

博士論文

論文題目 新規骨格構築法を指向した生物活性物質の効率的合成研究

氏名 若森 晋之介

目次

略語表	1
序論	5
本論	
第一章 新規スピロアセタール立体制御法の開発と応用	
2.1. 背景	9
2.2. 新規立体制御法の開発 —(+)-olean の不斉合成—	21
2.3. 新規立体制御法の応用に向けて	26
2.4. 新規立体制御法の応用 —不安定スピロアセタールの不斉合成—	32
2.5. 第一章のまとめ	36
第二章 効率的な炭素骨格構築に基づくリアノダンジテルペンの合成研究	
2.6. 背景	39
2.7. メチル基を除くリアノダンジテルペンの全炭素骨格の構築	47
2.8. 第二章のまとめ	65
結論	67
実験の部	70
参考文献	91
謝辞	98

略語表

Ac	acetyl
ax.	axial
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
Bn	benzyl
b.r.s.m.	based on recovered starting material
Bu	butyl
CAN	cerium (II) ammonium nitrate
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
d.e.	diastereomeric excess
decomp.	decomposition
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMDO	dimethyldioxirane
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
d.r.	diastereomeric ratio
EC ₅₀	half maximal effective concentration
EE	ethoxyethyl
e.e.	enantiomeric excess
eq.	equatorial

GC	gas chromatography
HMBC	hetero-nuclear multiple-bond connectivity
HMQC	hetero-nuclear multiple quantum coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
imid.	imidazole
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MS	mass spectrometry
MTBE	methyl <i>t</i> -butyl ether
<i>n</i>	<i>normal</i>
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
NMR	nuclear magnetic resonance
Np	α -naphthyl
<i>o</i>	<i>ortho</i>
o.n.	overnight
<i>p</i>	<i>para</i>
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl

PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PNB	<i>p</i> -nitrobenzoyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
quant.	quantitative
RAMP	(<i>R</i>)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine
r.t.	room temperature
<i>s</i>	<i>secondary</i>
SAMP	(<i>S</i>)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i>	<i>tertiary</i>
TEA	triethylamine
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethanediamine
TMS	trimethylsilyl
tol	<i>p</i> -tolyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

序論

生物活性物質とは「生体内で何らかの作用を持つ物質」のことであり、人類はこれらを上手く利用することでめざましい発展を遂げてきた。生物活性物質の存在は古くから知られており、有効成分を精製することなくそのまま利用していた。即ち、経験的な効果が知られる天然産物を生薬として用いてきたのである。しかし当然ながら、生薬は混合物であることから害となることもしばしばあった。それから長い年月が過ぎ、化学、農学、薬学が発展し生薬中の有効成分が単離、構造決定、化学的供給、活性試験を行うことができるようになり、大きな変化が訪れた。つまり有機合成化学により、天然からごく微量しか得られない生物活性物質を人為的に供給する、または天然から単離できるものよりも機能の高い生物活性物質を作ることができるようになったのである。

例えば 1997 年から 2010 年に米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency, EPA) に登録された新規化学農薬 109 点のうち、有機合成化学によって供給されているものが 85 点 (78.0%) あり、天然生物活性物質から半合成を経ているものが 16 点 (14.7%)、ペプチドなど遺伝子工学によるものが 1 点 (0.9%) 及び天然生物活性物質そのものを利用しているものが 9 点 (6.4%) である (Figure 1)¹⁾。即ち 9 割以上の新規農薬が有機合成化学を利用していることが分かる。このように現代において生物活性物質の利用には有機合成化学の存在が不可欠であり、有機合成化学を用いた生物活性物質に関する研究は意義のあるものと考えている。

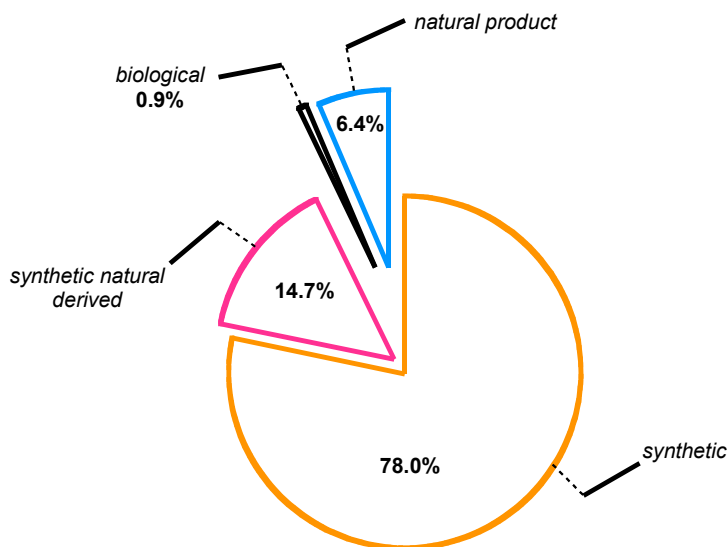


Figure 1. New active ingredient registrations for conventional pesticides

生物活性物質の中には複雑な構造をしているものが少なくないが、有機合成化学は近年大きく発展しており、現在ではコスト（時間や費用）をかければどんなに複雑で巨大な化合物も合成できると言われている。しかし構造活性相関といった基礎研究、さらに医薬品の創製、機能性材料の開発といった応用研究のためには、その構造の「効率的」な合成が最も重要な課題である。それでは「効率的」とは具体的に何を指すのであろうか。

その答えとして、化合物の構造の複雑さを縦軸にその合成に必要なコストを横軸にしたグラフを考えた場合 (Figure 2), 化合物の合成に必要なコスト (route a) をより少ないコスト (route b) にすることが「効率的」であると言える。そのため、これまでになかった反応の開発や独創的な合成経路の立案といった新しい手法 (new method) が必要である。

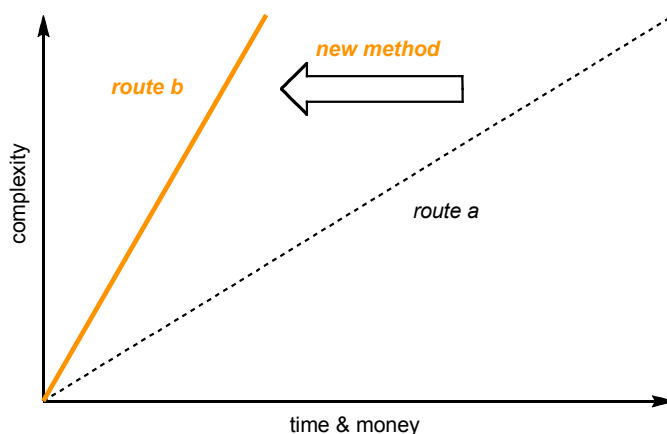


Figure 2. Relation between a complexity of the compound and a cost of the synthesis

簡便で強力な反応が多く開発されてきたが、構造的特徴により合成が困難な生物活性物質も少なくない。そのような生物活性物質の基礎研究や応用研究のためには、新規反応だけでなく、その特徴に的を絞った合成的手法の開発が望まれている。

そこで生物活性物質の特徴的な構造に着目し、その骨格構築法を開発することで、生物活性物質の「効率的」合成研究に取り組んだ。第一章では新規スピロアセタール立体制御法の開発と応用について、第二章では効率的な炭素骨格構築に基づくリアノダンジテルペンの合成研究について、その詳細を述べる。

本論

第一章 新規スピロアセタール立体制御法の開発と応用

2.1. 背景

2.1.1. 従来のスピロアセタール立体制御法と問題点

スピロアセタールは昆虫や植物、微生物から単離される天然生物活性物質に多く見られ、生物活性は多岐にわたっている。そのため盛んに合成研究がなされているが、その合成ではスピロ中心の立体選択的な構築に課題が多く、効率が悪いことも少なくない。なぜなら今日まで用いられているスピロアセタール立体制御法では、立体化学も含めスピロ環上の置換基と同じまたは等価なものを有する前駆体を調製し、アセタール化することで目的のスピロアセタールを合成するためである。つまり、スピロアセタールにおける立体構造にはアノマー効果と置換基の立体化学が大きく寄与しているにも関わらず、置換基の立体化学に依存してスピロ中心を立体制御しスピロアセタールの構築を行おうとしているからである。その具体例として spongistatin 1 における CD 環の構築を挙げる。

Spongistatin 1 (**1**) は、1993 年にカイメン *Hytrios altum* から単離された抗腫瘍性物質である (**Figure 3**)²⁾。AB 環と CD 環の二つのスピロアセタールが存在しており、AB 環はどちらのテトラヒドロピランから見ても、もう一つのアセタール性酸素がアキシアル配向である。即ち、二重にアノマー効果が効いている (以下、これをダブルアノメリックと呼ぶ)。さらに、スピロ環上の二つの大きな置換基 (メチレン) がエクアトリアル配向である安定なスピロアセタールであると言える。これに対し CD 環はスピロ環上の二つの大きな置換基 (メチレン及びメチン) はエクアトリアル配向であるが、アノマー効果が一つしかないスピロアセタールである (以下、これをシングルアノメリックと呼ぶ)。

アノマー効果とは、酸素の孤立電子対 n_o と隣接位の C-O 結合の反結合性軌道 σ^*_{C-O} との間に生じる二電子相互作用 ($n_o-\sigma^*_{C-O}$) による安定化である。これらの軌道の重なりが最大となるのは、孤立電子対と C-O 結合が互いにアンチペリプラナーな関係の時である。そのためテトラヒドロピランの 2 位に結合している酸素官能基は、アキシアル配向となる立体配座が熱力学的に安定である。

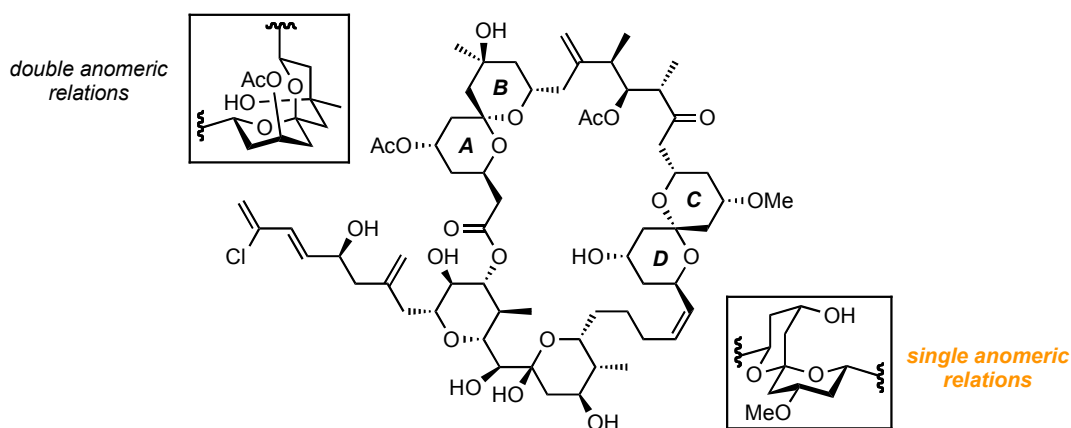
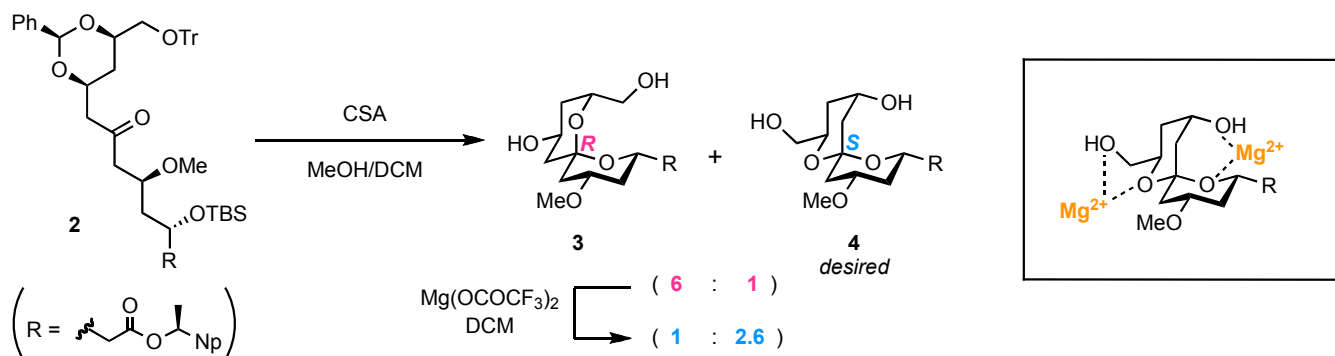


Figure 3. Spongistatin 1 (1)

AB環は、今日までの構築法で比較的容易に合成できる。しかしながらシングルアノメリックなスピロアセタールであるCD環の合成の場合、従来の構築法では望まないダブルアノメリックなスピロ環が生成したり、望まない立体化学のスピロ中心ができたりと立体選択的な構築が困難であるが多い。このことを反映するかのようには、1997年 Evans ら³⁾が spongistatin 1 (1) の全合成を達成したのを始め、同年 Paquette ら⁴⁾、Smith ら⁵⁾、Paterson ら⁶⁾、1998年に岸ら⁷⁾、Mead ら⁸⁾、1999年に Heathcock ら⁹⁾、2000年に中田ら¹⁰⁾、Crimmins ら¹¹⁾、2001年に Kitching ら¹²⁾、2002年に Roush ら¹³⁾、2003年に Ley ら¹⁴⁾、2004年に Lau ら¹⁵⁾と多くのグループがCD環の構築法について報告を行っている。その中から一部を紹介する。

Evans らは、アセタール前駆体 **2** を CSA で処理することで **3** と **4** が 6:1 の比率で得られると報告している (Scheme 1)。続いて望む立体化学を有する **4** を得るため異性化の検討を行ったところ、マグネシウムイオンに酸素官能基を配位させる効果により **3** と **4** の比率を 1:2.6 に改善している。



Scheme 1. Preparation of CD ring by Evans group

これらの例から理解できるように置換基に依存した従来のスピロアセタール構築法では、スピロ中心の立体化学はアノマー効果と置換基の立体化学によって支配されるため、複数の生成物から望むスピロ環を優先して得るためには金属を配位させたり、保護基を導入、変換、除去したり、再度異性化を行ったりしなければならない。このような検討を行ったとしても、単一で得ることは難しく、望むスピロ中心の立体化学を有するものを高選択的に得られない場合も少なくない。

このような問題に対しスピロアセタールの新たな立体制御の手段として 2012 年 List らはキラルなブレンステッド酸 **16** を用いた手法を報告している (Figure 4)¹⁶⁾。通常のブレンステッド酸を用いた場合、ジヒドロピラン **13** から立体選択的にスピロアセタール **15** を得ることは当然できない。しかしキラルブレンステッド酸を用いた反応では、オキソニウムカチオン中間体 **14** においてカウンターアニオンにキラリティーが存在するため、面選択性が発現し立体選択的なアセタール化が進行する。つまり、置換基の立体化学に依存しないスピロ中心の立体制御が可能である。彼らは高い選択性を得るため、適度な強度の酸性を有するイミドジリン酸を基本骨格に、酵素のように嵩高いかご状でキラルなビナフチル基が存在する **16** を設計し、スピロアセタールの立体選択的構築の検討を行っている (Table 1)。

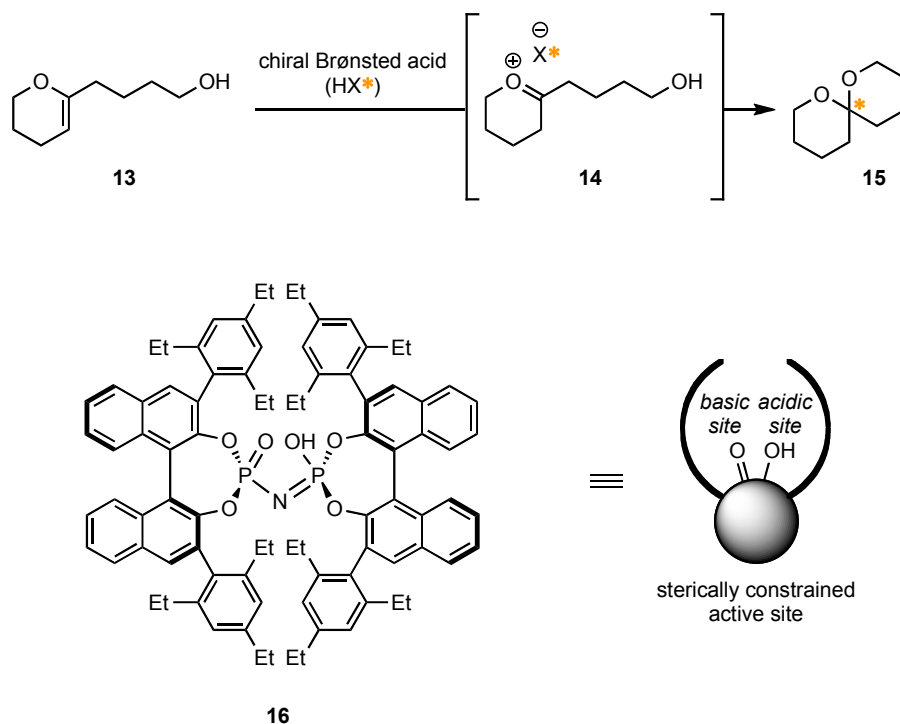
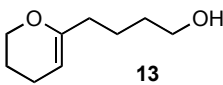

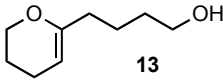

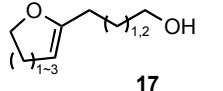
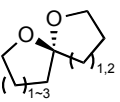
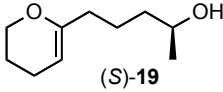

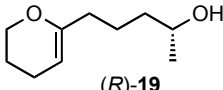

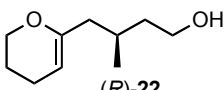

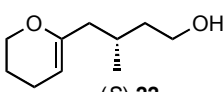

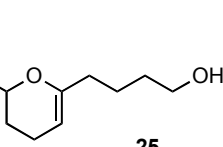
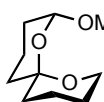
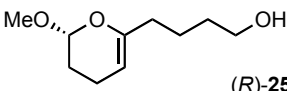
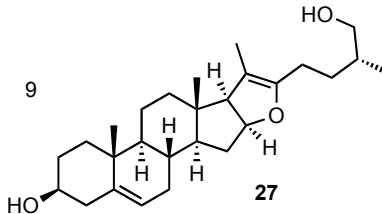
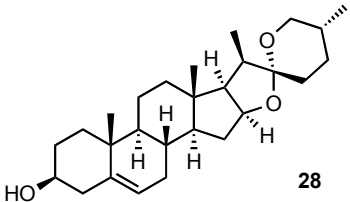


Figure 4. Chiral Brønsted acid (**16**)

Table 1. Catalytic asymmetric spiroacetalization

entry	substrate	conditions	product	yield
1	 13	16 (5 mol%) -25 °C, MTBE	 (+)-olean (15)	77% 96% e.e.
2	 13	<i>ent</i> - 16 (5 mol%) -25 °C, MTBE	 (-)-olean (15)	70% 95% e.e.
3	 17	16 (0.1-1 mol%) -35 or -25 °C DCE or MTBE	 (<i>S</i>)- 18	62-88% 91-97% e.e.
4	 <i>(S)</i> - 19	16 (5 mol%) -35 °C, MTBE	 (<i>2S,6S</i>)- 20	83% 67% d.e. (<i>d.r.</i> 5:1)
5	 <i>(R)</i> - 19	16 (5 mol%) -35 °C, MTBE	 (<i>2R,6S</i>)- 21	83% 97% d.e.
6	 <i>(R)</i> - 22	16 (10 mol%) -35 °C, MTBE	 (<i>4R,6S</i>)- 23	76% 75% d.e. (<i>d.r.</i> 7:1)
7	 <i>(S)</i> - 22	16 (10 mol%) -35 °C, MTBE	 (<i>4S,6S</i>)- 24	86% 98% d.e.
8	 25	16 (5 mol%) -25 °C, MTBE (50% conversion)	 (<i>2S,6S</i>)- 26	70% 95% e.e.
			 (<i>R</i>)- 25	83% 94% e.e.
9	 27	16 (1 mol%) 20 °C, DCE	 28	88% (<i>d.r.</i> >20:1:1:1)

Entry 1, 2 では、オリーブミバエの性フェロモンである olean (15) の両鏡像体を高い鏡像体過剰率にて合成している。Entry 3 では、[4.4]-スピロアセタールから [6.5]-スピロアセタールと様々な大きさものの立体選択的な構築をしている。Entry 4~7 は、置換基の存在するスピロアセタールに適用している。Entry 5 の (2*R*,6*S*)-21 や entry 7 の (4*S*,6*S*)-24 のように置換基がエクアトリアル配向で安定なものは高いジアステレオ過剰率で得られているが、entry 4 の (2*S*,6*S*)-20 や entry 6 の (4*R*,6*S*)-23 のような置換基がアキシアル配向となる不安定なものでは、選択性が低下している。Entry 8 では、ラセミ体の 25 を用い速度論的分割を行っている。Entry 9 は、山芋などに含まれるサポゲニンの一種である (-)-diosgenin (28) の合成に応用した例である。

このようにキラルブレステッド酸を用いた手法では、置換基の有無に関わらずスピロ中心の立体制御を行うことが可能である。しかしながら entry 4, 6 のように、不安定なスピロアセタールの構築には課題が残っている。

そこで置換基の立体化学に関係なくスピロ中心の立体制御を行い、さらに不安定なものであっても単一のスピロアセタールを立体選択的に合成できれば、スピロアセタール含有天然生物活性物質の合成法に新たな提案ができると考えた。スピロ中心の立体選択的な新規構築法を開発するため、まずは最も単純なスピロアセタールである olean (15) を標的として設定し、その不斉合成に着手した (Figure 5)。

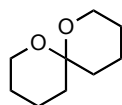


Figure 5. Olean (15) as the simplest spiroacetal

2.1.2. olean (15)

新規スピロアセタール構築法を開発するあたり、1980年にオリーブミバエ *Bactrocera oleae* より単離された性フェロモンである olean (15) を標的化合物とした (Figure 6)¹⁷⁾。

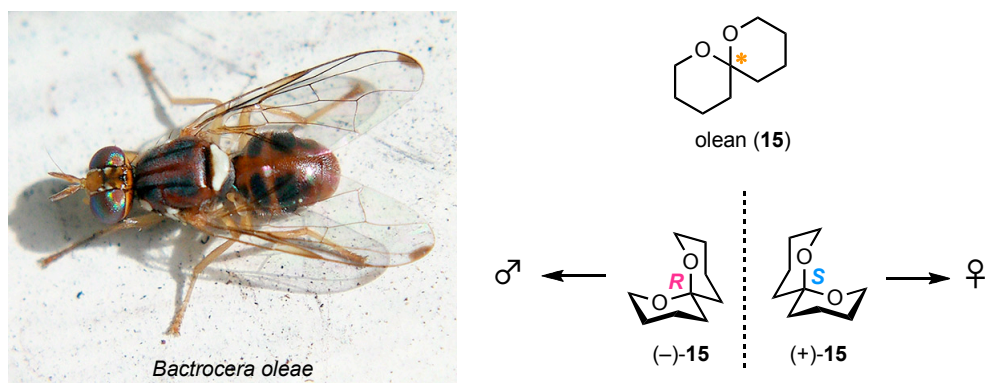
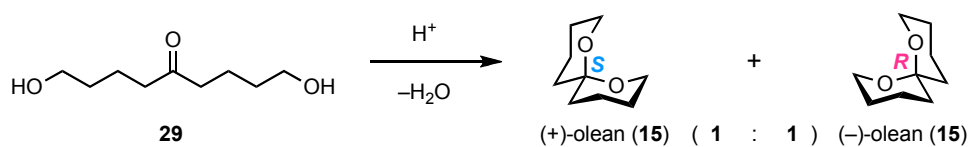


Figure 6. olean (15)

平面構造式を見ただけではキラルであることを見落としがちであるが olean (15) には軸性キラリティーが存在し、メスはラセミ体の olean を放出し S 体がメスを R 体がオスを興奮させることが知られている¹⁸⁾。一般的に鎖状のジヒドロキシケトン **29** を酸処理して得られる olean (15) は、周辺に不斉を誘起する手がかりがないため当然ながらラセミ体である (Scheme 4)。



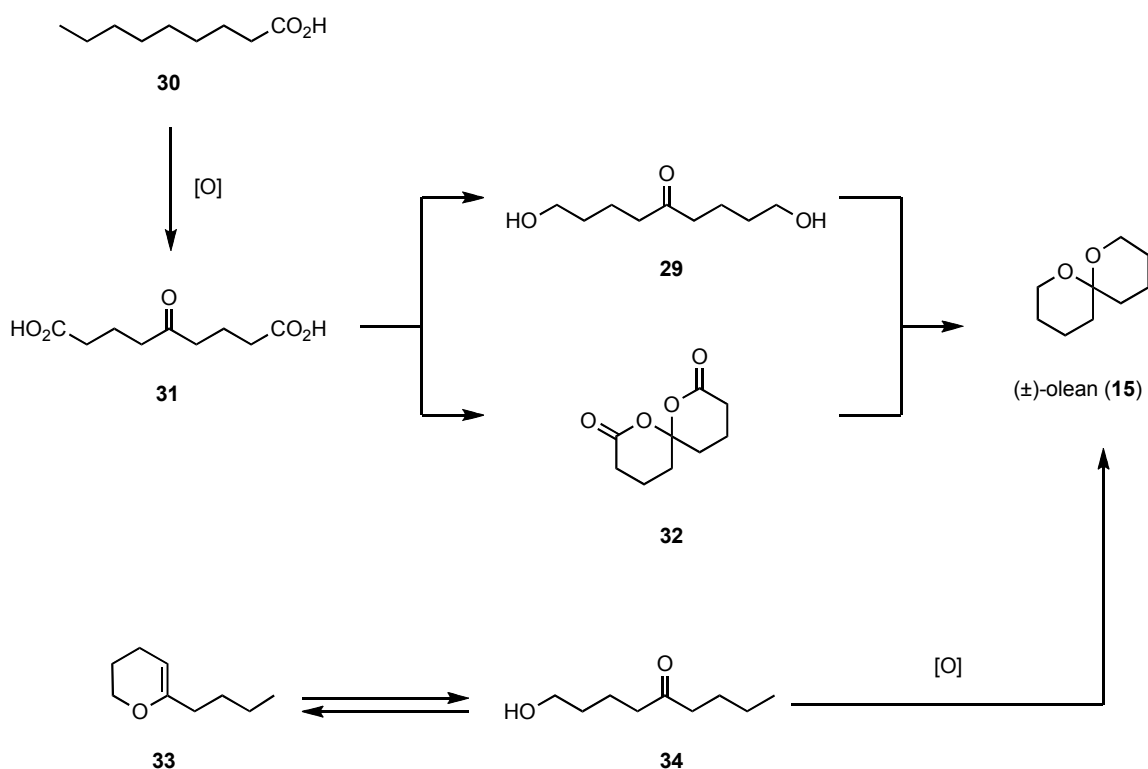
Scheme 4. Preparation of olean (15) as a racemate

置換基に依存せずに新規スピロアセタールの立体化学が制御できるためには、当然のことながら置換基を有しない olean (15) の軸性キラリティーも制御できなければならない。続いて、推定されている生合成について述べる。

2.1.3. 推定生合成経路

提唱されている olean (15) の生合成経路は二通り存在する (Scheme 5)。一つ目は Mazomenos らと Pomonis らによって唱えられているもので 5-oxononanedioic acid (31) を経由するルートである¹⁹⁾。彼らによれば *in vivo* 試験でオリーブミバエのメスの直腸腺において 31 が olean (15) へと変換されたため、31 が還元された 29 を経由してアセタール化が進行する、または 31 が直接アセタール化した 32 を経由して還元され olean (15) が生合成されると推定している。なお 31 は nonanoic acid (30) から生合成されていると考えられている。これに対し Fletcher らと Kitching らは *in vivo* 試験において、同位体ラベル化された 33 が ω 酸化され olean (15) に変換したことから 34 を経由する生合成経路を提唱している²⁰⁾。

どちらの推定生合成経路においても、九つの炭素ユニットがどのように合成されているかは明らかになっていない。



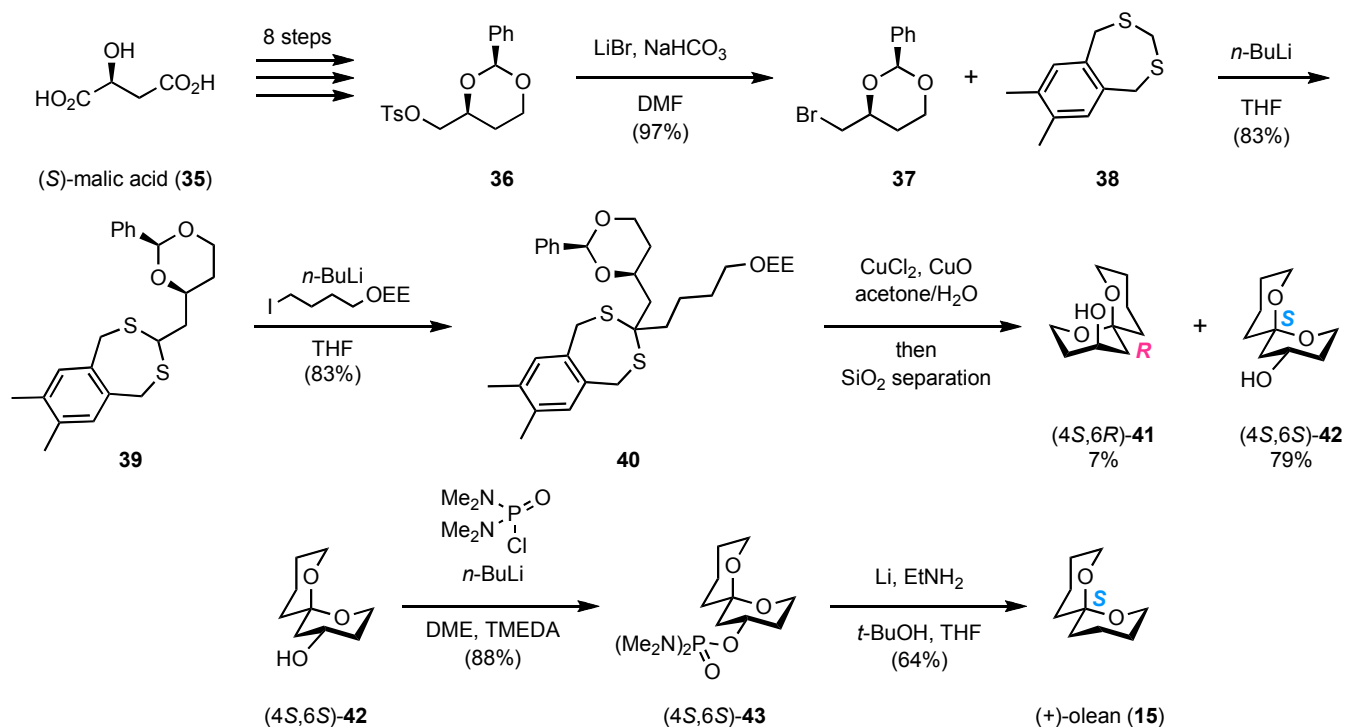
Scheme 5. Presumed biosynthetic pathway of olean (15)

2.1.4. これまでの合成例

1994年に Francke ら²¹⁾ 及び当研究室の森ら²²⁾, 続いて1995年に今西ら²³⁾, 1999年に Maignan ら²⁴⁾, 2001年に内山ら²⁵⁾, 2012年に List ら¹⁶⁾ が olean (15) 不斉合成を達成している。その中からいくつかの報告を紹介する。

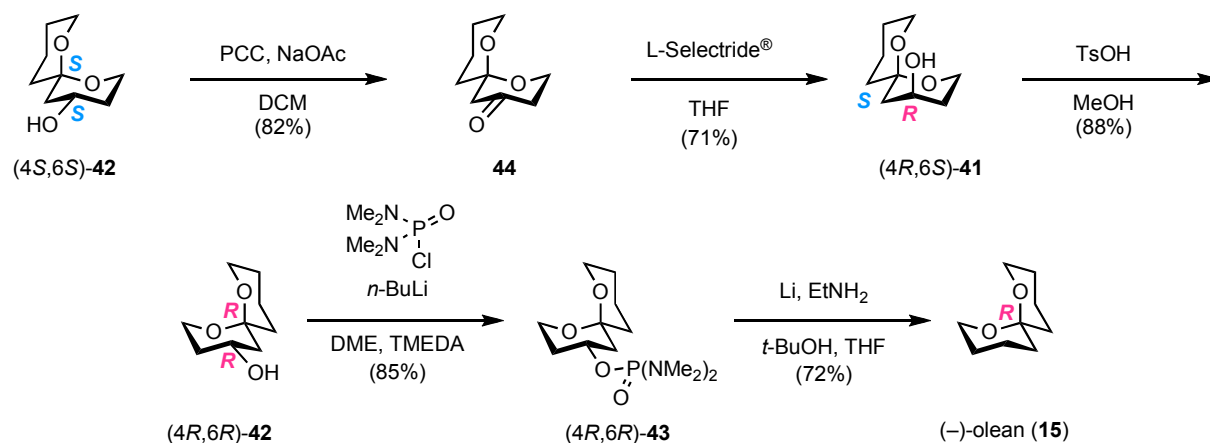
a) 当研究室の森らにおける不斉合成

当研究室の森らは、二級水酸基の立体化学によって軸性キラリティーを制御した後、水酸基を除去することで (+)-olean (15) の不斉合成を達成している (Scheme 6)。即ち、出発原料である (S)-malic acid (35) から既知のトシラート 36 へと変換し、臭化リチウムによって臭化物 37 へと導いている。ここにジチオアセタール 38 を用いて一炭素を導入した後、さらにヨウ化物によって炭素鎖を伸張し、チオアセタール 40 を合成している。チオアセタールを除去すると、(4*S*,6*R*)-41, (4*S*,6*S*)-42 を得る結果となった。(4*S*,6*S*)-42 の水酸基を除去することで (+)-olean (15) へと導いている



Scheme 6. Asymmetric synthesis of (+)-olean (15) by Mori group

(-)-Olean (**15**) の合成では、(4*S*,6*S*)-**42** に対し PCC による酸化，L-セレクトリドによるエクアトリアル側からのヒドリド還元を経て水酸基の立体化学が *R* となった (4*R*,6*S*)-**41** を合成している。これをトシル酸で処理をすると，置換基がエクアトリアル配向の (4*R*,6*R*)-**42** に異性化する。そして，先と同じく水酸基を除去することで (-)-olean (**15**) の合成を達成している (Scheme 7)。



Scheme 7. Asymmetric synthesis of (-)-olean (**15**) by Mori group

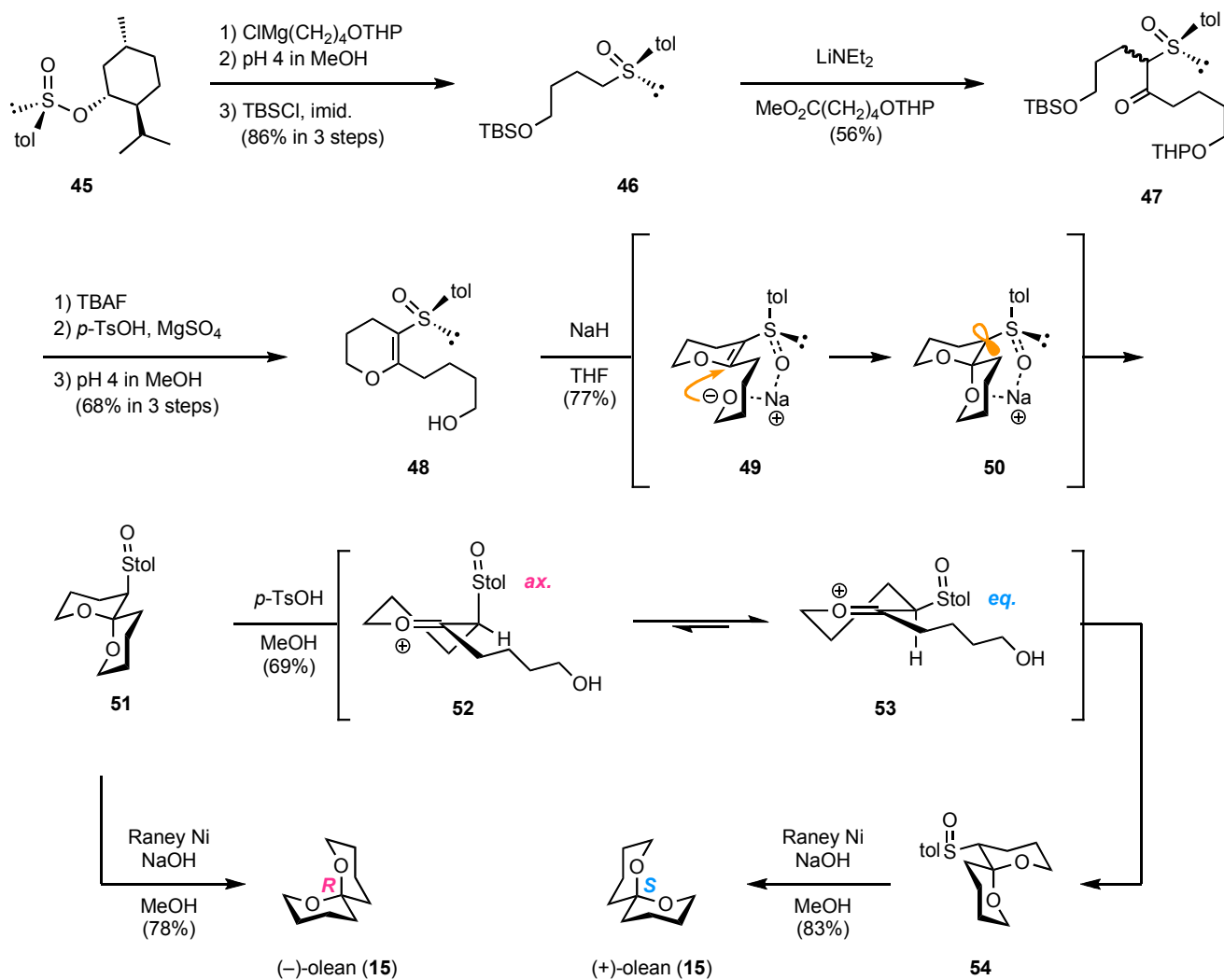
このように当研究室では水酸基の立体化学を利用し (+)-olean (**15**) を 6 工程，総収率 30%で，(-)-olean (**15**) を 9 工程，総収率 17%で合成している。

b) 今西らによる不斉合成

今西らは不斉補助基としてスルフィニル基を用いた不斉合成を行っている (Scheme 8)。スルフィニル基は不斉環境に優れ，簡単に光学活性体が調製でき，さらに不斉補助基として利用した後は簡便に除去が可能である。

まず出発物質である (-)-menthyl (*S*)-*p*-tolylsulfinate (**45**) に対し，アルキル化，THP 基の除去，TBS 基による保護を行いキラルなスルホキシド **46** を得ている。続いてスルホキシドの α 位にアシル基を導入し，TBS 基の除去，ジヒドロピランの形成，THP 基の除去によりアルコール **48** を合成している。その後，**48** を水素化ナトリウムで処理をすると金属イオンを介したキレーションにより，反応速度論的支配を受けスピロ中心の立体化学が *R* のスピロアセタール **51** が

単一の化合物として得られる。スルフィニル基を Raney ニッケルにて除去することで、*R* 体である (-)-olean (**15**) の立体選択的合成を達成している。またスピロアセタール **51** を酸処理すると、スルフィニル基がアキシアル配向の **52** から、熱力学的に安定なエクアトリアル配向の **53** へと異性化が起こりスピロアセタール **54** となる。そして Raney ニッケルにて処理することで *S* 体である (+)-olean (**15**) の立体選択的合成を達成している。



Scheme 8. Asymmetric synthesis of olean (**15**) by Imanishi group

このように今西らはキラルなスルフィニル基を不斉補助基として利用し (-)-olean (**15**) を 9 工程，総収率 20%で，(+)-olean (**15**) を 10 工程，総収率 14%で合成している。

いずれの例においてもスルフィニル基や水酸基を導入し，その立体化学を利用してスピロ中心を制御し除去することで， (+)-olean (**15**) の不斉合成を行っている。このスルフィニル基や水酸基は立体制御のための置換基なので導入及び除去が必要であり，該当する工程が必要となり工程数が多くなっている。さらに片方の立体異性体にしか有効でないことが多いことから，他方の立体異性体の合成には異性化が必要になるなど，合成経路が長くなってしまいうという欠点がある。

このことから理解できるように本研究により開発すべき新規スピロ中心構築法では，不斉を誘起する手段がなくても，短い工程で且つ立体制御できるような合成経路が望まれ，さらにスピロアセタールをもつ天然生物活性物質にも適用できる必要がある。これらを踏まえ，筆者の行った実際の合成を述べる。

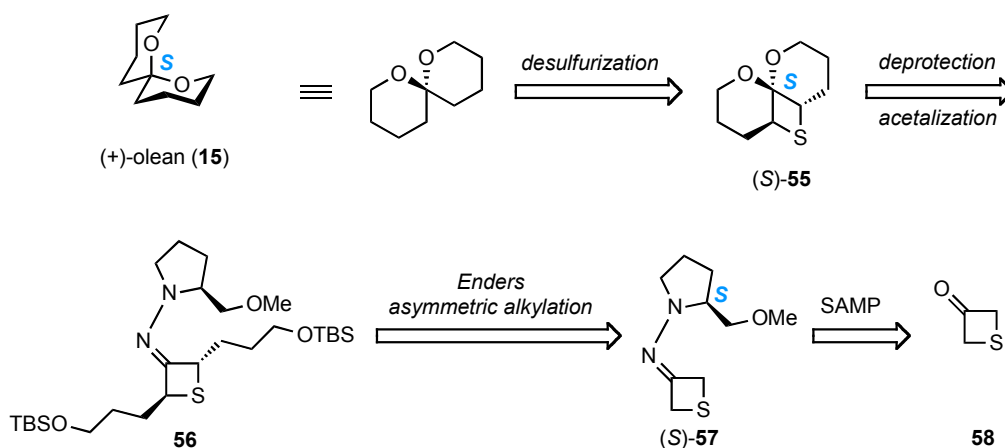
2.2. 新規スピロアセタール立体制御法の開発 – (+)-olean の不斉合成 –

2.2.1. 合成戦略

先で述べた通り多くのグループがスピロ中心の立体制御法や olean (15) の不斉合成を報告しており、新たな立体制御法を開発するにあたり以下の二点に重点を置いた。

- ・ 置換基の立体化学に関係ないスピロ中心の立体制御
- ・ 実際の天然物におけるスピロアセタールにも適用可能な汎用性

そこで望むスピロ中心と同じ立体化学を有する鍵中間体 (S)-55 を考案し、(+)-olean (15) を (S)-55 より硫黄の除去によって得る合成戦略を立てた (Scheme 9)。この鍵中間体 (S)-55 の中央環部は四員環スルフィドであり立体的な制約が大きいことから、本中間体を組み込んだ工程におけるスピロアセタールの立体選択的合成は、スピロ中心の立体制御のための置換基を必要とせず、その置換基の導入、除去も必要ではない。そして他のスピロアセタールへの高い汎用性も期待でき、上記の重点項目を満たすことができるはずである。(S)-55 は *trans* にジアルキル化された四員環 56 からヒドラジンと保護基の除去、アセタール化によって合成できるものとした。キラルな 56 の不斉を誘起する手段として、不斉補助基を用い立体選択的なアルキル化を行うことのできる Enders 不斉アルキル化反応を利用することにした。



Scheme 9. Retrosynthesis of (+)-olean (15)

Enders らは不斉補助基として SAMP [(*S*)-**63**] や、鏡像異性体である RAMP [(*R*)-**63**] を用いることで立体選択的なアルキル化が行えると報告している (Figure 7)^{26a-d}。ケトン **59** に対し SAMP [(*S*)-**63**] を縮合させたヒドラゾン **60** に対し *t*-BuLi や LDA を加えると、溶媒と SAMP のメトキシ基の酸素がリチウムに配位した中間体を形成する。ピロリジン環が β 面に突き出しているため、ハロゲン化アルキルの接近はその立体障害から α 面優先となり、立体選択的にアルキル化された **61** が生成する。ヒドラジンは後に除去を行うことで、ケトン **62** に変換することが可能である。つまり、ヒドラジンの不斉点をケトンの α 位に転写することが可能である。

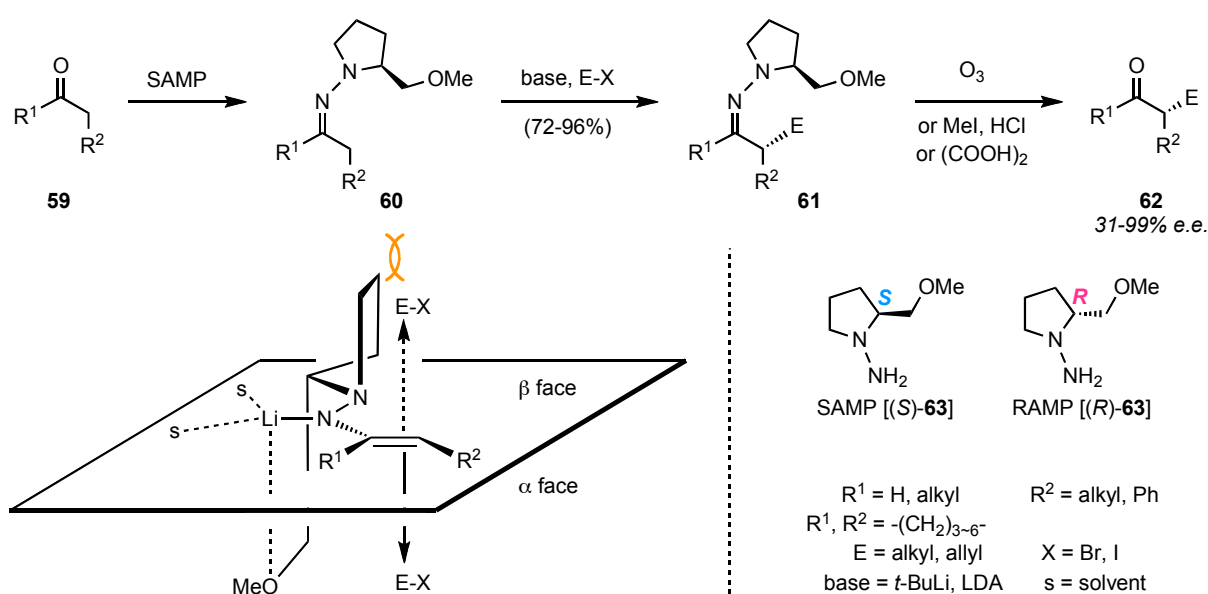
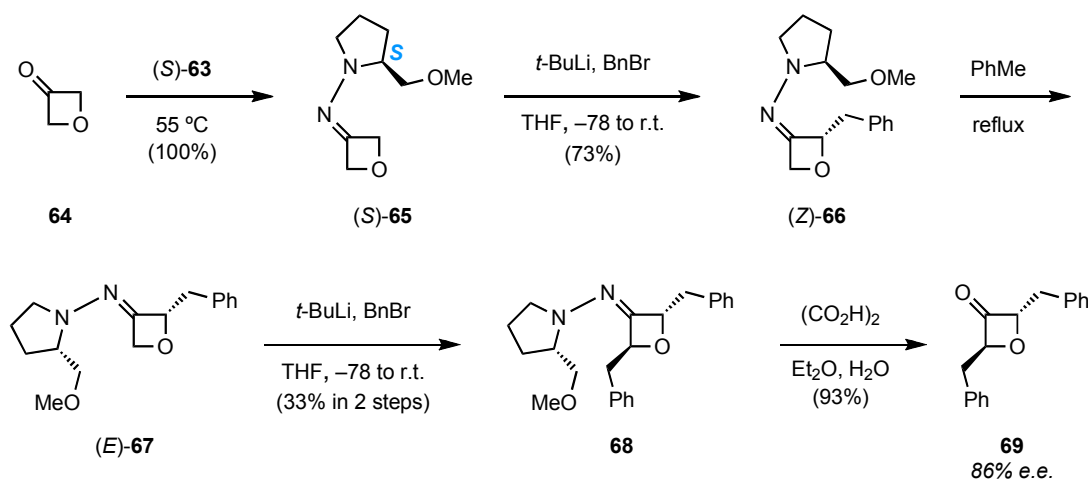


Figure 7. Enders asymmetric alkylation

また 2013 年には、四員環に対し立体選択的にアルキル鎖を導入するという報告がなされている (Scheme 10)^{26e}。即ち、3-oxetanone (**64**) に対し SAMP [(*S*)-**63**] を縮合させ、ヒドラゾン (*S*)-**65** へと導いている。続いてアルキル化を行い、さらに熱を用いてヒドラゾンの幾何異性体 (*E*)-**67** へと変換した。その後、立体・位置選択的にアルキル化を行い、シュウ酸によってヒドラジンの除去を行っている。

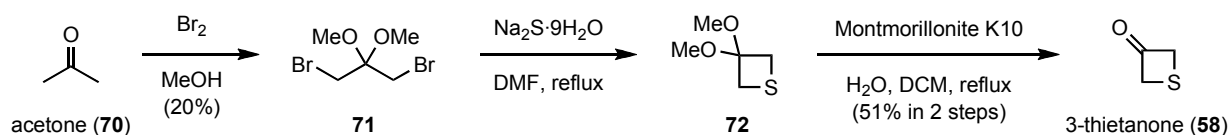
今回の合成経路では SAMP [(*S*)-**63**] の一つの不斉点から、四員環の立体的な制約を利用し、鍵中間体 (*S*)-**55** の全ての不斉点を構築することが可能なことから、効率的な新規立体制御法となることが期待できる。このような合成戦略のもと、合成研究に着手した。



Scheme 10. Asymmetric alkylation of 3-oxetanone (**64**)

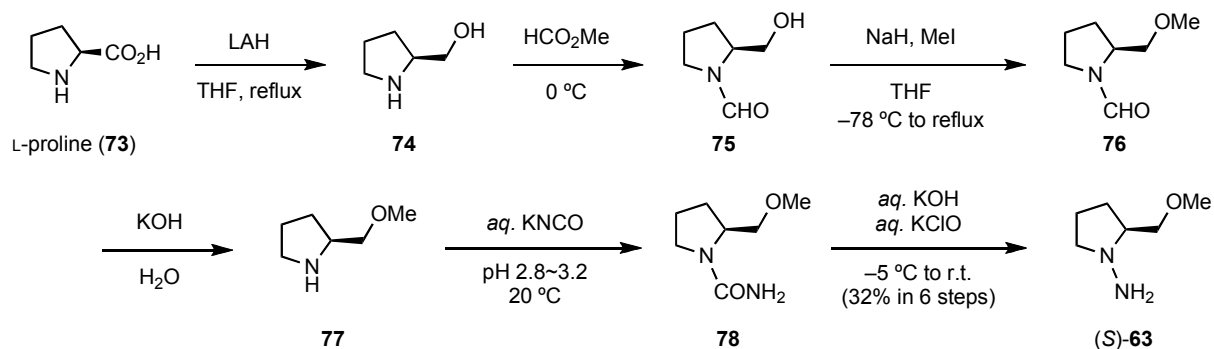
2.2.2. (+)-olean (**15**) の不斉合成

まず出発化合物である 3-thietanone (**58**) を、既知の手法に従い調製した (**Scheme 11**)。即ち acetone (**70**) に対しジブロモ化を行い、四員環スルフィドを形成することでチエタン **72** へと導いた²⁷⁾。弱酸性である montmorillonite K10 を用いることでジメチルアセタールの除去を行い 3-thietanone (**58**) を得た²⁸⁾。



Scheme 11. Preparation of 3-thietanone (**58**)

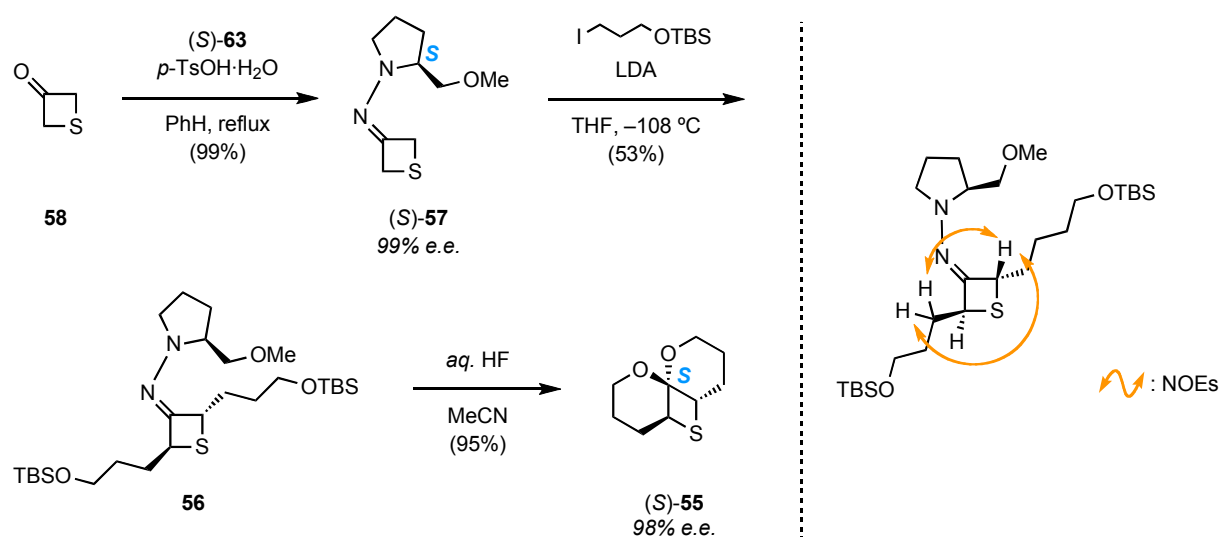
次に不斉補助基である SAMP [(*S*)-**63**] の合成を行った (**Scheme 12**)²⁹⁾。既知の手法により L-proline (**73**) を 4 工程にて *O*-methyl-L-prolinol (**77**) へとし、SAMP [(*S*)-**63**] へと変換した。



Scheme 12. Preparation of SAMP (*S*)-**63**

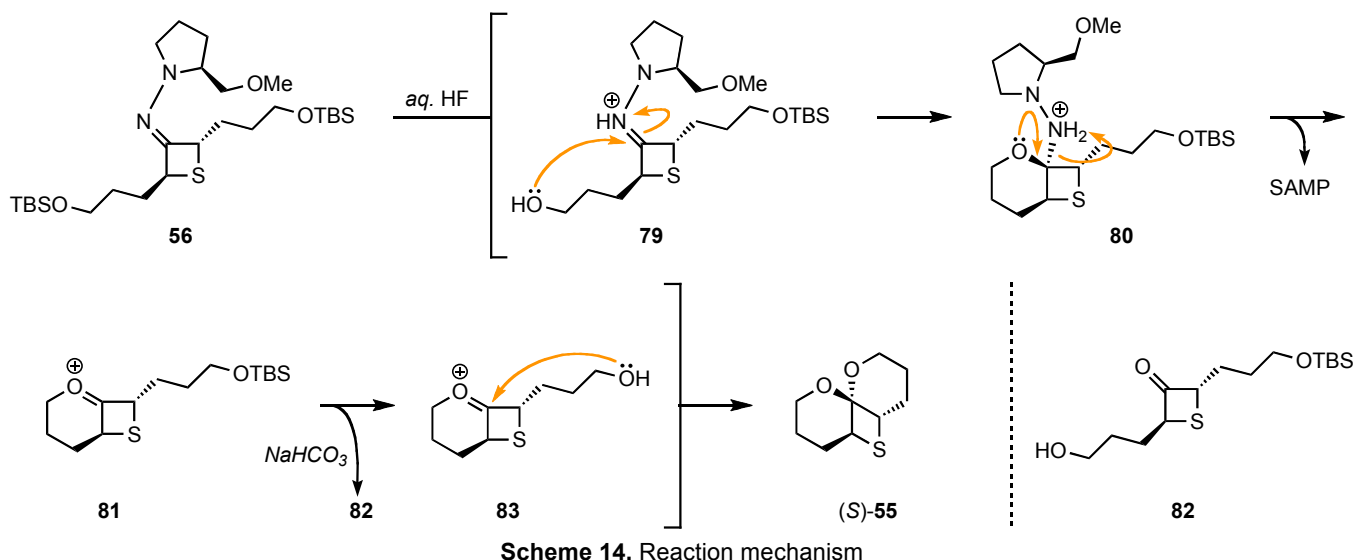
必要な化合物が調製できたので、先の合成戦略に基づき検討を行った (Scheme 13)。

3-Thietanone (**58**) と SAMP [(*S*)-**63**] を縮合させ、ヒドラゾン (*S*)-**57** とした後に、不斉アルキル化反応を行った。基質と塩基を反応させて得られるアザエノラートが不安定であったことから、先にヒドラゾン (*S*)-**57** と 2 当量のヨウ化アルキルを混合しておき、続いて 2 当量の LDA を加えたところ、ジアルキル化された **56** が得られている。なおヨウ化アルキルと LDA を基質と等量にした場合、モノアルキル化が進行するので反応を段階的に行うことも可能である。得られた **56** の NOESY 測定において、四員環のメチンプロトンと反対側のアルキル鎖のメチレンプロトンとの間に NOE 相関が観測されたことから、アルキル鎖の立体化学は *anti* であることを確認している。少量含まれるジアステレオマーを分離した後に、フッ化水素酸で処理をすることで鍵中間体 (*S*)-**55** を 98% e.e. で合成することに成功した (e.e. の決定法は後述)。

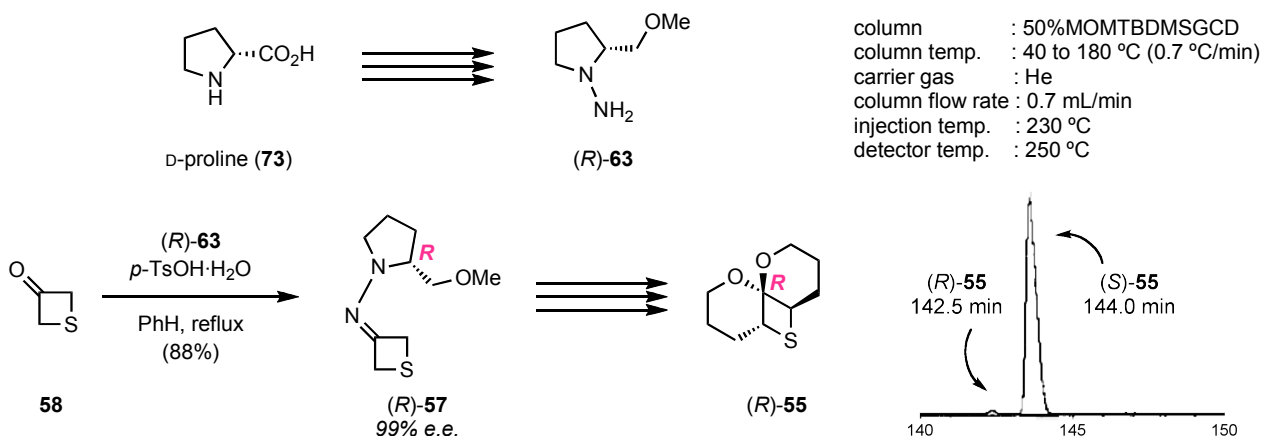


Scheme 13. Synthesis of tricyclic intermediate (*S*)-**55**

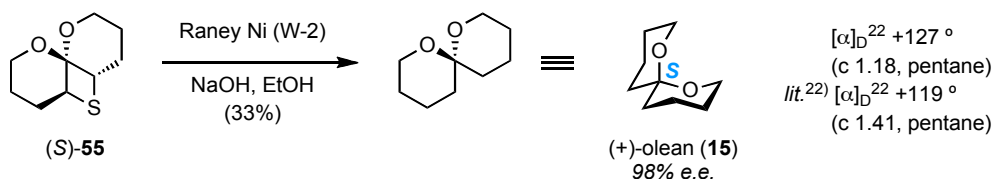
なお、この反応でヒドラゾンも除去されてアセタール化まで進行した鍵中間体 (*S*)-**55** が得られた理由として、水酸基からの隣接基関与が影響していると考えられる (Scheme 14)。ヒドラジンを除去する通常の方法は、オゾン酸化、シュウ酸による加水分解や *N*-メチル化の後の塩酸処理である。一方で本反応では、フッ化水素酸により一つの TBS 基が除去された後に、水酸基がヒドラジンの脱離を促し **81** を形成し、二つ目の TBS 基が除去され、鍵中間体 (*S*)-**55** が得られたものと推定できる。このことを支持する結果として、反応途中において炭酸水素ナトリウムで処理をした場合、**81** が加水分解された **82** が得られた。



鍵中間体 (S)-55 の鏡像体過剰率は、鏡像体 (R)-55 を合成しキラルガスクロマトグラフィー分析によって決定した (Scheme 15)。



最後に Raney ニッケルを用いることで脱硫し, (+)-olean (15) の不斉合成を達成した (Scheme 16)。このものもキラルガスクロマトグラフィー分析により, 98% e.e. と高い鏡像体過剰率を保持していることを確認した。



2.3. 新規立体制御法の応用に向けて

2.3.1. 新規立体制御法の特徴

前節でスピロアセタールの新規立体制御法の開発に成功し、(+)-olean (**15**) の不斉合成を高い鏡像体過剰率で達成できた。スピロ中心の構築が高い立体選択性で可能な理由として、鍵中間体 (*S*)-**55** の構造的特徴が挙げられる (**Figure 8**)。2.1.2 でも述べたが、ケトン **29** を酸処理して得られる olean (**15**) はラセミ体である。これに対し本手法を用いた場合、**56** をフッ化水素酸で処理を行うと得られる二種類の化合物のうち、六員環と四員環がいずれも *trans* 縮環となる (*R*)-**55** は立体ひずみが非常に大きいため生成しない。従って *cis* 縮環である (*S*)-**55** のみを合成することができ、想定通りにスピロ中心の立体制御が行えた。

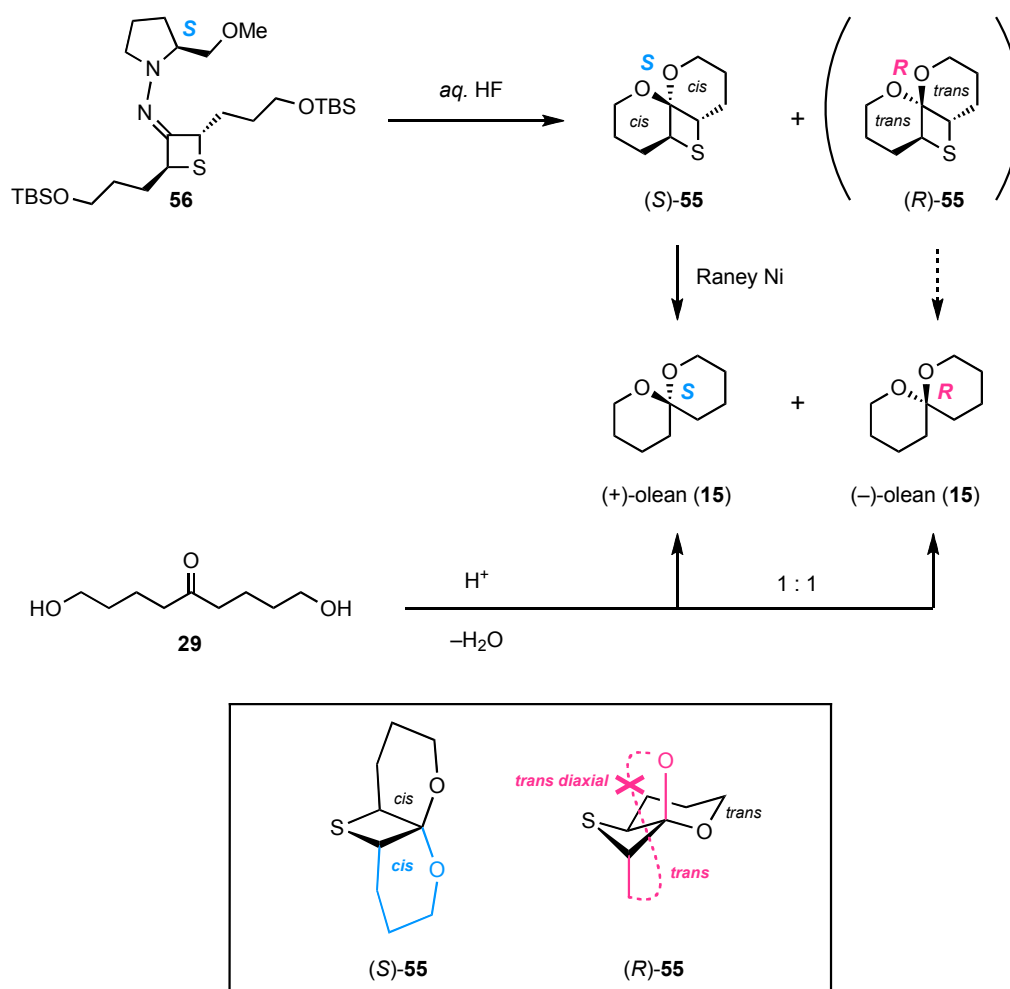


Figure 8. Stereocontrol mechanism of (*S*)-**55**

ここで、天然に見られる多くのスピロアセタールは置換基を有しているが、その場合においても今回開発した立体制御法が有効であるかどうかにも大いに興味を持たれる。置換基を有するものでは、通常酸処理によって得られるスピロアセタールは 1:1 になるわけではなく、立体的、電子的要因によって大きく影響を受けるものと考えられる (**Figure 9**)。しかしながら本立体制御法を用いると、置換基が存在していたとしても *trans* 縮環の (*R*)-**86** は生成し得ない。そのため置換基に依存すること無く *S* の立体化学を有するスピロアセタール (*S*)-**85** を立体選択的に合成することができるはずである。このことから、置換基を有するもので、さらに酸処理では優先して得られない不安定なスピロアセタールの合成を行い、本アプローチの有用性を検証することにした。

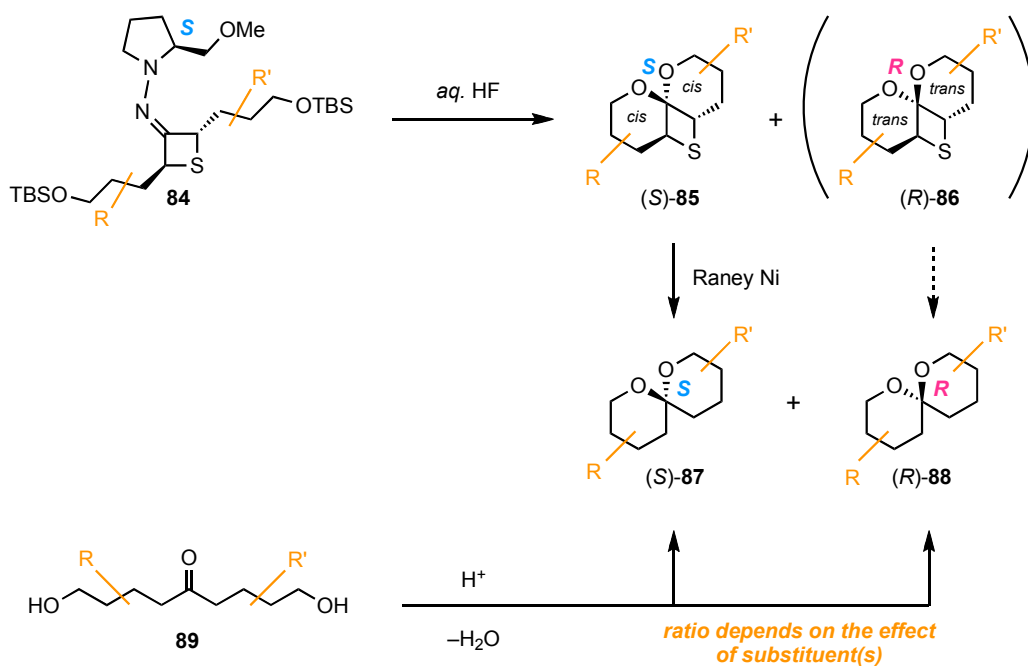


Figure 9. Stereocontrol mechanism of substituted spiroacetal

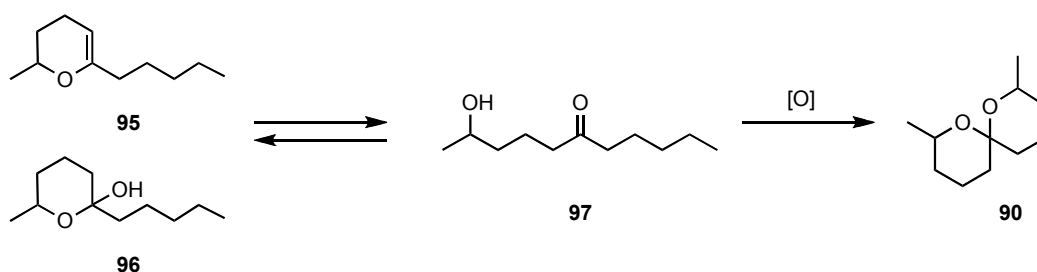
2.3.2. 2,8-dimethyl-1,6-dioxaspiro[5.5]undecane

上記の理由から、ヒメハナバチの一種 *Andrena wilkella* のオスの集合フェロモンである 2,8-dimethyl-1,6-dioxaspiro[5.5]undecane (**90**) に注目した (**Figure 10**)³⁰⁾。その立体異性体は、スピロ中心が *R* の立体化学のスピロアセタールで三種のジアステレオマーが可能であるが、その

新規立体制御法を用いることで置換基の存在しない (+)-olean (**15**) のみならず、置換基が存在しかつアノマー効果のため通常では合成できない (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** も不斉合成できれば、他のどのようなスピロアセタールであっても立体選択的構築が可能であると言える。そのため (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** を標的化合物とし、不斉合成に取り組んだ。

2.3.3. 推定生合成経路

推定される 2,8-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**90**) の生合成経路は、olean (**15**) と同様であり C11 ユニットである **97** を経由するものと考えられている (Scheme 18)³²⁾。



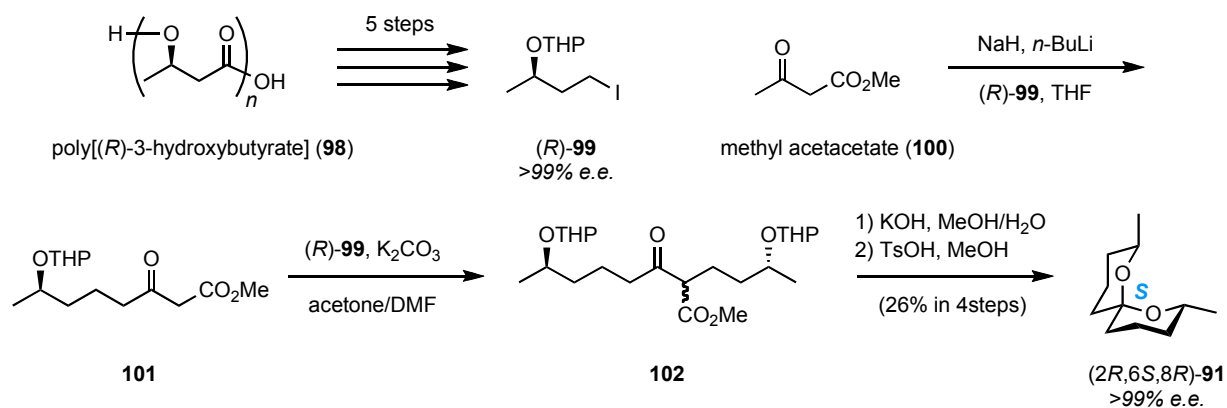
Scheme 18. Presumed biosynthetic pathway of **90**

2.3.4. これまでの合成例

これまでに、ダブルアノメリックな **91** の合成が 1981 年に当研究室の森ら³³⁾、1990 年に Kitching ら³⁴⁾ によってなされている。

a) 当研究室の森らによる合成

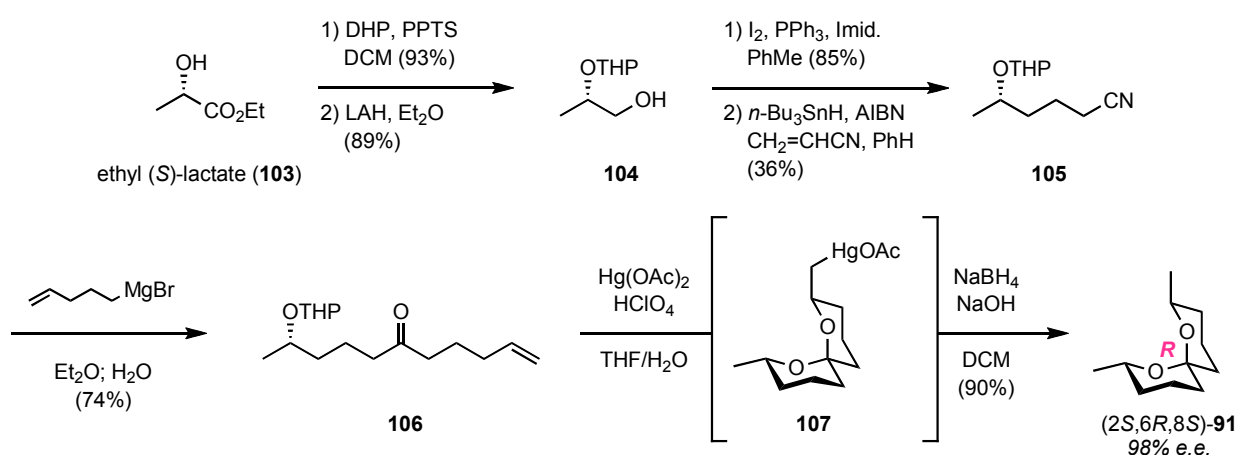
当研究室の森らは二つのメチル基の立体化学を利用して、スピロ中心の立体制御を行っている (Scheme 19)。即ち poly[(*R*)-3-hydroxybutyrate] (**98**) から (*R*)-**99** を高い鏡像体過剰率で合成し、これを用い **100** の炭素鎖を伸張し **102** に導いている。塩基によってメトシキカルボニル基の除去を行ったのち、酸処理することでアセタール化が進行し、(2*R*,6*S*,8*R*)-**91** を得ている。



Scheme 19. Asymmetric synthesis of (*2R,6S,8R*)-**91** by Mori group

b) Kitching らによる合成

Kitching らは一つのメチル基の立体化学を利用して、(*2S,6R,8S*)-**91** の不斉合成を行っている (Scheme 20)。キラルな ethyl (*S*)-lactate (**103**) から水酸基の保護、還元、炭素鎖の伸張を経て、ニトリル **105** へと導き、グリニャール試薬を作用させることで **106** を調製している。続いて、酢酸水銀を用いスピロアセタール **107** を形成し、水銀を除去することで (*2S,6R,8S*)-**91** を合成している。この合成経路では一つの不斉炭素から残りの不斉点を制御しており、興味深いといえる。



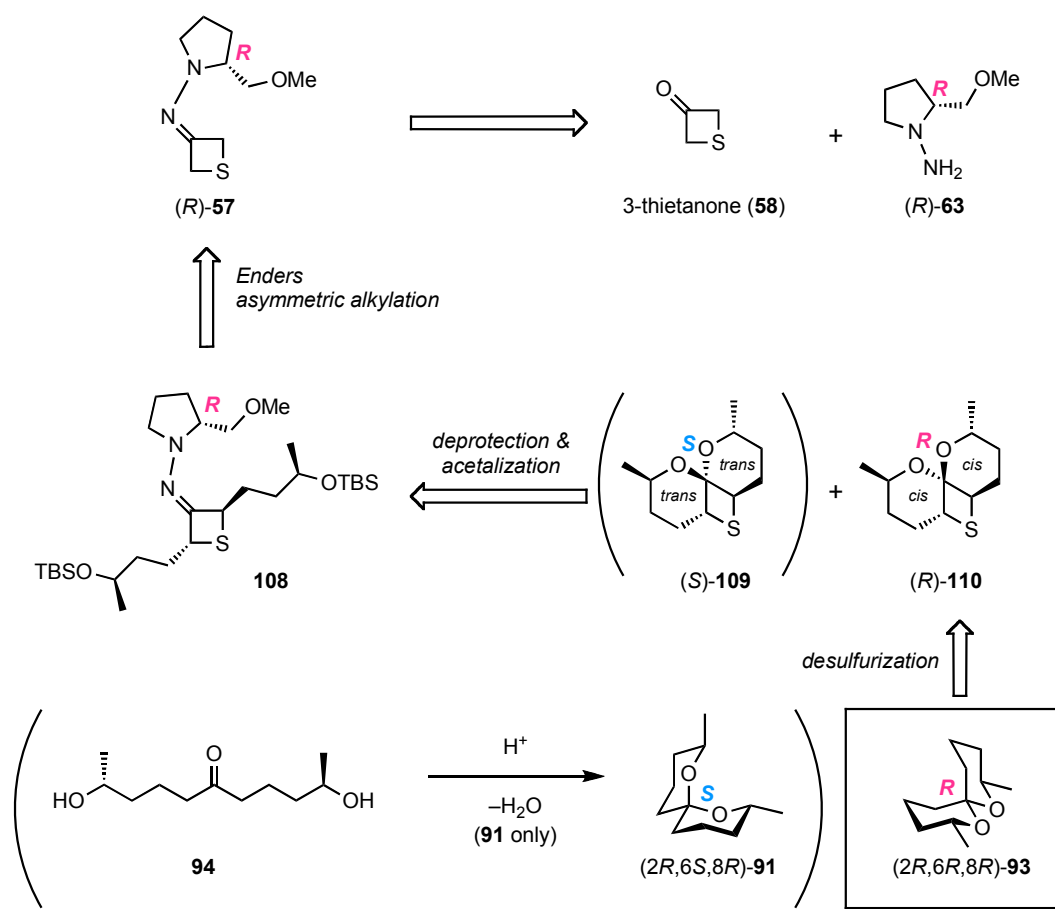
Scheme 20. Asymmetric synthesis of (*2S,6R,8S*)-**91** by Kitching group

以上のようにどちらのグループも、置換基であるメチル基の立体化学を利用して熱力学的に安定なスピロアセタールを合成している。当然ながら、これらの手法では不安定スピロアセタールである (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** を合成することができないが、置換基に依存しない新規立体制御法ならば可能であるはずである。実際に検討を行った。

2.4. 新規立体制御法の応用 –不安定スピロアセタールの不斉合成–

2.4.1. 合成戦略

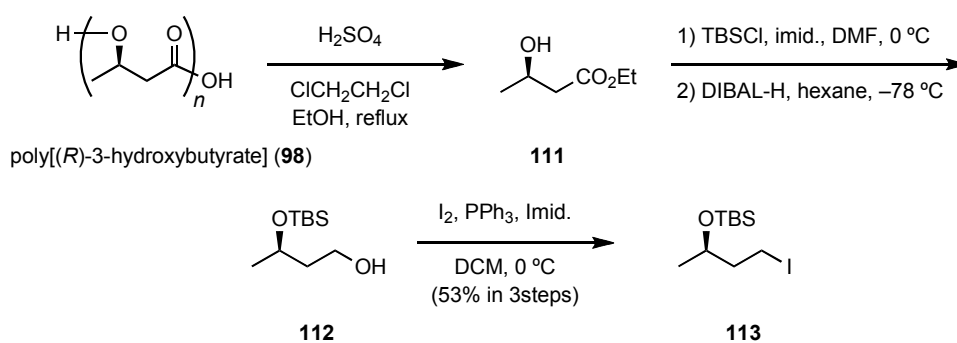
これまで述べたとおり、ダブルアノメリックな $(2R,6S,8R)$ -**91** が安定であり、アノマー効果の無い $(2R,6R,8R)$ -**93** は不安定である。従来の手法では $(2R,6S,8R)$ -**91** しか合成できないが、新規立体制御法を用いれば $(2R,6R,8R)$ -**93** を選択的に合成することが可能であると考え、合成戦略を立てた (Scheme 21)。即ち RAMP ヒドラゾン **108** から TBS 基の脱保護と環化を行えば、六員環と四員環が *cis* 縮環である (R) -**110** のみが生成し、脱硫することで $(2R,6R,8R)$ -**93** のみが不斉合成できる。RAMP ヒドラゾン **108** は、3-thietanone (**58**) と RAMP [(*R*)-**63**] を縮合させ、続いてメチル基の立体化学が *R* であるハロゲン化アルキルを用いて Enders 不斉アルキル化を行えば得られる。これらの合成戦略のもと、不安定スピロアセタールである $(2R,6R,8R)$ -**93** の不斉合成に挑戦した。



Scheme 21. Retrosynthesis

2.4.2. (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** の不斉合成

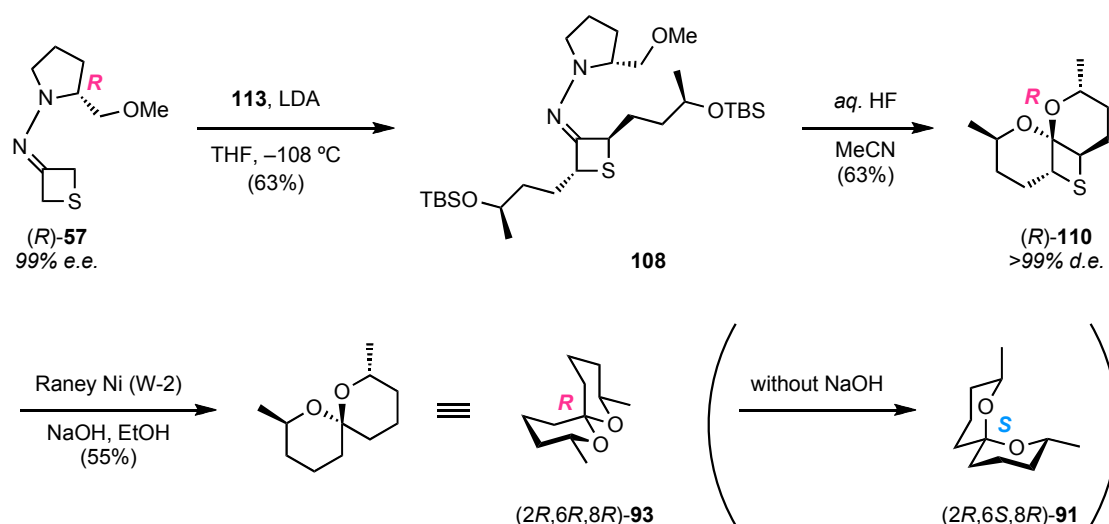
まずメチル基の立体化学が *R* のヨウ化物を、既知の手法に基づき調製した (Scheme 22)³⁵⁾。出発化合物として poly[(*R*)-3-hydroxybutyrate] (**98**) を選定し、硫酸を用いた加エタノール分解を行い β-ヒドロキシエステル **111** に導いた。続く TBS 基による保護、還元を経てアルコール **112** とした後に、ヨウ化物 **113** へと変換した。



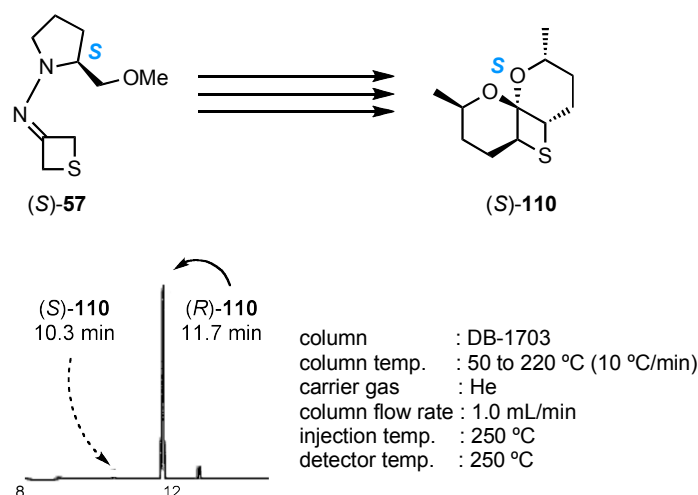
Scheme 22. Preparation of alkyl iodide **113**

続いて、(2*R*,6*R*,8*R*)-**93** の不斉合成を行った (Scheme 23)。Scheme 15 にて調製した (*R*)-**57** と二当量のヨウ化アルキル **113** を混合させ二当量の LDA を作用させることで、ヒドラゾン **108** に導いた。フッ化水素酸を作用させたところ、(+)-olean (**15**) の不斉合成と同様に TBS 基の脱保護、RAMP の除去、アセタール化が進行した (*R*)-**110** を得た。不斉アルキル化で生じた異性体由来の少量のジアステレオマーを分離した後に Raney ニッケルを作用させることで (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** の初の不斉合成に成功した。なお脱硫時に水酸化ナトリウムを添加しないと、発生する酸により (2*R*,6*S*,8*R*)-**91** に異性化することが観測された。

なお (*R*)-**110** のジアステレオ選択性は、ジアステレオマー (*S*)-**110** を合成しガスクロマトグラフィー分析によって、>99% d.e. と決定している (Scheme 24)。



Scheme 23. First asymmetric synthesis of (2*R*,6*R*,8*R*)-**93**



Scheme 24. Synthesis of (S)-**110** and GC measurement

また (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** と (2*R*,6*S*,8*R*)-**91** のメチンプロトンは、¹H-NMR スペクトルにおいて **Figure 11** に示す違いが見られた。(2*R*,6*R*,8*R*)-**93** のメチンプロトンのピークは、酸素官能基の非共有電子対から影響を受けないため、化学シフトが比較的高磁場である。また (2*R*,6*S*,8*R*)-**91** のメチンプロトンのピーク (ddq) から、(2*R*,6*S*,8*R*)-**91** はしっかりしたイス型配座をとっていることが推定されるが、(2*R*,6*R*,8*R*)-**93** のその形状は複雑であり、テトラヒドロピラン環の構造が厳密なイス型ではなく、ねじれ型のような配座をとっているのかもしれないことが示唆された。

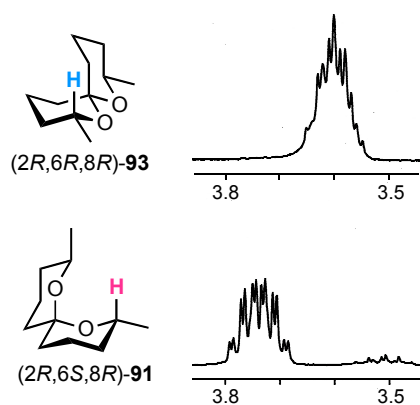


Figure 11. $^1\text{H-NMR}$ spectrum (300 MHz, C_6D_6)

以上のとおり，不安定な $(2R,6R,8R)$ -**93** の初の立体選択的合成に成功した。このことから，今回開発した新規立体制御法は，置換基の有無やアノマー効果の有無に関わらずスピロ中心の立体制御が行える画期的な方法であり，他の天然生物活性物質含有スピロアセタールの合成にも十分適用可能であると考えている。

2.5. 第一章のまとめ

第一章では従来のスピロアセタール立体制御法の問題点を解決すべく、新たなスピロ中心の立体選択的構築法の開発に、以下の二点に重点を置き取り組んだ。

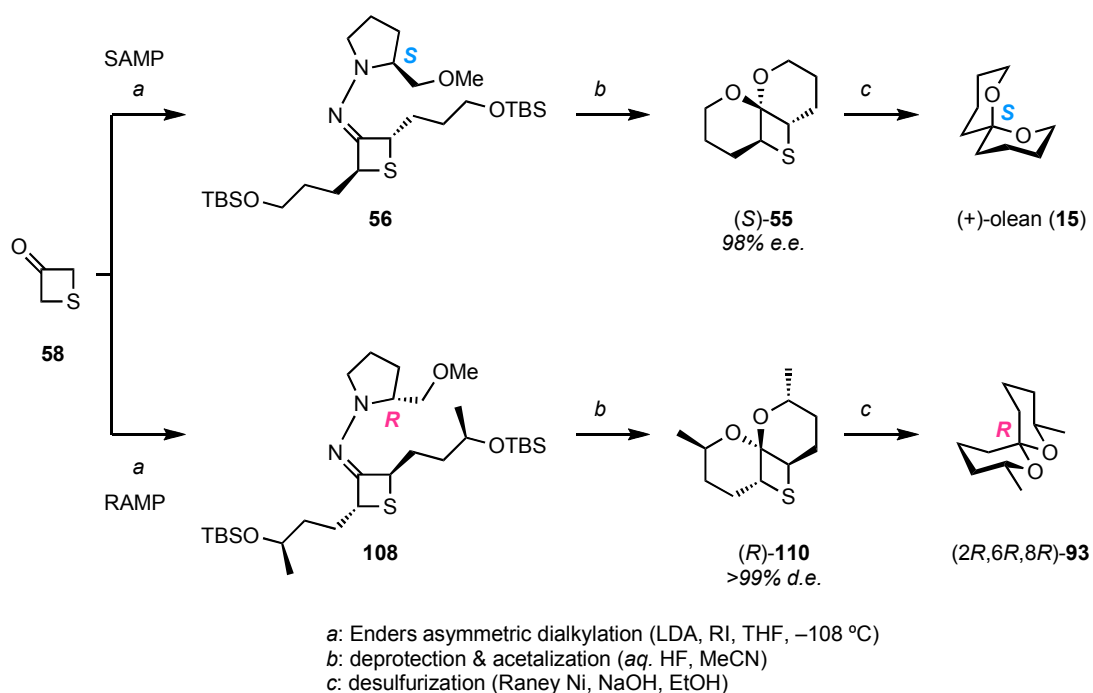
- ・ 置換基の立体化学に関係ないスピロ中心の立体制御
- ・ 実際の天然物におけるスピロアセタールにも適用可能な汎用性

その結果、置換基に依存せずアノマー効果のない不安定なものでも合成可能な、スピロアセタールの新規立体制御法を開発した (**Scheme 25**)。即ち以下の工程である。

Step a 3-thietanone (**58**) と SAMP または RAMP の縮合、及び Enders 不斉ジアルキル化反応

Step b フッ化水素酸による TBS 基の脱保護、ヒドラジンの除去、アセタール化

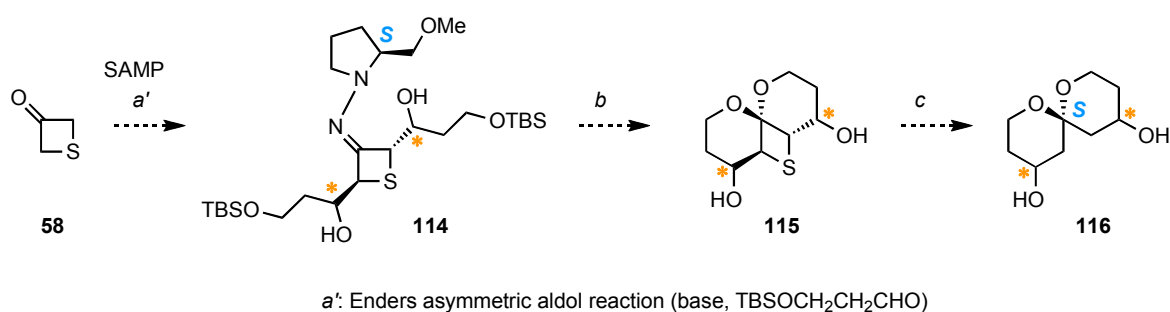
Step c Raney ニッケルを用い塩基性条件下にて脱硫



Scheme 25. Absolute stereocontrol at spirocenter

スピロ中心の立体化学は **SAMP** または **RAMP** の立体化学から反映されるため、所望の立体化学を有するスピロアセタールを合成することが可能である。実際に本手法を用いることで、(+)-olean (**15**) の不斉合成と (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** の初の不斉合成を達成した。即ち、四員環スルフィドの立体的な制約を巧みに利用することで、置換基の存在しないものはもちろんのこと、置換基の有するものでもスピロ中心の立体制御を行い、通常は優先して得られないようなスピロアセタールでも立体選択的合成を行うことができたのである。そのため、本研究において開発したスピロアセタール構築法は、他の天然物に見られるような置換基を有するスピロアセタールの立体選択的な合成にも十分適用可能であり、今まで置換基の立体化学に依存してきたスピロアセタールの構築に対し新しいアプローチを提案できたものと考えている。

今後の展望として、不斉アルキル化反応 (*step a*) の代わりに不斉アルドール反応 (*step a'*) を用いた本手法の発展が考えられる (**Scheme 26**)。不斉アルドール反応によって、導入するアルキル鎖の立体化学のみならず、水酸基そのものの立体化学をも制御し、4位酸素官能基を有するスピロスピアセタール **116** を立体選択的に合成するという手法である。この発展的立体制御法が確立できれば、天然生物活性物質におけるスピロアセタールの置換基には4位に酸素官能基が多いことから、さらに多くのスピロアセタールの構築を行うことができると考えている。



Scheme 26. Evolutionary stereocontrol

本論

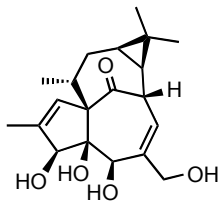
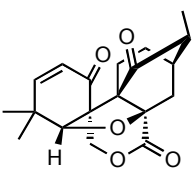
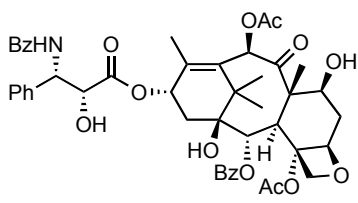
第二章 効率的な炭素骨格構築に基づくリアノダンジテルペンの合成研究

2.6. 背景

2.6.1. 高度に酸素官能基化された複雑な炭素骨格を有するジテルペン

ジテルペンには高度に酸素官能基化された複雑な炭素骨格を有するものが多く、合成研究が盛んに行われている。その中には顕著な活性を示すものも存在し、代表的なものを **Table 2** にまとめた。Ingenol (**117**) は 1968 年にトウダイグサ科のチュウテンカク *Euphorbia ingens* から単離され³⁶⁾、プロテインキナーゼ C を活性化する (entry 1)³⁷⁾。誘導体である ingenol 3-mebutate (Picato[®]) は、2012 年に日光角化症の治療薬として米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) より承認されている。三連続 *cis* 配置の水酸基と歪んだ in-out 構造のビシクロ[4.4.1]ウンデカン骨格を有しており、全合成において本骨格構築が鍵となっている。2002 年に Winkler が全合成を達成し³⁸⁾、これまでに合わせて四グループが報告をしている³⁹⁻⁴¹⁾。Maoecrystal V (**118**) は 2004 年にシソ科の一種 *Isodon eriocalyx* から単離された *ent*-カウラン型ジテルペンであり、HeLa 細胞選択的に毒性を示す (entry 2)⁴²⁾。特異な骨格を有していることから多くのグループが合成研究に取り組み、2010 年に Li ら⁴³⁾、2012 年に Danishefsky ら⁴⁴⁾、2013 年に Zakarian ら⁴⁵⁾ が全合成を達成している。Paclitaxel (**119**) は 1971 年にイチイ科のタイヘイヨウイチイ *Taxus brevifolia* から単離され⁴⁶⁾、強力な微小管脱重合阻害作用を有する (entry 3)⁴⁷⁾。複雑な炭素骨格によりその全合成は困難を極めたが、1994 年に Holton らが報告し⁴⁸⁾、以降六グループが全合成を達成している⁴⁹⁻⁵³⁾。現在は類縁体である baccatin III から半合成を経て、抗がん剤 (Taxol[®]) として用いられている。

Table 2. Synthesis of highly oxygenated diterpene with complex carbon framework

entry	compound	isolation activity	total synthesis
1	 ingenol (117)	from <i>Euphorbia ingens</i> Hecker (1968) ³⁶⁾ activation of protein kinase C ³⁷⁾	Winkler (2002) ³⁸⁾ Tanino (2003) ³⁹⁾ Wood (2004) ⁴⁰⁾ Baran (2013) ⁴¹⁾
2	 maoecrystal V (118)	from <i>Isodon eriocalyx</i> Lin (2004) ⁴²⁾ selective cytotoxicity against HeLa cell ⁴²⁾	Li, Yang (2010) ⁴³⁾ Danishefsky (2012) ⁴⁴⁾ Zakarian (2013) ⁴⁵⁾
3	 paclitaxel (119)	from <i>Taxus brevifolia</i> Wall, Wain (1971) ⁴⁶⁾ inhibition mitosis of tublin ⁴⁷⁾	Holton (1994) ⁴⁸⁾ Nicolaou (1994) ⁴⁹⁾ Danishefsky (1996) ⁵⁰⁾ Wender (1997) ⁵¹⁾ Mukaiyama (1998) ⁵²⁾ Kuwajima (1998) ⁵³⁾

このように特異な炭素骨格を有しており複数の酸素官能基が存在することから、それぞれのグループが生合成を模倣した経路を立案したり、高い立体制御法を開発したりするなどして、効率的な骨格構築を用いて全合成を達成している。しかしながら複雑な炭素骨格は構築が困難であったり、多くの酸素官能基は導入が課題であったりすることから、合成研究があまり進展していないジテルペンも存在する。その中の一つであるリアノダンジテルペンに着目し、効率的な炭素骨格構築を目的とした合成研究を開始した。

2.6.2. リアノダンジテルペン

Ryanodanol (**120**) 及び 14-*O*-methylryanodanol (**121**) は 2007 年にコカノキの一種である *Erythroxylum Passerium* の熟果から単離，構造決定されたリアノダンジテルペンであり，デング熱を媒介するネッタイシマカ *Aedes aegypti* の幼生に対し LC_{50} 82 ppm で殺虫活性を示す (**Figure 12**)⁵⁴⁾。リアノダンジテルペンは五員環と六員環が複雑に縮環した炭素骨格を有しており，多数の酸素官能基が存在する。

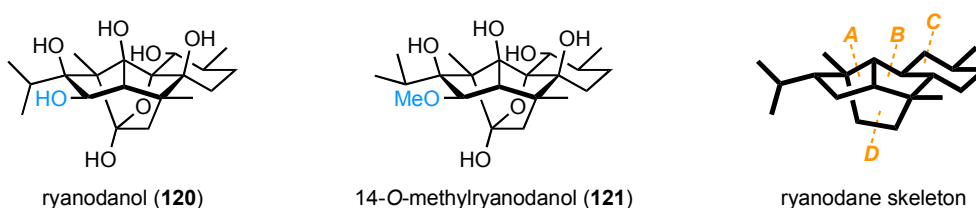


Figure 12. Ryanodanol (**120**) and 14-*O*-methylryanodanol (**121**)

他のリアノダンジテルペンとして ryanodine (**122**)⁵⁵⁾ や ryanodol (**123**)⁵⁶⁾，cinnzeylanol (**124**)⁵⁷⁾ が挙げられる (**Figure 13**)。その生物活性として ryanodine (**122**) は，筋細胞や神経細胞におけるカルシウムチャンネルに作用するリアノジン受容体のアンタゴニストであることが知られている。また，これらはハスモンヨトウの一種である *Spodoptera littoralis* の六齢幼虫に対し，昆虫摂食阻害作用を有している⁵⁸⁾。そのため ryanodanol (**120**) や 14-*O*-methylryanodanol (**121**) も同様の活性が期待できる。

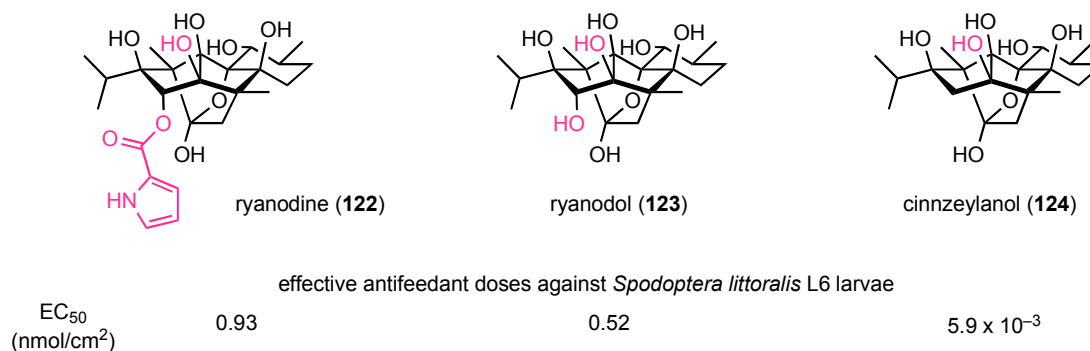
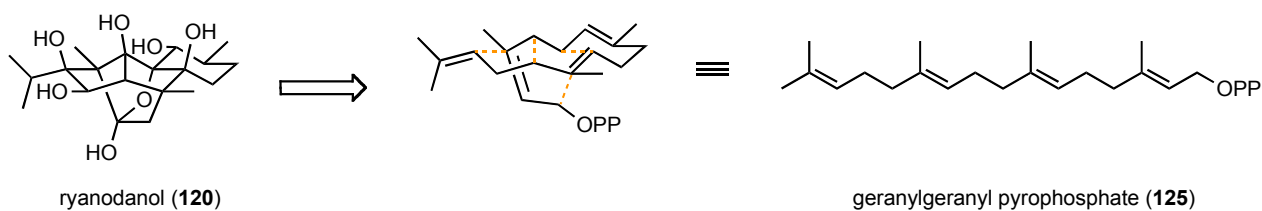


Figure 13. Other ryanodane diterpenes and their antifeedant activities

このようにリアノダンジテルペンは多様な活性を示すが、複雑な炭素骨格と多くの酸素官能基のため、その全合成は困難を極めている。また ryanodol (**123**) は単離されているものの、その $^1\text{H-NMR}$ やその他各種スペクトルが ryanodine (**122**) を加水分解して得られるものと一致していない⁵⁹⁾。そのため合成による構造確認が望まれている。そこで効率的な炭素骨格を行うことを目的に、リアノダンジテルペンの合成研究に取り組むこととした。

2.6.3. 推定生合成経路

推定されている生合成経路によれば、geranylgeranyl pyrophosphate (**125**) からリアノダンジテルペンが得られるとされている (Scheme 27)⁵⁹⁾。しかし、詳細な機構や酸化段階などは明らかになっていない。



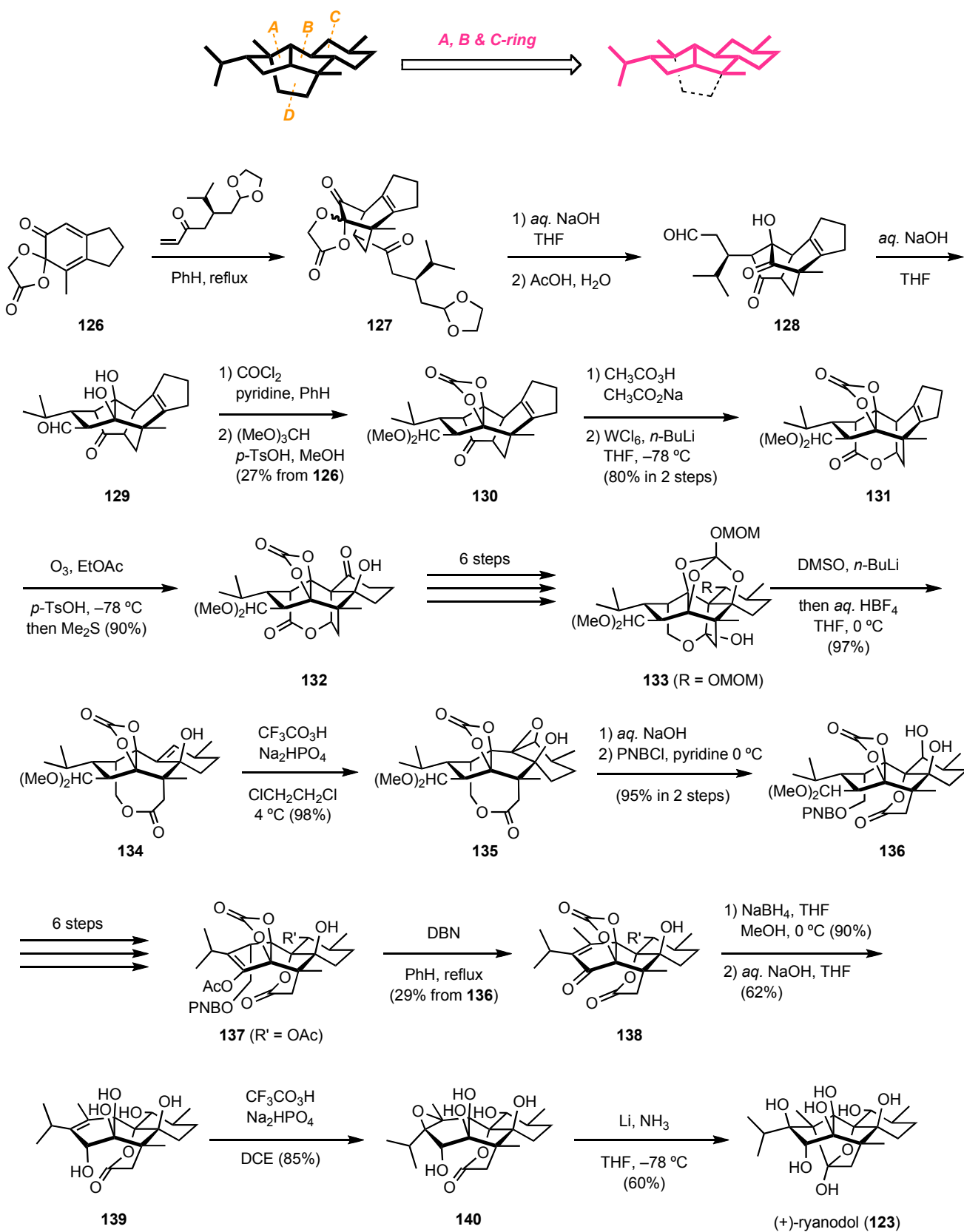
Scheme 27. Presumed biosynthesis

2.6.4. これまでの合成研究

1979 年に Deslongchamps らが ryanodol (**123**) の全合成を達成している⁶⁰⁾ ほか, リアノダンジテルペンの全合成は達成されていない。また 2013 年には井上らが ryanodol 類似体の合成を報告している⁶¹⁾。以下, これらについて簡単に紹介する。

a) Deslongchamps による ryanodol (**123**) の全合成

Deslongchamps らはリアノダン骨格の A 環, B 環及び C 環を先に構築し ryanodol (**123**) の全合成を達成している (Scheme 28)。出発化合物である **126** と (+)-carvone から導いたエノンを Diels-Alder 反応により, 付加体 **127** を得ている。続いて異性化とアルドール縮合, アセタールの脱保護, 再びアルドール縮合を行うことで **129** へと導いている。ジオールとアルデヒドの保護をそれぞれ行い, エポキシ化と Baeyer-Villiger 酸化, エポキシドの還元を経て **131** を調製している。オゾン酸化により生成したジケトンが分子内アルドール反応を起こし, リアノダン骨格の A 環, B 環, C 環を有する **132** の合成に成功している。続いて, 残る D 環の構築を行っている。即ち **132** から 6 工程を経て **133** とした後に Grob 開裂によって五員環の開裂を行い **134** と変換し, エポキシ化と加水分解, 生じたアルコールを *p*-ニトロベンゾイル基で保護を行い **136** としている。**136** から六工程にて **137** を得た後に塩基を用いエノン **138** に導き, ケトンの還元, 炭酸エステルの加水分解を経て, anhydroryanodol (**139**) を合成している。最後にエポキシ化と Birch 還元によって全 41 工程, 総収率 0.19% にて ryanodol (**123**) の全合成を達成している。なお ryanodol (**123**) に対しピロールエステルの導入の検討を行ったものの, ryanodine (**122**) は得られていない。

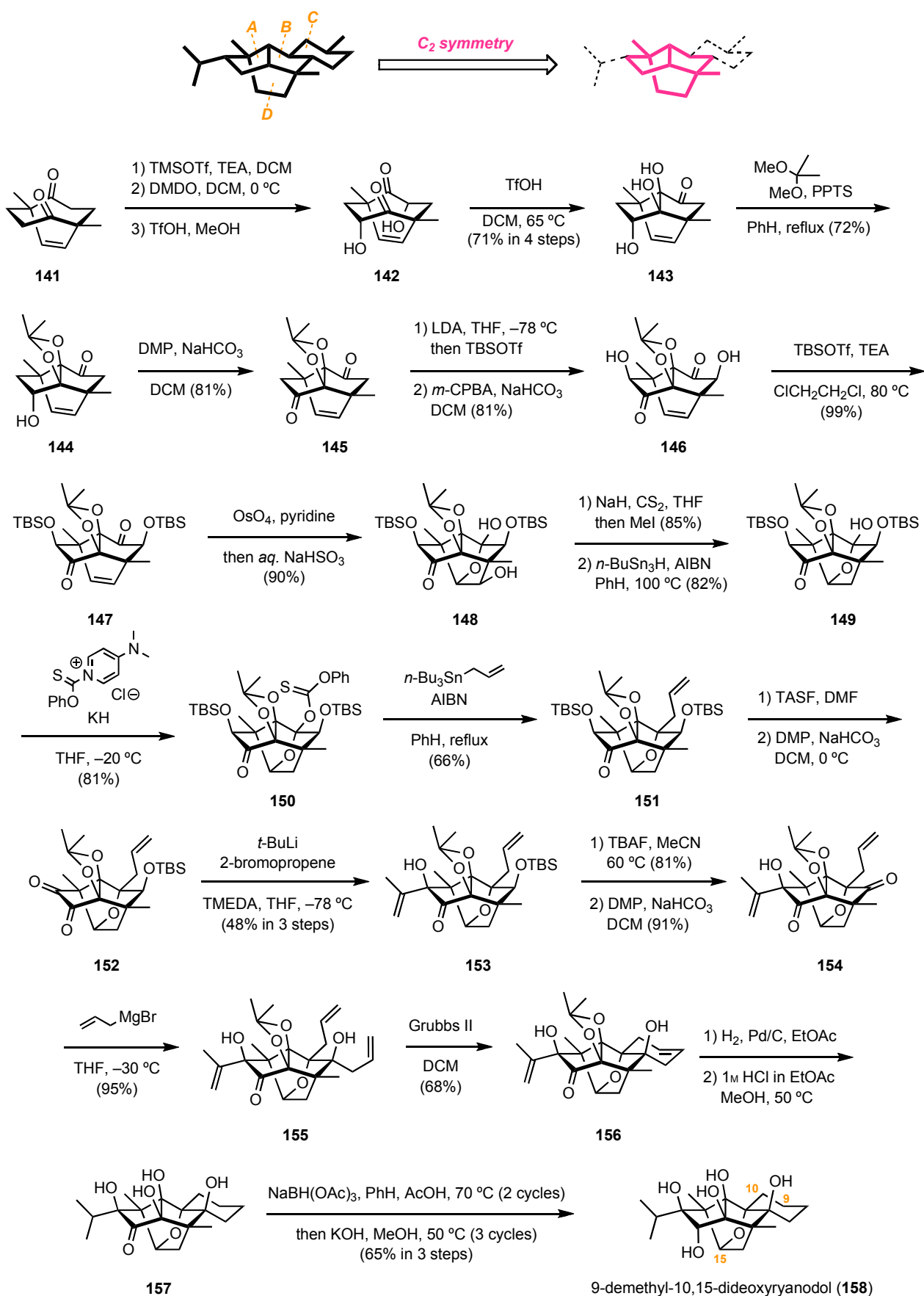


Scheme 28. Total synthesis of (+)-ryanodol (**123**) by Deslongchamps group

b) 井上らによる ryanodol 類似体 **158** の合成

2013年に井上らは、リアノダン骨格から C_2 対称なユニットを見出し、後に炭素鎖の伸張をおこなうことで ryanodol 類似体 **158** の合成を報告している (Scheme 29)。既知の C_2 対称なジケトン **141** から Rubottom 酸化、渡環反応を経てジオール **143** を合成し、ジオールの保護及び酸化を行いジケトン **145** へと導いている。再び Rubottom 酸化によって酸素官能基を導入し、生じた水酸基を TBS 基で保護を行い **147** としている。続いて、四酸化オスミウムを用い非対称化し、水酸基を Barton-McCombie らの手法によって還元し **149** へと導いている。次にイソプロペニル基とアリル基の導入を行っている。即ち、橋頭位ラジカルを用いてアリル基の導入を行い **151** とした後に、TBS 基の脱保護及び酸化を経てジケトン **152** へと変換し、イソプロペニルリチウムによって **153** を合成している。続いて TBS 基の脱保護、酸化を行い、アリルグリニャール試薬によって **155** を得た後に、Grubbs 第二世代触媒を用いた閉環メタセシスにより六員環を構築し **156** に導いている。最後にオレフィンの水素化、アセトナイドの除去、生じたケトンの還元を行い 9-demethyl-10,15-dideoxyryanodol (**158**) の合成を達成している。

このようにリアノダンジテルペンの合成においては、効率的な炭素骨格構築が不可欠である。そこで簡便にリアノダンジテルペンの炭素骨格を構築し後から酸素官能基を導入できれば、リアノダンジテルペンの網羅的合成が行えると考え、ryanodanol (**120**) の合成研究に取り組んだ。



Scheme 29. Synthesis of ryanodol analogue **158** by Inoue group

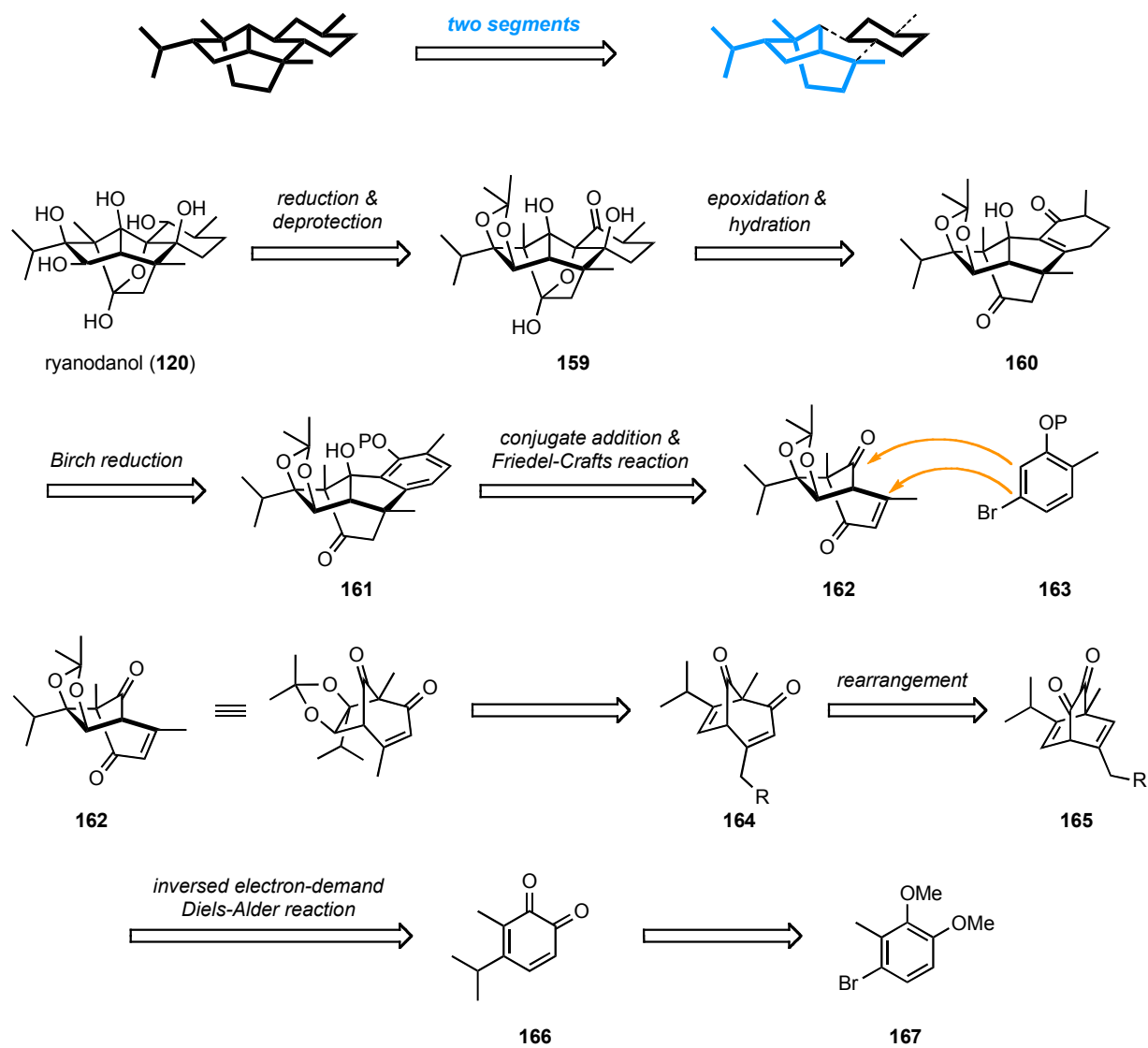
2.7. メチル基を除くリアノダンジテルペンの全炭素骨格の構築

2.7.1. 合成戦略

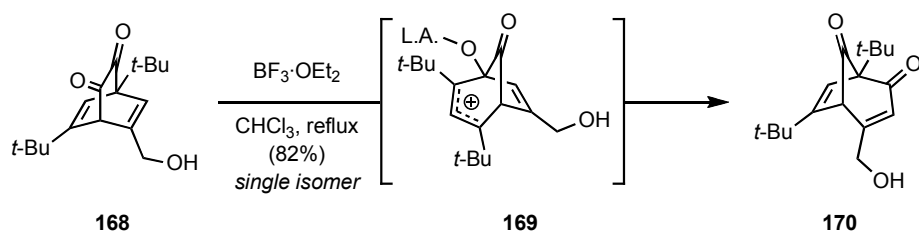
これまで述べた通り、効率的な炭素骨格構築がリアノダンジテルペンの合成において不可欠である。そこでリアノダンジテルペンの基本骨格から、ビシクロ[3.2.1]オクタンジオンと六員環セグメントを見出し、これらを結合させリアノダンジテルペンの炭素骨格を構築した後に、順次酸素官能基を導入する合成戦略を立てた (Scheme 30)。即ちビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **162** に対し、アリール **163** の共役付加反応、分子内 *o*-選択的 Friedel-Crafts 反応を経て、リアノダンジテルペンの炭素骨格である **161** を合成しようと考えた。続く Birch 還元によりエノン **160** を経由し、エポキシ化と水和、還元とアセトニドの除去を経て ryanodanol (**120**) を合成する計画である。今回の合成戦略では、中間体であるビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **162** も簡便に調製することが望まれる。そのためビシクロ[2.2.2]オクタンジオン **165** からの転位、アセトニドの形成を用いることにした。

1996 年に Nair らはルイス酸を用いて、ジケトン **168** から転位体 **170** を選択的に合成できると報告している (Scheme 31)⁶²。この反応においては、カチオン中間体 **169** の安定性が転位の位置選択性を誘起するため、本合成経路においても **165** の置換基 R を種々検討すれば **164** を選択的に得ることが可能であろうと期待した。ビシクロ[2.2.2]オクタンジオン **165** は、既知のカテコール誘導体 **167** から変換できると考えられる *o*-キノン **166** から、逆電子要請型 Diels-Alder 反応を用いて合成できるものとした。

このように、リアノダンジテルペンの炭素骨格を二つのセグメントに分けることで簡便な構築が可能であり、酸素官能基の導入を合成経路の後半にすることで ryanodanol (**120**) だけでなく他のリアノダンジテルペンの合成にも用いることができると考えられる。実際に本合成経路での検討を行った。



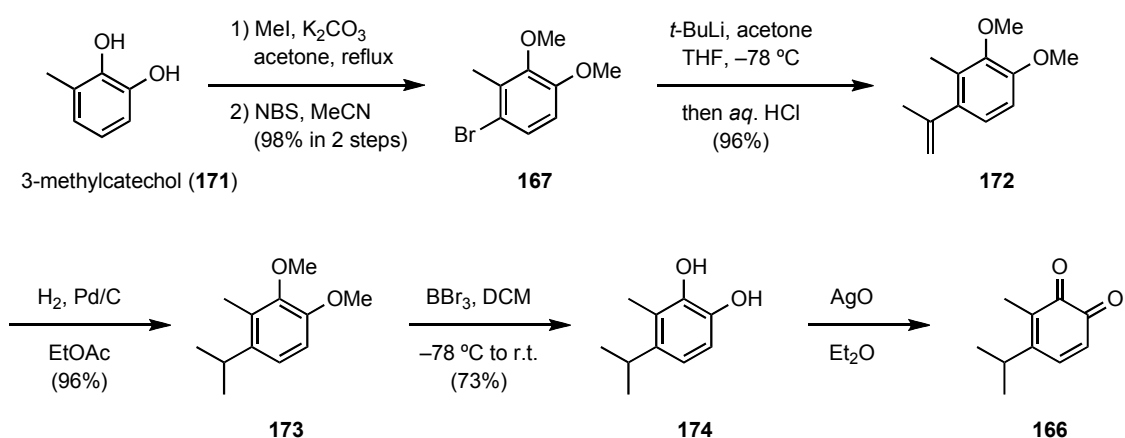
Scheme 30. Retrosynthesis of ryanodanol (120)



Scheme 31. Rearrangement of 168

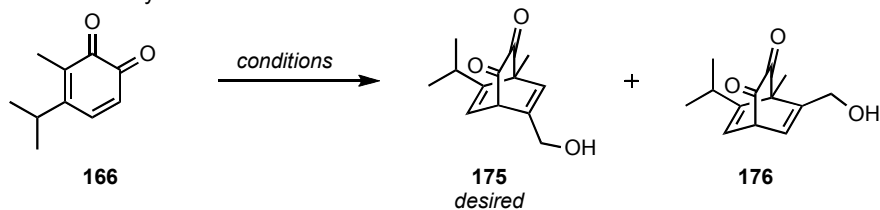
2.7.2. ビシクロ[3.2.1]オクタンジオンの合成

まず、*o*-キノン **166** の合成を行った (Scheme 32)。既知の手法により 3-methylcatechol (**171**) から二工程を経て **167** を調製し⁶³⁾、リチオ化しアセトンと反応させ塩酸処理を行うことで、ベンジル位の水酸基が脱水した **172** を得た。続く水素添加によりイソプロペニル基をイソプロピル基へと変換した後に、メチル基の除去を行いカテコール **174** を得た。酸化では、酸化銀 (II) を用いた場合に最も収率良く *o*-キノン **166** を調製できた (収率は次の反応で計算)。



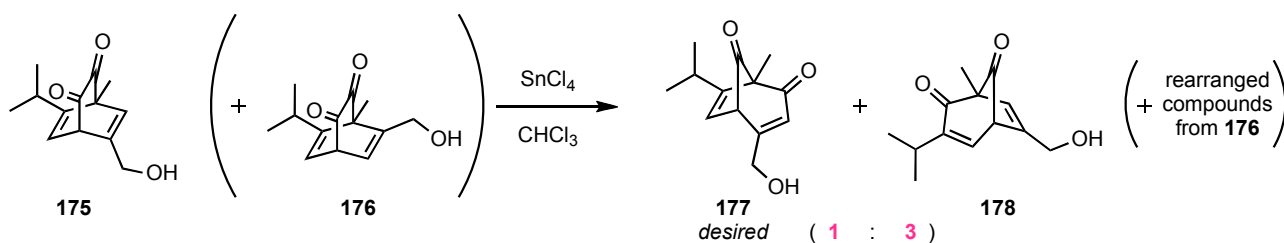
Scheme 32. Preparation of *o*-quinone **166**

次に逆電子要請型 Diels-Alder 反応の検討を以下の通り行った (Table 3)。プロパルギルアルコールを用いた場合、一般的な加熱条件 (entry 1) やルイス酸条件 (entry 2) では基質の分解が見られたが、無溶媒条件 (entry 3) で望む付加体 **175** を優先して与えることが明らかとなった。これは *o*-キノン **166** の反応性が乏しく不安定であるためと推測される、また entry 4 や 5 では主に基質の分解が見られたため、プロパルギルアルコールの水酸基と *o*-キノン **166** のケトンとの水素結合が良い結果を与えるのではないかと考えている。なお付加体 **175** と **176** はシリカゲルクロマトグラフィーにて分離することが困難であった。

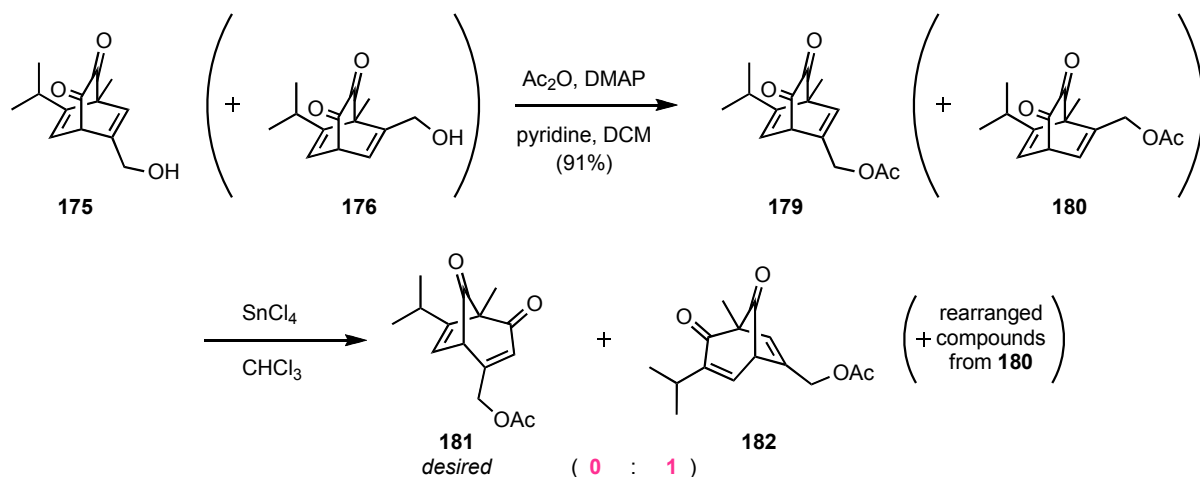
Table 3. Study of inversed electron-demand Diels-Alder reaction

entry		condition	result
1		PhMe, reflux	decomp.
2		BF ₃ ·OEt ₂ , CHCl ₃ , -40 °C	decomp.
3		neat, 60 °C	175/176 = 3.9:1 (79% from 174)
4		neat, 60 °C	decomp.
5		neat, 60 °C	decomp.

続いてルイス酸を用いた転位を行った (**Scheme 33**)。ビスクロ[2.2.2]オクタンジオン **175** 及び **176** の混合物に対し塩化スズ (IV) を作用させたところ、転位体が得られた。しかしながら、望む **177** を優先して得ることができなかつたため、**175** の水酸基を修飾したもので検討を行うことにした。

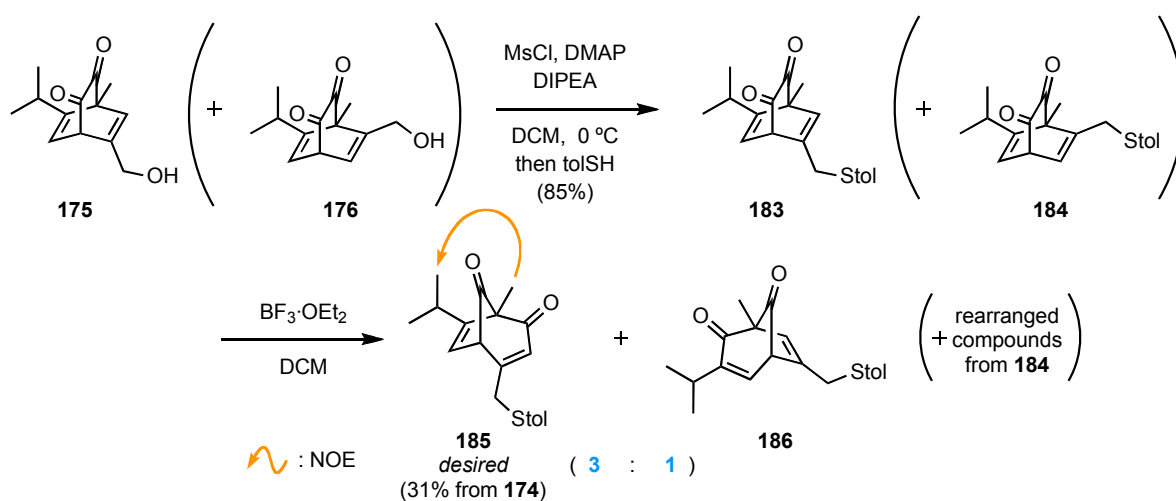
**Scheme 33.** Rearrangement of bicyclo[2.2.2]octanedione **175** and **176**

ビスクロ[2.2.2]オクタンジオン **175** は不安定であり、弱塩基性条件以外では基質の分解が見られた。そのため、水酸基をアセトキシ基に変換した **179** (と **180** の混合物) を用いて転位を行った (**Scheme 34**)。温和な条件を用いて水酸基をアセチル化し、塩化スズ (IV) を作用させたところ、望まない転位体 **182** のみを得た。この結果から隣接基関与が選択性に大きく影響を及ぼしていると考えた。また **175** のヒドロキシメチル基は ryanodanol (**120**) においてメチル基となるため、水酸基を後に除去しなければならない。



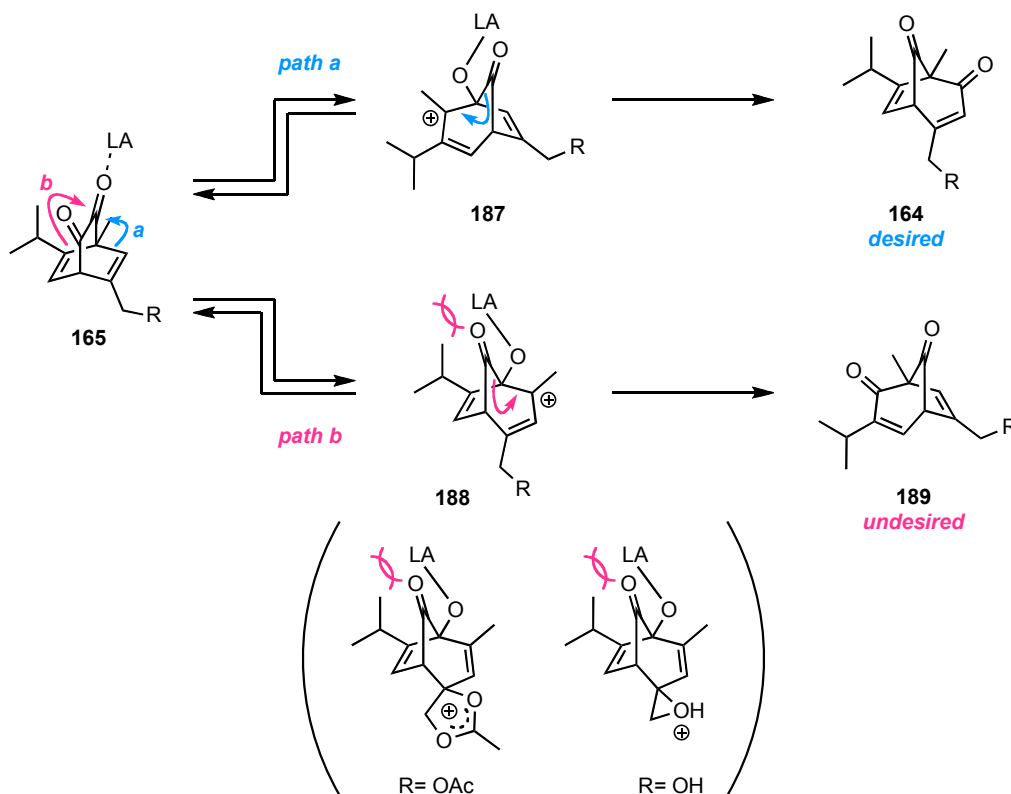
Scheme 34. Rearrangement of bicyclo[2.2.2]octanedione **179** and **180**

そこで、水酸基をトルイルチオ基に変換したもので検討を行った (**Scheme 35**)。トルイルチオ基は、後に除去可能な置換基である。ビスクロ[2.2.2]オクタンジオン **175** の水酸基をメシラート経由でトルイルチオ基に変換した。続いて、三フッ化ホウ素を作用させたところ、望む **185** を優先して得ることに成功した。なお塩化スズ (IV) を用いた場合、選択性に変化は無かったものの、反応の進行が極端に遅くなった。また、溶媒であるクロロホルムとジクロロメタンでは、選択性及び反応速度のどちらにも違いは無かった。なおビスクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** の構造は、NOE 実験及び HMQC, HMBC 測定によって決定している。



Scheme 35. Rearrangement of bicyclo[2.2.2]octanedione **183** and **184**

この選択性発現の原因は以下のように考えている (Scheme 36)。まずビシクロ[2.2.2]オクタンジオン **165** の炭素-炭素結合が転位しカチオン中間体が生成するが、転位する結合が二通り存在し *path a* では **187** を、*path b* では **188** を与える。再び炭素-炭素結合の転位が起きることでビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **164** 及び **189** が得られる。この反応機構において 2.5.1. で述べた通り、カチオン中間体 **187** と **188** の安定性が転位体の選択性を誘起するものと推定される。置換基 R がトルイルチオ基の場合 **188** ではイソプロペニル基と酸素-ルイス酸複合体との立体障害が大きいことから、*path a* を経路することで望む **164** が優先して得られたと考えられる。一方で置換基 R が水酸基及びアセトキシ基の場合、酸素官能基が **188** のアリルカチオンを安定する効果が立体障害に勝り *path b* を経路した転位体 **189** を多く与えたものと考えている。



Scheme 36. Rearrangement mechanism

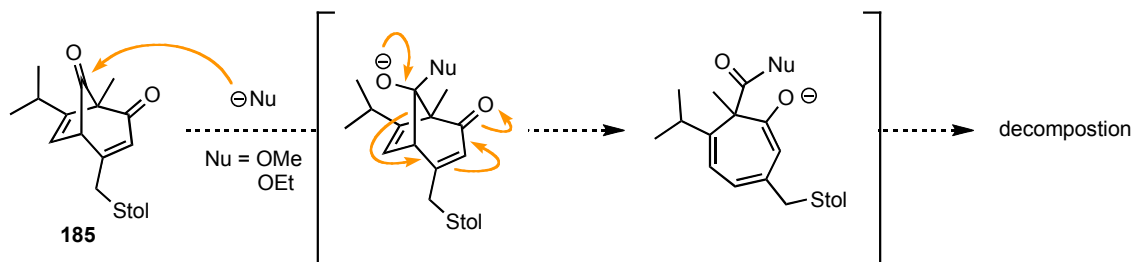
望むビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** が優先して得られたことから、次に脱硫の検討を行った (Table 4)。一般的なラジカル条件を用いた場合、脱硫が進行するものの再現性に乏しく、脱硫体 **190** の収率も低かった (entry 1)。Entry 2 ではラジカル開始剤としてトリエチルボラン

を用いたが、反応は進行しなかった。Entry 3 から 5 では Raney ニッケルを用いたところ、出発物は消失したが、生成物の分解が見られた。反応性の高い架橋ジケトンに対し求核性のあるアルコール酸素の攻撃や水素との反応が原因で分解したと考えられたため (Scheme 37) , アセトン溶媒にて検討を行ったところ、高い収率で脱硫体 **190** が得られた (entry 6)。

Table 4. Study of desulfurization

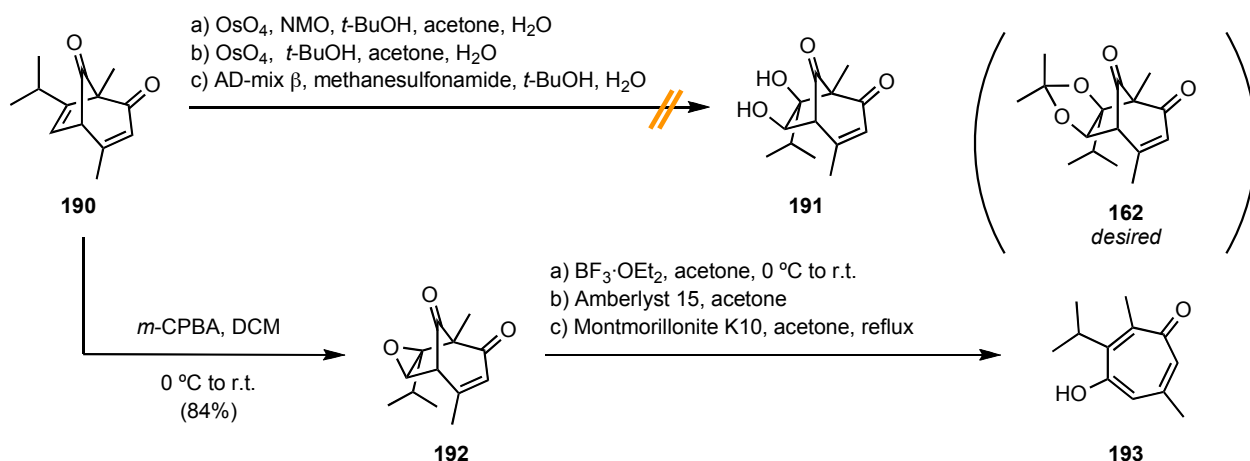


entry	condition	result
1	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, AIBN, PhMe, reflux	190 (<31%)
2	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, Et ₃ B, THF, air, -78 °C to r.t.	no reaction
3	Raney Ni (W-2), MeOH	decomp.
4	Raney Ni (W-2), EtOH	decomp.
5	Raney Ni (W-2), THF	decomp.
6	Raney Ni (W-2), acetone	190 (93%)



Scheme 37. Mechanism of decomposition

得られた **190** に対し、アセトニド保護されたジオールの導入を試みた (Scheme 38) 。まずジヒドロキシル化を行うため四酸化オスミウムや AD-mix β を用いたが、ジオール **191** を合成することはできなかった。そのため、エポキシドを経由する経路の検討を行った。過酸によってエポキシド **192** を得た後に、アセトン中ルイス酸やブレンステッド酸を作用させた。どの条件においても、反応性の高い架橋ケトンの一炭素が失われたシクロヘプタトリエノン **193** を与えたが、アセトナイド **162** は得られなかった。



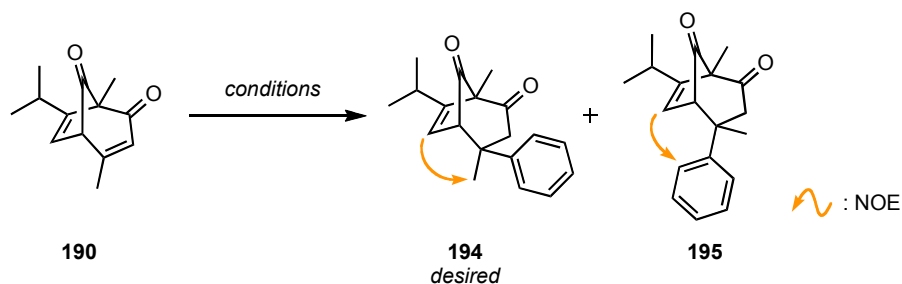
Scheme 38. Study of acetonide formation

架橋ケトンの存在が酸化反応やアセトニド保護の形成を困難にしているものと考え、先に炭素骨格を構築すべくアリールの導入を試みることにした。

2.7.3. 六員環セグメントにアリールを用いた合成ルート

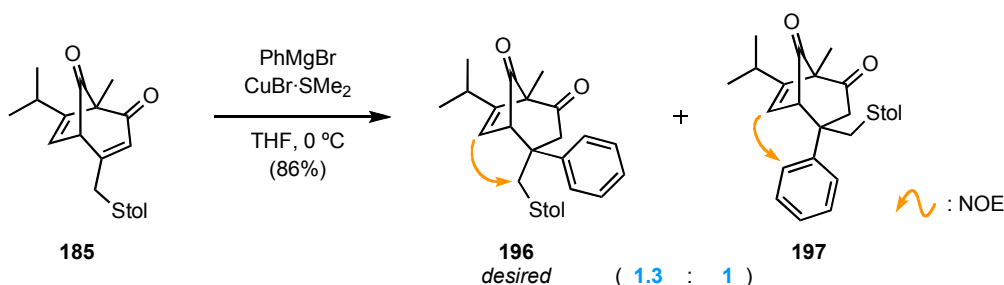
まず、モデル実験としてフェニル基を用いた共役付加の検討を行った (Table 5)。Entry 1 ではギルマン試薬を用いたが、複雑な混合物を与える結果となった。これは共役付加だけではなく、架橋ケトンに対し 1,2-付加が進行したためと考えている。高次有機銅アート試薬を用いた場合も同様であった (entry 2)。そこでグリニャール試薬とヨウ化銅の組み合わせを用いたところ、共役付加体のみ得られたが、*exo* 体 194 と *endo* 体 195 が 1:8 の割合であった (entry 3)。Entry 4 において臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体を用いた場合、*exo* 体 194 の生成比が改善した。なお共役付加体の立体化学は NOE 実験により決定している。

Table 5. Study of conjugate addition to **190**



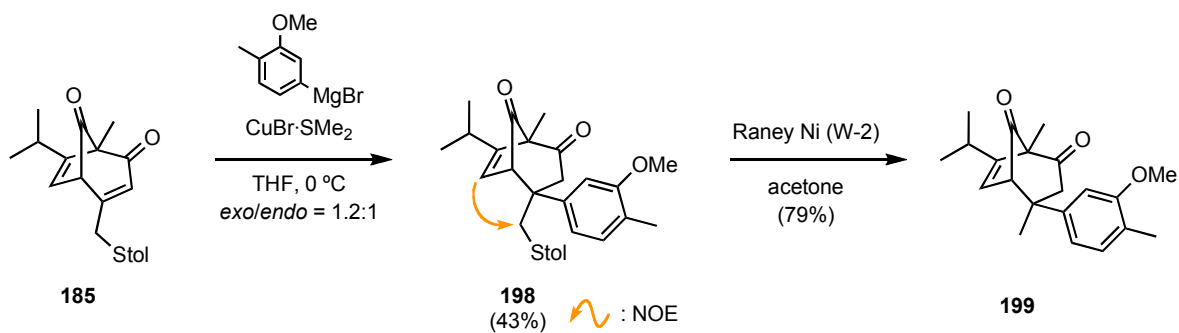
entry	condition	194/195
1	Ph ₂ CuLi, THF, -78 °C	multi products
2	Ph ₂ CuCNLi ₂ , THF, -78 °C	multi products
3	PhMgBr, CuI, THF, 0 °C	1:8 (35%)
4	PhMgBr, CuBr·SMe ₂ , THF, 0 °C	1:2 (56%)

以上のように比率が改善したものの、望む *exo* 体 **194** を優先して得ることができなかった。この選択性の要因は明らかにできていないが、脱硫前の **185** を基質として用いればトルイルチオ基の嵩高さから *endo* 体の生成を抑制できるのではないかと考え、検討を行った (Scheme 39)。Table 5 における entry 4 と同様の条件で *exo* 体 **196** と *endo* 体 **197** が 1.3:1 の割合で得られ、収率も向上した。



Scheme 39. Conjugate addition to **185**

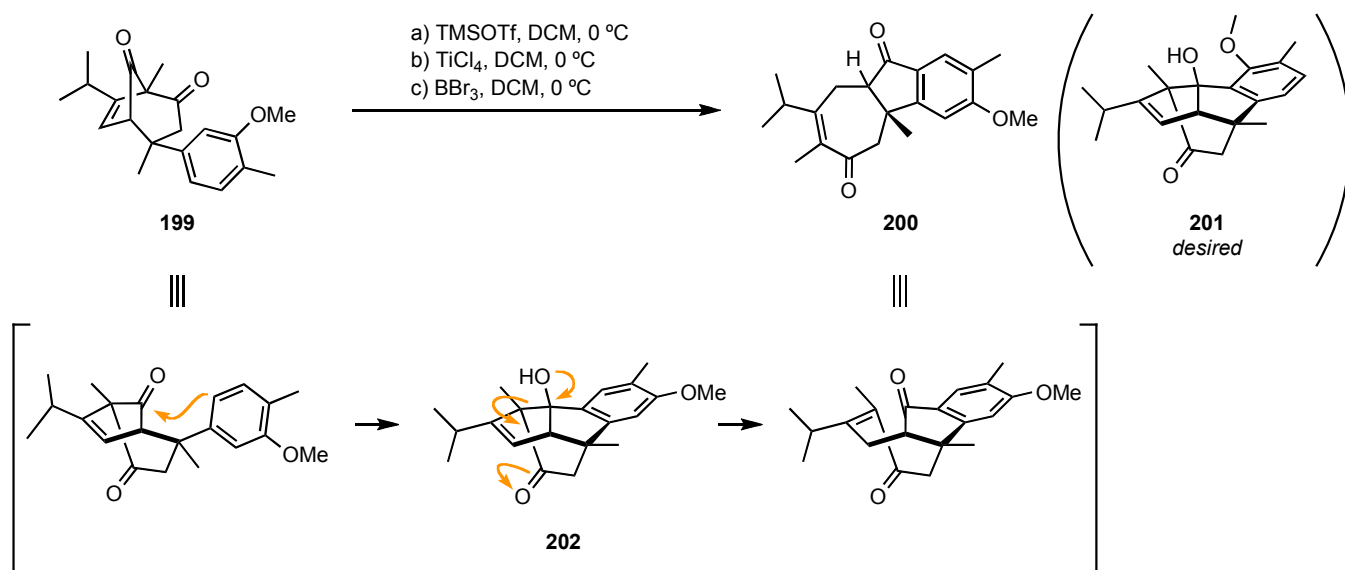
モデル実験の結果を踏まえ、リアノダンジテルペンの合成研究を進めることにした (Scheme 40)。臭化銅ジメチルスルフィド錯体存在下、ビスクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** とグリニャール試薬を反応させたところ、*exo* 体と *endo* 体を 1.2:1 の比率で得ることができた。なお *exo* 体 **198** の立体化学は NOE 相関により決定した。続いて、脱硫では架橋ケトンの存在のため Table 4 の条件を用いて行い **199** を得た。



Scheme 40. Preparation of 199

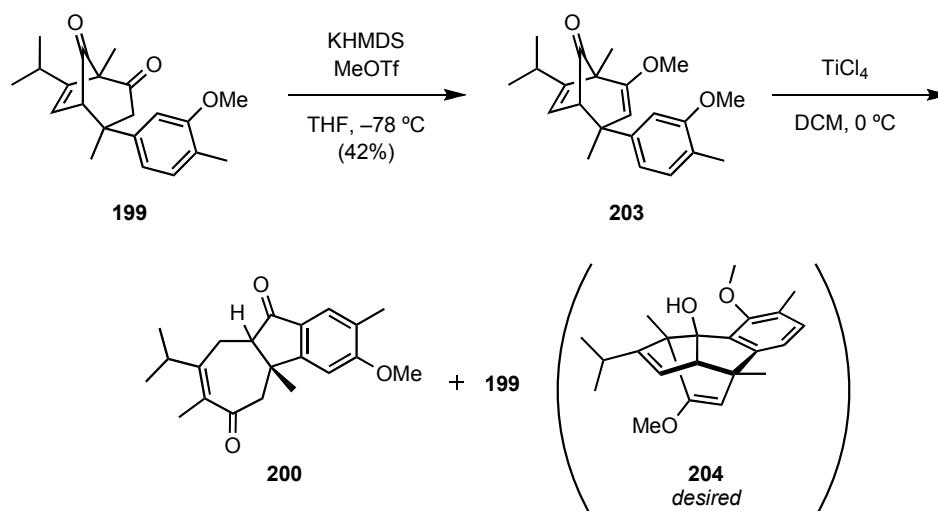
次に分子内 *o*-選択的 Friedel-Crafts 反応の検討を行った (Scheme 41)。ルイス酸として TMSOTf や塩化チタン (IV) を用いた場合や、メトキシエーテルの脱保護のため三臭化ホウ素を用いた場合、望む **201** ではなくジケトン **200** が得られた。なお、インダノン α 位の立体化学は決定していない。

この反応では、分子内 Friedel-Crafts 反応は立体的により空いた *p* 位で進行することで、まず付加体 **202** を生じ、さらにこのものがレトロアルドール反応を起こして炭素-炭素結合の開裂が起き、ジケトン **200** となったと考えられる。望む **201** を得るためには Friedel-Crafts 反応の改善とレトロアルドール反応の抑制をしなければならないことが明らかになった。



Scheme 41. Study of Friedel-Crafts reaction with 199

そのためレトロアルドール反応を抑制することを目的として、メチルエノールエーテル **203** を調製し検討を行った (Scheme 42)。KHMDS と MeOTf により **199** を **203** に変換し、塩化チタン (IV) を作用させた結果、ジケトン **200** を与えた。他に **199** も得られたことから、**203** から **199** を経由し Scheme 41 と同様の反応機構で **200** が生成したと考えられる。



Scheme 42. Study of Friedel-Crafts reaction with **203**

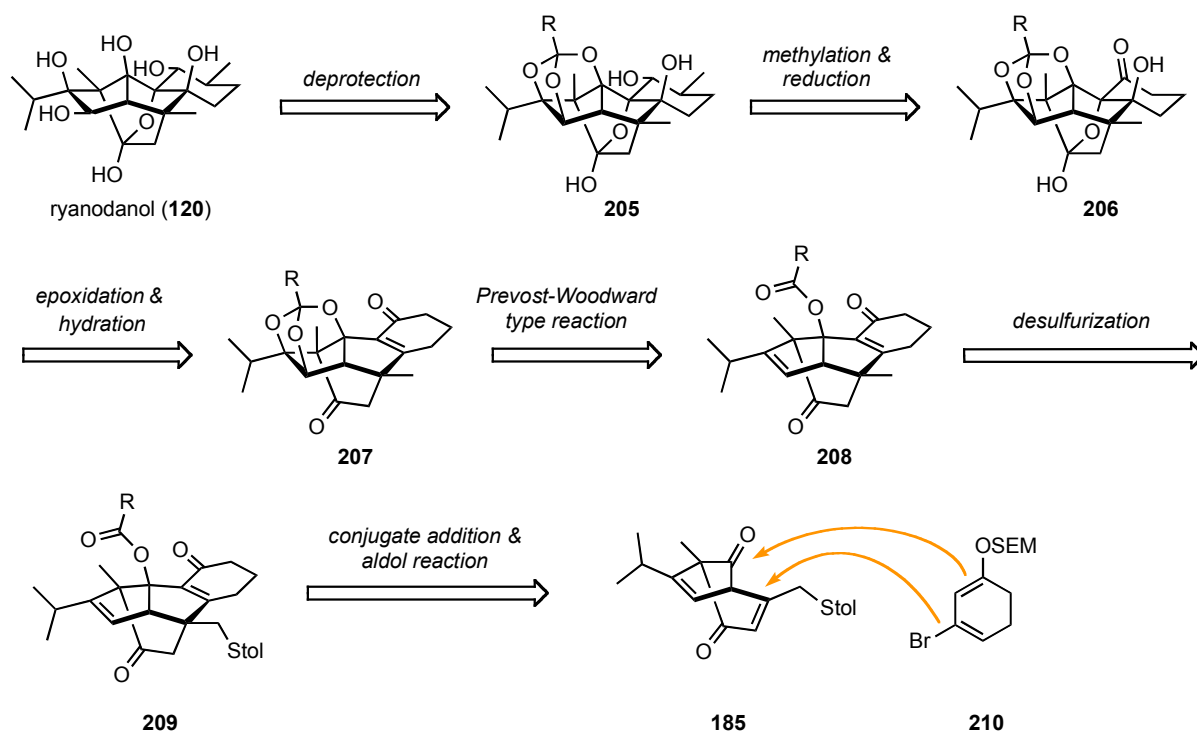
以上から、分子内 *o*-選択的 Friedel-Crafts 反応を用いることは困難であると結論付けた。そこで本節で得られた知見をもとに合成戦略を見直し、ryanodanol (**120**) の合成研究を行うこととした。

2.7.4. 合成戦略の練り直し

前節では以下の知見が得られた。

- ビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **190** は効率的に合成可能なこと
- ビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **190** に対し酸素官能基の導入が困難であること
- 共役付加は脱硫前に行う方が選択性が向上すること
- 分子内 *o*-選択的 Friedel-Crafts 反応を用いるのが困難なこと

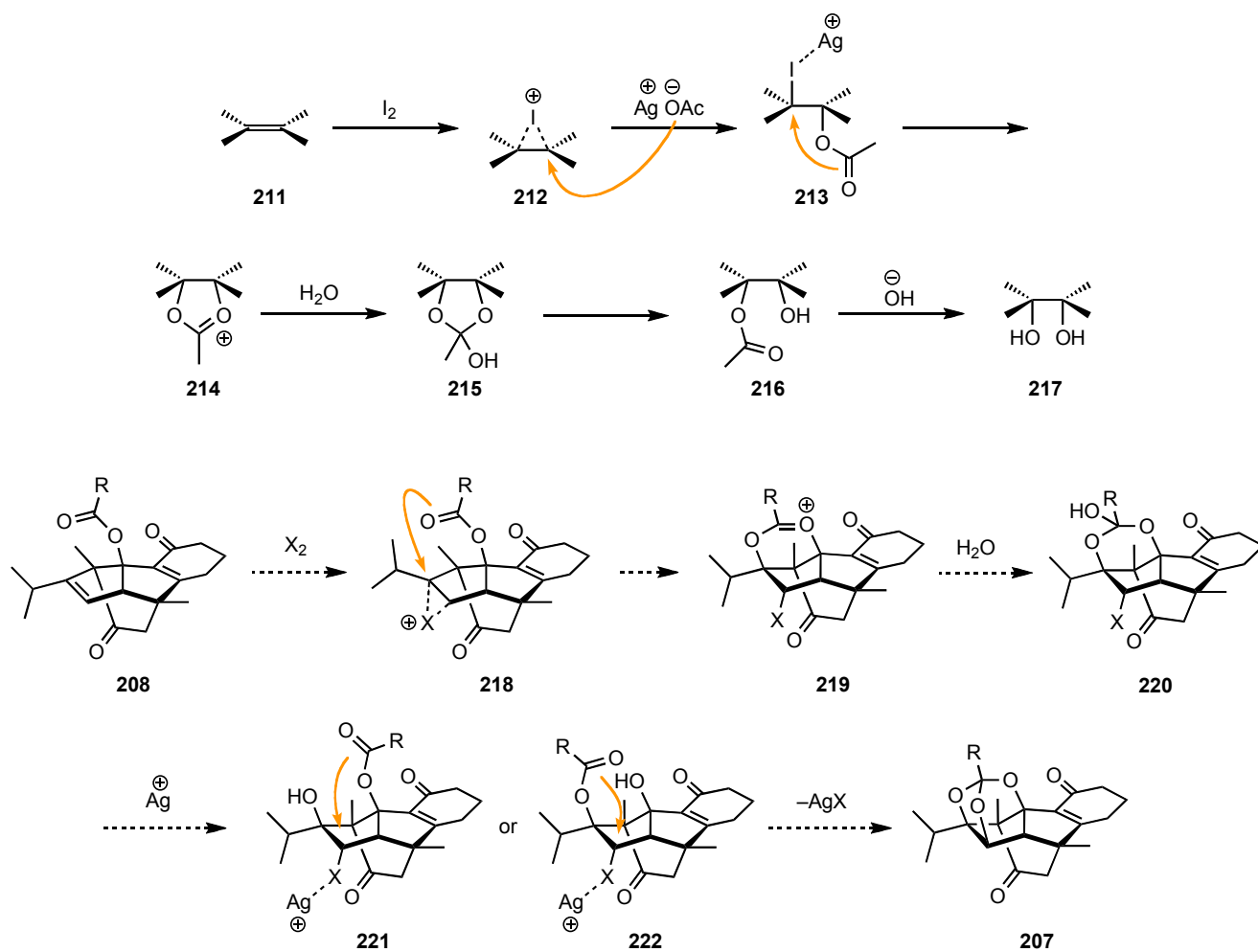
これらをもとに先の合成戦略を改善し、更に効率的な新しい戦略を考案した (**Scheme 43**)。六員環フラグメントをアリールではなくジエン **210** を用い、ビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** と共役付加及び分子内アルドール反応、脱硫によりリアノダンジテルペンの炭素骨格 **208** を得ることにした。続いて酸素官能基の導入では Prevost-Woodward ジヒドロキシル化⁶⁴⁾ を応用することで、ジオールを経由せずその保護体であるオルトエステル **207** が合成可能であろうと考えた。その後の反応では先の逆合成解析と同様に、エポキシ化と水和により **206** へ導き、メチル化と還元により **205** に変換し、脱保護を行うことで ryanodanol (**120**) の全合成を行う戦略である。六員環フラグメントにジエンを、酸素官能基の導入に Prevost-Woodward ジヒドロキシル化を応用することで、先の課題を解決したより効率的な合成経路と言える。



Scheme 44. Revised retrosynthesis of ryanodanol (120)

Prevost-Woodward ジヒドロキシル化の反応機構は次の通りである (Scheme 44)。オレフィン **211** とヨウ素により環状ヨードニウムイオン **212** が生成し、酢酸銀 (I) を作用させることで *trans* 付加体 **213** が得られる。さらにヨウ素が銀イオンの作用で脱離する際、エステルカルボニルの隣接基関与により、1,3-ジオキシラン-2-イリウムイオン **214** が生成する。これが水和されてジオールのモノエステルとなり、さらに塩基性条件下で加水分解されることで *cis* ジオール **217** が合成できる。

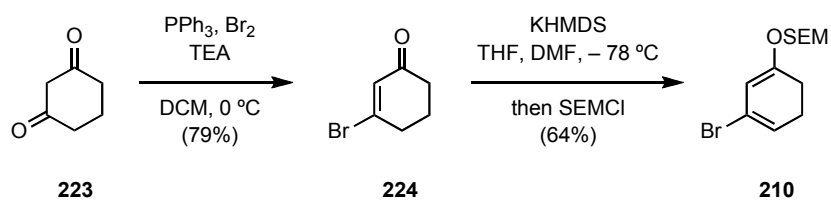
ここで 1,3-ジオキシラン-2-イリウムイオン **214** に着目し、本合成経路に応用できると考えた。即ち **208** に対しハロゲンを作用させれば環状ハロニウムイオン **218** が生成し、隣接基関与により 1,3-ジオキシラン-2-イリウムイオン **219** が得られる。続いて、水和されたジオールのモノエステル **221** または **222** に対し、銀を作用させればオルトエステル **207** を与えると考えられる。この反応では酸素官能基の導入と保護を一挙に行えることが大きな利点である。実際に検討を行った。



Scheme 44. Prevost-Woodward dihydroxy reaction

2.7.5. 六員環セグメントにジエンを用いた合成ルート

まず六員環セグメントに相当するジエン **210** の調製を行った (Scheme 45)。既知の手法により 3-ブロモシクロヘキセノン **224** を合成し⁶⁵⁾、THF/DMF 混合溶媒中 KHMDS を二時間作用させ⁶⁶⁾ 続いて SEMCl を加えることで、熱力学的に安定なジエン **210** を得た。



Scheme 45. Preparation of **210**

続いて、グリニャール試薬 **225** の調製の検討を行った (**Scheme 46**)。通常のグリニャール試薬調製の条件や活性化マグネシウムを用いた条件を試みたが、原料が回収されるのみであった。従ってビニルリチウム試薬 **226** を経由した調製を試みることにした。まずはジエン **210** のリチオ化の検討を行った (**Table 6**)。THF 溶媒では原料回収のみであったが (entry 1), Et₂O 溶媒ではクエンチによってプロトン化された **227** が定量的に得られたため (entry 2), 本条件にてハロゲン-金属交換が進行したと推定した。そのためグリニャール試薬 **225** の調製は **Scheme 47** に示す通り Et₂O 溶媒にて行い, そのまま共役付加の検討に用いている。

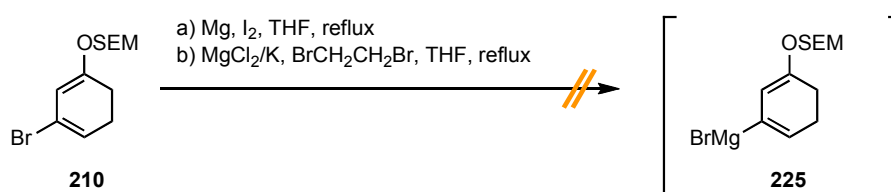
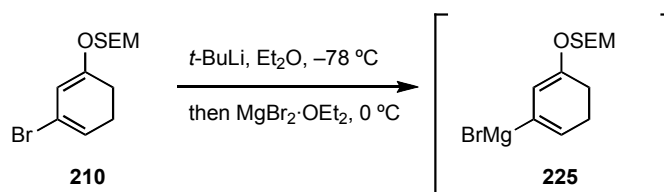
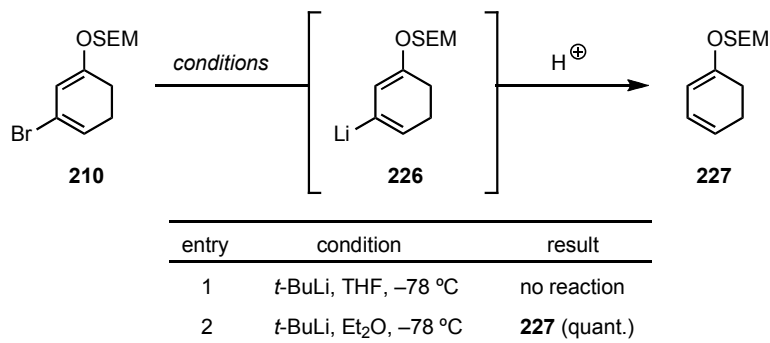
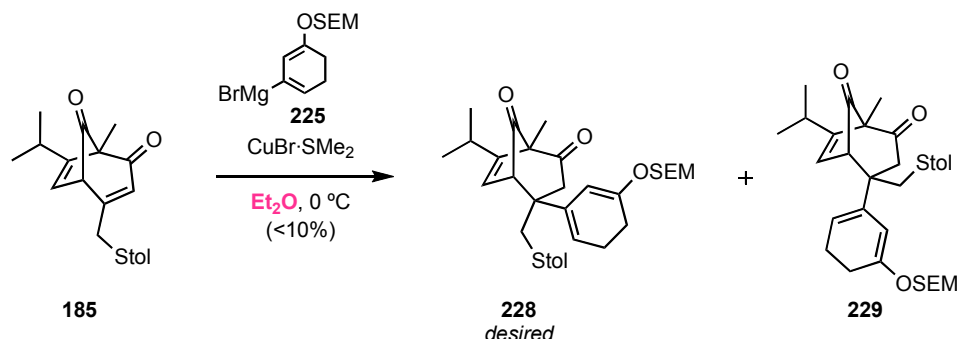


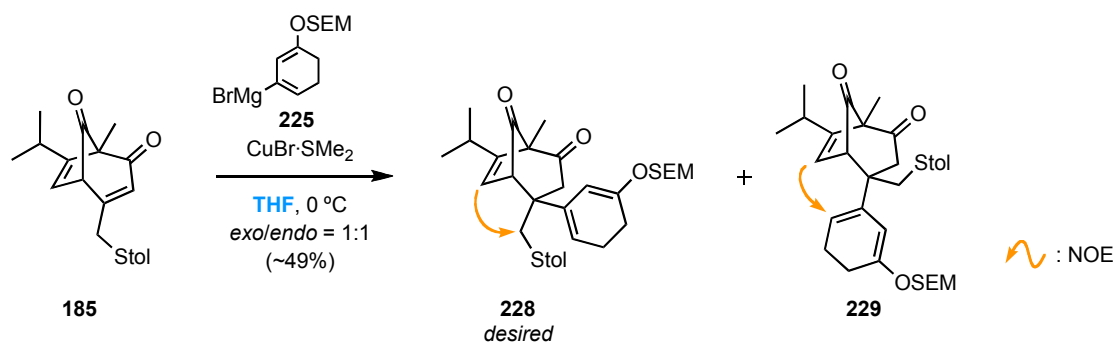
Table 6. Study of halogen-metal exchange



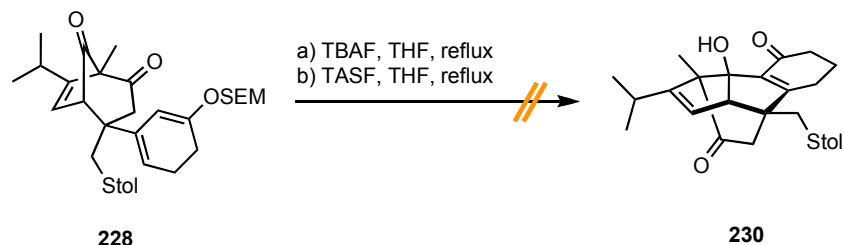
グリニヤール試薬 **225** を Et₂O 溶媒で調製したので、まずはそのまま Et₂O 溶媒にて共役付加を行った (Scheme 48)。その結果共役付加が進行するものの、架橋ケトンに対し 1,2-付加した生成物も得られるなど複雑な混合物を与えた。



前節における芳香環のグリニヤール試薬の共役付加では THF を溶媒として用いており、反応が円滑に進行していることから、本反応では溶媒の選択が重要であることが示唆された。そこで THF 溶媒にて共役付加を行うこととした (Scheme 49)。即ちグリニヤール試薬 **225** を Et₂O 溶媒中で調製した後、減圧下にて Et₂O 溶媒を留去し THF 溶媒に置換し、THF 溶媒中にてビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** と反応させた。臭化銅ジメチルスルフィド錯体の条件下、反応は進行し *exo* 体 **228** と *endo* 体 **229** が 1:1 の割合で生成した。なお生成物の立体化学は NOE 実験によって決定した。架橋ケトンに対する 1,2-付加した化合物は得られなかったが、グリニヤール試薬 **225** が THF 溶媒に不安定であり収率にばらつきがあった。

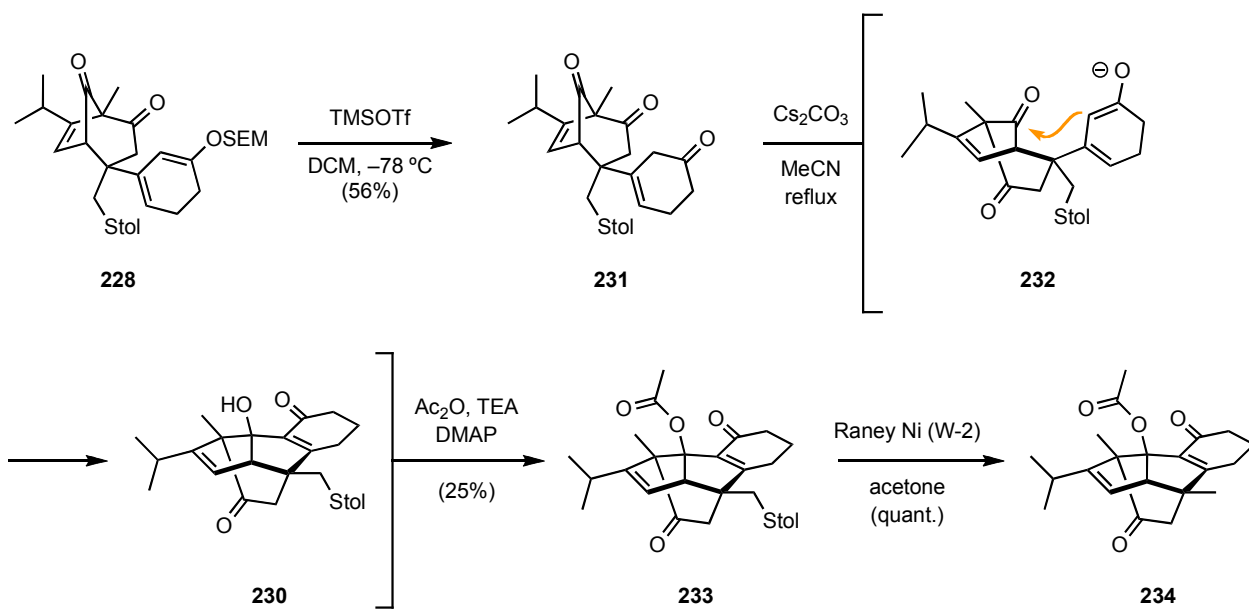


望む *exo* 体 **228** が得られたので次に、分子内アルドール反応の検討を行った (**Scheme 50**)。SEM 基に対し TBAF や TASF を用いたが SEM 基の除去も起きず、よって当然アルドール反応も進行せず原料が回収されたのみであった。



Scheme 50. Study of deprotection and aldol reaction

そのため SEM の除去と分子内アルドール反応を段階的に行った (**Scheme 51**)。即ち *exo* 体 **228** に TMSOTf を作用させたところ SEM 基が除去された β,γ -不飽和ケトン **231** が得られた。この反応で TMSCl を用いた場合は α,β -不飽和ケトンへの異性化が見られた。続いて炭酸セシウムと反応させ無水酢酸を加えたところ、分子内アルドール反応が進行したアセテート **233** を得ることができた。この構造はアセチル化しないアルドール付加体 **230** を単離し、HMQC, HMBC 相関などにより決定しており、架橋ケトンのみが反応したことを確認している。最後に前節と同様の条件で脱硫を行うことで、メチル基を除くリアノダンジテルペンの全炭素骨格 **234** の構築に成功した。今後は **234** に対し Prevost-Woodward ジヒドロキシル化を用いた酸素官能基の導入を検討し、ryanodanol (**120**) の全合成を行う予定である。

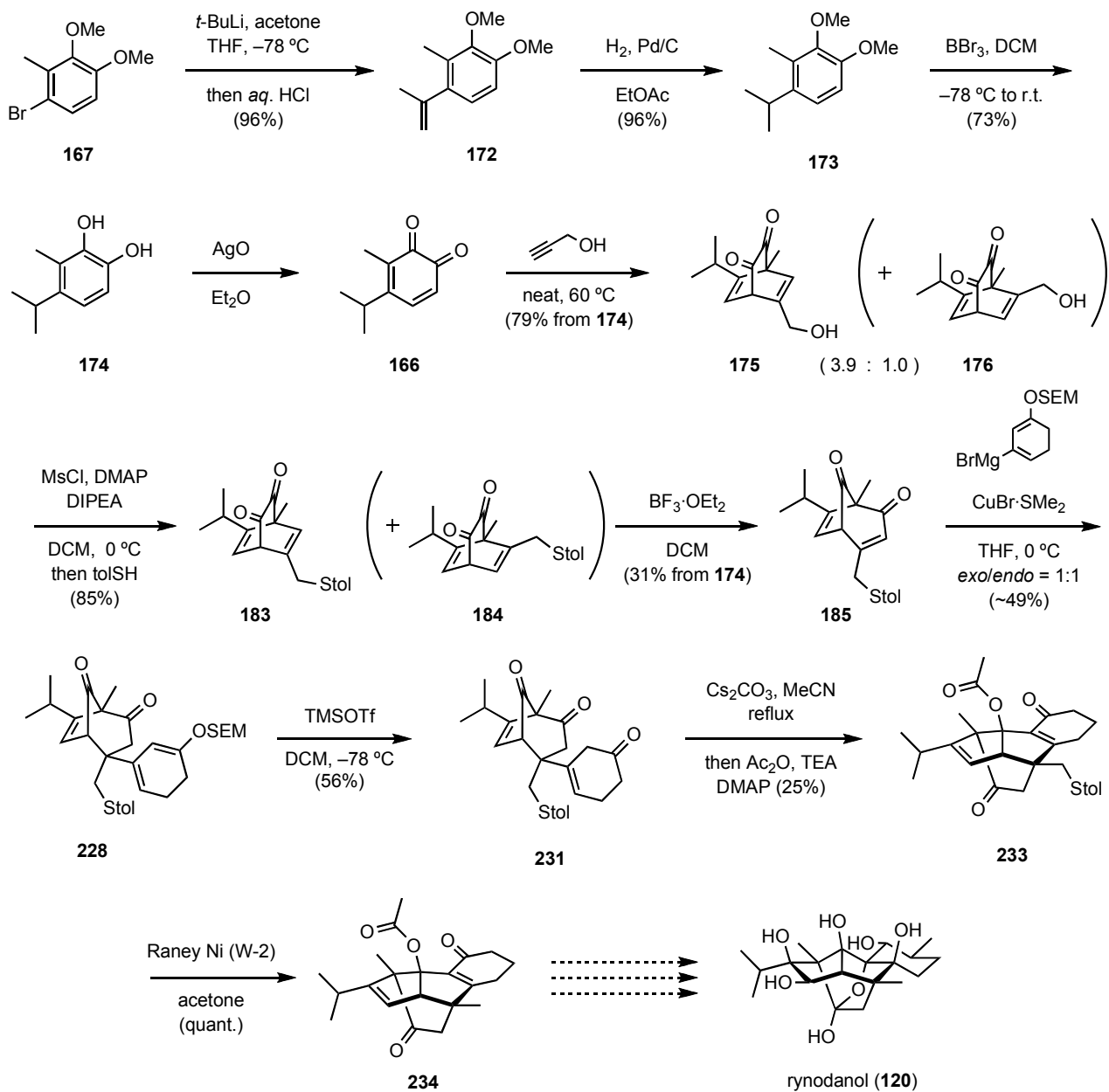


Scheme 51. Construction of full ring system of ryanodane

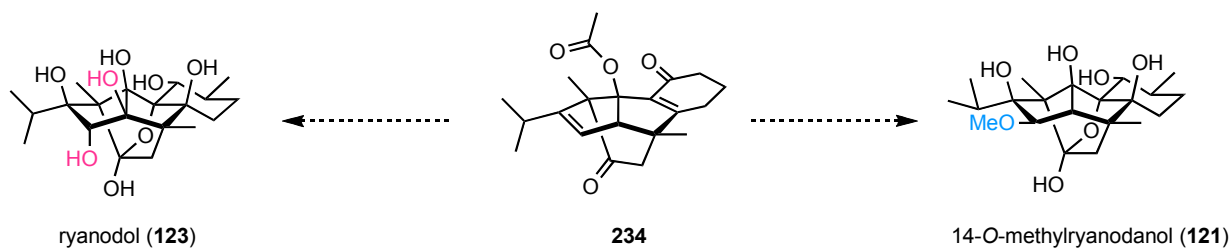
2.8. 第二章のまとめ

第二章では、リアノダンジテルペンの高度に酸素官能基された複雑な炭素骨格のため、その合成が困難であったことから、効率的な炭素骨格構築を指向した合成研究を行った (**Scheme 52**)。既知のカテコール誘導体 **167** を出発化合物とし、イソプロピル基の導入、酸化を経て *o*-キノン **166** を合成した。続いて逆電子要請型 Diels-Alder 反応を行い、トルイルチオ基に置換した **183** に変換した後に、転位によりビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** を得た。続いて六員環セグメントの共役付加、脱保護を行い **231** を合成した後に、分子内アルドール反応、脱硫を経て、メチル基を除くリアノダンジテルペンの全炭素骨格 **234** の構築に全 11 工程で成功した。五員環と六員環が複雑に縮環したリアノダンジテルペンの炭素骨格を短工程で合成できたことは、効率の良いリアノダン類の合成法を開発できたものと考えている。

今後の展望として Prevost-Woodward ジヒドロキシル化を応用した酸素官能基の導入を行い、ryanodanol (**120**) の全合成を達成する計画である。また **234** は他のリアノダンジテルペンに共通する炭素骨格を有しているため、酸素官能基の導入法を変えることで 14-*O*-methylryanodanol (**121**) や ryanodol (**123**) といった多くのリアノダンジテルペンの合成に応用することができると考えている (**Scheme 53**)。



Scheme 52. Short step synthesis of ryanodane skeleton **234**

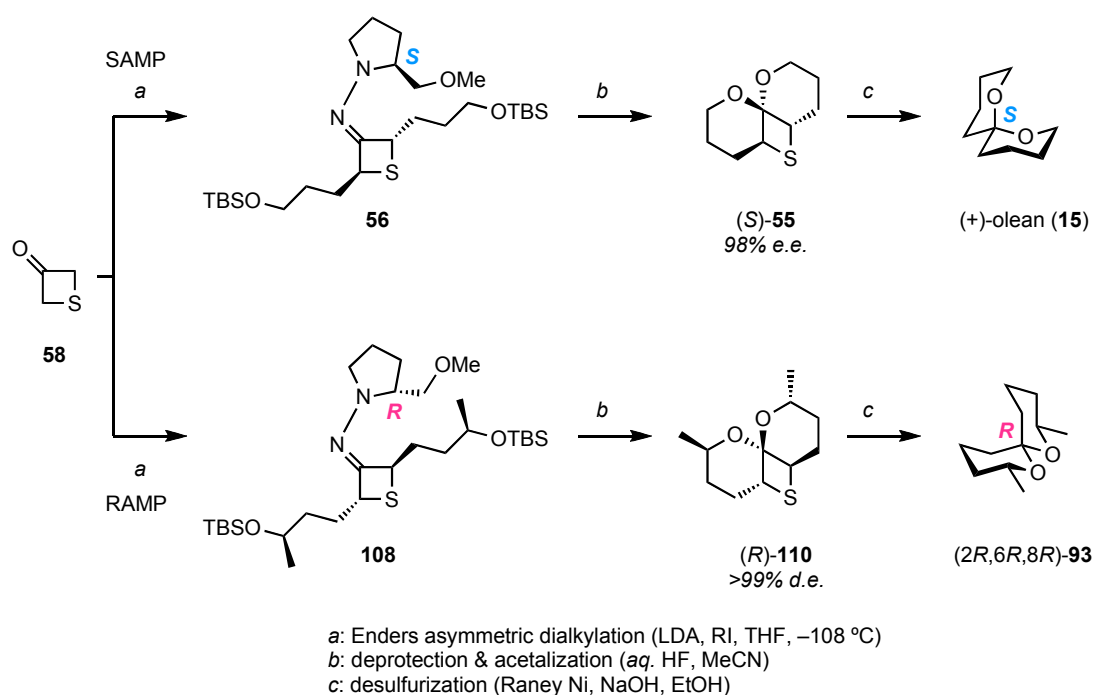


Scheme 53. Future synthetic plan of ryanodane diterpenes

結論

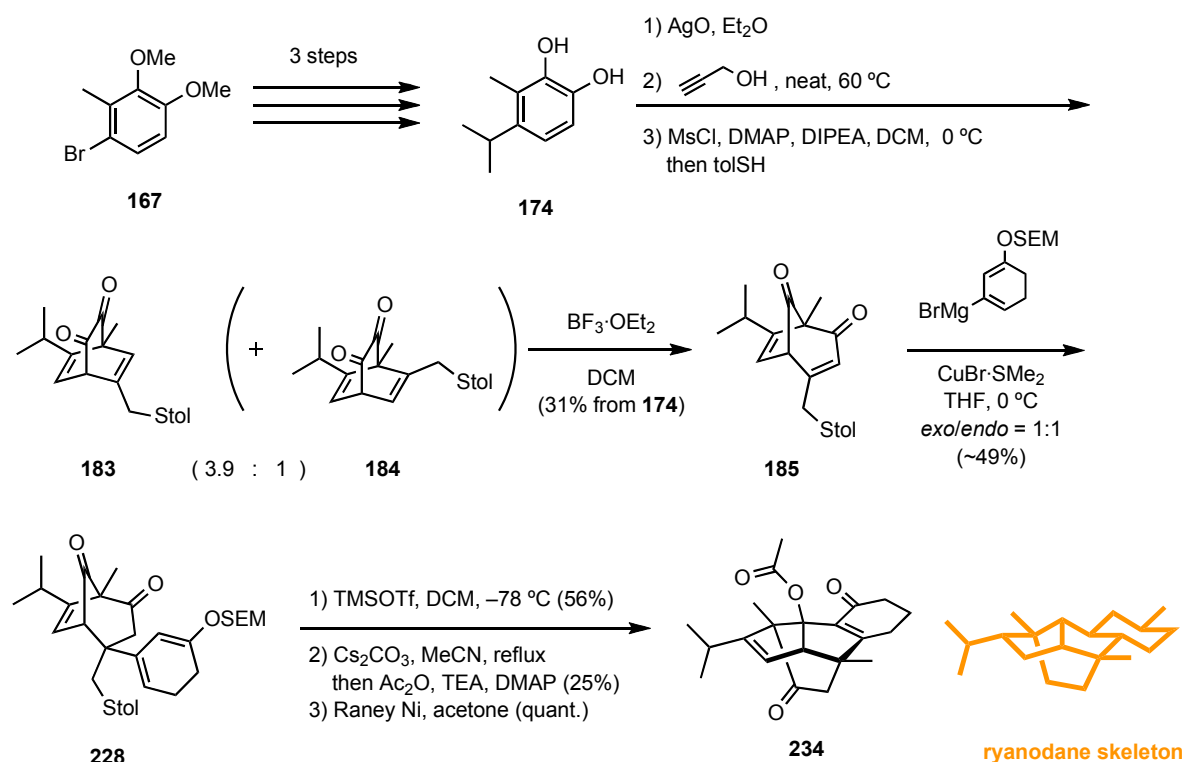
現代において生物活性物質の利用には有機合成化学の存在が不可欠であり、生物活性物質の更なる利用のためには「効率的」な合成が最重要課題である。なぜなら「効率的」な合成により、生物活性物質の量的供給や高機能な誘導体の創出が行われ、生物活性物質の新たな知見が得られるからである。本研究では、生物活性物質の特異的な構造に着目し、その構築法を開発することを「効率的」な合成と位置づけ、以下の通り合成を行った。

第一章では新規スピロアセタールの立体制御法の開発と応用を行った (**Scheme 54**)。従来の置換基の立体化学に依存したスピロアセタールの立体制御法では、スピロ中心の立体選択的な構築に問題があったため、置換基の立体化学に依存しない立体制御法を開発した。本制御法を用い置換基のない (+)-olean (**15**) の不斉合成と置換基が存在し不安定な (2*R*,6*R*,8*R*)-**93** の初の不斉合成を、高い鏡像体過剰率で達成した。今回開発した立体制御法は、生物活性物質を有する様々なスピロアセタールにも適用可能であり、これまでのスピロアセタール含有生物活性物質を用いた研究に対し、ブレークスルーを切り拓いたと考えている。



Scheme 54. Absolute stereocontrol at spirocenter

第二章ではメチル基を除くリアノダンジテルペンの全炭素骨格の構築を行った (**Scheme 55**)。リアノダンジテルペンは高度に酸素官能基された複雑な炭素骨格を有することから、その合成は困難を極めていた。そこで簡便に炭素骨格を構築することを目的に、リアノダン骨格を二つのセグメントに分け合成する手法を開発した。カテコール誘導体 **167** を **174** に変換し、酸化、逆電子要請型 Diels-Alder 反応、トルイルチオ基の導入、転位を経てビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **185** を合成し、共役付加、分子内アルドール反応、脱硫により全 11 工程にてリアノダンジテルペンの炭素骨格 **208** の合成に成功した。複雑に入り組んだリアノダン骨格を短工程で構築できたことは、リアノダンジテルペンの合成研究において大きな進展であると考えている。



Scheme 55. Short step synthesis of ryanodane diterpene

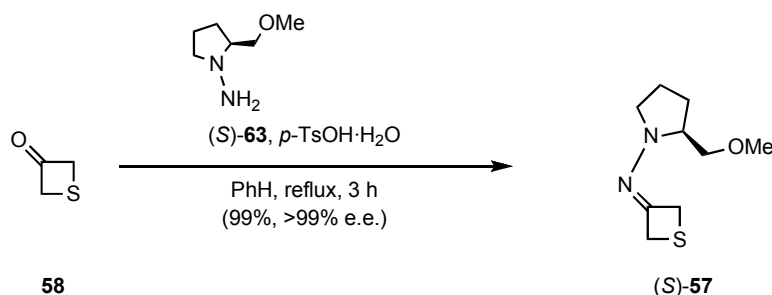
このように既知の反応を巧みに組み合わせ独創的な合成的手法を開発することで、単純で小さな分子の完全な立体制御を行い、また複雑で大きな分子を短工程で構築できたことは、「効率的」な合成を行えたものと考えている。本研究で開発した合成的手法を用いた応用研究がなされることで、生物活性物質の新たな研究や有機合成化学の更なる発展に貢献できれば幸いである。

実験の部

- 融点は Yanaco Mp-S3 で測定した。なお、全ての融点は補正されていない
- $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは残存非重水素化溶媒 (CHCl_3 : 7.26 ppm, C_6H_6 : 7.15 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM-AL 300 (300 MHz), JEOL JNM GSX-500 (500 MHz) 及び JEOL JNM ECS-400 (400 MHz) を用いて測定した。
- $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは溶媒ピーク (CDCl_3 : 77.0 ppm, C_6D_6 : 128.0 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM-AL 300 (75 MHz), JEOL JNM GSX-500 (125 MHz) 及び JEOL JNM ECS-400 (100 MHz)を用いて測定した。
- 赤外分光スペクトルは Jasco FT/IR-230 及び Jasco FT/IR-4200 を用いて測定した。
- 高分解能 ESI マススペクトルは JEOL JMS-T100LC を用いて測定した。
- 比旋光度は Jasco DIP-1000 を用いて測定した。
- 屈折率はアタゴ社製 1T を用いて測定した。
- 高速液体クロマトグラフィーは HITACHI L-2130 型ポンプを用い HITACHI L-2400 型 UV 検出器により検出を行った。
- ガスクロマトグラフィーは Agilent 7890N 及び Shimazu GC-14A を用いて行った。
- シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N (球状、中性) 63~210 mm, 分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーは Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.5 mm (Ord. No. 105744) を用いて行った。
- 化合物に帰属しているプロトンの位置番号は IUPAC 命名法による番号を基に行った。

第一章

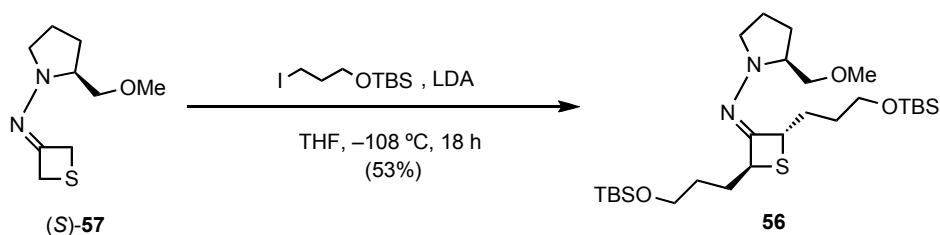
(*S*)-2-(methoxymethyl)-*N*-(thietan-3-ylidene)pyrrolidin-1-amine (**57**)



3-Thietanone (**58**) (4.1 g, 46.5 mmol) をベンゼン (400 mL) に溶解させ、SAMP [(*S*)-**63**] (6.8 mL, 51.2 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (88.5 mg, 465 μ mol) を加え、3 時間加熱還流した。反応終了後、ジエチルエーテルを加え、有機層を脱イオン水で 2 回洗浄し飽和食塩水で 1 回洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し (*S*)-**57** (9.2 g, 46.0 mmol) を収率 99% で得た。鏡像体過剰率は HPLC (ダイセルキラルセル AD-H x 2) を用いて >99% e.e. と決定した。

(*S*)-**57**: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.24 (1H, dt, $J = 14.4, 2.7$ Hz), 4.18 (1H, dt, $J = 13.8, 2.7$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 14.4, 2.7$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 13.8, 2.7$ Hz), 3.48 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.36-3.28 (3H, m), 2.67 (1H, q, $J = 8.4$ Hz), 2.00-1.82 (3H, m), 1.68 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 144.8, 75.0, 65.9, 59.2, 53.9, 41.4, 40.9, 26.0, 22.8; IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 2971, 2922, 2873, 1646, 1460, 1341, 1281, 1197, 1114, 971, 907, 745, 653; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 223.0876, found 223.0866; $n_{\text{D}}^{25} = 1.546$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +139^\circ$ ($c = 0.81$, CDCl_3); HPLC conditions: AD-H x 2, 2-propanol/*n*-hexane = 1:50, 1.0 ml/min, 15 $^\circ\text{C}$, 14.8 min for (*S*)-**57**, 16.1 min for (*R*)-**57**

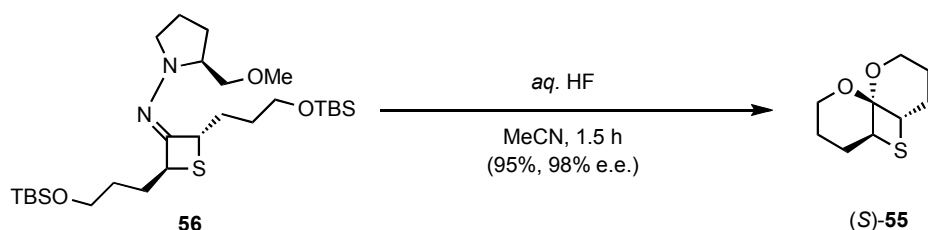
(*S*)-*N*-{(2*S*,4*S*)-2,4-bis[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]thietan-3-ylidene}-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-amine (**56**)



アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (315 μL , 2.23 mmol) を THF (2.3 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。*n*-ブチルリチウム (2.6 M ヘキサン溶液, 781 μL , 2.03 mmol) を滴下後、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に昇温し 30 分攪拌することで LDA を調製した。別の容器において SAMP ヒドラゾン (*S*)-**57** (194 mg, 969 μmol) とヨウ化物 (610 mg, 2.03 mmol) を THF (9.7 mL) に溶解させ、 $-108\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液に先ほど調製した LDA を滴下し、 $-108\text{ }^\circ\text{C}$ で 18 時間攪拌し、室温へゆっくりと昇温した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた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/*n*-ヘキサン = 1:12) により精製し **56** (278 mg, 510 μmol) を収率 53% で得た。

56: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 4.49 (1H, ddd, J = 8.7, 5.7, 3.1 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 8.7, 3.1 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 8.9, 4.0 Hz), 3.58-3.45 (5H, m), 3.32 (1H, dd, J = 8.9, 7.9 Hz), 3.18 (3H, s), 3.12 (1H, m), 2.39-2.29 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.91-1.78 (2H, m), 1.75-1.57 (6H, m), 1.49 (1H, m), 0.97 (18H, s), 0.06-0.02 (12H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 153.5, 76.4, 66.6, 63.0, 62.7, 58.9, 54.5, 53.8, 53.7, 34.2, 30.0, 29.9, 29.6, 27.2, 26.2, 26.1, 23.1, 18.5, 18.4, -5.17 , -5.22 ; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 2930, 2928, 2857, 1770, 1471, 1387, 1360, 1254, 1102, 1005, 967, 836, 775; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 567.3442, found 567.3437; $n_{\text{D}}^{26} = 1.483$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.3^\circ$ ($c = 0.31$, MeOH)

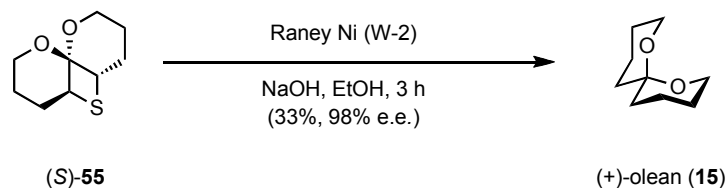
(5*S*, 6*S*, 11*S*)-5,11-epithio-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**55**)



ヒドラゾン **56** (38.5 mg, 70.6 μmol) をアセトニトリル (1.0 mL) に溶解させ、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。フッ化水素酸 (48% 水溶液, 22.2 μL) を加え、室温に昇温し、1.5 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:2) によって精製し (*S*)-**55** (12.5 mg, 67.1 μmol) を収率 95% で得た。鏡像体過剰率は GC (キラルカラム 50%MOMTBDMSGCD) を用いて 98% e.e. と決定した。

(*S*)-**55**: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (4H, dd, J = 7.2, 4.5 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 1.88-1.79 (6H, m), 1.57-1.43 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 97.9, 60.6, 45.6, 26.0, 20.5; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 2946, 2868, 1441, 1280, 1209, 1114, 1078, 1043, 1030, 902; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 209.0607, found 209.0569; n_{D}^{27} = 1.521; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -17.5° (c = 0.56, pentane); GC conditions: Agilent 7890N, 50%MOMTBDMSGCD (0.25 mmI.D x 30mL., df = 0.25 μm), 40 to 180 $^{\circ}\text{C}$ (0.7 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$), He, 0.7 mL/min, 230 $^{\circ}\text{C}$ (injection port temp.), 250 $^{\circ}\text{C}$ (detector temp), FID, 142.5 min for (*R*)-**55**, 144.0 min for (*S*)-**55**

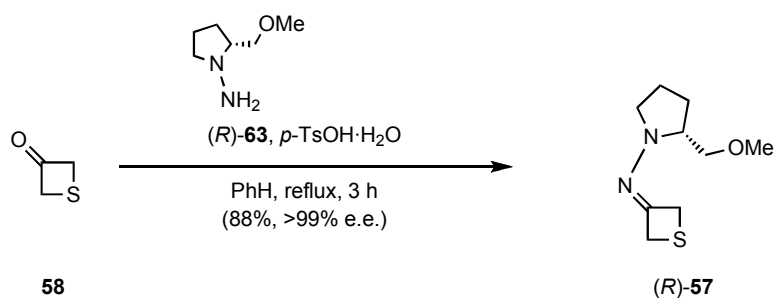
(S)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**15**)



エピチオolean (S)-**55** (75.7 mg, 406 μmol) をエタノール (99%, 510 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (65.0 mg, 1.62 mmol) と Raney ニッケル (W-2, 1.51 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後 Celite[®] で濾過し、ろ液に脱イオン水を加え、ペンタンで 3 回抽出した。有機層を脱イオン水で 2 回洗浄し、飽和食塩水で 1 回洗浄した。炭酸カリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジエチルエーテル/ペンタン = 1:6) によって精製し、(+)-olean (**15**) (20.9 mg, 134 μmol) を収率 33% で得た。なお、比旋光度は減圧蒸留 (70 °C, 20 mmHg) したもので測定した。鏡像体過剰率は GC (キラルカラム 50%MOMTBDMSGCD) を用いて 98% e.e. と決定した。

(S)-**15**: colorless oil; b.p. = 70 °C (20 mmHg); HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 179.1043, found 179.1048; $n_D^{27} = 1.4585$; $[\alpha]_D^{22} = +127^\circ$ ($c = 1.18$, pentane); GC conditions: Agilent 7890N, 50%MOMTBDMSGCD (0.25 mmI.D x 30mL., $df = 0.25\mu\text{m}$), 40 to 180 °C (0.7 °C/min), He, 0.7 mL/min, 230 °C (injection port temp.), 250 °C (detector temp), FID, 76.5 min for (R)-**15**, 84.2 min for (S)-**15**; 他のスペクトルは文献と一致した¹⁸⁾。

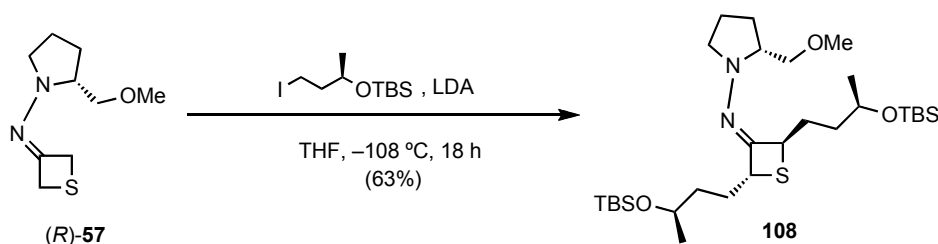
(*R*)-2-(methoxymethyl)-*N*-(thietan-3-ylidene)pyrrolidine-1-amine (**57**)



3-Thietanone (**89**) (3.6 g, 40.8 mmol) をベンゼン (250 mL) に溶解させ、RAMP [(*R*)-**63**] (5.97 mL, 44.9 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (77.6 mg, 408 μ mol) を加え、5.5 時間加熱還流した。反応終了後、ジエチルエーテルを加え、有機層を脱イオン水で 1 回洗浄し飽和食塩水で 1 回洗浄した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し (*R*)-**57** (7.23 g, 36.1 mmol) を収率 88% で得た。鏡像体過剰率は HPLC (キラルセル AD-H x 2) を用いて >99% e.e. と決定した。

(*R*)-**57**: colorless oil; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_9H_{16}N_2NaOS$ $[M+Na]^+$ 223.0876, found 223.0881; $n_D^{27} = 1.547$; $[\alpha]_D^{24} = -144^\circ$ ($c = 0.65$, $CHCl_3$); HPLC conditions: AD-H x 2, 2-propanol/*n*-hexane = 1:50, 1.0 ml/min, 15 $^\circ$ C, 14.8 min for (*S*)-**57**, 16.1 min for (*R*)-**57**; 他のスペクトルは (*S*)-**57** と同じである。

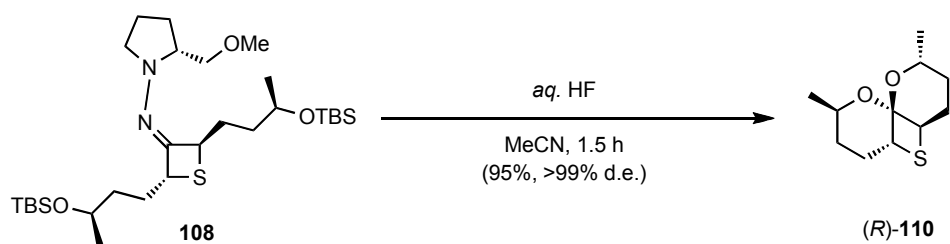
(*R*)-*N*-{(2*R*, 4*R*)-2,4-bis[(*R*)-3-(*tert*-butylmethylsilyloxy)butyl]thietan-3-ylidene}-2-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-amine (**108**)



アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (344 μ L, 2.44 mmol) を THF (2 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。*n*-ブチルリチウム (2.6 M ヘキサン溶液, 900 μ L, 2.34 mmol) を滴下後、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温し 30 分攪拌することで LDA を調製した。別の容器において SAMP ヒドラゾン (*R*)-**57** (223 μ g, 1.11 mmol) とヨウ化物 (598 μ L, 2.34 mmol) を THF (10 mL) に溶解させ、 $-108\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。この溶液に先ほど調製した LDA を滴下し、 $-108\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌し、室温へゆっくりと昇温した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた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/*n*-ヘキサン = 1:12) により精製し **108** (399 mg, 696 μ mol) を収率 63% で得た。

108: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 4.46 (1H, ddd, J = 8.1, 5.1, 3.1 Hz), 4.34 (1H, dt, J = 10.2, 3.0 Hz), 3.75-3.67 (3H, m), 3.54 (1H, m), 3.35 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.18 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.35-2.14 (2H, m), 2.00-1.85 (2H, m), 1.72-1.48 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.98 (18H, s), 0.09 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 153.1, 76.4, 68.8, 68.6, 66.7, 58.9, 55.0, 53.9, 53.8, 37.1, 36.5, 33.8, 30.1, 27.2, 26.1, 24.4, 23.8, 23.0, 18.3, 18.2, -4.29 , -4.61 ; IR (film) ν (cm^{-1}) = 2955, 2928, 2857, 1472, 1463, 1373, 1254, 1134, 901, 835, 773, 661; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{SSi}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 595.3755, found 595.3738; n_{D}^{26} = 1.478; $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ = $+54.5^{\circ}$ (c = 0.40, MeOH)

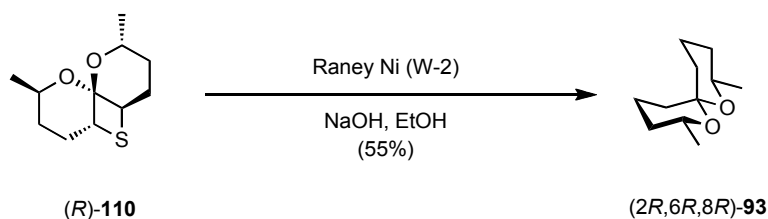
(2*R*,5*R*,6*R*,8*R*,11*R*)-2,8-dimethyl-5,11-epithio-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**110**)



ヒドラゾン **108** (296 mg, 517 μmol) をアセトニトリル (5.2 mL) に溶解させ、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。フッ化水素酸 (48% 水溶液, 222 μL) を加え、室温に昇温し 17 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジエチルエーテル/*n*-ペンタン = 1:1) によって精製し (*R*)-**110** (69.2 mg, 323 μmol) を収率 63% で得た。なお、ジアステレオ過剰率は GC (カラム DB-1701) を用いて >99% d.e. と決定した。

(*R*)-**110**: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.11 (2H, dq, J = 3.9, 6.5 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.25 (2H, dddd, J = 13.0, 7.2, 5.9, 3.9 Hz), 1.97 (2H, ddt, J = 12.4, 7.2, 3.9 Hz), 1.81 (2H, dddd, J = 13.0, 8.5, 5.9, 3.9 Hz), 1.34 (2H, dddt, J = 12.4, 8.5, 6.5, 3.9 Hz), 1.30 (6H, d, J = 6.5 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 98.1, 69.5, 46.9, 34.1, 27.0, 21.8; IR (film) $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2931, 2868, 1739, 1446, 1379, 1235, 1089, 1032, 862; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 237.0920, found 237.0897; n_D^{24} = 1.503; $[\alpha]_D^{21}$ = +39.2 $^{\circ}$ (c = 0.55, pentane); GC conditions: Shimadzu GC-14A, DB-1701 (0.53 mm I.D x 30 mL., df = 1.00 μm), 50 to 220 $^{\circ}\text{C}$ (10.0 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$), He, 1.0 mL/min, 250 $^{\circ}\text{C}$ (injection port temp.), 250 $^{\circ}\text{C}$ (detector temp), FID, 10.3 min for (*S*)-**110**, 11.7 min for (*R*)-**110**

(2*R*, 6*R*, 8*R*)-2,8-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**93**)

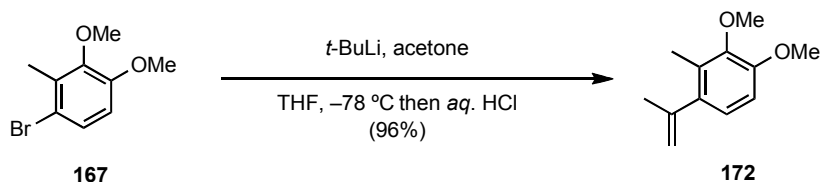


環化体 (*R*)-**110** (20.4 mg, 95.4 μmol) をエタノール (99%, 1.0 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (15.3 mg, 381 μmol) と Raney ニッケル (W-2, 700 mg) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応終了後 Celite[®] で濾過し、ろ液に脱イオン水を加え、ペンタンで 3 回抽出した。有機層を脱イオン水で 2 回洗浄し、飽和食塩水で 1 回洗浄した。炭酸カリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジエチルエーテル/ペンタン = 1:8) によって精製し (*2R,6R,8R*)-**93** を (9.6 mg, 52.5 μmol) を収率 55% で得た。なお、比旋光度は減圧蒸留 (75 $^{\circ}\text{C}$, 40 mmHg) したもので測定した。

93: colorless oil; b.p. 75 $^{\circ}\text{C}$ (40 mmHg); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 3.65-3.55 (2H, m), 1.68-1.48 (6H, m), 1.37-1.12 (6H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.3 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 98.7, 68.6, 68.5, 32.4, 30.9, 22.9, 22.8, 19.4; IR (film) $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2926, 2870, 1753, 1541, 1507, 1386, 1279, 1206, 1067, 990, 876, 795; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 207.1356, found 207.2365; n_{D}^{24} = 1.463; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ = +21.9 $^{\circ}$ (c = 0.45, pentane)

第二章

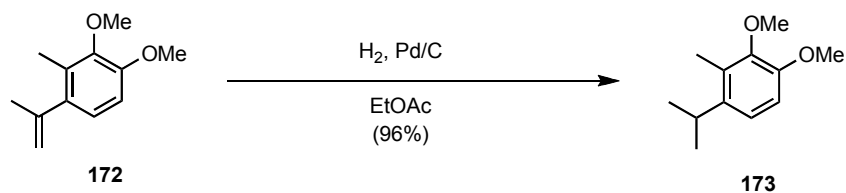
1,2-dimethoxy-4-isopropenyl-3-methylbenzene (**172**)



アルゴン雰囲気下 1-bromo-3,4-dimethoxy-2-methylbenzene (**167**) (11.0 g, 47.6 mmol) を THF (200 mL) に溶解させ $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。 t -ブチルリチウム (1.77 M ペンタン溶液, 56.5 mL, 100 mmol) を滴下し 30 分攪拌した後に、塩化カルシウムで乾燥したアセトン (3.85 mL, 52.4 mmol) を加えた。室温へゆっくりと昇温し、塩酸 (3 M 水溶液, 50 mL, 150 mmol) を滴下し 2 日間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた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/ n -ヘキサン = 1:6) により精製し **172** (8.77 g, 45.6 mmol) を収率 96% で得た。

172: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.16 (1H, m) 4.81 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.01 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 151.4, 147.1, 145.5, 137.6, 129.1, 123.1, 114.8, 109.1, 60.1, 55.6, 24.7, 13.0; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 2962, 2939, 1462, 1449, 1415, 1307, 1289, 1267, 1223, 1086, 1005, 897, 806; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 215.1043, found 215.1032; n_{D}^{24} = 1.521

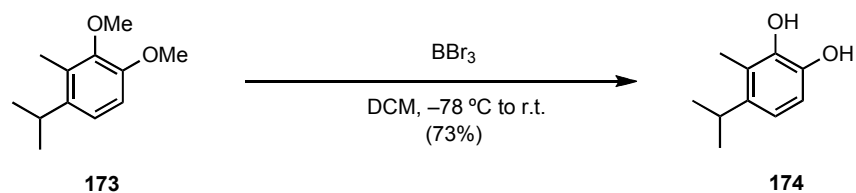
1,2-dimethoxy-4-isopropyl-3-methylbenzene (**173**)



アルゴン雰囲気下、メチルスチレン **172** (8.5 g, 44.2 mmol) を酢酸エチル (200 mL) に溶解させた。パラジウム炭素 (1.56 g) を加え、アルゴンを水素に置換し室温で 5 時間攪拌した。反応終了後 Celite[®] でろ過し、減圧濃縮した。得られた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/*n*-ヘキサン = 1:10) により精製し **173** (8.23 g, 42.4 mmol) を収率 96% で得た。

173: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.81 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.84 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.07 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 2.26 (3H, s), 1.20 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.5, 146.9, 140.9, 129.6, 119.9, 109.4, 60.2, 55.6, 29.4, 23.4, 11.2; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2960, 2931, 1492, 1452, 1416, 1291, 1267, 1222, 1089, 1049, 802; HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₈NaO₂ [M+Na]⁺ 217.1199, found 217.1181; *n*_D²⁴ = 1.504

1,2-dihydroxy-4-isopropyl-3-methylbenzene (**174**)

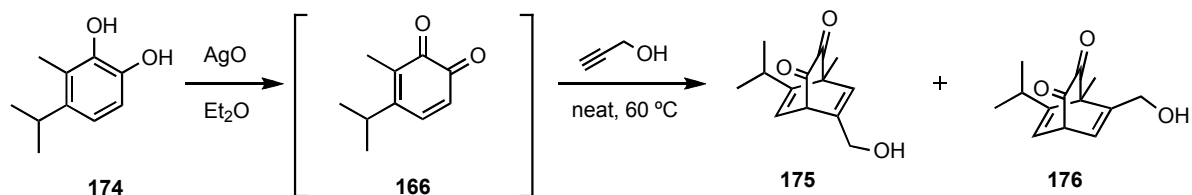


アルゴン雰囲気下、ジメチルカテコール **173** (8.0 g, 41.2 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶解させ $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液, 86.5 mL, 86.5 mmol) を滴下し $0\text{ }^\circ\text{C}$ へ昇温し、1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を氷にあげ、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:4) により精製し、*n*-ヘキサンにより再結晶することで **174** (5.03 g, 30.3 mmol) を収率 73% で得た。

174: colorless crystal; m.p. = $80.5\text{--}81.0\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.70 (2H, s), 5.19 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 3.07 (1H, sept, J = 6.8 Hz), 2.23 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 142.0, 140.5, 140.4, 122.0, 116.2, 112.3, 29.0, 23.4, 10.9; IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 3523, 3262, 2958, 2873, 1621, 1593, 1506, 1257, 1151, 1036, 987, 810, 614, 590, 527; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 189.0886, found 189.0877

5-(hydroxymethyl)-7-isopropyl-1-methylbicyclo[2.2.2]octa-5,7-diene-2,3-dione (**175**)

6-(hydroxymethyl)-7-isopropyl-1-methylbicyclo[2.2.2]octa-5,7diene-2,3-dione (**176**)



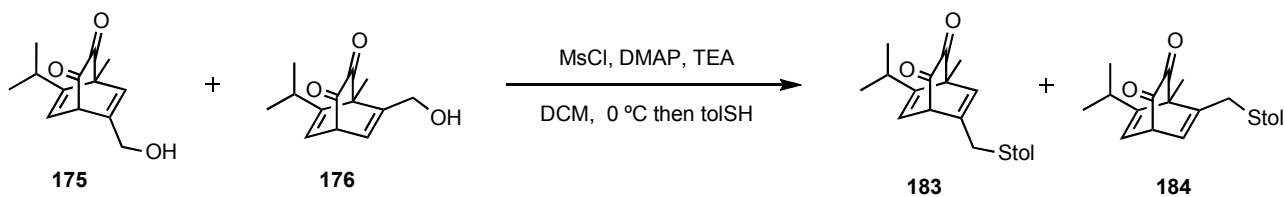
アルゴン雰囲気下、カテコール **174** (7.50 g, 45.1 mmol) をジエチルエーテル (200 mL) に溶解させ、反応容器をアルミ箔で遮光した。酸化銀 (II) (7.5 g, 60.6 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応終了後、ろ過し減圧濃縮することで *o*-キノン **166** を得た。未精製のままの *o*-キノン **166** をプロパルギルアルコール (30 mL, 515 mmol) に溶解させ 60 °C に昇温し、8 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:2) により精製し **175** と **176** を 3.9:1 の混合物 (7.80 g, 35.4 mmol) として得た。

175: yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.25 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 5.97 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.40-4.30 (2H, m), 3.97 (1H, dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz), 2.53 (1H, sept, *J* = 6.5 Hz), 1.58 (3H, s), 1.11 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.04 (3H, d, *J* = 6.5 Hz)

176: yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.48 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 6.26 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.40-4.30 (2H, m), 4.08 (1H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.51 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 1.60 (3H, s), 1.09 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 7.0 Hz)

7-isopropyl-1-methyl-5-[(*p*-tolylthio)methyl]bicyclo[2.2.2]octa-5,7-diene-2,3-dione (**183**)

7-isopropyl-1-methyl-6-[(*p*-tolylthio)methyl]bicyclo[2.2.2]octa-5,7-diene-2,3-dione (**184**)

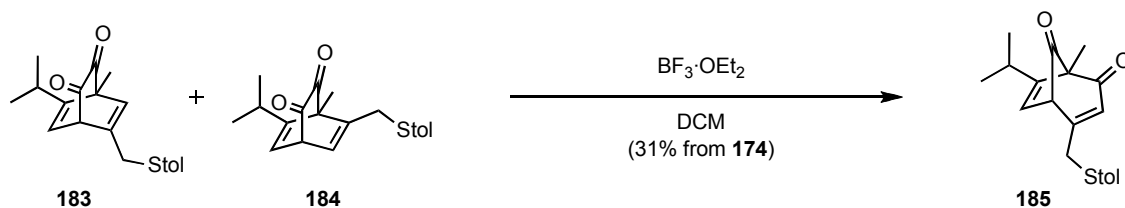


アルゴン雰囲気下 **175** と **176** の 3.9:1 混合物 (7.80 g, 35.4 mmol) をジクロロメタン (300 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。トリエチルアミン (14.8 mL, 106 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (432 mg, 3.54 mmol) を加え、塩化メタンスルホニル (3.01 mL, 38.9 mmol) を滴下した。1 時間攪拌した後に *p*-トルエンチオール (4.83 g, 38.9 mmol) を加え、室温へゆっくりと昇温した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮を行い得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:6) により精製し **183** と **184** を 3.9:1 の混合物 (9.60 g, 29.4 mmol) として得た。

183: yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.19 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.95 (1H, dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz), 5.05 (1H, s), 3.89 (1H, m), 3.68 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 3.63 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 2.59 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 2.31 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.10 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0 Hz)

184: yellow oil; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.14 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.08 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.17 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.84 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.87 (1H, m), 3.64 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 3.53 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.57 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 2.29 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.14 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 7.0 Hz)

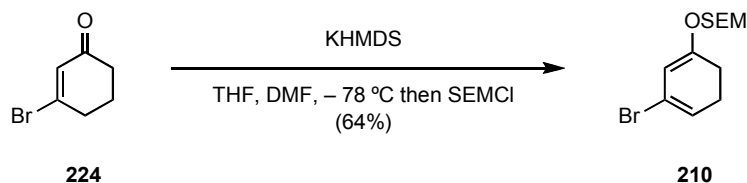
7-isopropyl-1-methyl-4-[(*p*-tolylthio)methyl]bicyclo[3.2.1]octa-3,6-diene-2,8-dione (**185**)



アルゴン雰囲気下 **183** と **184** の 3.9:1 混合物 (9.60 g, 29.4 mmol) をジクロロメタン (300 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (11.1 mL, 88.2 mmol) を滴下し、室温へ昇温し 4.5 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮を行い得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:6) により精製し、*n*-ヘキサンで再結晶を行い **185** (4.54 g, 13.9 mmol) をカテコール **174** から収率 31% で得た。

185: colorless crystal; m.p. = 91.5-92.3 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.35 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz), 5.47 (1H, s), 3.74 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 3.70 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 3.59 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 2.36 (1H, sept, *J* = 7.2 Hz), 2.30 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.04 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.79 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.2, 192.4, 160.2, 152.6, 138.3, 132.8, 130.1, 129.1, 127.7, 124.8, 71.4, 55.7, 42.3, 28.2, 21.4, 21.1, 20.0, 7.98; IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 2977, 2963, 1781, 1658, 1604, 1491, 1379, 1331, 1224, 1098, 905, 812, 635, 573, 539; HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₂NaO₂S [M+Na]⁺ 349.1233, found 349.1247

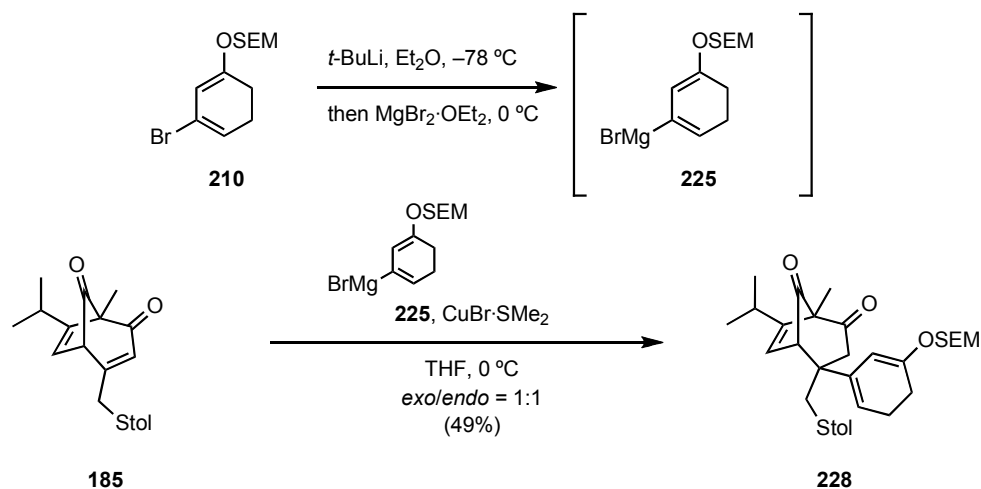
3-bromo-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethoxy]cyclohexa-1,3-diene (**210**)



アルゴン雰囲気下、シクロヘキサノン **224** (1.26 g, 7.20 mmol) を THF (24 mL) と DMF (48 mL) に溶解させ、-78 °C に冷却した。KHMDS (0.5 M トルエン溶液, 15.8 mL, 7.92 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した後に、SEMCl (1.39 mL, 7.92 mmol) を加えた。室温までゆっくりと昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮を行い得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:50) により精製し **210** (1.42 g, 4.65 mmol) を収率 64% で得た。

210; colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.69 (1H, m), 5.24 (1H, s), 5.02 (2H, s), 3.70 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 2.30-2.29 (4H, m), 0.97 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 0.03 (9H, s); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.0, 118.3, 116.8, 101.0, 92.3, 66.9, 25.7, 24.8, 18.0, -1.41; IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) = 2952, 2891, 1631, 1595, 1374, 1249, 1153, 1095, 1019, 980, 859, 836; HRMS (ESI+): *m/z* calcd. for C₁₂H₂₁BrNaO₂Si [M+Na]⁺ 327.0386, found 327.0408; *n*_D²⁰ = 1.503

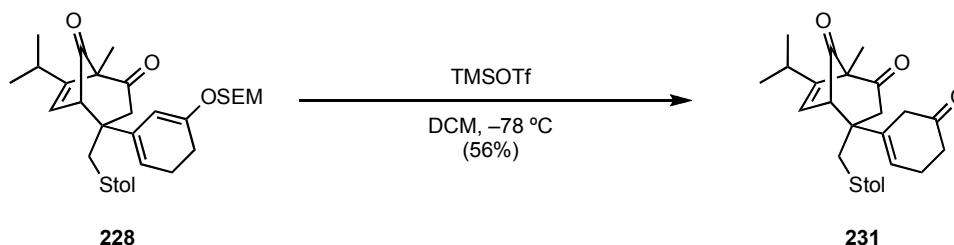
(1*R**,4*S**,5*S**)-7-isopropyl-1-methyl-4-[(*p*-tolylthio)methyl]-4-{5-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethoxy]cyclohexa-1,5-dienyl}bicyclo[3.2.1]octa-6-ene-2,8-dione (**228**)



アルゴン雰囲気下 **210** (569 mg, 1.86 mmol) をジエチルエーテル (2.0 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。*t*-ブチルリチウム (1.65 M ペンタン溶液, 2.48 mL, 4.09 mmol) を滴下し、30 分攪拌した。続いて臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体 (600 mg, 2.33 mmol) のジエチルエーテル溶液 (2.0 mL) を滴下し、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温した。30 分攪拌した後に減圧下ジエチルエーテルを除去し、THF (2.0 mL) に置換し、グリニャール試薬とした。別の容器にアルゴン雰囲気下 **185** (101 mg, 310 μmol) を THF (4.0 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体 (76.4 mg, 372 μmol) を加え、先ほど調製したグリニャール試薬を滴下した。一晚攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮を行い得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:10) により精製し **228** (39.7 mg, 75.9 μmol) を収率 24% で得た (*exo/endo* = 1:1, 合わせた収率 49%)。

228: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 3.2, 1.6 Hz), 5.21 (1H, m), 5.16 (1H, s), 5.01 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.97 (1H, J = 6.4 Hz), 3.68 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.27 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.25 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.04 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.89 (1H, d, J = 16.4 Hz), 2.85 (1H, d, J = 16.4 Hz), 2.33 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.18-2.03 (4H, m), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.95 (1H, m), 0.95 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.00 (9H, s)

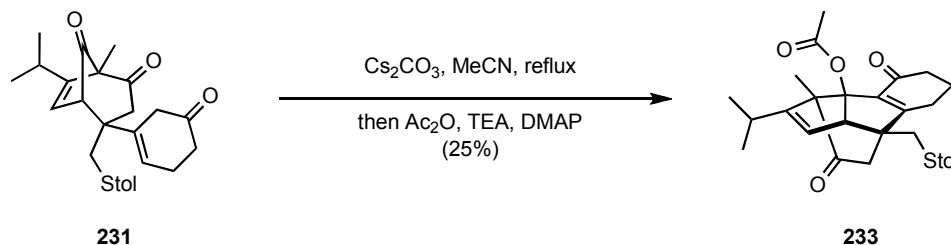
(1*R**,4*S**,5*S**)-7-isopropyl-1-methyl-4-(5-oxocyclohex-1-enyl)-4-[(*p*-tolylthio)methyl]bicyclo[3.2.1]octa-6-ene-2,8-dione (**231**)



アルゴン雰囲気下 **228** (16.9 mg, 32.3 μmol) をジクロロメタン (500 μL) に溶解させ、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。TMSOTf (8.0 μL , 35.6 μmol) を滴下し、30 分攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮を行い得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:4) により精製し **231** (7.6 mg, 18.0 μmol) を収率 56% で得た。

231: colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.15 (1H, m), 5.76 (1H, m), 3.20 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.19 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.97 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.96 (1H, d, J = 20.4 Hz), 2.96 (1H, d, J = 20.8 Hz), 2.90 (1H, d, J = 20.8 Hz), 2.70 (1H, d, J = 20.4 Hz), 2.36-2.20 (5H, m), 2.31 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz)

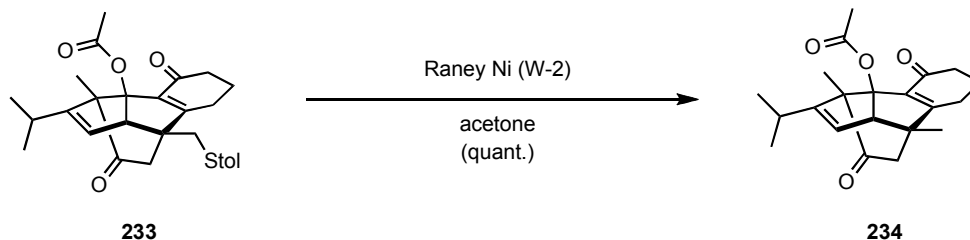
(1*S**,4*S**,11*S**,12*S**)-{14-isopropyl-1-methyl-4-[(*p*-tolylthio)methyl]tetracyclo[9.3.0.0^{4,12}.0^{5,10}]tetradeca-5(10),13-diene-2,9-dione}-11-yl acetate (**233**)



トリケトン **231** (7.6 mg, 18.0 μmol) をアセトニトリル (500 μL) に溶解させ、炭酸セシウム (6.5 mg, 20.0 μmol) を加えた。60 $^\circ\text{C}$ に昇温し 1 時間攪拌した後に、トリエチルアミン (3.74 μL , 27.0 μmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (3.3 mg, 27.0 μmol)、無水酢酸 (2.56 μL , 27.0 μmol) を加えた。室温まで冷却した後に、脱イオン水を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮を行い得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:4) により精製し **233** (2.1 mg, 4.52 μmol) を収率 25% で得た。

233: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.62 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.47 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.08 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.00 (1H, d, J = 19.2 Hz), 2.78 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.29-2.25 (5H, m), 2.25 (3H, s), 2.10 (1H, d, J = 19.2 Hz), 1.98 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.41 (1H, dt, J = 13.6, 3.6 Hz), 1.31 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz)

(1*S**,4*R**,11*S**,12*S**)-{1,4-dimethyl-14-isopropyltetracyclo[9.3.0.0^{4,12}.0^{5,10}]tetradeca-5(10),13-diene-2,9-dione}-11-yl acetate (**234**)



トルイルスルフィド **233** (1.6 mg, 3.44 μmol) をアセトン (500 μL) に溶解させ、Raney ニッケル (W-2, 150 mg) を加えた。室温で 1 時間反応させた後、Celite[®] でろ過し、減圧濃縮した。得られた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/*n*-ヘキサン = 1:4) により精製し **234** (1.3 mg, 3.80 μmol) を定量的に得た。

234: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.61 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.97 (1H, d, J = 19.2 Hz), 2.80 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.35-2.25 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.07 (1H, d, J = 19.2 Hz), 1.98 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.40 (1H, dt, J = 13.6, 3.6 Hz), 1.32 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz)

参考文献

- 1) C. L. Cantrell, F. E. Dayan, S. O. Duke, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1231.
- 2) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302.
- 3) (a) D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2737. (b) D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671.
- 4) L. A. Paquette, A. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5119.
- 5) (a) A. B. Smith III, L. Zhuang, C. S. Brook, Q. Lin, W. H. Moser, R. E. L. Trout, A. M. Boldi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8671. (b) A. B. Smith III, V. A. Doughty, Q. Lin, L. Zhuang, M. D. McBriar, A. M. Boldi, W. H. Moser, N. Murase, K. Nakayama M. Sobukawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 191.
- 6) I. Paterson, D. J. Wallace, K. R. Gibson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8911.
- 7) (a) J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 187. (b) M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. Guo, Y. Kishi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 190.
- 8) (a) R. Zemribo, K. T. Mead, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3891. (b) R. Zemribo, K. T. Mead, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3895.
- 9) (a) M. M. Claffey, C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8267. (b) J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12836.
- 10) K. Terauchi, I. Sato, T. Tsukada, N. Kanoh, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2649.
- 11) M. T. Crimmins, J. D. Katz, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 957.
- 12) M. F. Jacobs, M. P. Glenn, M. J. McGrath, H. Zhang, I. Brereton, W. Kitching, *Arkivoc General Papers* **2001**, 114.
- 13) E. B. Holson, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719.
- 14) M. J. Gaunt, D. F. Hook, H. R. Tanner, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4815.
- 15) C. K. Lau, S. Crumpler, K. Macfarlane, F. Lee, C. Berthelette, *Synlett* **2004**, 2281.

- 16) I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, 483, 315.
- 17) R. Backer, R. Herbert, P. E. Howse, O. T. Jones, W. Francke W. Reith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 52.
- 18) K. Mori, H. Watanabe, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 41, 3663.
- 19) J. G. Pomonis, B. E. Mazomenos, *Int. J. Vertebr. Reprod. and Develop.* **1986**, 10, 169.
- 20) M. T. Fletcher, W. Kitching, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 789.
- 21) H. Redich, W. Francke, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 519.
- 22) (a) K. Mori, T. Uematsu, H. Watanabe, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3875.
(b) *see ref. 18)*
- 23) (a) C. Iwata, M. Fujita, K. Hattori, S. Uchida, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2221. (b) C. Iwata, M. Fujita, T. Kuroki, K. Hattori, S. Uchida, T. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3257.
- 24) P. Hayes, C. Maignan, *Synthesis* **1999**, 783.
- 25) M. Uchiyama, M. Oka, S. Harai, A. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1931.
- 26) (a) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 549. (b) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 397. (c) D. Enders, H. Eichenauer, U. Baus, J. Shubert, K. A. H. Kremer, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1345. (d) D. Enders, L. Wortmann, R. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 157. (e) J. V. Geden, B. O. Beasley, G. J. Clarson, M. Shipman, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12243.
- 27) R. R. Gallucci, R. Going, *J. Org. Chem.* **1980**, 46, 2532.
- 28) J. A. Burkhard, C. Guerot, H. Knust, M. R. Evans, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1944.
- 29) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, 65, 173.
- 30) W. Francke, W. Reith, G. Bergstörn, J. Tengö, *Naturwissenschaften* **1980**, 67, 149.
- 31) N. Pothier, S. Goldstein, P. Deslongchamps, *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 604.
- 32) B. D. Schwartz, Y. K. Booth, M. T. Fletcher, W. Kitching, J. J. de Voss, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1526.

- 33) (a) K. Mori, K. Tanida, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3221. (b) K. Mori, K. Tanida, *Heterocycles* **1981**, *15*, 1171. (c) K. Mori, H. Watanabe, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 295.
- 34) M. V. Perkins, W. Kitching, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2501.
- 35) K. Mori, S. Maemoto, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 863.
- 36) E. Hecker, *Cancer Res.* **1968**, *28*, 2338.
- 37) C. M. Hasler, G. Acs, P. M. Blumberg, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 202.
- 38) J. D. Winkler, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726.
- 39) K. Tanino, K. Onuki, K. Asano, M. Miyashita, T. Nakamura, Y. Takahashi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1498.
- 40) A. Nickel, T. Maruyama, H. Tang, P. D. Murphy, B. Greene, N. Yusuff, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300.
- 41) L. Jørgensen, S. T. McKerrall, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, J. Felding, P. S. Baran, *Science* **2013**, *341*, 878.
- 42) S.-H. Li, J. Wang, X.-M. Niu, Y.-H. Shen, H.-J. Zhang, H. D. Sun, M.-L. Li, Q.-E. Tian, Y. Lu, P. Cao, Q.-T. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327.
- 43) J. Gong, G. Lin, W. Sun, C.-C. Li, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16745.
- 44) F. Peng, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18860.
- 45) P. Li, Z. Gu, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14552.
- 46) M. C. Wain, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
- 47) P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 665.
- 48) (a) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shido, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597. (b) R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Sindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*,

1599.

- 49) (a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630. (b) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624. (c) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, and P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634. (d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645. (e) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653.
- 50) (a) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723. (b) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. D. Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.
- 51) (a) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Gränicher, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Mühlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755. (b) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. S. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757.
- 52) (a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Saitoh, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **1997**, *73*, 95. (c) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121.
- 53) (a) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980. (b) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H.

- Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811.
- 54) M. L. Barreiros, J. P. David, J. M. David, L. M. X. Lopes, M. S. de Sá, J. F. O. Costa, M. Z. Almeida, L. P. de Queiróz, A. E. G. Sant' Ana, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1735.
- 55) E. F. Rogers, F. R. Koniuszy, J. Shavel, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3086.
- 56) A. González-Coloma, R. Cabrera, A. R. S. Monzon, B. M. Fraga, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 397.
- 57) (a) A. Isogai, A. Suzuki, S. Tamura, S. Murakoshi, Y. Ohashi, Y. Sasada, *Agr. Bio. Chem.* **1976**, *40*, 2305. (b) A. Isogai, A. Suzuki, S. Tamura, Y. Ohashi, Y. Sasada, *Acta Crystallogr. Sect.* **1977**, *33*, 623. (c) A. Isogai, S. Murakoshi, S. Tamura, *Agr. Bio. Chem.* **1977**, *41*, 1779.
- 58) A. González-Coloma, C. Gutiérrez, H. Hübner, H. Achenbach, D. Terrero, B. M. Fraga, *J. Agric. Food. Chem.* **1999**, *47*, 4419.
- 59) (a) K. Wiesner, Z. Valenta, J. A. Findlay, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 221. (b) K. Wiesner, *Adv. Org. Chem.* **1972**, *8*, 295.
- 60) (a) A. Bélanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Letirc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Saint-Laurent, R. Saintonge, P. Soucy, L. Ruest, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348. (b) P. Deslongchamps, A. Bélanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Letirc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Saint-Laurent, R. Saintonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 115. (c) P. Deslongchamps, A. Bélanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Letirc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Saintonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127. (d) P. Deslongchamps, A. Bélanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Letirc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Saintonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 153. (e) P. Deslongchamps, A. Bélanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R.

Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D, M. Letirc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Saintonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186.

- 61) D. Urabe, M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1615.
- 62) V. Nair, G. Anilkumar, G. K. Eigendorf, P. G. Willard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8271.
- 63) M. Albrecht, *Synthesis* **1996**, 230.
- 64) (a) C. Prévost, *Compt. Rend.* **1933**, *196*, 1129. (b) R. B. Woodward, F. V. Brutcher Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 209.
- 65) M. F. Arain, R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, T. W. Hambley, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 505.
- 66) M. Kawanishi, Y. Itoh, T. Hieda, S. Kozima, T. Hitomi, K. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 647.

謝辭

本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科教授 渡邊秀典先生の御指導の下で行いました。実験の細やかな技術から化学を深く追求する姿勢まで幅広くご教授下さいました。心から御礼申し上げます。

鋭い指摘，深い洞察によりの確なアドバイスをして下さいました，東京大学大学院農学生命科学研究科准教授 石神健先生に厚く御礼申し上げます。

日々の生活から研究まで丁寧なご指導を賜りました，東京大学大学院農学生命科学研究科助教 森直紀先生に深く感謝申し上げます。

二次元 NMR 測定を行って下さいました，東京大学大学院農学生命科学研究科 降旗一夫博士に厚く御礼申し上げます。

キラルガスクロマトグラフィー分析を行って下さいました，長谷川香料株式会社 田母神成行博士に心から御礼申し上げます。

キラルセルをご供与下さいました，独立行政法人理化学研究所 田代卓哉博士に深く感謝申し上げます。

どのような形のガラス器具でも作って下さいました，株式会社オオウチサイエンス 故大内晴海氏ならびに 大内基義氏に感謝申し上げます。

急な注文であっても笑顔で試薬を届けて下さいました，有限会社山本薬品商会 山本良文氏ならびに 上田真梨子氏に感謝申し上げます。

有益なご助言を頂き，厳しくご指導して下さいました先輩に，また研究室生活を様々な面で支えてくれた同期，後輩に御礼申し上げます。

最後になりましたが経済的に支援して下さいました，家族に深く感謝致します。