (収率 : 88%)。

mp83–85℃;[α]_D²³–75(*c*=1.0,CHCl₃).

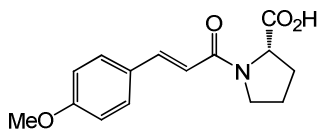
IR(KBr):3008,2964,2931,2881,2834,1734,1651, 1603,1513,1429,1249,1166,1033,981,827
cm⁻¹.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.43(3H,s),1.48(6H,s),1.89-2.23(4H,m),3.62-3.91(2H,m),
3.83(3H,s),4.44-4.52(1H,m),6.46(1/3H,d, *J*=15.4Hz),6.62(2/3H,d, *J*=15.4Hz),6.89(2H,d,
J=8.8Hz),7.44(2/3H,d, *J*=8.8Hz),7.47(4/3H,d, *J*=8.8Hz),7.66(1/3H,d, *J*=15.4Hz),7.67
(2/3H,d, *J*=15.4Hz).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ =22.5,24.4,27.6,27.7,28.9,31.1,46.5,46.7, 55.0,59.5,60.0,80.8,
81.8,113.9,115.6,127.6,129.1,129.2,141.6,141.8,160.6,164.7,165.2,171.3,171.5.

Anal.CalcdforC₁₉H₂₅NO₄:C,68.86;H,7.60;N,4.23.Found:C,68.94;H,7.61;N,4.26.

(S)-1-[(E)-3-(4-Methoxyphenyl)propenoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid(29d)



29d

54d(3.54g,10.7mmol) を0℃でトリフルオロ酢酸(36mL)に溶解させ、同温にて5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣を再結晶(塩化メチレン)することにより**29d**(1.85g,6.75mmol)を無色結晶として得た(収率:63%)。

mp195–197℃;[α]_D²⁵–301(*c*=0.30CHCl₃).

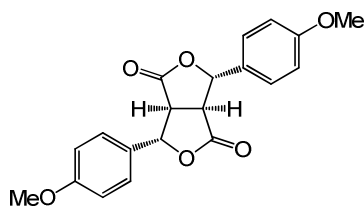
IR(KBr):2973,1717,1639,1603,1512,1446,1259, 1175,1021,1004,828cm^{–1}.

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.93(1H,m),2.04–2.14(2H,m),2.66(1H,brd, *J*=12.0Hz), 3.60–3.80(2H,m),3.85(3H,s),4.76(1H,dd, *J*=8.1,1.5Hz),6.57(1H,d, *J*=15.4Hz),6.92(2H,d, *J*=8.8Hz),7.52(2H,d, *J*=8.8Hz),7.81(1H,d, *J*=15.4Hz).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ =24.9,26.6,48.0,55.4,60.8,113.3,114.4,127. 0,130.1,145.3, 161.7,168.9,171.2.

Anal.CalcdforC₁₅H₁₇NO₄:C,65.44;H,6.22;N,5.09.Found:C,65.45;H,6.32;N,5.08.

(1S,4S,5S,8S)-4,8-Bis(4-methoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione(26d)



26d

100ml ビーカーに**29d**(500mg,1.82mmol)、塩化メチレン(25ml)、*n*-Bu₄NBF₄(597mg,1.81mmol)及びトリフルオロ酢酸(5mL)を室温に加えた。反応溶液に白金陽極(約8cm²)と白金陰極(約8cm²)を挿入し–20℃に冷却後、15mAの定電流を255分間通電した(1.3F/mol)。反応溶液を減圧濃縮後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1~0:1) で精製することにより、**26d** (25.8mg, 72.8 μ mol) を無色結晶として得た (収率：8%)。また、原料**29d** (76.0mg, 273 μ mol, 15%) を回収した。

mp 155–156°C; $[\alpha]_D^{21} +28$ ($c=0.43$, CHCl₃).

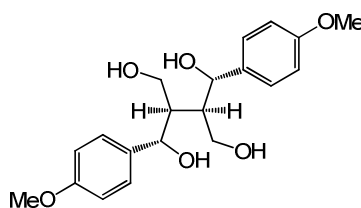
IR (KBr): 3057, 2967, 2842, 1784, 1615, 1518, 1361, 1254, 1173, 1044, 1017, 817 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.56 (2H, s), 3.81 (6H, s), 5.89 (2H, s), 6.92 (4H, d, $J=7.0$ Hz), 7.23 (4H, d, $J=7.0$ Hz).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 48.2, 55.4, 81.8, 114.5, 126.2, 129.9, 160.1, 174.9.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₈O₆: C, 67.79; H, 5.12. Found: C, 67.77; H, 5.20.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-bis(4-methoxyphenyl)butane-1,4-diol (57d)



57d

アルゴン雰囲気下、塩化カルシウム (80.7mg, 0.727 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (55.0mg, 1.45 mmol) を室温に加え、同温にて 15 分間攪拌した。次に **26d** (36.8mg, 0.104 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を室温に加え、同温にて 27 時間攪拌した。反応溶液を希塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和硫酸アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：アセトン = 1:1~0:1) で精製することにより、**57d** (16.6mg, 45.8 μ mol) を無色結晶として得た (収率：44%)。

mp 188–190°C; $[\alpha]_D^{27} -7.4$ ($c=0.14$, MeOH).

IR (KBr): 3227, 2906, 1613, 1517, 1255, 1178, 1024, 999, 835, 737, 692 cm⁻¹.

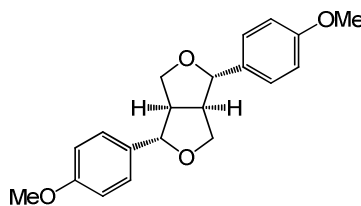
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.18–2.29 (2H, m), 3.62–3.70 (4H, m), 3.78 (6H, s), 4.78 (2H, d, J

=4.8Hz), 6.71(4H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97(4H, d, $J=8.8$ Hz).

^{13}C NMR(125MHz, CD_3OD): $\delta=46.3, 55.6, 61.5, 73.8, 114.4, 128.1, 137.0, 159.9$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 66.28; H, 7.23. Found: C, 66.14; H, 7.20.

(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-2,6-Bis(4-methoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane(14d)



14d

アルゴン雰囲気下、**57d** (17.0mg, 46.0 μmol)のピリジン (0.4mL) 溶液に0°C でDMAP(1.7 mg, 13.9 μmol)とMsCl(11.0 μL , 140 μmol)を加え、同温にて6時間、室温にて22時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) で精製することにより**14d** (9.8mg, 25.3 μmol , 39% e.e.) を無色結晶として得た (収率 : 55%)。

mp 98–100°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +18$ ($c=0.25$, CHCl_3).

鏡像体過剰率は HPLC 分析 (Chiralcel[®] OD column (EtOH), 1.0mL/min; major enantiomer $t_{\text{R}}=6.74$ min, minor enantiomer $t_{\text{R}}=10.2$ min) で決定した。

IR (KBr): 2963, 2851, 1612, 1517, 1459, 1307, 1247, 1174, 1043, 1027, 957, 817 cm^{-1} .

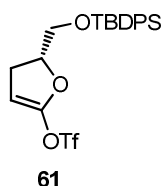
^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=3.04\text{--}3.16$ (2H, m), 3.81 (6H, s), 3.87 (2H, dd, $J=9.2, 3.7$ Hz), 4.24 (2H, dd, $J=9.2, 7.0$ Hz), 4.76 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 6.89 (4H, d, $J=8.8$ Hz), 7.28 (4H, d, $J=8.8$ Hz).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta=54.1, 55.2, 71.6, 85.6, 113.9, 127.3, 133.0, 159.1$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 73.60; H, 6.79. Found: C, 73.51; H, 6.82.

第二章に関する実験

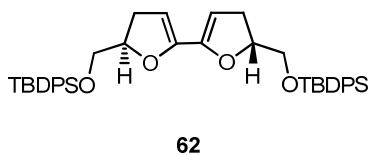
(*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl-4,5-dihydrofuran-2-yl trifluoromethanesulfonate(**61**)



アルゴン雰囲気下、(*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl-4,5-dihydrofuran-2(3*H*)-one(**63**)(407 mg,1.15mmol) のTHF(10.0ml) 溶液にComins試薬 (1.43g,3.46mmol) とHMPA(600 μ l,3.45 mmol)を室温で加えた。反応溶液を -78°C に冷却し、KHMDsのトルエン(0.5M) 溶液 (6.90ml, 3.45mmol) を5分間かけて滴下した。同温にて20分攪拌後、トリエチルアミン (1.70ml,12.2 mmol)を加え室温に昇温した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈後、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン)により精製し、**61**(323mg,0.664 mmol)を無色油状物として得た (収率：58%)。

^1H NMR(300MHz, C_6D_6): δ =1.13(9H,s),1.96(1H,ddd, J =15.0,10.3,2.6Hz),2.05(1H,ddd, J =15.0,7.7,2.6Hz),3.41(1H,dd, J =11.4,5.1Hz),3.45(1H,dd, J =11.4,4.0Hz),4.11(1H,t, J =2.6Hz),4.27(1H,dddd, J =10.3,7.7,5.1,4.0Hz),7.22-7.25(6H,m),7.69 -7.71(4H,m).

(5*R*,5'*R*)-5,5'-Bis[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]-4,4',5,5'-tetrahydro -2,2'-bifuran(**62**)



アルゴン雰囲気下、**62** (323mg,664 μ mol)のジオキサン(2.60ml) 溶液に、ヘキサメチルジスタナン(140 μ l,675 μ mol)、塩化リチウム(84.8mg,2.00mmol) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.3mg,13.4 μ mol)、tri(2-furyl)phosphine(28.6mg,123 μ mol)を加えた。室温で22時間攪拌後、反応溶液をセライトでろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:0~40:1) により精製し、**62** (149mg,221 μ mol)を無色油状物として得た

(収率 : 67%)。

$[\alpha]_D^{21} + 12$ ($c = 0.41$, C_6H_6).

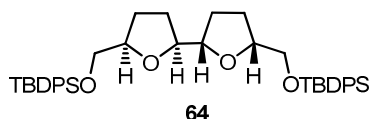
IR(film): 3069, 2928, 2849, 1435, 1438, 1113, 828, 749, 702 cm^{-1} .

1H NMR(300MHz, C_6D_6): $\delta = 1.16$ (18H, s), 2.40 (4H, m), 3.66 (2H, dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz), 3.68 (2H, dd, $J = 11.1, 6.0$ Hz), 4.62 (2H, m), 5.27 (2H, m), 7.21-7.23 (12H, m), 7.78-7.81 (8H, m).

^{13}C NMR(125MHz, C_6D_6): $\delta = 19.5, 27.0, 32.5, 66.3, 82.0, 97.8, 129.9, 134.0, 136.0, 149.1$.

HRMS(EI) $C_{42}H_{50}NaO_4Si_2[M+Na]^+$ calcd for: 697.3140; found: 697.3188.

(2*S*,2'*S*,5*R*,5'*R*)-5,5'-Bis[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]octahydro-2,2'-bifuran (64)



62 (69.7 mg, 103 μ mol) の酢酸エチル (1.5 ml) 溶液に、室温で 5% Rh/ Al_2O_3 (11.6 mg) を加えた。水素雰囲気下、反応溶液を同温にて 2 時間攪拌後、5% Rh/ Al_2O_3 (43.3 mg) を反応溶液に追加し、更に 4 時間 40 分攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル: 塩化メチレン = 10:5:1) で精製することにより、主生成物として **64** (41.3 mg, 60.8 μ mol, 59%) と、そのジアステレオマー **65** (7.2 mg, 10.6 μ mol, 10%) をそれぞれ無色油状物として得た。

Major isomer (**64**):

IR(film): 3060, 2928, 2857, 1479, 1427, 1112, 1005, 952, 823, 741, 702 cm^{-1} .

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.04$ (18H, s), 1.49-1.58 (2H, m), 1.77-2.00 (6H, m), 3.55 (2H, dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz), 3.71 (2H, dd, $J = 10.2, 4.1$ Hz), 3.74 (2H, m), 4.06 (2H, m), 7.33-7.43 (12H, m), 7.63-7.68 (8H, m).

^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.2, 26.8, 27.6, 28.1, 66.2, 79.6, 82.8, 127.6, 129.5, 133.7, 135.6$.

HRMS(EI) $C_{42}H_{54}NaO_4Si_2[M+Na]^+$: calcd for 701.3453; found: 701.3454.

Minor isomer (**65**):

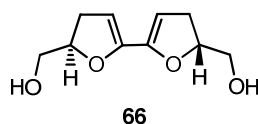
(2*R*,2'*S*,5*R*,5'*R*)-5,5'-Bis[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]octahydro-2,2'-bifuran

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ=1.04(18H,s),1.74-2.07(8H,m),3.56-3.67(4H, m),3.82(2H,br s),4.05(1H,m),4.13(1H,m),7.34-7.43(12H,m), 7.66-7.69(8H,m).

¹³CNMR(125MHz,CDCl₃): δ=19.5,27.0,27.6,28.3,28.7,28.9,66.3,66.6, 79.9,80.1,81.9,82.0, 127.8,129.8,133.9,135.8.

HRMS(EI)C₄₂H₅₄NaO₄Si₂[M+Na]⁺:calcdfor701.3453;found:701.3490.

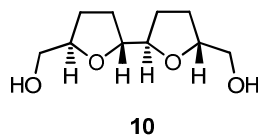
[(5*R*,5'*R*)-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-bifuran-5,5'-diyl]dimethanol(**66**)



62 (167mg,247 μmol)の THF(0.8ml) 溶液に TBAF の THF(1M) 溶液 (1.22ml,1.22mmol) を 0℃で加えた。同温にて 1 時間 45 分攪拌後、反応溶液をそのまま NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:20 、酢酸エチル:メタノール=1:0~40:1) により精製し、**66** (33.6mg,170 μmol)を無色油状物として得た (収率:69%)。

¹HNMR(300MHz,CD₃OD): δ=2.47(2H,ddd, *J*=15.0,7.4,2.2Hz),2.74(2H,ddd, *J*=15.0,9.6,2.2Hz),3.56(2H,dd, *J*=11.7,4.8Hz),3.61(2H,dd, *J*=11.7,5.7Hz),4.62(2H,dddd, *J*=9.6,7.4,5.7,4.8Hz),5.07(2H,t, *J*=2.2Hz).

[(2*R*,2'*R*,5*R*,5'*R*)octahydro-2,2'-bifuran-5,5'-diyl]dimethanol(**10**)



66 (8.4mg,42 μmol)の塩化メチレン (1.0ml) 溶液に Crabtree 触媒 (6.4mg,6.8 μmol)を加え、水素雰囲気下室温で 14 時間攪拌した。反応溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1~5:1) により精製し、**10** とそのジアステレオマー**67** の混合物 (8.3mg,41 μmol,97%) を無色油状物として得た。¹HNMR スペクトルを解析した結果、

10 と **67** の比率は 1:1.3 であった。**10** と **67** の混合物を PTLC(酢酸エチル:メタノール=20:1) により分離し、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 測定を行った。

Minorisomer(**10**):

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ =1.60-1.83(4H,m), 1.92-2.02(4H,m), 3.50(2H, dd, J =11.7, 5.4 Hz), 3.72(2H, dd, J =11.7, 2.7 Hz), 3.90(2H,m), 4.15(2H,m).

^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ =27.4, 28.8, 64.5, 80.1, 80.1, 82.4.

HRMS(EI) $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_4[\text{M}+\text{Na}]^+$: calcd for 225.1097; found: 225.1145.

Majorisomer(**67**):

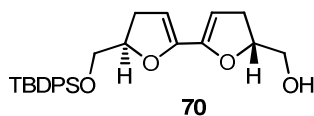
[(2*R*,2'*S*,5*R*,5'*R*)octahydro-2,2'-bifuran-5,5'-diyl]dimethanol

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ =1.64-2.09(8H,m), 3.50(1H, dd, J =12.0, 5.7 Hz), 3.48(1H, dd, J =12.0, 3.9 Hz), 3.69(1H, dd, J =11.7, 3.3 Hz), 3.78(1H, dd, J =11.7, 2.7 Hz), 4.00(1H, m), 4.09-4.20(3H,m).

^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ =26.8, 27.4, 28.6, 29.7, 64.7, 65.7, 79.9, 80.4, 81.0, 81.9.

HRMS(EI) $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_4[\text{M}+\text{Na}]^+$: calcd for 225.1097; found: 225.1122.

[(5*R*,5'*R*)-5'-[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]-4,4',5,5'-tetrahydro-(2,2'-bifuran)-5-yl]methanol(70**)**

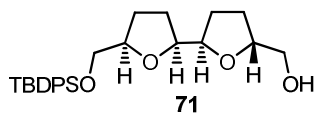


66(39.1mg, 197 μmol)とイミダゾール(24.1mg, 355 μmol)の塩化メチレン(1.0ml)溶液に、TBDPSCl の塩化メチレン(769mM) 溶液(230 μl , 178 μmol)を 0°Cで加えた。同温にて 20 分攪拌後、反応溶液をそのまま NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1~1:1) により精製し、**70**(49.0mg, 112 μmol)を無色油状物として得た(収率 : 57%)。

^1H NMR(300MHz, C_6D_6): δ =1.16(9H,s), 2.18-2.41(4H,m), 3.15(2H,t, J =5.7 Hz), 3.62(1H, dd, J =10.8, 4.7 Hz), 3.67(1H, dd, J =10.8, 5.1 Hz), 4.40(1H,m), 4.58(1H,m), 5.19 (1H,m), 5.25

(1H,m),7.22-7.24(6H,m),7.78-7.81(4H,m).

[(2*R*,2'*S*,5*R*,5'*R*)-5'-[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]octahydro-(2,2'-bifuran)-5-yl]methanol
(71)

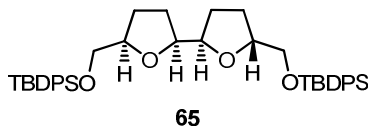


70(23.5mg,53.8 μmol)の塩化メチレン(1.2ml)溶液に Crabtree 触媒(8.2mg,8.7 μmol)を加え、水素雰囲気下室温で 30 分撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル:ヘキサン=1:3、酢酸エチル)により精製し、**71**、ジアステレオマー**72**、副生成物(構造未決定)の混合物(18.3mg)を橙色油状物として得た。

71, 72: ^1H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.05(9H,s),1.85-2.00(8H,m),3.43-3.49(1H, m), 3.59-3.63(1H,m),3.66(2H,d, J =4.2Hz),3.86-3.90(2H,m),4.04-4.13(2H,m),7.35-7.42(m,6H), 7.67-7.68(4H,m).

LRMS(EI)[M+Na]⁺:463.20.

(2*R*,2'*S*,5*R*,5'*R*)-5,5'-Bis[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]octahydro-2,2'-bifuran (65)



71, 72、副生成物の混合物(18.3mg)とイミダゾール(6.2mg,91 μmol)の塩化メチレン(0.36ml)溶液に、0℃で TBDPSCl の塩化メチレン(769mM) 溶液(54 μl,42 μmol)を加えた。同温にて 15 分、室温にて 15 分撹拌後、反応溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0~8:1)により精製することにより、**65** と **75** の混合物(15.2mg,22.4 μmol)を得た(**70** からの二段階収率:42%)。 ^1H NMR スペクトルを解析した結果、**65** と **75** の比率は 4.9:1 であった。**65** と **75** の混合物を PTLC(ヘキサン:塩化メチレン:エーテル=10:5:1)により分離し、 ^1H NMR 測定を行った。

majorisomer(**65**): p.80 で合成した **65** と一致

minorisomer(**75**):

(2*R*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-5,5'-Bis[(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl]octahydro-2,2'-bifuran

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): δ=1.04(18H,s),1.80-2.07(8H,m),3.61(2H,dd, *J*=10.2,5.7Hz),
3.72(2H,dd, *J*=10.2,4.2Hz),3.86-3.93(2H,m),4.10-4.18(2H, m),7.35-7.41(12H,m),7.64-7.69
(8H,m).

序論の参考文献

1. Wolfe, J.P.; Hay, M.B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261.
2. (a) Matsumura, Y.; Kita, S.; Morimoto, S.; Akimoto, K.; Furuya, M.; Oka, N.; Tanaka, T. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 1016; (b) Kita, S.; Matsumura, Y.; Morimoto, S.; Akimoto, K.; Furuya, M.; Oka, N.; Tanaka, T. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 1283; (c) Matsumura, Y.; Kita, S.; Tanida, Y.; Taguchi, Y.; Morimoto, S.; Akimoto, K.; Tanaka, T. *Biol. Pharm. Bull.* **1998**, *21*, 469; (d) Nakano, D.; Itoh, C.; Takaoka, M.; Kiso, Y.; Tanaka, T.; Matsumura, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1247.
3. (a) Hirose, N.; Doi, F.; Ueki, T.; Akazawa, K.; Chijiwa, K.; Sugano, M.; Akimoto, K.; Shimizu, S.; Yamada, H. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 1259; (b) Hibasami, H.; Fujikawa, T.; Takeda, H.; Nishibe, S.; Satoh, T.; Fujisawa, T.; Nakashima, K. *Oncol. Rep.* **2000**, *7*, 1213; (c) Miyahara, Y.; Komiya, T.; Katsuzaki, H.; Imai, K.; Nakagawa, M.; Ishi, Y.; Hibasami, H. *Int. J. Mol. Med.* **2000**, *6*, 43.
4. 真壁秀文, 信州大学農学部紀要, **2001**, *37*, 93.
5. Faul, M.M.; Huff, B.E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407.
6. Kang, E.J.; Lee, E. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4378.

第一章の参考文献

1. 三橋博, 田中治, 野副重男, 永井正博, 天然物化学 (改訂第 6 版), 南江堂, **2002**.
2. Umezawa, T. *Phytochem. Rev.* **2003**, 2, 371.
3. Dickey, E. E. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 179.
4. (a) Hirose, M.; Satoh, Y.; Hagitani, A. *Nippon Kagaku Zasshi* **1968**, 89, 887; (b) Kakisawa, H.; Chen, Y. P.; Hsu, H. Y. *Phytochemistry* **1972**, 11, 2289.
5. (a) Castro-Faria-Neto, H. C.; Bozza, P. T.; Cruz, H. N.; Silva, C. L. M.; Violante, F. A.; Barbosa-Filho, J. M.; Cordeiro, R. S. B.; Tibiriçá, E. V. *Planta Med.* **1995**, 61, 101; (b) Castro-Faria-Neto, H. C.; Bozza, P. T.; Cruz, H. N.; Silva, C. L. M.; Violante, F. A.; Barbosa-Filho, J. M.; Cordeiro, R. S. B.; Tibiriçá, E. V. *Planta Med.* **1995**, 61, 106.
6. Marques, R. C. P.; de Medeiros, S. R. B.; Dias, C. S.; Barbosa-Filho, J. M.; Agenz-Lima, L. F. *Mutat. Res.* **2003**, 536, 117; and references cited therein.
7. Hausott, B.; Greger, H.; Marian, B. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2003**, 129, 569.
8. Suginome, H.; Orito, K.; Yorita, K.; Ishikawa, M.; Shimoyama, N.; Sasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3052.
9. (a) Jung, J.-C.; Kim, J.-C.; Moon, H.-I.; Park, O.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6433; (b) Mori, N.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synthesis* **2006**, 400.
10. For isolations, see: (a) Peinemann, K. *Arch. Pharm.* **1896**, 234, 238; (b) Bertram, S. H.; Vander Steur, J. P. K.; Waterman, H. I. *Biochem. Z.* **1928**, 197, 1.
11. (a) Matsumura, Y.; Kita, S.; Morimoto, S.; Akimoto, K.; Furuya, M.; Oka, N.; Tanaka, T. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, 18, 1016; (b) Kita, S.; Matsumura, Y.; Morimoto, S.; Akimoto, K.; Furuya, M.; Oka, N.; Tanaka, T. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, 18, 1283; (c) Matsumura, Y.; Kita, S.; Tanida, Y.; Taguchi, Y.; Morimoto, S.; Akimoto, K.; Tanaka, T. *Biol. Pharm. Bull.* **1998**, 21, 469; (d) Nakano, D.; Itoh, C.; Takaoka, M.; Kiso, Y.; Tanaka, T.; Matsumura, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, 25, 1247.

12. (a)Hirose,N.;Doi,F.;Ueki,T.;Akazawa,K.;Chijiwa,K.;Sugano,M.;Akimoto,K.;Shimizu,S.;Yamada,H. *AnticancerRes.* **1992**, *12*,1259;(b)Hibasami,H.;Fujikawa,T.;Takeda,H.;Nishibe,S.;Satoh,T.;Fujisawa,T.;Nakashima,K. *Oncol.Rep.* **2000**, *7*,1213;(c)Miyahara,Y.;Komiya,T.;Katsuzaki,H.;Imai,K.;Nakagawa,M.;Ishi,Y.;Hibasami,H. *Int.J.Mol.Med.* **2000**, *6*,43.
13. Beroza,M.;Schechter,M.S. *J .Am .Chem .Soc* .**1956** ,78 ,1242.
14. (a)Takano,S.;Ohkawa,T.;Tamori,S.;Satoh,S.;Ogasawara,K. *J.Chem .Soc .Chem .Commun .* **1998**,3 ,189;(b)Enders,D.;Lausgerg,V.;Signore,G.D.;Berner,O.M. *Synthesis* **2002**,515;(c)Kise,N.;Fujimoto,A.;Ueda,N. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*,1845;(d)Kise,N.;Fujimoto,A.;Moriyama,N.;Ueda,N. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**,*14* ,2495;(e)Banerjee,B.;Roy,S.C. *Synthesis* **2005**,2913;(f)Kim,J.-C.;Kim,K.-H.;Jung,J.-C.;Park,O.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*,3.
15. Dryselius,E.;Lindberg,B. *Acta.Chem.Scand.* **1956**, *10*,445.
16. Combes,G.;Billet,D.;Mentzer,C. *Bull.Soc.Chim.France* **1959**,2014.
17. Iida,T.;Nakano,M.;Ito,K. *Phytochemistry* **1982**, *21*,673.
18. Pan,J.X.;Hensens,O.D.;Zink,D.H.;Chang,M. N.;Hwang,S.B. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1377.
19. Cho,J.Y.;Yoo,E.S.;Baik,K.U.;Park,M.H. *Arch.Pharm.Res.* **1999**, *22*,348.
20. (a)Lee,J.;Lee,D.;Jang,D.S.;Nam,J.W.;Kim,J.P.;Park,K.H.;Yang,M.S.;Seo,E.K. *Chem.Pharm.Bull.* **2007**, *55*,137;(b)Mbaze,L.M.;Lado,J.A.;Wansi,J.D.;Shiao,T.C.;Chiozem,D.D.;Mesaik,M.A.;Choudhary,M.I.;Laccaille-Dubois,M.A.;Wandji,J.;Roy,R.;Sewald,N. *Phytochemistry* **2009**, *70*,1442.
21. Yang,Y.J.;Park,J.I.;Lee,H.;Seo,S.M.;Lee,O.K.;Choi,D.H.;Pail,K.H.;Lee,M.K. *Arch. Pharm.Res.* **2006**, *29*,1114.
22. Overen,A.;Jansen,J.F.G.A.;Feringa,B.L. *J. Org. Chem.* **1994**,*59* ,5999.

23. (a)Roy,S.C.;Rana,K.K.;Guin,C. *J.Org.Chem.* **2002**, 67, 3242;(b)Jung,J.-C.;Park,O.-S. *Synth.Commun.* **2007**, 37,1665.
24. Cartwright,N.J.;Haworth,R.D. *J.Chem.Soc.* **1944**,535.
25. Taylor,E.C.;Andrade,J.G.;Rall,G.J.H.;Stellio,K.;Jagdmann,G.E.Jr.;McKillop,A. *J.Org.Chem.* **1981**, 46,3078.
26. Yuzikhin,O.S.;Vasil'ev,A.V.;Rudenko,A.P. *Russ.J.Org.Chem.* **2000**, 36,1743.
27. Tazaki,H.;Taguchi,D.;Hayashida,T.;Nabeta,K. *Biosc.Biotechno.Biochem.* **2001**, 65,2613.
28. Takahashi,H.;Matsumoto,K.;Ueda,M.;Miyake,Y.; Fukuyama,Y. *Heterocycles* **2002**, 56, 245.
29. Ou,L.;Kong,L.-Y.;Zhang,X.-M.;Niwa,M. *Biol.Pharm.Bull.* **2003**, 26,1511.
30. 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻, 森 直紀, 博士論文, **2006**.
31. 淵神寿雄, 有機電解合成の新展開(第一版), シーエムシー出版, **2004**.
32. Rodd,E.H.;Sainsbury,M.Rodd'sChemistryofCarbonCompounds,Vol.V,Organic Electrochemistry,Elsevier, **2002**.
33. Stork,G.;Meisels,A.;Davies,J.E. *J.Am.Chem.Soc.* **1963**, 85,3419.
34. Mihelcic,J.;Moeller,K.D. *J.Am.Chem.Soc.* **2004**, 126,9106.
35. Ogamino,T.;Nishiyama,S. *Tetrahedron*, **2003**, 59,9419.
36. Ronlan,A.;Bechgaard,K.;Parker,V.D. *Acta.Chem.Scand.* **1973**,27,2375.
37. Lee,C.K.;Chang,M.H. *J.Chin.Chem.Soc.(Taipei)***2000**,47,555.

第二章の参考文献

1. (a) 真壁秀文, 信州大学農学部紀要, **2001**, 37, 93; (b) Makabe, H.; Konno, H.; Miyoshi, H. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2008**, 5, 213; (c) Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 269; (d) Zeng, L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z.-M.; Heand, K.; McLaughlin, J. L. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 275.
2. Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Tempesta, M. S.; Kriek, G. R.; Bates, R. B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3151.
3. Oberlies, N. H.; Croy, V. L.; Harrison, M. L.; McLaughlin, J. L. *Cancer Lett.* **1997**, 115, 73.
4. Miyoshi, H.; Ohshima, M.; Shimada, H.; Akagi, T.; Iwamura, H.; McLaughlin, J. L. *Biochim. Biophys. Acta.* **1998**, 443, 1365.
5. Hoye, T. R.; Ye, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1801.
6. Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 67.
7. Wang, Z.-M.; Tian, S.-K.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 349.
8. (a) Brown, S. H.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2935; (b) Rajan Babu, T. V.; Simpkins, N. S.; *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, **2001**.
9. (a) Weiper, A.; Schäfer, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 195; (b) Howgate, P.; Jones, A. S.; Tittensor, J. R. *Carbohydr. Res.* **1970**, 12, 403.
10. Koert, U.; Stein, M.; Wanger, H. *Liebigs Ann.* **1995**, 1415.
11. 後藤俊夫, 芝哲夫, 松浦輝男, 有機化学実験のてびき 4, 化学同人, **1999**.
12. Kolche, E.; Matzeit, A.; Gockeln, M.; Schäfer, H. J. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1623.
13. (a) Wysocki, L. M.; Dodge, M. W.; Voight, E. A.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5637; (b) Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1953.
14. (a) Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1989**, 1313. (b) Shimizu, T.; Murakoshi, K.; Yasui, K.; Sodeoka, M. *Synthesis* **2008**, 20, 3209.

15. Nising, C.F.; Schmid, U.K.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6831.
16. Anderson, K.W.; Mendez-Perez, M.; Priego, J.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563.
17. Echavarren, A.M.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478.
18. Chai, W.; Engler, T.A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6969.

謝辞

本研究を行うにあたり、興味深いテーマと充実した研究環境、数々の適切なご指導を頂きました渡邊秀典教授に深く感謝致します。

本研究に関して多くの有益なご助言を頂きました石神健准教授に深く感謝致します。

本研究に関して直接のご指導と、多くのご助言を頂きました森直紀博士に深く感謝致します。

試薬類を迅速に提供して下さった山本薬品商会 山本良文氏、及び実験機器類の提供、修理をして下さったオオウチサイエンス 故大内清海氏、大内基義氏に深く感謝致します。

元素分析をして頂きました技術基盤センター 先端機器系技術室の堀吉満氏に深く感謝致します。

本研究に関して様々なご助言、激励を頂きました、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 有機化学研究室的皆さまに心から感謝致します。

最後に、常に暖かく見守って下さいました両親、祖父母に深く感謝致します。

2011 年 12 月 27 日

古田 亜希子