平成 25 年度 博士論文

Sulfoneを用いる拡張型 One-pot シクロアルカン合成法の開発と

海洋天然物合成への応用

東京薬科大学大学院 薬学研究科

太田 浩一朗

目次

予論	1
第一章 海産エイコサノイド Hybridalactone の全合成研究	11
第一節 One-pot シクロプロパン合成法前駆体の立体選択的合成	15
第二節 One-pot シクロプロパン合成法による cis-シクロプロパン部の合成	20
第三節 Hybridalactone の全合成	26
第二章 拡張型 One-pot シクロアルカン合成法の開発	30
第一節 三置換エポキシドを用いた 5-Exo 型 One-pot シクロペンタン合成法の開発	32
第二節 拡張型 One-pot シクロアルカン合成法の開発と展開	39
第三章 海産ノルジテルペノイド Xestenone の全合成研究	45
第一節 5-Exo型 One-pot シクロペンタン合成法によるシクロペンタンフラグメントの合成	47
第二節 側鎖フラグメントの合成とXestenone 基本骨格の構築	52
第三節 Xestenone の全合成と絶対配置の決定	59
第四章 海産セスキテルペノイド Sinularianin B の全合成研究	64
第一節 5-Endo 型 One-pot シクロペンタン合成法によるシクロペンタンフラグメントの合成	66
第二節 Sinularianin B の全合成と絶対配置の決定	71
者語	79
実験の部	87
射辞1	.65
月用文献1	66

略語表

本論文中,以下の用語および試薬は、下記のように示した.

acac	acetylacetonyl
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naphthol
Bn	benzyl
BPO	benzoyl peroxide
CD	circular dichroism
Су	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAH	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidone
DMSO	dimethylsulfoxide
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
HMPA	hexamethylphosphoramide
IBX	2-iodoxybenzoic acid
LDA	lithium diisopropylamide

LiHMDS lithium hexamethyldisilazide

<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MNBA	2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
MOM	methoxymethyl
MPA	α -methoxy- α -phenylacetic acid
MPM	<i>p</i> -methoxyphenylmethyl
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves
NMO	N-methylmorpholine oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
NOESY	NOE spectroscopy
OBO	oxabicyclo[2.2.2]octyl
PCC	pyridinium chlorochromate
PNP	bis(triphenylphosphoranylidene)ammonium
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
TBAB	tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAF	tetra-n-butylammonium fluoride
TBAI	tetra-n-butylammonium iodide
TBDPS	t-butyldiphenylsilyl
TBHP	t-butyl hydroperoxide
TBS	t-butyldimethylsilyl
TCAI	2,2,2-trichloroacetimidate
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Tr	triphenylmethyl
Ts	toluenesulfonyl

立体化学の表記

本論文中,立体化学は,下記のように示した.

絶対配置



相対配置



ex)



(1R,2R)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid



(+)-tartaric acid



(1R*,2R*)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid



(±)-tartaric acid

序論

硫黄は周期表の第 16 族第 3 周期に位置する原子番号 16 の元素であり,同族元素である 酸素と異なり,一配位から六配位までの置換状態および S(II), S(IV), S(VI)の酸化状態を容 易にとりうる. そしてその酸化状態の違いにより,硫黄を含む官能基は様々な電子効果や立体 効果を発現する. 例えば,チオールやスルフィドのような S(II)を持つ官能基は同属の酸素官能 基と同様に電子供与性の共鳴効果が観察される.¹⁾また,スルホキシドのような S(IV)を中心原 子として持つ官能基では中心の硫黄原子が不斉中心となるため,最近ではそのキラリティーを 利用した不斉反応の開発も進んでいる.^{2,3)}さらに, S(VI)を中心原子として持つ官能基である スルホンは,強い電子求引性によるα位アニオンの安定化⁴⁾を示す.

coordination number	oxidation state	hybrid orbital	structure	example
1	II	sp	linear	S=O
2	II	sp ³	angular	$H_3C-S-CH_3$
3	IV	sp ³	trigonal pyramid	$H_3C-SO-CH_3$
	VI	sp ²	trigonal planar	SO ₃
4	VI	sp ³	tetrahedral	$H_3C-SO_2-CH_3$
5	IV	sp ³ d	trigonal bipyramid	SF ₄
6	VI	sp ³ d ²	octahedral	SF ₆
А—S—В	A—S₩	B C B ^S		
sp	sp ²	sp ³	sp ³ d	sp ³ d ²

炭素 - 硫黄結合は炭素 - 酸素結合に比べて弱い結合である. すなわち, ジメチルスルフィド (H_3C-SCH_3)の炭素 - 硫黄結合の結合解離エネルギーは 305 kJ/mol であり, これはジメチル エーテル(H_3C-OCH_3)の炭素 - 酸素結合の結合解離エネルギーである 322 kJ/mol と比較し て明らかに小さい.⁵⁾ このことから炭素 - 硫黄の結合は炭素 - 酸素の結合の存在下, 選択的に 切断することが可能であることを示している. また, メタンチアール($H_2C=S$)の炭素 - 硫黄二重 結合の結合解離エネルギーは 555 kJ/mol であり, ホルムアルデヒド($H_2C=O$)の炭素 - 酸素二 重結合の結合解離エネルギーは 726 kJ/mol である.⁵⁾ 炭素 - 硫黄二重結合が炭素 - 酸素二 重結合と比べて非常に弱いのは前述の様にの結合が弱い上に, π結合も弱いことが原因である. 炭素や酸素原子の 2p 軌道と硫黄原子の 3p 軌道の重なりによって形成される 2p-3p のπ結合 が, 2p-2pのπ結合に比べて弱い理由は, 2pと3pの軌道の大きさの相違によるものや, 2p-2p の重なりに見られない反結合性(antibonding)の作用が 2p-3p の重なりにはあるためであると言 われており, ⁶⁾ 計算化学を用いた解析が行われているが現在のところその詳細は不明である.

次に,有機硫黄化合物の反応性について示す.硫黄の電気陰性度は2.58であり,酸素の

3.47と比較すると小さく、炭素の2.52と同等である.⁷⁾従って、炭素 – 硫黄間の共有結合には 分極がほぼ無いことから、有機硫黄化合物の特性を分極をもって説明することはできない. 有 機硫黄化合物の特徴は、硫黄原子が求核剤にも求電子剤にもなるだけでなく、硫黄原子隣接 位のカチオンおよびアニオンの両方を安定化できるという化学種としての柔軟性にある. 一つ目 の特性は硫黄原子そのものの特性である. S(II)化合物であるチオールの硫黄原子は酸素原 子の2sp³とは異なり、3sp³の高いエネルギー準位にある非共有電子対を持つことから、良い求 核剤として働く. 例えば、チオール(RSH)と水酸化ナトリウム(NaOH)の混合物をハロゲン化アル キル(R'X)と反応させると、RS⁻の求核攻撃だけが起こり、スルフィド(RSR')が得られる.⁸⁾これは チオールが水と比べ酸性度が高いために、水酸化物イオンとチオールとの間に速いプロトン交 換が起き生じるチオラートアニオンに起因する反応である. 塩基性が低く、大きいチオラートアニ オンは、高エネルギーの被占軌道を持つ軟らかい求核剤であるため、プロトンやカルボニル基 の様な硬い求電子剤ではなく、軟らかい求電子剤である飽和炭素原子に対し S_N2 反応し、生 成物が得られたものと考えられる.



また,ジスルフィド(RSSR')に対し,塩化スルフリル(SO₂Cl₂)を作用させると塩化スルフェニル (RSCl)が生じる.⁹⁾これはジスルフィドの一方の硫黄原子が求核剤として,塩化スルフリルの塩 素原子を攻撃し,三配位の硫黄カチオン中間体(sulfonium salt)が生じる.これのもう一方の硫 黄原子に再度塩化物イオンが求核攻撃することで,2分子の塩化スルフェニルが生成する.



ー方,上記の反応で得られる塩化スルフェニル(RSCI)はオレフィンに対する良い求電子剤として知られる.すなわち,オレフィンのπ電子が塩化スルフェニルの硫黄原子を求核攻撃し,環状スルホニウムカチオン中間体が生じる.これに塩化物イオンが求核攻撃することで anti 付加体が得られる.¹⁰⁾



以上の様に、S(II)は良い求核剤であるとともに、良い求電子剤としても働く.この傾向はより

酸化段階の高い有機硫黄化合物についてもあてはまるが,酸化段階の高い硫黄は正電荷が 増すため,硬い求電子剤として働くようになる.

二つ目の特性は硫黄原子による隣接位のカチオンおよびアニオンの安定化である. スルフィドの α 位プロトンが比較的小さい pKa を示し, α -チオカルボアニオンが対応する α -オキシカルボアニオンより生成しやすいことは昔からよく知られている.¹¹⁾ その理由については, 古くは硫黄原子の空の 3d 軌道 $\sim \alpha$ -チオカルボアニオンの孤立電子対が非局在化することで安定化を受けていると定性的に考えられてきたが,¹²⁾ その後の計算化学の発達により, 3d-2p の \pi結合は. アニオンの安定化にはほとんど寄与していないことが示されている.¹³⁾現在ではアニオンの孤立電子対が反対側の炭素 - 硫黄結合の σ^* 軌道 \sim 非局在化する, 一種の超共役による安定化が提案されている.¹⁴⁾ 一例として, 4,6-dimethyl-1,3-dithianeの場合はエクアトリアル位の水素の方がアキシアル位の水素より熱力学的に 25 kJ/mol 程度エネルギーが低く, 塩基による脱プロトン化を受けやすいことが知られている.¹⁵⁾



また、スルホキシド(RSOR')やスルホン(RSO₂R')のような三配位もしくは四配位の硫黄官能 基の酸素 – 硫黄結合は一般にS=Oと表記されるが、硫黄原子と酸素原子の間には電気陰 性度の差による分極が存在するため、実際には二重結合とは異なり、硫黄原子をプラス、酸素 原子をマイナスと表記する、もしくは配位結合の様にS→Oと表記するのが正しいことが理論計 算から明らかとされている.¹⁶⁾



上記の様な硫黄原子上の正電荷および,前述の超共役の効果により,これらの硫黄官能基 は電子吸引基として機能する.また,硫黄原子に隣接した炭素上の水素は酸性度が高く,適 当な塩基により容易に脱プロトン化を受けカルボアニオンとなる.このような硫黄原子で安定化 されたカルボアニオンは有機合成上非常に有用である.

Corey-Chaykovsky 反応は硫黄イリドとカルボニル化合物の反応である.^{17,18)} すなわち, (CH₃)₃S⁺Cl⁻に塩基を作用させると,硫黄原子に隣接する炭素原子上の水素が脱プロトン化さ れジメチルスルホニウムメチリドが生じる.ジメチルスルホニウムメチリドがケトンやアルデヒドと反 応すると,イリドのアニオンがカルボニル炭素へと求核攻撃した後,スルフィドが脱離するように 分子内環化が進行しエポキシドが生成する.このとき,硫黄原子はリン原子(Wittig 反応^{19,20)}) やケイ素原子(Peterson反応²¹⁾)と比較して酸素親和性に乏しいため,オレフィン生成は進行せ ず,スルフィドの脱離が優先して進行する.また同様に,(CH₃)₃SOC1に塩基を作用させて得ら れるジメチルスルホキソニウムメチリドは,単純なケトンやアルデヒドとの反応ではジメチルスルホ ニウムメチリドを用いた場合と同様にエポキシドを生成するのに対し,α,β-不飽和カルボニル化 合物と反応させるとシクロプロパンが主生成物として生成する.この理由はスルホニウム由来の ジメチルスルホニウムメチリドと比べてスルホキソニウム由来のジメチルスルホキソニウムメチリドは 安定であり,1,2-付加反応は逆反応が優先するため,1,4-付加体が優先し,シクロプロパンが 生成すると考えられている.



cyclopropane

また, アルキルスルホンを用いる反応はその有用な炭素 – 炭素結合形成能により, これまで 広く天然有機化合物, 医薬品および樹脂などの合成に用いられている. アルキルスルホンは前 述の理由により, 容易に脱プロトン化を受け, スルホニルカルボアニオンを生じる. ここに求電子 剤としてハロゲン化アルキル, エステル, 酸ハロゲン化物, アルデヒドなどを作用させることで, 速 やかに炭素 – 炭素結合形成反応が進行する.²²⁾



R, R', R" = alkyl, X = halogen, Y = OR, halogen Julia-Lythgoe オレフィン化は, α-メタル化スルホン及びカルボニル化合物を用いる *E*-オレフィ

ン合成法であり,優れた位置選択性と E 選択性を示すことからアルキルスルホンを用いる直接 的炭素 – 炭素結合形成反応の中で最も重要な反応である.^{23,24)}本反応の反応機構は以下 の様に推定されている.アルキルフェニルスルホンの酸性度はエステルと同程度(pKa 27)である ため適切な塩基によりα位の脱プロトン化を受け,α-メタル化スルホンを生じる.これにカルボニ ル化合物を作用させると付加反応が進行し,β-スルホニルアルコキシドがジアステレオマー混合 物として生じる.通常,付加体からのフェニルスルフィナートの脱離は遅いため,β-スルホニルア ルコキシドから one-pot でアシル化もしくはトシル化を行い,ヒドロキシ基の脱離能を上げた後, アルコール溶媒中ヨウ化サマリウムもしくはナトリウムアマルガムを作用させる一電子還元条件に より還元的脱離を行うことで, E 選択的にオレフィンが得られる.



Julia-Lythgoe オレフィン化における脱スルホン化は, 還元剤の種類により異なる中間体を経由することが示唆されている.²⁵⁾ すなわちヨウ化サマリウムを用いた場合は, 一電子がスルホニル基へ移動した後, スルフィナートラジカルが脱離し第二級アルキルラジカル中間体が生成する.このアルキルラジカルが立体障害の小さい異性体に平衡化した後, 再度ヨウ化サマリウムより一電子移動を受け第二級アルキルアニオンとなり, 最後にアシロキシ基の脱離により *E*-オレフィンが生成する.



また,ナトリウムアマルガムを用いた場合は,系内に生じたナトリウムアルコキシドによるα位の 脱プロトン化に続くアシロキシ基の脱離が起こりビニルスルホンが生成する.続いてスルホニル 基に対してナトリウムアマルガムからの一電子移動の後,炭素-硫黄結合がラジカル開裂しビ ニルラジカル中間体が生成する.このビニルラジカルが立体障害の小さい異性体に平衡化した 後,再度ナトリウムアマルガムから一電子移動を受けビニルアニオンとなり,最後に溶媒からプロ トン化を受けることで *E*-オレフィンが生成する.



上記の2つの機構は重水素化標識された重メタノールを用いた反応機構解析により支持されている. すなわち, ヨウ化サマリウムを用いた脱スルホン化の際は第二級アルキルアニオンからの脱アシロキシ化により反応が終了するため, 重水素(D)が導入された生成物は得られず, ナトリウムアマルガムを用いた場合はビニルアニオンの重メタノールからの重水素化を受けるため, 重水素(D)が91%導入された生成物が得られる.



Ramberg-Bäcklund 転位は、α-ハロスルホンおよび塩基を用いるオレフィン合成法であり、四 置換オレフィンの合成に適用が可能である事、生成するオレフィンの異性化が起こりにくい事か ら有用な間接的炭素 – 炭素結合形成反応として利用されている.^{26,27)}本反応の反応機構は 以下の様に推定されている.まず塩基によりスルホニル基のα位もしくはα'位が脱プロトン化を 受けスルホニルカルボアニオンとなる.このアニオンの間には速い平衡が存在するが、α'位がア ニオンとなった時にα位に対して分子内求核置換反応が進行しエピスルホン(三員環スルホン) を与える.通常、このエピスルホンは cis 体および trans 体の混合物となる.最後に熱もしくは塩 基触媒により二酸化硫黄(SO₂)が脱離し、E/Z 混合物としてオレフィンが生成する.本反応の E/Z 選択性は塩基と溶媒の両方に依存し、プロトン性溶媒中で反応(KOH/H₂O)を行うとZ 選 択的、非プロトン性溶媒中で反応(KO^fBu/DMSO)を行うとE 選択的にオレフィンを得ることがで きるが、詳細な理由は不明である.



また、本反応は非環状、環状いずれの基質にも適用が可能であり、非常に歪んだシクロブテンから大環状シクロアルケンまで多彩な反応例がこれまでに報告されている.^{28,29)}





一方,著者の所属する研究室では,脱離基を有する二置換エポキシドと allyl phenyl sulfone を用い, one-pot でシクロアルカンを合成する方法を開発している.³⁰⁾ すなわちエポキシ メシラートi に対して allyl phenyl sulfone と "BuLi により調製したアニオンが分子間 S_N2 反応し, エポキシスルホンが生じる. さらに系内の塩基によりアニオン ii が生成し,これがエポキシドに対 して *exo* 環化しシクロアルカン iii が生じ,これを後処理することで隣接位に酸素官能基を有す るシクロアルカン iv を得るものである.



本反応は、エポキシドiの炭素鎖の長さを変えることでシクロプロパンからシクロへキサンまで の合成が可能である. 基質となるエポキシドiは、Sharpless 不斉エポキシ化反応³¹⁾を用いるこ とで容易に光学活性体として入手が可能であり、本反応においてはエポキシドの cis/trans を問 わず進行するため、エポキシドの立体配置を適切に選択することで、生成するシクロアルカン iv の立体配置を制御することが可能である. さらに、シクロアルカン iv のフェニルスルホニル基の 除去の後、残るオレフィンを利用した酸素官能基の導入や、炭素鎖の延長も容易であることか ら、天然物に多数存在する核間に不斉中心を有するシクロアルカンの合成へ応用が可能であ る. 著者の所属する研究室では、本反応を用いて海産エイコサノイドである constanolactone E や bacillariolides I-III の全合成を報告している.^{32,33)}

Constanolactone E は, Gerwick らにより米国オレゴン州の海岸で採集された紅藻 Constantinea simplex より単離,構造決定されたシクロプロパンを有する海産エイコサノイドである.³⁴⁾ Constanolactone E は当時, C-5, C-6 および C-8 位の絶対配置が未決定であったため, 全合成とともにその構造を明らかにすることを目的に合成研究を行った.本合成では光学活性 なエポキシメシラート1 に allyl phenyl sulfone と "BuLi より調製したアニオンを 2.4 当量作用さ せたところ, one-pot で反応が進行し,シクロプロパン 2 を C-8 位に関する 8:1 のジアステレオ マー混合物として得た.これらを分離することなく第二級水酸基を TBDPS エーテルとして保護 し, ついで HMPA 存在下 SmI₂ を作用させることで脱スルホン化を行い,ビニル基をオゾン酸化 することでアルデヒドをα-H 体およびβ-H 体を 1:8 の比で得た.その後 MeOH 中で K₂CO₃を 作用させ,加熱することでα位の異性化を行い, α-H 体およびβ-H 体を 15:1 の比で得た後, NaBH₄によりアルデヒドを還元し,生じた第一級水酸基をチオフェニル化,酸化によりスルホン3 を合成した.スルホン3と別途2-deoxy-D-riboseより調製したアルデヒド4とのカップリングにより アルコール5とし,これをアセチル化後,前述のJulia-Lythgoeオレフィン化と同様に,Na(Hg) による脱スルホン化を行い*E*-オレフィンを得た.その後,水酸基の脱保護,ラクトン形成を経て constanolactone E の全合成を達成した.合成した化合物は天然物と物理データが一致したこ とから constanolactone E の合成を達成するとともに,不明であった絶対配置を 5R,6S,8R,11R,12Rと決定した.³²⁾



Bacillariolides I および II は Rhode Island 大学, 清水らによりカナダ Prince Edward 島近海 で採集された珪藻 *Pseudo-Nitzchia multiseries* から単離, 構造決定されたシクロペンタンを有 する海産エイコサノイドである.³⁵⁾ また, bacillariolide III は清水らにより米国 Narragansett 湾 で採集された同珪藻の培養液中より単離, 構造決定された炭素数 12 のエイコサノイド由来の 脂肪酸関連化合物である.³⁶⁾ 当時, bacillariolide I の絶対配置は誘導体のX線結晶構造解 析により決定されていたが, bacillariolide II および III の絶対配置は, bicillariolide I の生合 成経路で生合成されるとの考察からの推定であった.

D-Malic acid 由来のアリルアルコール 6 に対し, Sharpless 不斉エポキシ化,³²⁾ 第一級水酸 基の保護, 脱保護, 脱離基の導入を経て光学活性なエポキシメシラート 7 を得た. エポキシメシ ラート 7 に allyl phenyl sulfone と "BuLi より調製したアニオンを 2.4 当量作用させたところ, 立 体選択的に反応が進行し, シクロペンタン 8 を単一生成物として得た. 次いでシクロペンタン 8 を Lemieux-Johnson 酸化によりヘミアセタールとした後, Jones 酸化によりラクトンとし, Na(Hg)を 用いて脱スルホン化を行い 9 を得た. MPM 基の脱保護, 生じた第一級水酸基の Swern 酸化 の後, 側鎖セグメントを Wittig 反応により導入し, 最後に MOM 基の脱保護を行い, bacillariolide II の最初の全合成を達成した. 合成した化合物は天然物と物理データが一致し

たことから bacillariolide II の合成を達成するとともに,絶対配置を 2S,5R,6S,7R と決定した.³³⁾



また、bacillariolide II の合成中間体であるラクトン9をDIBAH 還元し、生じたヘミアセター ルをメチルアセタールへと変換した後、MPM 基の脱保護、生じた第一級水酸基の酸化によりア ルデヒド10を得た.アルデヒド10に対し、MeOH 溶媒中 K₂CO₃を作用させることで C-7 位を異 性化し、アルデヒド11を得た.アルデヒド11に対し、それぞれ適切なホスホニウム塩より調製した Wittig 試薬を用いて反応を行い、側鎖セグメントを導入後、官能基変換により bacillariolide I および III の最初の全合成を達成した.合成した化合物は天然物と物理データが一致したこと から bacillariolide I および III の合成を達成するとともに、bacillariolide III の絶対配置を 2*S*,5*R*,6*S*,7*S* と決定した.³³⁾



こうした背景から著者は、本反応の更なる有用性の証明の為、本反応を用いた海洋天然物 の全合成研究を行うこととした.また本反応の基質に三置換エポキシドを用いることができれば、 四級不斉炭素を有するシクロアルカンの合成へと本反応を展開することが可能である事から、 より詳細な条件検討を行うこととした.以下,第一章では3-exo型 one-potシクロプロパン合成法 を用いた海産エイコサノイド hybridalactone の全合成について述べる.第二章では拡張型 one-pot シクロアルカン合成法の開発について述べる.また第三章では、第二章で開発した 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法を用いた海産ノルジテルペノイド xestenone の全合成について述べ, 第四章では, 第二章で開発した 5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法を用いた海産セスキテルペノイド sinularianin B の全合成について述べる.

第一章 海産エイコサノイド Hybridalactone の全合成研究

本章では,海産エイコサノイド hybridalactone の全合成について述べる.第一節では, one-pot シクロアルカン合成の反応基質である脱離基を有するエポキシドの立体選択的合成に ついて述べ,第二節では, one-pot シクロアルカン合成法を用いた *cis*-シクロプロパン部の構築 について述べる.第三節では, C-1~C-8 位に相当する側鎖フラグメントの合成および hybridalactone の全合成について述べる.



Fig. 1. Structure of Hybridalactone (12) and Bromohydrin Saturated Lactone

Hybridalactone (12)は、1981年に Higgs らにより行われた紅藻 Laurencia hybrida の成分 調査において,抗菌活性を示した画分から単離・構造決定された海産エイコサノイドである (Fig. 1). 37) 本化合物は7連続した不斉中心を含む、シクロプロパン、シクロペンタン、13員環 ラクトンおよびエポキシドを有する四環性化合物である. Hybridalactone をはじめとする海産オ キシリピンの多くは生産者である海洋生物における生物学的役割が未だ不明であるが,捕食 者に対する摂食阻害活性や病原菌の感染防御物質として働いているものと推定されており, 弱いながらも細胞毒性を示すという報告³⁸⁾もあることから,新規作用機序による生物活性が期 待される化合物群である. Hybridalactone は単離当初, 平面構造および C-15 位を除く不斉中 心, すなわちシクロペンタン部にあたる C-10~C-14 位およびシクロプロパン部にあたる C-16~C-18 位の相対配置がその¹H-NMR スペクトルの結合定数の解析から推定されていたが, その帰属には疑問が持たれていた.その後,本化合物の特異な構造に注目した合成化学者ら による研究が盛んに行われ, 1984年に Corey らにより全合成に先駆けて本化合物の全ての不 斉中心の絶対配置が決定された.³⁹⁾彼らは hybridalactone を臭化水素によるエポキシドの開 環の後、接触水素化によりマクロラクトン部の二重結合を還元して得た飽和マクロラクトン・ブロ モビドリン I を用いて X 線結晶構造解析を行い, その絶対配置を Fig. 1 の様に決定している. 本合成の全合成はこれまでに2 例報告があり、1 例目が前述の構造決定の直後、1984 年の Corey らによる全合成,⁴⁰⁾2 例目が 2011 年の Fürstner による全合成である.⁴¹⁾ 以下にこれら2 つの合成研究について概略を述べる.

Corey らは、シクロペンタン部を有するビシクロヘプテノン II に対し、光学分割により得たシク ロプロピルスタナン III をトランスメタル化して得られる有機リチウム試薬を求核付加し、シクロプ ロピルカルビノール IV を単一の生成物として 76% 収率で得ている (Fig. 2). IV に対し、C-14 位の異性化を伴うシクロブタンの開環を行い、*trans*-エチニルケトン V を得、続けて

11

L-Selectride[®]を用いた立体選択的なケトンの還元を行いカルビノール VI および C-15 位に関 するエピマーを分離不能な混合物(dr 6:1)として 92%収率で得ている. さらに VO(acac)₂を触 媒とし、立体選択的エポキシ化を行いα-エポキシド VII を 87%収率で得、VII の第二級水酸基 の保護に続く末端アルキンからの炭素鎖の伸長により、ジインオルトエステル VIII を得ている. 接触水素化によるアルキンの Z 選択的還元, C-15 位第二級水酸基の脱保護により IX とした 後,酸化-還元による C-15 位の立体反転を行い、望む立体化学を有する X を 75%収率、その エピマーを 16%収率で得ている. 最後にオルトエステルの脱保護に続くマクロラクトン化を行い、 hybridalactone の全合成を達成している.⁴⁰⁾



Fig. 2. Total Synthesis of Hybridalactone (12) by Corey's Group

本合成は hybridalactone の初の全合成であるとともに,現在カルボン酸の保護基として頻用 される oxabicyclo[2.2.2]octyl (OBO)オルトエステルの全合成研究への初の応用例でもあること から,合成化学の発展の観点からも重要な合成である.しかし本合成は,VからVIのC-15位 第二級水酸基の導入において主生成物が天然物と異なる立体化学を有するため,合成終盤 IXからXにおいて酸化-還元による立体反転を行う必要があり,より立体選択性の高い合成法 の開発が期待されていた.

また, Fürstner らは本化合物の保護基を用いない全合成を報告している. Fürstner らは原料 に光学活性なラクトン XIを用い, LDA によるα位の脱プロトン化により生じるエノラートイオンを アリルヨージドによりトラップし, α位にアリル基を立体選択的に導入しジエンを得た後, Me₃Al 存在下NHMe(OMe)・HClを作用させラクトンの開環により、WeinrebアミドXIIを得ている(Fig. 3). XII に対し,独自に開発したRu触媒XIIIを用いた閉環メタセシスによりシクロペンテンXIV とした後,第一級水酸基のDMP酸化,Ohira-Bestmann試薬による末端アルキンの導入、メチ ル基によるキャッピング,さらにWeinrebアミド部に有機リチウム試薬によるビニル化を行いケトン XVを得ている.XVのC-15位ケトンの立体選択的還元の検討の結果,水素化アルミニウムリ チウムおよび(R)-BINOLから調製したキラル還元剤を用いてヒドリド付加を行い,立体選択的 に(d.r.>10:1)望む(S)体のアルコールXVIを得ている.XVIに対し,C-15位第二級水酸基の 配位を利用した位置および立体選択的Simmons-Smith反応により,65%収率で望む立体化 学を有するシクロプロパンが再現性良く得られることを見出している.さらに残ったシクロペンテ ンの二重結合を,VO(acac)2を触媒とし、立体選択的エポキシ化を行いα-エポキシドXVIIを 69%収率で得ている.XVIIに対し、アルキンを有するカルボン酸を縮合しジインXVIIIを得、こ れを彼らの開発した Mo触媒XIXによるアルキンメタセシスに付すことでマクロラクトンXXを合 成している.最後に被毒化したNi触媒を用いる接触水素化によりアルキンを部分還元すること で,hybridalactoneの2例目の全合成を達成している.⁴¹⁾



Fig. 3. Total Synthesis of Hybridalactone (12) by Fürstner's Group

本合成は,独自に開発した Mo 触媒を用いたアルキンメタセシスによるマクロラクトンの構築を 鍵反応とすることで,反応点である化合物末端を反応性の低いアルキンのまま合成を進めるこ とを可能とした結果,保護基を用いない全合成を達成している.また, Corey らの合成において 問題となった C-15 位第二級水酸基の導入時の立体選択性についても,(*R*)-BINOL を不斉リ ガンドとして用いるヒドリド付加によりジアステレオ比 10:1 以上の選択性を達成している.しかし 本合成は XVI から XVII のシクロプロパン,およびエポキシドの構築において収率がそれぞれ 65%,69%と中程度に留まっており,本合成のボトルネックとなっている.

著者らは本化合物の部分構造である,隣接位に酸素官能基を有するシクロプロパンに注目 し,本部分構造の構築に,序論で述べた二置換エポキシドとallyl phenyl sulfone を用いる one-pot シクロアルカン合成法³⁰⁾を用いることで前述の2つの全合成における問題点を回避で きるものと考えた.すなわち,本合成法により生成するシクロプロパンの立体化学は基質として 用いるエポキシドの立体化学に依存する.特にシクロプロパンの構築については,Sharpless 不 斉エポキシ化反応³¹⁾を用いることで,アリルアルコールから高い信頼性で立体選択的に構築で きるエポキシアルコールを基質として用いることができるため,C-15位第二級水酸基およびシク ロプロパンの立体化学を完全に制御できると考えられた.

Hybridalactone の合成計画を以下に示す (Fig. 4). Hybridalactone (12)を合成するにあた り,酸化条件に対して不安定である 1,4-スキップジエンを有する側鎖部を合成の最終段階で導 入することとした.標的化合物である 12 は C-9~C-20 位フラグメントに相当するアルデヒド A に 対し C-1~C-8 位フラグメントに相当する 1,4-スキップジエンを含む側鎖を導入した後,マクロラク トン化を行い合成することとした.アルデヒド A はスルホニルシクロプロパン B の脱スルホニル化, C-11,12 位間の二重結合に対する立体選択的エポキシ化, C-9 位水酸基の酸化により得ること とした.スルホニルシクロプロパン B は,脱離基を有する二置換エポキシド C に対し,序論で述 べた one-pot シクロアルカン合成法を適用することで *cis*-シクロプロパンを構築することで合成可 能であると考えた.二置換エポキシド C は,ジエン D に対し Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシ スおよび第一級水酸基を脱離基へと変換して得ることとし,ジエン D は, L-(+)-ascorbic acid か ら既知の方法で合成が可能である光学活性なγ-ラクトン 13⁴²⁾に対する, C-10 位の立体選択的 ビニル化, C-14 位の立体選択的アリル化, ラクトンの開環,ジオールの酸化開裂による一炭素 減炭, Sharpless 不斉エポキシ化等により合成することとした.



Fig. 4. Retrosynthetic Analysis of Hybridalactone (12)

第一節 One-pot シクロプロパン合成法前駆体の立体選択的合成

本節では、シクロペンタン部の立体選択的合成および one-pot シクロアルカン合成法前駆体 である脱離基を有するエポキシドの合成について述べる.

序論で述べた合成計画に従い, L-(+)-ascorbic acid より既知の4工程⁴²⁾で得られる光学活性なブテノリド13を出発原料に用い合成を開始した.まず,ブテノリド13に対し, CH₂Cl₂中でPPTS存在下 MPM-TCAI⁴³⁾を作用させ,第一級水酸基をMPM基で保護した MPM エーテル 14を定量的に得た (Scheme 1). この MPM エーテル 14 に対し, THF 溶媒中 Me₂S および CuI存在下, -78 °C で vinylmagnesium chloride を作用させたところ,

(4-methoxyphenyl)methoxymethyl 基の立体障害によりβ面からのビニル基の 1,4-付加が進行 し,望む立体配置を有するラクトン 15を単一生成物として 67% 収率で得た. ラクトン 15 に対し, THF 溶媒中-78 °C で, LDA を作用させリチウムエノラートとした後, allyl iodide を加えて室温 まで昇温したところ, α位のアリル化が進行し,望む *trans*-ラクトン 16a を 72% 収率, エピマーで ある *cis*-ラクトン 16b を 10% 収率でそれぞれ得た. これら化合物の立体配置は, NMR スペクト ルを比較することにより決定している.



Scheme 1. Synthesis of α -Allylated Lactones 16a and 16b

ラクトン 16a に対し、THF 溶媒中室温で LiAlH₄ を作用させ、ジオール 17 を 99% 収率で得た (Scheme 2). ジオール 17 の第一級水酸基のみを保護するため、ジオール 17 を ClCH₂CH₂Cl 溶媒中室温で、pyridine および PivCl を作用させたところ、モノピバレート 18 を 94% 収率で得 た. さらにモノピバレート 18 に対し、CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で、anisole 存在下 Cl₃CCO₂H を作用 させることで MPM 基の脱保護⁴⁴⁾を行いジオール 19 を 92% 収率で得た. ジオール 19 に対し、 MeOH/H₂O 混合溶媒中室温で、NaHCO₃存在下 NaIO₄ を作用させ、1,2-ジオールの酸化的 開裂を行いアルデヒドとした後、one-pot で NaBH₄ を加え還元しアルコール 20 を 96% 収率で得 た. さらにアルコール 20を DMF 溶媒中室温で, imidazole 存在下 TBSCl を作用させ, 第一級 水酸基の TBS 化を行い, 定量的にシリルエーテルとした後, toluene 中-78 °C で DIBAH を作 用させ Piv 基を脱保護し, アルコール 21 を 99% 収率で得た. 得られたアルコール 21 を Swern 酸化 ⁴⁵⁾しアルデヒドとした後, 精製することなく Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反応 ⁴⁶⁻⁴⁸⁾ を行い, E- α , β -不飽和エステル 22 を二工程収率 99%で得た. エステル 22 を toluene 溶媒中 -78 °C で, DIBAH により還元しアリルアルコール 23 を 95% 収率で得た.



Scheme 2. Synthesis of Allylic Alcohol 23

以上, ブテノリド 13 からアリルアルコール 23 を 12 工程で得た. しかし合成に多段階を要する こと, また C-14 位におけるアリル基の導入の際の立体選択性が 7:1 と中程度であることから, 原料の供給経路として用いるには問題のある合成経路であり, 大量合成を志向した新しい合 成経路の開発を行うこととした.

短工程で基質を供給するため、ラセミ体で合成した原料を光学分割により光学活性体として 得ることとした. *trans*-But-2-ene-1,4-diolに対し室温で、H₃CC(OEt)₃および hydroquinone を加 え 150 °C に加熱したところ、Johnson-Claisen 転位⁴⁹⁾によるエステルの生成に続く、分子内求 核アシル置換反応が進行し、ラセミ体のラクトン(±)-24 を得た (Scheme 3). ラクトン(±)-24 に対 し、安価に入手が可能である(S)-(-)- α -methylbenzylamine (>99.5%ee)を加え、1,4-dioxane 溶媒中 100 °C に加熱すると、アミド 25a が 50%収率、25b が 49%収率で生成した. 谷口らの 報告⁵⁰⁾を参考に、これらのジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した後、 アミド 25a に HOCH₂CH₂OH 溶媒中 175 °C で 1.0 M KOHaq.を作用させると、加水分解が進 行しカルボン酸のカリウム塩が生成する. さらに冷却後, one-pot で 6.0 M HClaq.を室温で作用 させることにより再度ラクトン化させることで, ラクトン(+)-24を80%収率, >99.5%ee で得た. 光学 活性体として得られたラクトン(+)-24に対し, THF 溶媒中-78°C で, LDA を作用させリチウムエ ノラートとした後, allyl iodide を加え, α 位をアリル化した結果, 望む *trans*-ラクトン 26のみを得 た. 生成したラクトン 26 は揮発性が確認されたため, 後処理後精製することなく, CH₂Cl₂溶液 中-78°C で, DIBAH を作用させへミアセタール 27を二工程収率 85%で得た.



Scheme 3. Optical Resolution of Lactone 24 and Synthesis of Hemiacetal 27

得られたヘミアセタール 27 からアリルアルコール 23 を合成するには、さらに二炭素の伸長が 必要となることからヘミアセタールの開環と炭素鎖の伸長を同時に行うことのできる反応として、 HWE 反応および Wittig 反応を検討することとした (Table 1). Entry 1 では CH₃CN 溶媒中, DIPEA および LiClを HWE 試薬(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et とともに加え、45 °C に加熱し、12 時間 反応させたが原料であるヘミアセタール 27 が回収されるのみであり、生成物は得られなかった. これは DIPEA の塩基性が低く、ヘミアセタールが開環していないことが原因として考えられたた め、entry 2 では DIPEA の代わりに DBU を用いたところ、30 分後に TLC 上で 27 の消失を確 認したが、望む生成物である α , β -不飽和エステル 28 は得られず、28 経由で oxy-Michael 反応 の進行したテトラヒドロフラン 29 が 92% 収率で生成した. そこで entry 3 以降は塩基の添加が必 要ない Wittig 反応を検討した. THF を溶媒とした entry 3 では反応は進行せず、27 を回収す るのみであった. また benzene を溶媒とした entry 4 では、oxy-Michael 付加体 29 を 87% 収率 で得るのみであった. 溶媒による反応性の違いは現在のところ合理的な説明を持たないが、 entry 5 で CH₂Cl₂を溶媒としたところ、長時間を要するものの、oxy-Michael 反応の進行を伴う ことなく望むエステル 28 を 88% 収率で得ることができた. Entry 6 では 1,2-dichloroethane を溶 媒とすると、28 は得られるものの、基質の分解が進行し、収率は低下した.



Table 1. Two-Carbon Elongation of Hemiacetal 27

Wittig 反応により得たα,β-不飽和エステル 28 を CH₂Cl₂溶媒中室温で, TBSCl, Et₃N および DMAP を作用させ, 第一級水酸基を TBS 化しエステル 22 を得た (Scheme 4). さらに得られた 22 を CH₂Cl₂溶媒中-78 °C で, DIBAH により還元しアリルアルコール 23 を二工程収率 96%で得た.



Scheme 4. Modified Synthesis of Allylic Alcohol 23

新たに開発したアリルアルコール 23 の合成法は,光学分割により得た既知のラクトン(+)-24 より5 工程と,前述の合成法と比べ短工程であり,また光学分割に用いる

(S)-(-)-α-methylbenzylamine が安価に入手可能であり,大量合成も容易であることから原料 合成法として優れていると判断し,この合成経路を採用することとした.

光学活性なアリルアルコール 23 を得たので, Sharpless 不斉エポキシ化反応³¹⁾を用いて one-pot シクロアルカン合成法に必要なエポキシドの導入を行った. アリルアルコール 23 に対し, CH₂Cl₂溶媒中-20°Cで, 4ÅMS存在下, TBHP, D-(-)-DIPT および Ti(OⁱPr)₄を作用させたと ころ, エポキシアルコール 30 を単一生成物として 93%収率で得た (Scheme 5). 次に閉環メタ セシスによるシクロペンテンの構築を試みた. エポキシアルコール 30 に対し, CH₂Cl₂溶媒中室 温で, 第一世代 Grubbs 触媒⁵¹⁾を作用させたところ円滑に閉環反応が進行し, シクロペンテン 31 が 93%収率で得られた. 次に one-pot シクロアルカン合成法の基質とするため, 脱離基の導 入を検討した. シクロペンテン **31** に対し CH₂Cl₂ 溶媒中, 0 °C で MsCl および DMAP を作用さ せたところ, エポキシメシラート **32** を 99% 収率で得た. 同様に **31** に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中, 0 °C で *p*-TsCl および DMAP を作用させたところ, エポキシトシラート **33** を 97% 収率で得た. さらに **31** に対し CH₂Cl₂ 溶媒中, 0 °C で MsCl および Et₃N を作用させメシラートとし, 後処理後精製 することなく acetone 溶媒中 NaHCO₃ および NaI を加え 40 °C に加熱することで, エポキショー ジド **34** を二工程収率 85% で得た.



Scheme 5. Synthesis of Epoxides 32, 33 and 34

以上の合成により, 合成計画に示した one-pot シクロアルカン合成法の基質 C に相当する, エポキシメシラート32, エポキシトシラート33 およびエポキシヨージド 34 を合成することができた. 次節では本合成の鍵反応である one-pot シクロアルカン合成法による *cis*-シクロプロパンの合成 について述べる.

第二節 One-pot シクロプロパン合成法による cis-シクロプロパン部の合成

本節では, one-pot シクロアルカン合成法を用いる hybridalactone の *cis*-シクロプロパン部の 立体選択的合成について述べる.

合成計画に従い, 第一節で合成した脱離基を有するエポキシド 32, 33 および 34 を用いて 本合成の鍵反応である one-pot シクロプロパン合成法 ³⁰⁾の検討を行うこととした.まず, エポキ シメシラート 32 を用いて反応を行った. Phenyl propyl sulfone (2.4 equiv.)に THF 溶媒中 -78 °C で "BuLi (2.3 equiv.)を作用させた後 0 °C まで徐々に昇温し, スルホニルカルボアニオ ンを発生させた後, -78 °C に再度冷却してエポキシメシラート 32 の THF 溶液を滴下して室温 まで昇温した (Scheme 6). しかし目的のβ-スルホニルシクロプロパン 35a の生成は確認されず, 複雑な混合物を与えるのみであった.



Scheme 6. One-pot Synthesis of Cyclopropane 35a Using Epoxymesylate 32

TLC の追跡によりスルホニルカルボアニオンのエポキシメシラートに対する分子間アルキル化 反応が進行していないことが判明したため,脱離基としてより脱離能の高いトシラートを用いて 反応を行うこととした.先のエポキシメシラート 32 と同様の条件で,phenyl propyl sulfone (2.4 equiv.)と "BuLi (2.3 equiv.)から調製したスルホニルカルボアニオンに対し,-78 °C でエポキシト シラート 33 の THF 溶液を滴下して室温まで昇温したところ,今度は反応が進行し,望むβ-スル ホニルシクロプロパン 35a を 84% 収率で得た (Scheme 7).またこの際に C-18 位に関するエピ マーであるα-スルホニルシクロプロパン 35b を 12% 収率で得ている.



Scheme 7. One-pot Synthesis of Cyclopropanes 35a and 35b Using Epoxytosylate 33

得られたスルホニルシクロプロパン 35a および 35b の立体化学は, それぞれの化合物について NOESY スペクトルを測定したところ, Fig. 5 に示した NOE 相関が得られたことより決定している (Fig. 5). すなわち, 35a は C-15 位メチンプロトンと C-19 位の二つのメチレンプロトン間にそれぞれ相関が観測されたことからシクロプロパンに対して, シクロペンテン側鎖とエチル基が同じ側にあり, C-18 位が R 配置であることを決定した. また, 35b は C-15 位メチンプロトンとフェニル

スルホニル基のベンゼン環の ortho 位プロトン間に相関が観測されたことからシクロプロパンに 対して,シクロペンテン側鎖とフェニルスルホニル基が同じ側にあり, C-18 位が S 配置であること を決定した.



Fig. 5. Selected NOE Correlations of Cyclopropanes 35a and 35b

本反応の立体選択性の発現は次のように考察した. すなわち, エポキシトシラート 33 と phenyl propyl sulfone 由来のスルホニルカルボアニオンとの分子間アルキル化反応により生じ た中間体であるエポキシスルホンは, 系内の塩基により再度脱プロトン化を受け, アニオン 36a および 36b の平衡状態となる (Fig. 6). このときアニオン 36b ではシクロペンテンとフェニルスル ホニル基との間に大きな立体障害が存在するため, この平衡は 36a へと大きく偏っており, その 結果フェニルスルホニル基とシクロペンテン側鎖が離れた配置となる 35a が優先して生成したも のと考えられる.



Fig. 6. A Plausible Mechanism for the Formation of Cyclopropanes 35a and 35b

以上の様に, 鍵反応である one-pot シクロプロパン合成法が収率良く進行し, 望む立体化学 を有するβ-スルホニルシクロプロパン 35a を得たので, 合成計画に従い, スルホニル基を除去し *cis-シクロプロパンの*構築を行うこととした. 35a に対し MeOH 溶媒中室温で, Na₂HPO₄ 存在下 Na(Hg)を作用させて脱スルホン化を行ったところ, 単一生成物として脱スルホン体 37 を得た (Scheme 8). しかし, この時点では C-18 位の相対配置を決定することができなかったため, シク ロプロパン 37 に対し CH₂Cl₂ 溶媒中室温で, VO(acac)₂ 触媒存在下 TBHP を作用 ^{52,53)}させα-エポキシド 38 とし, さらに続けて, THF 溶媒中室温で TBAF を作用させ, 第一級水酸基の TBS 基を脱保護し, ジオール 39 を三工程収率 86%で得た. 得られたジオール 39 に対して単結晶 X線構造解析を行ったところ, ジオール 39 は *trans-シクロプロパンを*有していることが判明し, こ れは 35a に対する脱スルホニル化により C-18 位にカルボアニオンが生じた際に, シクロペンテン 側鎖とエチル基との間の立体障害により立体反転が起こったことを示唆している.



Scheme 8. Desulfonylation of Cyclopropane 35a and ORTEP Drawing of trans-Cyclopropane 39

脱スルホン化によりシクロプロパンが trans 配置に異性化してしまうことが判明したため, one-pot シクロプロパン合成法を鍵反応とする合成計画の見直しを行うこととした. C-18 位の異 性化が進行する理由が,脱スルホニルの際に C-18 位に生じるカルボアニオンの立体障害に起 因する立体反転であることを踏まえ, cis-シクロプロパンの側鎖同士で環構造を組ませた状態で 脱スルホニル化を行えば,異性化が抑制され, cis-シクロプロパンのみが得られるものと予想し た.また,構築した環構造を後の合成経路に繋げることを考慮し,γ-ラクトンを cis-シクロプロパ ンの配座固定に利用することとし, one-pot シクロアルカン合成法の改良法として one-pot シクロ プロパン-γ-ラクトン合成法の開発に着手した.

エポキショージド **34** に対し, DMF 溶媒中室温で methyl phenylsulfonylacetate を 36 時間 反応させたところ, 単一生成物としてシクロプロパン- γ -ラクトン **40** を 93% 収率で得た (Scheme



9).

Scheme 9. One-pot Synthesis of Cyclopropane-y-lactone 40

本反応の推定反応機構を以下に示す (Fig. 7). 反応の開始は従来の one-pot シクロプロパン合成法と同様に, methyl phenylsulfonylacetate 由来のスルホニルカルボアニオンがエポキショージド 34 に分子間アルキル化反応し, エポキシスルホンが生成することから始まる. 生成したエポキシスルホンが系内の塩基により再度脱プロトン化を受け生じるカルボアニオン 41a および41b はエポキシドに対し 3-exo 環化することで, シクロプロパン 42a および 42b が生成する. さらにシクロプロパン 42a は, C-15 位に生じたアルコキシドアニオンとメトキシカルボニル基がシクロプロパンに対して cis 配置となり接近するため, ラクトン化が進行し, 望む生成物であるシクロプロパン-γ-ラクトン 40 が生成する. このとき系内では, アニオン 41a, 41b, 42a および 42b が平衡状態にあると考えられるが, アニオン 42b からはこれ以上反応が進行しないため, 平衡が生成物である 40 へと偏り, 長時間反応を行うことで単一の生成物として 40 が得られてきたものと考察された.

OTBS



Fig. 7. A Plausible Mechanism for the Formation of Cyclopropane-γ-lactone 40

本仮説を証明するため,次の実験を行った.まず本反応を,反応開始後12時間で停止させたところ,シクロプロパン-γ-ラクトン40を87%収率で得るとともに,シクロプロパン43が12%収率で得られた (Scheme 10).シクロプロパン43に対し,再度 DMF 溶媒中室温で K₂CO₃を加え, 36時間撹拌したところ,40が92%収率で生成したことから,本反応は塩基性条件下平衡が存在し,長時間反応を行うことで剛直な構造を有するラクトン40に収束していくことが確認された.



Scheme 10. Elucidation of the Mechanism for One-pot Synthesis of Cyclopropane-y-lactone 40

また,シクロプロパン 43 の立体配置は NOESY スペクトルの測定により以下の NOE 相関が確認されたことから決定している (Fig. 8). すなわち, C-15 位メチンプロトンとフェニルスルホニル 基のベンゼン環の ortho 位プロトン間に相関が観測されたことからシクロプロパンに対して,シクロペンテン側鎖とフェニルスルホニル基が同じ側にあり, C-18 位が S 配置であることを決定した.



Fig. 8. Selected NOE Correlations of Sulfonylcyclopropane 43

以上, one-pot シクロアルカン合成法の変法として, 脱離基を有するエポキショージドと methyl phenylsulfonylacetate を用いる one-pot シクロプロパン-γ-ラクトン合成法の開発に成功 した.本反応はシクロプロパンの合成に適用が限られるものの,基質と methyl phenylsulfonylacetateの DMF 溶液に K₂CO₃を加えるだけという簡便な操作法で生成物を得る ことができるため,利用価値の高い手法であると考えられる.

次に,得られたシクロプロパン-γ-ラクトン **40** を用い,改めて脱スルホニル化を試みることとした. ラクトン **40** に対し, MeOH 溶媒中 **50** °C で Mg を作用 ⁵⁴⁾させたところ,水素の発生による激し い発泡を伴いながら脱スルホニル化が進行し*cis*-シクロプロパン-γ-ラクトン **44** を単一生成物とし て得た (Scheme 11). 生成物は酸に不安定であったため, Mg 由来の残渣の除去に遠心分離 を用いて後処理を行い, 粗生成物を CH₂Cl₂ 溶液中-78 °C で DIBAH を加えることで, ヘミアセ タールへと還元した. さらに続けて THF/toluene 混合溶媒を用いる Wittig 反応によりヘミアセタ ールの開環を行いジエン 45 を三工程収率 86%で得た.



Scheme 11. Desulfonylation of Cyclopropane-y-lactone 40

以上,本節ではone-potシクロアルカン合成法を用いた*cis*-シクロプロパンの導入について検 討し,エポキシトシラート33とphenyl propyl sulfoneを用いる従来法によりスルホニルシクロプロ パン 35a および 35b を得た.しかし,本合成経路では,脱スルホニル化の際の C-18 位の異性 化を防ぐことは困難であったため,改良法として,脱離基を有するエポキシヨージドと methyl phenylsulfonylacetateを用いる one-pot シクロプロパン-γ-ラクトン合成法を開発し,五員環ラクト ンでシクロプロパンの配座を固定することで脱スルホニル化の際の異性化を抑えることに成功し た.さらに得られたシクロプロパン-γ-ラクトン 44 から二炭素の増炭を行い,hybridalactone の合 成における C-9~C-20 フラグメントの合成に成功した.次節では C-1~C-8 フラグメントである Wittig 試薬の合成およびそれぞれのカップリングによる hybridalactone の全合成について述べ る.

第三節 Hybridalactone の全合成

本節では、C-1~C-8 フラグメントである Wittig 試薬の合成および第二節で合成した C-9~C-20 フラグメントとの結合による hybridalactone の全合成について述べる.

合成計画に従い, C-1~C-8 フラグメントの合成を検討することとした. 結合反応の条件として, C-11,12 位のエポキシドおよび 1,4-スキップジエンに対して不活性であることが挙げられる. また, C-1 位の酸化段階をカルボン酸の状態で反応を行うことができれば結合後の酸化による基質 の分解を抑えることができる. 以上の条件を満たす反応として Wittig 反応を用いることとし, C-1~C-8 フラグメントに相当する Wittig 試薬として

(8-methoxy-8-oxooct-3-enyl)triphenylphosphonium bromide⁵⁸⁾ (46)を選択した. なお, 46 は 既知化合物であるが, 合成過程における収率の再現性が乏しく, 大量合成に用いるには難し かったことから, 46 の安定した供給を目的に新規合成法の開発を行った.

原料である 5-hexynoic acid に対し CH₂Cl₂ 溶媒中室温で, 3-methyl-3-oxetanemethanol, DMAP および DCC を用い縮合を行い, エステルを 97% 収率で得た (Scheme 12). 得られたエ ステルに対し CH₂Cl₂ 溶媒中-15 °C で, BF₃·OEt₂を作用 ⁵⁹⁾させカルボン酸をオルトエステル化 し, オルトエステル 47 を 80% 収率で得た. 次に 47 の THF 溶液に対し-78 °C で "BuLi を作用 させ, アルキニルリチウムを調製した後, 別途調製したヨージド 48 の HMPA 溶液を加えたところ, THP エーテル 49 を 75% 収率で得た. 49 に対し MeOH 溶媒中室温で, PPTS を作用させ, TLC にて原料の消失を確認した後 K₂CO₃を加えることで, THP 基の脱保護およびオルトエステルの メチルエステルへの変換を行いエステル 50 を 77% 収率で得た. エステル 50 に対し MeOH 溶媒 中室温で quinoline 存在下 Lindlar 触媒 ⁶⁰⁾による接触水素化を行い, 部分還元により Z-オレ フィンを定量的に得た. 得られたオレフィンを CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で Et₃N および MsCl を作用



Scheme 12. Synthesis of Wittig Reagent 46

させメシラートとした後,後処理後それ以上の精製を行うことなく,粗生成物を acetone 溶液とし, LiBr を加えることでブロミド 51 を二工程収率 97%で得た.最後に 51 を CH₃CN 溶媒中 Ph₃P と還流することで, C-1~C-8 フラグメントに相当する Wittig 試薬 46 を定量的に合成した.

以上のように、C-1~C-8 フラグメントとして Wittig 試薬 46 の新規合成法を開発することができた.

次に, 第二節で合成した C-9~C-20 フラグメントであるジエン 45 から Wittig 反応の基質とな るアルデヒドの合成を行った. Hybridalactone は C-11,12 位にエポキシドを有するため, 先に C-1~C-8 フラグメントを導入すると、テトラエンに対するエポキシ化が必要となり、位置選択性の 制御に困難を伴うことが予想された. そこでジエン 45 の段階であれば, 二つの二重結合のうち 電子豊富なシクロペンテン側の二重結合に対し,立体選択的にエポキシドが導入できるのでは ないかと考え, エポキシ化の検討を行った. ジエン 45 の CH₂Cl₂ 溶液に対し, 室温で VO(acac), 触媒存在下 TBHP を作用させたところ,予想通り,α-エポキシド 52 が位置および立体選択的 に生成した (Scheme 13). 本エポキシ化反応ではバナジウムが C-15 位第二級水酸基に配位 し 45a の遷移状態をとり反応が進行することで望むα-配置のエポキシドが得られたと考えている. 本反応において C-19,20 位の二重結合が反応しなかった理由は, 環状二置換二重結合であ る C-11,12 位と比べ電子不足であること,また C-15 位第二級水酸基に配位したバナジウムから の距離が遠いことが原因として挙げられる.続けて C-19,20 位の二重結合の還元を検討した. 検討開始当初は接触水素化を用いて二重結合の還元を試みたが, Pd 系触媒を使用するとシ クロプロパンの開裂が進行してしまい, 生成物を得ることができなかった. また Rh 系触媒を使用 するとシクロプロパンに対しては不活性であるものの、エポキシドが開環してしまうことが判明した. そこで次に, ジイミド還元を検討することとした. ジイミド還元ではヒドラジン(H2NNH2)の酸化によ り生じるジイミド(HN=NH)を還元剤として用いるが,ジイミドは不均化と還元が競合するため,通 常大過剰のヒドラジンを使用する.しかし,ヒドラジンがエポキシドへ求核付加するおそれがある ため小過剰量のビドラジンをriboflavin誘導体触媒により酸化する直田らの報告⁶¹⁾を参考に反 応を行った. すなわちエポキシド 52 に対し, CH₃CN 溶媒中室温, 酸素雰囲気下で H₂NNH₂·H₂O および riboflavin tetrabutyrate を作用させたところ, 二重結合の還元が進行し, 望む還元体 53 を二工程収率 81%で得た. 続けて 53 の第二級水酸基の保護, 第一級水酸基 の脱保護により Wittig 反応の基質であるアルデヒドの前駆体であるアルコールの合成を行った. C-15 位第二級水酸基の保護基は先行検討の結果,アセチル基(-COCH₃)を用いると,Wittig 反応後の加水分解に抵抗し脱保護が困難であり,ホルミル基(-COH)を用いるとC-9位の第一 級水酸基の酸化の際に脱保護が進行し,同時に酸化されてしまう事が判明していたので,中 間の反応性を有するメトキシアセチル基(-COCH2OCH3)を保護基に選択した. アルコール 53 に 対し, pyridine 溶媒中室温で H₃COCH₂COCl を作用させたところ, 速やかにアシル化が進行し エステル 54 を得た. 54 を後処理後精製することなく THF 溶媒中室温で, AcOH 存在下 TBAF により脱シリル化を行い, C-9位第一級水酸基を脱保護し, アルコール 55を二工程収率 94% で得た.



Scheme 13. Synthesis of Alcohol 55 via Stereoselective Epoxidation and Diimide Reduction

C-9~C-20フラグメントであるアルコール 55を得たので,第一級水酸基の酸化に続く,先に合成した C-1~C-8フラグメントである Wittig 試薬 46を用いた Wittig 反応について検討した.アルコール 55 に対し, Swern 酸化⁴⁸⁾および Ley-Griffith 酸化⁶²⁾を行うと,酸化の後α位の脱プロトン化によるエポキシドの開裂が進行したが, IBX 酸化⁶³⁾を用いることで,副反応を抑制し,アルデヒドを得ることができた (Scheme 14).得られたアルデヒドは酸に対して不安定であり,シリカゲルカラム中で分解したため,後処理後精製することなく次の Wittig 反応に用いた.Wittig 試薬 46を THF/HMPA 混合溶媒中-78°C で LiHMDS と反応させることで調製したイリドに対してアルデヒド 56の THF 溶液を加えたところ,Wittig 反応が Z 選択的に進行し, Z-オレフィン 57



Scheme 14. Total Synthesis of Hybridalactone (12)

を得た. またこのとき *E*体の生成は確認されなかった. **57**を THF 溶媒中室温で 0.2 M LiOHaq. を作用させメチルエステルの加水分解と C-15 位第二級水酸基のメトキシアセチル基の脱保護 を行いセコ酸 **58**とし,最後に, MNBA および DMAP の CH₂Cl₂溶液に室温でセコ酸 **58**の CH₂Cl₂溶液を滴下し,椎名マクロラクトン化⁶⁴⁾を行い,13員環マクロラクトンを構築し,四工程 収率 68%で hybridalactone (**12**)の全合成を達成した.合成した hybridalactone (**12**)は Higgs らが単離した天然物⁴⁰⁾と各種スペクトルが一致した.また比旋光度を比較したところ,合成した **12**は $[\alpha]_{D}^{25}$ -55 (*c* 0.2, MeOH),天然物は $[\alpha]_{D}^{20}$ -56 (*c* 4.9, MeOH)であり,符号の一致も確 認している.

以上,本節では Wittig 反応により C-1~C-8 フラグメントおよび C-9~C-20 フラグメントのカップ リングおよびマクロラクトン化を経た hybridalactone の全合成を達成した.なお,本合成は既知 のラクトン(+)-24 から総工程 21 工程,総収率 21.9%であった.

第二章 拡張型 One-pot シクロアルカン合成法の開発

序論で述べたように,著者らは alkyl phenyl sulfone と二置換エポキシメシラートを用いた one-pot シクロアルカン合成法を既に開発している.³⁰⁾ 第一章では, phenyl propyl sulfone を 本反応に用いることで *cis*-シクロプロパンの立体選択的合成に成功した. 脱スルホニル化の際 に側鎖間の立体障害により *trans*-シクロプロパンへの異性化が進行したため, hybridalactone の全合成経路へ組み込むことはできなかったが,前述の constanolactone E³²⁾および bacillariolides I-III³³⁾の全合成への応用と合わせて,本反応の有用性を証明することができ た.

一方,海洋生物から得られる天然物の中には、シクロアルカン上に四級不斉炭素を持つ化 合物が数多く存在する (Fig. 9). 例えば、cyanthiwigin D は海綿 Myrmekioderma styx.から単 離された,腫瘍細胞に対して増殖阻害活性を示すジテルペノイドである.⁶²⁾ また、reiswigin A は海綿 Epipolasis reiswigiから単離された、単純ヘルペスウイルスtype I (HHV-1)とマウス肝炎 ウイルス A59 株(MHV-A59)に対して抗ウイルス活性を持つジテルペノイドである.⁶³⁾ Edunone は軟体サンゴ Eunicea laciniata から単離された dolabellane 型ジテルペノイドであり、HeLa 細 胞に対して細胞毒性を示す.⁶⁴⁾ また、aragusterol A は著者の所属する研究室において Xestospongia 属の海綿から単離された強力な腫瘍細胞増殖抑制活性を示す海産ステロイドで ある.⁶⁵⁾ これらの海洋天然物は共通部分構造として、四級不斉炭素を持ち、その隣接位に酸 素官能基を有するシクロアルカン XVIII を含んでいる.



cyanthiwigin D





reiswigin A

edunone



Fig. 9. Marine Natural Products Possessing a Common Partial Structure

著者は、これらの海洋天然物に含まれる共通部分構造 XVIII の合成に、序論で述べた脱 離基を有するエポキシドと alkyl phenyl sulfone を用いた one-pot シクロアルカン合成法を応用 できると考えた. つまり、基質となるエポキシドに予め置換基を導入しておくことで、エポキシドに 対する exo 環化の結果、四級不斉炭素が導入されたシクロアルカン XVIII が生成することが予 想される. また、本反応は基質であるエポキシド v の炭素鎖長を n = 0, 1, 2 と変化させることで、 それぞれ四級不斉炭素を有するシクロプロパン、シクロブタンおよびシクロペンタンを作り分ける ことが可能になると考えられる. すなわち、脱離基を有する三置換エポキシド v に対し alkyl phenyl sulfone と塩基から調製したアニオンを作用させアルキル化を行いエポキシスルホン vi と した後、系内の塩基による再アニオン化、エポキシドに対する exo 環化が進行することで one-pot で四級不斉炭素を含むシクロアルカン viii が合成できると考えた (Fig. 10). シクロアル カン iv からは脱スルホニル化等により容易に共通部分構造 XVIII へ導くことが可能である. し かし、本反応においては、二置換エポキシドに対する one-pot シクロアルカン合成法の場合と異 なり、exo 環化が進行する際、置換基の立体障害により反応性の低下が予想される.



Fig. 10. One-pot Synthesis of Cycloalkane Derivatives Possessing a Quaternary Carbon

以下,第一節では,脱離基を有する三置換エポキシドとallyl phenyl sulfoneを用いた 5-exo型 one-potシクロペンタン合成法の開発および脱スルホニル化による共通部分構造 XVIII への 変換について述べ,第二節では,拡張型 one-potシクロアルカン合成法の確立を目的に,第一節で開発した 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法を置換基および炭素鎖長の異なる基質に 用い,反応性および環化形式の変化を網羅的に検討したのでその結果を述べる.
第一節 三置換エポキシドを用いた 5-Exo型 One-pot シクロペンタン合成法の開発

本節では,脱離基を有する三置換エポキシドを用いた 5-exo 型 one-pot シクロペンタン合成 法の開発について述べる.導入部で述べたように著者らはすでに二置換エポキシメシラートと alkyl phenyl sulfone を用いた one-pot シクロアルカン合成法を開発している. そこでまず,本反 応条件をそのまま三置換エポキシメシラートに対して適用してみることとした.

3-Phenylpropanal から既知の三工程 ⁶⁶⁾で合成可能したアルコール **59** に対し, CH₂Cl₂ 溶媒 中 0 °C で MsCl および DMAP を加え, 室温に昇温することで, メシラート **60** とした後, 続けて CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で *m*-CPBA および Na₂HPO₄ を加え室温に昇温し, オレフィンのエポキシ 化を行い, one-pot シクロペンタン合成の反応基質であるエポキシメシラート **61** を二工程収率 94%で得た (Scheme 15).



Scheme 15. Synthesis of Epoxymesylate 61

得られたエポキシメシラート 61 に対し THF 溶媒中, allyl phenyl sulfone (2.4 equiv.)と "BuLi (2.3 equiv.)から調製したスルホニルカルボアニオンを-78 °C で作用させた後,室温まで昇温し たところ,複雑な混合物が得られ,望む 5-exo 環化体 63 は 4-19%の低収率で得られるのみで あった (Scheme 16).本反応の進行を TLC で追跡したところ,まず,エポキシメシラート 61 と allyl phenyl sulfone の分子間アルキル化によるエポキシスルホン 62 の生成が速やかに進行し,その後,徐々に 5-exo 環化体 63 が生成してくることが観察された.従って,本反応は二段階目 の 5-exo 環化反応が律速段階であると考えられるが,各段階の反応条件が適切でないため,想定した反応より,分解反応の進行が速いことが収率の低下を招いていると推定された.そこ で各工程の反応条件をそれぞれ精査し,最適条件を組み合わせることで one-pot シクロペンタ ン合成法を最適化することとした.



Scheme 16. One-pot Synthesis of Cyclopentane 63 by Previous Method

初めに,一段階目の分子間アルキル化の反応条件を検討することとし,脱離基の選択から

検討を行った. アルコール **59** に対し, CH_2Cl_2 溶媒中 0 °C で *p*-TsCl および DMAP を加え, 室 温に昇温することで, トシラートとした後, 続けて CH_2Cl_2 溶媒中 0 °C で *m*-CPBA および Na_2HPO_4 を加え室温に昇温し, オレフィンのエポキシ化を行い, エポキシトシラート **64** を二工程 収率 85%で得た(Scheme 17). さらにエポキシトシラート **64** に対し acetone 溶媒中, NaI および NaHCO₃ を作用させエポキショージド **65** を 89% 収率で得た.



これら3種の脱離基を有する三置換エポキシドを用いて allyl phenyl sulfone との分子間ア ルキル化の検討を行った (Table 2). Entry 1-3 では、これまでの反応条件と同様、THF 溶媒中 -78°C で allyl phenyl sulfone (2.4 equiv.)に対し "BuLi (2.3 equiv.)を作用させ、スルホニルカ ルボアニオンを調製した後、三置換エポキシド 61, 64 および 65 をそれぞれ加え-20°C に昇温 した. エポキシメシラート 61 およびエポキシトシラート 64 を基質として用いた場合はエポキシスル ホン 62 がそれぞれ 35%、43%と低収率で得られるのみであったが、エポキシヨージド 65 を用い た場合は定量的に 62 が得られた. そこで脱離基をヨウ素に固定し、続けて試薬の当量につい てさらなる検討を行った. それぞれの試薬の当量を変化させて反応を行った結果, entry 4 では allyl phenyl sulfone (1.2 equiv.)および "BuLi (1.1 equiv.)を用いると 57%収率でエポキシスル ホン 62 が得られ, entry 5 では allyl phenyl sulfone (1.7 equiv.)および "BuLi (1.6 equiv.)を用 いると 82%収率で 62 が得られたことから、本反応においては塩基が 2 当量必要であることが示 唆された.

ſ	, ¹¹⁰	\int	х	ⁿ BuLi		,0,	SO ₂ Ph
Ph	I			–78 °C to –20 °C			
	61 X = C 64 X = C 65 X = I	OMs OTs			Pn	62	_
	entry	SM	х	allyl phenyl sulfone (equiv.)	ⁿ BuLi (equiv.)	yie l d (%)	
	1	61	OMs	2.4	2.3	35	
	2	64	OTs	2.4	2.3	43	
	3	65	I	2.4	2.3	quant.	
	4	65	I	1.2	1.1	57	
	5	65	I	1.7	1.6	82	
	6	65	I	1.2	2.3	99	

Table 2. Intermolecular Alkylation of Epoxide Possessing a Leaving Group and Allyl Phenyl Sulfone

その理由は、本反応の反応温度ではスルホニル基に結合しているベンゼン環の ortho 位の プロトンが脱プロトン化されるため、スルホニル基のα位の脱プロトン化のための1当量に加え、 もう1当量の塩基が必要になるためであると考察される.また、この仮定が正しいのであれば、 allyl phenyl sulfone を1当量、"BuLiを2当量用いても反応は進行するはずである.そこで entry 6 では、allyl phenyl sulfone (1.2 equiv.)および "BuLi (2.3 equiv.)として反応を行ったとこ ろ、予想通りエポキシスルホン 62を99%収率で得た.このことから余分な1当量分の塩基は、 基質の反応点ではない部位の脱プロトン化によるものであると推定された.以上の検討の結果、 三置換エポキシドの脱離基はヨウ素を選択し、allyl phenyl sulfone (1.2 equiv.)および "BuLi (2.3 equiv.)を用いることで一段階目の分子間アルキル化反応において良好な結果を与えるこ とが判明した.

次に、二段階目の 5-exo 環化反応の反応条件の検討に着手した (Table 3). まず, entry 1 ではエポキシスルホン 62 に対し THF 溶媒中, -78 °C で "BuLi (1.1 equiv.)を作用させ、スルホ ニルカルボアニオンを調製した後、0 °C に昇温した. その結果, 望む 5-exo 環化体 63 が 16% 収率で得られるとともに 6-endo 環化体 67 が 35%収率で生成した. また entry 2 では、"BuLi の 代わりに LDA を用いて環化反応を試みたものの、5-exo 環化体 63 が 21%収率および 6-endo 環化体 67 が 42%収率で生成し、entry 1 と同様の結果を得るのみであった. 序論で述べた二 置換エポキシドに対する one-pot シクロアルカン合成法においては生成物の環の大きさに関わ らず、endo 環化体が生成することは無いことから、この位置選択性の低下の理由は、exo 環化 の反応点にメチル基が導入されたことにより生じた立体障害を避けるように endo 環化が進行し たことが原因であると考察した. この位置選択性についての問題は、エポキシドの低い反応性 に起因するものであると考えられたため、エポキシドの求電子性の向上を目的に Lewis 酸の添



Table 3. Cyclization of Epox	ysulfone 62 to Cycloalkane	derivatives 63,	66 and 67
------------------------------	----------------------------	-----------------	-----------

	Base	Lewis acid	1 a mart	У	yield (%)				
entry (1.1 equiv.)		(1.1 equiv.)	temp.	63	66	67			
1	ⁿ BuLi	-	–78 °C to 0 °C	16	-	35			
2	LDA	-	–78 °C to 0 °C	21	-	42			
3	ⁿ BuLi	EtAICI ₂	–78 °C to 0 °C	52	32	-			
4	ⁿ BuLi	Et ₂ AICI	–78 °C to r.t.	64	16	-			
5	ⁿ BuLi	Me ₃ AI	–78 °C to r.t.	66	12	-			
6	ⁿ BuLi	$BF_3 \cdot OEt_2$	–78 °C to 0 °C	31	28	-			
7	ⁿ BuLi	TiCI(O ⁱ Pr) ₃	–78 °C to r.t.	26	11	-			

加を検討した. Lewis 酸として entry 3-5 では EtAlCl₂, Et₂AlCl および Me₃Al を, entry 6 では BF₃·OEt₂, entry 7 では TiCl(OⁱPr)₃ をそれぞれ 1.1 equiv.用いたところ, すべての条件において 6-*endo* 環化体 67 の生成は確認されなかった.しかし, 5-*exo* 環化体 63 の C-3 位に関するエピ マー66 が新たに生成した. 収率を比較すると entry 3-5 に用いたアルミニウム系の Lewis 酸が 優れており, 中でも entry 5 の Me₃Al を用いた系が立体選択性に最も優れていたことから本条 件を二段階目の 5-*exo* 環化反応の最適条件とした.

得られた 5-exo 環化体 63 およびエピマー66 の全ての不斉炭素の相対配置は、その NOESY スペクトルおよび化学変換により決定した (Fig. 11).まず、C-3 位および C-7 位の相対配置の 決定は、NOESY スペクトルにより決定した.すなわち 63 の NOESY スペクトルを測定したところ、 C-11 位メチルプロトンと C-2 位ビニルメチンプロトン間に相関が確認されたことからビニル基とメ チル基が cis 配置であることを決定した.また、同様に 66 の NOE 相関を確認したところ、C-8 位メチンプロトンと C-2 位ビニルメチンプロトン間に相関が確認されたことからビニル基と 1-ヒドロ キシ 3-フェニル基が cis 配置であることを決定した.



Fig. 11. Selected NOE Correlations of Cyclopentanes 63 and 66

次に, C-8 位第二級水酸基の相対配置を決定するため, シクロペンタン 63 および 66 に対し 化学変換を行った.まず, 66 に対しオゾン酸化を行ったところ,二重結合の酸化的開裂により 生じたアルデヒドに対し C-8 位第二級水酸基からヘミアセタール形成が進行した (Scheme 18). 得られたヘミアセタールに対し, CH₂Cl₂ 溶媒中 4ÅMS 存在下, NMO および TPAP を用いる Ley-Griffith 酸化 ⁵⁹⁾によりラクトン 68 を得た.ラクトン 68 の NOESY スペクトルを測定したところ, C-8 位メチンプロトンと C-11 位メチルプロトン間に相関が確認されたことから, シクロペンタン 66 の C-8 位の立体化学を図のように決定した.



Scheme 18. Chemical Conversion of β -Sulfone 66 to Lactone 68

さらに,シクロペンタン 63 の C-8 位の相対配置は, 63 に対し CCl₄ 溶媒中還流下 BPO を作用させ,フェニルスルホニル基を C-3 位から C-1 へ転位させて得られたスルホン 69 と,先に C-8 位の相対配置を決定したシクロペンタン 66 から同反応により同一の化合物が得られたことから,

シクロペンタン 63 の C-8 位は 66 と同じ相対配置を有することを決定した (Scheme 19).



Scheme 19. Chemical Conversions of β -Sulfone 63 and α -Sulfone 66 to Trisubstituted Olefin 69

また, 6-endo 環化体であるシクロヘキサン 67 の相対配置は NOESY スペクトルを測定したと ころ, C-2位ビニルメチンプロトンとC-9位メチレンプロトンおよび C-11 位メチルプロトン間に NOE 相関が確認されたことより以下の様に決定した (Fig. 12).



Fig. 12. Selected NOE Correlations of Cyclohexane 67

本反応の立体選択性の発現は次のように考察した (Fig. 13). 本反応は, エポキシスルホン 62のスルホニル基のα位プロトンが "BuLi により脱プロトン化を受け, スルホニルカルボアニオン 62a あるいは 62bの平衡状態となり, これらのアニオンがエポキシドに対し, 分子内環化しシクロ ペンタン 63 および 66 が生成する反応である. この際, アニオン 62b はエポキシドの側鎖とフェ



Fig. 13. A Plausible Mechanism for the Formation of Cyclopentanes 63 and 66

ニルスルホニル基の間の立体障害により、この平衡はアニオン 62a へと偏っており、Lewis 酸を 用いない entry 1 および 2 では反応温度を室温まで昇温するため平衡がアニオン 62a に完全 に偏り、アニオン 62b 由来のシクロペンタン 66 は生成しない. 一方、最適条件とした entry 5 に おいては、エポキシドの求電子性の向上を目的に Lewis 酸である Me₃Al を添加したため、アニ オン 62a と 62b の平衡が偏りきる前に 5-exo 環化反応が進行し、entry 1 および 2 では確認さ れなかった 3-epi 体であるシクロペンタン 66 が生成したと考察している.

以上の結果により,各段階の反応条件を最適化できたものとし,脱離基としてヨウ素を持つ エポキシヨージド 65を基質とし,改めて one-pot シクロペンタン合成法の検討を行った (Table 3).まずこれまでの検討を元に,分子間アルキル化の最適条件である allyl phenyl sulfone (1.2 equiv.)および "BuLi (2.3 equiv.)より調製したスルホニルカルボアニオンに対し,-78 °C でエポ キシヨージド 65を作用させ,-20 °C に昇温した.TLC により原料の消失を確認した後,再度 -78 °C まで冷却し, Me₃Al (1.1 equiv.)を加え,室温まで昇温した.その結果,エポキシスルホ ン 62を 50%収率,5-exo 環化反応まで進行したシクロペンタン 63を 8%収率,シクロペンタン 66を 4%収率でそれぞれ得た (entry 1). Entry 1 の条件では中間体であるエポキシスルホン 62 が主生成物として得られたことから entry 2 では原料の消失を確認後, "BuLi (1.1 equiv.)を追 加した後に Me₃Al (1.1 equiv.)を加えたところ, 63 および 66 の収率はそれぞれ 38%および 14% に向上した.更なる収率の向上を目的に各試薬の当量を調製し, entry 5 ではシクロペンタン 63 および 66をそれぞれ 66%および 18%収率で得るに至った.また本反応は, entry 6 のように 最初から "BuLi を過剰量加えてしまうと収率が低下する傾向にあることが判明した.以上の結 果より,一段階目の分子間アルキル化に, allyl phenyl sulfone (2.4 equiv.)および "BuLi (2.3



entry	ⁿ BuLi (first)	allyl phenyl	ⁿ BuLi (second)	Me ₃ AI	yield (%)			
entry	(equiv.)	sulfone (equiv.)	(equiv.)	(equiv.)	62	63	66	
1	2.3	1.2	-	1.1	50	8	4	
2	2.3	1.2	1.1	1.1	9	38	14	
3	2.3	1.2	1.1	2.2	-	54	12	
4	2.3	1.2	2.1	2.2	-	59	18	
5	2.3	2.4	2.1	2.2	-	66	18	
6	4.4	1.2	-	2.2	-	55	14	

equiv.)より調製したスルホニルカルボアニオンを用い, 原料の消失後, 二段階目の 5-exo 環化 反応に "BuLi (2.1 equiv.)および Me₃Al (2.2 equiv.)を用いる entry 5 の条件を, 5-exo 型 one-pot シクロペンタン合成法の最適条件として決定した.

また, 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法により得られるシクロペンタンはスルホニル基を 有したままとなるため, 天然物の合成を視野に入れた際, 脱スルホン化における立体制御も重 要な懸案事項である. 合成したシクロペンタン 63 から, 海洋天然物に多く見られる共通部分構 造 ⁶²⁻⁶⁵⁾である, 隣接位に酸素官能基を有するシクロペンタンへの変換についても検討した.

シクロペンタン 63 に CICH₂CH₂CI 溶媒中室温で MOMCI, DIPEA および DMAP を加え, 60 °C に昇温したところ第二級水酸基の MOM 基による保護が進行し MOM エーテルを 99% 収率で得た (Scheme 20). 得られた MOM エーテルに対し, MeOH/THF 混合溶媒中, Na(Hg) を Na₂HPO₄存在下作用させたところ,二重結合の異性化を伴うスルホニル基の還元的除去が 進行し *E*-オレフィン 70 を単一の生成物として 99% 収率で得た.二重結合の幾何異性は NOESY スペクトルを測定したところ,図に示した NOE 相関が確認されたことより決定した. 70 に 対し THF 溶媒中室温で, BH₃·THF を加え, 60 °C に昇温したところ,立体選択的ヒドロホウ素 化が進行し,原料の消失を TLC により確認した後,水酸化ナトリウム水溶液および過酸化水素 により酸化し,アルコール 71 を 87% 収率で得た.本化合物の C-3 位の立体化学は NOESY ス ペクトルを測定したところ図に示した NOE 相関が確認されたことより決定した.また, C-2 位の相 対配置はヒドロホウ素化の立体特異性から決定した.アルコール 71 は四連続した不斉中心を 有するシクロペンタンであり, 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法により得られるスルホニル基 を有するシクロペンタンから共通部分構造へと導く一つの方法を確立した.



Scheme 20. Conversion of Cyclopentane 63 to Cyclopentane 71 Possessing a Common Partial Structure

以上本節では、各段階の反応条件の最適化により、四級不斉炭素を持つシクロペンタンの 新たな合成法として、三置換エポキシドと allyl phenyl sulfone を用いる 5-exo型 one-pot シクロ ペンタン合成法を開発した.また、本章の冒頭で示した海洋天然物に多く存在する共通部分 構造への変換法についても検討した.次節では本反応の更なる展開として、置換基および炭 素鎖長の違いによる反応性および環化形式の変化について述べる.

第二節 拡張型 One-pot シクロアルカン合成法の開発と展開

本節では,前節で開発した三置換エポキシドと allyl phenyl sulfone を用いる 5-exo 型 one-pot シクロペンタン合成法の置換基および炭素鎖長による反応性の影響について述べる. また,海洋天然物に多く見られる共通部分構造である,隣接位に酸素官能基を有するシクロア ルカンの合成法についても述べる.

まず, エポキシドの置換基としてメチル基以外の置換基を持つ基質の合成を行った. 2-bromobut-1-ene および 'BuLiから調製した有機リチウム試薬に対し 3-phenylpropanalのEt₂O 溶液を作用させアルコール 72 とした後, 触媒量の CH₃CH₂CO₂H 存在下 H₃CC(OEt)₃を加え, 140 °C に加熱することで, Johnson-Claisen 転位 ⁴⁹⁾を行いエチルエステル 73 を得た (Scheme 21). 得られたエステル 73 を Et₂O 溶媒中 0 °C で LiAlH₄を作用させエステルの還元を行いア ルコール 74 を三工程収率 8%で得た. アルコール 74 に対し CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で *p*-TsCl お よび DMAP を加え, 室温に昇温することで, トシラートとした後, 続けて CH₂Cl₂ 溶媒中で *m*-CPBA および NaHCO₃を加え, オレフィンのエポキシ化を行い, エポキシトシラート 75 を得た. さらにエポキシトシラート 75 に対し acetone 溶媒中, 室温で NaI および NaHCO₃を加え, 50 °C に昇温し, エポキシヨージド 76 を三工程収率 11% 収率で得た. 本基質は前節で述べた 5-*exo* 型 one-pot シクロペンタン合成法の基質であるエポキシヨージド 65 の置換基がメチル基からエ チル基に置換した化合物である.



Scheme 21. Synthesis of Epoxyiodide 76

また, α-bromostyrene および 'BuLi から調製した有機リチウム試薬に対し 3-phenylpropanal の Et₂O 溶液を作用させアルコール 77 とした後, 触媒量の CH₃CH₂CO₂H 存在下 H₃CC(OEt)₃ を加え, 140 °C に加熱することで, Johnson-Claisen 転位を行いエチルエステル 78 を得た (Scheme 22). 得られたエステル 78 を Et₂O 溶媒中 0 °C で LiAlH₄ を作用させエステルの還元 を行いアルコール 79 を三工程収率 8%で得た. アルコール 79 に対し CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で

p-TsCl および DMAP を加え, 室温に昇温することで, トシラートとした後, 続けて CH₂Cl₂ 溶媒 中 0 °C で *m*-CPBA および NaHCO₃を加え室温に昇温し, オレフィンのエポキシ化を行い, エ ポキシトシラート 80 を得た. さらにエポキシトシラート 80 に対し acetone 溶媒中, 室温で NaI お よび NaHCO₃を加え, 50 °C に昇温し, エポキショージド 81 を三工程収率 83%収率で得た. 本 基質は前節で述べた 5-*exo* 型 one-pot シクロペンタン合成法の基質であるエポキショージド 65 の置換基がメチル基からフェニル基に置換した化合物である. なお, エポキショージド 76 および 81 の合成は最適化を行っておらず, 収率は未だ改善の余地がある.



Scheme 22. Synthesis of Epoxyiodide 81

上記の合成により得られたエポキショージド 76 および 81 を用いて、5-exo 型 one-pot シクロ ペンタン合成法を試みた (Scheme 23). Allyl phenyl sulfone (3.1 equiv.)および "BuLi (3.0 equiv.)より調製したスルホニルカルボアニオンに対し、-78 °C でエポキショージド 76 を作用させ、 -20 °C に昇温した. TLC により原料の消失を確認した後、一度-78 °C まで冷却し、"BuLi (2.7 equiv.)および Me₃Al (2.9 equiv.)を加え、室温まで昇温したところ、シクロペンタン 82 を単 一の生成物として 38%収率で得た. シクロペンタン 82 の立体化学は、NOESY スペクトルの測 定により図に示した NOE 相関が確認されたことにより決定した.



Scheme 23. One-pot Synthesis of Cyclopentane 82

また, allyl phenyl sulfone (2.4 equiv.)および "BuLi (2.3 equiv.)より調製したスルホニルカル ボアニオンに対し, -78 °C でエポキショージド 81 を作用させ, -20 °C に昇温した (Scheme 24). TLC により原料の消失を確認した後, 一度-78 °C まで冷却し, "BuLi (2.1 equiv.)および Me₃Al (2.2 equiv.)を加え, 室温まで昇温したところ, 中間体であるエポキシスルホンが分解する のみであり、シクロペンタン83は得られなかった.





以上の結果より、本反応は基質の立体障害の影響を大きく受ける反応であり、現在のところ メチル基以外の置換基を有するエポキシドに対しては十分な収率で環化体を得ることは困難で あり、適切な Lewis 酸の選択による更なる収率の改善は今後の課題である.

次に炭素鎖長による反応性の影響について検討することとし,まず初めに Fig. 10 における n = 0 の基質の合成を行った. 3-Phenylpropanal から既知の二工程 $^{67)}$ で合成したアルコール 84 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で *m*-CPBA および NaHCO₃を加え,オレフィンのエポキシ化を行 い,エポキシアルコール 85 を得た (Scheme 25). 得られたエポキシアルコール 85 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で I₂, Ph₃P, imidazole および 2-methylbut-2-ene を作用させ,第一級水 酸基のヨウ素化を行いエポキシヨージド 86 を二工程収率 49%で得た.





次に Fig. 10 における n = 1 の基質の合成を行った. アルコール 84 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中 室温で 4ÅMS 存在下, NMO および TPAP を用いる Ley-Griffith 酸化によりα,β-不飽和アルデ ヒド 87 を得, さらに Wittig 反応を行うことにより一炭素増炭を行いジエン 88 を二工程収率 27% で得た (Scheme 26). ジエン 88 に THF 溶媒中 0 °C で別途調製した Cy₂BH を作用させ, 位 置選択的ヒドロホウ素化を行い, TLC により原料の消失を確認後, 3.0 M NaOHaq.および 30% H₂O₂aq.により酸化し, アルコール 89 を 96% 収率で得た. アルコール 89 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中



Scheme 26. Synthesis of Epoxyiodide 90

0°C で *p*-TsCl および DMAP を加え, 室温に昇温することで, トシラートとした後, CH₂Cl₂ 溶媒 中 0°C で *m*-CPBA および NaHCO₃を加え室温に昇温し, オレフィンのエポキシ化を行い, エ ポキシトシラートを得た. さらに得られたエポキシトシラートに対し acetone 溶媒中, NaI および NaHCO₃を加え, エポキショージド 90 を三工程収率 48% 収率で得た. なお, エポキショージド 86 および 90 の合成は最適化を行っておらず, 収率は未だ改善の余地がある.

上記の合成により得られたエポキショージド 86 および 90 に対し,前節で述べた 5-exo 型 one-potシクロペンタン合成法と同様の反応条件を付すことで,それぞれシクロプロパンおよびシ クロブタンが合成できると考えた.まず,エポキショージド 86 を用いる one-pot シクロプロパン合 成を試みた. Allyl phenyl sulfone (2.2 equiv.)および "BuLi (2.1 equiv.)より調製したスルホニ ルカルボアニオンに対し, -78 °C でエポキショージド 86 を作用させ, -20 °C に昇温した (Scheme 27). TLC により原料の消失を確認した後,再度-78 °C まで冷却し, "BuLi (1.1 equiv.)を作用させ, -20 °C に昇温したところ, Lewis 酸の添加無しで 3-exo 環化反応が進行し, シクロプロパン 91 を単一の生成物として 91%収率で得た.シクロプロパン 91 の立体化学は, NOESY スペクトルの測定により図に示した NOE 相関が確認されたことにより決定した.



Scheme 27. One-pot Synthesis of Cyclopropane 91

次に, エポキショージド 90 を用いる one-pot シクロブタン合成を試みた. Allyl phenyl sulfone (2.1 equiv.)および "BuLi (2.05 equiv.)より調製したスルホニルカルボアニオンに対し, -78 °C で エポキショージド 90 を作用させ, -20 °C に昇温した (Scheme 28). TLC により原料の消失を確 認した後, 再度-78 °C まで冷却し, "BuLi (1.5 equiv.)および Me₃Al (1.1 equiv.)を加えたとこ ろ, 驚くべきことに予想した 4-*exo* 環化体 93 ではなく, 5-*endo* 環化体 92 を単一の生成物とし て 95% 収率で得た. 92 の立体化学は, NOESY スペクトルの測定により図に示した NOE 相関が 確認されたことにより決定した.



Scheme 28. One-pot Synthesis of Cyclopentane 92

二置換エポキシドを用いる従来の one-pot シクロアルカン合成法においては n = 1の基質を

用いた場合でも 5-endo 環化反応に対し 4-exo 環化反応が優先して進行し, シクロブタンのみが生成していたことに対し, 三置換エポキシドを用いた本拡張法においては 4-exo 環化反応に対して 5-endo 環化反応が優先して進行し, 環の内部に第三級水酸基を有するシクロペンタンが生成したことは新たな知見であり, 拡張型 one-pot シクロアルカン合成法のさらなる有用性を示す結果であるといえる.

以上本節では、三置換エポキシドと allyl phenyl sulfone を用いる 5-exo 型 one-pot シクロペンタン合成法における置換基および炭素鎖長の違いによる反応性および環化形式の変化について検討した. その結果、メチル基以外の置換基については良好な収率で生成物を得ることができず、今後の課題である. また、炭素鎖長が n = 0 のエポキショージドを基質とする、3-exo 環化反応を含む one-pot シクロプロパン合成法は Lewis 酸の添加無しで進行することを明らかにした. さらに、三置換エポキシドを用いる反応の特徴として、炭素鎖長が n = 1 のエポキショージドを基質として反応を行うと、4-exo 環化反応より 5-endo 環化反応が優先して進行することを新たに発見した.

海洋生物由来の天然物には、5-endo型one-potシクロペンタン合成法により得られる部分構造を有する化合物が存在する (Fig. 14). Scabrolide BはSinularia属の軟体サンゴから単離された四環性ノルジテルペノイドである.⁶⁸⁾本化合物は同時に単離された yonarolide を除いて例のない yonarane 骨格 (tricyclo[7,5,0,0^{3,7}]tetradecane)を有する化合物である.また、 Chabrolol Cは軟体サンゴ Nephthea chabroliより単離されたトリノルジテルペノイドである.⁶⁹⁾本化合物の 5-10-3 員環を含む炭素骨格は本化合物以外にはこれまでに報告がない.さらにジテルペンから炭素数が 3 つも減少していることから特異な生合成経路により生産されていることが示唆されている.このように 5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法において合成可能である共通部分構造 XIX は数こそ少ないものの、希少な海洋天然物に含まれることのある部分構造であり、その合成法の確立は重要な課題である.



Fig. 14. Marine Natural Products Possessing a Common Partial Structure XIX

次章以降は、本章において開発した拡張型 one-pot シクロアルカン合成法を用いた海洋天 然物の全合成研究を行う (Fig. 15). 第三章では、第一節で述べた 5-exo 型 one-pot シクロペ ンタン合成法を用いた海産ノルジテルペノイド xestenone の全合成について述べ、第四章では、 第二節で新たに発見した、5-endo 型 one-pot シクロペンタン合成法を用いた海産セスキテルペ ノイド sinularianin B の全合成について述べる.



Fig. 15. Structures of Xestenone and Sinularianin B

第三章 海産ノルジテルペノイド Xestenone の全合成研究

本章では,海産ノルジテルペノイド xestenone の初の全合成及び絶対配置の決定について 述べる.第一節では,第二章で開発した 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法による四級不 斉炭素を含むシクロペンタンフラグメントの合成について述べ,第二節では,側鎖フラグメントの 立体選択的合成およびフラグメントとのカップリングの検討について述べる.第三節では, xestenone の全合成および絶対配置の決定について述べる.



Fig. 16. Structures of Xestenone and Secoxestenone

Xestenone は、1988年にAndersen らによりカナダ ブリティッシュ・コロンビア州沿岸で採集された海綿 Xestospongia vanilla から単離・構造決定された diquinane 骨格を有する海産ノルジテルペノイドである (Fig. 16).⁷⁰⁾ また、secoxestenone は同種の海綿から単離されたジケトン構造を有するノルジテルペノイドである。Andersen らは secoxestenone を xestenone の生合成前駆体であるとしており、実際に secoxestenone に塩基処理による分子内アルドール反応を行い、微量ではあるが xestenone を得ている。Xestenone は bicyclo[3.3.0]octane 上に 2 つのメチル基と側鎖まで繋がる共役エノンを有する。本化合物の平面構造は、赤外分光法、質量分析法および核磁気共鳴分光法により決定されている。また、立体化学については C-3 位および C-7 位の相対配置が cis 配置であることが NOE 実験により確認されているのみであり、C-12 位の相対配置および本化合物の絶対配置は未決定である。これまでに xestenone の生物活性に関する報告は無いが、特異な共役ジェノン構造を持つことから何らかの生物活性が期待されている。

Xestenone は上図右に示した, 第二章で述べた 5-exo 型 one-pot シクロペンタン合成法にて 構築が可能な共通部分構造である, 隣接位に酸素官能基を有し, 且つ核間に四級不斉炭素 を含むシクロアルカン XVIII を有する. そこで著者は本法を用いた xestenone の全合成および 絶対配置の決定を目指し研究を行った.

著者は xestenone の合成を行うにあたり, 立体化学が C-3 位および C-7 位の相対配置のみ しか決定されていないことから, Andersen が論文で描いた構造式から(3*S*,7*S*,12*R*)-xestenone (94)を合成目標として設定し, 合成計画を立案した. 本合成計画は立体異性体の合成も考慮 したものであり, シクロペンタンフラグメントと側鎖フラグメントをそれぞれ立体選択的に合成し, 最後にカップリングする収束的合成法を基本計画とすることで, C-3 位, C-7 位および C-12 位 に関する全ての立体異性体が合成可能である.また,本化合物の比旋光度は $[\alpha]_D$ 0 (c 1.00, MeOH)という報告があり,比旋光度での絶対配置の決定は不可能であるが,円偏光二色性 (CD)スペクトルにおいて,323 nm に正のコットン効果,258 nm に負のコットン効果が観測される ことが報告されていることから,このパターンを比較することで絶対配置を決定できると考えた.

標的化合物である(3*S*,7*S*,12*R*)-xestenone (94)は, (3*R*,7*S*,12*R*)-secoxestenone (95)から分 子内アルドール縮合により合成できると考えた (Fig. 17). (3*R*,7*S*,12*R*)-secoxestenone (95)は, ジオール E の酸化により得ることとし, ジオール E は, シクロペンタンフラグメントに相当するエポ キシド F および側鎖フラグメントに相当するビニルヨージド I との C-9 位/C-10 位間でのカップリ ングにより得ることとした. エポキシド F は, シクロペンタン G の脱スルホニル化に続く C-2 位への 水酸基の導入, さらにエポキシドの構築により合成可能であると考え, C-7 位に四級不斉炭素 を含むシクロペンタン G は, エポキシヨージド H に対し, allyl phenyl sulfone および Lewis 酸を 用いた 5-*exo*型 one-pot シクロペンタン合成法を適用することで得ることとした. エポキシヨージド H は, ゲラニオールから既知の方法⁷¹⁾で合成可能であるアルコール 96 から Sharpless 不斉エ ポキシ化反応³⁴⁾を用いることにより, 立体選択的に合成できると考えた. また, 側鎖フラグメント であるビニルヨージド I は, 1-bromo-3-methylbut-2-ene と 2-propyn-1-ol から Sharpless 不斉エ ポキシ化反応を含む既知の方法⁷²⁾にて立体選択的に得られるプロパルギルアルコール 97 から メチル基とヨウ素を一挙に導入することで得ることとした.



Fig. 17. Retrosynthetic Analysis of Xestenone (94)

第一節 5-Exo 型 One-pot シクロペンタン合成法によるシクロペンタンフラグメントの 合成

本節では, 合成計画に従い 5-*exo*型 one-pot シクロペンタン合成法によるシクロペンタン G の 合成およびシクロペンタンフラグメント F の合成について述べる.

Geraniol から既知の工程⁷¹⁾で合成可能であるアルコール 96 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で pyridine および *p*-TsCl を作用させトシラート 98 を 90% 収率で得た後, MeOH 溶媒中で K₂CO₃を作用させることにより Ac 基を除去し, アリルアルコール 99 を 94% 収率で得た (Scheme 29). アリルアルコール 99 に対し L-(+)-DIPT を用いた Sharpless 不斉エポキシ化反応³¹⁾を行い, 光学活性なエポキシアルコールとした後, acetone 溶媒中で NaI および NaHCO₃ を作用させヨ ウ素化を行い, エポキシヨージド 100 を二工程収率 90% で得た. また, Sharpless 不斉エポキシ 化反応により得られたエポキシアルコールの光学純度は, Chirabite-AR を用いて決定した.⁷³⁾

Chirabite-AR は依馬らにより開発された大環状化合物であり、その空孔は水素結合ドナー 部位と水素結合アクセプター部位が存在する (Fig. 18). その空孔内にゲスト分子を取り込む 際、不斉源である BINOL の強い磁気異方性効果を受け、エナンチオマー間でも大きくケミカル シフトを移動させることができるキラルシフト試薬である. その測定法は極めて簡便であり、NMR 試料管中で Chirabite-AR を測定対象試料の CDCl₃ 溶液に混合し、NMR を測定するだけで エナンチオマー間のケミカルシフト値が異なるスペクトルを得ることが可能である.



Fig. 18. Structure of Chirabite-AR

まず,別途調製したラセミ体のエポキシアルコールを 60 mol%の Chirabite-AR と混合し ¹H-NMR を測定し, C-8 位プロトンのピークが良好な分離を示すことを確認した後,光学活性体 として合成したエポキシアルコールを同様に 60 mol%の Chirabite-AR と混合し ¹H-NMR を測 定した.その結果,望む立体化学を有するエポキシアルコール由来のピーク及びエナンチオマ ーに由来するピークの積分比が 34:1となり,これより光学純度を 94%ee と算出した.次にエポ キシヨージド 100 に対し CH₂Cl₂ 溶媒中 0 ℃ で Et₃N および DMAP 存在下, TBSCl を作用さ せ,合成計画の 5-*exo*型 one-pot シクロペンタン合成の反応基質である H に相当するエポキシ ヨージド 101 を 95% 収率で得た.



Scheme 29. Synthesis of Epoxyiodide 101

脱離基としてヨウ素を有するエポキシヨージド 101 が得られたので、第二章にて述べた 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法を適用した.まず、allyl phenyl sulfone (2.3 equiv.)の THF 溶液に-78 °C で "BuLi (2.2 equiv.)を加え、0 °C に昇温することで allyl phenyl sulfone 由来のスルホニルカルボアニオンが発生し、溶液が黄色へと変化した (Scheme 30).この黄色溶液を -78 °C へと冷却した後エポキシヨージド 101 の THF 溶液を加え、反応温度を-20 °C に昇温し、 TLC にて原料の消失を確認した.その後再び-78 °C に冷却し、"BuLi (1.2 equiv.)を加え、反応温度を-20 °C に昇温することでアニオンを再発生させると反応溶液は橙色へと変化した.この橙色溶液を-78 °C に冷却し、Me₃Al を作用させたところ、反応溶液は橙色へと変化した.この橙色溶液を-78 °C に冷却し、Me₃Al を作用させたところ、豆応溶液は赤色へと変化し、TLC にて反応の進行を確認した後、1.0 M HClaq.にて後処理を行ったところ、望む立体化学を有するスルホニルシクロペンタン 102 が単一の生成物として 98%収率で得られた.得られたスルホニルシクロペンタン 102 の C-3 位および C-7 位の相対配置は、その NOESY スペクトルより決定した.すなわち、102 の NOESY スペクトルでは C-2 位のメチンプロトンと C-17 位のメチルプロトン 間に NOE 相関が観測されたことからビニル基とメチル基は *cis* 配置であり、C-3 位および C-7 位の相対配置を図のように決定した.



Scheme 30. One-pot Synthesis of α-Sulfonylcyclopentane 102

本反応の立体選択性の発現については次のように考察している (Fig. 19). Allyl phenyl sulfone 由来のアニオンとエポキショージド 101 のアルキル化により生じるエポキシスルホン 103 は系内の塩基により再度α位の脱プロトン化を受け,さらに Me₃Al の添加によりスルホニルカル ボアニオン 103a および 103b が生じる. このときアニオン 103a および 103b の間には平衡が存 在するが, アニオン 103b はエポキシドの側鎖部位とフェニルスルホニル基との間に大きな立体 障害が存在するため、この平衡はアニオン 103a へと大きく偏っており, その結果α-スルホニル シクロペンタン 102 が選択的に生成したものと考えられる.



Fig. 19. A Plausible Mechanism for the Formation of α -Sulfonylcyclopentane **102**

α-スルホニルシクロペンタン 102 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中 0°C で 2,6-lutidine および TBSOTf を作用させ第二級水酸基の保護を行い, ビスシリルエーテルを定量的に得た後, MeOH 溶媒 中, Na₂HPO₄ および Na(Hg)を作用させたところ, 二重結合の異性化を伴う脱スルホン化が進 行しオレフィン 105 を単一生成物として得た (Scheme 31). 得られたオレフィン 105 の二重結合 の幾何異性は, その NOESY スペクトルより決定した. すなわち, 105 の NOESY スペクトルでは C-2 位オレフィンメチンプロトンと C-17 位メチルプロトン, C-2 位オレフィンメチンプロトンと C-9 位 メチレンプロトン間にそれぞれ NOE 相関が観測されたことから C-2 位の二重結合を E 配置と決 定した.



Scheme 31. Synthesis of E-olefin 105 and Selected NOE Correlations of 105

E-オレフィン 105 に対し,カテコールボランを用いたビドロホウ素化-酸化を行ったところ立体 選択的なビドロキシ基の導入が進行し,さらに第二級水酸基の TBS 基が脱保護されたジオー ル 106 および,同時に第一級水酸基の TBS 基まで脱保護されたトリオール 106a が得られた (Scheme 32). この際立体異性体は得られなかった. ジオール 106 の C-2 位および C-3 位の相 対配置は、NOESY スペクトルより決定した. すなわち、C-2 位メチンプロトンとC-8 位メチンプロトン, C-3 位メチンプロトンとC-17 位メチルプロトン間にそれぞれ NOE 相関が観測されたことから C-3 位および C-7 位は *cis* 配置であり、ヒドロホウ素化反応の立体選択性からC-2 位は S 配置 であると決定した.



Scheme 32. Hydroboration of E-olefin 105 and Selected NOE Correlations of 106

本反応における立体選択性の発現は次のように考察した (Fig. 20). すなわちオレフィン 105 にカテコールボランが接近する際, 化合物下面には 2 つの TBS 基を有する側鎖部が存在する ため, 立体障害の小さい化合物の上面からヒドロホウ素化が立体選択的に進行し, C-3 位および C-7 位が cis 配置である望む立体化学を有する付加体が選択的に生成したものと考えている.



実際の合成では、ジオール 106 およびトリオール 106a を分離することなく acetone 溶媒中で *p*-TsOH·H₂O を作用させ二工程収率 95%でアセトニド 107 へと変換した (Scheme 33). 得られ たアセトニド 107 に対し、CH₂Cl₂ 溶媒中還流下で PPTS 存在下、MPM-TCAI⁴³⁾を作用させ、 第二級水酸基を MPM 基により保護し、MPM エーテルを 94%収率で得た後、80% AcOHaq. 中 35 °C に加温することでアセトニドの脱保護を行いジオール 108 を 77%収率で得た. 得られ たジオール 108 は CH₂Cl₂ 溶媒中 0 °C で DABCO 存在下 *p*-TsCl を作用させ第一級水酸基を トシル化し,トシラートを 94% 収率で得た後, MeOH 溶媒中 0 °C で K₂CO₃ を作用させることで, エポキシド 109 を 88% 収率で得た.エポキシド 109 は合成計画のシクロペンタンフラグメント F に相当する化合物である.



Scheme 33. Synthesis of Epoxide 109

以上,本節では xestenone の収束的合成法におけるシクロペンタンフラグメントに相当するエ ポキシド 109 の立体選択的合成法について述べた.本合成法では,アリルアルコール 99 に対 する Sharpless 不斉エポキシ化反応により導入した不斉中心をもとに全ての立体化学を構築し ているため,容易にエナンチオマーの合成が可能である.次節では側鎖フラグメントに相当する ビニルヨージド I の合成と C-9 位/C-10 位間でのカップリングについて述べる.

第二節 側鎖フラグメントの合成と Xestenone 基本骨格の構築

本節では,合成計画に従い側鎖フラグメントであるビニルヨージドIの合成および第一節にて 合成したシクロペンタンフラグメントであるエポキシド109とのカップリングによる xestenoneの基本 骨格の構築について述べる.

側鎖フラグメントは 1-bromo-3-methylbut-2-ene と2-propyn-1-ol から既知の方法⁷²⁾で合成し た光学活性なプロパルギルアルコール 110 (93%ee)を用いて合成した. プロパルギルアルコー ル 110 の DMF 溶液に imidazole および TBSCl を作用させシリルエーテル 111 を 97% 収率で 得た (Scheme 34). シリルエーテル 111 に対し THF/HMPA 混合溶媒中, CuCN, "BuLi および "Bu₃SnH から調製した(tributylstannyl)butylcuprate⁷⁴⁾を作用させた後, MeI および I₂を加えた ところ, 側鎖フラグメントI に相当するビニルヨージド 112 が 48% 収率で得られた.



Scheme 34. Synthesis of Vinyliodide 112

両フラグメントを合成したので C-9 位/C-10 位間でのカップリングを検討した.まず,エポキシド 109 とビニルヨージド 112 のカップリングには Castro らの方法⁷⁵⁾を用いた.すなわち,ビニルヨー ジド 112 に対し Et₂O 溶媒中-78 °C で 'BuLi, CuCN を作用させシアノクプラートとした後, BF₃·OEt₂存在下,エポキシド 109 を加えた (Scheme 35).しかし,エポキシド 109,ビニルヨージ ド 112 がともに分解し,カップリングの進行したホモアリルアルコール 113 の生成は確認できなか った.



Scheme 35. Attempt to Construct a C-9/C-10 Bond Using Castro's Alkylation

次に, カップリングに用いる側鎖フラグメントをビニルヨージド112からシリルエーテル111とし, Nguyenらの方法⁷⁶⁾に従い反応を行った. すなわち, シリルエーテル111に対しTHF/HMPA 混 合溶媒中, −78 °C で CuI, "BuLi および "Bu₃SnH から調製した(tributylstannyl)butylcuprate を作用させた後, MeI を加え, 次に "BuLi によるトランスメタル化の後, エポキシド 109 を加えた (Scheme 36). しかし, シリルエーテル 111 が分解し, エポキシド 109 を回収するのみであり, 望む ホモアリルアルコール 113 は得られなかった. 本反応条件は前述のシリルエーテル 111 からビニ ルヨージド 112 を得た反応と、ビニルスズ化合物の生成までは同様の過程を経るはずである. したがって、基質の分解の原因はビニルスズからビニルリチウムへのトランスメタル化の段階にあることが予想された. そこでビニルスズからビニルリチウムへの変換と比較し、より低温で進行するトランスメタル化として、ビニルマグネシウムからビニルリチウムへの金属交換を狙い、MeMgBr および CuBr・Me₂S を用いる Avery らの方法⁷⁷⁾に従い反応を試みたが、本反応条件ではカップリングの前段階であるシリルエーテル 111 へのメチル基の導入の段階で反応が進行せず、カップ



Scheme 36. Attempt to Construct a C-9/C-10 Bond Using Nguyen's Alkylation and Avery's Alkylation また, 側鎖伸長の足がかりとしてエポキシド 109 に対し, vinylmagnesium chloride および CuI から調製した (vinyl)₂CuMgBrを用いてアルキル化を試みたが, 原料であるエポキシド 109 を回 収するのみであり, 望む反応は進行しなかった (Scheme 37).



Scheme 37. Attempt to Introduce a Two Carbon Unit

以上の結果より, C-9 位/C-10 位間でのカップリングの進行を妨げる主な原因は二つ考えら れた. 一つは側鎖フラグメントの求核試薬への変換が困難であること,もう一つはシクロペンタン フラグメントであるエポキシド 109 の求電子性が低いことである. そこで,これらの問題を回避する ために,カップリングを行う位置をこれまでの C-9 位/C-10 位間から C-8 位/C-9 位間,もしくは C-10 位/C-11 位間へと変更しカップリングを検討することとし,まずシクロペンタンフラグメントの 求電子性の向上を目的にシクロペンタンフラグメントをアルデヒド J とする, C-8 位/C-9 位間での カップリングについて検討を行った (Fig. 21).



Fig. 21. Trial for the Connection between C-8 and C-9

まず,シクロペンタンフラグメントの合成は第一節にて述べた合成中間体であるジオール 108 に対し MeOH/H₂O 混合溶媒中, NaIO₄ により,ジオールの酸化的開裂を行い,シクロペンタン フラグメント J に相当するアルデヒド 115 を 95% 収率で得た (Scheme 38).



Scheme 38. Synthesis of Aldehyde 115

また,側鎖フラグメントについては,前述のビニルヨージド 112 に対し,THF 溶媒中-78 °C で "BuLi を作用させハロゲン-リチウム交換の後,ClCO₂Et を加え,反応温度を室温へと昇温し, α,β-不飽和エステルを 75%収率で得た (Scheme 39).得られた不飽和エステルに対し,Et₂O 溶媒中-78 °C で DIBAH を作用させ,0 °C へ昇温することでエステルの還元を行い,アリルア ルコール 116 を 87%収率で得た.アリルアルコール 116 に対し,CH₂Cl₂ 溶媒中-50 °C で Et₃N 存在下,MsCl を作用させメシル化を行い,原料の消失を TLC にて確認した後,LiBr の THF 溶液を加え,0 °C まで昇温したところ,臭素化が進行し側鎖フラグメントK に相当するアリルブ ロミド 117 を 82%収率で得た.





両フラグメントが合成されたので, アルデヒド 115 およびアリルブロミド 117 のカップリングを検 討した. アリルブロミド 117 の THF 溶液に対し-78 °C で,塩基として LiHMDS, "BuLi および LDA をそれぞれ作用させたが,どの場合もハロゲン-リチウム交換が進行すると同時に,δ位の シロキシ基の脱離が起こり,主生成物としてジエン 118 の生成が確認された (Scheme 40). そこ で,アリルブロミド 117 とアルデヒド 115 を予め混合して THF 溶液としたものに対し, Zn を作用さ せる Bieber らの方法 ⁸¹⁾を試みたが, アリルブロミド 117 が分解するのみであった.



Scheme 40. Attempt to Halogen-Lithium Exchange

以上,シクロペンタンフラグメントの反応性向上を目的に C-8 位/C-9 位間でのカップリングを 試みたが,側鎖フラグメントであるアリルブロミド 117 はハロゲンーリチウム交換に対しる位のシロキ シ基の脱離が進行するために求核試薬への変換が困難であった.そこで,側鎖フラグメントの 安定性の向上を目的とし, Horner-Wadsworth-Emmons 反応⁴⁶⁻⁴⁸⁾を用いる C-10 位/C-11 位間 でのカップリングについて検討を行った (Fig. 22).



Fig. 22. Trial for the Connection between C-10 and C-11

シクロペンタンフラグメントの合成は第一節にて述べた合成中間体であるアセトニド 107 に対 し THF/H₂O 混合溶媒中 45 °C で HIO₄·2H₂O を作用させたところ, アセトニドの脱保護, 1,2-ジ オールの酸化的開裂, ヘミアセタール形成が一挙に進行した (Scheme 41). 得られたヘミアセ タールは不安定であったため, 単離することなく Et₂O 溶媒中-78 °C で allylmagnesium bromide を作用させた後, 0 °C に昇温したところホモアリルアルコール 119a および 119b がそれ ぞれ二工程収率 50%, 36% で得られた. なお, これらのジアステレオマーはシリカゲルカラムクロ マトグラフィーで容易に分離可能であった.



Scheme 41. Synthesis of Homoallylalcohols 119a and 119b

ジオール 119a および 119b の C-8 位水酸基の立体配置は、それらをテトラヒドロフラン 120a および 120b へと誘導し決定した. すなわち、ジオール 119a および 119b に対し、それぞれ CH₂Cl₂溶媒中で、DMAP、Et₃N 存在下 *p*-TsCl を作用させたところ、C-2 位の水酸基のトシル 化と同時に C-8 位水酸基からの分子内 S_N2 反応が進行し、テトラヒドロフラン 120a および 120b が得られた (Scheme 42). これらの NOESY スペクトルを測定したところ、テトラヒドロフラン 120a は C-1 位メチルプロトンと C-4 位メチレンプロトン、C-3 位メチンプロトンと C-17 位メチルプロトン、C-9 位メチレンプロトンと C-17 位メチルプロトン 間にそれぞれ NOE 相関が観測されたことから C-2 位および C-8 位の側鎖は *trans* 配置であり、ジオール 119a の C-8 位の立体配置は R 配置であることが確認された. また、テトラヒドロフラン 120b は C-1 位メチルプロトンと C-4 位メチレ

ンプロトン, C-2 位メチンプロトンとC-3 位メチンプロトン, C-2 位メチンプロトンとC-8 位メチンプロトン, C-3 位メチンプロトンとC-17 位メチルプロトン, C-8 位メチンプロトンとC-17 位メチルプロトン間にそれぞれ NOE 相関が観測されたことからC-2 位およびC-8 位の側鎖は cis 配置であり, ジオール 119b の C-8 位の立体配置はS配置であることが確認された.



Scheme 42. Chemical Conversion of Diols 119a and 119b into Tetrahydrofurans 120a and 120b

ジオール 119a および 119b の C-8 位水酸基は後に酸化してケトンとするため、どちらも後の 合成に用いることが可能であると考えられたが、実際に先の工程に進んだところジオール 119b からの反応では C-8 位の立体化学の何らかの影響により後の工程の収率が低下することが判 明したため、この段階でジオール 119a への変換について検討した.ジオール 119b に対し、 DMF 溶媒中で imidazole 存在下、TBDPSCI を作用させ、C-2 位水酸基を選択的に TBDPS 基で保護した後、得られたシリルエーテルをCH₃CN溶媒中、IBXを加え還流し、C-8 位水酸基 を酸化しケトンを得た (Scheme 43). 得られたケトンの MeOH 溶液に NaBH₄を加え還流したと ころ、第二級アルコールをC-8 位に関する5:1のジアステレオマー混合物として得たが、この時 点での分離は困難であったので、この混合物を分離することなく THF 溶媒中 40 °C で、TBAF を作用させ C-2 位水酸基の TBDPS 基を脱保護し、119a および 119b をジアステレオマー混合 物として、四工程収率 83%で得た. これらをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することで、 ジオール 119b をジオール 119a へ変換することができた.



Scheme 43. Inversion of Configuration at C-8

次に,合成計画に従い,ジオール 119a に対し,末端二重結合の酸化的開裂を行い,シクロ ペンタンフラグメントに相当するアルデヒド M への変換を行った. すなわち, アルコール 119a に 対し CH₂Cl₂ 溶媒中 0°C で 2,6-lutidine 存在下, TBSOTf を作用させ C-2 位および C-8 位水 酸基をTBS 基にて保護し、ビスシリルエーテル 121 を 99% 収率で得た (Scheme 44). 得られた ビスシリルエーテル121に対し、オゾン酸化を行った.本反応では、中間体であるオゾニドが、精 製後,重クロロホルム溶媒中で NMR 測定を行うことが可能であるほどに安定であり, Me2S を用 いる還元処理では反応は全く進行せず,条件検討の結果, MeOH 溶媒中, AcOH, Zn および KIを用いる還元条件でアルデヒド 122 を定量的に得ることができた.



Scheme 44. Synthesis of Aldehyde 122

シクロペンタンフラグメントに相当するアルデヒド 122 が合成できたので,合成計画に従い,既 知の方法⁷⁹⁾に従い別途合成したホスホナート **123** を用いた Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反応⁴⁶⁻⁴⁸⁾による側鎖フラグメントとの結合を検討した (Table 4). Entry 1 では塩基として DBU, 添加剤として LiCl を用いて反応を行ったが, 望む HWE 反応は進行せず, アルデヒド 122 の C-9 位プロトンの脱プロトン化による E1cB 反応が進行したα,β-不飽和アルデヒド 125 が 生成するのみであった.この結果より、本反応ではアミンのような弱い塩基を用いると良い結果 が得られないことが示唆された. そこで entry 2 では塩基に NaH, 溶媒に DME を用いたところ, 反応温度が室温では反応は全く進行しなかったため、徐々に昇温し、最終的に還流したところ、 反応は進行したものの,望む生成物であるα,β-不飽和ケトン 124 は得られず,124 からさらに C-9 位の脱プロトン化により C-8 位のシロキシ基が脱離したα,β,γ,δ-不飽和ケトン 126 が得られ るのみであった. これはカウンターカチオンとして存在するナトリウムイオンがカルボニル 基を活 性化しないため, HWE 反応の反応速度が, 望むカップリング体であるα, β-不飽和ケトン 124 か らの脱離反応より遅くなり、結果的に脱離体であるα,β,γ,δ-不飽和ケトン 126 のみが得られたも のと考えられた. そこで entry 3 では塩基として "BuLi を用いたところ, 予想通り HWE 反応は室 温で円滑に進行し, α,β-不飽和ケトン 124 を 49% 収率で得, 原料であるアルデヒド 122 を 18% 収率で回収した.このとき生成物からの過剰の脱離反応は確認されなかった. Entry 4 では収 率の向上を目的とし HMPA の添加を行ったが, アルデヒド 122 のシロキシ基の脱離が促進され るのみであり,カップリング体は得られなかった. 著者らは entry 3 の反応条件を基に種々検討 を行ったがこれ以上の結果を得るには至らなかった.



Table 4. Attempt to Construct a C-10/C-11 bond via Horner-Wadsworth-Emmons Reaction

以上,本節ではシクロペンタンフラグメントおよび側鎖フラグメントのカップリングによる, xestenoneの炭素骨格の構築について述べた.検討の結果,アルデヒド122およびホスホナート 123を用いた C-10位/C-11位間での HWE 反応により, xestenoneの全ての炭素を備えたα,β-不飽和ケトン 124 を得ることができた.しかし当初の予定とは異なり,側鎖フラグメントに立体選 択的に導入しておくはずであった C-12位水酸基をケトンとして合成したため, C-12位のカルボ ニル基の還元を行う必要がある.次節では xestenoneの全合成と天然物の絶対配置の決定に ついて述べる.

第三節 Xestenone の全合成と絶対配置の決定

本節では, 第二節で合成したα,β-不飽和ケトン **124** からの xestenone の全合成と天然物との 比較による絶対配置の決定について述べる.

第二節で合成したα,β-不飽和ケトン 124 に対し MeOH 溶媒中で, CeCl₃·7H₂O 存在下, NaBH₄を作用させ Luche 還元⁸⁰⁾を行い, C-12 位ケトンの 1,2-還元を行いアリルアルコール 127 を99%収率,1:1のジアステレオマー混合物として得た (Scheme 45).本還元反応においては 立体選択的な還元について種々検討を行ったが,124の C-12 位カルボニル基は他の不斉炭 素から離れているため,満足のいく立体選択性を得ることは困難であった.また,本ジアステレ オマー混合物は分離が困難であったため混合物のまま合成を進めた後に分離を行うこととした. アリルアルコール 127 に対し pyridine 溶媒中で, TrCl および DMAP を加え還流し, C-12 位水 酸基を Tr 基で保護した.次に,得られたトリチルエーテルを DMF 溶媒中 65 °C で,TBAF を 作用させ C-2 位および C-8 位水酸基の TBS 基を脱保護し,ジオールを二工程定量的収率で 得た.得られたジオールを TFAA, DMSO を活性種の調製に用いる Swern 酸化⁴⁵⁾に付すこと で C-2 位および C-8 位水酸基の酸化を行い,ジケトン 128 を 95%収率で得た.なお,本酸化 反応において Swern 酸化以外の酸化を用いると, C-2 位第二級水酸基の酸化が先に進行し, ケトンが生じた後に C-8 位第二級水酸基からのヘミケタール化が進行し望むジケトン 128 は得ら れなかった.また,活性種の調製に TFAA の代わりに(COCl)₂を用いると基質の分解が進行し た.



得られたジケトン **128** は, C-12 位水酸基に関するジアステレオマー混合物であるが, secoxestenoneの C-12 位水酸基のトリチルエーテル体である. そこで Tr 基の脱保護について 検討することとした.

一般的に Tr 基の脱保護は接触水素化⁸⁴⁾や Birch 還元のような金属還元⁸²⁾を用いることが 多いが,本基質においては二重結合やカルボニル基の存在によりそれらの方法を用いることは できない. そこで酸を用いる脱保護について検討を行った (Table 5). また, entry 4 および 6 に ついては反応の経過を TLC で追跡したものをあわせて示す.まず, entry 1 および 2 はプロトン 酸である, HCO₂H および 0.1 M HClaq.を用いたが反応は全く進行しなかった.弱い酸性により 脱保護に至らなかったものと考え, entry 3 および 4 は PPTS および Amberlyst-15[®]を用いたとこ ろ, Tr 基の脱保護とオレフィンが異性化したアルコール 131 が生成した. TLC により反応の進行 を追跡したところ, entry 3 および 4 では Tr 基の脱保護が進行する前に二重結合の異性化が 進行した α , β -不飽和ケトン 130 を経由していることが判明した.以上の検討により, プロトン酸を 用いた脱保護では, 先に二重結合の異性化が起こり, その後 Tr 基の脱保護が起こるという反 応順は変化しないと考えられたため,以降の検討では Lewis 酸を脱保護に用いることとした. Entry 5 では MgBr₂·OEt₂を用いたが,反応開始直後に基質の分解が確認された.次に, entry 6 では Et₂AICIを用いたところ,反応開始 5 分で反応停止すると,望む脱保護体 129 が主生成 物として確認されるものの,本条件は反応速度がとても速く,反応のスケールを大きくすると,二 重結合の異性化の進行した 131 の生成が増加し,再現性良く生成物を得ることができなかった. また,反応時間を 3 時間とすると,完全に二重結合の異性化の進行した 131 を 78%収率で与 えるのみであった.そこで entry 7 では,より弱い Lewis 酸として Yb(OTf)₃を用いたところ,予想 通り反応は穏やかに進行し,反応時間を 3 時間としても過反応の進行した 131 の生成は 6%収 率に留まり,望む脱保護体である, (3*R*,7*S*,12*RS*)-secoxestenone (129)を 79%収率で得ることが できた.



ontry	/ acid	solvon	reactio	reaction time		entry 4				entry 6				
entry	entry actu		5 min	3 hr	3 hr									
1	HCO₂H	Et ₂ O	no reaction	no reaction			•		÷	- 130		•		
2	0.1 M HClaq.	_	no reaction	no reaction		•		•	•	∝-131 ·-			•	\bullet
3	PPTS	MeOH	130+131	131										
4	Amberlyst-15 [®]	®MeOH	130+131	131						129 …	>	•	•	
5	MgBr₂∙OEt₂	Et ₂ O	decomp.	decomp.		¥	v	~	Ţ			~	~	
6	Et ₂ AICI	CH ₂ Cl ₂	2 128 10%, 129 75%	5 131 78%			^		Â		Ĺ	~	~	~
7	Yb(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	2 128 84%, 129 8%	129 79%, 1 3	31 6%	SM	5 min ′	10 min ⁻	15 mir	ו	SM	5 min	10 min	15 min

弱い Lewis 酸である Yb(OTf)₃を用いることで, (3R,7S,12RS)-secoxestenone (129)を収率良 く得ることができたものの, この段階に至っても C-12 位の水酸基に関するジアステレオマー混合 物を分離することができなかったため, 混合物のまま Andersen らの条件 ⁷⁰⁾に従い, xestenone への変換を行った. 混合物である 129 に対し MeOH 溶媒中で, 0.1 M NaOHaq.を作用させたと ころ, 分子内アルドール縮合が円滑に進行し, (3*S*,7*S*,12*RS*)-xestenone (94 および *epi*-94)の混 合物が 88%収率で得られた (Scheme 46). このジアステレオマー混合物はシリカゲルカラムクロ マトグラフィーおよび順相 HPLC では分離が困難であったため, ダイセル社製キラルカラム CHIRALPAK IA[®]を用いて分離を試みたところ, 保持時間の短い生成物 94 と保持時間の長い 生成物 *epi*-94 を分離することに成功した. なお, 94 が天然物(3*S*,7*S*,12*R*)-xestenone であること を後述の解析により確認しているため, ここでは予め立体化学を示している.



Scheme 46. Total Synthesis of Xestenone (94) and 12-epi-Xestenone (epi-94)

得られた 94 および *epi*-94 の C-12 位の水酸基の絶対配置は, Mosher-Trost 法 ⁸³⁾を適用す ることにより決定した (Fig. 23). すなわち, 94 に対し, CH₂Cl₂ 溶媒中で DCC および DMAP 存 在下, (*S*)-および(*R*)- α -methoxy- α -phenylacetic acid (MPA)を別途作用させ(*S*)-MPA エステル 132a および(*R*)-MPA エステル 132b とし, それぞれの ¹H-NMR を測定した. 水素の帰属を行っ た後, (*S*)-MPA エステル 132a の化学シフトの値から, (*R*)-MPA エステル 132b の同じ水素に相 当する化学シフトの値をそれぞれ引いた値を $\Delta\delta$ とし, MPA を上側, C-12 位水素を下側に配置 したところ, $\Delta\delta > 0$ の水素が右側に, $\Delta\delta < 0$ の水素が左側に来たため, 94 の C-12 位を *R* 配置 と決定した. また, *epi*-94 についても同様の変換および解析の結果, *epi*-94 の C-12 位を *S* 配 置と決定した.



以上のようにして合成した化合物 94 および epi-94 は¹H-NMR および¹³C-NMR スペクトルを

天然物の xestenone の ¹H-NMR および ¹³C-NMR スペクトルを比較したところ, これら二つの化 合物のスペクトルデータには差が殆ど無く, NMR スペクトルからは天然物の同定ができなかった. そこで化合物 94 および *epi-*94 の比旋光度を測定したところ, 94 は $[\alpha]_D^{25}$ +2.2 (*c* 0.08, MeOH), *epi-*94 は $[\alpha]_D^{25}$ -113.7 (*c* 0.09, MeOH)という結果が得られた (Table 6). これを天然物の xestenone の比旋光度 $[\alpha]_D$ 0 (*c* 1.00, MeOH)と比較した結果, 94 の値は非常に近い値を示 した. また, 化合物 94 は円偏光二色性(CD)スペクトルを測定したところ, 323 nm に正のコットン 効果, 258 nm に負のコットン効果を示し, 天然物の xestenone のデータ (323 nm に正のコット ン効果, 258 nm に負のコットン効果)と分裂パターンが一致したことから, 化合物 94 は天然物の xestenone と同一の化合物であり, *epi-*94 は xestenone の 12-*epi* 体であると決定した.

	xestenone (natural)	OH 12 0 94	OH 12 H 3 7 epi-94				
[α] _D	[α] _D 0 (<i>c</i> = 1.0, MeOH)	$[\alpha]_{D}^{25}$ +2.2 (c = 0.08, MeOH)	[α] _D ²⁵ –113.7 (<i>c</i> = 0.09, MeOH)				
CD	λ = 324 nm	λ = 323 nm	λ = 320 nm				
	[θ] = +900	[θ] = +8700	[θ] = +11600				
(MeOH)	λ = 257 nm	λ = 258 nm	λ = 256 nm				
	[θ] = -3000	[θ] = –12900	[θ] = –10400				

Table 6. Determination of the Absolute Configuration of Xestenone

最後に 12-*epi*-xestenone (*epi*-94)から xestenone (94)への光延反応^{84,85)}による誘導につい て検討した. *epi*-94 に対し, THF 溶媒中で Ph₃P 存在下, DIAD を作用させた (Scheme 47). 原料の消失を TLC で確認後, *p*-nitrobenzoic acid を加え, C-12 位水酸基の立体反転を伴う アシル化を行い*p*-ニトロ安息香酸エステルを得た後,得られたエステルに対し, MeOH 溶媒中, K₂CO₃ を作用させ,エステルの加溶媒分解を行い, 94 を二工程収率 95%で得た.



Scheme 47. Inversion of Stereochemistry at C-12

以上,本節では HWE 反応による xestenone の炭素骨格の構築および C-12 位水酸基の導入を経る, xestenone の初の全合成を達成した. さらに Mosher-Trost 法により C-12 位の絶対 配置を決定することで,不明であった xestenone の絶対配置を 3*S*,7*S*,12*R* と確定した. また,間 接的ではあるが, xestenone の前駆体である secoxestenone (95)の絶対配置を 3*R*,7*S*,12*R* と確定した (Fig. 24). なお,本合成は既知のアルコール 96 から xestenone (94)まで総工程 21 工程,総収率 9.8%であった.



Fig. 24. Structures of Xestenone (94) and Secoxestenone (95)

第四章 海産セスキテルペノイド Sinularianin B の全合成研究

本章では,海産セスキテルペノイド sinularianin B の初の全合成及び絶対配置の決定について述べる.第一節では, 5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法による第三級水酸基を環内に持つシクロペンタンフラグメントの合成および立体選択的脱スルホニル化の検討について述べる.第二節では, C-8 位の第三級水酸基の立体選択的導入に続く, sinularianin B の全合成について述べる.



Fig. 25. Structure of Sinularianin B (134)

Sinularianin Bは, 2006年にSheuらにより台湾産の軟体サンゴ Sinularia sp.から単離・構造 決定された valerenane 骨格を有する海産セスキテルペノイドである (Fig. 25).⁸⁶⁾本化合物は valerenane 骨格上に4つの不斉中心およびγ-スピロラクトンを有する特異な三環性化合物であ る. これまでに天然から単離された valerenane 型セスキテルペノイドの大半はセイヨウカノコソウ Valeriana officinalis に代表される陸上生物由来であり,⁸⁷⁻⁹⁰⁾軟体サンゴからの単離は, 1982 年にウミアザミ科の軟体サンゴから単離された valerenenol に続き本化合物が 2 例目である (Fig. 26).⁹¹⁾また, γ-スピロラクトンを有する valerenane 型セスキテルペノイドの単離は陸上由 来のものを含め初の報告であることから,その生合成についても興味深い化合物である.



Fig. 26. Valerenane Sesquiterpenoids

本化合物はその相対配置が NOESY スペクトルの解析により決定されているのみであり, 絶対配置は未決定である. また, sinularianin B は Fig. 25 に示した, 第二章で述べた拡張型 one-pot シクロアルカン合成法の一つである 5-endo 型 one-pot シクロペンタン合成法にて構築 が可能である, 共通部分構造 XIX を有する. そこで著者は本法を用いた sinularianin B の全 合成および絶対配置の決定を目指し研究を行った.

著者は sinularianin B の合成を行うにあたり,高い反応性により骨格構築の障害となると予 想されるγ-スピロラクトン部は,合成終盤に構築することとした.また,C-8 位の第三級水酸基の 立体選択的導入が本合成の鍵となると考え,カルボニル基に対する段階的な求核付加反応 によりC-8 位に望む立体化学を構築していくこととし,以下の合成計画を立案した.

標的化合物である sinularianin B は, トリエン O からアリル位水酸基の酸化によりγ-スピロラクトン部を合成した後, 閉環メタセシスにより trans-5,6 縮環した母核を構築することで合成できると考えた (Fig. 27). トリエン O はアルデヒド P に対し, 二つのアルキル鎖を段階的に導入することで C-8 位の第三級水酸基を立体選択的に構築することとした. アルデヒド P はシクロペンタン Q のフェニルスルホニル基の立体選択的脱スルホニル化に続く C-8 位の第一級水酸基の酸化により合成することとし, C-1 位に第三級水酸基を有するシクロペンタン Q はエポキショージド R に対し, allyl phenyl sulfone に予めオレフィンメチル基を導入した化合物に相当する methallyl phenyl sulfone を用い, 5-endo 型 one-pot シクロペンタン合成法を適用することで得ることが可能であると考えた. エポキショージド R は, 4-hydroxybutan-2-one から既知の方法⁹²⁾で合成可能であるアルコール 135 から Sharpless 不斉エポキシ化反応³¹⁾を用いることにより, 立体選択的に合成することとした.



Fig. 27. Retrosynthetic Analysis of Sinularianin B (134)

なお,本化合物の合成を始めるにあたり,天然物の絶対配置が不明であったことから,Sheu らが単離論文に示した立体化学を持つ化合物を合成標的として合成研究に着手した.

第一節 5-Endo 型 One-pot シクロペンタン合成法によるシクロペンタンフラグメント の合成

本節では,合成計画に従い 5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法および立体選択的脱ス ルホニル化によるシクロペンタンフラグメント P の合成について述べる.

4-Hydroxybutan-2-oneから既知の方法⁹⁵⁾に基づき三工程で合成したアルコール135に対し, D-(-)-DIPT を用いた Sharpless 不斉エポキシ化反応³¹⁾を行い, 光学活性なエポキシアルコー ル136を97%収率で得た (Scheme 48). エポキシアルコール136の光学純度は, Chirabite-AR を用いて決定した.⁷³⁾まず,別途調製したラセミ体のエポキシアルコール rac-136を75 mol%の Chirabite-ARと混合し¹H-NMRを測定し, C-9位プロトンのピークが良好な分離を示すことを確 認した後, 合成したエポキシアルコール 136 を同様に 75 mol%の Chirabite-AR と混合し ¹H-NMR を測定した. その結果, エポキシアルコール 136 由来のピーク及びエナンチオマーに 由来するピークの積分比が71:1となり、これより光学純度を>95%eeと算出した.エポキシアル コール 136 の第一級水酸基を BnBr, NaH および TBAI により Bn 基にて保護してベンジルエ ーテル 137 を得, 次に DDQ を用いて MPM 基の脱保護を行いアルコール 138 を得た. この際, MPM 基の脱保護の際に汎用される CH₂Cl₂/H₂O (10:1)混合不均一溶媒にて反応を行うと, 酸による基質の分解が進行し生成物を得ることができなかったが、CH₂Cl₂/sat.NaHCO₃ag. (10:1)混合不均一溶媒を用いることで基質の分解をほぼ抑えることができた. さらに生じた第 一級水酸基を CH₂Cl₂ 溶媒中 I₂, Ph₃P および imidazole を用いてヨウ素化し, 合成計画の R に相当する 5-endo 型 one-pot シクロペンタン合成の反応基質となるエポキショージド 139 を三 工程収率 91%にて得た.



続いて,得られた光学活性なエポキショージド **139** に 5-*endo* 型 one-pot シクロペンタン合成 法を適用した.まず,methallyl phenyl sulfone (1.30 equiv.)に対して THF 中-78 °C で "BuLi (1.25 equiv.)を加え,そのままの温度で 30 分間撹拌することで methallyl phenyl sulfone 由来 のスルホニルカルボアニオンを調製した (Scheme 49). このとき溶液は黄色へと変化する.この 黄色溶液に対し,-78 °C で,エポキショージド **139** の THF 溶液を加え,反応温度を 18 時間か けて-45 °C に昇温し, TLC にて原料の消失を確認した. その後再び-78 °C に冷却し, "BuLi (2.00 equiv.)を追加し, 15 分間撹拌しアニオンを再発生させると反応溶液は橙色へと変化する. この橙色溶液を-78 °C へ冷却し, Me₃Al を作用させた後, 反応温度を-55 °C に昇温し 2.5 時 間撹拌したところ, 反応溶液は赤色へと変化した. TLC にて反応の進行を確認した後, 1.0 M HClaq.にて後処理を行ったところ. 望む立体化学を有するスルホニルシクロペンタン 140 が単 一の生成物として 99%収率で得られた. 得られたスルホニルシクロペンタン 140 の C-4 位および C-9 位の相対配置は, その NOESY スペクトルより決定した. すなわち, 140 の NOESY スペクト ルでは C-3 位のβ-メチンプロトンとフェニルスルホニル基の ortho 位プロトン間, C-8 位メチレン プロトンと C-10 位メチルプロトン間, C-3 位のα-メチンプロトンと C-9 位メチンプロトンおよび C-9 位のメチンプロトンとと C-11 位メチルプロトン間にそれぞれ NOE 相関が確認されたことからフェニ ルスルホニル基とベンジロキシメチル基は cis 配置であり, C-4 位および C-9 位の相対配置を図 のように決定した.



Scheme 49. One-pot Synthesis of Sulfonylcyclopentane 140 and Selected NOE Correlations of 140 本反応の推定機構および立体選択性の発現は以下の様に考察している. すなわち, methallyl phenyl sulfone と "BuLi により調製されたスルホニルカルボアニオンとエポキシヨージ ド 139 のアルキル化により生じるエポキシスルホン 141 は系内の塩基により脱プロトン化を受けα 位に再度アニオンを生じる (Fig. 28). これに Lewis 酸として Me₃Al を作用させるとエポキシドの 活性化が進行し, アニオン 141b および 141c の平衡状態となる. このときアニオン 141b ではベ ンジルオキシメチル基とフェニルスルホニル基との間に大きな立体障害が存在するため, この平 衡は 141c へと大きく偏っており, その結果フェニルスルホニル基がβ配置となる 140 が優先して 生成したものと考えられる.



Fig. 28. A Plausible Mechanism for the Formation of Sulfonylcyclopentane 140
次に, 5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法により得たスルホニルシクロペンタン 140 に対 し,合成計画に従い脱スルホン化を試みた. 第三級スルホンの脱スルホン化には,一電子還元 の適用が通例であるが,本基質に対して一電子還元条件である Birch 還元 ⁹³⁾や MeOH 溶媒 中 Na(Hg)⁵⁴⁾を用いると,脱スルホン化とともに二重結合の異性化が確認された. そこで Pd 触 媒を用いたπ-allyl 錯体経由のビドリド付加反応により脱スルホン化を行うこととした.

まず,予備検討において,アリルスルホンに対して良好な π -allyl 錯体形成能を示した PdCl₂(dppp)を Pd 触媒として用い,ヒドリド源の選定を行った (Table 7). Entry 1 では NaBH₄, entry 2 では LiBHEt₃ をヒドリド源としてそれぞれ用いた.しかし望む生成物である 142 は得られ ず,二重結合が異性化した 144 が得られるのみであった. Entry 3 ではヒドリド源として HCO₂H および Et₃N から系内で調製したアンモニウム塩を用いたところ低収率且つ低立体選択性なが らも二重結合の異性化を起こすことなく142 および 143 が生成したためヒドリド源として本条件を 用いることとした.また,Pd 触媒は PdCl₂(dpp)の代わりに Pd₂(dba)₃·CHCl₃を "Bu₃P とともに用 いた entry 4 において十分な収率が得られたためこの組み合わせを採用することとした.次に entry 5 で THF 溶媒中還流(b.p. 66 °C)することで収率の向上が見られたため,反応溶媒を THF から 1,4-dioxane へと変更し,さらに反応温度を上昇させたところ, entry 8 で 1,4-dioxane 溶媒中還流(b.p. 101 °C)で望む 142 を 91% 収率, 4-*epi* 体である 143 を 4% 収率でそれぞれ得 た.Entry 9 では Pd 触媒を 0.01 当量へと減らして反応を行ったが entry 8 と比較して立体選択 性が低下した.また, entry 10 ではリガンドを Ph₃P へ変更して反応を行ったが, entry 4 と比較し て収率が低下した.以上の検討により本反応の最適条件として entry 8 の条件を用いることとし

	PhO ₂ S OBn	phosp hyd	Pd catalyst phine (none or ride source (8.	0.2 eq.) 0 eq.)	H 4 OBn	+ 5	4		า
ŀ	HO H		solvent (0.05 h	M) HO	Ĥ	НО	Ē		
	140				142 : β-Η 143 : α-Η		144		
entry	Pd catalyst	equiv.	phosphine	hydride source	solvent	temperature	142	yield 143	144
1	PdCl ₂ (dppp)	0.005	-	NaBH ₄	THF	r.t.	-	-	44
2	PdCl ₂ (dppp)	0.005	-	LiBHEt ₃	THF	r.t.	-	-	98
3	PdCl ₂ (dppp)	0.005	-	HCO ₂ H, Et ₃ N	THF	r.t.	16	18	-
4	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	0.08	ⁿ Bu₃P	HCO ₂ H, Et ₃ N	THF	40 °C	57	38	-
5	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	0.08	ⁿ Bu₃P	HCO ₂ H, Et ₃ N	THF	reflux	73	18	-
6	Pd₂(dba)₃·CHCl₃	0.08	ⁿ Bu₃P	HCO ₂ H, Et ₃ N	1,4-dioxane	40 °C	78	21	-
7	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	0.08	ⁿ Bu₃P	HCO ₂ H, Et ₃ N	1,4-dioxane	80 °C	83	13	-
8	Pd₂(dba)₃·CHCl₃	0.08	ⁿ Bu₃P	HCO ₂ H, Et ₃ N	1,4-dioxane	reflux	91	4	-)
9	Pd₂(dba)₃·CHCl₃	0.01	ⁿ Bu₃P	HCO ₂ H, Et ₃ N	1,4-dioxane	reflux	75	19	-
10	Pd₂(dba)₃·CHCl₃	0.08	Ph_3P	HCO ₂ H, Et ₃ N	THF	40 °C	61	29	-

Table 7. Palladium Catalyst Screening in Desulfonylation of Sulfonylcyclopentane 140

た.

68

また,シクロペンタン 142 および 4-epi 体 143 の相対配置は、その NOESY スペクトルより決定 した (Fig. 29). すなわち、142 の NOESY スペクトルでは C-4 位のメチンプロトンと C-10 位メチ ルプロトン間, C-8 位メチレンプロトンと C-10 位メチルプロトン間, C-9 位のメチンプロトンと C-11 位メチルプロトン間にそれぞれ NOE 相関が確認されたことからイソプロペニル基はα配置であり、 C-4 位および C-9 位の立体配置は 4*S*,9*S* と決定した. また、4-epi 体 143 の NOESY スペクトル では C-8 位のメチレンプロトンと C-10 位メチルプロトン間, C-8 位メチレンプロトンと C-11 位メチ ルプロトン間, C-4 位のメチンプロトンと C-9 位メチンプロトン間, C-8 位メチレンプロトンと C-11 位メチ ルプロトン間, C-4 位のメチンプロトンと C-9 位メチンプロトン間にそれぞれ NOE 相関が確認さ れたことからイソプロペニル基はβ配置であり、C-4 位および C-9 位の立体配置は 4*R*,9*S* と決定 した.





本反応の位置選択性および立体選択性の発現は以下の様に考察した (Fig. 30).本反応 においては、まずスルホニルシクロペンタン 140 に対して、HCO₂HとEt₃N により系内で生じたア ンモニウム塩の存在下、Pd(0)が作用し、立体反転を伴いπ-allyl 錯体 144a を生じる.これが σ-allyl 錯体へと異性化し、144b および 144c となる.σ-Allyl 錯体 144b と 144c は単結合の回 転による回転異性体であるが、C-8 位のベンジルエーテルの酸素原子とPd 原子の間にキレー ションが存在するため、この回転異性体は 144c へと大きく偏る.この状態で脱炭酸を伴うヒドリド 移動が進行することで望む立体化学を有する 142 が優先して得られたものと考えられる.



Fig. 30. A Plausible Mechanism for the Desulfonylation following Decarboxylation

脱スルホン化により得られた 142 に対し液体アンモニア中金属 Na を作用させ, C-8 位水酸 基の Bn 基を脱保護し, アルコール 145 を得た (Scheme 50). さらに生じた第一級水酸基を IBX 酸化⁶⁰⁾し, 合成計画のシクロペンタンフラグメント P に相当するアルデヒド 146 を二工程収 率 95%で得た.



Scheme 50. Synthesis of Aldehyde 146

以上,本節では sinularianin B のシクロペンタンフラグメントであるアルデヒド 146 の合成について述べた.本合成では,5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法を用いることで立体選択的に第三級水酸基を環内に有するシクロペンタンを効率的に得ることができた.次節ではシクロヘキセンの構築による *trans*-5,6 縮環構造およびγ-spirolactoneの構築による sinularianin B の全合成について述べる.

第二節 Sinularianin B の全合成と絶対配置の決定

本節では、第一節で合成したシクロペンタンフラグメントであるアルデヒド146からシクロヘキセンおよびγ-spirolactoneの構築による sinularianin B の全合成について述べる. Sinularianin B の立体選択的合成において、C-8位の第三級水酸基の立体化学を制御することが鍵となると考えられたことから、C-8位カルボニル基に対し段階的に二つのアルキル基を導入することで、その立体選択性の制御を試みた.段階的にアルキル基を導入するにあたり、一段階目にアルデヒドへ対するアルキル化、酸化の後、二段階目にケトンに対するアルキル化の順となることから、二段階目に求核力の高いアルキル化剤を用いることが望まれた.そこで一段階目に有機亜鉛試薬、二段階目に Grignard 試薬を用いる以下の方法を初めに試みた.

アルデヒド 146 を C-12~C-15 位に相当するアリルブロミド 147 と共に, sat.NH₄Claq./THF 混合不均一溶媒中で Zn を作用させたところ, 系内で有機亜鉛試薬の発生によりアリル化が進行しホモアリルアルコール 148 を C-8 位第二級水酸基に関するジアステレオマー混合物として得た (Scheme 51). この混合物を分離することなく IBX 酸化することで β , γ -不飽和ケトン 149 を二工程収率 87%で得た. 得られた β , γ -不飽和ケトン 149 に C-6~C-7 位に相当する allylmagnesium bromide を作用させ, 反応の進行を TLC を用いて確認したところ, まず1当量目の Grignard 試薬で C-14 位の水酸基のアセチル基の脱保護が進行し, さらに試薬を加えることで C-8 位ケトンに対してアリル化が進行し, およそ3 当量の試薬を加えたところで中間体の消失が確認され, 単一の生成物としてトリオール 150 を 85% 収率で得た. トリオール 150 の C-8 位の立体化学はこの段階では決定することはできなかった. しかし, 後述の合成により, トリオール 150 の C-8 位は天然物である sinularianin B とは逆の立体化学を有していることが判明したため, 次図以降のスキームには予め天然物とは逆の立体化学を示している.



Scheme 51. Synthesis of Triol 150

立体化学は未決定であるものの, C-8 位に対して二つの側鎖を立体選択的に導入すること ができたことから、シクロヘキセンの構築まで合成を進め、側鎖の自由度を抑えた後に立体化 学を決定することとした. トリオール 150 に対し, CH2Cl2 溶媒中で MnO2を用い, アリル位水酸 基のみを酸化したところ、C-8位の第三級水酸基からのヘミアセタール形成を経由してさらに酸 化が進行しα-メチレンラクトン 151 を定量的に得た (Scheme 52). α-メチレンラクトン 151 に対し EtOH 中還流下で RhCl₃·3H₂O を作用⁹⁴⁾させたところ,二重結合の環内への異性化が進行し α,β-不飽和-γ-ラクトン 152 が生成した.本化合物は試薬由来の残渣との分離が困難であった ため,精製することなくtoluene中室温でGrubbs 第二世代触媒⁹⁵⁾を用いた閉環メタセシスの条 件に付したところ,環化が速やかに進行し,化合物 153 を二工程収率 30%で得た.しかし,化 合物 153 は¹H および¹³C NMR スペクトルが天然物である sinularianin B と一致せず,⁸⁶⁾ sinularianin Bの C-8 位に関するエピマーであることが示唆された. そこで本化合物の NOESY スペクトルを測定したところ, C-12位のオレフィンメチンプロトンとC-4位メチンプロトン, C-10位メ チルプロトンおよび C-7 位のβ-メチレンプロトン間, C-7 位のα-メチレンプロトンと C-9 位メチンプ ロトン間にそれぞれ NOE 相関が確認されたことから C-8 位の立体化学を図のように決定し,化 合物 153 は 8-epi-sinularianin B であることを確認した. このことからケトン 149 に対する Grignard 反応の結果, 天然物である sinularianin Bと異なる立体化学で C-8 位が構築されて いたことが判明した.



Scheme 52. Synthesis of 8-epi-Sinularianin B (153) and Selected NOE Correlations of 153

ケトン 149 に対する Grignard 反応の立体選択性の発現は以下の様に考察している (Fig. 31). 通常, Grignard 反応は, カルボニル基のα位炭素にヘテロ原子が結合していると, カルボニル基の酸素原子との間に Mg²⁺を介した配位が形成され, カルボニル基の配座が固定されることで, Grignard 試薬のカルボニル基への求核攻撃が立体的に空いた側から選択的に進行することが知られている. 今回の反応では C-1 位は C-8 位カルボニル基のβ位であるものの, C-1

位の第三級水酸基とC-8 位カルボニル基の酸素原子は空間的に接近しているため, Mg²⁺を 介した六員環の配位が形成され, 立体選択的に反応が進行したものと考察した. すなわち, Grignard 試薬の作用により, C-14 位水酸基の脱保護が進行するとともに, C-1 位の第三級水 酸基が脱プロトン化を受けアルコキシドが生成する. C-1 位に生じたアルコキシドは, C-8 位カル ボニル酸素との間に Mg²⁺を介した配位を形成し 149a の遷移状態となる. このときカルボニル上 面は C-10 位メチル基により大きく遮蔽されるため, この立体障害を避けるように Grignard 試薬 が下面から接近し, 遷移状態 149b を経てアリル化が進行することで立体選択的に C-8 位にア リル基が導入されたものと推測される.



Fig. 31. Consideration of the Stereoselectivity in Grignard Reaction

以上の結果より, アルデヒド 146 に対して C-12~C-15 位に相当する側鎖を導入した後に, ケトン 149 に対して C-6~C-7 位に相当する側鎖を導入する反応順では, C-8 位を望む立体化学で構築することができないことが判明した. そこで次の試みとして, 側鎖の導入順を入れ替えた合成を行うこととした.

アルデヒド 146 に対し, sat.NH₄Claq./THF 混合不均一溶媒中で C-6~C-7 位に相当する allylbromide および Zn を作用させたところ, 系内で有機亜鉛試薬の発生によりアリル化が進行 しホモアリルアルコール 154 を C-8 位第二級水酸基に関するジアステレオマー混合物として得た (Scheme 53). この混合物を分離することなく IBX 酸化することで β , γ -不飽和ケトン 155 を二 工程収率 92%で得た.



Scheme 53. Synthesis of β , γ -Unsaturated Ketone **155**

β,γ-不飽和ケトン 155 を得たので, 8-epi-体の合成と同様の手法を用いて C-12~C-15 位に相 当する側鎖の導入を試みることとした (Fig. 32). しかし, アリルブロミド 147 から Grignard 試薬を 調製すると, 自らの Ac 基の脱保護を伴いながら基質の分解が確認された. そこで Ac 基の代わ りに各種保護基(R = Bn, MPM, THP, TBS)を導入した gem-二置換アリルブロミドを別途調製し, Grignard 試薬への変換を試みたが, 全ての保護基において, 基質の分解が進行した. この結 果は試薬の基質であるアルコキシメチル基を有する gem-二置換アリルブロミドの S_N2'反応への 反応性の高さに起因するものと考えられた. すなわち求核力の高い Grignard 試薬は生成と同 時に別のアリルブロミド分子の末端 sp²炭素に求核攻撃し,二重結合の異性化を伴いアルコキ シドの脱離が進行する. さらに本反応は連続して進行することから重合が起こり,基質の分解と いう結果が得られたものと考察される. この自己縮合は速い反応であり,予めケトン 155 と gem 二置換アリルブロミドを混合した溶液を活性化した Mg へ滴下し,系内で Grignard 試薬を調製 しても同様に gem-二置換アリルブロミドが分解するのみであり,ケトン 155 は未反応のまま原料 回収される結果となった. そこで自己縮合の防止を目的に Grignard 試薬より求核力を下げた 有機亜鉛試薬を調製しケトン 155 への反応を試みたが,この場合はケトン 155 の低い求電子性 のため,反応は全く進行せず生成物は得られなかった.また,この結果は有機インジウム試薬 を用いても同様であった.



Fig. 32. Attempt to Allylation

これまでの検討の結果, C-8 位にケトンを構築してから側鎖の導入順で立体化学を制御する という,シクロペンタンフラグメント側を求電子剤とする現在の合成計画では,望む立体化学で C-8 位を構築することは困難であったため,合成計画を見直すこととした.次の計画ではシクロ ペンタンフラグメント側を求核剤とすることで,異なる立体選択性が発現することを期待した.以 下に新たな合成計画を示す.

アルデヒド 146 をα-シロキシニトリル S へと変換した後, C-8 位の脱プロトン化によりシクロペン タンフラグメント側を求核剤とし、ハロゲン化アリルとの反応によりアリル基の導入を行い、α-シロ キシニトリル T を得ることとした (Fig. 33). C-8 位に望む立体化学を有するα-シロキシニトリル T から閉環メタセシスによりシクロヘキセンを構築した後, γ-spirolactoneの構築の足掛かりとして、 ニトリルをアルデヒドに還元し、C-12 位炭素として利用することで sinularianin B (134)を合成す ることとした.





触媒量の PNPCl⁹⁶⁾存在下 THF 溶媒中, アルデヒド **146** に対し, TMSCN を作用させたところ, C-8 位カルボニル基のシアノヒドリン化とC-1 位第三級水酸基の TMS 基による保護が同時に進

行した生成物が得られた.しかし今後の合成計画を考慮するとC-1位およびC-8位の二つの 第三級水酸基に同じ保護基を用いると、γ-spirolactoneの構築の際に、位置選択的な脱保護 の必要が生じる. そこで TMSCN の代わりに TBSCN を作用させたところ, C-8 位カルボニル基に シアノヒドリン化が進行したシリルエーテル 156 が生成した (Scheme 54). これは立体障害により 試薬が C-1 位第三級水酸基に接近できず,保護が進行しなかったものと考えられる.また, TBSCN を作用させた後, TLC にて原料の消失を確認した後, TMSCN を追加すると, C-1 位の 第三級水酸基が TMS 基により保護されたビスシリルエーテル 157 を one-pot で得ることができ た. ビスシリルエーテル 157 に対し, THF 溶媒中 0°C で LDA による脱プロトン化の後, allyl bromide を作用させた. しかしアリル化は進行せず原料であるビスシリルエーテル 157 が回収さ れるのみであった.これは求核試薬であるビスシリルエーテル 157 由来のカルボアニオンの嵩高 さによるものと考えられた.そこで反応条件の検討を行った結果,反応性の向上を目的に allyl bromide を HMPA 溶液として加えたところ, アリル化が進行しα-シロキシニトリル 158 および C-8 位に関するジアステレオマーを5:1の混合物として得た.これらの混合物は分離が困難であっ たため,混合物のまま合成を進めた後に分離することとした.混合物 158 に対し, ClCH₂CH₂Cl 溶媒中で第二世代 Grubbs 触媒を作用させ加熱還流したところ閉環メタセシスが進行し、シクロ ヘキセン 159 が得られた. シクロヘキセン 159 に対し, toluene 溶媒中 2.0 当量の DIBAH を用 いて C-12 位のニトリルを還元した後, 原料の消失を確認した後, 0.5 M H₂SO₄aq.および sat.NH₄Clag.で処理することでアルデヒド 160 を得た.本反応は当初, DIBAH を 5.0 当量用い, 酸処理に 3.0 M H₂SO₄aq.を用いて反応を行っていたが,再現性に乏しくアルデヒド 160 が 30-50%程度の収率で得られるのみであったが, DIBAH を原料に対して小過剰量用い,酸処



Scheme 54. Synthesis of α-Siloxyaldehyde 161

理に弱酸を用いることでアルデヒド 160 を収率および再現性良く得ることができた.また,アリル 基の導入の際に生じた C-8 位に関するジアステレオマーは本反応条件においては,基質の分 解が進行したため,アルデヒド 160 は単一の生成物として得られた.アルデヒド 160 は極性が低 く,精製が困難であったため,AcOH存在下 TBAFを作用させたところ,C-1 位の第一級水酸 基の TMS 基のみを化学選択的に脱保護しα-シロキシアルデヒド 161 を五工程収率 67%で得 た.得られたα-シロキシアルデヒド 161 の単結晶 X 線構造解析を行ったところ,C-8 位は望む R 配置であることを確認することができた (Fig. 34).



Fig. 34. ORTEP Drawing of α -Siloxyaldehyde 161

ビスシリルエーテル 157 のアリル化における立体選択性の発現は以下の様に考察している (Fig. 35). すなわち, ビスシリルエーテル 157 に LDA を作用させたところ C-8 位の脱プロトン化 が進行しイミノリチウムが生じる. このとき, C-1 位第三級水酸基の酸素原子とリチウム原子の間 に配位が形成されるため, イミノリチウム 157a に示した配座が優先して生じると考えられる. C-8 位のアリル化は C-1 位のシロキシ基および C-10 位メチル基の大きな立体障害を避けるように進 行し, α-シロキシニトリル 158 が優先して得られたものと推測している.



Fig. 35. Consideration of the Stereoselectivity in Allylation via Iminolithium 157a

C-8 位に望む立体化学を有し, *trans*-5,6 縮環したα-シロキシアルデヒド 161 を合成できたので、最後にγ-spirolactoneの構築を検討した.初期検討においては、C-8 位の第三級水酸基に対し、直接 2-(diethoxyphosphoryl)propanoic acid⁹⁷⁾ (162)を縮合して得られるホスホナートを用い、分子内 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反応⁴⁶⁻⁴⁸⁾を用いることでγ-spirolactoneの構築を試みた (Fig. 36). しかし、ホスホナートは低収率ながら得られるものの、分子内 HWE 反応が進行せず、二量化した生成物が極微量に生成するのみであった. これは、*trans*-5,6 縮環した母環の歪みの為、C-8 位の第三級水酸基が偽 axial 位に固定されてしまうことでホスホナート部のアニオンが偽 equatrial 位のアルデヒドに接近できないためであると考察された. そこで、一旦 C-1 位の水酸基とC-12 位アルデヒドを七員環ラクトンとした後、C-8 位の水酸基から分子

内アシル転位によりy-spirolactone へ誘導することとした.



Fig. 36. Attempt to Construct the γ-Spirolactone via Intramolecular HWE Reaction

アルデヒド 161 に対し, 2-(diethoxyphosphoryl)propanoic acid (162)を WSC と共に作用させ, C-1 位の第三級水酸基に縮合を行いホスホナート 163 を C-13 位に関するジアステレオマー混 合物として得た (Scheme 55). ホスホナート 163 に対し THF 溶媒中 KO'Bu を作用させ 60 °C に昇温したところ, 分子内 HWE 反応が進行し七員環ラクトン 164 を二工程収率 78%で得た. 七員環ラクトン 164 に対し THF 溶媒中 TBAFを作用させたところ, C-8 位第三級水酸基の TBS 基が脱保護されたアルコール 165 を定量的に得た. 得られたアルコール 165 に対し MeOH 溶 媒中 K_2CO_3 を作用させ分子内アシル転位を試みたところ, これも反応は定量的に進行し, sinularianin B (134)を得た. 本反応の進行を TLC により確認したところ, 一度七員環ラクトンが MeOH により加溶媒分解を受け α , β -不飽和エステル 166 を生じ, これが分子内求核アシル置 換反応により五員環ラクトンが生成していることが判明した. また, 七員環ラクトン 164 に対し, THF 溶媒中で TBAF を作用させた後, 原料の消失を TLC で確認した後, MeOH および脱水 剤として 4ÅMS を加え, 5 分間撹拌し, K_2CO_3 を作用させ 40 °C に昇温したところ, 134 を 99% 収率で得た.



Scheme 55. Total Synthesis of Sinularianin B (134)

合成した sinularianin B (134)は Sheu らが単離した天然物と各種スペクトルが一致した.⁸⁶⁾ また比旋光度を比較したところ, 合成した 134 は[α]_D²⁵-111 (*c* 1.55, CHCl₃), 天然物は[α]_D -27 (*c* 1.04, CHCl₃)であり, 符号が一致したため, 天然物の絶対配置を 1*R*,4*S*,8*S*,9*R* と決定し た. 比旋光度の絶対値が異なる理由は, Sheu らにより提供された天然物の NMR スペクトルに 微量の不純物が混入していることが確認されたため, これが原因であると判断した.

以上,本節では閉環メタセシス反応によるシクロヘキセンの構築の後,α-シロキシニトリルに 対するアリル化による C-8 位第三級水酸基の立体選択的導入により*trans-5*,6 縮環した母環を 合成した.また,分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応による七員環ラクトンの構築に続く, 分子内アシル転位によりγ-スピロラクトンの合成を行い sinularianin B の初の全合成を達成した. また不明であった本化合物の絶対配置を 1*S*,4*S*,8*S*,9*R* と決定した.なお,本合成は既知のアリ ルアルコール 135 から総工程 16 工程,総収率 39.5%であった.

結語

Sulfone を用いる炭素 – 炭素結合形成反応は、その有用性からこれまでに天然有機化合物、 医薬品、樹脂などの合成に用いられてきた.著者の所属する研究室ではアルキルスルホンのα 位アニオン安定化作用に加え、一電子還元による除去が可能である事、系内で二度目のアニ オンの発生が容易である事に着目し、allyl phenyl sulfone 由来のスルホニルカルボアニオンを、 脱離基を有するエポキシドに対し作用させることで、one-pot でシクロアルカンを合成する手法を 既に開発している.著者は本反応の更なる基質適用性の拡大および天然物合成への応用を 目的に本研究を行った.

本論文は、Lewis 酸存在下 alkenyl phenyl sulfone と脱離基を有する三置換エポキシドを用いる拡張型 one-pot シクロアルカン合成法の開発と、それを鍵反応として用いた海産エイコサノイド hybridalactone の全合成、海産ノルジテルペノイド xestenone の全合成および海産セスキテルペノイド sinularianin B の全合成について述べたものである.

第一章では、海産エイコサノイド hybridalactone の全合成について述べた. Hybridalactone は、1981年に Higgs らにより紅藻 Laurencia hybrida より単離された、7 連続不斉中心を含む、シクロプロパン、シクロペンタン、13 員環ラクトンおよびエポキシドを有する四環性化合物である. 著者は one-pot シクロアルカン合成法により立体選択的に cis-シクロプロパン部を構築することにより、本化合物の全合成を目指した研究を行った.

第一章第一節では、hybridalactone のシクロペンテン部を含む one-pot シクロアルカン合成 の反応基質の立体選択的合成について述べた.光学分割により光学活性体(>99.5%ee)とし て得たラクトン 24を出発原料に用い、立体選択的アリル化および Wittig 反応による炭素鎖の 伸長を経てアリルアルコール 23を得た.アリルアルコール 23に対して Sharpless 不斉エポキシ 化反応により立体選択的にエポキシドを導入した後、閉環メタセシスを行うことで、シクロペンテ ン 31の合成を行った.シクロペンテン 31から第一級水酸基の脱離基への変換により、one-pot シクロアルカン合成の反応基質である、脱離基を有するエポキシド 32-34を合成した.



第一章第二節では、hybridalactoneの *cis*-シクロプロパン部の構築ならびに従来法である one-potシクロアルカン合成法の変法として one-potシクロプロパン-γ-ラクトン合成法の開発につ いて述べた.まず、前節で合成したエポキシトシラート **33** に対し、phenyl propyl sulfone による one-pot シクロアルカン合成法を用いたところ、望む *cis*-シクロプロパンを主生成物として得た. しかし得られた *cis*-シクロプロパンは脱スルホニル化の際に *trans*-シクロプロパンへ異性化が進行することが判明したため,変法として one-pot シクロプロパン-γ-ラクトン合成法を新たに開発した. すなわち, エポキシヨージド 34 に対し methyl phenylsulfonylacetate 由来のスルホニルカルボアニオンを作用させたところ, one-pot で分子間アルキル化, 3-*exo* 環化およびラクトン化が一挙に進行し,シクロプロパン-γ-ラクトン 40 を得た. シクロプロパン-γ-ラクトン 40 は,脱スルホニル化および炭素鎖の伸長を行うことで, hybridalactone の C-9~C-20 フラグメントであるジエン 45 に変換した.



第一章第三節では、hybridalactoneのC-1~C-8フラグメントであるWittig 試薬の合成および hybridalactoneの全合成について述べた. 5-Hexynoic acid からオルトエステルによる保護,炭 素鎖の伸長ならびにリン原子の導入によりC-1~C-8フラグメントに相当するWittig 試薬 46を再 現性良く合成する経路を確立した.次に、前節で合成したジエン 45 に C-15 位第二級水酸基 を利用した立体選択的エポキシ化,続いて riboflavin 誘導体触媒を用いるジイミド還元により 末端二重結合を還元し、エポキシアルコール 53 を合成した.エポキシアルコール 53 に対し、水 酸基の保護・脱保護の後、IBX 酸化によりアルデヒド 56 とし、前述のWittig 試薬 46 から調製 したリンイリドと反応させることで Z 選択的Wittig 反応を行い hybridalactoneの全ての炭素を備 えたエステル 57 を得た.エステル 57 の加水分解の後、椎名マクロラクトン化を行うことで hybridalactoneの全合成を達成した.



Hybridalactone の合成において開発した methyl phenylsulfonylacetate と脱離基を有するエ ポキシドとの one-pot シクロプロパン-γ-ラクトンの合成法は, 簡便且つ高収率であり, 今後 *cis*-シ クロプロパン構造を有する天然物の合成に広く利用できるものである.

第二章では,脱離基を有する三置換エポキシドを用いた拡張型 one-pot シクロアルカン合成 法による,天然物の部分構造として多く見られる,隣接位に酸素官能基が存在し,核間に四級 不斉炭素を持つシクロアルカンである共通部分構造 XVIII の一般的合成法の開発を目的に 研究を行った.

第二章第一節では、5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法の最適条件の探索について述べた.各段階の最適化の結果,脱離基としてヨウ素を用い,塩基を2回に分けて加えた後,Lewis酸である Me₃Al を作用させることで最も良い結果を得た.また,海洋天然物に多く存在する共通部分構造 XVIII への変換法について検討した.エポキシヨージド 65 に対し, allylphenyl sulfone (2.4 equiv.)および "BuLi (2.3 equiv.)より調製したスルホニルカルボアニオンを-78 °C で作用させ,-20 °C に昇温した.原料の消失を確認後、"BuLi (2.1 equiv.)を追加した後に Me₃Al (2.2 equiv.)を加えたところ、5-exo型の one-pot シクロペンタン合成が進行し、シクロペンタン 63 の第二級水酸基の保護の後,Na(Hg)を用いてオレフィンの異性化を伴う脱スルホニル化し、さらに立体選択的ヒドロホウ素化を行うことで四連続不斉中心を有するアルコール 71を合成した.アルコール 71 は共通部分構造 XVIII に相当する化合物である.



第二章第二節では,前節で開発した 5-exo 型 one-pot シクロペンタン合成法の反応条件を 置換基もしくは炭素鎖長の異なる基質に対して用いた場合の反応性および環化形式の変化 について述べた.まず,置換基の検討から行った.メチル基以外の置換基を導入した基質にお いてはその置換基の大きさが本反応に大きく関与していることが分かった.次に炭素鎖長の変 化について検討したところ,炭素鎖長 n = 0 のエポキショージド 86 に対し本法を適用すると, Lewis 酸の添加無しで単一生成物としてシクロプロパン 91 が生成することが分かった.また,炭 素鎖長 n = 1 のエポキショージド 90 に本法を適用すると,予想された 4-exo 環化体であるシク ロブタン 93 ではなく, 5-endo 環化体であるシクロペンタン 92 が生成した.この結果はエポキシド ヨージドに導入した置換基の立体障害に起因するものであると考察した.



拡張型 one-pot シクロアルカン合成法は, Lewis 酸によるエポキシドの活性化により, 三置換 エポキシドを基質として用いても高収率且つ高立体選択的に進行する反応であり, 今後四級 不斉炭素を有するシクロアルカン構造を有する天然物の合成に広く利用できるものである.

第三章では、海産ノルジテルペノイド xestenone の全合成について述べた. Xestenone は、 1988年にAndersen らによりカナダ ブリティッシュ・コロンビア州沿岸で採集された海綿 *Xestospongia vanilla*から単離された、bicyclo[3.3.0]octane上に二つのメチル基と側鎖まで繋 がる共役エノンを有する二環性化合物である.著者は前章にて開発した 5-exo型 one-pot シク ロペンタン合成法により本化合物のコア骨格であるシクロペンタンを構築することにより、本化合物の全合成を目指した研究を行った.

第三章第一節では、5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法による xestenone のシクロペンタ ンフラグメントの合成について述べた. アルコール 96 から Sharpless 不斉エポキシ化反応および 第一級水酸基のヨウ素への変換等により one-pot シクロペンタン合成の反応基質であるエポキ ショージド 101 を合成した. エポキショージド 101 に対し 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法



を適用しシクロペンタン 102 を単一生成物として得た.シクロペンタン 102 は第二級水酸基の保護,オレフィンの異性化を伴う脱スルホニル化,立体選択的ヒドロホウ素化,1,2-ジオールの保護によりアセトニド 107 へと変換した.アセトニド 107 は水酸基の保護・脱保護の後,1,2-ジオールをエポキシドへと変換し,シクロペンタンフラグメントであるエポキシド 109 を合成した.

第三章第二節では、xestenoneの側鎖フラグメントの合成およびシクロペンタンフラグメントと のカップリングについて述べた.まず、側鎖フラグメントとして既知のプロペルギルアルコール 110 から合成したビニルヨージド 112 を用いて、前節で合成したエポキシド 109 との C-9 位/C-10 位 間でのカップリングを検討したが、基質の分解が進行するのみであり、カップリング生成物を得 ることができなかった.次に反応点を C-8 位/C-9 位間へと一つ移動した反応についても検討し たが、アリル位である C-12 位に水酸基を持つ側鎖フラグメントはカップリングの反応条件に対し て不安定である事、反応点がシクロペンタンに接近し過ぎると立体障害によりカップリングが進 行しない事が判明したため、当初予定していた結合位置である C-9 位/C-10 位間から C-10 位 /C-11 位間へ移動し、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用い、それぞれのフラグメントをカップ リングすることとした.前節で合成したアセトニド 107 に対しアセトニドの脱保護、1,2-ジオールの 酸化開裂、ヘミアセタール化を一挙に行いヘミアセタールとした後、Grignard 反応によりジオー ル 119a および 119b を得た.ジオール 119a の二つの第二級水酸基の保護の後、オゾン酸化を 行い、シクロペンタンフラグメントとしてアルデヒド 122 を得た.アルデヒド 122 とホスホナート 123 を用いる Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりカップリング体であるα、β-不飽和ケトン 124 を 合成した.



第三章第三節では、xestenoneの全合成および絶対配置の決定について述べた. α,β-不飽 和ケトン 124 に対し Luche 還元を用い、対応するアリルアルコール 127 をジアステレオマー混合 物として得た.本混合物は分離が困難であったため混合物のまま合成を進めた.水酸基の保 護・脱保護・酸化によりジケトン 128 とした後、Lewis 酸である Yb(OTf)₃を用いる Tr 基の脱保 護、分子内アルドール反応により xestenone を 12-*epi*-xestenone 体との混合物として合成した. さらに、キラル HPLCを用いた分離を行い、C-12 位の水酸基の絶対配置を Mosher-Trost 法に より決定した.さらに合成した xestenoneの円二色性スペクトルを測定したところ、天然物のコット ン効果のパターンと一致したことから、ここに xestenone の全合成を達成し、その絶対配置を決



Xestenoneの合成において用いた 5-exo型 one-pot シクロペンタン合成法は,高収率且つ高 立体選択的であり,今後,核間にメチル基を持つ bicyclo[3.3.0]octane構造を有する天然物の 合成に広く利用できるものである.

第四章では、海産セスキテルペノイド sinularianin B の全合成について述べた. Sinularianin B は、2006年に Sheu らにより台湾産の軟体サンゴ Sinularia sp.から単離された、valerenane 骨格上に4連続不斉中心およびγ-スピロラクトンを有する三環性化合物である. 著者は第二章 にて開発した 5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法により本化合物のコア骨格であるシクロ ペンタンを構築することにより、本化合物の全合成を目指した研究を行った.

第四章第一節では、5-endo型 one-pot シクロペンタン合成法による sinularianin B のシクロペンタンフラグメントの合成について述べた. アルコール 135 から Sharpless 不斉エポキシ化,水酸基の保護・脱保護および第一級水酸基のヨウ素化により one-pot シクロペンタン合成反応の



基質であるエポキショージド139を得た. エポキショージド139に対し, methallyl phenyl sulfone を用いる 5-endo 型 one-pot シクロペンタン合成法を適用し, スルホニルシクロペンタン 140 を単 一生成物として合成した. スルホニルシクロペンタン 140 の Pd 触媒を用いたπ-allyl 錯体を経る ヒドリド付加による脱スルホニル化によりシクロペンタン 142 を得た. 得られたシクロペンタン 142 の脱 Bn 化, 生じた水酸基を IBX 酸化によりアルデヒド 146 を合成した.

第四章第二節では、シクロヘキセンの構築、C-8 位の第三級水酸基の導入およびγ-スピロラ クトンの構築を経る sinularianin B の全合成について述べた. アルデヒド 146 をα-シロキシニトリ ルヘと変換後、C-8 位にアリル基を導入しジエン 158 を得た. ジエン 158 の閉環メタセシスにより *trans-5*,6 縮環した母核を構築した後、ニトリルの還元、TMS 基の脱保護によりα-シロキシアル デヒド 161 を合成した. α-シロキシアルデヒド 161 をアシル化しホスホナート 163 とし、続けて分子 内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応により七員環ラクトン 164 を得た. 七員環ラクトン 164 に対 し、TBS 基の脱保護と分子内アシル転位を one-pot で行い、γ-スピロラクトンを構築し sinularianin B の全合成を達成し、その絶対配置を決定することができた.



Sinularianin B の合成において用いた 5-endo 型 one-pot シクロペンタン合成法は,高収率 且つ高立体選択的であり,今後,環内に第三級水酸基を有するシクロペンタン構造を有する 天然物の合成に広く利用できるものである.

以上,著者はスルホンを用いる one-pot シクロアルカン合成法の適用拡大およびその天然物 合成への応用を目的に研究を行った.その結果,脱離基を有する三置換エポキシドを基質とし て用いることで隣接位に酸素官能基を有する四級不斉炭素を持つシクロアルカンが one-pot で 得られることを見出した.さらに本法は脱離基とエポキシドの間の炭素鎖長が n = 1 の基質を用 いることで,従来法には無かった 5-endo 型の環化が進行することを見出した.また cis-シクロプ ロパンの合成に使用は限られるものの,従来法と比較し立体選択性に優れた変法として methyl phenylsulfonylacetate を用いる one-pot シクロプロパン-γ-ラクトン合成法を開発した.さ らにこれらの反応を利用した海洋天然物の合成研究にも着手し,海産エイコサノイド hybridalactone,海産ノルジテルペノイド xestenone および海産セスキテルペノイド sinularianin Bの全合成を達成し,本反応の有用性を証明することができた.

今後,本研究で得られた知見をもとに更なる反応基質適用性の拡大を実現したい.また,これらの開発した合成手法が,海洋天然物の全合成研究,各種誘導体合成による生物活性発現機構の解明に応用されることを期待している.

実験の部

実験に用いた試薬および溶媒は関東化学株式会社,東京化成工業株式会社,和光純薬 工業株式会社,Sigma-Aldrich株式会社,Merck株式会社からそれぞれ購入し,適宜精製を 行い用いた.

融点測定には、ヤナコ MP-S3 融点測定装置を用い、融点は未補正である.赤外吸収(IR) スペクトルの測定には,日本分光 FT/IR-620 型赤外線分光光度計を使用した.紫外吸収 (UV)スペクトルの測定には、日本分光 V-550 型紫外可視分光光度計を使用した. 円二色性 (CD)スペクトルの測定には日本分光 J-720 型円二色性分光計を使用した.¹H-NMR スペクト ルおよび¹³C-NMR スペクトルの測定には、Varian Mercury-300型スペクトロメーター、Bruker DPX-400 型スペクトロメーター, Bruker AVANCE400III NanoBay および Bruker Biospin AV-600 型スペクトロメーターを使用した.¹H-NMR と¹³C-NMR の化学シフトは δ ppm で表し, ¹H-NMR スペクトルでは,内部標準物質として CDCl₃ 中の CHCl₃ (7.26 ppm) を用いた. ¹³C-NMR スペクトルでは、内部標準物質として CDCl₃ (77.0 ppm) を用いた (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint., quintet; m, multiplet; br, broad). I = I = Jレー質量スペクトル (ESIMS)の測定および高分解能エレクトロスプレー質量スペクトル (HRESIMS) の測定には, Micromass 社の LCT 型スペクトロメーターを使用した. 元素分析に は, Elemental Vavio EL を使用した. X 線構造解析には, MacSience 社の DIP2020 Image Plate を使用した. カラムクロマトグラフィーの吸着剤には, 関東化学シリカゲル 60N (40-50 µm, 球型,中性)を用い,薄層クロマトグラフィー (TLC)は Merck Kieselgel 60 F254 (0.25 mm)を 用いた. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)は島津製作所社の高速液体クロマトグラフ (system controller: SCD-10A, UV-VIS 検出器: SPD-10A VR, ポンプ: LC-8A)を使用した.光 学分割用カラムはダイセル化学工業 CHIRALPAK 1A を用いた.

ジアステレオマー混合物については、その¹H-NMR および¹³C-NMR においてシグナルの重 複などが認められる.

87

第一章 第一節 実験の部

(R)-5-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)furan-2(5H)-one (14)



ブテノリド **13** (4.00 g, 35.2 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (50.2 mL)溶液にアルゴン気流下, MPM-TCAI (21.3 g, 75.3 mmol)と PPTS (502 mg, 2.00 mmol)を加え,室温で 12 時間撹拌し た.反応溶液を Et₂O で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得ら れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 2)で精製 したところ, MPM エーテル **14** が 8.20 g (quant.)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_{D}^{24}$ +119.1 (*c* = 1.00, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 1754. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.65 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz), 3.69 (1H, dd, *J* = 5.3, 10.4 Hz), 3.80 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.15 (1H, m), 6.17 (1H, dd, *J* = 2.0, 5.7 Hz), 6.89–6.90 (2H, m), 7.22–7.23 (2H, m), 7.48 (1H, dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 55.3, 69.1, 73.5, 82.2, 113.9×2, 122.6, 129.3×2, 129.4, 153.9, 159.4, 175.4. ESIMS *m/z*: 257 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 257.0799 (Calcd for C₁₃H₁₄O₄Na: 257.0790).

(4S,5R)-5-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-4-vinyldihydrofuran-2(3H)-one (15)



VinyImagnesium chloride (1.32 M THF 溶液, 8.73 mL, 11.5 mmol)の無水 THF (32.4 mL) 溶液にアルゴン気流下, -78 °C で CuI (200 mg, 1.05 mmol), Me₂S (0.39 mL, 5.24 mmol)を 加え, 30 分間撹拌した. その後, MPM エーテル 14 (223 mg, 0.95 mmol)の無水 THF (20.0 mL)溶液を滴下し-78 °C で 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を 留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところラクトン 15 が 919 mg (67% 収率)で無色油状物質として得られた. [α]_D²⁴ -7.8 (*c* = 0.86, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2915, 1782. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.41 (1H, dd, J = 9.0, 17.5 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 8.8, 17.5 Hz), 3.08 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 3.81 (3H, s), 4.29–4.30 (1H, m), 4.31 (1H, ddd, J = 2.7, 4.4, 7.3 Hz), 4.55 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.17–5.18 (2H, m), 5.76 (1H, ddd, J = 7.9, 10.0, 17.6 Hz), 6.89–6.90 (2H, m), 7.24–7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 35.0, 41.4, 55.3, 69.1, 73.2, 83.5, 113.9, 117.7×2, 129.3, 129.7×2, 136.0, 159.3, 175.7. ESIMS m/z: 285 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 285.1117 (Calcd for C₁₅H₁₈O₄Na: 285.1103).

(3*R*,4*R*,5*R*)-3-Allyl-5-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-one (16a) and

(3*S*,4*R*,5*R*)-3-allyl-5-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-one (16b)



微量の 1,10-phenanthroline を含む, diisopropylamine (15.2 mL, 108 mmol)の無水 THF (280 mL)溶液にアルゴン気流下, −78 °C で "BuLi (1.50 M hexane 溶液, 71.9 mL, 108 mmol) を滴下し, 10 分間撹拌した. この溶液にラクトン 15 (24.6 g, 93.8 mmol)の無水 THF (32.6 mL) 溶液を滴下し, −78 °C で 30 分間撹拌した後, allyl iodide (12.0 mL, 131 mmol)を滴下し, 室 温まで徐々に昇温させながら 15 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を 留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製したところラクトン 16a が 20.3 g (71%収率), ラクトン 16b が 2.92 g (10%収率)で それぞれ無色油状物質として得られた.

16a

[α]_D²⁰ -55.0 (c = 1.08, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 1774. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.45-2.46 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J = 5.2, 11.5 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 2.4, 11.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.22 (1H, ddd, J = 2.4, 5.2, 9.6 Hz), 4.49 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.53 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.12-5.15 (4H, m), 5.66 (1H, m), 5.79 (1H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 7.24-7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 32.2, 45.6, 46.6, 55.3, 68.6, 73.2, 81.4, 113.8×2, 118.3, 119.5, 129.3, 129.4×2, 129.8, 135.1, 159.3, 176.6. ESIMS *m/z*: 325 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 325.1396 (Calcd for C₁₈H₂₂O₄Na: 325.1416).

16b

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -52.1 (c = 0.30, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 1770. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.25

(1H, m), 2.46 (1H, m), 2.95 (1H, dt, J = 5.5, 9.0 Hz), 3.12 (1H, dt, J = 4.0, 9.0 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 4.0, 10.9 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 3.2, 10.9 Hz), 3.81 (3H, s), 4.35 (1H, q, J = 3.7 Hz), 4.47 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.51 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.21–5.05 (4H, m), 5.78–5.79 (2H, m), 6.88–6.89 (2H, m), 7.21–7.22 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.5, 43.0, 45.0, 55.3, 69.9, 73.3, 81.8, 113.9×2, 117.0, 118.8, 129.3, 129.6×2, 133.9, 134.9, 159.4, 177.9. ESIMS m/z: 325 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 325.1435 (Calcd for C₁₈H₂₂O₄Na: 325.1416).

(2R,3R,4R)-2-Allyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-3-vinylpentane-1,4-diol (17)



LiAlH₄ (2.49 g, 65.5 mmol)の無水 THF (100 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C でラクトン 16a (18.0 g, 59.5 mmol)の無水 THF (48.8 mL)溶液を滴下し,30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し, Na₂SO₄·10H₂O を少量ずつ加え,室温で10時間撹拌した後, MgSO₄を加え, さらに 15 分間撹拌した後, Na₂SO₄ を用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製したところジ オール 17 が 18.0 g (99%収率)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁰ -15.2 (c = 1.00, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3402, 2912. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.91-1.93 (2H, m), 2.16 (1H, br s), 2.26 (1H, m), 2.34 (1H, dt, J = 4.8, 9.8 Hz), 2.76 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J = 8.0, 9.5 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 2.9, 9.5 Hz), 3.72 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.85-3.86 (2H, m), 4.46 (2H, d, J = 11.4 Hz), 4.99-5.12 (4H, m), 5.53 (1H, dt, J = 10.2, 16.9 Hz), 5.81 (1H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 7.23-7.24 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 32.5, 35.6, 41.4, 49.0, 55.3, 63.7, 70.0, 73.2, 113.9×2, 116.1, 118.4, 129.4, 129.9×2, 136.0, 137.6, 159.4. ESIMS m/z: 307 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 307.1885 (Calcd for C₁₈H₂₆O₄: 307.1909).

(2*R*,3*R*)-2-Allyl-3-((*R*)-1-hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)pent-4-enyl pivalate (18)



ジオール **17** (4.23 g, 13.8 mmol)の無水 1,2-dichloroethane (69.0 mL)溶液に,0°C で pyridine (1.67 mL, 20.7 mmol)および PivCl (2.38 mL, 19.3 mmol)を加え,室温に昇温した後 12 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩 水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところモノピバ レート **18** が 5.05 g (94%収率)で無色油状物質として得られた.

 $[α]_D^{22}$ -5.4 (*c* = 0.85, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3415, 2973, 1726. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (9H, s), 1.89 (1H, m), 2.29–2.42 (4H, m), 3.30 (1H, dd, *J* = 7.3, 9.5 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.83 (1H, m), 3.88 (1H, dd, *J* = 8.1, 11.0 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* = 4.7, 11.0 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 5.01–5.03 (3H, m), 5.11 (1H, dd, *J* = 2.0, 10.3 Hz), 5.53 (1H, dt, *J* = 17.0, 10.0 Hz), 5.81 (1H, m), 6.88–6.89 (2H, m), 7.23–7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 27.2×3, 31.3, 36.4, 38.8, 48.2, 55.3, 65.3, 69.3, 71.0, 73.1, 113.8×2, 116.3, 119.2, 129.3, 130.0×2, 134.6, 136.9, 159.3, 178.4. ESIMS *m/z*: 413 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 413.2327 (Calcd for C₂₃H₃₄O₅Na: 413.2304).

(2R,3R)-2-Allyl-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)pent-4-enyl pivalate (19)



モノピバレート **18** (5.05 g, 12.9 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (129 mL)溶液に 0 °C で anisole (2.81 mL, 25.9 mmol), および Cl₃CCO₂H (10.6 g, 64.7 mmol)を加え, 20 時間撹拌した. 反応溶液 を AcOEt で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製したところジオール **19** が 3.20 g (92%収率)で 無色油状物質として得られた.

[α]_D²¹ -11.4 (c = 1.12, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3409, 2974, 1729. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (9H, s), 1.92 (1H, m), 2.10 (1H, br s), 2.34–3.36 (3H, m), 2.44 (1H, br s), 3.43 (1H, m), 3.72–3.73 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J = 7.8, 11.1 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 4.8, 11.2 Hz), 5.04–5.05 (2H, m), 5.08 (1H, dd, J = 1.9, 6.0 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 1.9, 10.2 Hz), 5.55 (1H, dt, J = 10.1, 17.0 Hz), 5.81 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 27.2×3, 31.5, 36.7, 38.8, 48.4, 65.3, 65.5, 71.0, 116.6, 119.5, 134.5, 136.7, 178.5. ESIMS *m/z*: 293 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 293.1717 (Calcd for C₁₅H₂₆O₄Na: 293.1729).

(2R,3R)-2-Allyl-3-(hydroxymethyl)pent-4-enyl pivalate (20)



ジオール **19** (1.47 g, 5.44 mmol)の MeOH (18.1 mL)溶液に, 0 °C で sat.NaHCO₃aq. (2.70 mL)および NaIO₄ (4.65 g, 21.8 mmol)の水溶液を加え, 40 分間撹拌した. その後 NaBH₄ (515 mg, 13.6 mmol)を加え, さらに 0 °C で 30 分間撹拌した. 反応溶液に acetone を加え過剰の NaBH₄を分解した後 Celiteを用いてろ過し, 有機層を MgSO₄で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところアルコール **20** が 1.26 g (96%収率)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_D^{20}$ +6.2 (*c* = 1.16, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3443, 2975, 1729. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (9H, s), 1.70 (1H, br s), 1.90 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.56 (1H, dd, *J* = 8.5, 10.1 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz), 3.98 (1H, dd, *J* = 5.9, 11.2 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* = 4.9, 11.2 Hz), 5.01 (1H, m), 5.03 (1H, m), 5.21 (1H, dd, *J* = 0.7, 17.0 Hz), 5.21 (1H, dd, *J* = 1.2, 10.3 Hz), 5.67 (1H, ddd, *J* = 7.5, 9.9, 17.0 Hz), 5.76 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 27.2×3, 32.8, 38.1, 38.8, 48.0, 63.4, 64.4, 116.9, 118.9, 136.0, 137.1, 178.4. ESIMS *m/z*: 241 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 241.1809 (Calcd for C₁₄H₂₄O₃: 241.1804).

(2R,3R)-2-Allyl-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pent-4-enyl pivalate



アルコール 20 (197 mg, 0.82 mmol)の無水 DMF (0.82 mL)溶液に, アルゴン気流下室温で imidazole (112 mg, 1.64 mmol), および TBSCl (185 mg, 1.23 mmol)を加え, 3 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 10 : 1)で精製したところ, シリルエーテルが 292 mg (quant.)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_D^{20}$ +18.1 (c = 1.16, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2957, 1732. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.93 (1H, dt, J = 8.0, 14.0 Hz), 2.05 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.62 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 6.6, 11.1 Hz), 4.07 (1H, dd, J) = 6.2 Hz J = 4.9, 11.1 Hz), 5.00–5.08 (3H, m), 5.18 (2H, m), 5.10 (1H, dd, J = 1.9, 10.4 Hz), 5.73 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.4×2, 18.2, 25.9×3, 27.2×3, 32.1, 37.4, 38.8, 47.0, 63.9, 64.6, 116.4, 117.3, 136.7, 137.2, 178.4. ESIMS m/z: 377 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 377.2521 (Calcd for C₂₀H₃₈O₃SiNa: 377.2488).

(2R,3R)-2-Allyl-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pent-4-en-1-ol (21)



シリルエーテル (5.20 g, 14.6 mmol)の無水 toluene (36.7 mL)溶液に対しアルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (0.94 M hexane 溶液, 34.3 mL, 32.3 mmol)を加え, 20 分間撹拌した. 反応 溶液を Et₂O で希釈し, 飽和食塩水を少量ずつ加え, さらに室温で粗生成物をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 7 : 1)で精製したところ, アルコール 21 が 3.89 g (99%収率)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_D^{18}$ +19.5 (*c* = 1.10, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3365, 2929. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s), 0.90–0.91 (9H, m), 1.71 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.63 (1H, dd, *J* = 6.6, 10.3 Hz), 3.71 (2H, dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz), 5.00–5.11 (4H, m), 5.75–5.76 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : –5.5×2, 18.2, 25.8×3, 33.7, 42.6, 47.9, 62.9, 64.9, 116.2, 116.7, 137.3, 138.5. ESIMS *m/z*: 271 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 271.2091 (Calcd for C₁₅H₃₀O₂Si: 271.2093).

(4S,5R,E)-Ethyl 4-allyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-2,6-dienoate (22)



1) (COCl)₂ (3.80 mL, 43.3 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (120 mL)溶液に, アルゴン気流下, -78 °C で DMSO (4.10 mL, 57.6 mmol)を滴下し 10 分間攪拌した. その後, アルコール 21 (3.89 g, 14.4 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (24.4 mL)溶液を滴下し, 15 分間攪拌した後, Et₃N (10.1 mL, 72.2 mmol)を加え, 15 分間攪拌し, 室温まで昇温させて 1 時間攪拌した. 反応溶液を Et₂O/benzene (1:2)混合溶媒で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗 浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せず に次の反応に用いた.

2) 60% NaH (634 mg, 15.8 mmol)の無水 THF (50.0 mL)懸濁液に、アルゴン気流下,0°C

で(ⁱPrO)₂P(O)CH₂CO₂Et (3.80 mL, 17.3 mmol)を滴下し, 30 分間攪拌した. その後, 粗アルデ ヒドの無水 THF (22.0 mL)を滴下し 30 分間攪拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水及び飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄で乾燥し, 減圧下溶媒を留 去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 10 : 1)で精製したところ, α , β -不飽和エステル 22 が 4.84 g (二工程収率 99%)で無色油 状物質として得られた.

[α]_D¹⁸ -26.3 (c = 0.30, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2930, 1722. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (6H, s), 0.88 (9H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.04 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.44 (1H, ddd, J = 3.8, 9.8, 17.0 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 5.2, 10.0 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.2, 10.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.97 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.07 (1H, dd, J = 1.4, 17.3 Hz), 5.13 (1H, dd, J = 1.9, 9.5 Hz), 5.68–5.69 (2H, m), 5.78 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 9.6, 15.7 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.5×2, 14.3, 18.2, 25.9×3, 35.6, 42.9, 49.9, 60.1, 64.3, 116.5, 117.3, 112.3, 136.1, 137.8, 150.8, 166.5. ESIMS m/z: 339 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 339.2388 (Calcd for C₁₉H₃₄O₃Si: 339.2355).

(4S,5R,E)-4-Allyl-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-2,6-dien-1-ol (23)



α,β-不飽和エステル **22** (4.84 g, 14.3 mmol)の無水 toluene (47.7 mL)溶液に、アルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (0.94 M hexane 溶液, 33.5 mL, 31.5 mmol)を加え, 20 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し、Na₂SO₄·10H₂O を少量ずつ加え, 室温で 10 時間撹拌した後, MgSO₄ を加え, さらに 15 分間撹拌した後、Na₂SO₄を用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 7 : 1)で精製したところアリルアルコール **23** が 4.04 g (95%収率)で無色油状物質として得られた. $[\alpha]_D^{25}$ +2.3 (*c* = 1.44, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3348, 3076, 2954, 2929, 2858, 1641. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.97 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.25–2.32 (2H, m), 3.53 (1H, br s), 3.58 (1H, dt, *J* = 5.8, 9.9 Hz), 3.61 (1H, dt, *J* = 5.1, 9.9 Hz), 4.10 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.95–5.10 (4H, m), 5.48 (1H, ddd, *J* = 1.6, 8.8, 15.4 Hz), 5.60–5.76 (3H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.4, -5.4, 18.3, 25.9×3, 36.3, 42.6, 50.4, 63.7, 64.4, 115.7, 116.7, 130.4, 134.7, 137.1, 138.7. ESIMS *m*/*z*: 319 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 319.2082 (Calcd for C₁₇H₃₂O₂SiNa: 319.2069). *Anal.* Calcd for C₁₇H₃₂O₂Si: C, 68.86; H, 10.88. Found: C, 68.58; H, 10.66.

(3R,4R)-3-Allyl-4-vinyltetrahydrofuran-2-ol (27)



1) 微量の 1,10-phenanthroline を含む, diisopropylamine (0.16 mL, 1.11 mmol)の無水 THF (9.0 mL)溶液にアルゴン気流下,0°Cで "BuLi (1.56 M hexane 溶液,0.67 mL, 1.03 mmol)を滴下し,30分間撹拌した.反応溶液を-78°Cに冷却した後,ラクトン(+)-24 (96.4 mg, 0.860 mmol)の無水 THF (2.3 mL)溶液を滴下し,30分間撹拌した後, allyl iodide (0.12 mL, 1.31 mmol)を滴下し,20分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗ラクトンの無水 CH₂Cl₂ (8.23 mL)溶液に、アルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (1.04 M hexane 溶液, 0.87 mL, 0.91 mmol)を 5 分間かけて滴下し, 20 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し、Na₂SO₄·10H₂O を少量ずつ加え、室温で 10 時間撹拌した後、MgSO₄を加え、 さらに 15 分間撹拌した後、Na₂SO₄を用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところへ ミアセタール **27** が 113 mg (d.r. 3 : 2、二工程収率 85%)で無色油状物質として得られた. IR (neat) cm⁻¹: 3408, 3078, 2978, 2937, 1642. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.83-1.91 (0.4H, m), 1.93-2.00 (0.6H, m), 2.12-2.31 (2H, m), 2.53 (0.4H, quint., J = 8.6 Hz), 2.71-2.80 (0.6H, m), 2.93 (1H, br s), 3.59 (0.4H, t, J = 8.6 Hz), 3.81 (0.6H, t, J = 8.5 Hz), 4.20 (0.4H, t, J = 8.6 Hz), 4.98-5.14 (4H, m), 5.21 (0.6H, t, J = 3.4 Hz), 5.39 (0.4H, t, J = 3.8 Hz), 5.57-5.66 (0.4H, m), 5.73-5.90 (1.6H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 31.2, 35.5, 46.8, 49.7, 49.9, 52.2, 71.3, 72.0, 98.7, 103.3, 115.8, 116.6, 116.7, 117.3, 135.9, 136.8, 137.7, 137.7. ESIMS m/z: 177 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 177.0890 (Calcd for C₉H₁₄O₂Na: 177.0891). *Anal.* Calcd for C₉H₁₄O₂: C, 70.10; H, 9.15. Found: C, 69.89; H, 8.98.

(4S,5R,E)-Ethyl 4-allyl-5-(hydroxymethyl)hepta-2,6-dienoate (28)



ヘミアセタール **27** (226 mg, 1.47 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (7.40 mL)溶液に室温で Ph₃P=CHCO₂Et (2.56 g, 7.35 mmol)を加えた後, 96 時間還流した. 反応溶液を室温まで冷却 後, シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製したところα,β-不飽和エステル **28** が 291 mg (88%収率)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ +27.6 (c = 1.20, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3442, 3077, 2979, 1714, 1651. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 209 (3900). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.23–2.37 (3H, m), 3.41 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.98–5.02 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 1.7, 17.1 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 1.7, 10.3 Hz), 5.60–5.71 (2H, m), 5.80 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 9.2, 15.6 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.2, 36.2, 43.5, 50.2, 60.3, 63.6, 117.0, 119.4, 122.8, 135.4, 137.4, 149.8, 166.2. ESIMS m/z: 225 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 225.1494 (Calcd for C₁₃H₂₁O₃: 225.1491). *Anal*. Calcd for C₁₃H₂₀O₃: C, 69.61; H, 8.99. Found: C, 69.55; H, 8.86.

(4S,5R,E)-4-Allyl-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-2,6-dien-1-ol (23)



1) α,β-不飽和エステル 28 (3.54 g, 15.8 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (15.8 mL)溶液に室温で Et₃N (2.7 mL, 19.4 mmol), DMAP (1.93 g, 15.8 mmol)および TBSCl (3.33 g, 22.1 mmol)を 加え, 15 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和 食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物 は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗シリルエーテルの無水 CH₂Cl₂ (158 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (1.04 M hexane 溶液, 38.0 mL, 39.5 mmol)を 15 分間かけて滴下し, 15 分間撹拌した.反応 溶液を Et₂O で希釈し, Na₂SO₄·10H₂O を少量ずつ加え, 室温で 12 時間撹拌した後, MgSO₄ を加え, さらに 15 分間撹拌した後, Na₂SO₄を用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した.得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 6 : 1)で精製した ところアリルアルコール 23 が 4.50 g (二工程収率 96%)で無色油状物質として得られた.

((2R,3R)-3-((3R,4R)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-1,6-dien-4-yl)oxiran-2yl)methanol (30)



活性化した 4ÅMS (3.86 g)の無水 CH₂Cl₂ (12.7 mL)懸濁液にアルゴン気流下, -20 °C で D-(-)-DIPT (0.16 mL, 0.784 mmol), Ti(OⁱPr)₄ (0.19 mL, 0.653 mmol)および TBHP (6.54 M CH₂Cl₂ 溶液, 2.99 mL, 19.6 mmol)を加え 10 分間撹拌した後, アリルアルコール 23 (1.93 g, 6.53 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (20.0 mL)溶液を 1 時間かけて滴下した. そのままの温度でさらに 2 時間撹拌し, 30%NaOHaq. (0.45 mL)を加えた後に Et₂O で希釈し室温まで昇温した. 10 分間 撹拌の後 MgSO₄ (408 mg)および Celite (41.0 mg)を加えてさらに 15 分間撹拌した. 反応溶液 を Celite を用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製したところエポキシアルコール 30 が 1.90 g (93%収率)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ +11.8 (c = 0.29, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3442, 3077, 2928, 2858, 1641. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.52 (1H, m), 1.60 (1H, br s), 1.99 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J = 2.5, 9.0 Hz), 2.91 (1H, dt, J = 4.3, 2.5 Hz), 3.59 (1H, m), 3.63 (1H, dd, J = 6.5, 10.2 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 7.2, 10.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.99–5.17 (4H, m), 5.69 (1H, dt, J = 9.4, 17.9 Hz), 5.74 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.4, -5.3, 18.3, 25.9×3, 32.4, 41.5, 48.6, 57.7, 59.0, 61.7, 64.1, 116.3, 117.9, 136.7, 137.0. ESIMS m/z: 313 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 313.2199 (Calcd for C₁₇H₃₃O₃Si: 313.2199). Anal. Calcd for C₁₇H₃₂O₃Si: C, 65.33; H, 10.32. Found: C, 65.07; H, 10.18.

((2*R*,3*R*)-3-((1*R*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)oxiran-2-yl) methanol (31)



エポキシアルコール **30** (1.14 g, 3.65 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (730 mL)溶液に, アルゴン気流 下室温で Grubbs 第一世代触媒 (300 mg, 0.365 mmol)を加え 2 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところシクロ ペンタン **31** が 969 mg (93%収率)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_D^{25}$ -65.5 (c = 0.20, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3433, 3054, 2930, 2856, 1620. ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) δ : 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.76 (1H, br s), 2.06 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.50 (1H, ddq, J = 8.9, 16.8, 2.3 Hz), 2.80 (1H, m), 2.96–3.02 (2H, m), 3.53 (1H, dt, J = 6.4, 9.7 Hz), 3.56 (1H, dt, J = 6.0, 9.7 Hz), 3.62 (1H, m), 3.90 (1H, m), 5.63 (1H, ddt, J = 4.0, 5.8, 2.0 Hz), 5.70 (1H, ddt, J = 4.0, 5.8, 1.9 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : –5.4, –5.4, 18.3, 25.9×3, 34.5, 41.1, 52.3, 57.1, 58.7, 61.7, 66.2, 130.2, 131.6. ESIMS *m*/*z*: 285 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 285.1885 (Calcd for C₁₅H₂₉O₃Si: 285.1886). *Anal*. Calcd for C₁₅H₂₈O₃Si: C, 63.33; H, 9.92. Found: C, 63.12; H, 9.89.

((2*R*,3*R*)-3-((1*R*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)oxiran-2-yl) methyl methanesulfonate (32)



シクロペンテン **31** (172 mg, 0.605 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (6.1 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で DMAP (370 mg, 3.03 mmol)を加え, 15 分間攪拌した. その後, MsCl (0.19 mL, 2.42 mmol)を加え,室温まで昇温した後 1 時間攪拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を水 及び飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した. 得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製した ところエポキシメシラート **32** が 216 mg (99%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2930. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.08–2.17 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 1.9, 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.12 (1H, m), 3.53 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 6.5, 11.9 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 2.9, 11.9 Hz), 5.62 (1H, m), 5.70 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.4, -5.4, 18.3, 25.9×3, 34.5, 37.9, 41.0, 52.2, 53.7, 59.4, 66.0, 70.0, 130.2, 131.4. ESIMS *m*/*z*: 363 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 363.1655 (Calcd for C₁₆H₃₁O₅SiS: 363.1661).

((2*R*,3*R*)-3-((1*R*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)oxiran-2-yl) methyl 4-methylbenzenesulfonate (33)



シクロペンテン 31 (3.52 g, 11.4 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (114 mL)溶液にアルゴン気流下, 0°C

で DMAP (6.51 g, 34.2 mmol)を加え, 20 分間攪拌した. その後, *p*-TsCl (5.57 g, 45.6 mmol) を加え, 室温まで昇温した後 2 時間攪拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を水及び飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところエ ポキシトシラート **33** が 4.83 g (97%収率)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -27.7 (c = 0.24, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2929. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.96-2.10 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 2.0, 6.6 Hz), 3.01 (1H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 6.0, 11.2 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 3.6, 11.2), 5.60-5.67 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.4, -5.4, 18.2, 21.7, 25.9×3, 34.4, 40.9, 52.1, 53.4, 59.5, 66.0, 70.2, 128.0×2, 129.9×2, 130.2, 131.3, 132.7, 145.0. ESIMS *m*/*z*: 461.1794 (Calcd for C₂₂H₃₄O₅SiSNa: 461.1794). *Anal*. Calcd for C₂₂H₃₄O₅SiS: C, 60.24; H, 7.81. Found: C, 60.47; H, 7.77.

tert-Butyl(((1*R*,5*R*)-5-((2*R*,3*S*)-3-(iodomethyl)oxiran-2-yl)cyclopent-2-enyl)methoxy)dim ethylsilane (34)



1) シクロペンテン **31** (2.45 g, 8.61 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (86.1 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で Et₃N (3.60 mL, 25.8 mmol)および MsCl (0.80 mL, 10.3 mmol)を加え, 15 分間攪拌し た. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反 応に用いた.

2) 粗エポキシメシラートの acetone (86.1 mL)溶液に室温で NaHCO₃ (3.60 g, 43.1 mmol)お よび NaI (6.50 g, 43.1 mmol)を加えた後, 40 °C に昇温し13 時間撹拌した. 室温まで冷却後, 反応溶液を Et₂O で希釈し, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 15 : 1)で精製したとこ ろエポキシヨージド **34** が 2.89 g (二工程収率 85%)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_D^{25}$ -110.3 (*c* = 0.11, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3054, 2953, 2929, 2855. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.34 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.03 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.51 (1H, ddq, *J* = 8.0, 16.9, 2.1 Hz), 2.81 (1H, m), 2.84 (1H, dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 7.2, 9.0 Hz), 3.04 (1H, ddd, *J* = 2.1, 5.0, 6.8 Hz), 3.28 (1H, dd, *J* = 5.0, 9.1 Hz), 3.52 (1H, dt, *J* = 6.2, 9.7 Hz), 3.54 (1H, dt, *J* = 6.4, 9.7 Hz), 5.64 (1H, ddt, *J* = 2.1, 5.8, 2.1 Hz), 5.71 (1H, ddt, *J* = 2.1, 5.8, 2.1

Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.4, -5.3, 5.0, 18.3, 25.9×3, 34.5, 41.4, 52.5, 57.1, 65.4, 66.1, 130.3, 131.5. ESIMS *m*/*z*: 395 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 395.0903 (Calcd for C₁₅H₂₈IO₂Si: 395.0903). *Anal.* Calcd for C₁₅H₂₇IO₂Si: C, 45.68; H, 6.90. Found: C, 45.53; H, 6.91.

(R) - ((1R,2R) - 2 - ((tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl) cyclopent - 3 - enyl)((1S,2R) - 2 - ethyl - 2 - (phenylsulfonyl) cyclopropyl) methanol (35a) and (R) - ((1R,2R) - 2 - ((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl) cyclopent - 3 - enyl)((1S,2S) - 2 - ethyl - 2 - (phenylsulfonyl) cyclopropyl) methanol (35b)



Phenyl propyl sulfone (1.79 g, 9.72 mmol)の無水 THF (30.0 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.41 M hexane 溶液, 6.63 mL, 9.32 mmol)を滴下し, 0 °C に昇温して 30 分 間撹拌した. 反応溶液を-78 °C に冷却した後, エポキシトシラート 33 (1.78 g, 4.05 mmol)の無 水 THF (10.5 mL)溶液を滴下し,反応温度を室温まで徐々に昇温し, 12 時間撹拌した.反応 溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところβ-スルホニルシクロプロパン 35a が 1.52 g (84%収率), およびα-スルホニルシクロプロパン 35b が 525 mg (12%収率)で無色油状 物質として得られた.

35a

[α]_D²⁵ -67.8 (c = 0.11, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3396, 3058, 2929, 2857. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.17 (1H, dd, J = 5.1, 7.1 Hz), 1.58 (1H, dd, J = 4.9, 10.3 Hz), 1.70 (1H, dq, J = 15.5, 7.5 Hz), 1.93 (1H, dq, J = 15.5, 7.5 Hz), 2.02 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.59 (1H, ddq, J = 9.1, 16.7, 2.0 Hz), 2.91 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 9.4, 10.7 Hz), 3.46 (1H, dt, J = 9.8, 3.1 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 4.1, 9.2 Hz), 4.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.41 (1H, ddt, J = 2.3, 5.8, 1.7 Hz), 5.72 (1H, ddt, J = 2.3, 5.8, 2.3 Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.86-7.89 (2H, m). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: -5.6, -5.5, 11.9, 12.3, 18.3, 19.9, 25.9×3, 28.3, 36.9, 46.3, 51.3, 52.9, 67.8, 70.9, 128.7×2, 129.0×2, 129.4, 131.4, 133.2, 139.3. ESIMS m/z: 451 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 451.2336 (Calcd for C₂₄H₃₉O₄SiS: 451.2338). *Anal*. Calcd for C₂₄H₃₈O₄SiS: C, 63.96; H, 8.50. Found: C, 63.75; H, 8.45.

35b

 $[\alpha]_D^{25}$ -1.7 (c = 0.11, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3520, 3060, 2930, 2857. ¹H-NMR (600 MHz,

CDCl₃) δ : 0.09 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08 (1H, dd, J = 5.3, 9.5 Hz), 1.18 (1H, dq, J = 15.1, 7.4 Hz), 1.47 (1H, m), 1.82 (1H, dq, J = 15.1, 7.4 Hz), 1.90 (1H, dd, J = 5.3, 7.7 Hz), 2.25 (1H, m), 2.61–2.63 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.47 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 5.3, 9.5 Hz), 4.01 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.36 (1H, m), 5.54 (1H, ddt, J = 2.0, 5.8, 2.2 Hz), 5.79 (1H, ddt, J = 2.3, 5.8, 2.3 Hz), 7.54–7.58 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.88–7.91 (2H, m). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : –5.4, –5.4, 10.7, 17.6, 18.4, 26.0×3, 27.0, 33.4, 36.2, 47.3, 50.2, 52.8, 67.8, 70.4, 128.5×2, 129.1×2, 130.4, 131.6, 133.3, 139.8. ESIMS m/z: 451 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 451.2328 (Calcd for C₂₄H₃₉O₄SiS: 451.2338). *Anal*. Calcd for C₂₄H₃₈O₄SiS: C, 63.96; H, 8.50. Found: C, 63.91; H, 8.46.

(S)-((1R,2R)-2-Ethylcyclopropyl)((1R,2R,3R,5S)-2-(hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0] hexan-3-yl)methanol (39)



1) β-スルホニルシクロプロパン **35a** (39.7 mg, 0.088 mmol)の無水 MeOH (1.76 mL)溶液に Na₂HPO₄ (500 mg, 3.52 mmol)と Na(Hg) (809 mg, 1.76 mmol)を加え,室温で1時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後,MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.さらに得られた粗生成物を再度シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗シクロプロパンの無水 CH₂Cl₂ (4.40 mL)溶液に対し, アルゴン気流下, VO(acac)₂ (2.3 mg, 0.0087mmol)と TBHP (6.39 M CH₂CH₂ 溶液, 0.017 mL, 0.109 mmol)を加え, 室温で 2 時間撹拌した. 反応溶液に Me₂S を加え過剰の TBHP を分解した後, 反応溶液を Et₂O で希 釈し, シリカゲルを用いてろ過した後, 減圧下溶媒を留去した. さらに得られた粗生成物を再度 シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反 応に用いた.

3) 粗エポキシドの無水 THF (1.76 mL)溶液に対し, 室温で TBAF (1.00 M THF 溶液, 0.260 mL, 0.260 mmol)を加え 10 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を水および飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 4)で精製したところジ オール **39** が 16.1 mg (三工程収率 86%)で白色板状結晶として得られた.

mp 95–96 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –75.0 (c = 0.32, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3403, 2993, 2912. ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ : 0.30 (1H, m), 0.48–0.59 (3H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.17–1.30 (3H, m), 1.98–2.26 (3H, m), 2.67 (1H, dt, J = 2.0, 6.6 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 4.7, 8.0 Hz), 3.40 (1H, br s), 3.52–3.57 (2H, m), 3.67 (1H, dt, J = 7.0, 10.5 Hz), 3.69 (1H, dt, J = 6.3, 10.5 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 9.9, 13.6, 18.5, 24.3, 26.6, 32.1, 43.8, 46.0, 59.2, 61.3, 63.9, 78.3. ESIMS m/z: 235 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 235.1317 (Calcd for C₁₂H₂₀O₃Na: 235.1310). *Anal.* Calcd for C₁₂H₂₀O₃: C, 67.89; H, 9.50. Found: C, 67.75; H, 9.52.

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((1*R*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)-1-(pheny lsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (40)



エポキシヨージド **34** (915 mg, 2.32 mmol)の無水 DMF (23.2 mL)溶液に室温で methyl phenylsulfonylacetate (1.99 g, 9.28 mmol)と K₂CO₃ (3.21 g, 23.2 mmol)を加え, 36 時間撹拌 した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 7 : 1)で精製したところシクロプロパン-γ-ラクトン **40** が 1.04 g (93%収率)で白色針状結晶として得られた.

mp 185–186 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –145.1 (*c* = 0.76, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3073, 2930, 2857, 1782. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.53 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.04–2.10 (3H, m), 2.60 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.14 (1H, dt, *J* = 7.7, 5.4 Hz), 3.41 (1H, dd, *J* = 6.3, 9.9 Hz), 3.58 (1H, dd, *J* = 4.9, 9.9 Hz), 4.46 (1H, dd, *J* = 4.4, 10.4 Hz), 5.65 (1H, ddt, *J* = 2.0, 5.8, 1.9 Hz), 5.69 (1H, ddt, *J* = 2.0, 5.8, 1.9 Hz), 7.56–7.62 (2H, m), 7.69 (1H, m), 8.04–8.08 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : –5.4, –5.4, 16.4, 18.2, 25.8×3, 29.7, 34.3, 41.4, 47.2, 52.4, 65.2, 80.6, 129.1×2, 129.1×2, 129.2, 132.3, 134.3, 138.3, 167.1. ESIMS *m/z*: 449 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 449.1832 (Calcd for C₂₃H₃₃O₅SiS: 449.1818). *Anal*. Calcd for C₂₃H₃₂O₅SiS: C, 61.57; H, 7.19. Found: C, 61.58; H, 7.08.

(1R,4R,5S)-4-((1R,2R)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)-1-(pheny lsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (40) and (1S,2S)-methyl 2-((R)-((1R,2R)-2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)(hydroxy)methyl)-1-(phenylsulfonyl)cyclopropanecarboxylate (43)


エポキショージド **34** (9.7 mg, 0.0247 mmol)の無水 DMF (0.49 mL)溶液に室温で methyl phenylsulfonylacetate (15.9 mg, 0.0742 mmol)と K₂CO₃ (17.1 mg, 0.124 mmol)を加え, 12 時間 撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 7 : 1)で精製したところシクロプロパン-γ-ラクトン **40** が 9.6 mg (87% 収率)で白色針状結晶として,シクロプロパン **43** が 1.4 mg (12% 収率)で無色油 状物質として得られた.

43

[α]_D²⁵ -11.1 (c = 1.05, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3528, 3406, 3058, 2953, 2929, 2856, 1735. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.07 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.96 (1H, dd, J = 4.9, 10.0 Hz), 2.16 (1H, ddd, J = 6.1, 8.8, 10.0 Hz), 2.24 (1H, m), 2.33 (1H, dd, J = 4.9, 8.8 Hz), 2.52-2.56 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J = 8.8, 9.6 Hz), 3.55 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J= 5.3, 9.6 Hz), 4.06 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.34 (1H, ddd, J = 0.8, 2.1, 6.8 Hz), 5.52 (1H, ddt, J= 2.3, 5.7, 2.1 Hz), 5.74 (1H, ddt, J = 2.3, 5.7, 2.1 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.61 (1H, m), 7.93-7.96 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.4, -5.4, 18.4, 20.6, 26.0×3, 35.9, 39.1, 49.7, 49.7, 52.4, 52.8, 67.6, 69.5, 128.7×2, 128.9×2, 130.4, 131.4, 133.6, 140.8, 167.1. ESIMS m/z: 503 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 503.1882 (Calcd for C₂₄H₃₆O₆SiSNa: 503.1900). *Anal.* Calcd for C₂₄H₃₆O₆SiS: C, 59.97; H, 7.55. Found: C, 60.01; H, 7.39.

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((1*R*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)-1-(pheny lsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (40)



シクロプロパン **43** (1.4 mg, 0.0029 mmol)の無水 DMF (0.097 mL)溶液に室温で K₂CO₃ (1.2 mg, 0.0087 mmol)を加え, 36 時間撹拌した. 反応溶液をEt₂O で希釈し, 有機層を水および飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 8:1)で精製したところシ クロプロパン- γ -ラクトン 40 が 1.2 mg (92% 収率)で白色針状結晶として得られた.

(S)-((1R,2R)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-3-enyl)((1R,2R)-2-vinylcyc lopropyl)methanol (45)



1) シクロプロパン-γ-ラクトン 40 (101 mg, 0.226 mmol)の無水 MeOH (11.3 mL)溶液に対し, アルゴン気流下室温で Mg (565 mg, 23.2 mmol)を加え 50 °C に昇温し 15 分間撹拌したところ 水素の発生を確認した. さらに 15 分間撹拌後, 室温に冷却し,反応溶液を Et₂O で希釈し,遠 心分離により Mg 由来の残渣を沈殿として除去した. 上澄みの Et₂O 溶液を水および飽和食塩 水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した. さらに得られた粗生成 物を再度シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに 次の反応に用いた.

2) 粗シクロプロパンの無水 CH₂Cl₂ (4.50 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (1.03 M hexane 溶液, 0.260 mL, 0.268 mmol)を5 分間かけて滴下し, 5 分間撹拌した. 反応 溶液を Et₂O で希釈し, Na₂SO₄·10H₂O を少量ずつ加え, 室温で 1.5 時間撹拌した後, MgSO₄ を加え, さらに 15 分間撹拌した後, Na₂SO₄を用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. さらに得 られた粗生成物を再度シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物 は精製せずに次の反応に用いた.

3) Ph₃PCH₃Br (323 mg, 0.903 mmol)の無水 toluene (4.50 mL)溶液にアルゴン気流下, ¹BuOK (88.7 mg, 0.791 mmol)を室温で加え 1.5 時間撹拌した. 反応溶液に粗ヘミアセタール の無水 THF (4.50 mL)溶液を加え, 15 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を 留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製したところジエン 45 が 60.0 mg (三工程収率 86%)で無色油状物質として得られ た.

 $[\alpha]_D^{25}$ -69.3 (*c* = 0.49, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3437, 3052, 2929, 2857, 1633. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.10 (6H, s), 0.66 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz), 0.92 (9H, s), 0.99 (1H, dt, *J* = 4.9, 8.5 Hz), 1.11 (1H, dq, *J* = 8.5, 6.2 Hz), 1.61 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.21 (1H, dt, *J* = 8.7, 9.6 Hz), 3.34 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.76 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 3.83 (1H, ddd, *J* = 1.9, 4.4, 9.6 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 1.6, 10.1 Hz), 5.10 (1H, dd,

J = 1.6, 17.0 Hz), 5.44 (1H, m), 5.61 (1H, dt, J = 17.0, 10.1 Hz), 5.73 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.5×2, 9.9, 18.4, 21.1, 24.8, 26.0×3, 36.2, 51.6, 53.2, 67.9, 73.9, 114.1, 129.8, 131.7, 139.1. ESIMS m/z: 309 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 309.2260 (Calcd for C₁₈H₃₃O₂Si: 309.2250). *Anal*. Calcd for C₁₈H₃₂O₂Si: C, 70.07; H, 10.45. Found: C, 69.99; H, 10.46.

(3-Methyloxetan-3-yl)methyl hex-5-ynoate



5-Hexynoic acid (3.03 g, 27.0 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (27.0 mL)溶液にアルゴン気流下, 室 温で 3-methyl-3-oxetanemethanol (2.96 g, 29.7 mmol), DMAP (0.99 g, 8.10 mmol)および DCC (8.34 g, 40.5 mmol)を加え, 5 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, シリカゲルを用 いてろ過した後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところ上記エステルが 5.13 g (97%収率)で 無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3289, 2937, 2872, 1736. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (3H, s), 1.87 (2H, tt, J = 7.0, 7.3 Hz), 1.97 (1H, t, J = 2.7 Hz), 2.28 (2H, dt, J = 7.0, 2.7 Hz), 2.52 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.17 (2H, s), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.1, 21.4, 23.8, 33.0, 39.3, 68.9, 69.5, 79.8×2, 83.3, 173.4. ESIMS m/z: 197 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 197.1179 (Calcd for C₁₁H₁₇O₃: 197.1178).

4-Methyl-1-(pent-4-ynyl)-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (47)



エステル (1.76 g, 8.97 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (22.4 mL)溶液にアルゴン気流下, -15 °C で BF₃·OEt₂ (0.28 mL, 2.27 mmol)を滴下した後 0 °C まで昇温し 12 時間撹拌した.反応溶液に Et₃Nを加えて室温まで昇温し 30 分間撹拌した後,反応溶液をEt₂O で希釈し,シリカゲルを用 いてろ過した後,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところオルトエステル 47 が 1.41 g (80%収 率)で白色蝋状物質として得られた.

IR (KBr) cm⁻¹: 3290, 2930, 2880. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.77 (3H, s), 1.67–1.68 (2H, m), 1.74–1.75 (2H, m), 1.90 (1H, t, J = 2.7 Hz), 2.18 (2H, dt, J = 7.0, 2.6 Hz), 3.86 (6H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.5, 18.1, 22.3, 30.2, 35.4, 68.4, 72.5×3, 84.2, 128.8.

ESIMS m/z: 197 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 197.1184 (Calcd for C₁₁H₁₇O₃: 197.1178).

4-Methyl-1-(7-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hept-4-ynyl)-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octa ne (49)



オルトエステル **47** (5.93 g, 30.2 mmol)の無水 THF (45.0 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で ⁿBuLi (1.41 M hexane 溶液, 23.6 mL, 33.2 mmol)を滴下し, 40 分間撹拌した. その 後, HMPA (5.80 mL, 33.2 mmol)を滴下し, さらに 10 分間撹拌した. 反応溶液にアルキルヨー ジド **48** (10.1 g, 39.3 mmol)の無水 THF (15.4 mL)溶液を滴下し,室温まで昇温した後, 15 時 間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗 浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ THP エーテル **49** が 7.05 g (75%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2938. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.78 (3H, s), 1.52–1.74 (8H, m), 2.15–2.16 (2H, m), 2.42–2.43 (2H, m), 3.49–3.51 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.86–3.95 (9H, m), 4.61 (1H, t, J = 3.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.5, 18.5, 19.3, 20.2, 22.8, 25.4, 30.2, 30.5, 35.7, 62.1, 66.2, 72.5×3, 76.5, 80.8, 98.7, 128.9. ESIMS m/z: 343 (M⁺+H₃O). HRESIMS m/z: 343.2143 (Calcd for C₁₈H₃₁O₆: 343.2121).

Methyl 8-hydroxyoct-5-ynoate (50)



THP エーテル **49** (6.60 g, 20.3 mmol)の MeOH/H₂O (20:1, 21 mL)混合溶媒に室温で PPTS (5.10 g, 20.3 mmol)を加え, 7 時間撹拌した. その後 K₂CO₃ (3.37 g, 24.4 mmol)を加え, さらに 10 時間撹拌した. 反応溶液に水を加えた後, AcOEt で希釈し, 有機層を水および飽和 食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 4:1)で精製したところエス テル 50 が 2.66 g (77% 収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3420, 2951, 1735. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.80 (2H, quint., J = 7.2 Hz), 2.04 (1H, br s), 2.23 (2H, tt, J = 2.4, 6.8 Hz), 2.41–2.43 (4H, m), 3.65–3.67 (2H, m), 3.66 (3H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.2, 23.1, 24.0, 32.9, 51.6, 61.3, 77.6, 81.0, 173.7. ESIMS m/z: 171 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 171.1035 (Calcd for C₉H₁₅O₃: 171.1021).

(Z)-Methyl 8-hydroxyoct-5-enoate



エステル **50** (607 mg, 3.57 mmol)の無水 MeOH (23.8 mL)溶液にアルゴン気流下, quinoline (0.71 mL)および Lindlar 触媒 (893 mg)を加え,水素雰囲気下,室温で 30 分間撹 拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後シリカゲルを用いてろ過し,有機層を 1.0 M HClaq.,水 および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られ た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製し たところ上記のアルケンが 616 mg (quant.)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3387, 1737. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (1H, t, J = 5.7 Hz), 1.71 (2H, quint., J = 7.5 Hz), 2.11 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.31–2.33 (4H, m), 3.65 (2H, dt, J = 6.1, 6.3 Hz), 3.67 (3H, s), 5.44 (1H, m), 5.51 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.4, 15.7, 20.8, 23.9, 46.0, 59.0, 137.2, 143.6, 175.1. ESIMS m/z: 173 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 173.1192 (Calcd for C₉H₁₇O₃: 173.1178).

(Z)-Methyl 8-bromooct-5-enoate (51)



1) アルコール (2.52 g, 14.6 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (29.3 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C で Et₃N (3.05 mL, 21.9 mmol)を加えた. その後, MsCl (1.36 mL, 17.5 mmol)を滴下し, 15 分 間撹拌した.反応溶液に水を加えてから Et₂O で希釈し,有機層を 1.0 M HClaq.,水および飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成 物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗メシラートの acetone (48.7 mL)溶液に室温で LiBr (1.90 g, 21.9 mmol)を加え, 12 時

間加熱還流した. 室温まで冷却した後,反応溶液を Et_2O で希釈した後シリカゲルを用いてろ 過し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, $MgSO_4$, Na_2SO_4 で乾燥し,減圧下溶媒を 留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところブロミド 51 が 3.32 g (二工程収率 97%)で無色油状物質として得られ た.

IR (neat) cm⁻¹: 1739. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.70 (2H, quint., J = 7.4 Hz), 2.08 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.31 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.59 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.41 (1H, m), 5.48 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 24.6, 26.7, 30.7, 32.4, 33.3, 51.5, 127.0, 131.6, 173.9. ESIMS m/z: 235 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 235.0357 (Calcd for C₉H₁₆BrO₂: 235.0334).

Z-(8-Methoxy-8-oxooct-3-enyl)triphenylphosphonium bromide (46)



ブロミド 51 (1.90 g, 8.09 mmol)の無水 CH₃CN (16.2 mL)溶液にアルゴン気流下,室温で Ph₃P (2.12 g)を加え,16 時間加熱還流した.室温まで冷却した後,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;CHCl₃:MeOH = 10:1)で 精製したところホスホニウム塩 46 および Ph₃P=O の混合物が 4.28 g 得られた. 得られた混合物 に無水 Et₂O (10 mL)を加え,室温で 24 時間撹拌してからろ取したところ,ホスホニウム塩 46 が 4.00 g (quant.)で白色蝋状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 1728. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.57 (2H, quint., J = 7.4 Hz), 1.85 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.20 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.44–2.24 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.95–3.96 (2H, m), 5.37 (1H, m), 5.63 (1H, m), 7.68–7.90 (15H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.4, 23.2, 24.4, 26.5, 33.2, 51.5, 117.9×3, 127.2, 130.5×6, 131.0, 133.9×6, 135.0×3, 173.9. ESIMS m/z: 417 (M⁺–Br). HRESIMS m/z: 417.2011 (Calcd for C₂₇H₃₀O₂P: 417.1983).

(S)-((1R,2R,3R,5S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)((1R,2S)-2-ethylcyclopropyl)methanol (53)



 ジエン 45 (121 mg, 0.392 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (7.80 mL)溶液にアルゴン気流下,室温 で VO(acac)₂ (10.4 mg, 0.0392 mmol)と TBHP (5.26 M CH₂Cl₂ 溶液, 0.37 mL, 1.95 mmol)を 加え,3 時間撹拌した.反応溶液に Me₂S を加え過剰の TBHP を分解した後, Et₂O で希釈し た.シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物を hexane/AcOEt (5:1)混合溶媒で希釈し,シリカゲルを用いてろ過し,再度減圧下溶媒を留去した.得られた 粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗エポキシドの無水 CH₃CN (3.90 mL)溶液に酸素雰囲気下,室温で riboflavin tetrabutyrate (5.2 mg, 0.0079 mmol)と hydrazine monohydrate (0.0380 mL, 0.783 mmol)を加 え,12 時間撹拌した.反応溶液を減圧下溶媒を留去し,得られた粗生成物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製したところエポキシド **53** が 104 mg (二工程収率 81%)で白色針状結晶として得られた.

mp 68–69 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –30.1 (*c* = 0.48, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3422, 2962, 2932, 2900, 2864. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.06 (6H, s), 0.14 (1H, m), 0.68–0.83 (3H, m), 0.90 (9H, s), 0.99 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.10 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.99 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 2.17 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.49 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 3.53 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.60 (1H, dd, *J* = 6.6, 10.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 4.9, 10.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: –5.6, –5.5, 9.2, 14.5, 18.0, 18.2, 21.7, 22.4, 25.8×3, 32.9, 43.1, 45.6, 59.3, 61.7, 64.4, 74.2. ESIMS *m/z*: 327 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 327.2369 (Calcd for C₁₈H₃₅O₃Si: 327.2355). *Anal.* Calcd for C₁₈H₃₄O₃Si: C, 66.21; H, 10.49. Found: C, 66.23; H, 10.46.

(S)-((1R,2S)-2-Ethylcyclopropyl)((1R,2R,3R,5S)-2-(hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]h exan-3-yl)methyl 2-methoxyacetate (55)



1) エポキシド **53** (29.7 mg, 0.0910 mmol)の無水 pyridine (0.46 mL)溶液に,室温で methoxyacetyl chloride (0.013 mL, 0.137 mmol)を加え, 45 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で 乾燥し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物を hexane/AcOEt (7:1)混合溶媒で希釈 し,シリカゲルを用いてろ過し,再度減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに 次の反応に用いた.

2) 粗エステルの無水 THF (1.80 mL)溶液に室温で, acetic acid (0.052 mL, 0.910 mmol)と

TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.46 mL, 0.460 mmol)を加え, 4 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で 希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾 燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開 溶媒; hexane: AcOEt = 1:4)で精製したところアルコール 55 が 24.2 mg (二工程収率 94%) で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -2.4 (c = 0.46, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3458, 2930, 2873, 1743. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.10 (1H, dd, J = 5.6, 10.5 Hz), 0.61 (1H, dt, J = 5.6, 8.3 Hz), 0.82-0.92 (2H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.12 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.12-2.24 (3H, m), 3.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.44 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.65 (1H, t, J = 9.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 9.0, 14.1, 20.2, 20.8, 23.0, 29.3, 45.0, 45.3, 58.0, 59.3, 59.6, 63.4, 70.1, 79.8, 170.1. ESIMS *m*/*z*: 307 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 307.1520 (Calcd for C₁₅H₂₄O₅Na: 307.1521). *Anal*. Calcd for C₁₅H₂₄O₅: C, 63.36; H, 8.51. Found: C, 63.27; H, 8.48.

(-)-Hybridalactone (12)



1) IBX (34.5 mg, 0.123 mmol)に無水 DMSO (1.20 mL)を加え, 30 分間撹拌することで得た 均一溶液にアルコール 55 (17.6 mg, 0.0619 mmol)の無水 THF (1.20 mL)溶液を加え, 室温で 13 時間撹拌した.反応溶液に水を加え, さらに 30 分間撹拌した後 Et₂O で希釈し, Celite を 用いてろ過した. 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減 圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物を hexane/AcOEt (1:4)混合溶媒で希釈し, シリカゲ ルを用いてろ過し, 再度減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に 用いた.

2) ホスホニウム塩 46 (122 mg, 0.246 mmol)の無水 THF (1.10 mL)溶液にアルゴン気流下, LiHMDS (1.0 M THF 溶液, 0.22 mL, 0.220 mmol)と HMPA (0.11 mL, 0.615 mmol)を0°C で 滴下し 30 分間撹拌した.反応溶液を-78°C に冷却後,粗アルデビドの無水 THF (1.00 mL) 溶液を加え,室温まで昇温し 10 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を 留去した.得られた粗生成物を hexane/AcOEt (4:1)混合溶媒で希釈し,シリカゲルを用いて ろ過し,再度減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

3) 粗エステルの THF (1.30 mL)溶液に室温で 0.2 M LiOHaq. (15.4 mL, 3.08 mmol)を加え, 1.5 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O/CHCl₃ (3:1)混合溶媒で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得ら れた粗生成物を hexane/AcOEt (1:1)混合溶媒で希釈し, シリカゲルを用いてろ過し, 再度減 圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

4) MNBA (22.7 mg, 0.0660 mmol)および DMAP (16.2 mg, 0.132 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (2.40 mL)溶液にアルゴン気流下,室温で粗セコ酸の無水 CH₂Cl₂ (23.0 mL)溶液を4 時間かけて滴下した.反応溶液を0°C に冷却後, sat.NaHCO₃aq.を加え,5分間撹拌した後,反応溶液に水を加え,さらに 30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後シリカゲルを用いてろ 過し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後,MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を 留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 15 : 1)で精製したところ(-)-hybridalactone (12)が 13.3 mg (四工程収率 68%)で白色半固体 状物質として得られた.

 $[\alpha]_D^{25}$ -55.3 (*c* = 0.20, MeOH). IR (KBr) cm⁻¹: 2954, 2926, 1725. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.05 (1H, dd, *J* = 4.7, 8.5 Hz), 0.57 (1H, dt, *J* = 4.7, 8.5 Hz), 0.76 (1H, m), 0.89 (1H, m), 1.03 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.17 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.90–2.02 (3H, m), 2.05 (1H, t, *J* = 10.2 Hz), 2.20–2.40 (5H, m), 2.96 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.17 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 3.37 (1H, dt, *J* = 14.7, 10.8 Hz), 3.51 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.72 (1H, t, *J* = 10.2 Hz), 5.07 (1H, dt, *J* = 2.0, 10.8 Hz), 5.27 (1H, ddt, *J* = 1.7, 3.2, 10.8 Hz), 5.47 (1H, ddd, *J* = 1.2, 3.9, 10.8 Hz), 5.51 (1H, dt, *J* = 4.6, 10.8 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.5, 14.2, 20.4, 21.2, 23.2, 24.0, 25.8, 26.4, 28.6, 32.8, 41.6, 49.0, 58.2, 60.9, 79.0, 127.1, 128.2, 128.5, 129.0, 173.2. ESIMS *m*/*z*: 339 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 339.1934 (Calcd for C₂₀H₂₈O₃Na: 339.1936). *Anal*. Calcd for C₂₀H₂₈O₃: C, 75.91; H, 8.92. Found: C, 76.18; H, 8.93.

第二章 第一節 実験の部

3-((2*S*^{*},3*S*^{*})-2-Methyl-3-phenethyloxiran-2-yl)propyl methanesulfonate (61)



1) アルコール **59** (800 mg, 3.92 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (19.6 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で DMAP (782 mg, 6.38 mmol)を加えた後, MsCl (0.35 mL, 4.51 mmol)を滴下し, 室温 まで昇温し 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および 飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生 成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗メシラートの無水 CH₂Cl₂ (19.6 mL)溶液に,0°C で Na₂HPO₄ (1.67 g, 11.8 mmol)と *m*-CPBA (1.35 g, 5.10 mmol)を加え,室温まで昇温し1時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希 釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後,MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥 し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane: AcOEt = 1:1)で精製したところ,エポキシメシラート **61** が 1.12 g (二工程収率 94%)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2961, 1353, 1173. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.15 (3H, s), 1.58–1.60 (2H, m), 1.78–1.90 (4H, m), 2.75–2.78 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.99 (3H, s), 4.21–4.22 (2H, m), 7.18–7.22 (3H, m), 7.29–7.30 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 16.3, 24.7, 30.3, 32.6, 34.1, 37.3, 60.1, 62.7, 69.7, 126.0×2, 128.4×2, 128.4, 141.1. ESIMS *m*/*z*: 299 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 299.1312 (Calcd for C₁₅H₂₂O₄S: 299.1317).

(S^{*})-1-((1R^{*},2S^{*})-1-Methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol (63)



Allyl phenyl sulfone (74.4 mg, 0.408 mmol)の無水 THF (0.65 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.25 mL, 0.391 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し

30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却してからエポキシメシラート **61** (50.0 mg, 0.170 mmol)の THF (0.20 mL)溶液を滴下し,室温まで5時間かけて昇温し,さらに2時間撹拌した. 反応溶 液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 5:1)で精製したところ, α -スルホニルシクロペンタン **63** が 29.8 mg (19%収率)で白色板状結晶として得られた.

mp 154–157 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3551, 2974, 1281, 1129. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.02 (3H, s), 1.48 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.05–2.07 (2H, m), 2.29 (1H, ddd, J = 4.4, 10.2, 13.0 Hz), 2.44 (1H, ddd, J = 5.1, 10.8, 14.1 Hz), 2.72 (1H, ddd, J = 5.5, 11.2, 13.5 Hz), 3.01 (1H, ddd, J = 4.9, 11.2, 13.5 Hz), 3.39 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 10.9, 17.4 Hz), 7.16 (1H, m), 7.23–7.29 (4H, m), 7.43–7.45 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.74–7.76 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.7, 21.0, 31.0, 33.6, 34.5, 35.3, 57.5, 75.1, 80.4, 119.1, 125.6, 128.1×2, 128.3×2, 128.6×2, 130.1×2, 133.4, 135.9, 137.8, 143.0. ESIMS *m*/*z*: 385 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 385.1834 (Calcd for C₂₃H₂₉O₃S: 385.1837). *Anal.* Calcd for C₂₃H₂₈O₃S: C, 71.84; H, 7.34. Found: C, 71.91; H, 7.20.





 アルコール **59** (4.79 g, 23.5 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (59.0 mL)溶液にアルゴン気流下,
0 °C で DMAP (4.30 g, 53.2 mmol)と *p*-TsCl (5.14 g, 27.0 mmol)を加え,室温まで昇温し 30 分間撹拌した.反応溶液をEt₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で 洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せ ずに次の反応に用いた.

2) 粗トシラートの無水 CH₂Cl₂ (120 mL)溶液に,0°C で Na₂HPO₄ (10.0 g, 70.4 mmol)と *m*-CPBA (7.50 g, 28.2 mmol)を加え,室温まで昇温し1時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希 釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥 し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane: AcOEt = 3:1)で精製したところ,エポキシトシラート 64 が 7.43 g (二工程収率 85%)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2925, 1356, 1173. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (3H, s), 1.48–1.50

(2H, m), 1.64–1.90 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.68–2.70 (2H, m), 2.81 (1H, m), 4.00–4.02 (2H, m), 7.17–7.21 (3H, m), 7.26–7.35 (5H, m), 7.75–7.79 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 16.4, 21.6, 24.5, 30.4, 32.6, 34.3, 60.2, 62.7, 70.3, 126.1×2, 127.9×2, 128.4×2, 128.4×2, 129.8, 133.1, 141.2, 144.7. ESIMS *m*/*z*: 375 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 375.1611 (Calcd for C₂₁H₂₆O₄S: 375.1630).

(2S^{*},3S^{*})-2-(3-Iodopropyl)-2-methyl-3-phenethyloxirane (65)



エポキシトシラート 64 (49.5 mg, 0.132 mmol)の acetone (1.30 mL)溶液に室温で, NaHCO₃ (12.2 mg, 0.145 mmol)と NaI (198 mg, 1.32 mmol)を加え, 2 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 9 : 1)で精製したところ,エポキシヨ ージド 65 が 38.8 mg (89% 収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2925. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (3H, s), 1.62–1.66 (2H, m), 1.83–2.04 (4H, m), 2.72–2.95 (3H, m), 3.20–3.22 (2H, m), 7.24–7.37 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 6.2, 16.5, 29.2, 30.4, 32.7, 39.3, 60.2, 62.8, 126.1×2, 128.4×2, 128.4, 141.2. ESIMS *m*/*z*: 331 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 331.0545 (Calcd for C₁₄H₂₀IO: 331.0559). *Anal*. Calcd for C₁₄H₁₉IO: C, 50.92; H, 5.80. Found: C, 51.00; H, 5.92.

(2S^{*},3S^{*})-2-Methyl-3-phenethyl-2-(4-(phenylsulfonyl)hex-5-enyl)oxirane (62)



Allyl phenyl sulfone (129 mg, 0.710 mmol)の無水 THF (4.50 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.43 mL, 0.680 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し 30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却してからエポキシヨージド 65 (99.0 mg, 0.300 mmol)の THF (1.50 mL)溶液を滴下し, -20 °C まで 5 時間かけて昇温し, さらに 1 時間撹拌した. 反応 溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na_2SO_4 で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ,エポキシスルホン 62 が 113 mg (99%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2929, 1305, 1146. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.10 (3H, s), 1.24–1.58 (4H, m), 1.66 (1H, m), 1.84–1.85 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.68–2.70 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.47 (1H, m), 5.03 (1H, dd, J = 6.0, 17.1 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 6.0, 10.3 Hz), 5.60 (1H, m), 7.16–7.22 (3H, m), 7.27–7.29 (3H, m), 7.62–7.63 (2H, m), 7.81–7.82 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 16.4 (16.3), 22.1 (22.0), 26.8, 30.4 (30.4), 32.6, 38.0 (37.9), 60.5 (60.5), 62.8 (62.8), 69.8 (69.7), 123.7, 123.7, 126.0, 128.4, 128.8×2, 129.1×2, 130.2×2, 133.6×2, 137.3, 141.2. ESIMS m/z: 385 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 385.1823 (Calcd for C₂₃H₂₉O₃S: 385.1837). *Anal.* Calcd for C₂₃H₂₈O₃S: C, 71.84; H, 7.34. Found: C, 71.57; H, 7.38.

(S^{*})-1-((1R^{*},2S^{*})-1-Methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol (63) and

(S^{*})-1-((1R^{*},2R^{*})-1-methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol (66)



エポキシスルホン **62** (30.4 mg, 0.079 mmol)の無水 THF (0.79 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.055 mL, 0.087 mmol)を滴下した後, 30 分間撹拌した.反応溶液に Me₃Al (1.02 M hexane 溶液, 0.085 mL, 0.087 mmol)を滴下し,室温まで 5 時間かけて昇温し,さらに 1 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製 したところ, α-スルホニルシクロペンタン **63** が 20.1 mg (66% 収率)およびβ-スルホニルシクロペン タン **66** が 3.7 mg (12% 収率)でそれぞれ白色板状結晶として得られた.

66

mp 148–150 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3491, 2948, 1278, 1128. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.52 (3H, s), 1.63 (1H, m), 1.71–1.72 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.01–2.05 (3H, m), 2.22–2.23 (2H, m), 2.61 (1H, ddd, J = 6.9, 9.6, 13.7 Hz), 2.90 (1H, ddd, J = 4.9, 10.1, 14.1 Hz), 3.72 (1H, ddd, J = 6.0, 10.1, 16.7 Hz), 4.83 (1H, d, J = 17.5 Hz), 5.23 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 10.8, 17.5 Hz), 7.21–7.29 (5H, m), 7.45–7.46 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.76–7.78 (2H, m).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.2, 20.7, 31.4, 33.1, 34.1, 34.5, 56.3, 75.8, 81.0, 119.4, 125.8, 127.9×2, 128.4×2, 128.5×2, 130.5×2, 133.2, 135.2, 137.6, 142.1. ESIMS *m/z*: 385 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 385.1834 (Calcd for C₂₃H₂₉O₃S: 385.1837). Anal. Calcd for C₂₃H₂₈O₃S: C, 71.84; H, 7.34. Found: C, 71.61; H, 7.15.

 $(3S^*, 3aR^*, 6aS^*)$ -3a-Methyl-3-phenethyl-6a-(phenylsulfonyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*] furan-1-ol



β-スルホニルシクロペンタン 66 (50.0 mg, 0.130 mmol)の無水 CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 2.60 mL)混合溶液に, -78 °C で NaHCO₃ (54.6 mg, 0.650 mmol)を加えた後, ozone を反応溶液が 青色になるまで 10 時間吹き込み続けた. 過剰の ozone をアルゴンを吹き込むことで除去した後, Me₂S (0.095 mL, 1.30 mmol)を加え, 室温まで 1 時間かけて昇温し, さらに 12 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で 乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展 開溶媒; CHCl₃: AcOEt = 15:1)で精製したところ, 上記のヘミアセタールが 26.3 mg (52%収 率)で白色鱗片状結晶として得られた.

mp 171–179 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3429, 2953, 1283, 1131. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.64 (1H, m), 1.80–1.82 (3H, m), 1.93 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.62 (1H, dt, J = 13.7, 8.1 Hz), 2.87 (1H, dt, J = 13.7, 8.6 Hz), 3.03 (1H, d, J = 5.7 Hz), 3.79 (1H, t, J = 12.4 Hz), 5.75 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.18–7.22 (3H, m), 7.28–7.30 (2H, m), 7.50–7.51 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.88–7.90 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.1, 20.6, 30.6, 31.3, 33.6, 37.2, 59.1, 81.4, 82.9, 97.6, 126.0×2, 128.3×2, 128.5×2, 128.8×2, 129.6, 133.6, 139.2, 141.7. ESIMS m/z: 369 (M⁺–OH). HRESIMS m/z: 369.1529 (Calcd for C₂₂H₂₆O₄S: 369.1524).

(3S^{*},3aR^{*},6aS^{*})-3a-Methyl-3-phenethyl-6a-(phenylsulfonyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c] furan-1-one (68)



ヘミアセタール (5.0 mg, 0.013 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (0.65 mL)溶媒中にアルゴン気流下で 4ÅMS (6.5 mg), NMO (7.5 mg, 0.065 mmol)および TPAP (0.5 mg, 0.0013 mmol)を加え室温 で 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒 を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ, ラクトン 68 が 5.0 mg (quant.)で白色板状結晶として得られ た.

mp 169–170 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 2935, 1766, 1306, 1145. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.58 (1H, m), 1.61 (3H, s), 1.72 (1H, m), 1.87–1.91 (4H, m), 2.08 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.76 (1H, ddd, J = 6.6, 10.5, 13.8 Hz), 3.00 (1H, ddd, J = 4.9, 10.9, 13.8 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 2.4, 10.5 Hz), 7.22–7.25 (3H, m), 7.31–7.32 (2H, m), 7.54–7.56 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.83–7.85 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.5, 23.0, 31.6, 32.8, 33.3, 35.7, 56.8, 80.0, 86.0, 126.3×2, 128.3×2, 128.6×2, 128.6×2, 130.2, 134.4, 137.4, 141.0, 172.8. ESIMS *m/z*: 385 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 385.1492 (Calcd for C₂₂H₂₄O₄S: 385.1474).

 (S^*) -1- $((S^*,E)$ -1-Methyl-2-(2-(phenylsulfonyl)ethylidene)cyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol (69)



α-スルホニルシクロペンタン **63** (23.2 mg, 0.060 mmol)の無水 CCl₄ (0.60 mL)溶液にアルゴ ン気流下,室温で BPO (1.2 mg, 0.0036 mmol)を加え,8時間加熱還流した.反応溶液を冷却 後,反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を 1.0 M NaOHaq., sat.Na₂S₂O₃aq.,水および飽和食 塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ,スル ホン **69** が 12.6 mg (54%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3520, 2956, 1306, 1147. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (3H, s), 1.32–1.33 (2H, m), 1.60–1.62 (2H, m), 1.73 (1H, br s), 1.87–1.89 (3H, m), 2.14 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.85–3.86 (2H, m), 5.16 (1H, m), 7.20–7.23 (3H, m), 7.29–7.31 (2H, m), 7.55–7.56 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.87–7.89 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 22.7, 24.6, 31.2, 33.0, 33.1, 33.4, 51.5, 57.6, 76.5, 106.6, 125.8, 128.3×2, 128.4×2, 128.5×2, 129.2×2, 133.7, 139.0, 142.4, 161.8. ESIMS m/z: 385 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 385.1862 (Calcd for C₂₃H₂₈O₃S: 385.1837).

(S^{*})-1-((S^{*},E)-1-Methyl-2-(2-(phenylsulfonyl)ethylidene)cyclopentyl)-3-phenylpropan-1-

ol (69)



β-スルホニルシクロペンタン 66 (25.0 mg, 0.065 mmol)の無水 CCl₄ (0.65 mL)溶液にアルゴ ン気流下,室温で BPO (1.3 mg, 0.0039 mmol)を加え, 8 時間加熱還流した.反応溶液を冷却 後,反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を 1.0 M NaOHaq., sat.Na₂S₂O₃aq.,水および飽和食 塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ,スル ホン 69 が 13.7 mg (55%収率)で無色油状物質として得られた.

(S*)-1-((1R*,2S*)-1-Methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol
(63) and
(S*)-1-((1R*,2R*)-1-methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol
(66) (one-pot procedure)



Allyl phenyl sulfone (133 mg, 0.730 mmol)の無水 THF (4.50 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.44 mL, 0.700 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し 30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却してからエポキシヨージド 65 (102 mg, 0.310 mmol)の THF (1.50 mL)溶液を滴下し, -20 °C まで 5 時間かけて昇温し, さらに 30 分間撹拌した. 反応 溶液を再度-78 °C に冷却してから "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.41 mL, 0.640 mmol)を滴下 した後, -20 °C まで昇温し, さらに 30 分間撹拌した. さらに再び-78 °C に冷却してから Me₃Al (1.02 M hexane 溶液, 0.67 mL, 0.680 mmol)を滴下し, 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で 希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥 し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, α-スルホニルシクロペンタン 63 が 78.7 mg (66% 収率)およびβ-スルホニルシクロペンタン 66 が 21.5 mg (18%収率)でそれぞれ白色板状結晶と して得られた.

$((S^*)-3-(Methoxymethoxy)-3-((1R^*,2S^*)-1-methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)$ propyl)benzene



α-スルホニルシクロペンタン **63** (60.2 mg, 0.157 mmol)の無水 1,2-dichloroethane (1.60 mL) 溶液にアルゴン気流下,室温で DIPEA (0.14 mL, 0.785 mmol), MOMCl (0.06 mL, 0.785 mmol)および DMAP (19.1 mg, 0.157 mmol)を加え, 60 °C まで昇温し 2 時間撹拌した.反応 溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ,上記の MOM エーテルが 66.7 mg (99%収率)で白色鱗片状結晶として得られた.

mp 119–121 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 2937. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (3H, s), 1.72–1.86 (4H, m), 1.98–2.09 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.43 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.65 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.83 (1H, d, J = 6.3 Hz), 5.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 11.0, 17.4 Hz), 7.13 (1H, m), 7.22–7.25 (4H, m), 7.39–7.40 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.71–7.73 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 19.1, 19.6, 31.3, 33.5, 36.3, 38.7, 56.2, 56.5, 81.0, 85.3, 99.3, 121.0, 125.5, 127.9×2, 128.3×2, 128.6×2, 130.7×2, 133.3, 134.9, 136.8, 143.4. ESIMS *m/z*: 451 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 451.1928 (Calcd for C₂₅H₃₂O₄SNa: 451.1919). *Anal*. Calcd for C₂₅H₃₂O₄S: C, 70.06; H, 7.53. Found: C, 69.79; H, 7.54.

 $((S^*)-3-((S^*,E)-2-Ethylidene-1-methylcyclopentyl)-3-(methoxymethoxy)propyl)$ benzene (70)



MOMエーテル (43.7 mg, 0.102 mmol)の無水 MeOH (1:1, 2.0 mL)混合溶液に室温で, Na₂HPO₄ (870 mg, 6.13 mmol)と 5% Na(Hg) (2.40 g, 5.22 mmol)を加え, 2 時間撹拌した. 反 応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗 生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 20:1)で精製したと ころ, E-オレフィン 70 が 30.2 mg (99% 収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2954. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.98 (3H, s), 1.32 (1H, m), 1.58 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.70–1.71 (2H, m), 1.86–2.10 (4H, m), 2.37 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.61 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.21 (1H, m), 7.21–7.25 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.7, 22.6, 24.3, 30.1, 33.4, 33.8, 35.8, 50.0, 55.9, 84.5, 98.2, 114.7, 125.7, 128.3×2, 128.4×2, 142.8, 149.9. ESIMS *m/z*: 311 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 311.2011 (Calcd for C₁₉H₂₈O₂Na: 311.1987). *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₈O₂: C, 79.12; H, 9.78. Found: C, 78.84; H, 9.71.

 (S^*) -1- $((1R^*, 2S^*)$ -2- $((S^*)$ -1-(Methoxymethoxy)-3-phenylpropyl)-2-methylcyclopentyl)eth anol (71)



E-オレフィン **70** (10.8 mg, 0.036 mmol)の無水 THF (0.36 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で BH₃·THF (0.99 M THF 溶液, 0.11 mL, 0.109 mmol)を滴下した後, 45 °C に昇温し 2 時間 撹拌した.反応溶液を室温に冷却後, 1.0 M NaOHaq. (0.073 mL)と 35% H₂O₂aq. (0.073 mL) を続けて加え, 1 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を水および飽和食塩水で 洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, アルコール **71** が 9.6 mg (87%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3432. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.25 (3H, s), 1.31–1.79 (7H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.92 (1H, br s), 4.01 (1H, m), 4.82 (2H, dd, J = 6.8, 15.9 Hz), 7.23–7.41 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 22.9, 23.0, 30.2, 32.0, 34.8, 35.2, 38.8, 49.1, 56.3, 59.1, 68.8, 88.3, 98.3, 125.9×2, 128.4×2, 128.5, 142.1. ESIMS m/z: 329 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 329.2098 (Calcd for C₁₉H₃₀O₃Na: 329.2093). *Anal*. Calcd for C₁₉H₃₀O₃: C, 74.47; H, 9.87. Found: C, 74.18; H, 9.79.

第二章 第二節 実験の部

(E)-4-Ethyl-7-phenylhept-4-en-1-ol (74)



1) 2-Bromobut-1-ene (3.29 g, 24.4 mmol)の無水 Et₂O (97.6 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で 'BuLi (1.55 M pentane 溶液, 17.3 mL, 26.8 mmol)を滴下し, 15 分間撹拌した後, 3-phenylpropanal (3.47 g, 25.6 mmol)を加え室温まで昇温した. 1.5 時間撹拌した後, 反応溶 液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用い た.

2) 粗アルコールに triethyl orthoacetate (15.8 g, 97.7 mmol)とpropionic acid (181 mg, 2.44 mmol)を室温で加え, 38 時間加熱還流した.反応終了後さらに昇温し,過剰の triethyl orthoacetate を揮発させた後,室温まで冷却した反応混合物を hexane/AcOEt (20:1)混合溶 媒で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精 製せずに次の反応に用いた.

3) 粗エステルの無水 Et₂O (122 mL)溶液にアルゴン気流下,0 °C で LiAlH₄ (1.85 g, 48.8 mmol) を加え,30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後, Na₂SO₄·10H₂O を加え,12 時間撹拌した.さらに MgSO₄を加え 15 分間撹拌し,得られた反応溶液を Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane:AcOEt = 5:1)で精製したところ,アルコール 74 が 413 mg (三工程収率 8%)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3349, 1453. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.28 (1H, br s), 1.65–1.66 (2H, m), 2.01 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.07 (2H, dd, *J* = 7.5, 7.7 Hz), 2.33 (2H, dd, *J* = 7.6, 15.4 Hz), 2.65 (2H, dd, *J* = 7.4, 8.2 Hz), 3.61 (2H, br t), 5.18 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.16–7.20 (3H, m), 7.27–7.30 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.1, 23.0, 29.6, 31.0, 32.7, 36.4, 62.9, 123.4, 125.7, 128.2×2, 128.4×2, 141.2, 142.3. ESIMS *m*/*z*: 241 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 241.1585 (Calcd for C₁₅H₂₂ONa: 241.1568). *Anal*. Calcd for C₁₅H₂₂O: C, 82.52; H, 10.16. Found: C, 82.24; H, 10.02.

(2S^{*},3S^{*})-2-Ethyl-2-(3-iodopropyl)-3-phenethyloxirane (76)



 アルコール 74 (410 mg, 1.88 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (37.6 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で DMAP (528 mg, 4.32 mmol)を加えた後, *p*-TsCl (430 mg, 2.26 mmol)を加え,室温ま で昇温し3時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成 物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗トシラートの無水 CH₂Cl₂ (37.6 mL)溶液に、0 °C で NaHCO₃ (474 mg, 5.64 mmol)と *m*-CPBA (749 mg, 2.82 mmol)を加え、室温まで昇温し1時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で 希釈し、有機層を 10% NaOHaq.,水および飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄、Na₂SO₄ で乾 燥し、減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

3) 粗エポキシトシラートの acetone (37.6 mL)溶液に室温で, NaHCO₃ (237 mg, 2.82 mmol) と NaI (1.41 g, 9.41 mmol)を加え, 50 °C に昇温し3 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈 した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 15 : 1)で精製したところ, エポキシヨージド 76 が 67.7 mg (三工程収率 11%)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2968. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.37–1.46 (1H, m), 1.58–1.67 (3H, m), 1.80–1.92 (4H, m), 2.78 (1H, dd, *J* = 5.8, 6.5 Hz), 2.69–2.88 (2H, m), 3.17 (2H, dt, *J* = 3.4, 6.8 Hz), 7.19–7.22 (3H, m), 7.28–7.32 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 6.4, 9.3, 23.2, 28.8, 30.1, 32.9, 35.4, 63.0, 63.5, 126.1×2, 128.4×2, 128.5, 141.3. ESIMS *m*/*z*: 345 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 345.0698 (Calcd for C₁₅H₂₂IO: 345.0715). *Anal.* Calcd for C₁₅H₂₁IO: C, 52.34; H, 6.15. Found: C, 52.50; H, 6.31.

(Z)-4,7-Diphenylhept-4-en-1-ol (79)



 α-Bromostylene (5.00 g, 24.6 mmol)の無水 Et₂O (98.4 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で 'BuLi (1.55 M pentane 溶液, 17.5 mL, 27.1 mmol)を滴下し, 15 分間撹拌した後, 3-phenylpropanal (3.47 g, 25.6 mmol)を加え室温まで昇温した. 1.5 時間撹拌した後,反応溶 液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗アルコールに triethyl orthoacetate (15.9 g, 98.0 mmol)とpropionic acid (182 mg, 2.46 mmol)を室温で加え, 22 時間加熱還流した.反応終了後さらに昇温し,過剰の triethyl orthoacetate を揮発させた後,室温まで冷却した反応混合物を hexane/AcOEt (15:1)混合溶 媒で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精 製せずに次の反応に用いた.

3) 粗エステルの無水 Et₂O (123 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C で LiAlH₄ (1.90 g, 49.2 mmol) を加え,35 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, Na₂SO₄·10H₂O を加え,12 時間撹拌した.さらに MgSO₄を加え 15 分間撹拌し,得られた反応溶液を Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 4:1)で精製したところ,アルコール **79** が 534 mg (三工程収率 8%)で無色 油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3343, 1448. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (1H, br s), 1.56–1.58 (2H, m), 1.98–2.00 (2H, m), 2.42 (2H, dd, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.65 (2H, dd, J = 7.4, 7.8 Hz), 3.60 (2H, br t), 5.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.18–7.32 (6H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.7, 31.0, 35.5, 36.2, 62.4, 125.7, 126.5, 126.7×2, 128.0×2, 128.2×2, 128.3×2, 128.5, 140.8, 141.1, 141.8. ESIMS *m*/*z*: 267 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 267.1744 (Calcd for C₁₉H₂₃O: 267.1749). *Anal*. Calcd for C₁₉H₂₂O: C, 85.67; H, 8.32. Found: C, 85.54; H, 8.40.

(2R^{*},3S^{*})-2-(3-Iodopropyl)-3-phenethyl-2-phenyloxirane (81)



1) アルコール **79** (467 mg, 1.75 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (17.5 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で DMAP (492 mg, 4.03 mmol)を加えた後, *p*-TsCl (400 mg, 2.10 mmol)を加え,室温ま で昇温し 3 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成 物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗トシラートの無水 CH₂Cl₂ (17.5 mL)溶液に、0 °C で NaHCO₃ (441 mg, 5.25 mmol)と *m*-CPBA (697 mg, 2.63 mmol)を加え、室温まで昇温し2時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で 希釈し、有機層を 10% NaOHaq.,水および飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄、Na₂SO₄ で乾 燥し、減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた. 3) 粗エポキシトシラートの acetone (17.5 mL)溶液に室温で, NaHCO₃ (221 mg, 2.63 mmol) と NaI (1.31 g, 8.74 mmol)を加え, 50 °C に昇温し 12 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈 した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 15 : 1)で精製したところ, エポキシヨージド 81 が 568 mg (三工程収率 83%)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3026. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47–1.49 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.66–2.67 (2H, m), 3.10 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 3.13 (2H, dt, *J* = 2.7, 6.8 Hz), 7.03–7.05 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.22–7.35 (7H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 6.5, 28.9, 30.4, 32.3, 38.5, 64.0, 65.2, 125.9×2, 126.8×2, 127.4×2, 128.1×2, 128.3, 128.4, 137.6, 141.1. ESIMS *m*/*z*: 393 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 393.0731 (Calcd for C₁₉H₂₂IO: 393.0715). *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₁IO: C, 58.17; H, 5.40. Found: C, 58.21; H, 5.48.

(S^*) -1- $((1R^*, 2S^*)$ -1-Ethyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopentyl)-3-phenylpropan-1-ol (82)



Allyl phenyl sulfone (87.5 mg, 0.480 mmol)の無水 THF (3.00 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.30 mL, 0.479 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し 30 分間撹拌した.再び-78 °C に冷却してからエポキシヨージド 76 (53.2 mg, 0.155 mmol)の THF (1.00 mL)溶液を滴下し, -20 °C まで5 時間かけて昇温し, さらに 30 分間撹拌した.反応 溶液を再度-78 °C に冷却してから "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.26 mL, 0.417 mmol)を滴下 した後, -20 °C まで昇温し, さらに 30 分間撹拌した. さらに再び-78 °C に冷却してから Me₃Al (1.02 M hexane 溶液, 0.44 mL, 0.448 mmol)を滴下し, 2 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で 希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥 し, 減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところ, α-スルホニルシクロペンタン 82 が 23.6 mg (38% 収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3423. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.43 (1H, quint. J = 7.6 Hz), 1.56–1.57 (2H, m), 1.63 (1H, quint., J = 7.6 Hz), 1.85–1.91 (2H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.28 (1H, dt, J = 8.0, 3.1 Hz), 2.58 (1H, dt, J = 7.5, 3.1 Hz), 2.76 (1H, dt, J = 7.7, 2.6 Hz), 3.08 (1H, dt, J = 8.6, 2.3 Hz), 3.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 4.5, 9.3 Hz), 4.78 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.21 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 11.4, 18.0 Hz),

7.18–7.32 (5H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.4 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 9.8, 21.1, 28.1, 32.4, 33.6, 33.6, 34.9, 61.1, 73.8, 82.0, 119.3, 125.7, 128.0×2, 128.3×2, 128.7×2, 130.5×2, 133.4, 135.6, 138.0, 143.0. ESIMS *m*/*z*: 399 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 399.1980 (Calcd for C₂₄H₃₁O₃S: 399.1994).

(2R^{*},3S^{*})-2-(Iodomethyl)-2-methyl-3-phenethyloxirane (86)



 アルコール 84 (966 mg, 5.48 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (55.0 mL)溶液に、0 °C で NaHCO₃
(2.30 g, 27.4 mmol)とm-CPBA (2.18 g, 8.20 mmol)を加え、15 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し、有機層を 10% NaOHaq.,水および飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄、 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗エポキシドの無水 CH₂Cl₂ (25.0 mL)溶液に、0 °C で imidazole (1.10 g, 16.2 mmol), Ph₃P (2.25 g, 8.59 mmol), I₂ (2.18 g, 8.59 mmol)および 2-methylbut-2-ene (2.70 mL, 25.3 mL)を順次加え、3 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し、有機層を sat.Na₂S₂O₃aq.,水お よび飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 15 : 1)で精製し たところ、エポキシヨージド **86** が 809 mg (二工程収率 49%)で無色油状物質として得られた. IR (neat) cm⁻¹: 2963. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (3H, s), 1.83–1.99 (2H, m), 2.74–2.91 (2H, m), 2.96 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.11 (1H, m), 3.24 (1H, m), 7.23–7.36 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.9, 16.0, 30.9, 32.5, 60.2, 65.9, 126.2×2, 128.4×2, 128.5, 140.9. ESIMS *m/z*: 325 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 325.0088 (Calcd for C₁₂H₁₅IONa: 325.0065). *Anal*. Calcd for C₁₂H₁₅IO: C, 47.70; H, 5.00. Found: C, 47.81; H, 5.22.

(E)-(4-Methylhexa-3,5-dienyl)benzene (88)



1) アルコール 84 (1.38 g, 7.80 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (78.0 mL)溶液に,室温で 4ÅMS (2.34 g), NMO (1.19 g, 10.1 mmol)および TPAP (95.9 mg, 0.27 mmol)を順次加え,1 時間撹

拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) Methyltriphenylphosphonium iodide (28.4 g, 70.2 mmol)の無水 THF (100 mL)溶液にア ルゴン気流下,0°Cで "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 39.5 mL, 62.4 mmol)を滴下した後, 30 分 間撹拌した.反応溶液を室温に昇温した後,粗アルデヒドの THF (11.0 mL)溶液を滴下し, 30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq.,水および飽和食塩水で 洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane)で精製したところ,ジエン 88 が 359 mg (二工程 収率 27%)で無色油状物質として得られた.

(E)-3-Methyl-6-phenylhex-3-en-1-ol (89)



Cyclohexene (102 mg, 1.24 mmol)の無水 THF (2.0 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C で BH₃·THF (0.99 M THF 溶液, 0.63 mL, 0.62 mmol)を滴下し,1時間撹拌した.反応溶液にジ エン 88 (97.3 mg, 0.56 mmol)の無水 THF (1.0 mL)溶液を滴下し,室温まで昇温し,12時間 撹拌した.反応溶液に 3.0 M NaOHaq. (1.1 mL)および 35% H₂O₂aq. (0.21 mL)を加え,さらに 30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, アルコール 89 が 104 mg (96%収率)で無色油状物質として得られた.

(2S^{*},3S^{*})-2-(2-Iodoethyl)-2-methyl-3-phenethyloxirane (90)



1) アルコール **89** (269 mg, 1.41 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (3.50 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で DMAP (396 mg, 3.24 mmol)を加えた後, *p*-TsCl (323 mg, 1.69 mmol)を加え,室温ま で昇温し 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および 飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生 成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗トシラートの無水 CH₂Cl₂ (14.1 mL)溶液に、0 °C で NaHCO₃ (592 mg, 7.05 mmol)と *m*-CPBA (562 mg, 2.12 mmol)を加え、室温まで昇温し 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で 希釈し、有機層を 10% NaOHaq.,水および飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄、Na₂SO₄ で乾 燥し、減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

3) 粗エポキシトシラートの acetone (7.1 mL)溶液に室温で, NaHCO₃ (178 mg, 2.12 mmol) と NaI (1.10 g, 7.05 mmol)を加え, 4 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲ ルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 10 : 1)で精製したところ, エポキシヨージド 90 が 215 mg (三 工程収率 48%)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2925. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.17 (3H, s), 1.87–1.88 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.85 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.71–2.90 (2H, m), 3.13–3.15 (2H, m), 7.19–7.32 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : –0.8, 15.9, 30.4, 32.7, 42.6, 61.1, 62.8, 126.1×2, 128.4×2, 128.5, 141.2. ESIMS m/z: 317 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 317.0396 (Calcd for C₁₃H₁₈IO: 317.0402). *Anal*. Calcd for C₁₃H₁₇IO: C, 49.38; H, 5.42. Found: C, 49.44; H, 5.58.

(S^{*})-1-((1R^{*},2S^{*})-1-Methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopropyl)-3-phenylpropan-1-ol (91)



Allyl phenyl sulfone (242 mg, 1.34 mmol)の無水 THF (6.00 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.80 mL, 1.27 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し 30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却してからエポキシヨージド 86 (183 mg, 0.604 mmol)の THF (6.10 mL)溶液を滴下した後, -20 °C に昇温し, さらに 1 時間撹拌した. 反応溶液を再度 -78 °C に冷却してから "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.42 mL, 0.664 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し, さらに 3 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水お よび飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 3:1)で精製した ところ, シクロプロパン 91 が 195 mg (91%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3522, 2937, 1303, 1147. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.10 (3H, s), 1.19 (1H, d, J = 4.1 Hz), 1.95–1.97 (3H, m), 2.23 (1H, m), 2.75–2.99 (2H, m), 4.71 (1H, m), 4.85 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.90 (1H, dd, J = 10.2, 17.2 Hz), 7.15–7.33 (5H, m), 7.48–7.49 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.77–7.78 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ: 15.3, 24.8, 33.3, 37.0, 38.3, 54.3, 71.8, 124.1, 125.7, 128.3×2, 128.5×2, 128.6×2, 128.8×2, 130.6, 133.1, 140.0, 142.3. ESIMS m/z: 379 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 379.1357 (Calcd for C₂₁H₂₄O₃SNa: 379.1344).

(1R^{*},2S^{*},3R^{*})-1-Methyl-2-phenethyl-3-(phenylsulfonyl)-3-vinylcyclopentanol (92)



Allyl phenyl sulfone (140 mg, 0.770 mmol)の無水 THF (4.50 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.48 mL, 0.752 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し 30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却してからエポキシヨージド 90 (116 mg, 0.367 mmol)の THF (2.80 mL)溶液を滴下した後, -20 °C に昇温し, さらに 1 時間撹拌した. 反応溶液を再度 -78 °C に冷却してから "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.35 mL, 0.550 mmol)を滴下し, 1 時間撹 拌した. 反応溶液に Me₃Al (1.02 M hexane 溶液, 0.72 mL, 0.734 mmol)を滴下し, 1.5 時間撹 拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した 後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ, シクロペンタン 92 が 129 mg (95%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3501, 2965. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.59 (3H, s), 1.64 (1H, br s), 1.72–1.73 (2H, m), 2.05–2.06 (2H, m), 2.25–2.26 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.91–2.92 (2H, m), 4.82 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 10.7, 17.4 Hz), 7.18 (1H, m), 7.27–7.30 (4H, m), 7.47–7.48 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.76–7.77 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 23.6, 27.6, 29.5, 35.3, 40.4, 60.2, 76.6, 81.3, 116.5, 125.7, 128.1×2, 128.3×2, 128.6×2, 130.4×2, 133.4, 137.1, 137.4, 142.2. ESIMS m/z: 393 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 393.1480 (Calcd for C₂₂H₂₆O₃SNa: 393.1500).

第三章 第一節 実験の部

(E)-3-Methyl-6-(tosyloxy)hex-2-enyl acetate (98)



(*E*)-6-Hydroxy-3-methylhex-2-enyl acetate (**96**) (530 mg, 3.08 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (10.3 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C で pyridine (0.37 mL, 4.62 mmol)を加えた後, *p*-TsCl (705 mg, 3.70 mmol)を加え、室温まで昇温し5 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し、有機層 を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶 媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2:1)で精製したところ、トシラート**98**が 905 mg (90% 収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 2924, 1733, 1359. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.64 (3H, s), 1.77–1.78 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.05 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.44 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.52 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 16.2, 20.9, 21.5, 26.8, 35.0, 61.0, 69.8, 119.6, 127.8×2, 129.8×2, 130.1, 133.3, 144.7, 170.9. ESIMS m/z: 349 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 349.1086 (Calcd for C₁₆H₂₃O₅S: 349.1086). *Anal.* Calcd for C₁₆H₂₂O₅S: C, 58.87; H, 6.79. Found: C, 58.94; H, 6.75.

(E)-6-Hydroxy-4-methylhex-4-enyl 4-methylbenzenesulfonate (99)



トシラート 98 (9.47 g, 29.0 mmol)の無水 MeOH (290 mL)溶液に室温で, K₂CO₃ (4.81 g, 34.8 mmol)を加え, 30分間撹拌した. 反応溶液をEt₂Oで希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 2:1)で精製したところ, アリルアルコール 99 が 7.74 g (94% 収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3387, 2923, 1354. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.52 (1H, br s), 1.59 (3H, s), 1.76 (2H, m), 2.02 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.42 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.07 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.31 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 15.9, 21.5, 26.6, 35.0, 59.0, 69.8, 124.7, 127.8×2, 129.8×2, 133.2, 137.2,

144.7. ESIMS m/z: 307 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 307.0994 (Calcd for C₁₄H₂₁O₄S: 307.0980). Anal. Calcd for C₁₄H₂₀O₄S: C, 59.13; H, 7.09. Found: C, 59.07; H, 7.06.

((2S,3S)-3-(3-Iodopropyl)-3-methyloxiran-2-yl)methanol (100)



1) 活性化した 4ÅMS (114 mg)の無水 CH₂Cl₂ (1.68 mL)懸濁液にアルゴン気流下, -20 °C で L-(+)-DIPT (0.0052 mL, 0.0248 mmol), Ti(OⁱPr)₄ (0.0062 mL, 0.0210 mmol)および TBHP (6.17 M CH₂Cl₂ 溶液, 0.16 mL, 0.987 mmol)を加え 30 分間撹拌した後, アリルアルコール 99 (54.4 mg, 0.191 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (0.50 mL)溶液を 5 分間かけて滴下した. そのままの温 度でさらに 15 分間撹拌し, NaOH (30% brine 溶液, 0.013 mL)を加えた後に Et₂O で希釈し室 温まで昇温した. 10 分間撹拌の後 MgSO₄ (11.6 mg)および Celite (1.4 mg)を加えてさらに 15 分間撹拌した. 反応溶液を Celite を用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗エポキシトシラートの acetone (1.9 mL)溶液に室温で, NaHCO₃ (17.7 mg, 0.210 mmol)と NaI (286 mg, 1.91 mmol)を加え, 8 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 1:2)で精製したところ, エポキシヨージド 100 が44.0 mg (二工程収率 90%)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁸ -10.0 (c = 1.03, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3418, 2929. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (3H, s), 1.63–1.64 (2H, m), 1.93–1.94 (2H, m), 1.99 (1H, br s), 2.97 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.17–3.19 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 5.8, 16.8, 29.0, 39.0, 60.3, 61.2, 62.6. ESIMS m/z: 238 (M⁺–OH). HRESIMS m/z: 238.9930 (Calcd for C₇H₁₂IO: 238.9933). *Anal*. Calcd for C₇H₁₃IO₂: C, 32.83; H, 5.12. Found: C, 33.06; H, 5.26.

tert-Butyl(((2S,3S)-3-(3-iodopropyl)-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilane (101)



エポキショージド 100 (387 mg, 1.51 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (1.5 mL)溶液にアルゴン気流下, 室温で Et₃N (253 mg, 1.82 mL), DMAP (185 mg, 1.51 mmol)および TBSCl (251 mg, 1.82 mmol)を加え, 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水お よび飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 7:1)で精製した ところ, シリルエーテル 101 が 530 mg (95% 収率)で無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_{D}^{25}$ +6.9 (*c* = 1.06, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2929. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.26 (3H, s), 1.64–1.65 (2H, m), 1.94–1.96 (2H, m), 2.91 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.19 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.69 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.5 Hz), 3.76 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.5 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.4, -5.2, 5.8, 16.7, 18.3, 25.9×3, 29.2, 39.0, 59.5, 62.0, 62.8. ESIMS *m*/*z*: 371 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 371.0921 (Calcd for C₁₃H₂₈IO₂Si: 371.0903). *Anal.* Calcd for C₁₃H₂₇IO₂Si: C, 42.16; H, 7.35. Found: C, 42.37; H, 7.23.

(*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-((1*R*,2*S*)-1-methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclop entyl)ethanol (102)



Allyl phenyl sulfone (95.2 mg, 0.552 mmol)の無水 THF (3.0 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.32 mL, 0.506 mmol)を滴下した後, 0 °C まで昇温し 30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却してからエポキシヨージド 101 (84.1 mg, 0.227 mmol)の 無水 THF (1.6 mL)溶液を滴下した後, -20 °C に昇温し, さらに 30 分間撹拌した. 反応溶液を 再度-78 °C に冷却してから "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.17 mL, 0.269 mmol)を滴下した後, -20 °C まで昇温し, さらに 30 分間撹拌した. さらに再び-78 °C に冷却してから Me₃Al (1.03 M hexane 溶液, 0.33 mL, 0.340 mmol)を滴下し, 1 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧 下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 10:1)で精製したところ, シクロペンタン 102 が 94.4 mg (98%収率)で白色板 状結晶として得られた.

mp 125–126 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –114.0 (*c* = 0.81, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3560, 2952. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) &to 0.14 (6H, s), 0.93 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.73–1.74 (2H, m), 2.05–2.08 (3H, m), 2.57 (1H, m), 3.23 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 3.67 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.29 (1H, dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz), 4.56 (1H, dt, *J* = 6.2, 2.9 Hz), 4.73 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.25 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 6.19 (1H, dd, *J* = 10.9, 17.4 Hz), 7.45–7.46 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.78–7.79 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) &to -5.3, -5.1, 18.2, 19.6, 20.0, 25.9×3, 30.8, 37.2, 54.6, 64.2, 74.3, 81.0, 120.3, 127.9×2, 130.6×2, 133.3, 135.3, 137.4. ESIMS *m/z*: 425 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 425.2179 (Calcd for C₂₂H₃₇O₄SSi: 425.2182). *Anal*. Calcd for C₂₂H₃₆O₄SSi: C, 62.22; H, 8.54. Found: C, 62.11; H, 8.41.

(R)-2,2,3,3,8,8,9,9-Octamethyl-5-((1R,2S)-1-methyl-2-(phenylsulfonyl)-2-vinylcyclopent yl)-4,7-dioxa-3,8-disiladecane



シクロペンタン **102** (7.01 g, 16.5 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (16.5 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で 2,6-lutidine (17.7 g, 165 mmol)を加え, 5 分間撹拌した後, TBSOTf (7.02 g, 26.6 mmol)を滴下し, 30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水 および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られ た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製し たところ,上記のビスシリルエーテルが 8.89 g (quant.)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -77.9 (c = 1.62, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2954, 1133. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.16 (12H, s), 0.90-0.94 (21H, m), 1.90-1.92 (3H, m), 2.01 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 5.9, 10.5 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 1.8, 10.5 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 1.8, 5.9 Hz), 4.72 (1H, d, J = 17.4 Hz), 5.27 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.37 (1H, dd, J = 10.9, 17.4 Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.78-7.80 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.4, -5.1, -4.6, -3.3, 18.5, 19.0, 19.8, 26.2×3, 26.3×3, 31.5, 31.6, 40.0, 56.3, 66.5, 77.2, 81.1, 120.7, 127.9×2, 130.7×2, 133.2, 135.3, 137.3. ESIMS m/z: 539 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 539.3086 (Calcd for C₂₈H₅₁O₄SSi₂: 539.3047). *Anal*. Calcd for C₂₈H₅₀O₄SSi₂: C, 62.40; H, 9.35. Found: C, 62.37; H, 9.11.

(R)-5-((S,E)-2-Ethylidene-1-methylcyclopentyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8 -disiladecane (105)



ビスシリルエーテル (9.29 g, 17.2 mmol)の無水 MeOH (344 mL)溶液に室温で, Na₂HPO₄ (17.1 g, 120.5 mmol)と 5% Na(Hg) (31.6 g, 68.7 mmol)を加え, 1 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane)で精製したところ, *E*-オレフィン **105** が 6.86 g (quant.)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ +19.0 (c = 1.35, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2955. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.00 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.97 (3H, s), 1.53–1.54 (2H, m), 1.58 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.67 (1H, m), 2.08–2.09 (2H, m), 2.35 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J = 5.8, 10.3 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 1.8, 9.2 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 2.8, 10.3 Hz), 5.17 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -5.3, -5.3, -5.0, -3.9, 14.7, 18.3, 18.4, 22.5, 23.9, 26.0×3, 26.1×3, 30.0, 35.7, 49.5, 66.3, 79.1, 114.1, 150.2. ESIMS *m/z*: 421 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 421.2914 (Calcd for C₂₂H₄₆O₂Si₂Na: 421.2934). *Anal*. Calcd for C₂₂H₄₆O₂Si₂: C, 66.26; H, 11.63. Found: C, 66.36; H, 11.50.

(S)-1-((1R,2S)-2-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylcyclopentyl)ethanol (107)



1) *E*-オレフィン **105** (3.86 g, 9.69 mmol)の無水 THF (19.4 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C で catecholborane (6.40 mL, 60.1 mmol)を滴下し,35°C に昇温し,12時間撹拌した.反応溶液を室温まで冷却した後,1.0 M NaOHaq. (12.9 mL)および 35% H₂O₂aq. (36.9 mL)を加え,さらに2時間撹拌した.反応溶液を CHCl₃で希釈し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去したところジオール **106** およびトリオール **106a** を含む粗生成物を得た.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗アルコールの acetone (96.9 mL)溶液に室温で, *p*-TsOH·H₂O (735 mg, 3.88 mmol)を 加え, 2 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和 食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : acetone = 4 : 1)で精製したところ, ア セトニド **107** が 2.11 g (二工程収率 95%)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ +4.0 (c = 0.58, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3443, 2956. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 (3H, s), 1.20 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33–1.37 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.50–1.69 (4H, m), 1.89 (1H, m), 2.07 (1H, s), 3.66 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 6.5, 7.8 Hz), 4.01 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J = 6.5, 8.5 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 23.3, 24.2, 25.3, 26.5, 27.8, 31.2, 35.0, 45.1, 59.1, 66.9, 69.3, 79.9, 108.5. ESIMS m/z: 229 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 229.1810 (Calcd for C₁₃H₂₅O₃: 229.1804). Anal. Calcd for C₁₃H₂₄O₃: C, 68.38; H, 10.59. Found: C, 68.43; H, 10.59. (R) - 4 - ((1S, 2R) - 2 - ((S) - 1 - (4 - Methoxy benzy loxy) ethyl) - 1 - methyl cyclopentyl) - 2, 2 - dimethyl - 2,





アセトニド **107** (145 mg, 0.636 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (2.68 mL)溶液にアルゴン気流下, 45 °C で MPM-TCAI (533 mg, 2.54 mmol)と PPTS (128 mg, 0.509 mmol)を加え,還流下 5 日間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq.,水および飽和食塩水で 洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 9 : 1)で精製したところ,上記の MPM エーテルが 209 mg (94%収率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.99 (3H, s), 1.18 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.28 (3H, s), 1.32–1.34 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.48 (1H, m), 1.64–1.66 (3H, m), 1.94 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79–3.82 (2H, m), 4.26–4.28 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.85–6.86 (2H, m), 7.23–7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.7, 23.8, 25.4, 26.6, 27.4, 31.4, 34.1, 40.1, 44.9, 55.2, 57.6, 67.0, 69.5, 77.2, 79.4, 108.3×2, 129.7×2, 131.1, 159.0.

(R)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-(4-Methoxybenzyloxy)ethyl)-1-methylcyclopentyl)ethane-1,2-dio l (108)



MPM エーテル (209 mg, 0.599 mmol)に室温で, 80% AcOHaq. (60.0 mL)を加え, 35 °C に 昇温し 12 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を 1.0 M NaOHaq., 水および飽 和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製したところ, ジオール 108 が 142 mg (77%収率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (3H, s), 1.22 (1H, m), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.46 (1H, m), 1.62–1.66 (4H, m), 1.97 (1H, m), 2.70 (1H, br s), 3.37 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.62 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.88–3.90 (3H, m), 4.30 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.56 (1H, m), 6.84–6.85 (2H, m), 7.24–7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.4, 23.7, 27.6, 32.1, 35.2, 45.7, 55.1, 58.3, 63.4, 70.2, 75.3, 76.3, 113.7×2, 129.3×2, 129.9, 159.0.

(R)-2-Hydroxy-2-((1S,2R)-2-((S)-1-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-1-methylcyclopentyl)eth yl 4-methylbenzenesulfonate



ジオール **108** (637 mg, 2.07 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (4.14 mL)溶液に, 0 °C で DABCO (464 mg, 4.14 mmol)と *p*-TsCl (592 mg, 3.11 mmol)を加え, 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で 希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところ, 上記のトシラートが 896 mg (94%収率)で無色油 状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.00 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.45–1.46 (2H, m), 1.62–1.64 (3H, m), 1.89 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.67 (1H, br s), 3.81 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 2.2, 9.9 Hz), 4.27 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.55 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J =8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.4, 21.6, 23.8, 27.7, 31.9, 35.0, 45.8, 55.2, 58.6, 69.8, 73.0, 73.1, 75.9, 113.8×2, 127.9×2, 129.4, 129.8×2, 130.3×2, 133.0, 144.8, 159.0.

(R)-2-((1S,2R)-2-((S)-1-(4-Methoxybenzyloxy)ethyl)-1-methylcyclopentyl)oxirane (109)



トシラート (896 mg, 1.94 mmol)の無水 MeOH (20.0 mL)溶液に室温で, K₂CO₃ (295 mg, 2.13 mmol)を加え, 30分間撹拌した. 反応溶液をEt₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製したところ, エポキシド **109** が 494 mg (88%収率)で無色油 状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.06 (3H, s), 1.18 (1H, m), 1.20 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.25 (1H,

m), 1.53-1.54 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.78-1.79 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 3.0, 4.5 Hz), 2.58 (1H, t, J = 4.5 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 3.0, 4.5 Hz), 3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.28 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.57 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.86-6.87 (2H, m), 7.24-7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.5, 23.0, 25.5, 30.7, 35.0, 43.4, 43.4, 55.3, 55.3, 56.0, 69.6, 77.8, 113.7×2, 129.0×2, 131.1, 158.9.

第三章 第二節 実験の部

(R)-tert-Butyldimethyl(6-methylhept-5-en-1-yn-3-yloxy)silane (111)



(*R*)-6-Methylhept-5-en-1-yn-3-ol (**110**) (24.0 mg, 0.193 mmol)の無水 DMF (0.19 mL)溶液 にアルゴン気流下,室温で imidazole (26.3 mg, 0.387 mmol)および TBSCl (43.7 mg, 0.293 mmol)を加え,30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水お よび飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製した ところ,シリルエーテル **111** が 51.6 mg (97% 収率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.10 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.36–2.38 (3H, m), 4.29 (1H, dt, J = 6.7, 2.1 Hz), 5.19 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.1, -4.7, 17.8, 18.3, 25.7×3, 30.0, 37.5, 63.0, 71.8, 85.7, 119.4, 134.5.

(R,E)-tert-Butyl(1-iodo-2,6-dimethylhepta-1,5-dien-3-yloxy)dimethylsilane (112)



CuCN (113 mg, 1.26 mmol)の無水 THF (11.8 mL)にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.50 M hexane 溶液, 1.79 mL, 2.52 mmol)を滴下した後, 室温まで昇温し, 30 分間撹拌した. 再び-78 °C に冷却し, "Bu₃SnH (0.68 mL, 2.52 mmol)を滴下し, 1 時間撹拌した後, HMPA (0.59 mL, 3.36 mmol)およびシリルエーテル 111 (207 mg, 0.868 mmol)の無水 THF (5.0 mL) を滴下し, 45 分間撹拌した. その後, MeI (523 mg, 84.0 mmol)を加え, 室温まで昇温し, 1 時 間撹拌した. 0 °C に冷却した後, I₂ (852 mg, 3.36 mmol)を加え, 室温まで昇温し, 5 時間撹拌 した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.Na₂S₂O₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した 後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (展開溶媒; hexane)で精製したところ, ビニルヨージド 112 が 158 mg (48% 収 率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.19-2.20 (2H, m), 4.10 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 5.04 (1H, m), 6.13 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.1, -5.0, 17.9, 18.2, 19.6, 25.8×3, 30.1, 35.3, 76.7, 77.5, 120.2, 133.5, 150.4.
(15,2R)-2-((S)-1-(4-Methoxybenzyloxy)ethyl)-1-methylcyclopentanecarbaldehyde (115)



ジオール **108** (984 mg, 3.19 mmol)の MeOH (16.0 mL)溶液に室温で, NaIO₄ (3.41 g, 16.0 mmol)の H₂O (16.0 mL)溶液を加えた後, 20 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機 層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で 精製したところ, アルデヒド **115** が 839 mg (95%収率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.27 (3H, s), 1.33–1.38 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.03 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.12 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.42 (1H, d, J = 10.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 2.8 Hz), 9.63 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.2, 24.3, 24.5, 31.0, 36.1, 54.2, 55.2, 59.0, 69.7, 76.2, 113.7×2, 129.4×2, 130.5, 159.1, 206.5.

(R,E)-Ethyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dienoate



ビニルヨージド **112** (105 mg, 0.276 mmol)の無水 THF (2.8 mL)にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.23 mL, 0.363 mmol)を滴下した後, 20 分間撹拌した. 反応 溶液に ClCO₂Et (0.037 mL, 0.386 mmol)を加えた後, 室温まで昇温し, さらに 1 時間撹拌した. 反応 溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 19 : 1)で精製したところ, 上記のα,β-不飽和エス テルが 67.6 mg (75%収率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.60 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.20–2.21 (2H, m), 4.01 (1H, t, J = 3.0 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.08 (1H, m), 5.83 (1H, s).





α,β-不飽和エステル (67.6 mg, 0.207 mmol)の無水 Et₂O (2.1 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (0.97 M hexane 溶液, 0.55 mL, 0.534 mmol)を滴下した後, 0 °C に昇温し, 1 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し, Na₂SO₄·10H₂O を加え 2 時間撹拌した後, MgSO₄を加えてさらに15分間撹拌した. 有機層を Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で 精製したところ, アリルアルコール **116** が 54.6 mg (87% 収率)で無色油状物質として得られた. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.62 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.70 (3H, s), 2.18-2.19 (2H, m), 3.95 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.19 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 5.09 (1H, m), 5.54 (1H, t, *J* = 6.0 Hz).





アリルアルコール **116** (54.6 mg, 0.167 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (1.7 mL)溶液にアルゴン気流 下, -50 °C で Et₃N (0.033 mL, 0.324 mmol)と MsCl (0.017 mL, 0.217 mmol)を順次加え, 30 分間撹拌した. 次いで反応溶液に LiBr (36.3 mg, 0.428 mmol)の無水 THF (0.84 mL)を加え, 反応温度を0 °C まで昇温し, 1 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を水および 飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 19 : 1)で精製したとこ ろ, アリルブロミド **117** が 54.4 mg (82%収率)で無色油状物質として得られた.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.01 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.08–2.18 (2H, m), 3.93–4.10 (3H, m), 5.08 (1H, m), 5.68 (1H, t, J = 6.0 Hz).

(R)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-Hydroxyethyl)-1-methylcyclopentyl)but-3-en-1-ol (119a) and (S)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-Hydroxyethyl)-1-methylcyclopentyl)but-3-en-1-ol (119b)



1) アセトニド **107** (2.11 g, 9.24 mmol)の無水 THF (93.0 mL)にアルゴン気流下,室温で, HIO₄·2H₂O (12.6 g, 55.4 mmol)の H₂O (93.0 mL)溶液を加えた後, 45 °C に昇温し, 3 時間撹 拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗アルデヒドの無水 Et₂O (93.0 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で allylmagnesium bromide (1.0 M Et₂O 溶液, 32.3 mL, 32.3 mmol)を滴下した後, 0 °C に昇温し, 1 時間撹拌し た.反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去したところ, ジオール 119a が 914 mg (二工程収 率 50%)で無色油状物質として得られた. また, ジオール 119b が 650 mg (二工程収率 36%) で白色針状結晶として得られた.

119a

[α]_D²⁵ -5.0 (c = 0.39, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3306, 2955. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (3H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.22 (1H, m), 1.34–1.62 (5H, m), 1.80 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.18 (2H, br s), 3.68 (1H, dd, J = 2.3, 10.5 Hz), 3.86 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.19 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.87 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 22.4, 22.5, 22.7, 30.2, 37.1, 39.5, 47.8, 58.8, 69.2, 72.5, 118.7, 136.1. ESIMS m/z: 199 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 199.1713 (Calcd for C₁₂H₂₃O₂: 199.1698). Anal. Calcd for C₁₂H₂₂O₂: C, 72.68; H, 11.18. Found: C, 72.40; H, 10.99.

119b

mp 93–95 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –35.0 (*c* = 0.20, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3351, 2953. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (3H, s), 1.22 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.45–1.46 (2H, m), 1.60–1.61 (2H, m), 1.66–1.67 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.27 (2H, br s), 2.48 (1H, m), 3.76 (1H, dd, *J* = 2.1, 10.8 Hz), 4.11 (1H, m), 5.17 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.30 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 23.4, 23.9, 29.5, 32.0, 36.5, 37.8, 47.5, 59.5, 69.5, 75.7, 118.6, 136.2. ESIMS *m*/*z*: 199 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 199.1681 (Calcd for C₁₂H₂₃O₂: 199.1698). *Anal*. Calcd for C₁₂H₂₂O₂: C, 72.68; H, 11.18. Found: C, 72.65; H, 10.91.

(1R,3R,3aS,6aR)-3-Allyl-1,3a-dimethylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan (120a)



ジオール **119a** (34.4 mg, 0.174 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (1.7 mL)溶液にアルゴン気流下,室 温で DMAP (106 mg, 0.868 mmol)と Et₃N (0.15 mL, 1.22 mmol)を加えた後, *p*-TsCl (132 mg, 0.694 mmol)を加え,2 日間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得ら

れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 10:1)で精 製したところ, テトラヒドロフラン **120a** が 24.1 mg (77%収率)で無色油状物質として得られた. $[\alpha]_D^{26}$ +21.5 (*c* = 1.58, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2953, 2870. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 (3H, s), 1.16 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.46 (1H, m), 1.59–1.68 (5H, m), 2.07 (1H, m), 2.15–2.30 (2H, m), 3.64 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz), 4.25 (1H, quint., *J* = 6.5 Hz), 5.03 (1H, m), 5.09 (1H, m), 5.84 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.3, 22.1, 26.5, 27.3, 35.4, 39.1, 54.3, 57.0, 74.5, 85.0, 116.4, 136.7. ESIMS *m*/*z*: 181 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 181.1590 (Calcd for C₁₂H₂₁O: 181.1592). *Anal*. Calcd for C₁₂H₂₀O: C, 79.94; H, 11.18. Found: C, 80.11; H, 11.10.

(1R,3S,3aS,6aR)-3-Allyl-1,3a-dimethylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan (120b)



ジオール **119b** (32.4 mg, 0.163 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (1.6 mL)溶液にアルゴン気流下,室 温で DMAP (79.9 mg, 0.654 mmol)と Et₃N (0.11 mL, 0.789 mmol)を加えた後, *p*-TsCl (93.5 mg, 0.490 mmol)を加え,2 日間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒 を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製したところ, テトラヒドロフラン **120b** が 27.1 mg (93%収率)で無色油状物 質として得られた.

 $[\alpha]_{D}^{26}$ -35.1 (*c* = 1.14, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2951, 2866. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.07 (3H, s), 1.16 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.46 (1H, m), 1.59–1.68 (5H, m), 2.07 (1H, m), 2.15–2.30 (2H, m), 3.64 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz), 4.25 (1H, quint., *J* = 6.5 Hz), 5.03 (1H, m), 5.09 (1H, m), 5.84 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.3, 22.1, 26.5, 27.3, 35.4, 39.1, 54.3, 57.0, 74.5, 85.0, 116.4, 136.7. ESIMS *m*/*z*: 181 (M⁺+H). HRESIMS *m*/*z*: 181.1577 (Calcd for C₁₂H₂₁O: 181.1592). *Anal*. Calcd for C₁₂H₂₀O: C, 79.94; H, 11.18. Found: C, 79.91; H, 11.14.

Conversion from diol 119b to diol 119a



1) ジオール **119b** (50.0 mg, 0.252 mmol)の無水 DMF (0.25 mL)溶液にアルゴン気流下, 室温で imidazole (21.0 mg, 0.308 mmol)および TBDPSCl (83.5 mg, 0.304 mmol)を加え, 1 時間撹拌した.反応溶液をEt₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で 洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せ ずに次の反応に用いた.

2) 粗シリルエーテルの無水 CH₃CN (2.5 mL)溶液に室温で, IBX (212 mg, 0.757 mmol)を 加えた後, 80 °C に加熱し 30 分間撹拌した.反応溶液を室温まで冷却後, Et₂O で希釈し, Celite を用いてろ過し, 有機層水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物を Et₂O で再度希釈し, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

3) 粗ケトンの無水 MeOH (2.5 mL)溶液に室温で, NaBH₄ (28.6 mg, 0.756 mmol)を加え, 加熱還流下2時間撹拌した.反応溶液を室温まで冷却後, Et₂Oで希釈し, 有機層を水および 飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生 成物は精製せずに次の反応に用いた.

4) 粗アルコールの THF (2.5 mL)溶液に室温で, TBAF (1.00 M THF 溶液, 0.76 mL, 0.760 mmol)を加えた後, 40 °C に昇温し, 12 時間撹拌した. 反応溶液を室温に冷却後, Et₂O で希 釈し, 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を 留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, ジオール **119a** が 34.6 mg (四工程収率 69%)およびジオール **119b** が 6.9 mg (四工程収率 14%)で得られた.

tert-Butyl((S)-1-((1R,2S)-2-((R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-3-enyl)-2-methylcyclo pentyl)ethoxy)dimethylsilane (121)



ジオール **119a** (988 mg, 4.98 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (2.7 mL)溶液にアルゴン気流下,0°C で 2,6-lutidine (2.67 g, 14.9 mmol)を加え,5 分間撹拌した後,TBSOTf (3.95 g, 14.9 mmol)を滴下し,30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および 飽和食塩水で洗浄した後,MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane)で精製したところ,ビスシリルエー テル **121** が 2.11 g (99%収率)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ +0.97 (c = 1.07, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2956, 2885, 1471. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.06 (12H, m), 0.88 (9H, s), 0.89 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.19 (1H, m), 1.57–1.85 (6H, m), 2.22 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.80 (1H, dd, J = 3.7, 6.5 Hz), 4.13 (1H, quint., J = 6.1 Hz), 5.00–5.02 (2H, m), 5.90 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -4.0, -3.6, -3.4, -3.0, 18.1, 18.4, 22.5, 26.0×3, 26.2×3, 27.1, 27.4, 35.1, 40.3, 50.1, 56.6, 69.1, 76.8, 77.2, 115.8, 137.7. ESIMS m/z: 427 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 427.3428 (Calcd for C₂₄H₅₁O₂Si₂: 427.3427). *Anal.* Calcd for C₂₄H₅₀O₂Si₂: C, 67.54; H, 11.81. Found: C, 67.44; H, 11.66.

(*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl) -1-methylcyclopentyl)propanal (122)



ビスシリルエーテル **121** (482 mg, 1.13 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (56.5 mL)溶液に, -78 °C で ozone を反応溶液が青色になるまで 15 分間吹き込み続けた. 過剰の ozone をアルゴンを吹き 込むことで除去した後, MeOH (56.5 mL), Zn powder (739 mg, 11.3 mmol), KI (1.88 g, 11.3 mmol)および acetic acid (682 mg, 11.4 mmol)を順次加え, 室温まで 1 時間かけて昇温し, さら に 1 時間撹拌した. 溶媒を減圧下留去した後, 再度 Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得ら れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 20 : 1)で精 製したところ, アルデヒド **122** が 484 mg (quant.)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -0.56 (c = 1.08, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2955, 2857, 1727. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.04-0.07 (12H, m), 0.88 (9H, s), 0.88 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.23 (1H, m), 1.60-1.62 (4H, m), 1.74 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.67-2.68 (2H, m), 4.10 (1H, quint., J = 6.1 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 4.1, 6.0 Hz), 9.85 (1H, dd, J = 1.3, 2.7 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -4.1, -4.0, -3.7, -3.4, 18.1, 18.4, 22.3, 22.4, 26.0×3, 26.7×3, 27.3, 28.4, 35.4, 49.6, 50.5, 56.3, 69.0, 70.9, 201.9. ESIMS m/z: 451 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 451.3052 (Calcd for C₂₃H₄₈O₃Si₂Na: 451.3040). *Anal*. Calcd for C₂₃H₄₈O₃Si₂: C, 64.42; H, 11.28. Found: C, 64.40; H, 11.10.

(*R*,*E*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethy l)-1-methylcyclopentyl)-2,6-dimethylnona-2,6-dien-5-one (124)



ホスホナート 123 (306 mg, 1.17 mmol)の無水 THF (0.70 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 0.59 mL, 0.932 mmol)を滴下した後, 1 時間撹拌した. 反応溶液に, アルデヒド 122 (200 mg, 0.467 mmol)の無水 THF (4.0 mL)溶液を滴下した後, 室温に昇温し, 5 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和 食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, α , β -不飽和ケトン 124 が 123 mg (49%収率)で白色板状結晶として得られ, 同時に原料である アルデヒド 122 が 36.5mg (18%)回収された.

mp 55–58 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 2956, 2931, 2856, 1674. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 234 (18800). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.06 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.57–1.64 (4H, m), 1.64 (3H, s), 1.74–1.80 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.85 (1H, m), 2.49–2.50 (2H, m), 3.38 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.97 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.10 (1H, quint., J = 6.2 Hz), 5.34 (1H, m), 6.83 (1H, t, J = 6.1 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -3.9, -3.8, -3.4, -3.2, 11.9, 18.1, 18.3, 22.4, 22.5, 25.7×3, 26.0×3, 26.1, 27.1, 27.2, 35.1, 35.6, 37.1, 50.1, 56.5, 69.1, 75.9, 77.2, 117.1, 134.6, 136.9, 141.5, 199.9. ESIMS *m/z*: 537 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 537.4168 (Calcd for C₃₁H₆₁O₃Si₂: 537.4159). *Anal.* Calcd for C₃₁H₆₀O₃Si₂: C, 69.34; H, 11.26. Found: C, 69.40; H, 11.05. 第三章 第三節 実験の部

(*R*,*E*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethy l)-1-methylcyclopentyl)-2,6-dimethylnona-2,6-dien-5-ol (127)



CeCl₃·7H₂O (144 mg, 0.386 mmol)の無水 MeOH (9.3 mL)溶液にアルゴン気流下, 0°C で, NaBH₄ (11.0 mg, 0.290 mmol)を加え, 15 分間撹拌した後, α,β-不飽和ケトン **124** (104 mg, 0.193 mmol)の無水 MeOH (10.0 mL)溶液を加え, 30 分間撹拌した.反応溶液をEt₂O で希釈 し, 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留 去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; CHCl₃)で精製した ところ, アリルアルコール **127** がジアステレオマー混合物として 103 mg (99%収率)で無色油状 物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3353, 2957. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.06–0.07 (12H, m), 0.88–0.89 (18H, m), 1.02 (1.5H, s), 1.02 (1.5H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.15 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.57–1.80 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.14–2.42 (4H, m), 3.80 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.14 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.54 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -4.0, -4.0, -3.7, -3.7, -3.5, -3.4, -3.2, -3.1, 12.1, 12.1, 18.0, 18.1, 18.4, 22.1, 22.1, 22.1, 22.5, 25.9, 26.0, 26.2, 26.3, 26.5, 26.6, 26.7, 34.0, 34.1, 35.0, 35.1, 50.2, 50.2, 26.2, 56.2, 68.9, 68.9, 77.2, 77.2, 120.2, 120.2, 125.5, 125.6, 134.7, 134.8, 136.5, 136.6. ESIMS *m/z*: 561 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 561.4156 (Calcd for C₃₁H₆₂O₃Si₂Na: 561.4135). *Anal*. Calcd for C₃₁H₆₂O₃Si₂: C, 69.08; H, 11.59. Found: C, 68.92; H, 11.30.

(*R*,*E*)-1-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-Hydroxyethyl)-1-methylcyclopentyl)-4,8-dimethyl-5-(trityloxy)nona-3,7-dien-1-ol



1) ジアステレオマー混合物であるアリルアルコール **127** (40.0 mg, 0.074 mmol)の無水 pyridine (0.74 mL)に室温で, DMAP (5.0 mg, 0.041 mmol)と TrCl (103 mg, 0.395 mmol)を加 えた後, 80 °C に加熱し, 4 日間撹拌した. 反応溶液を室温まで冷却後, 反応溶液を Et₂O で 希釈し, 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶 媒を留去した. 得られた粗生成物を hexane/AcOEt (20 : 1)混合溶媒で希釈後, シリカゲルを 用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗トリチルエーテルの DMF (1.5 mL)溶液に室温で, TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)を加えた後, 50 °C に加熱し, 2 日間撹拌した. 反応溶液を室温まで冷却後, 反応 溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥 し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane : AcOEt = 10 : 1)で精製したところ, 上記のジオールがジアステレオマー混合物とし て 40.9 mg (二工程収率 quant.)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3344, 2961. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.07–1.08 (3H, m), 1.13–1.14 (1.5H, m), 1.16–1.17 (1.5H, m), 1.31–1.41 (2H, m), 1.43–1.57 (2.5H, m), 1.48–1.49 (3H, m), 1.53–1.54 (3H, m), 1.63–1.64 (3H, m), 1.73–1.82 (2.5H, m), 1.88–2.12 (3.5H, m), 2.31–2.32 (0.5H, m), 3.36–3.47 (1H, m), 3.72–3.73 (0.5H, m), 3.78–3.79 (0.5H, m), 4.00 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.68 (0.5H, dd, J = 5.5, 9.0 Hz), 4.77 (0.5H, t, J = 6.7 Hz), 4.93 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.20–7.30 (9H, m), 7.49–7.53 (6H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 11.6, 12.7, 17.7, 22.2, 22.3, 22.4, 22.4, 25.7, 25.8, 26.1, 29.2, 29.6, 30.1, 30.1, 30.3, 33.0, 33.1, 39.6, 47.2, 47.3, 59.1, 68.9, 69.0, 72.3, 72.6, 77.2, 78.5, 79.5, 87.2, 87.2, 120.4, 120.6, 121.4, 122.1, 126.9, 126.9, 127.5, 127.5, 129.0, 133.2, 133.7, 140.3, 140.4, 145.1. ESIMS *m*/*z*: 575 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 575.3522 (Calcd for C₃₈H₄₈O₃Na: 575.3501). *Anal.* Calcd for C₃₈H₄₈O₃: C, 82.56; H, 8.75. Found: C, 82.52; H, 8.60.

(E)-1-((1S,2R)-2-Acetyl-1-methylcyclopentyl)-4,8-dimethyl-5-(trityloxy)nona-3,7-dien-1 -one (128)



TFAA (67.6 mg, 0.322 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (0.10 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で DMSO (33.6 mg, 0.430 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (0.10 mL)溶液を滴下し, 30 分間撹拌した. 反 応溶液にジアステレオマー混合物であるジオール (29.6 mg, 0.054 mmol)の無水 CH₂Cl₂

(0.34 mL)溶液を滴下し、2 時間撹拌した後、Et₃N (54.3 mg, 0.537 mmol)を加え、室温まで昇 温した. 30 分間撹拌した後、反応溶液を Et₂O で希釈し、有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および 飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した.得られた粗生 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 6 : 1)で精製したところ、 ジケトン **128** がジアステレオマー混合物として 27.9 mg (95% 収率)で無色油状物質として得られ た.

IR (neat) cm⁻¹: 2965, 1705. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.55–1.63 (3H, m), 2.15 (3H, s), 1.72–2.23 (5H, m), 2.78 (1H, dd, J = 5.0, 8.6 Hz), 2.92–2.93 (2H, m), 3.92 (1H, dd, J = 4.7, 8.8 Hz), 4.81 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.16–7.26 (9H, m), 7.47–7.51 (6H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 12.1, 17.8, 22.4, 25.2, 25.8, 27.6, 29.9, 33.5, 35.4, 37.9, 59.8, 60.9, 77.2, 79.3, 87.2, 118.7, 120.5, 126.8, 127.5, 129.2, 132.4, 137.6, 145.2, 210.7, 212.2. ESIMS *m*/*z*: 571 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 571.3193 (Calcd for C₃₈H₄₄O₃Na: 571.3188). *Anal*. Calcd for C₃₈H₄₄O₃: C, 83.17; H, 8.08. Found: C, 83.12; H, 8.21.

(E)-1-((1S,2R)-2-Acetyl-1-methylcyclopentyl)-5-hydroxy-4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-o ne (Secoxestenone, 129)



ジアステレオマー混合物であるジケトン **128** (76.2 mg, 0.139 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (14.0 mL) 溶液にアルゴン気流下,室温で Yb(OTf)₃ (172 mg, 0.277 mmol)を加え, 30 分間撹拌した.反 応溶液を Et₂O で希釈し, NaHCO₃ (200 mg, 2.38 mmol)を加えた後,シリカゲルを用いてろ過 し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製したところ, secoxestenone (**129**)がジアステレオマー混合物 として 33.5 mg (79%収率)で無色油状物質として得られた.

IR (neat) cm⁻¹: 3448, 2965, 1706. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28–1.30 (3H, m), 1.63 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.66 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.75–1.91 (4H, m), 2.09 (1H, m), 2.15–2.17 (3H, m), 2.27–2.29 (3H, m), 2.85 (1H, m), 3.27–3.28 (2H, m), 4.05 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.60 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 12.1, 12.6, 18.0, 22.4, 25.3, 25.6, 25.7, 25.9, 27.7, 27.8, 29.8, 30.2, 34.0, 35.5, 35.9, 37.8, 59.7, 60.4, 61.3, 76.9, 77.2, 118.2, 120.1, 120.8,

134.7, 141.9, 148.5, 210.8, 212.8. ESIMS *m/z*: 329 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 329.2085 (Calcd for C₁₉H₃₀O₃Na: 329.2093). *Anal*. Calcd for C₁₉H₃₀O₃: C, 74.47; H, 9.87. Found: C, 74.29; H, 9.85.

(3aS,6aS)-2-((R,E)-3-Hydroxy-2,6-dimethylhepta-1,5-dienyl)-3,6a-dimethyl-4,5,6,6a-tetr ahydropentalen-1(3aH)-one (Xestenone, 94) and (3aS,6aS)-2-((S,E)-3-hydroxy-2,6-dimethylhepta-1,5-dienyl)-3,6a-dimethyl-4,5,6,6a-tetr ahydropentalen-1(3aH)-one (12-epi-Xestenone, epi-94)



ジアステレオマー混合物である secoxestenone (129) (26.5 mg, 0.087 mmol)の MeOH (6.7 mL)溶液に室温で、0.1 M NaOHaq. (21.6 mL)を加え、30 分間撹拌した. 1.0 M HClaq.を用いて中和後、反応溶液を Et₂O で希釈し、有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ、xestenone (94) および 12-*epi*-xestenone (*epi*-94)がジアステレオマー混合物として 22.0 mg (88%収率)で無色油状物質として得られた.この混合物をダイセル社製キラルカラム、CHIRALPAK IA を用いる高速液体クロマトグラフィー(展開溶媒; hexane : EtOH = 95 : 5、流速 1.0 mL/min)により分取し、 $t_{\rm R}$ = 12.0 min のフラクションとして xestenone (94)を 11.0 mg (44%収率)および $t_{\rm R}$ = 15.0 min のフラクションとして 12-*epi*-xestenone (*epi*-94)を 11.0 mg (44%収率)として得た.

94

[α]_D²⁵ +2.2 (c = 0.075, MeOH). IR (neat) cm⁻¹: 3419, 1685. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 257 (6100). CD λ_{ext} (MeOH) nm (θ): 323 (+8700), 258 (-12900). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.21 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.64 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.82 (1H, m), 1.90 (1H, br s), 1.93 (1H, m), 1.96 (3H, s), 2.35-2.36 (2H, m), 2.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.18 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.18 (1H, br t, J = 6.9 Hz), 5.93 (1H, s). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.4, 16.7, 18.0, 22.5, 24.8, 25.9, 28.9, 34.2, 37.5, 54.8, 56.7, 76.4, 115.6, 119.9, 134.9, 137.4, 144.3, 172.2, 212.7. ESIMS m/z: 311.1981 (Calcd for C₁₉H₂₈O₂Na: 311.1987). *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₈O₂: C, 79.12; H,

9.78. Found: C, 78.97; H, 9.74.

epi-**94**

[α]_D²⁵ -113.7 (c = 0.085, MeOH). IR (neat) cm⁻¹: 3418, 1686. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 254 (2100). CD λ_{ext} (MeOH) nm (θ): 320 (+11600), 256 (-10400). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.74 (3H, s), 1.81 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.96 (3H, s), 2.35-2.36 (2H, m), 2.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.19 (1H, t, J = 6.3 Hz), 5.16 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.92 (1H, s). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.1, 16.7, 18.0, 22.5, 24.8, 25.9, 28.9, 34.1, 37.5, 54.7, 56.7, 76.5, 115.9, 119.9, 134.8, 137.4, 144.3, 172.2, 212.8. ESIMS m/z: 311 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 311.1975 (Calcd for C₁₉H₂₈O₂Na: 311.1987). *Anal*. Calcd for C₁₉H₂₈O₂: C, 79.12; H, 9.78. Found: C, 79.03; H, 9.88.

General procedure for the synthesis of MPA ester



Xestenone (94)の無水 CH₂Cl₂ 溶液にアルゴン気流下,室温で,DCC,DMAP および (*S*)-(+)-,もしくは(*R*)-(-)- α -methoxyphenylacetic acid を順次加え,加熱還流下 30 分間撹拌 した.反応溶液を室温に冷却し,反応溶液を Et₂O で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane:AcOEt = 6:1)で精製したところ,(*S*)-MPA エステルもしくは(*R*)-MPA エステルが無色 油状物質として得られた.

(S)-MPA エステル

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.15 (3H, s), 1.19 (1H, m), 1.26 (3H, br s), 1.30 (1H, m), 1.59–1.60 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.39–2.40 (2H, m), 2.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.43 (3H, s), 4.75 (1H, s), 5.06 (1H, m), 5.26 (1H, dd, J = 5.7, 7.9 Hz), 5.66 (1H, s), 7.27–7.44 (5H, m). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 14.4, 16.5, 18.0, 22.5, 24.7, 25.8, 28.8, 29.7, 31.8, 37.4, 54.7, 56.6, 79.0, 82.6, 117.8, 118.1, 119.0, 127.2, 128.2×2, 128.5×2, 128.8, 134.6, 137.0, 139.2, 169.8, 211.9. ESIMS *m*/*z*: 459 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 459.2521 (Calcd for C₂₈H₃₆O₄Na: 459.2511).

(R)-MPA エステル

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (3H, s), 1.22 (1H, m), 1.33 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.48 (3H, br s), 1.53 (3H, s), 1.59–1.81 (3H, m), 1.85 (3H, s), 1.91 (1H, m), 2.28–2.29 (2H, m),

2.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.43 (3H, s), 4.77 (1H, s), 4.80 (1H, m), 5.24 (1H, dd, J = 5.7, 7.7 Hz), 5.88 (1H, s), 7.29–7.45 (5H, m). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 16.5, 16.6, 17.8, 22.5, 24.8, 25.6, 28.9, 29.7, 31.9, 37.5, 54.7, 56.7, 79.0, 82.6, 117.8, 118.7, 119.0, 127.2, 128.2×2, 128.5×2, 128.8, 134.4, 137.0, 139.5, 170.0, 212.1. ESIMS m/z: 459 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 459.2501 (Calcd for C₂₈H₃₆O₄Na: 459.2511).

Conversion from 12-epi-xestenone (epi-94) to xestenone (94)



1) 12-*epi*-Xestenone (*epi*-**94**) (1.7 mg, 0.006 mmol)の無水 THF (0.059 mL)溶液に室温で, Ph₃P (2.3 mg, 0.009 mmol), *p*-NO₂BzOH (1.5 mg, 0.009 mmol)を加え, 10 分間撹拌した後, DIAD (1.8 mg, 0.009 mmol)を加え, さらに 2 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反 応に用いた.

 2) 粗エステルの無水 MeOH (0.2 mL)溶液に室温で, K₂CO₃ (12.2 mg, 0.088 mmol)を加え,
 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を 留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt
 = 2 : 1)で精製したところ, xestenone (94)が 1.6 mg (95% 収率)で無色油状物質として得られた



((2R,3R)-3-(2-(4-Methoxybenzyloxy)ethyl)-3-methyloxiran-2-yl)methanol (136)



活性化した 4ÅMS (8.44 g)の無水 CH₂Cl₂ (38.0 mL)懸濁液にアルゴン気流下, -20 °C で D-(-)-DIPT (1.50 mL, 7.13 mmol), Ti(OⁱPr)₄ (1.10 mL, 3.73 mmol)および TBHP (5.55 M CH₂Cl₂ 溶液, 38.6 mL, 214 mmol)を加え 30 分間撹拌した後, アリルアルコール 135 (16.9 g, 71.5 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (200 mL)溶液を10 時間かけて滴下した. そのままの温度でさらに 2 時間撹拌し, NaOH (30% brine 溶液, 3.25 mL)を加えた後に Et₂O で希釈し室温まで昇温した. 10 分間撹拌の後 MgSO₄ (2.90 g)および Celite (0.35 g)を加えてさらに 15 分間撹拌した. 反応 溶液を Celite を用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムク ロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製したところ, エポキシアルコール 136 が 17.5 g (97%収率)で無色油状物質として得られた.

 $[α]_D^{25}$ +0.29 (*c* = 1.06, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3441, 2932. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (3H, s), 1.78 (1H, ddd, *J* = 6.6, 7.1, 14.3 Hz), 1.94 (1H, ddd, *J* = 5.9, 6.0, 14.3 Hz), 2.15 (1H, br s), 3.02 (1H, dd, *J* = 4.4, 6.5 Hz), 3.51–3.57 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (1H, m), 4.40 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.6 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.2, 38.2, 55.2, 59.6, 61.2, 62.8, 66.0, 72.6, 113.8×2, 129.2×2, 130.2, 159.1. ESIMS *m*/*z*: 275 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 275.1247 (Calcd for C₁₄H₂₀O₄Na: 275.1259). *Anal*. Calcd for C₁₄H₂₀O₄: C, 66.65; H, 7.99. Found: C, 66.64; H, 8.14.





1) エポキシアルコール **136** (16.5 g, 65.4 mmol)の無水 THF (109 mL)溶液にアルゴン気流 下,0°C で NaH (55%, 5.70 g, 432 mmol), BnBr (11.7 mL, 98.5 mmol)および TBAI (2.40 g, 6.50 mmol)を順次加え,室温まで昇温した後,7時間撹拌した.反応溶液を0°C に冷却後, MeOH (10.0 mL)をゆっくり加えた後,室温まで昇温し,1時間撹拌することで過剰の NaH を分 解した.反応溶液をEt₂Oで希釈し,有機層をsat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後,MgSO₄,Na₂SO₄で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をhexane/AcOEt (4:1)混合溶媒で希釈後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗ベンジルエーテルの CH₂Cl₂ (111 mL)溶液に室温で, sat.NaHCO₃aq. (16 mL)および DDQ (22.3 g, 98.2 mmol)を加え, 30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NH₄Claq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を 留去した.得られた粗生成物を hexane/AcOEt (2:1)混合溶媒で希釈後,シリカゲルを用いて ろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

3) 粗アルコールの無水 CH₂Cl₂ (211 mL)溶液に室温で, Ph₃P (19.9 g, 75.9 mmol)と imidazole (6.47g, 95.0 mmol)を加え, 5分間撹拌した後, I₂ (19.4 g, 76.4 mmol)をゆっくり加え た. 反応溶液を室温まで昇温し, 10 分間撹拌した. 減圧下溶媒を留去した後, 得られた粗生 成物を hexane/Et₂O (6 : 1)混合溶媒で希釈後, シリカゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留 去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 1:1)で精製したところ, エポキシヨージド **139** が 19.8 g (三工程収率 91%)で無色油状物質とし て得られた.

[α]_D²⁵ +7.19 (c = 1.53, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2925, 2857. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (3H, s), 2.04 (1H, ddd, J = 7.7, 9.2, 14.3 Hz), 2.24 (1H, ddd, J = 5.3, 8.6, 14.3 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 4.2, 6.2 Hz), 3.15 (1H, ddd, J = 1.9, 7.7, 8.6 Hz), 3.20 (1H, ddd, J = 5.3, 8.6, 9.2 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 6.2, 11.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 4.2, 11.3 Hz), 4.55 (1H, d, J = 11.9Hz), 4.64 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.30–7.37 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -1.2, 16.2, 42.2, 60.1, 61.1, 68.5, 73.2, 127.7×2, 127.7, 128.4×2, 137.8. ESIMS *m/z*: 333 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 333.0335 (Calcd for C₁₃H₁₇IO₂Na: 333.0352). *Anal*. Calcd for C₁₃H₁₇IO₂: C, 47.00; H, 5.16. Found: C, 46.94; H, 5.27.

(1*R*,2*S*,3*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-1-methyl-3-(phenylperoxythio)-3-(prop-1-en-2-yl)cyclo pentanol (140)



Methallyl phenyl sulfone (1.45 g, 7.39 mmol)の無水 THF (3.0 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 4.50 mL, 7.11 mmol)を滴下し, 30 分間撹拌した. エポ キシヨージド 139 (1.89 g, 5.69 mmol)の無水 THF (90.0 mL)溶液を滴下した後, -45 °C に 18 時間かけて昇温し, 再度-78 °C に冷却した. "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 7.20 mL, 11.4 mmol)を滴下した後, 15 分間撹拌し, Me₃Al (1.07 M hexane 溶液, 8.00 mL, 8.56 mmol)を滴下し, -55 °C に昇温し, 2.5 時間撹拌した. 反応溶液をEt₂O で希釈し, 有機層をsat.NH₄Claq., 1.0 M HClaq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ, シクロペンタン 140 が 2.26 g (99% 収率)で白色針状結晶として得られた.

mp 108–109 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –45.7 (*c* = 1.16, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3363, 2975, 2931, 1291, 1135. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.60 (3H, s), 1.71 (1H, dt, *J* = 6.4, 12.9 Hz), 1.81–1.92 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.41 (1H, dt, *J* = 6.4, 12.9 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 4.8, 11.4 Hz), 3.07 (1H, br s), 4.41 (1H, dd, *J* = 9.5, 11.4 Hz), 4.46 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.5 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.61 (1H, s), 4.66 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.99 (1H, s), 7.29–7.36 (5H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.72–7.73 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.8, 22.9, 31.4, 38.0, 57.9, 68.8, 73.6, 77.5, 80.4, 118.1, 127.7×2, 127.7, 128.0×2, 128.4×2, 130.3×2, 133.5, 136.0, 137.8, 142.2. ESIMS *m/z*: 423 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 423.1591 (Calcd for C₂₃H₂₈O₄SNa: 423.1606). *Anal*. Calcd for C₂₃H₂₈O₄S: C, 68.97; H, 7.05. Found: C, 69.17; H, 7.00.

(1R,2S,3S)-2-(Benzyloxymethyl)-1-methyl-3-(prop-1-en-2-yl)cyclopentanol (142) and (1R,2S,3R)-2-(benzyloxymethyl)-1-methyl-3-(prop-1-en-2-yl)cyclopentanol (143)



Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (1.36 g, 1.31 mmol)の無水 1,4-dioxane (200 mL)溶液にアルゴン気流下, 室温で ⁿBu₃P (0.82 mL, 3.28 mmol)を加え, 10 分間撹拌した後, Et₃N (18.3 mL, 131 mmol) および HCO₂H (4.95 mL, 131 mmol)を加え, さらに 10 分間撹拌した後, 加熱還流した. 反応 溶液に還流下, シクロペンタン 140 (6.56 g, 16.4 mmol)の無水 1,4-dioxane (128 mL)溶液を滴 下し, 滴下終了後, さらに 15 分間撹拌した. 反応溶液を室温まで冷却後, 減圧下溶媒を留去 した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 5 : 1)で精製したところ, シクロペンタン 142 が 3.89 g (91% 収率)およびシクロペンタン 143 が 171 mg (4% 収率)でそれぞれ無色油状物質として得られた.

142

 $[\alpha]_D^{25}$ +31.9 (c = 1.23, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3446, 2962, 2871, 1645. ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ : 1.24 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.59–1.87 (4H, m), 2.16–2.28 (2H, m), 2.85 (1H, br s), 3.43 (1H, t, *J* = 9.4 Hz), 3.55 (1H, dd, *J* = 4.0, 9.4 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.68 (1H, s), 4.68 (1H, s), 7.29–7.37 (5H, m). ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ : 1.33 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.64–1.78 (3H, m), 2.05 (1H, dt, *J* = 11.0, 7.4 Hz), 2.24 (1H, dt, *J* = 10.7, 8.7 Hz), 2.40 (1H, dt, *J* = 4.4, 10.7 Hz), 2.72 (1H, br s), 3.38 (1H, t, *J* = 9.4 Hz), 3.55 (1H, dd, *J* = 4.4, 9.4 Hz), 4.26 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.33 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.81 (1H, s), 4.84 (1H, s), 7.16–7.31 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.7, 23.5, 27.2, 39.4, 47.6, 51.5, 70.8, 73.5, 80.1, 110.5, 127.7×2, 127.7, 128.4×2, 138.0, 146.7. ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆) δ : 18.8, 24.1, 27.8, 40.4, 48.4, 52.5, 70.9, 73.5, 80.0, 110.6, 127.8×2, 128.5, 128.6×2, 138.6, 147.2. ESIMS *m*/*z*: 283 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 283.1677 (Calcd for C₁₇H₂₄O₂Na: 283.1674). *Anal.* Calcd for C₁₇H₂₄O₂: C, 78.42; H, 9.29. Found: C, 78.26; H, 9.03.

143

[α]_D²⁵ -15.6 (c = 1.27, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3387, 2963, 2936, 2871, 1646, 1070. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.76 (3H, s), 1.73–1.89 (4H, m), 2.15 (1H, dt, J = 3.4, 7.7 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 8.2, 16.2 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 7.7, 9.8 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 3.4, 9.8 Hz), 4.40 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.85 (1H, s), 7.27–7.35 (5H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 23.7, 25.5, 26.3, 39.3, 47.0, 52.7, 68.7, 73.2, 81.9, 110.5, 127.4, 127.4×2, 128.3×2, 138.5, 145.7. ESIMS m/z: 283 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 283.1669 (Calcd for C₁₇H₂₄O₂Na: 283.1674). *Anal*. Calcd for C₁₇H₂₄O₂: C, 78.42; H, 9.29. Found: C, 78.18; H, 9.29.

(1R,2R,5S)-2-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopentanecarbaldehyde (146)



1) 液体 NH₃ (50.5 mL)に-78 °C で, Na (2.53 g, 10.1 mmol)を加えて調製した青色溶液に シクロペンタン **142** (2.63 g, 10.1 mmol)の無水 THF (50.5 mL)溶液を加え, 20 分間撹拌した. NH₄Cl (10.1 g, 189 mmol)をゆっくり加えた後,室温まで昇温し,過剰の NH₃を揮発させ除去 した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物を hexane/AcOEt (3 : 2)混合溶 媒で希釈後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せ ずに次の反応に用いた.

2) IBX (5.66 g, 20.2 mmol)に無水 DMSO (50.5 mL)を加え, 30 分間撹拌することで得た均

ー溶液に粗アルコールの無水 THF (50.5 mL)溶液を加え, 室温で 2.5 時間撹拌した. 反応溶 液に水を加え, さらに 30 分間撹拌した後 Et₂O で希釈し, Celite を用いてろ過した. 有機層を 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得ら れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製 したところ, アルデヒド 146 が 1.64 g (二工程収率 96%)で無色油状物質として得られた.

 $[α]_D^{25}$ -29.5 (*c* = 1.27, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3416, 2968, 1717, 1652, 1104. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.67–1.95 (4H, m), 2.12 (1H, br s), 2.75 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.8 Hz), 2.99 (1H, m), 4.73 (1H, s), 4.74 (1H, s), 9.72 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.3, 25.3, 28.0, 41.9, 45.7, 65.8, 81.3, 110.5, 145.7, 203.7. ESIMS *m/z*: 191 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 191.1041 (Calcd for C₁₀H₁₆O₂Na: 191.1048). *Anal*. Calcd for C₁₀H₁₆O₂: C, 71.39; H, 9.59. Found: C, 71.49; H, 9.50.

第四章 第二節 実験の部

4-((1R,2R,5S)-2-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopentyl)-2-methylene-4-oxobu



1) アルデヒド **146** (22.7 mg, 0.135 mmol)の THF (1.4 mL)溶液に室温で, 2-(bromomethyl)allyl acetate (65.2 mg, 0.338 mmol), Zn powder (44.2 mg, 0.675 mmol)およ び sat.NH₄Claq. (2.7 mL)を加え, 2 時間撹拌した.反応溶液に水を加え, さらに 30 分間撹拌 した後 Et₂O で希釈し, Celiteを用いてろ過した. 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反 応に用いた.

2) IBX (133 mg, 0.405 mmol)に無水 DMSO (1.4 mL)を加え, 30 分間撹拌することで得た 均一溶液に粗アルコールの無水 THF (1.4 mL)溶液を加え, 室温で 10 時間撹拌した. 反応溶 液に水を加え, さらに 30 分間撹拌した後 Et₂O で希釈し, Celite を用いてろ過した. 有機層を 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得ら れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製 したところ, ケトン 149 が 32.9 mg (二工程収率 87%)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -52.3 (c = 1.17, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3481, 3080, 2964, 1737, 1716, 1652, 1237. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.21 (3H, s), 1.65 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.78–1.89 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J = 7.8, 16.2 Hz), 3.08 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.25 (1H, d, J = 16.9Hz), 3.39 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.52 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.60 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.69 (2H, s), 5.03 (1H, s), 5.24 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.1, 20.9, 25.2, 27.3, 42.2, 47.2, 49.2, 64.9, 66.6, 81.3, 110.2, 117.4, 137.2, 146.4, 170.8, 208.3. ESIMS *m/z*: 281 (M⁺+H). HRESIMS *m/z*: 281.1748 (Calcd for C₁₆H₂₅O₄: 281.1753). *Anal*. Calcd for C₁₆H₂₄O₄: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.32; H, 8.61.

(*R*)-4-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopentyl)-2-methylenehept-6-ene-1,4-diol (150)



ケトン 149 (32.9 mg, 0.117 mmol)の無水 Et₂O (2.3 mL)溶液にアルゴン気流下, 0 °C で allyImagnesium bromide (1.0 M Et₂O 溶液, 0.35 mL, 0.350 mmol)を滴下し, 30 分間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO4, Na2SO4 で乾燥し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (展開溶媒; hexane: AcOEt = 3:2)で精製したところ, トリオール 150 が 27.8 mg (85%収率)で白色鱗片状結晶として得られた.

mp 103–104 °C. $[\alpha]_{D}^{25}$ +38.4 (c = 1.33, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3292, 3075, 2959, 1699, 1653. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.51–1.81 (4H, m), 2.01 (1H, dd, *J* = 8.1, 14.8 Hz), 2.28 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 2.34 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 2.45 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.74 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.92–4.02 (3H, m), 4.07 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.14 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.73 (1H, s), 4.78 (1H, s), 4.89 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.15 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.19 (1H, s), 5.96 (1H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.4, 25.0, 26.0, 40.8, 41.9, 43.6, 46.1, 53.6, 67.3, 75.6, 81.5, 112.1, 118.4, 118.6, 134.8, 144.8, 147.8. ESIMS m/z: 303 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 303.1947 (Calcd for C₁₇H₂₉O₃: 303.1936). Anal. Calcd for C₁₇H₂₈O₃: C, 72.82; H, 10.06. Found: C, 72.83; H, 10.07.

(R)-5-Allyl-5-((1R,2R,5S)-2-hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopentyl)-3-methyle nedihydrofuran-2(3H)-one (151)



150



トリオール 150 (27.8 mg, 0.099 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (5.0 mL)溶液に室温で, MnO₂ (556 mg, 6.40 mmol)を加え, 1 時間撹拌した. 反応溶液を Et₂O で希釈した後, シリカゲルを用いて ろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開 溶媒; hexane: AcOEt = 3:1)で精製したところ, α-メチレンラクトン 151 が 27.4 mg (quant.)で 無色油状物質として得られた.

 $[\alpha]_{D}^{25}$ +3.81 (c = 0.93, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3444, 3075, 2955, 1746, 1649, 1272. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 208 (8900, sh). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (3H, s), 1.52–1.68 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.77–1.89 (2H, m), 2.17 (1H, br s), 2.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.45–2.62 (3H, m), 2.69 (1H, dt, J = 17.6, 2.3 Hz), 3.05 (1H, dt, J = 17.6, 3.1 Hz), 4.70 (1H, s), 4.75 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.58 (1H, t, J = 2.5 Hz), 5.74 (1H, ddt, J = 9.2, 17.0, 7.0 Hz), 6.23 (1H, t, J = 3.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.4, 24.9, 27.6, 34.6, 41.9, 45.4, 46.4, 56.2, 81.0, 86.9, 111.8, 120.7, 122.4, 131.5, 135.0, 148.3, 169.8. ESIMS m/z: 299 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 299.1628 (Calcd for C₁₇H₂₄O₃Na:

299.1623). Anal. Calcd for C17H24O3: C, 73.88; H, 8.75. Found: C, 73.78; H, 8.74.

(2*R*,3'*R*,3a'*R*,7a'*S*)-3'-Hydroxy-3',4,7'-trimethyl-1',2',3',3a',5',7a'-hexahydro-5*H*-spiro[f uran-2,4'-inden]-5-one (8-*epi*-sinularianin B, 153)



 α-メチレンラクトン 151 (27.4 mg, 0.099 mmol)の無水 EtOH (19.8 mL)溶液にアルゴン気流下,室温でRhCl₃·3H₂O (26.1 mg, 0.099 mmol)を加えた後,加熱還流下,5時間撹拌した. 反応溶液を室温まで冷却し,EtOH で希釈した後,シリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 粗 α , β -不飽和ラクトンの無水 toluene (19.8 mL)溶液にアルゴン気流下,室温で Grubbs 第二世代触媒 (17.0 mg, 0.020 mmol)を加え, 12 時間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し た後,有機層をシリカゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ, 8-*epi*-sinularianin B (**153**)が 7.4 mg (二工程収率 30%)で無色油状物質として得られた. [α]_D²⁵ -52.2 (*c* = 0.24, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3435, 2963, 2925, 2849, 1747, 1645. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 213 (5400, sh). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.06 (3H, s), 1.51 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.91 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 1.89–1.99 (4H, m), 2.33 (1H, m), 2.46 (1H, d, *J* = 13.1 Hz), 2.81 (1H, m), 5.23 (1H, s), 7.19 (1H, d, *J* = 1.5 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 10.7, 19.8, 26.5, 27.9, 40.6, 40.8, 45.5, 58.8, 78.8, 88.2, 118.4, 129.2, 136.8, 150.8, 173.5. ESIMS *m*/*z*: 271 (M⁺+Na). HRESIMS *m*/*z*: 271.1317 (Calcd for C₁₅H₂₀O₃Na:

1-((1R,2R,5S)-2-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopentyl)but-3-en-1-one (155)

271.1310). Anal. Calcd for C₁₅H₂₀O₃: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.26; H, 8.13.



1) アルデヒド 146 (432 mg, 2.57 mmol)の THF (25.7 mL)溶液に室温で, allyl bromide

(777 mg, 6.42 mmol), Zn powder (841 mg, 12.9 mmol)および sat.NH₄Claq. (51.4 mL)を加え, 2 時間撹拌した.反応溶液に水を加え, さらに 30 分間撹拌した後 Et₂O で希釈し, Celite を用 いてろ過した. 有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧 下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) IBX (1.44 g, 5.14 mmol)に無水 DMSO (12.9 mL)を加え, 30 分間撹拌することで得た均 一溶液に粗アルコールの無水 THF (12.9 mL)溶液を加え, 室温で3時間撹拌した. 反応溶液 に水を加え, さらに30分間撹拌した後 Et₂O で希釈し, Celiteを用いてろ過した. 有機層を水お よび飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製した ところ, ケトン 155 が 493 mg (二工程収率 92%)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -65.5 (c = 1.00, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3446, 3080, 2966, 1699, 1646. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.62–1.71 (1H, m), 1.70–1.89 (3H, m), 1.95 (1H, br s), 2.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.05 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 7.0, 17.1 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.8, 17.1 Hz), 4.69 (2H, s), 5.12 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.92 (1H, dddd, J = 6.8, 7.0, 10.2, 17.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.4, 25.5, 27.6, 42.3, 47.2, 49.4, 65.2, 81.3, 110.0, 118.8, 130.4, 146.4, 209.4. ESIMS *m/z*: 231 (M⁺+Na). HRESIMS *m/z*: 231.1370 (Calcd for C₁₃H₂₀O₂Na: 231.1361). *Anal*. Calcd for C₁₃H₂₀O₂: C, 74.96; H, 9.68. Found: C, 75.23; H, 9.80.

(3*R*,3a*R*,4*R*,7a*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-3,7-dimethyl-2,3,3a,4,5,7a-he xahydro-1*H*-indene-4-carbaldehyde (161)



1) アルデヒド 146 (121 mg, 0.718 mmol)の無水 THF (109 mL)溶液中にアルゴン気流下, 室温で TBSCN (122 mg, 0.862 mmol)と PNPCl (41.3 mg, 0.0718 mmol)を加え, 2 時間撹拌した. 反応溶液に TMSCN (0.14 mL, 1.12 mmol)を加えさらに 30 分間撹拌した.減圧下溶媒を 留去した後,再度 hexane/AcOEt (15:1)混合溶媒で希釈し,シリカゲルを用いてろ過し,減圧 下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

2) 微量の 1,10-phenanthroline を含む, diisopropylamine (0.27 mL, 1.98 mmol)の無水 THF (3.8 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で "BuLi (1.58 M hexane 溶液, 1.23 mL, 1.94 mmol)を滴下し, 10 分間撹拌した. この溶液に粗α-シロキシニトリルの無水 THF (4.0 mL)溶液 を滴下し、0°C に昇温し、40 分間撹拌した後,再度-78°C に冷却した.反応溶液に allyl bromide (0.31 mL, 3.59 mmol)の HMPA (0.31 mL, 1.80 mmol)溶液を滴下し、15 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し、有機層を sat.NH₄Claq.,水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した.減圧下溶媒を留去した後,再度 hexane/AcOEt (30:1)混合溶媒で希釈し、シリカゲルを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

3) 粗ジエンの無水 1,2-dichloroethane (144 mL)溶液中にアルゴン気流下,室温で Grubbs 第二世代触媒 (61.0 mg, 0.0718 mmol)を加え,加熱還流下,6時間撹拌した.反応溶液を室 温まで冷却後,DMSO (0.51 mL)を加え,さらに12時間撹拌した.反応溶液を減圧下溶媒を 留去した後,再度 hexane/AcOEt (12:1)混合溶媒で希釈し,シリカゲルを用いてろ過し,減圧 下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた.

4) 粗シクロヘキセンの無水 toluene (14.4 mL)溶液にアルゴン気流下, -78 °C で DIBAH (1.02 M hexane 溶液, 1.41 mL, 1.44 mmol)を滴下し, 0 °C まで昇温し, 30 分間撹拌した. 再 度-78 °C に冷却後, Et₂O (14.4 mL), sat.NH₄Claq. (7.18 mL)および 0.5 M H₂SO₄aq. (14.4 mL)を順次加え, 室温まで 12 時間かけて昇温した. 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を 留去した. 減圧下溶媒を留去した後, 再度 hexane/AcOEt (15 : 1)混合溶媒で希釈し, シリカ ゲルを用いてろ過し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用 いた.

5) 粗アルデヒドの THF (7.18 mL)溶液に室温で, acetic acid (0.82 mL, 14.4 mmol)および TBAF (1.0 M THF 溶液, 7.18 mL, 7.18 mmol)を加えた後, 40 °C に昇温し, 5 時間撹拌した. 反応溶液を室温まで冷却し, 反応溶液を Et₂O で希釈し, 有機層を sat.NaHCO₃aq., 水および 飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した.得られた粗生 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, α -シロキシアルデヒド 161 が 156 mg (五工程収率 67%)で白色針状結晶として得られた. mp 77-78 °C. $[\alpha]_D^{25}$ +9.70 (c = 1.51, CHCl₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2956, 2931, 2857, 1733, 1653. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.02 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.30 (3H, s), 1.45 (1H, m), 1.69 (3H, s), 1.73-1.96 (4H, m), 1.99 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.43 (1H, m), 2.58 (1H, m), 5.21 (1H, s), 9.7 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -3.1, -2.5, 18.6, 20.2, 25.6, 25.8×3, 27.9, 35.3, 39.8, 41.5, 58.9, 78.4, 81.3, 116.5, 137.4, 204.0. ESIMS m/z: 347 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 347.2023 (Calcd for C₁₈H₃₂O₃SiNa: 347.2018). *Anal.* Calcd for C₁₈H₃₂O₃Si: C, 66.62; H, 9.94. Found: C, 66.54; H, 9.90.

$(4aS,4a^{1}R,7aS,9aR)$ -4a-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3,7,9a-trimethyl-4a,5,7a,8,9,9a-hexa hydroindeno[1,7-*bc*]oxepin-2(4a^{1}H)-one (164)



1) α-シロキシアルデヒド **161** (101 mg, 0.311 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (6.22 mL)溶液にアルゴ ン気流下,室温で,2-(diethoxyphosphoryl)propanoic acid (211 mg, 0.933 mmol)および WSC (179 mg, 0.933 mmol)を加え,30 分間撹拌した.反応溶液を Et₂O で希釈し,有機層を sat.NaHCO₃aq.,水および飽和食塩水で洗浄した後,MgSO₄,Na₂SO₄ で乾燥し,減圧下溶媒 を留去した.減圧下溶媒を留去した後,再度 hexane/AcOEt (3:2)混合溶媒で希釈し,シリカ ゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用 いた.

2) 粗ホスホナートの無水 THF (62.4 mL)溶液に室温で, KO'Bu (48.9 mg, 0.435 mmol)を 加えた後, 60 °C に昇温し, 2 時間撹拌した. 反応溶液を室温まで冷却し, 反応溶液を Et₂O で 希釈し, 有機層を sat.NH₄Claq., 水および飽和食塩水で洗浄した後, MgSO₄, Na₂SO₄で乾燥 し, 減圧下溶媒を留去した. 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶 媒; hexane : AcOEt = 4 : 1)で精製したところ, α,β-不飽和ラクトン 164 が 88.1 mg (二工程収率 78%)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ +161.7 (c = 1.29, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 2957, 2930, 2857, 1698, 1684, 1254. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 215 (9100). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.11 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.49 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.86 (1H, dt, J = 14.8, 8.8 Hz), 1.96 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.08 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.13 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.31 (1H, dd, J = 11.4, 13.8 Hz), 2.46 (1H, m), 5.14 (1H, s), 6.20 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: -2.4, -2.1, 18.4, 20.1, 24.1, 24.6, 25.7×3, 26.5, 40.7, 41.1, 41.3, 58.7, 73.1, 85.8, 117.7, 127.7, 137.0, 140.7, 167.9. ESIMS m/z: 363 (M⁺+H). HRESIMS m/z: 363.2350 (Calcd for C₂₁H₃₅O₃Si: 363.2355). Anal. Calcd for C₂₁H₃₄O₃Si: C, 69.56; H, 9.45. Found: C, 69.39; H, 9.49.

(2*S*,3'*R*,3a'*R*,7a'*S*)-3'-Hydroxy-3',4,7'-trimethyl-1',2',3',3a',5',7a'-hexahydro-5*H*-spiro[f uran-2,4'-inden]-5-one (sinularianin B, 134)



sinularianin B (134)

α,β-不飽和ラクトン **164** (71.0 mg, 0.196 mmol)の THF (1.96 mL)溶液に室温で, TBAF (1.0 M THF 溶液, 0.49 mL, 0.49 mmol)を加え, 2 時間撹拌した.反応溶液に 4ÅMS (14.0 mg)を加え, 10 分間撹拌した後, K₂CO₃ (271 mg, 1.96 mmol)および MeOH (9.80 mL)を加えた後 40 °C に昇温し, 36 時間撹拌した.減圧下溶媒を留去した後, 再度 Et₂O で希釈した後, シリ カゲルを用いてろ過し,減圧下溶媒を留去した.得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト グラフィー (展開溶媒; hexane : AcOEt = 2 : 1)で精製したところ, sinularianin B (**134**)が 48.0 mg (99%収率)で無色油状物質として得られた.

[α]_D²⁵ -111.4 (c = 1.55, CHCl₃). IR (neat) cm⁻¹: 3445, 2962, 1734, 1658. UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 213 (9600). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.12 (3H, s), 1.43 (1H, m), 1.47 (1H, br s), 1.71 (3H, s), 1.93 (3H, d, J = 1.5 Hz), 1.75–1.95 (4H, m), 1.98 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.53 (1H, m), 2.57 (1H, m), 5.24 (1H, dd, J = 1.9, 2.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.5 Hz). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 10.6, 20.2, 25.3, 26.0, 39.7, 40.9, 41.8, 56.6, 78.4, 85.4, 117.2, 129.1, 137.3, 152.2, 173.7. ESIMS m/z: 271 (M⁺+Na). HRESIMS m/z: 271.1313 (Calcd for C₁₅H₂₀O₃Na: 271.1310). *Anal*. Calcd for C₁₅H₂₀O₃: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.37; H, 7.93.

謝辞

本研究を行うにあたり,終始親切なる御指導,御鞭撻を賜りました東京薬科大学 宮岡宏明 先生に深甚なる感謝の意を表します.

有益なる御指導,御助言を頂きました東京薬科大学 釜池和大先生に感謝致します.

有益なる御指導,御協力を頂きました松山大学 見留英路先生に感謝いたします.

適切なる御指導,御援助を頂きました東京薬科大学旧職員 川島悦子先生ならびに星野 綾子先生に感謝いたします.

質量分析,元素分析,単結晶X線構造解析および特殊NMR測定を行って頂きました本学中央分析センターの皆様に感謝致します.

卒論生として本研究の一部を担当して頂きました黒川隆夫修士, 菅田直人修士, 大城善 彦学士に感謝致します.

論文作成にあたり御協力を頂きました東京薬科大学薬学部 生物分子有機化学教室の皆様に感謝いたします.

最後に,著者の研究活動を多年に亘って理解,支援して下さいました両親,兄弟に深く感 謝致します.

引用文献

- 1) Bordwell F. G., Cooper G. D., Morita H., J. Am. Chem. Soc., 79, 376-378 (1957).
- 2) Carrenoño M. C., Chem. Rev., 95, 1717-1760 (1995).
- 3) Nakamura S., Takemoto H., Ueno Y., Toru T., Kakumoto T., Hagiwara T., J. Org. Chem., **65**, 469–474 (2000).
- 4) Cram D. J., Scott D. A., Nielsen W. D., J. Am. Chem. Soc., 83, 3696-3707 (1961).
- 5) Benson S. W., Chem. Rev., 78, 23-35 (1978).
- 6) Craig D. P., Maccoll A., Nyholm R. S., Orgel L. E., Sutton L. E., J. Chem. Soc., 332–353 (1954).
- 7) Allred A. L., Rochow E. G., J. Inorg. Nucl. Chem., 5, 264-268 (1958).
- 8) Kenney W. J., Walsh J. A., Davenport D. A., J. Am. Chem. Soc., 83, 4019-4022 (1961).
- 9) Schmid G. H., Strukelj M., Dalipi S., Ryan M. D., J. Org. Chem., 52, 2403-2407 (1987).
- 10) Lucchini V., Modena G., Pasquato L., J. Am. Chem. Soc., 110, 6900-6901 (1988).
- 11) Oae S., Tagaki W., Ohno A., J. Am. Chem. Soc., 83, 5036-5037 (1961).
- 12) Oae S., Ohno A., Tagaki W., Tetrahedron, 20, 443-447 (1964).
- 13) Bernardi F., Epiotis N. D., Cherry W., Schlegel H. B., Whangbo M.-H., Wolfe S., J. Am. Chem. Soc., **98**, 469–478 (1976).
- 14) Wiberg K. B., Castejon H., J. Am. Chem. Soc., 116, 10489-10497 (1994).
- 15) Eliel E. L., Abatjoglou A., Hartmann A. A., J. Am. Chem. Soc., 94, 4786-4787 (1972).
- 16) Clark T., Murray J. S., Lane P., Politzer P., J. Mol. Model., 14, 689-697 (2008).
- 17) Corey E. J., Chaykovsky M., J. Am. Chem. Soc., 84, 867-868 (1962).
- 18) Aggarwal V. K., Richardson J., Chem. Commun., 2644-2651 (2003).
- 19) Wittig G., Schöllkopf U., Chem. Ber., 87, 1318-1330 (1954).
- 20) Maryanoff B. E., Reitz A. B., Chem. Rev., 89, 863-927 (1989).
- 21) Peterson D. J., J. Org. Chem., 33, 780-784 (1968).
- 22) Simpkins N. S., "Sulphones in Organic Synthesis" Pergamon Press, Oxford, 1993.
- 23) Julia M., Paris J.-M., Tetrahedron Lett., 14, 4833-4836 (1973).
- 24) Kocienski P. J., Lythgoe B., Waterhouse I., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1045–1050 (1980).
- 25) Keck G. E., Savin K. A., Weglarz M. A., J. Org. Chem., 60, 3194-3204 (1995).
- 26) Ramberg L., Bäcklund B., Arkiv Kemi, Mineral. Geol., 13A, 50 (1940).
- 27) Paquette L. A., Acc. Chem. Res., 1, 209-216 (1968).
- 28) Paquette L. A., Philips J. C., Wingard R. E. Jr., J. Am. Chem. Soc., 93, 4516–4522 (1971).

- 29) MaGee D. I., Beck E. J., Can. J. Chem., 78, 1060-1066 (2000).
- 30) Miyaoka H., Shigemoto T., Shinohara I., Suzuki A., Yamada Y., *Tetrahedron*, **56**, 8077–8081 (2000).
- 31) Katsuki T., Sharpless K. B., J. Am. Chem. Soc., 102, 5974-5976 (1980).
- 32) Miyaoka H., Shigemoto T., Yamada Y., Tetrahedron Lett., 37, 7407-7408 (1996).
- 33) Miyaoka H., Tamura M., Yamada Y., Tetrahedron, 56, 8083-8094 (2000).
- 34) Nagle D. G., Gerwick W. H., Tetrahedron Lett., 31, 2995–2998 (1990).
- 35) Wang R., Shimizu Y., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 413-414 (1990).
- 36) Zheng N., Shimizu Y., Chem. Commun., 399-400 (1997).
- 37) Higgs M. D., Mulheirn L. J., Tetrahedron, 37, 4259-4262 (1981).
- 38) Caldwell G. S., Mar. Drugs, 7, 367-400 (2009).
- 39) Corey E. J., De B., Ponder J. W., Berg J. M., Tetrahedron Lett., 25, 1015-1018 (1984).
- 40) Corey E. J., De B., J. Am. Chem. Soc., 106, 2735-2736 (1984).
- 41) Hickmann V., Kondoh A., Gabor B., Alcarazo M., Fürstner A., J. Am. Chem. Soc., **133**, 13471–13480 (2011).
- 42) Ishibashi F., Taniguchi E., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4361-4366 (1988).
- 43) Nakajima N., Horita K., Abe R., Yonemitsu O., Tetrahedron Lett., 29, 4139-4142 (1988).
- 44) Medeiros E. F. D., Herbert J. M., Taylor R. J. K., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2725–2730 (1991).
- 45) Huang S. L., Omura K., Swern D., J. Org. Chem., 41, 3329-3331 (1976).
- 46) Horner L., Hoffmann H. M. R., Wippel H. G., Ber., 91, 61-63 (1958).
- 47) Wadsworth W. S., Emmons W. D., J. Am. Chem. Soc., 83, 1733-1738 (1961).
- 48) Wadsworth W. S., Org. React., 25, 73-253 (1977).
- 49) Johnson W. S., Werthemann L., Bartlett W. R., Brocksom T. J., Li T.-T., Faulkner D. J.,
- Petersen M. R., J. Am. Chem. Soc., 92, 741-743 (1970).
- 50) Ishibashi F., Taniguchi E., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4361-4366 (1988).
- 51) Schwab P., France M. B., Ziller J. W., Grubbs R. H., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 34, 2039–2041 (1995).
- 52) Jørgensen K. A., Chem. Rev., 89, 431-458 (1989).
- 53) Adam W., Wirth T., Acc. Chem. Res., 32, 703-710 (1999).
- 54) Brown A. C., Carpino L. A., J. Org. Chem., 50, 1749-1750 (1985).
- 55) Sandri J., Viala J., J. Org. Chem., 60, 6627-6630 (1995).
- 56) Corey E. J., Raju N., Tetrahedron Lett., 24, 5571-5574 (1983).
- 57) Lindlar H., Helv. Chim. Acta., 35, 446-450 (1952).
- 58) Imada Y., Iida H., Kitagawa T., Naota T., Chem. Eur. J., 17, 5908-5920 (2011).
- 59) Griffith W. P., Ley S. V., Whitcombe G. P., White A. D., J. Chem. Soc., Chem. Commun.,

1625-1627 (1987).

- 60) Frigerio M., Santagostino M., Tetrahedron Lett., 35, 8019-8022 (1994).
- 61) Shiina I., Ibuka R., Kubota M., Chem. Lett., 286-287 (2002).
- 62) Peng J., Walsh K., Weedman V., Bergthold J. D., Lynch J., Lieu K. L., Braude I. A.,
- Kelly M., Hamann M. T., Tetrahedron, 58, 7809-7819 (2002).
- 63) Kashman Y., Hirsch S., Tetrahedron Lett., 28, 5461-5464 (1987).
- 64) Rodríguez A. D., González E., González C., J. Nat. Prod., 58, 226-232 (1995).
- 65) Iguchi K., Fujita M., Nagaoka H., Mitome H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6277–6280 (1993).
- 66) Abouabdellah A., Bonnet-Delpon D., Tetrahedron, 50, 11921–11932 (1994).
- 67) Browder C. C., Marmsäter F. P., West F. G., Org. Lett., 3, 3033-3035 (2001).
- 68) Sheu J.-H., Ahmed A. F., Shiue R.-T., Dai C.-F., Kuo Y.-H., *J. Nat. Prod.*, **65**, 1904–1908 (2002).
- 69) Zhang W.-H., Williams I. D., Che C.-T., Tetrahedron Lett., 42, 4681–4685 (2001).
- 70) Northcote P. T., Andersen R. J., Tetrahedron Lett., 29, 4357-4360 (1988).
- 71) Tago K., Arai M., Kogen H., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2073-2078 (2000).
- 72) Yadav J. S., Deshpande P. K., Sharma G. V. M., Tetrahedron, 46, 7033-7046 (1990).
- 73) Ema T., Tanida D., Sakai T., Org. Lett., 8, 3773-3775 (2006).
- 74) Lipshutz B. H., Ellsworth E. L., Dímock S. H., Reuter D. C., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2065–2068 (1989).
- 75) Baker R., Castro J. L., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 378-381 (1989).
- 76) Lipshutz B. H., Parker D. A., Kozlowski J. A., Nguyen S. L., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5959–5962 (1984).
- 77) Jung J.-C., Kache R., Vines K. K., Zheng Y.-S., Bijoy P., Valluri M., Avery M. A., *J. Org. Chem.*, **69**, 9269–9284 (2004).
- 78) Estevam I. H. S., da Silva M. F., Bieber L. W., Tetrahedron Lett., 46, 7601-7604 (2005).
- 79) Boeckman R. K. Jr., Walters M. A., Koyano H., Tetrahedron Lett., 30, 4787-4790 (1989).
- 80) Luche J. L., J. Am. Chem. Soc., 100, 2226–2227 (1978).
- 81) Mirrington R. N., Schmalzl K. J., J. Org. Chem., 37, 2877-2881 (1972).
- 82) Kováĉ P., Bauer Š., Tetrahedron Lett., 13, 2349–2350 (1972).
- 83) Trost B. M., Belletire J. L., Godleski S., McDougal P. G., Balkovec J. M., J. Org. Chem.,
 51, 2370-2374 (1986).
- 84) Mitsunobu O., Yamada M., Mukaiyama T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 935-939 (1967).
- 85) Mitsunobu O., Yamada M., Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 2380-2382 (1967).
- 86) Chao C.-H., Hsieh C.-H., Chen S.-P., Lu C.-K., Dai C.-F., Sheu J.-H., Tetrahedron Lett.,
- **47**, 5889–5891 (2006).

87) Dharmaratne H. R. W., Nanayakkara N. P. D., Khan I. A., *Planta Med.*, **68**, 661–662 (2002).

88) Paul C., König W. A., Muhle H., Phytochemistry, 57, 307-313 (2001).

89) Gränicher F., Christen P., Kapetanidis I., Phytochemistry, 40, 1421-1424 (1995).

90) Hendriks R. B. H., Bruins A. P., Kloosterman J., Sipma G., *Phytochemistry*, **25**, 133–135 (1986).

91) Kobayashi M., Yasuzawa T., Kyogoku Y., Kido M., Kitagawa I., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3431–3434 (1982).

92) Menche D., Hassfeld J., Li J., Mayer K., Rudolph S., J. Org. Chem., **74**, 7220-7229 (2009).

93) Truce W. E., Frank F. J., J. Org. Chem., 32, 1918–1920 (1967).

94) Jefford C. W., Rossier J.-C., Boukouvalas J., Sledeski A. W., Huang P.-Z., *J. Nat. Prod.*, **67**, 1383–1386 (2004).

95) Scholl M., Trnka T. M., Morgan J. P., Grubbs R. H., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2247–2250 (1999).

96) Lacour M.-A., Rahier N. J., Taillefer M., Chem. Eur. J., 17, 12276-12279 (2011).

97) Luke G. P., Seekamp C. K., Wang Z.-Q., Chenard B. L., J. Org. Chem., **73**, 6397–6400 (2008).