

フルフリルエーテル類の Wittig 転位反応 を用いる生理活性天然物の合成研究

薬品製造化学教室

D026 高橋 万紀

目次

総論	1
第一章 フルフリルエーテル類の Wittig 転位反応を用いた ステロイド側鎖の立体選択的合成	26
第二章 環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応 を用いた kallolide A 及び pinnatin A の β -isopropenyl alcohol 単位の立体選択的構築	33
第三章 フラノセンブランである bipinnatin J の合成研究	43
結論	53
謝辞	55
第四章 実験の部	56
第一節 第一章の実験	56
第二節 第二章の実験	65
第三節 第三章の実験	81
引用文献	104
論文リスト	112

略号表

本論文においては、以下の略号を使用する。

試薬及び溶媒

AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
CSA	10-camphorsulfonic acid
dba	dibenzylidenacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DEG	di(ethylene glycol)
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
HMPA	hexamethylphosphoramide
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LAH	lithium aluminum hydride
LDA	lithium diisopropylamine
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NBSH	<i>o</i> -nitrobenzenesulfonylhydrazine
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PDC	pyridinium dichromate

SO ₃ -Py	sulfur trioxide-pyridine complex
THF	tetrahydrofuran
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
WSC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

官能基

Ac	acetyl
Bu	butyl
Cy	cyclohexyl
Et	ethyl
Me	methyl
Mes	mesityl
Ms	methanesulfonyl
MPA	methoxyphenylacetyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Ph	phenyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl

保護基

Bz	benzoyl
EE	ethoxyethyl
DPS	diphenylmethylsilyl
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
MOM	methoxymethyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TMS	trimethylsilyl

その他

de	diastereomeric excess
ee	enantiomeric excess
RCM	ring-closing metathesis
Lc*	chiral ligand

総論

近年、医療分野の発展は目覚しく、遺伝子疾患の原因となるものも遺伝子レベルでの解析により徐々に明らかとなっている。また、コンピューターによるデザインで化合物を合成し、将来的には遺伝子レベルでの解析により重篤な副作用を未然に防ぐことも可能ではないかと考えられている。すなわち、テーラーメイドの医薬品である。90年代においてはコンビナトリアルケミストリーの登場により短時間で多種類の化合物を合成する手法も開発され、ブレークスルーを引き起こした。さらに工業レベルで従来行われていなかった遷移金属を用いた反応も多く用いられるようになり、天然物合成においても時間とお金をかければできないものはないと言われている。しかしながら、工業レベルで行うことができる反応は実際 20 %程度と言われているだけでなく、医薬品開発のスピードは年々厳しさを増し、医薬品の種となるシード化合物をできるだけ効率的に作ることが望まれている。したがって、工業レベルに耐えうる反応や短時間かつ高収率で供給できる反応が医薬品開発における有機化学の課題である。

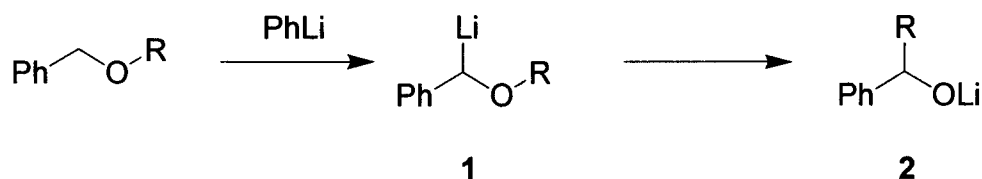
炭素-炭素結合形成反応は、有機化学において基本的な反応であるとともに最も重要な反応のひとつであり、種々の反応が開発され、天然物合成に大きな寄与を果たしている。生理活性を有する天然物の合成においては、その合成中間体が天然化合物に勝る薬理作用を示す可能性も秘めている。そのことから天然物の合成は、医薬品の開発において有用な化合物の供給源となるものと期待されている。そこで現在では、産学が連携して大学内で保有している中間体の提供を行っている¹⁾。このことから、天然物を合成するにあたり、立体化学並びに幾何異性の制御は重要な課題の一つといえる。

そこで著者は、オレフィンの幾何異性を制御することによって、隣接した2つのキラル中心を構築できる Wittig 転位反応に着目した。Wittig 転位反応に関しては、以前から盛んに研究が行われており、現在も様々な論文並びに優れた総説が多数報告されている²⁾。

Wittig 転位反応は、 α -オキシカルボアニオンによる [1,2] あるいは [2,3] 転位の総称であり、分子内炭素-炭素結合形成反応のひとつである。

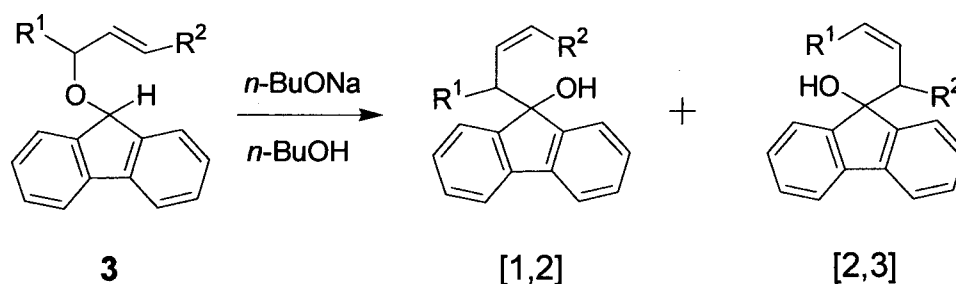
1942年に Wittig と Löhmann らは、 α -リチオ化エーテル **1** ($R = Me$ また

は CH_2Ph) が転位し、リチオアルコキシド **2** を生じることを報告している³⁾ (Scheme 1)。



Scheme 1

[2,3] Wittig 転位反応は、1960 年にメカニズムを研究するためにアリルフルオレニルエーテル **3** で行われたのが最初の例である⁴⁾ (Scheme 2)。

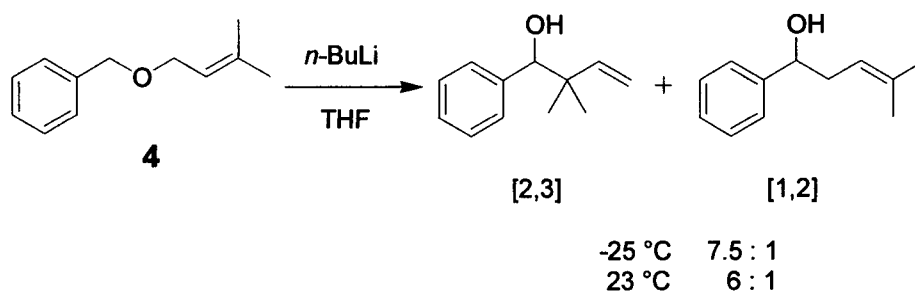


Scheme 2

1960 年代から 1970 年代初頭において、アリルベンジルエーテルの系でメカニズムに関する検討が行われたが⁵⁾、このカルボアニオンの転位反応が合成ツールとして認知されたのは Still (1978)⁶⁾ 及び 中井 (1981)⁷⁾ らによって高い選択性で Wittig 転位反応が進行することが明らかになってからである。

Wittig 転位反応は有機合成において広く応用されており、脱プロトン化の選択性、新たに生じる立体化学及びオレフィンの幾何異性の制御など種々の課題がある。以下にメカニズム、立体化学の選択性、幾何異性の選択性並びに天然化合物への応用などを述べる。

[1,2] 及び [2,3] 転位は、基質あるいは反応条件により競合する。例えば、ベンジルプレニルエーテル **4** の転位においては反応温度により [1,2] 転位体及び [2,3] 転位体の生成比が影響を受ける (Scheme 3)⁸⁾。



Scheme 3

また、[1,2] 転位はラジカル解離・再結合で進行するのに対して、[2,3] 転位は協奏反応で進行し⁵⁾、Woodward-Hoffman 則⁹⁾や福井フロンティア軌道理論¹⁰⁾に従うシグマトロピー反応であると広く知られている。すなわち、[2,3] Wittig 転位は 6 電子系 5 員環遷移状態をとり、A や B で示すようにスプラ面で反応が進行すると考えられている (Fig.1)。

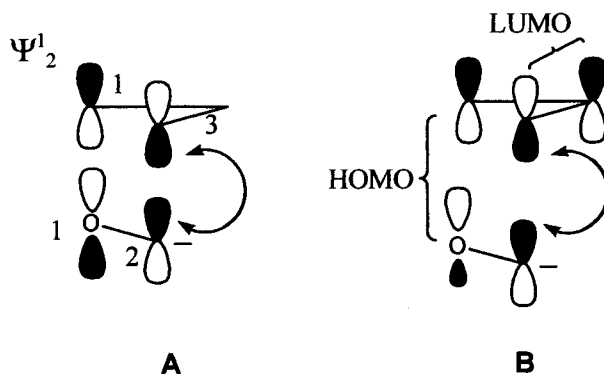
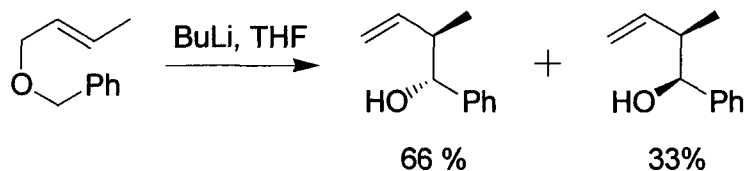


Fig.1

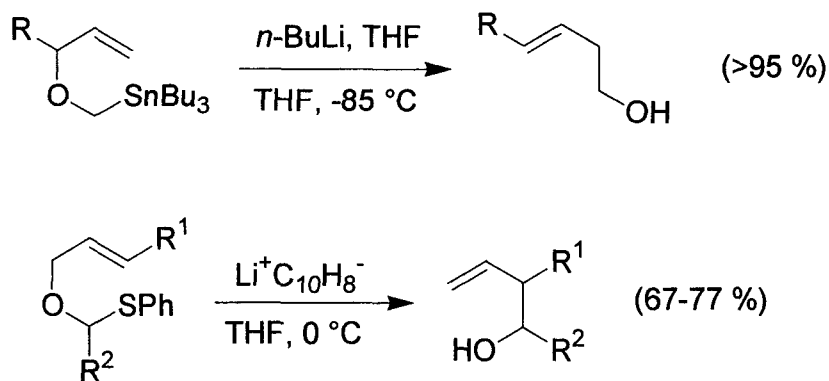
理論的には HOMO (カルボアニオン) と LUMO (アリル) のエネルギー差が小さければ小さいほど、転位は起こりやすくなる。概して言えば、カルボアニオンが不安定であればより早く転位が進行することを意味する。

[2,3] Wittig 転位反応は副反応である [1,2] 転位を最小限に抑えるために、反応温度は通常 -60 から -80 °C で行われ、一般的にはカルボアニオンを生じさせるためにアルキルリチウム試薬や LDA などの強塩基が用いられる。一般的な条件を次に示す¹¹⁾ (Scheme 4)。



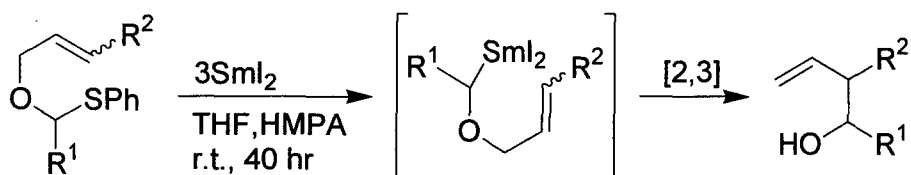
Scheme 4

本転位反応はビスアリルエーテル、アリルベンジルエーテル、アリルプロパルギルエーテル、 α -アルコキシカルボニル化合物などの様々な基質に広く応用されている。すなわち、脱プロトン化をするために比較的酸性度の高い水素を有する基質に限られている。しかし、Still や Mitra によって開発されたスズ-リチウム交換⁶⁾、*O,S*-acetal の還元的リチオ化¹²⁾を利用した Wittig 転位反応ではそのような酸性度の高い水素を必要とせず、良好な収率で転位成績体が得られるようになった (Scheme 5)。



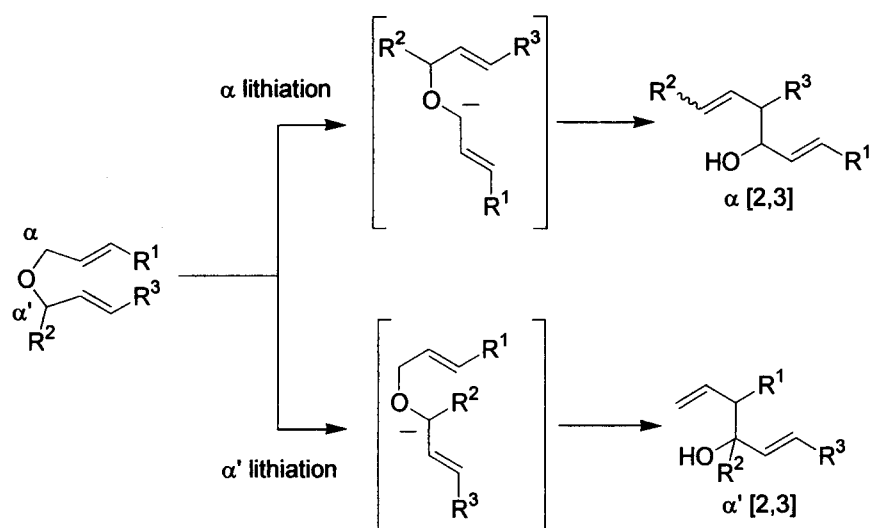
Scheme 5

最近では、適用範囲は限られているもののヨウ化サマリウムを用いた Wittig 転位反応も開発されている (Scheme 6)¹³⁾。



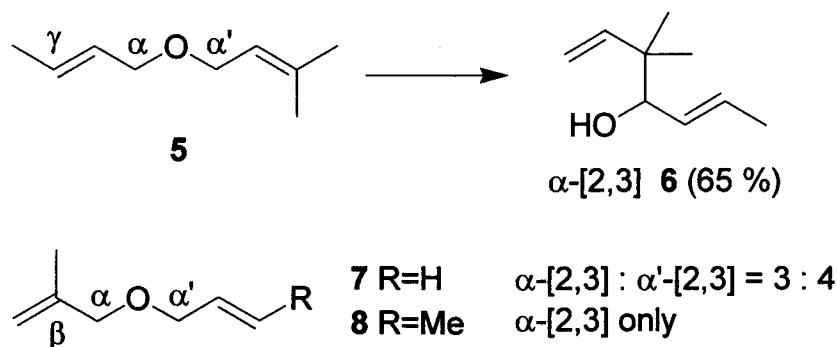
Scheme 6

非対称の bis(allylic)ether を基質として用いた場合、脱プロトン化が起こる反応点が 2 箇所存在するため、位置選択性の問題が生じる (Scheme 7)。



Scheme 7

現在、一般的な条件 (BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) 下で種々の bis(allylic)ether において系統だった研究が行われたことにより、一般的な法則が確立されている⁷⁾。すなわち、2つのアリル基の α と γ 位の置換基が異なる場合には、置換基が少ない方でリチオ化が優先する。したがって、化合物 5 で Wittig 転位反応を行った場合には、[2,3] 転位体 6 のみを与える。しかし、 β 位に置換基がある場合ではほとんど選択性がなく、混合物を生じる。したがって、化合物 7 を用いた場合には、3:4 の混合物になるのに対して、化合物 8 では α -[2,3] 転位成績体のみが得られる (Scheme 8)。



Scheme 8

しかし、メチルチオ基やトリメチルシリル基のようなアニオンを安定化させるような置換基がアリル基の γ 位に存在する場合には、他の置換基は位置選択性に影響を及ぼさない。すなわち、化合物 **9**¹⁴⁾ 及び **10**¹⁵⁾ において置換基が α 、 β 、 γ 位にあっても影響を受けず、 α -[2,3] 転位成績体が得られる (Fig. 2)。

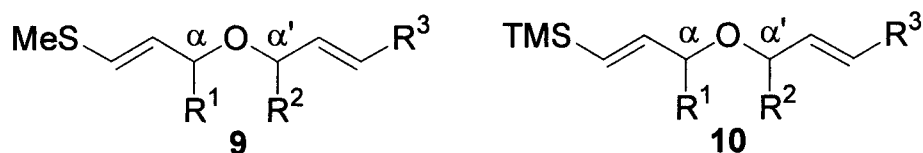
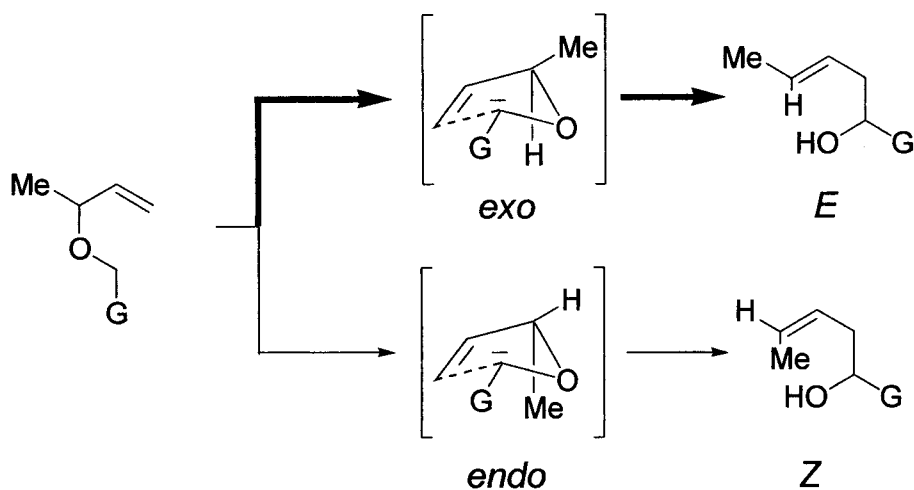


Fig. 2

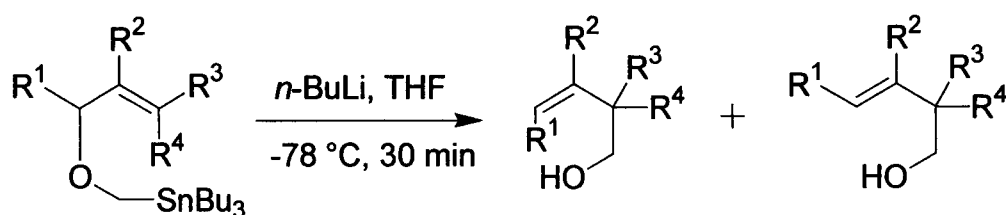
第二級の allylic alcohol から誘導したアリルエーテルの転位反応においては、*E* や *Z* の homoallylic alcohol を与えるが、一般的に主成績体は *E* 体である。これは立体的に優位である *exo* 配向の五員環の遷移状態を経由するためであると説明できる。(Scheme 9)。



G	
$C(R')=CH_2$ ($R' = H, Me$) ⁷⁾	98-100 % <i>E</i>
$C\equiv CR'$ ($R' = H, TMS$) ¹⁶⁾	93-98 % <i>E</i>
Ph ⁸⁾	100 % <i>E</i>
CO ₂ H ⁷⁾	>75 % <i>E</i>
CO ₂ Me ¹⁷⁾	75 % <i>E</i>

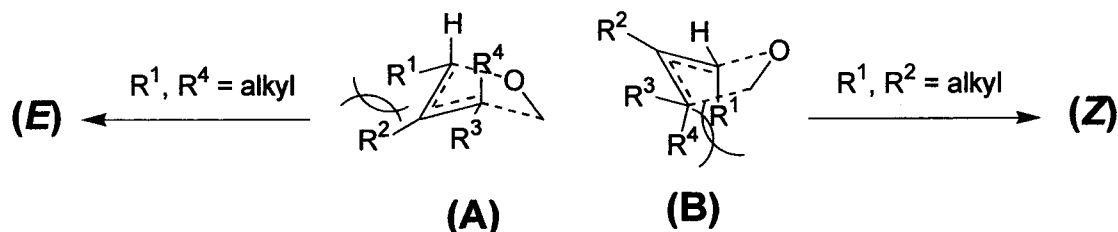
Scheme 9

例外としてスズ置換基を有するアリルエーテルの転位反応においては、置換様式によっては *Z* 体が優位に得られる⁶⁾。第 2 級 allylic ether では、R² に置換基があると *Z* 体が優位である。また、R⁴ に置換基がある場合には *E* 体が主生成物である。この配向性に関しては、遷移状態 (A) と (B) で説明できる。すなわち、遷移状態 (A) では R¹ と R² の間での立体相互作用を生じ、*Z* 体が主生成体として得られる。一方、遷移状態 (B) では R¹ と R⁴ で 1,3-立体反発が生じ、*E* 体が主生成体として得られる。1,2-や 1,3-相互作用がどちらにもある場合、あるいはどちらにもない場合 (R² = R³ = R⁴ = H) には *E* 体と *Z* 体の混合物が得られる (Table 1, Scheme 10)。



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield(%)	(Z) : (E)
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	H	H	95	60 : 40
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	Me	H	96	65 : 35
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	H	Me	91	0 : 100
<i>n</i> -Bu	Me	H	H	95	97 : 3

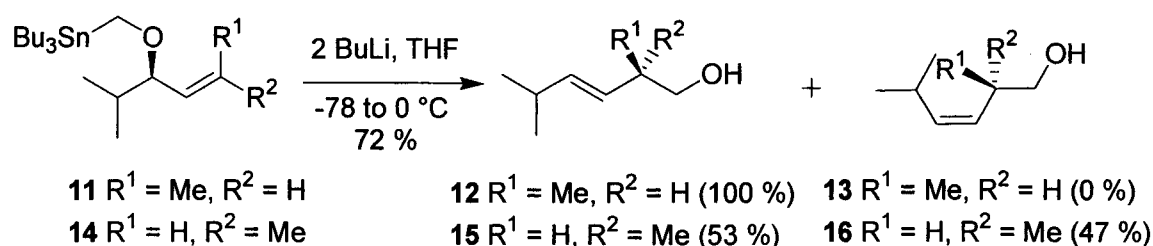
Table 1



Scheme 10

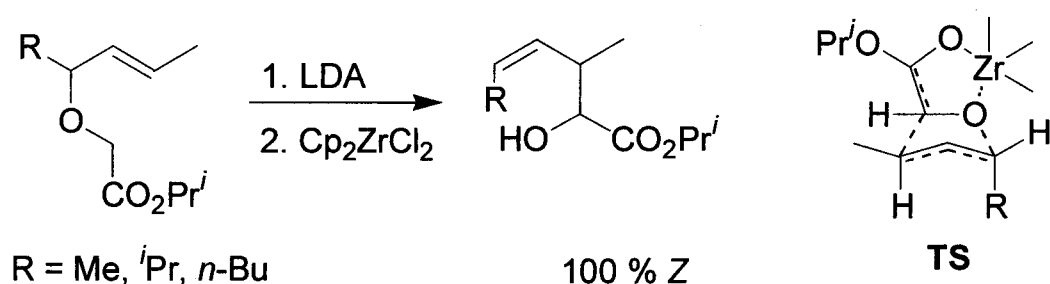
オレフィンの幾何異性を制御する他の例として、allylic ether 11 並びに 14

が報告されている。遷移状態 (A) で予想できるように *Z* 体 **11** では、*E* 転位生成物 **12** のみが得られる。一方、*E* 体 **14** では *E* 転位生成物 **15** 及び *Z* 転位生成物 **16** の混合物が得られる¹⁸⁾ (Scheme 11)。



Scheme 11

他の例外としてはジルコニウムを用いた Wittig 転位反応では原料として *E* 体あるいは *Z* 体を用いても *Z* 体のみが得られる。この選択性の説明として R 基がもつとも立体反発が少ない遷移状態 TS をとるために *Z* 体のみができると報告されている¹⁹⁾ (Scheme 12)。



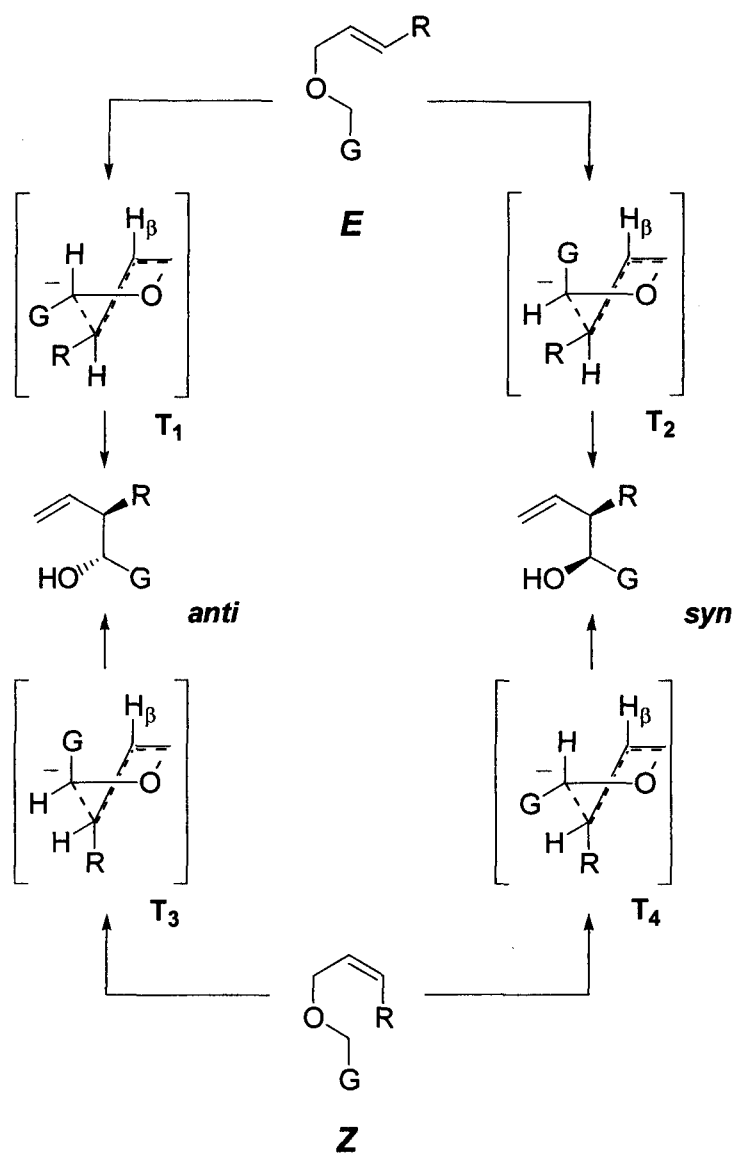
Scheme 12

Wittig 転位反応での立体選択性のうち、新たに生じる隣接した2つのキラル中心のジアステレオ選択性は立体制御の観点からもっとも重要なものである。 γ 位に置換基があるアリルエーテルの転位では、2組の遷移状態が生じ、2つのジアステレオマーが得られる。すなわち、*E* 体においては遷移状態 T_1 及び T_2 を経由して、転位反応が進行し、各々 *anti* 及び *syn* 体が生じる。同様に、*Z* 体では遷移状態 T_3 及び T_4 を経由し、*anti* 及び *syn* 体 that 得られる。2つの遷移状態 (T_1 と T_2 または T_3 と T_4) は、エネルギーレベルが等価ではなく

anti/*syn* の比は遷移状態に反映される²⁰⁾ (Scheme 13)。

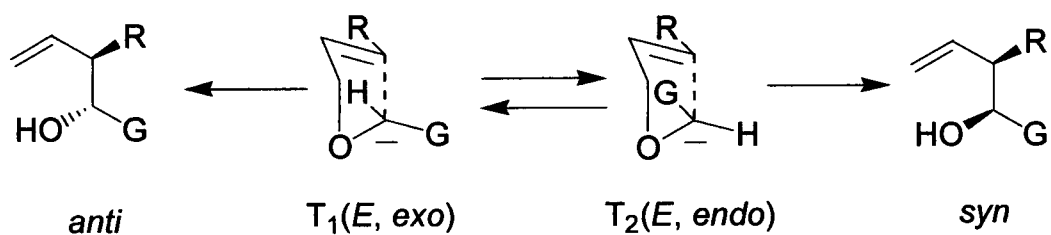
異なる置換基 G を有するクロチルエーテルを用いた転位反応の詳細な研究により、ジアステレオ選択性の傾向が明らかになっている。

- 1) ジアステレオ選択性は基質のオレフィンの幾何異性によって決まるが、転位する側の置換基 G の性質も重要であり選択性の比に影響を与える。
- 2) 一般的には、*E* 体では *anti* 体、*Z* 体では *syn* 体が得られる。その説明としては、 T_2 と T_3 において置換基 G と H_β との 1,3-立体反発のためだと考えられている。例えば、*Z* 体では T_4 よりも T_3 の方が立体的に優位であるため、*syn* 体が得られる。
- 3) *Z* 体で見られる *syn* 選択性は $G = \text{Ph} (100\%) > \text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2 > \text{CH}=\text{CH}_2 > \text{C}\equiv\text{CH} (90\%)$ の順番である。一方、*E* 体での *anti* 選択性は逆の順番で $G = \text{C}\equiv\text{CH} (90\%) > \text{CH}=\text{CH}_2 > \text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2 (70\%) > \text{Ph} (53\%)$ である。この *syn* 選択性の順番は 1,3-立体反発で予想される順番と一致する。*Anti* 選択性に関しては、おそらく T_1 において置換基 G と R の *gauche* 反発を生じるためだと説明できる。
- 4) この一般的選択性の例外として、 $G = \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CONR}_2$ ²¹⁾ の場合が挙げられる。すなわち、*E* 体は比較的高い比で主生成物として *syn* 体を与え、*Z* 体に関しては、低い選択性で *anti* 体または *syn* 体が得られる。この逆の選択性は T_1 での *gauche* 反発が T_2 での 1,3-立体反発よりも影響が大きいことに基づいている。



Scheme 13

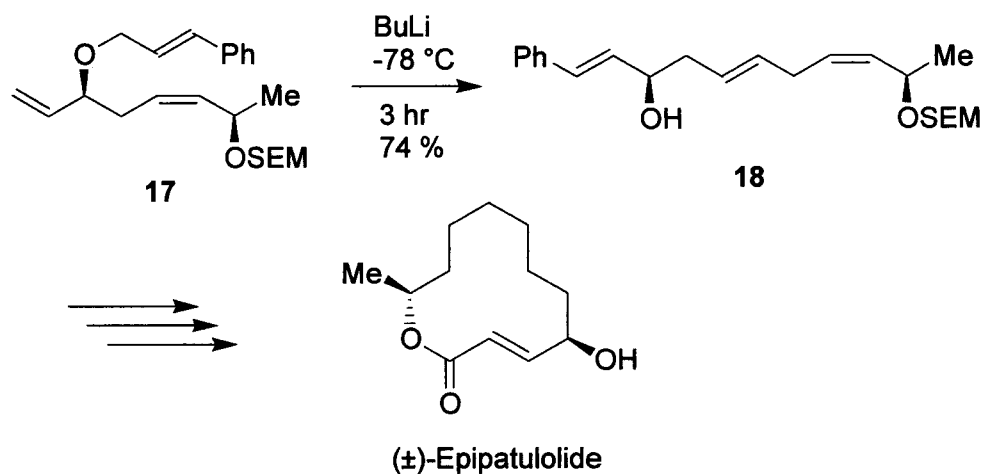
しかしながら、Houk らによると置換基 G の配向性はわずかに異なる遷移状態で反応が進行し、電子的な効果によって支配されると提唱されている。彼らのモデルでは置換基 G とオレフィンとの電子的相互作用のため $\text{C}\equiv\text{CH}$ のような π 供与体の場合では、置換基 G は *exo* が優位であり、 CHO のような π 受容体では *endo* が優位であると報告している²²⁾ (Scheme 14)。したがって、一般的には置換基 G の配向性は立体的因子と電子的因子を考慮する必要がある。



Scheme 14

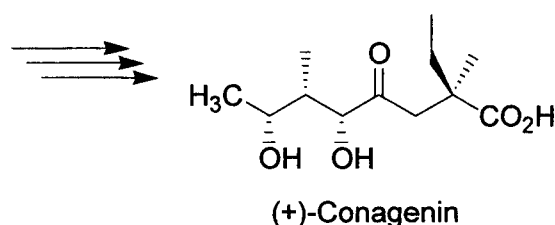
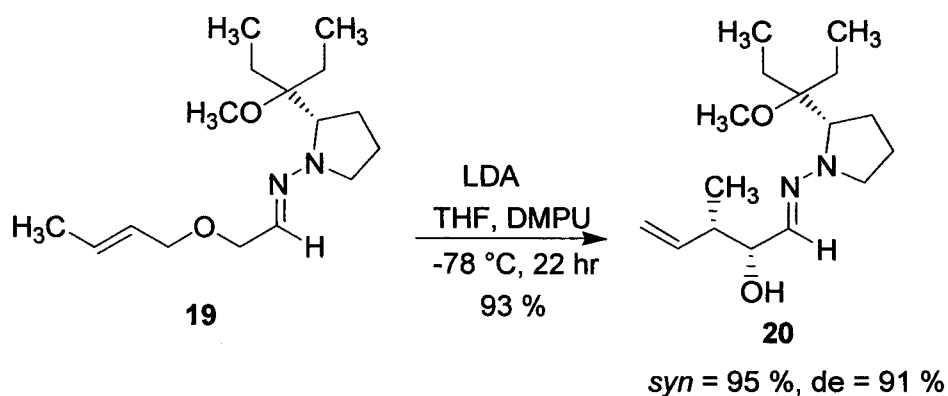
Wittig 転位反応は天然物合成に広く応用されている。その数例を以下に示す。

1999 年、Kate らはシンナミルアリルエーテル **17** の Wittig 転位を利用して、シンナミルアルコール **18** を得て、数工程で (±)-epipatulolide の合成を行っている²³⁾ (Scheme 15)。



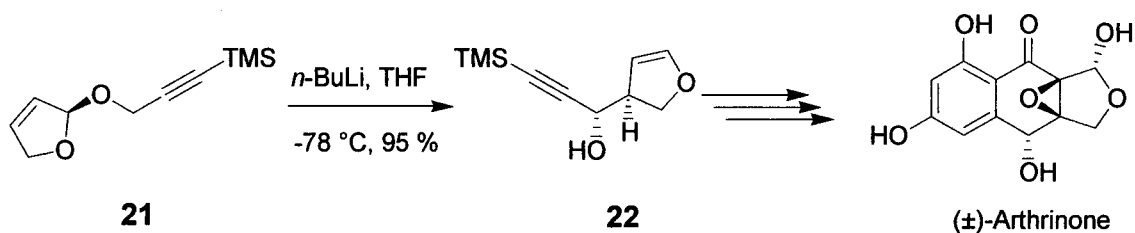
Scheme 15

同じく 1999 年、Enders らは不斉のヒドラゾン **19** を用いた Wittig 転位反応によって、(+)-conagenin の形式合成に成功している²⁴⁾ (Scheme 16)。



Scheme 16

2000 年、内山らはプロパルギルエーテル **21** の Wittig 転位により、化合物 **22** を得て、さらに数工程を経て (±)-arthrinone の合成を達成している²⁵⁾ (Scheme 17)。

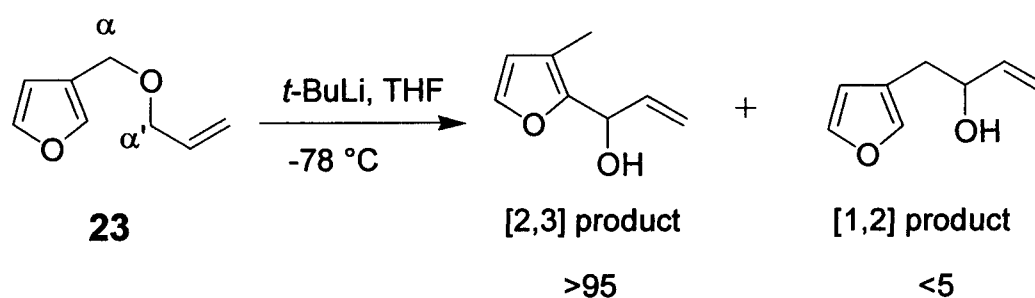


Scheme 17

以上のように Wittig 転位反応は数多くの研究が行われており、オレフィンの幾何異性、第 2 級アルコールの立体化学、置換様式や転位末端の置換基の種類などを検討することによって望む homoallylic alcohol が立体選択的に得られる特徴がある。

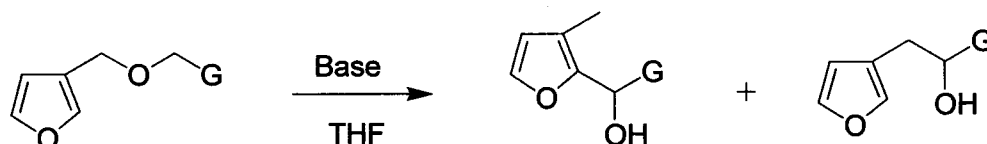
1995 年、本多らは 3-フルフリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応とフラノセスキテルペンへの応用に成功している²⁶⁾。すなわち、3-フルフリルメチルアリルエーテル **23** を種々の条件下で検討した結果、THF 中 *t*BuLi で処理す

ると α' 位が脱プロトン化して生じた [2,3] 転位体がほぼ単一化合物として得られた (Scheme 18)。



Scheme 18

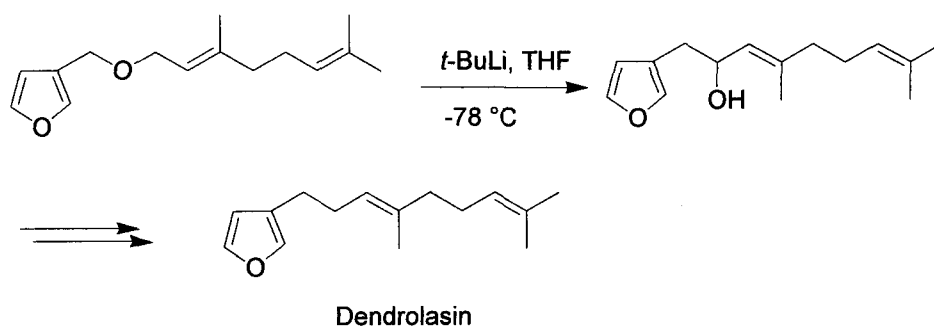
さらに、種々の 3-フリルメチルエーテル類の転位反応を検討したところ、先ほどと同様に α' 位で選択的に脱プロトン化し、塩基や基質の種類により [2,3] あるいは [1,2] Wittig 転位反応が優先的に進行し、対応するフルフリルアルコール誘導体を得ることに成功している (Table 2)。



Substrate (= G)	Condition		[2,3] product	[1,2] product
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-}$	<i>t</i> -BuLi	-78 °C	78	22
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\text{-}$ (<i>E</i> / <i>Z</i> = 82 / 18)	<i>n</i> -BuLi	-78 to 0 °C	< 5	> 95
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}\text{-}$	<i>n</i> -BuLi	-78 to 0 °C	< 5	> 95
$\text{CH}\equiv\text{C}\text{-}$	<i>t</i> -BuLi	-78 °C	89	11
Ph	<i>n</i> -BuLi	-78 to 0 °C	18	82
CO_2H	LDA	-78 to 0 °C	100	0

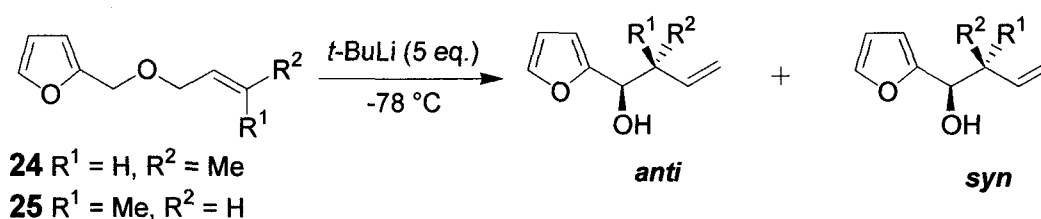
Table 2

また、本反応の天然物合成への応用として、dendrolasin の合成にも成功している (Scheme 19)。



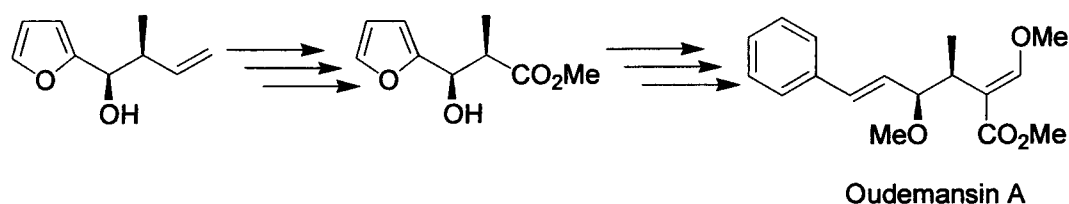
Scheme 19

さらに 1999 年、本多らは 2-フリルメチルエーテル類の転位を検討し、その応用として、oudemansin A の形式合成にも成功している²⁷⁾。(Table 3 and Scheme 20)。本反応の特徴は、*E* 及び *Z*-クロチルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応がベンジルエーテル系に比べてより高い立体選択性をもって進行し、基質のオレフィン部の幾何異性を制御することによって *anti* 及び *syn* 体が優先的に作り分けられる点である。また、クロチルエーテル **24** 及び **25** の転位反応は、顕著な溶媒効果を受けることがわかった (Table 3)。



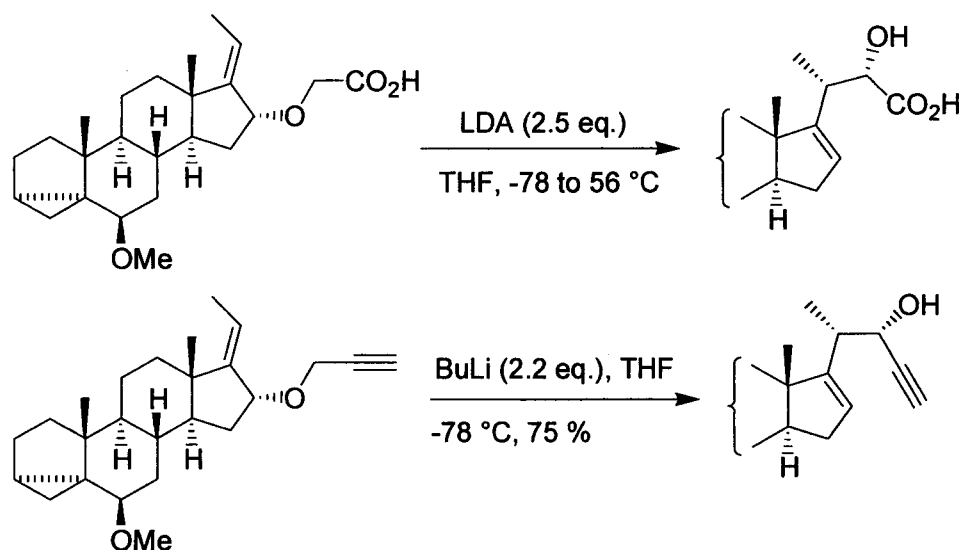
Substrate	Base	Solvent	Yield	Ratio of <i>anti</i> and <i>syn</i>	
$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$ 24	<i>t</i> -BuLi	THF	73 %	73	27
	<i>t</i> -BuLi	Et ₂ O	72 %	13	87
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$ 25	<i>t</i> -BuLi	THF	64 %	10	90
	<i>t</i> -BuLi	hexane	60%	< 1	> 99

Table 3



Scheme 20

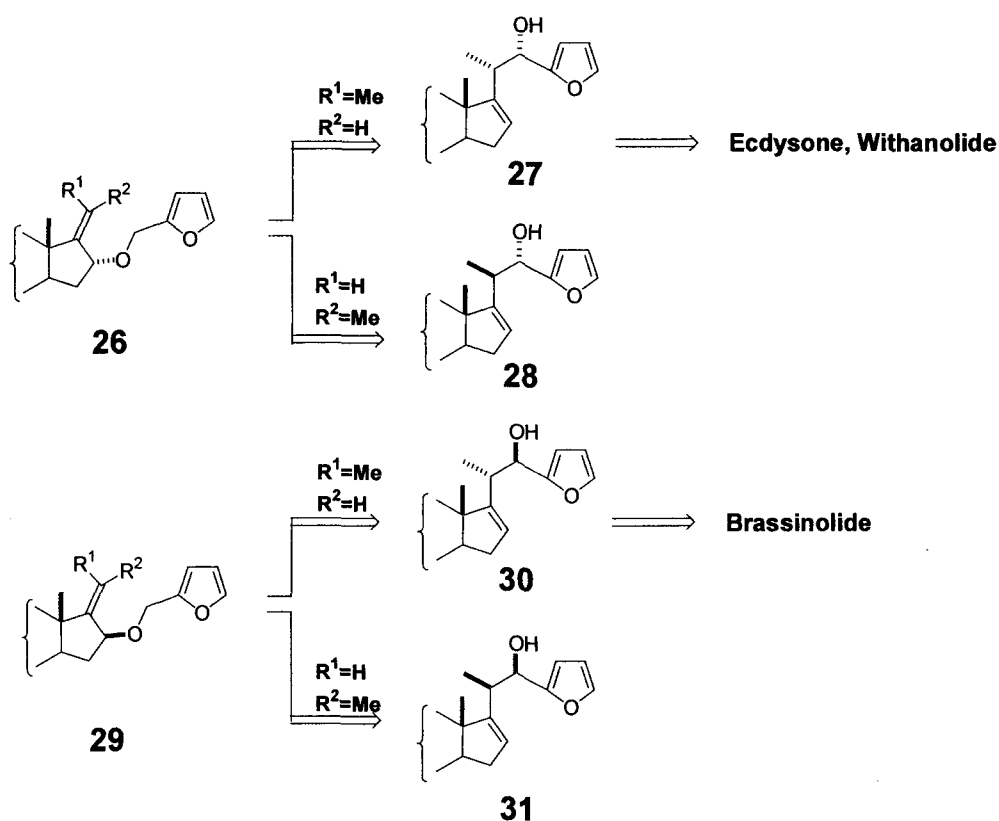
すでに、 α -アリルオキシ酢酸誘導体²⁸⁾やアリルプロパルギルエーテル類²⁹⁾の [2,3] Wittig 転位を用いるステロイド側鎖の立体選択的合成法は報告されているが、1,4-ジカルボニル等価体であるフランを用いてのステロイド側鎖の導入は行われていない (Scheme 21)。一方、本多らは、フランをステロイド側鎖単位に用いる合成研究を展開し、すでに生理活性ステロイドである *ecdysone*、*withanolide* 及び *brassinolide* の合成に成功している。以上のことから、著者は 2-フルフリルメチルエーテル類のジアステレオ選択的 [2,3] Wittig 転位が高い選択性をもって進行することが判明したので、本法を用いて生理活性ステロイド側鎖の立体選択的構築法の確立を目的として検討することとした。



Scheme 21

著者は 16α -フルフリルオキシステロイド **26** を Wittig 転位に付すと、*E*-**26** からはアルコール **27** を与え、*Z*-**26** からは 20-*epi* 体 **28** を与えるものと考え

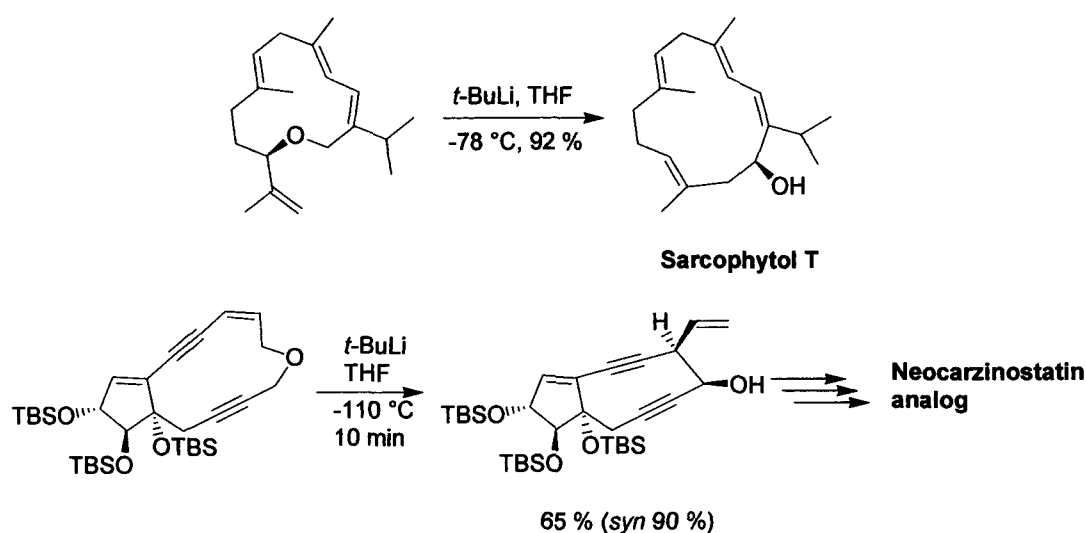
た。さらに、16 β -フルフリルオキシステロイド **29** においても同様の条件により *E*-**29** 及び *Z*-**29** を使い分けることによって各々アルコール **30** 及びアルコール **31** が得られると考えた。*E*-**26** からはアルコール **27** を与え、化合物 **27** は脱皮ホルモンである ecdysone 及び抗腫瘍活性を有する withanolide に、さらに *E*-**29** から誘導したアルコール **30** からは植物成長ホルモンである brassinolide に容易に誘導できると考えた (Scheme 23)。この間の詳細は第一章で述べる。



Scheme 23

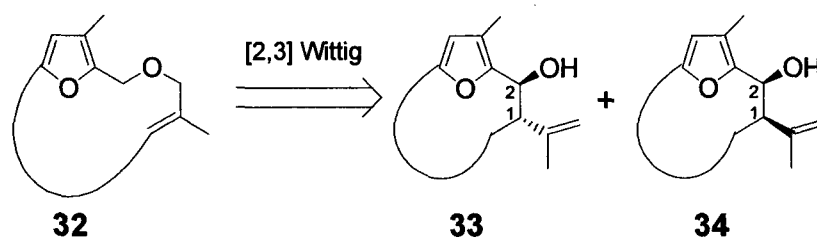
すでに環状エーテルの Wittig 転位はアリルエーテル ³⁰⁾ やプロパルギルエーテル ³¹⁾ などで行われており、天然物やその類縁体の合成などで応用されている (Scheme 23)。しかしながら、フルフリルエーテルでは未だ報告されていない。

著者は、鎖状のフルフリルエーテルから得られた知見を基に、環状フルフリルエーテルを用いれば反応点が近くなり、さらに高いジアステロ選択性で本転位反応が進行するものと考えた。



Scheme 23

そこで著者はモデル化合物として *E* 及び *Z* の環状フルフリルエーテル **32** を用いることによって *anti*-homoallylic alcohol **33** 及び *syn*-homoallylic alcohol **34** の立体選択的構築法を確立する目的で条件を検討した (Scheme 24)。この間の詳細は第二章で述べる。



Scheme 24

海洋産天然物である pseudopterane 類及び furanocembrane 類はサンゴから単離されたフラノジテルペンである。Furanocembrane が環縮小した 12 員環炭素骨格を有する pseudopterane 類は pseudopterolide、kallolide A 及び B、gorgiacerone などが知られており (Fig. 3)、furanocembrane としては bipinnatin J、lophotoxin 及び pinnatin A 等が知られている (Fig. 4)。Pseudopterolide³²⁾、kallolide A³³⁾ 及び B、gorgiacerone は、八方サンゴ *Pseudopetrogorgia acerosa* や *P. kallos* から単離され、lophotoxin³⁴⁾は鞭状のサンゴ *Lophogorgia*、pukalide は *L. alba* から単離されている。これらは構

造上の特徴としてフランの β 位にイソプロペニル基及び γ -ブテノリド単位や α, β -エポキシ- γ -ラクトンを有していることが挙げられる。

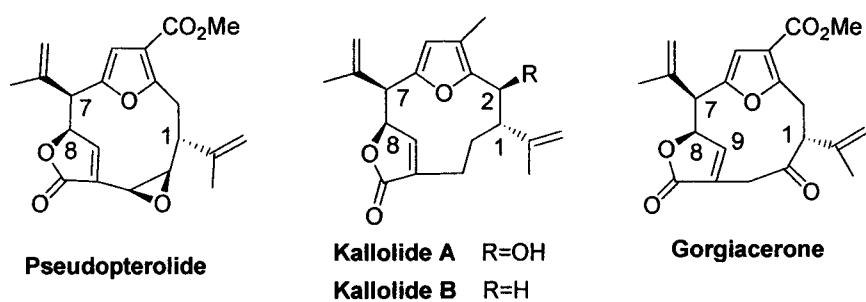


Fig. 3 Pseudopterolide

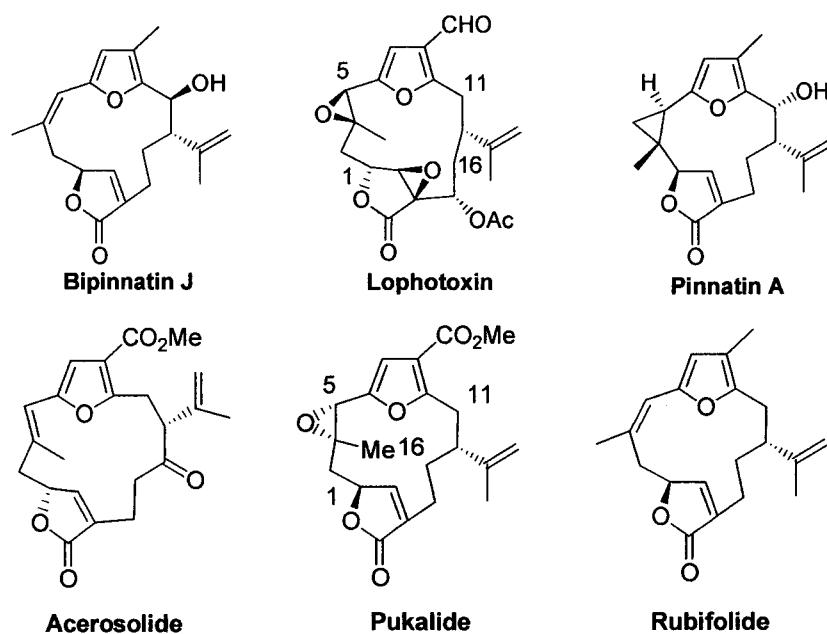
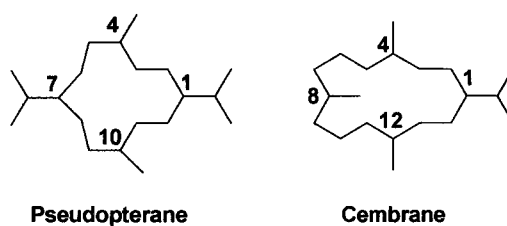


Fig.4 Furanocembrane

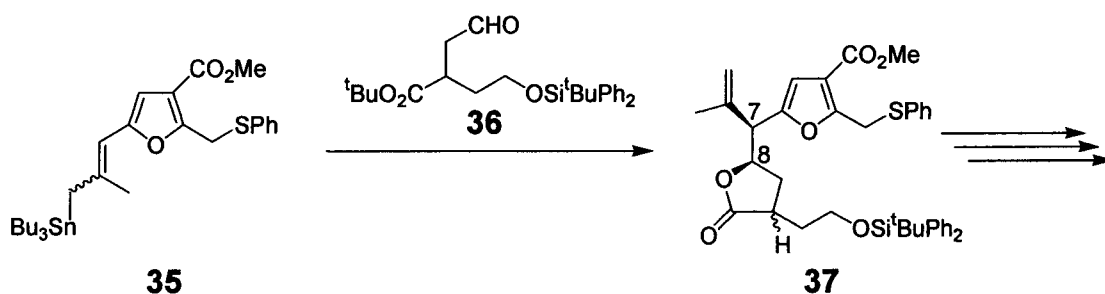
補足) Pseudopterane 及び cembrane は次の骨格であり、位置番号を含めて以下に示す。

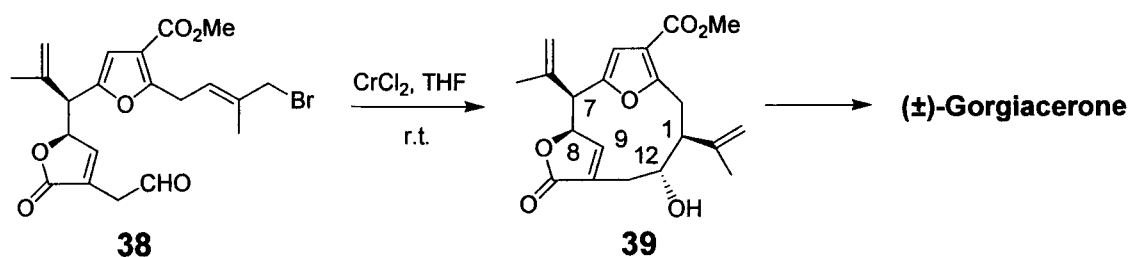


1982 年、Fenical 及び Clardy ら³²⁾により単離された pseudopterolide は代表的な pseudopterane 骨格を有するジテルペンであり、その生理作用として、細胞毒性を有しており、細胞分裂を阻害するだけでなく核分裂も阻害する。

一方、1985 年、同様に Fenical 及び Clardy ら³³⁾により単離された kallolide A は抗炎症作用を示し、インドメタシンよりも強い作用を有する。Lophotoxin や bipinnatin は lophotoxin 類に属し、自律神経節のニコチン性アセルコリン神経伝達系を阻害することで麻痺や仮死⁵⁾を引き起こし、pinnatin A は顕著な抗腫瘍活性があることが知られている³⁵⁾。これらフラノジテルペンはその化学構造と生理作用の相関関係に興味をもたれることから、pseudopterolide、kallolide A 等の効率的キラル合成が多くの研究者により検討されている。これらの合成ではホモアリルアルコール単位及び γ -ブテノリド単位の立体化学の制御が課題となる。これまでに、pseudopterane 類では kallolide A 及び B、gorgiacerone の全合成が行われている。また、furanocembrane 類の合成は acerosolide 及び rubifolide 等が達成されている。

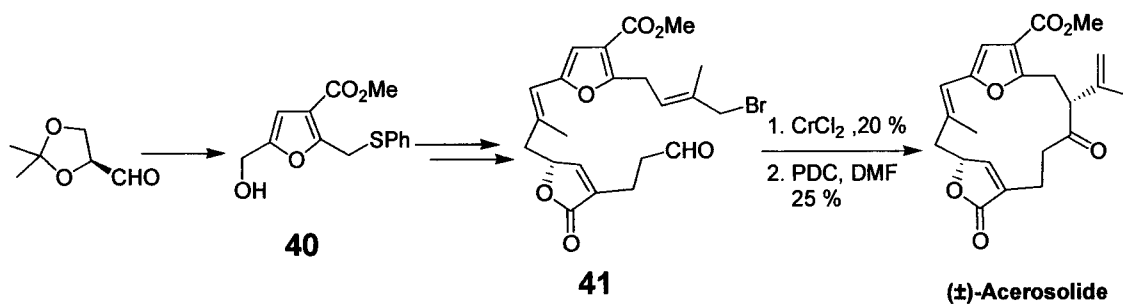
1992 年、Paquette ら³⁷⁾は、分子内にアリルスズ単位を有するフラン 35 とアルデヒド 36 との縮合、次いで CSA によるラクトン化により 7、8 位の立体化学を制御し、ブテノリド部分の構築を行っている。さらに 1、12 位に相当する立体化学は臭化アリルとアルデヒドのクロムを用いた閉環反応により制御し、化合物 39 を経由して (±)-gorgiacerone の合成を行っている (Scheme 25)。





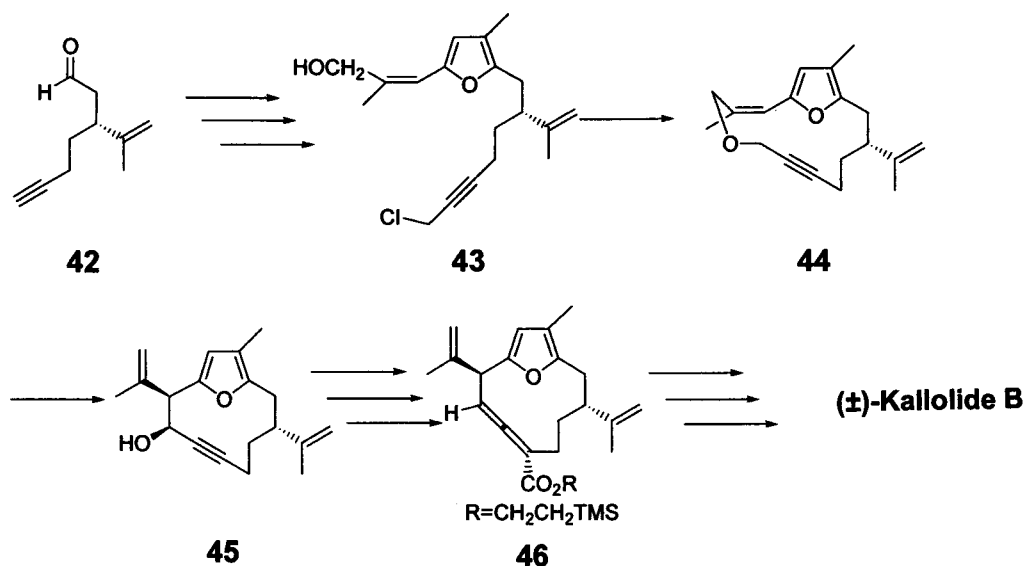
Scheme 25

1993 年、Paquette らは、グリセルアルデヒドから導いたフラン 40 から数工程を経て、化合物 41 とした後、臭化アリルとアルデヒドのクロムを用いた分子内環化反応を行い、ついで酸化反応を行うことによって (±)-acerosolide の全合成に成功している ³⁶⁾ (Scheme 26)。



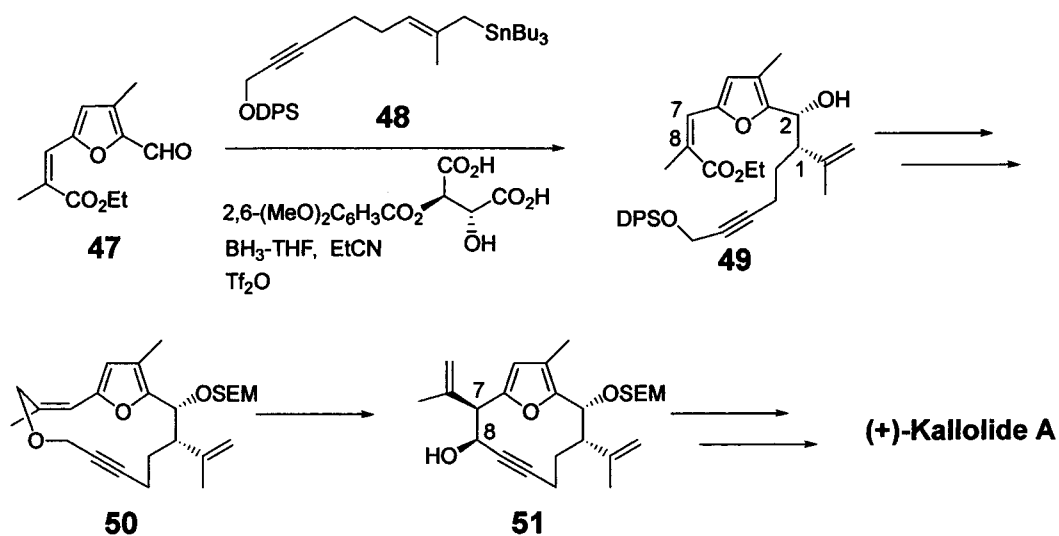
Scheme 26

1995 年、Marshall ら ³⁸⁾は、アルデヒド 42 から三置換フラン 43 に導き、これを分子内エーテル化して環状エーテル 44 とした。次いでアリルプロパルギルエーテル 44 の [2,3] Wittig 転位反応により 7、8 位の立体化学の制御を行い *anti*-ホモアリルアルコール 45 を合成した。さらにパラジウム触媒存在下、エステル単位の導入及びアルキンのアレンへの変換を行い化合物 46 に誘導した。次いで化合物 46 の 10 位エステル基の立体化学を反転後、ラクトン化して目的とする (±)-kallolide B の合成に成功している (Scheme 27)。



Scheme 27

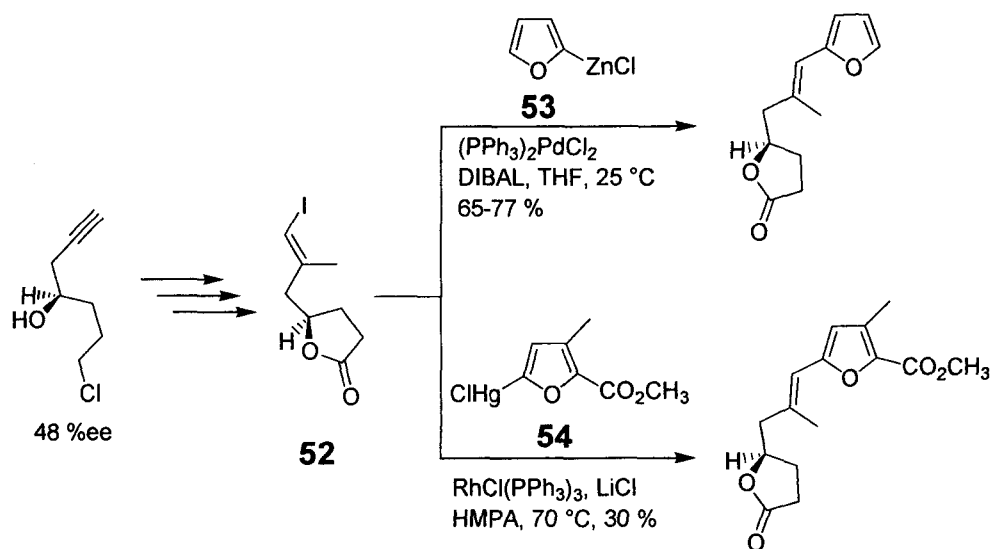
1998 年、Marshall ら³⁹⁾は、プロパルギルアルコールより誘導したフラン 47 を出発原料とし、山本等⁴⁰⁾により開発されたキラルなアシロキシボラン触媒とアリルスタニル化合物 48 による不斉付加反応により、90 %ee の光学純度を有する *syn*-アルコール 49 とした。化合物 49 を SEM で保護した後、分子内エーテル化を行い化合物 50 に誘導した。次いでアリルプロパルギルエーテル 50 の [2,3] Wittig 転位反応により 7、8 の立体化学を構築した。さらに前述と同様の変換を行い、(+)-kallolide A のキラル合成を達成している (Scheme 28)。



Scheme 28

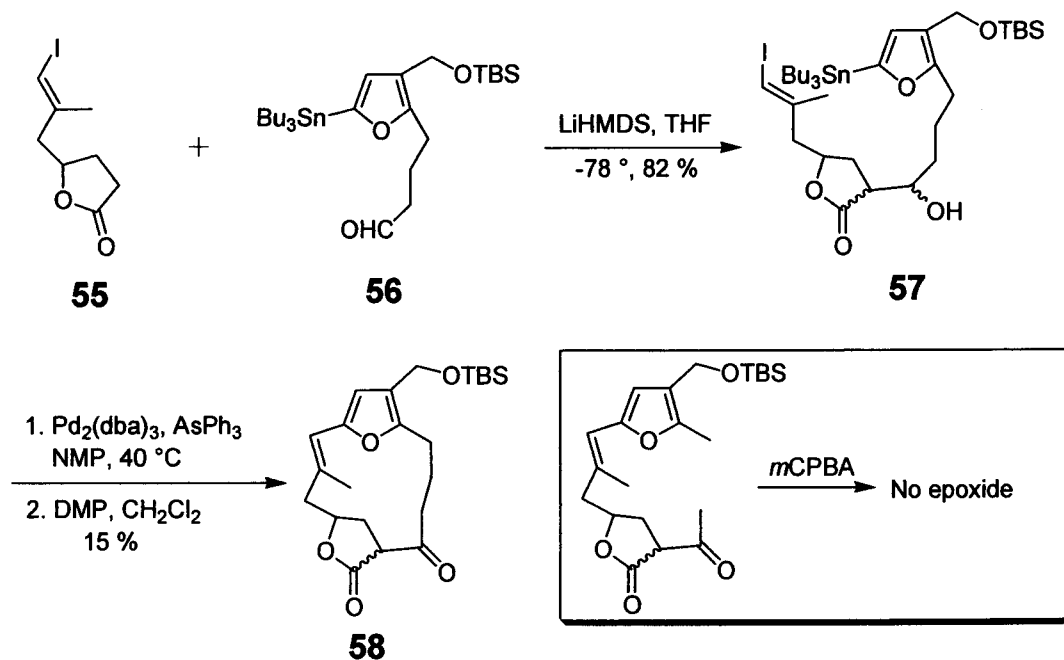
これまで lophotoxin の全合成は多くの研究者によって行われきたが、その構造の複雑さや不安定さによって未だ達成されていない。過去の lophotoxin の合成研究を数例挙げる。

1986 年、Tius ら⁴¹⁾は、lophotoxin の中間体合成を行い、ビニルヨード **52** とフラン単位 **53** 及び **54** のカップリングにより左半分の合成に成功している (Scheme 29)。



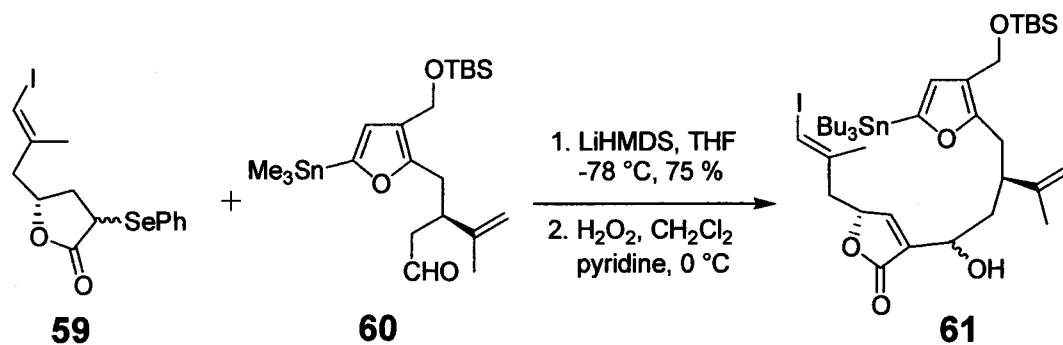
Scheme 29

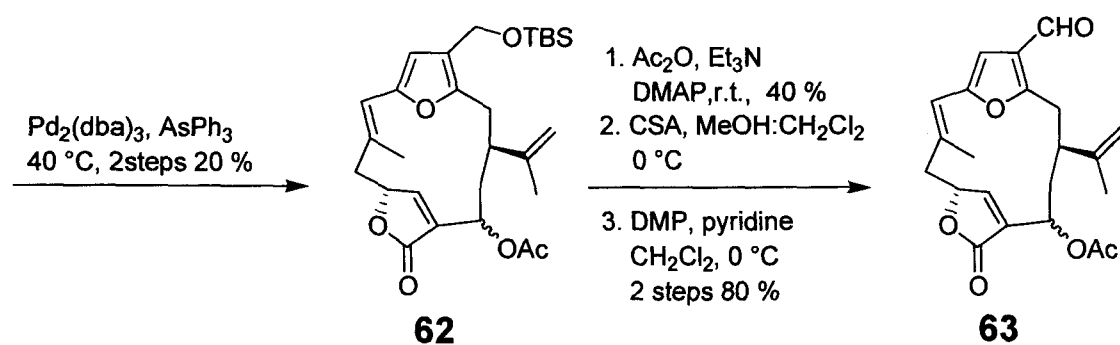
1999 年、Paterson ら⁴²⁾は lophotoxin 及び pukalide の合成研究を先の Tius らの合成方法と同様にラクトン **55** とアルデヒド **56** とのアルドール反応を行い化合物 **57** とした後、分子内 Stille カップリングにより環化を行い、続いて酸化反応を行い、環状化合物 **58** へ変換している。しかしながら、イソプロペニル基の導入や分子内 Stille カップリングの収率の改善等はなされていない (Scheme 30)。



Scheme 30

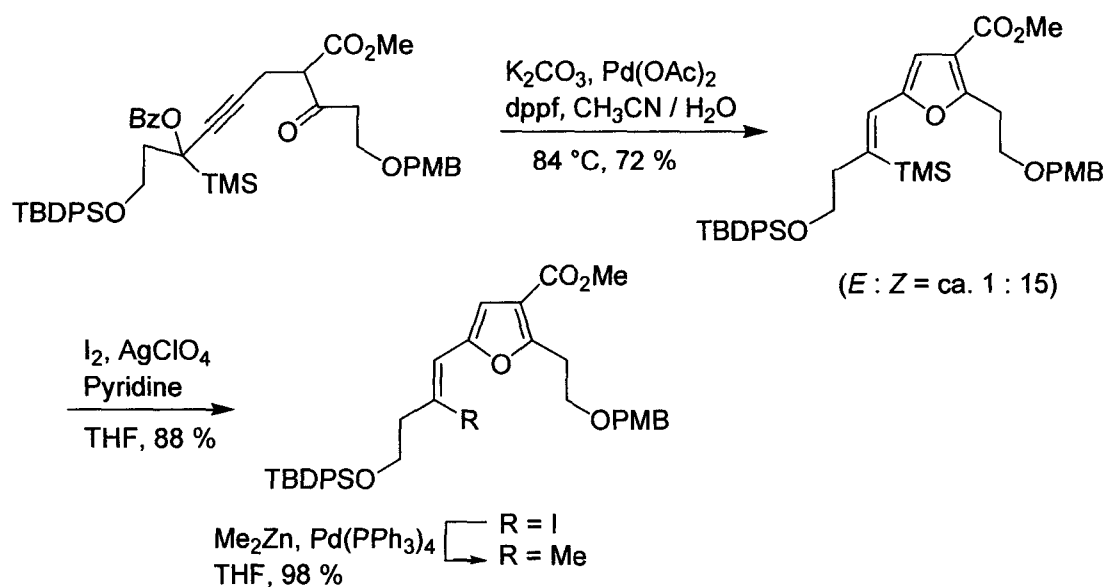
2001 年、Pattenden ら⁴³⁾は酸化段階の低い bis-deoxylophotoxin の合成に成功している。先の Paterson らの合成法と同様に、ラクトン **59** とアルデヒド **60** との反応後、 γ -ブテノリド **61** へと変換する。数工程経た後、分子内 Stille カップリングを行い、環化生成物 **62** とする。次いで、アセチル化、脱 TBS 化、最後に DMP を用いる酸化により bis-deoxylophotoxin **63** の合成を達成している (Scheme 31)。





Scheme 31

2002 年、Wipf ら⁴⁴⁾は lophotoxin 及び pukalide の C1-C18 のフラグメントの合成を行っている。高い *Z* 選択性で 3 置換オレフィンを得られることから非常に有用であるが、全合成は達成していない (Scheme 32)。

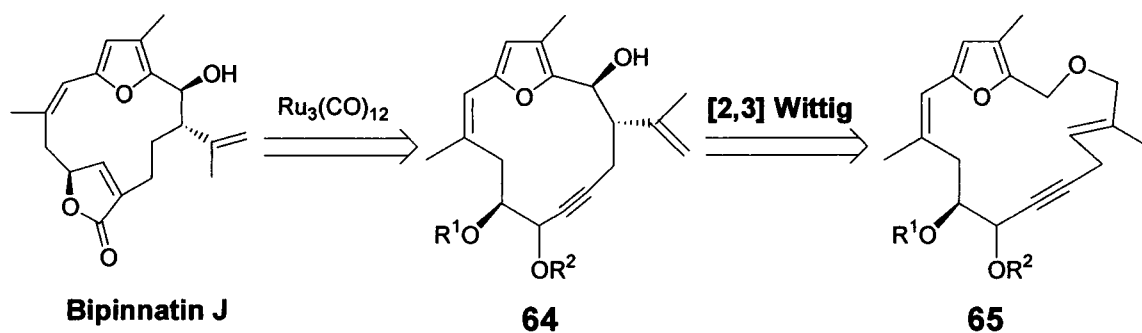


Scheme 32

Bipinnatin J⁴⁵⁾は強い生理活性を有する lophotoxin と構造が類似したフラノセンブラノイドであり、生理活性作用が期待される。この化合物の合成においては、*anti*-ホモアリルアルコール及び γ -ブテノリドの立体選択的導入が重要な課題である。

そこで著者はフルフリルエーテル類の Wittig 転位反応における知見を基に、アリルフルフリルエーテル単位を有する化合物 65 の [2,3] Wittig 転位反応を

鍵反応とする bipinnatin J の合成を計画した。すなわち、化合物 65 を BuLi で処理すると、フランの α 位が選択的に脱プロトン化し、[2,3] Wittig 転位をすれば、重要中間体である 12 員環化合物 64 を生成するものと考えた。さらに 12 員環化合物 64 はルテニウム触媒を用いた環化カルボニル化によりブテノリド単位を構築し、bipinnatin J の立体選択的合成が達成できるものと考えた (Scheme 33)。この間の詳細については第三章に述べる。

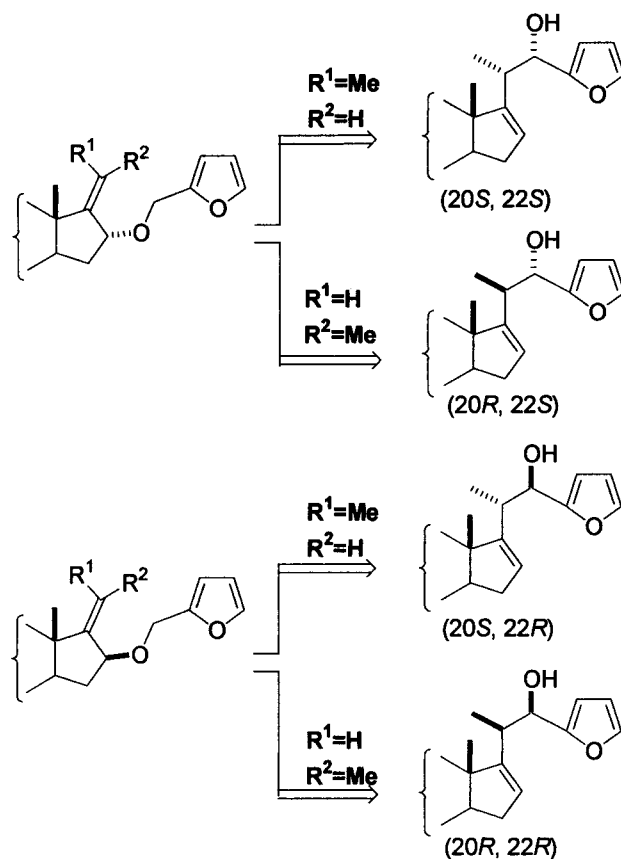


Scheme 33

第一章

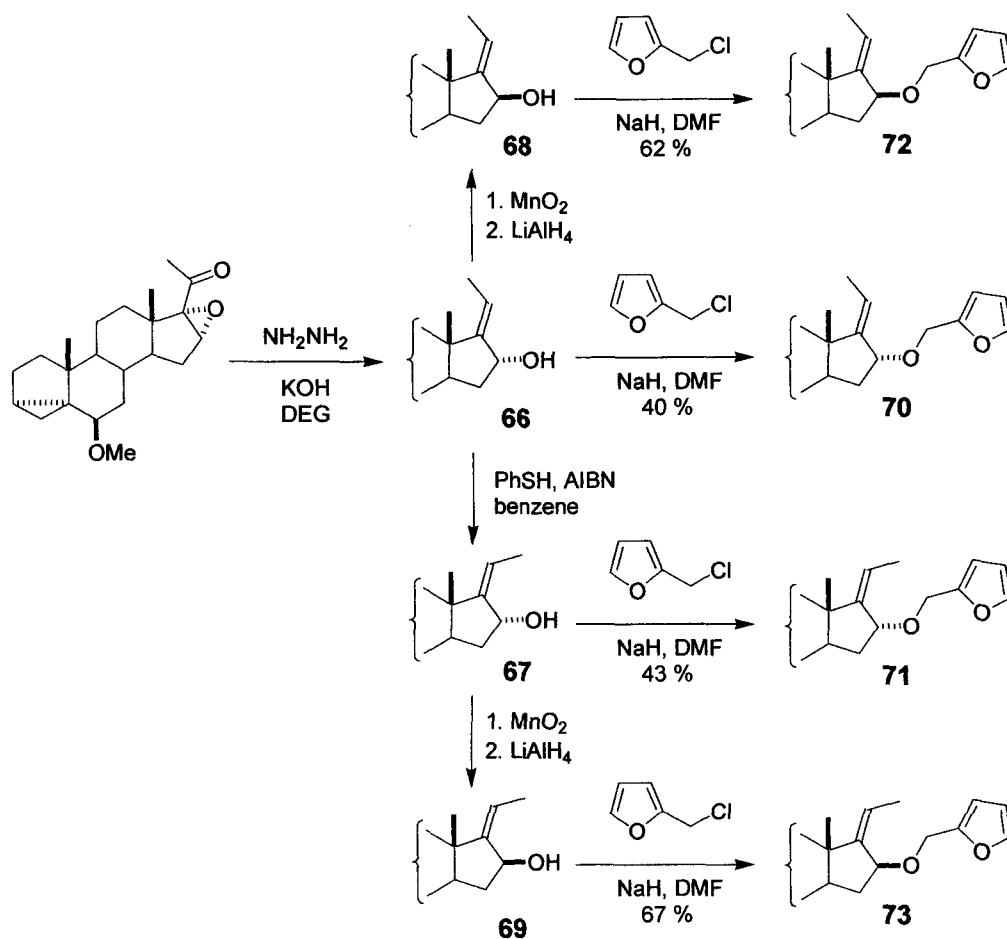
フルフリルエーテル類の Wittig 転位反応を用いた ステロイド側鎖の立体選択的合成

総論でも述べたように Wittig 転位反応は立体選択的合成におけるもっとも有用な合成ツールの 1 つである。Wittig 転位反応は様々な例が開発されており、天然化合物の合成においても広く応用されている²⁾。著者はフリルメチルエーテルの Wittig 転位反応^{26,27)}に着目し、2-及び 3-フリルメチルエーテル類を Wittig 転位反応に付すならば効率的に 2-フランメタノール誘導体が得られる事を見出している。すでに、本多らは ecdysone、withanolide や brassinolide 等の酸化段階の高い側鎖を有する生理活性ステロイドの合成に成功している⁴⁶⁾。そこで著者は、フルフリルメチルエーテルの Wittig 転位反応をステロイド側鎖の合成に応用することとした。すでに中井ら^{28a,29,47)}や Koreeda ら^{28b)}によって [2,3] Wittig 転位反応を利用した 16 位から 20 位及び 22 位への不斉転写は、ステロイド側鎖の構築法として応用されている。さらに Castedo ら⁴⁸⁾によって Wittig-Still 転位反応もまたステロイド側鎖の立体選択的合成に用いられている。ここで著者は、フルフリルメチルエーテルの Wittig 転位反応で得られた知見を基に 22 位にフリルカルビノール単位を有するステロイド側鎖の構築法の応用を検討することとした (Scheme 34)。すなわち、16 α -フルフリルオキシステロイドを Wittig 転位に付すと、*E* 体からは (20*S*, 22*S*)-アルコールを与え、*Z* 体からは 20-*epi* 体を与えるものと考えられる。(20*S*, 22*S*)-体は脱皮ホルモンである ecdysone 及び抗腫瘍活性を有する withanolide 合成における重要な中間体となりうる。一方、16- β -フルフリルオキシステロイドの転位を行うと、*Z* 体からは (20*S*, 22*R*)-アルコール、*E* 体からはその 20-*epi* 体が生成するものと考えられる。(20*S*, 22*R*) 体は植物生長ホルモンである brassinolide 合成の応用が期待できる。



Scheme 34

まず、既知の 17(20)-エチリデン-16-ヒドロキシステロイド 類 **66-69** からフルフリルエーテル類 **70-73** を合成した (Scheme 35)。市販の 16α , 17α -epoxypregnenolone の δ -ステロイドエーテル ^{49a)} から得られる 17*E*(20)-エチリデン-16- α -ヒドロキシステロイド **66** を、benzene 中 benzenethiol、AIBN により異性化反応に付すと主成績体として 17*Z*-16 α -アルコール **67** が得られた ⁴⁷⁾。17*E*(20)-エチリデン-16 β -ヒドロキシステロイド **68** は 17*E*-16 α -アルコール **66** を二酸化マンガンで酸化後、LAH 還元することにより合成した ^{47,49b)}。17*Z*-16 β -アルコール **69** はその **66** から **68** ⁴⁷⁾ への変換と同様の方法で **67** から誘導した。アリルアルコール **65-69** とフルフリルクロライド ⁵⁰⁾ とのエーテル化は、常法である Williamson 法に従い DMF 中水素化ナトリウムで処理したところ、フルフリルエーテル **70-73** が収率 40-67 % で得られた。なお、本反応では原料回収を伴うので、これを考慮すると 74-88 % の収率であった。さらに効率的なエーテル化を目指して検討したが、いずれも低収率に終わった。

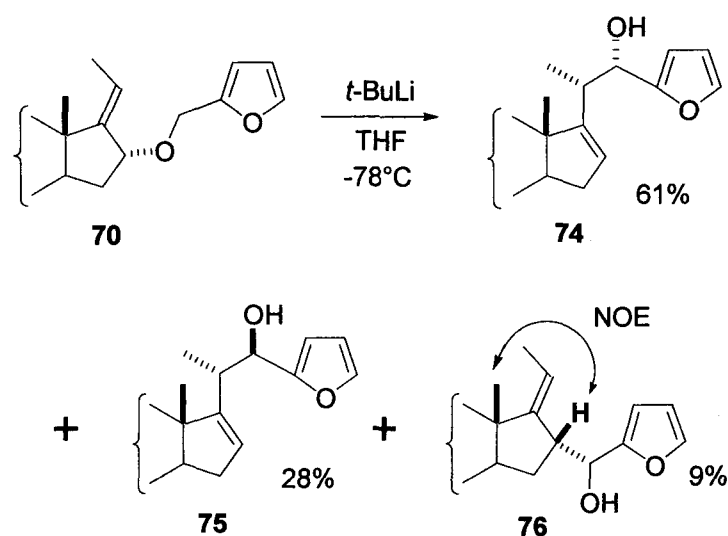


Scheme 35

最初にフルフリルエーテル 70-73 の内 17*E*(20)-16 α -フルフリルオキシステロイド 70 について Wittig 転位反応を検討した。すでに報告したフルフリルエーテルの Wittig 転位反応²⁷⁾に従って、フルフリルオキシステロイド 70 を THF 中-78 °Cにて 10 当量の *n*-BuLi と処理を滴下し、徐々に-20 °Cまで昇温したが望む転位成績体は得られなかった。一方、塩基を *t*BuLi (5 eq.) に替えると、Wittig 転位反応は進行し、[2,3] 転位成績体 74、75 及び [1,2] 転位成績体 76 が各々収率 61 %、28 %、9 %で得られた (Scheme 36)。しかしながら、*s*-BuLi においては転位成績体は得られず、原料回収のみであった。本 [2,3] Wittig 転位反応でみられた中程度の選択性は (*E*)-クロチルフルフリルエーテルで見られた結果とよく一致している²⁷⁾。これとは対照的に、ステロイド側鎖を合成する方法として中井ら^{28a)}や Koreeda ら^{28b)}が報告した

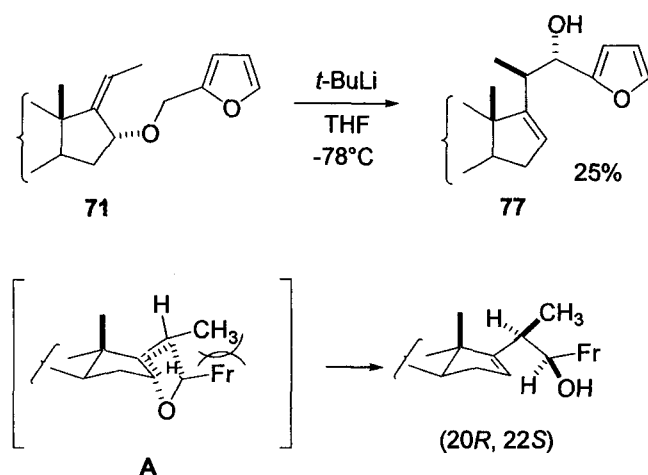
α -allyloxycarboxylic acid や propargyl allyl ether の Wittig 転位反応で見られた高い立体選択性とはかなり異なっている。この選択性の違いは明らかではないが、おそらくフラン環の電子的な性質が立体化学を決める要因になっているものと考えられる。また最近、Murphy らは allylic benzyl ether の Wittig 転位において、[1,2] 及び [2,3] 転位成績体得られるメカニズムがラジカルであると提唱している⁵¹。さらに伊藤らもトリフルオロアリルエーテル系において、[2,3] Wittig 転位がラジカル機構で進行することを報告している⁵³。

[1,2] 転位成績体である **76** の 16 位の立体化学は NOE の観測により決定したが、**76** のフリルカルビノールの不斉炭素の立体化学は未決定である。



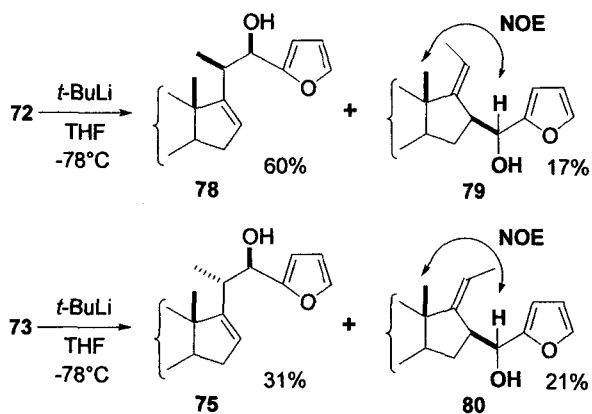
Scheme 36

次に、17*Z*(20)-16 α -フルフリルオキシステロイド **71** の Wittig 転位反応について検討した (Scheme 37)。フルフリルエーテル **71** を先と同様に THF 中、 -78°C にて $t\text{-BuLi}$ で処理すると反応はゆっくりと進行し、原料回収とともに [2,3] 転位成績体 **77** が収率 25 % で得られた。収率の向上を目的として種々の条件を検討したが、その改善は見られなかった。ここで観測された立体選択性並びに低反応性はより安定な優位な遷移状態 A においてもフラン環と 21 位のメチル基との間に立体反発が生じるため立体選択性は高いものの反応性が低くなるものと考えられる。



Scheme 37

17(20)-16 β -フリルオキシステロイド **72** と **73** の Wittig 転位反応は上述の方法と同様に行った (Scheme 38)。まず、*E* 体 **72** を *t*BuLi と反応させると [2,3] 転位成績体 **78** 及び [1,2] 転位成績体 **79** が各々収率 60 %, 17 % で得られた。一方、*Z* 体 **73** においては期待通りに反応は進行せず [2,3] 転位成績体 **75** 及び [1,2] 転位成績体 **80** が各々収率 31 %, 21 % で得られた。



Scheme 38

17(20)-16 β -フリルオキシステロイド **72** と **73** の [2,3] Wittig 転位反応で見られたジアステレオ選択性はフルフリルオキシ基と 18-メチル基との 1,3-立体反発のために遷移状態 **C** よりも **B** が優位であることにより説明できる (Fig. 5)。[1,2] 転位体 **79** と **80** の 16 位の立体化学を含む構造は **76** と同様に NOE により決定した。フリルカルビノールの不斉炭素の立体化学は未決定である。

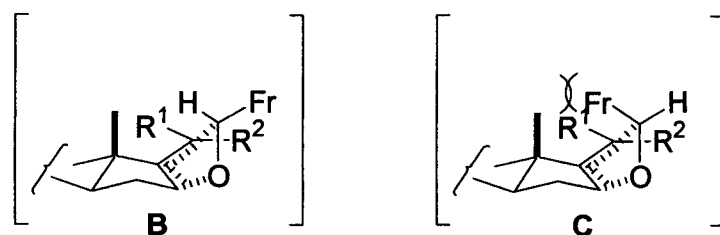


Fig. 5

22-ヒドロキシステロイド **74** 及び **75** の20位と22位の立体配置は以下のよう
に決定した (Fig. 6)。すなわち、**74** を MeOH 中 10 %Pd·C の存在下に接触
還元が付することにより、既知化合物 **81** を得た (88 %)。各種機器スペクトルデ
ータは報告されているものと完全に一致した^{47e)}。したがって、**74** の立体配置
は (20*S*, 22*R*) と決定した。続いて、**75** も **74** と同様に接触還元を行い既知化
合物 **82**^{47e)}へと誘導し (90 %)、**82** の立体配置を (20*S*, 22*R*) と決定した。こ
れらフリルカルビノール **81** 及び **82** はともに ecdysone、withanolide、
brassinolide における生理活性ステロイドの合成において重要中間体となりう
るものと考えられる。

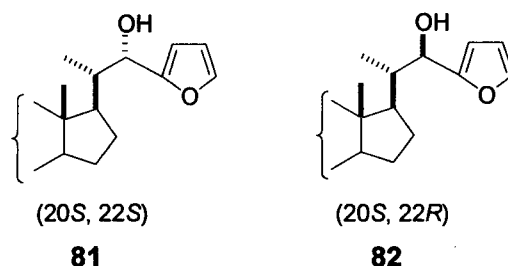


Fig. 6

非天然物型の側鎖を有する **77** や **78** の20位及び22位の立体化学は (20*R*,
22*S*)-*threo* **78** 及び (20*R*, 22*S*)-*erythro* **77** と天然型である (20*S*, 22*S*)-*threo*
74 及び (20*S*, 22*R*)-*erythro* **75** の¹H NMR のスペクトルデータを比較するこ
とによって推定した (Table 4)。すなわち、*erythro* **75** 及び **77** の H-16 と
Me-18 の¹H NMR シグナルは *threo* **74** 及び **78** の対応するシグナルよりも
高磁場に見られた。一方、*erythro* **75** 及び **77** の Me-21 と H-22 のシグナル
は *threo* **74** や **75** よりも低磁場に見られた。同様の傾向が天然型と非天然型の

brassinosteroid 類にも観測されている⁵³⁾。以上のように *erythro*-75、77 と *threo*-74、78 の ¹H NMR のスペクトルデータの比較並びに転位反応の遷移状態を考慮すると、非天然型の 22-ヒドロキシステロイド 77 及び 78 の立体化学は各々 (20*R*, 22*S*)-及び (20*R*, 22*R*) の立体配置であると推定した。

Position	<i>Erythro</i>		<i>Threo</i>	
	75	77	74	78
16	5.50	5.56	5.60	5.57
Me-18	0.68	0.85	0.92	0.88
Me-21	1.09	1.02	0.87	1.00
22	4.78	4.72	4.62	4.59

Table 4

以上のように著者は、17(20)-エチリデン-16-フルフリルオキシステロイド 70-73 の Wittig 転位反応を鍵反応として天然型及び非天然型の 22-ヒドロキシステロイド 74、75、77、78 の新規構築法を見出した。収率は中程度であるが、本法は容易に汎用性の高い 22-フルフリル-22-ヒドロキシステロイド類が得られることが特徴といえる。天然型のステロイド側鎖を有するフリルカルビノール 74 や 75 は、ecdysone、withanolide、brassinolide の合成において重要な中間体となりうる (Fig. 7)。近年、OSW-1 や cephalostatin などに代表される抗腫瘍活性ステロイドの合成研究において汎用性の高い中間体として 16-dehydro-22-oxygenated steroid の重要性が示されている⁵⁴⁾ことから、今後 OSW-1 や cephalostatin の合成研究にも応用できるものと考えられる。

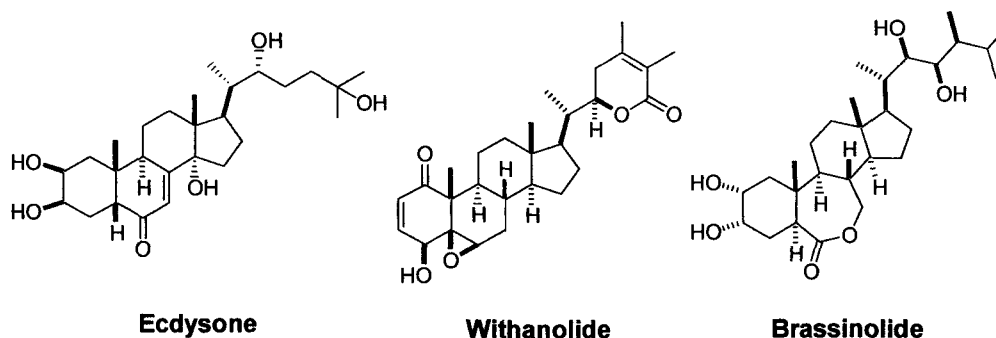


Fig. 7

第二章

環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を用いた kallolide A 及び pinnatin A の β -isopropenyl alcohol 単位の立体選択的構築

総論でも述べたように カリブ海の八方サンゴの一種である *Pseudopterogorgia* sp. からは pseudopterane、cembrane、gersolane 型ジテルペンのような代謝物が抽出され、構造決定が行われている。これらのジテルペンはその化学構造と生理活性作用に興味を持たれる⁵⁵⁾。Kallolide A は pseudopterane 類であり、抗炎症作用を示す³³⁾ (Fig. 8)。Bipinnatin J は、多官能基を有する furanocembrane 類である⁵⁶⁾。最近単離された gersolane 型ジテルペンである pinnatin A は、顕著な抗癌活性作用を示すことが明らかになった³⁵⁾。これらの化合物に共通する構造上の特徴として γ -ブテノリド部位及び 2 位と 3 位に β -isopropenyl alcohol を有する 12-14 員環の α , α' -二置換 β -methylfuran 骨格が挙げられる。Marshall らはジアステレオ選択的 [2,3] Wittig 転位反応を用いることによって kallolide A の全合成を達成している³⁹⁾。しかしながら、bipinnatin J 及び pinnatin A の全合成は達成されていない。

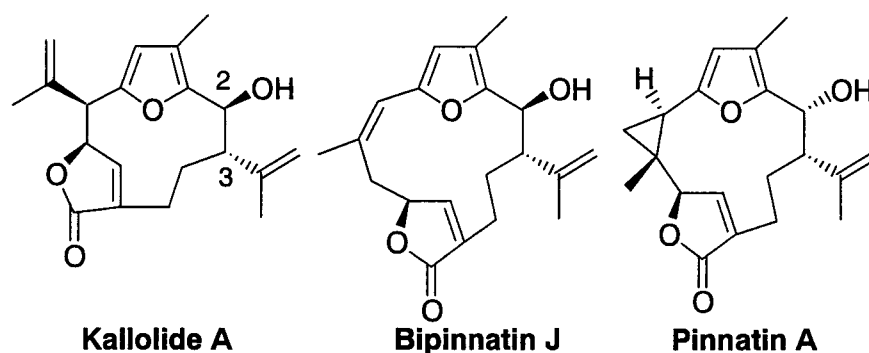
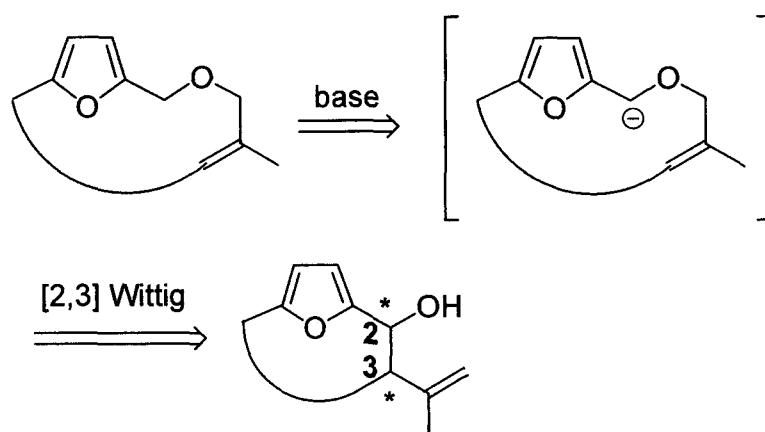


Fig. 8

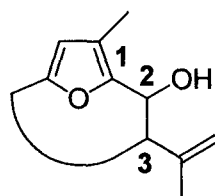
近年、本多らはアリルフルフリルエーテル類の Wittig 転位を用いて 2-フルフリルメタノール誘導体の合成に成功している²⁷⁾。本 Wittig 転位反応の利点は BuLi を用いることによって位置選択的に脱プロトン化され生じた

α -oxycarbanion が 2,3-シグマトロピー転位を経由して立体選択的に homoallylic alcohol が得られることが挙げられる。Marshall らはアリルフルフリルエーテルを含む中員環フランジエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を検討しているが、望む転位成績体を得ることに成功していない。このことはおそらく立体配座が混み合っているために反応が進行しなかったものと考えられる⁵⁷⁾。そこで、本多らの開発したフルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を 2 位と 3 位に β -isopropenyl alcohol を有する α, α' -二置換フランの合成に応用することを検討した (Scheme 39)。本章では 12 員環 α, α' -二置換フランの *anti* 及び *syn*- β -isopropenyl alcohol の立体選択的合成について述べる。

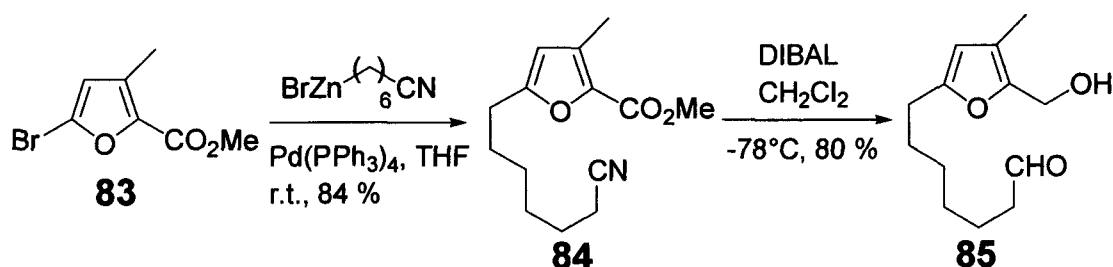


Scheme 39

補足) 本章では環状フラノジテルペンのモデル化合物を検討することから、以下に示す位置番号を使用した。

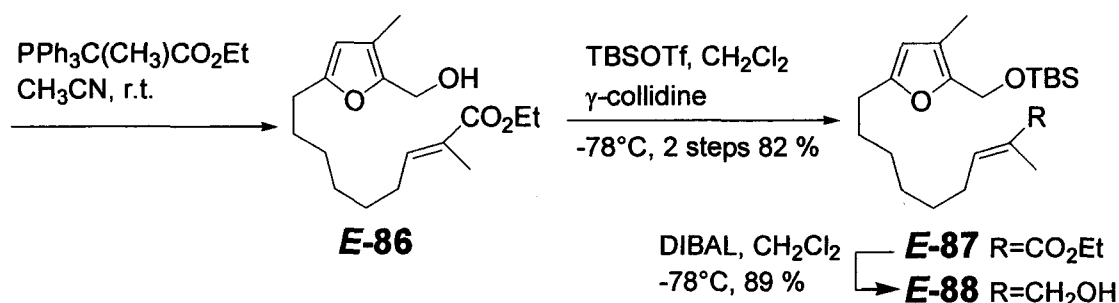


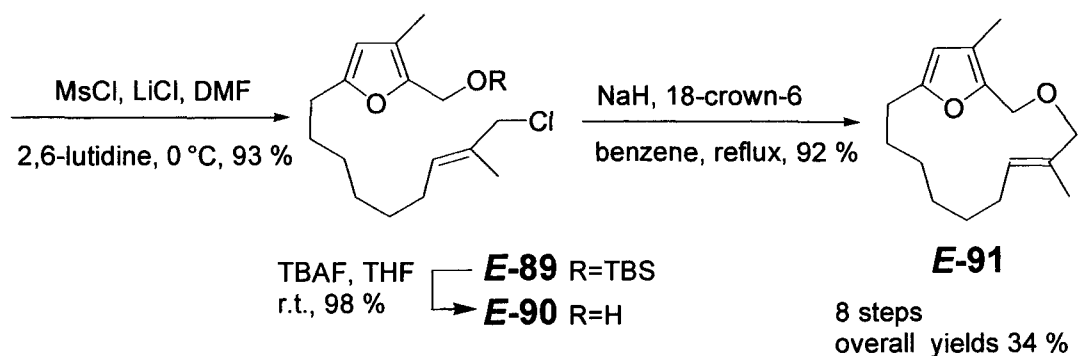
モデル実験として化合物 **91** を用いて [2,3] Wittig 転位反応を検討した。
 まず、化合物 **E-91** の合成法は以下のように行った (Scheme 40 and 41)。すな
 わち、6-cyanoethylzinc bromide と既知のプロモフラン **83**⁵⁸⁾ との Pd 触媒ク
 ロスカップリング反応⁵⁹⁾によりシアノエステル体 **84** とし、DIBAL により部
 分還元を行いヒドロキシアルデヒド **85** に導いた。



Scheme 40

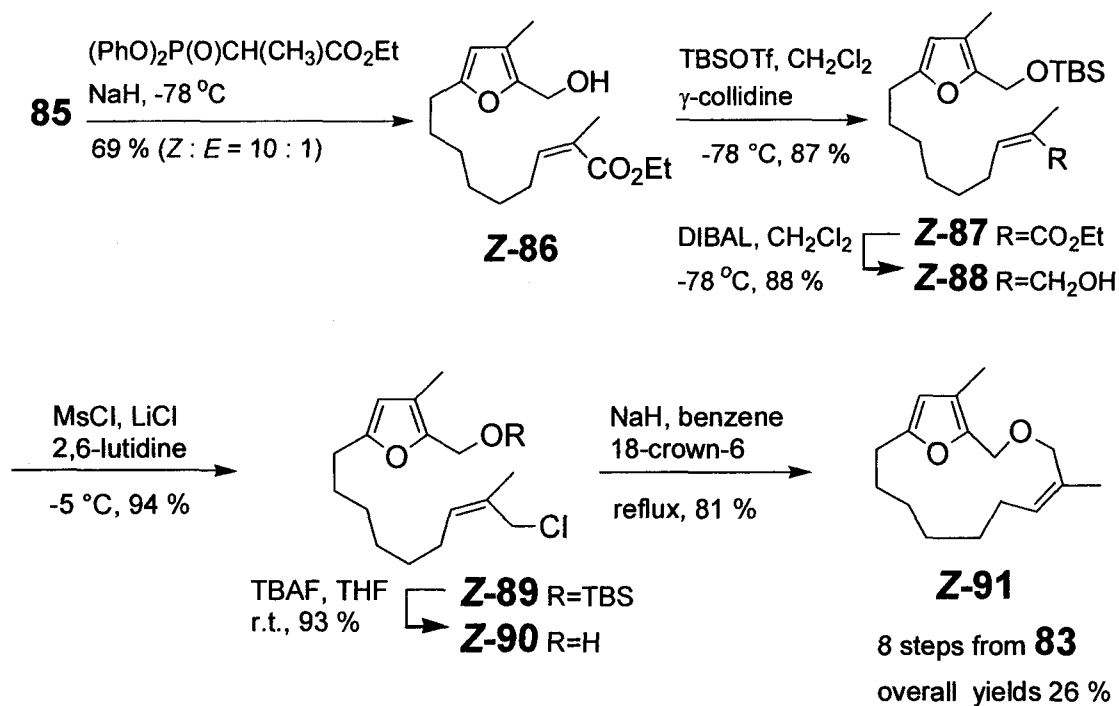
2-(Triphenylphosphoranylidene) propionate とヒドロキシアルデヒド **85**
 との Wittig 反応により不安定なメタクリレート **E-86** とした後、シリルエーテ
 ル **E-87** として保護した。化合物 **E-87** の DIBAL 還元でアルコール **E-88** に
 誘導し、Meyers の方法⁶⁰⁾でクロル化し、目的とするクロライド **E-89** を得た。
 クロライド **E-89** のシリル基を除去して得られるフルフリルアルコール **E-90**
 を Marshall らの方法³⁹⁾を用いて環化することにより目的とする化合物 **E-91**
 を得た。





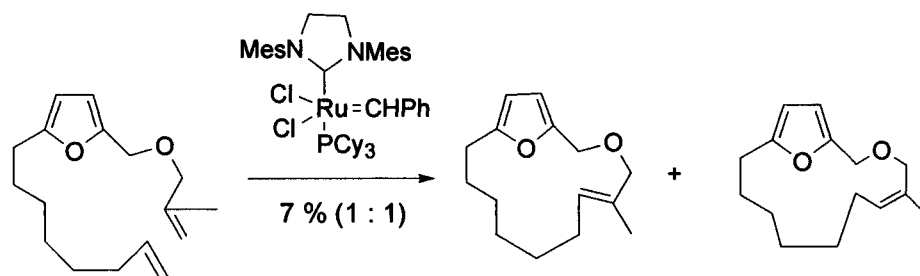
Scheme 41

次に(*Z*)-環状フルフリルエーテル **Z-91** もまたアルデヒド **85** から同様に合成した (Scheme 42)。アルデヒド **85** を安藤らの条件⁶¹⁾である ethyl 2-(diphenylphosphono)propionate との Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりメタクリレート **Z-86** を約 10 : 1 の比で主生成物として得た。エステル **Z-86** から (*Z*)-環状フルフリルエーテル **Z-91** への変換はエーテル体 **E-91** と同様の方法で得た。

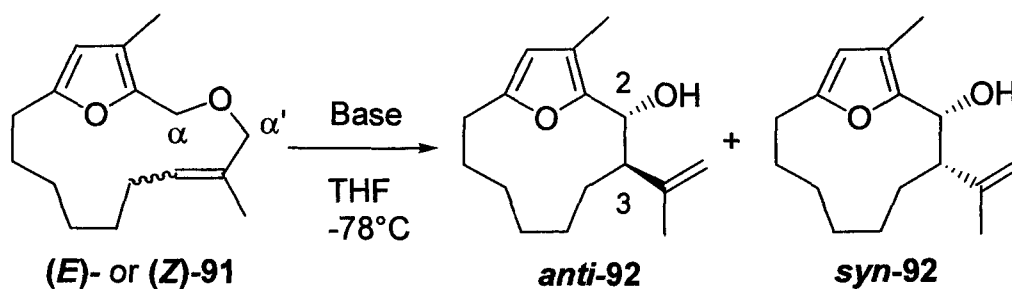


Scheme 42

別途に RCM (ring-closing metathesis) による環状フルフリルエーテルの合成も検討した。しかし、ジアリルエーテルを Grubbs 触媒やモリブデン触媒だけでなく第二世代 Grubbs 触媒を用いて行ったが望む成績体は低収率であり、(*E*)-あるいは(*Z*)-環状エーテルが 1:1 の比で得られた⁶²⁾。



以上のように合成した環状フルフリルエーテル **91** を用いて [2,3] Wittig 転位反応を検討した (Table 5)。鎖状の系では使用する塩基によって脱プロトン化の位置選択性が影響されたのに対して²⁷⁾、環状フルフリルエーテル **E-91** 及び **Z-91** の Wittig 転位ではいずれの塩基を用いても脱プロトン化は選択的にフランの α 位で起こり、[2,3] シグマトロピー転位が優先して進む事が確認された。すなわち THF 中で環状フルフリルエーテル **E-91** を BuLi や LDA を過剰量用いて反応を行ったところイソプロペニルアルコール **anti-92** が中程度から良好なジアステレオ選択性 (56-90 %de) で得られた (Entry 1-3, 7)。使用する塩基 (*t*BuLi) を 6.6 当量から 1.2 当量に減らしたところ、低い変換率であった (Entry 4)。興味深いことに、Entry 3 の条件である 6.6 当量の *t*BuLi を用いて環状フルフリルエーテル **E-91** と反応させた後、重水で処理したところイソプロペニル基のメチル基に重水素が取り込まれた **anti-92** が得られることが判明した。このことから少なくとも 1 当量の *t*BuLi がイソプロペニル基のメチル基の脱プロトン化で使用されたことが判明した。過剰量の BuLi を減らすために添加剤を検討したが、HMPA や TMEDA を用いても効果がなかった (Entry 6)。さらに溶媒効果を検討したが、Et₂O や *n*-hexane 中では反応が進行しなかった (Entry 5)。一方、**Z-91** の Wittig 転位反応は **E-91** に比べて高い選択性 (84-94%de) で進行することがわかった (Entry 8-10)。



Entry	Substrate	Base ^a	Yield (%)	Ratio of <i>anti</i> - and <i>syn</i> -92	
1 ^b	(E)-91	<i>n</i> -BuLi	52	89	11
2		<i>s</i> -BuLi	75	95	5
3		<i>t</i> -BuLi	73	92	8
4		<i>t</i> -BuLi ^c	23 ^d	99	1
5 ^e		<i>t</i> -BuLi	NR	-	-
6 ^f		<i>t</i> -BuLi	56	47	53
7 ^b		LDA	70	78	22
8 ^b	(Z)-91 ^g	<i>n</i> -BuLi	77	4	96
9		<i>s</i> -BuLi	84	5	95
10		<i>t</i> -BuLi	80	8	92

^a *n*-BuLi (10 equiv), *s*-BuLi (3 equiv), *t*-BuLi (6.6 equiv), and LDA (10 equiv) were employed except as noted. ^b T(°C): -78 to 0. ^c *t*-BuLi (1.2 equiv) was used. ^d **(E)-91** was recovered. ^e Et₂O was used as solvent. ^f HMPA (2.7 equiv) was used as additive. ^g 91% Z.

Table 5

なお、転位成績体 *anti*-92 及び *syn*-92 の相対立体配置の決定は NOE と kallolide A と pinnatin A の ¹H NMR における化学シフトと結合定数との比較により行った。すなわち、*anti*-92 に関してはオキシメチンプロトン H-2 とイソプロピルメチル基のプロトンとの間で NOE が観測されるのに対して、*syn*-92 では H-2 及び H-3 との間に NOE が観測された (Fig. 9)。

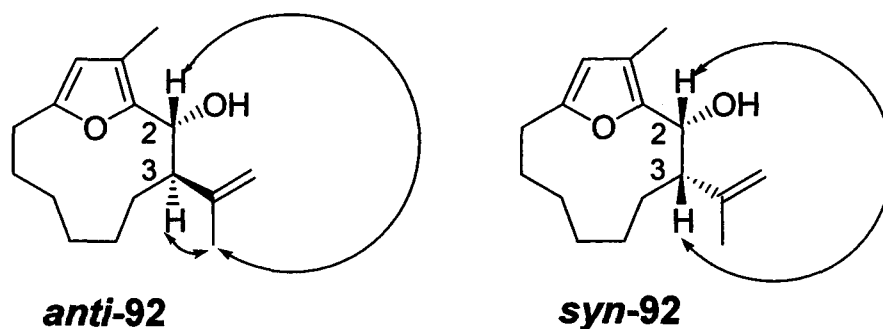
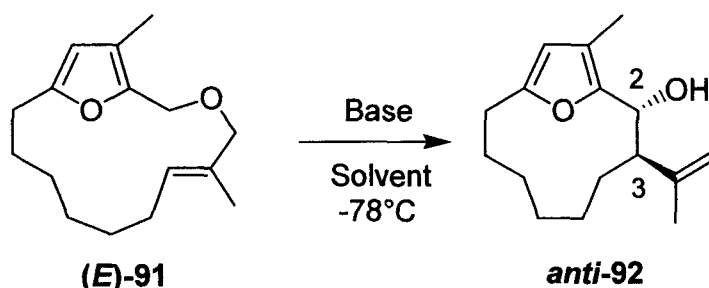


Fig. 9

次に環状フルフリルエーテル **91** のエナンチオ選択的 Wittig 転位反応²⁾を検討した⁶³⁾。まず **E-91** のエナンチオ選択的転位反応を検討した (Table 6)。反応には塩基として *s*BuLi と *t*BuLi 及びキラル配位子として (-)-sparteine **93**⁶⁴⁾と (*S,S*)-bis(oxazoline) **94**⁶⁵⁾を使用した。THF 中 BuLi と (-)-sparteine **93** の組み合わせではわずかに不斉発現が観察されたのに対して、*n*-hexane 中では転位反応が進行しなかった (Entry 1-4)。一方、*n*-hexane 中で *t*BuLi とキラル配位子 **94** の組み合わせでは収率は 32 %と低いものの中程度のエナンチオ選択性 (61 %ee) で **anti-92** が得られた (Entry 8)。また溶媒を THF に変えると不斉収率が低下した (Entry 7)。対照的にキラル配位子 **94** 及び塩基として *s*BuLi を用いると不斉発現は見られなかった (Entry 5 and 6)。Bis(oxazoline) を用いた不斉 Wittig 転位反応は中井らによっても報告されている⁶⁶⁾。

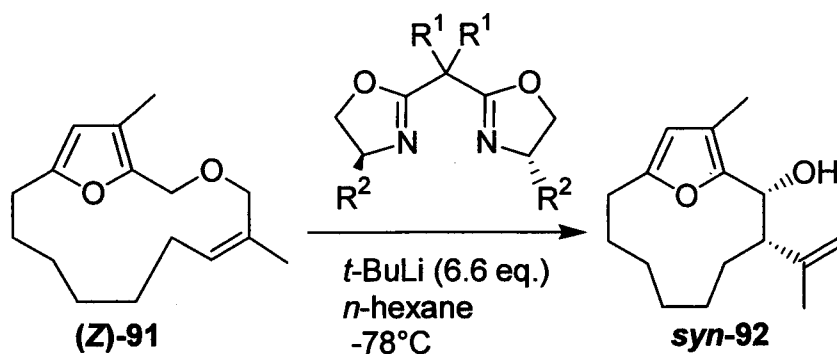


Entry	Base/Lc* ^a	Solvent	Yield (%)	de(%)	ee(%) ^b
1	<i>s</i> -BuLi/ 93	THF	65	84	-9 ^c
2	<i>s</i> -BuLi/ 93	hexane	0	-	-
3	<i>t</i> -BuLi/ 93	THF	79	88	-6 ^c
4	<i>t</i> -BuLi/ 93	hexane	0	-	-
5	<i>s</i> -BuLi/ 94	THF	47	70	0
6	<i>s</i> -BuLi/ 94	hexane	34	98	0
7	<i>t</i> -BuLi/ 94	THF	70	74	5
8	<i>t</i> -BuLi/ 94	hexane	32	98	61

^a *s*-BuLi (3 equiv) and *t*-BuLi (6.6 equiv). (1.5 equiv) of chiral ligand, (-)-sparteine **93** and (S)-2,2'-(2-pentylidene)bis(4-isopropyl-2-oxazoline) **94**, were used. ^b Values are for the *anti* isomer. Determined by HPLC analysis using a Daicel Chiralcel AD. ^c A negative sign indicates the absolute stereochemistry to be opposite to that depicted in *anti*-**92**

Table 6

次に **Z-91** の不斉 Wittig 転位反応を検討した (Table 3)。驚いたことに、**E-91** で最適化した条件である *t*-BuLi 及びキラル配位子 **94** の組み合わせでは低いエナンチオ選択性 (18 %ee) だった (Entry 1)。そこで、bis(oxazoline) 上の置換基の効果を検討した (Table 7)。Oxazoline の C-4 位の置換基をイソプロピル基から *tert*-ブチル基に変換したところ、エナンチオ選択性が 90 %ee 以上に向上することを見出した (Entry 2 and 3)。しかしながら、bis(4-phenyl-2-oxazoline) **97** では望む転位成績体は得られなかった (Entry 4)。



Entry	Ligand ^a	Yield (%)	de(%)	ee(%) ^b
1	94 R ¹ =Et, R ² = <i>i</i> -Pr	13	98	18
2	95 R ¹ =Me, R ² = <i>t</i> -Bu	16	98	91
3	96 R ¹ =Et, R ² = <i>t</i> -Bu	19	98	93
4	97 R ¹ =Me, R ² =Ph	0	-	-

^a bis(oxazoline) **94-97** (1.5 equiv) were used. The geometric purity was 91%. ^b Values are for the *syn* isomer. Determined by HPLC analysis using a Daicel Chiralcel AD.

Table 7

anti-**92** (Table 6, Entry 8) 及び *syn*-**92** (Table 7, Entry 3) の絶対配置は Trost らの MPA (methoxyphenylacetic acid) ⁶⁷⁾を用いて決定した (Fig. 10)。すなわち、*anti*-**92** 及び *syn*-**92** とともに 2 位に (*R*) の絶対配置を有し、立体化学はそれぞれ (2*R*, 3*R*) 並びに (2*R*, 3*S*) と決定した。

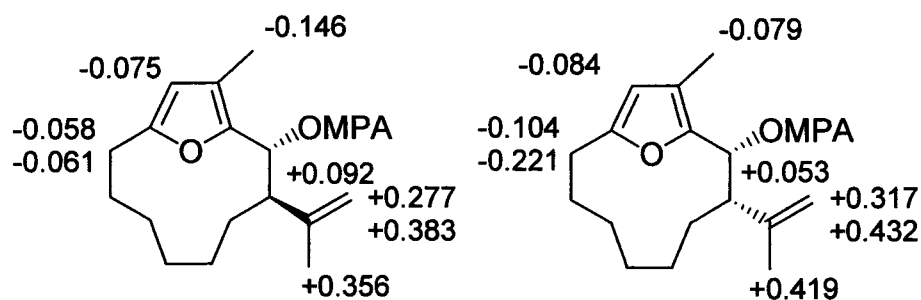


Fig. 10 $\Delta\delta_{R-S}$ values obtained for the MPA esters of chiral *anti*- and *syn*-**92**

以上のように著者は、環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を鍵反応として kallolide A や pinnatin A の 2 位と 3 位に相当する *anti* 及び *syn*- β -イソプロペニルアルコール単位のジアステレオ選択的合成法の確立に成功した。本法は、環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位を用いる furanocembrane や pseudopterane 等の合成研究として初めての例となる。さらに不斉 [2,3] Wittig 転位反応を検討したところ、*t*BuLi とキラル配位子として bis(oxazoline) を組み合わせることで低収率ながら中程度から比較的高いエナンチオ選択性が得られた。今後、本転位反応を用いて kallolide A、bipinnatin J、pinnatin A 等の環状フラノジテルペンの合成に適用できるものと考えられる。

第三章

フラノセンブランである bipinnatin J の合成研究

総論でも述べたように、lophotoxin³⁴⁾、bipinnatin^{45,56,68)}、kallolide^{33,69)}、pinnatin^{35,70)} のような海洋産環状フラン構造を有する天然化合物が、熱帯や温帯に生息するサンゴから単離されている (Figure 11)。Lophotoxin や bipinnatin は lophotoxin 類に属し、自律神経節のニコチン性アセチルコリン神経伝達系を阻害することで麻痺や仮死⁷²⁾を引き起こすことが知られている。Kallolide A はインドメタシンよりも強い抗炎症作用を有している^{3a)}。Pinnatin A は強い抗腫瘍活性を示す^{4a)}。フラノセンブラン類 (acerosolide や rubifolide) 及び (gorgiacerone や kallolide A、B) の全合成は Paquette ら^{37b)}や Marshall ら^{38,72)}によって達成されているものの、lophotoxin、bipinnatin、pinnatin A などの全合成は複雑な構造であるだけでなく不安定なために未だ達成されていない^{43,44,73)}。

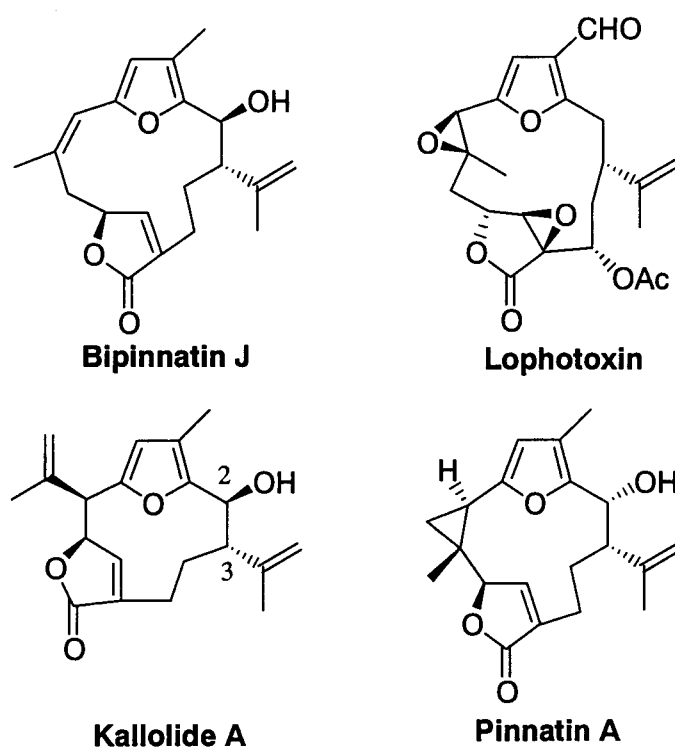
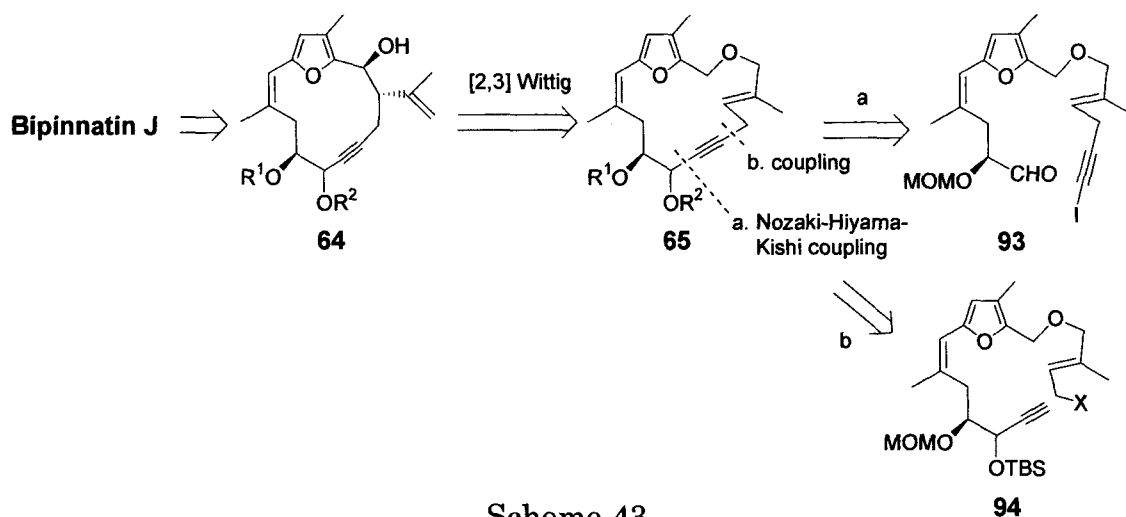


Fig. 11

第二章で述べたように、著者は環状フルフリルエーテルの Wittig 転位反応を用いて kallolide A や pinnatin A のような 2,5-二置換環状フランの 2、3 位に見られる *anti* 及び *syn* イソプロペニルアルコールの立体選択的構築に成功している⁷⁴⁾。そこで、顕著な生理活性作用を有する lophotoxin と構造的に類似していることからフラノセンプランである bipinnatin J^{2b)} の合成を検討することにした。

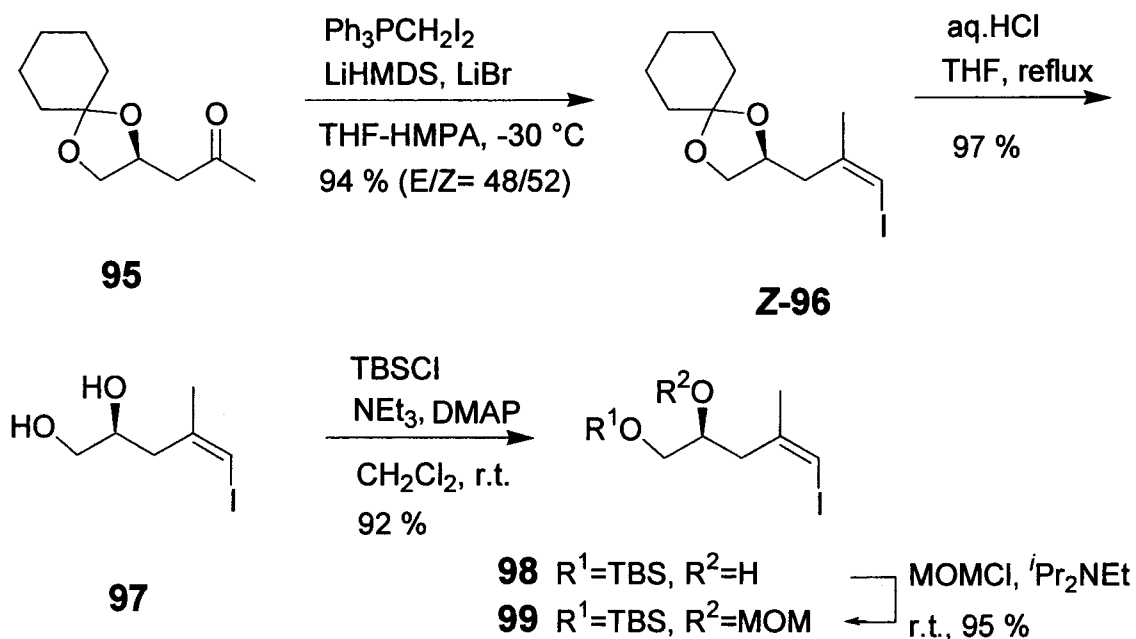
Bipinnatin J は *anti* ホモアリルアルコール単位及び γ -ブテノライド部位に 3 個のキラル中心を有しており、これらの官能基の選択的導入がこの化合物の合成において中心となる課題である。逆合成解析を以下に示す (Scheme 43)。まず、 γ -ブテノライド単位の導入は合成の最終段階で立体選択的に行う計画を立てた^{38,72)}。すなわち、14 員環フラン **64** を重要中間体として考えた。 γ -ブテノライド単位の環状フラン **64** への導入はプロパルギルアルコールのアレンへの変換⁷⁵⁾、続いて生じたアレニルアルコールをルテニウム触媒による環状カルボニル化⁷⁶⁾によって達成できると考えた。次に *anti* ホモアリルアルコール **64** は第二章で得られた知見に基づいて環状フルフリルエーテル **65** の Wittig 転位反応によって合成できると考えた⁷⁴⁾。17 員環環状エーテル **65** は ω -iodoalkynyl aldehyde **93** の分子内 Nozaki-Hiyama-Kishi 反応⁷⁷⁾あるいは ω -alkynyl allylic halide **94** の分子内カップリング反応⁷⁸⁾によって得られるものと考えた。

そこで、著者は bipinnatin J の重要中間体である 17 員環環状フルフリルエーテル **65** の合成研究並びに γ -ブテノライドのモデル合成を検討した。



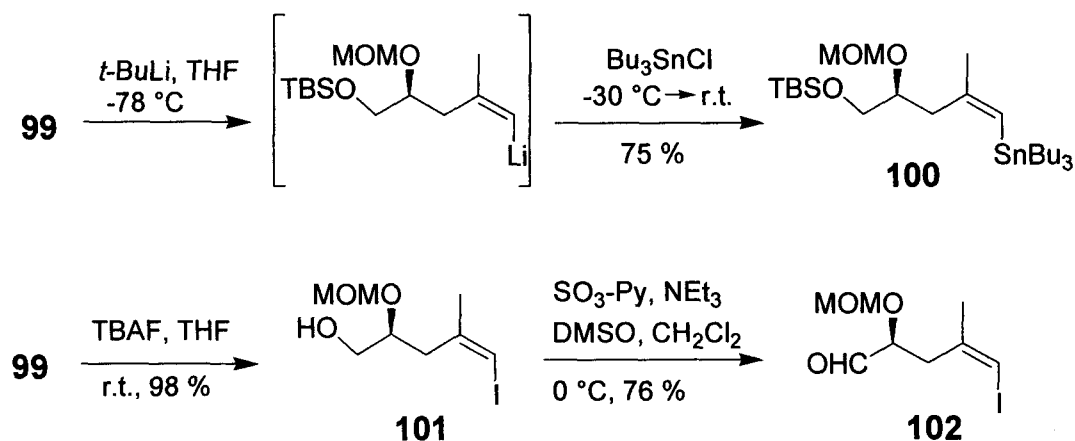
Scheme 43

まず、重要中間体である **93** 及び **94** の左側の部分に相当するフラグメントを既知であるケトン **95**⁷⁹⁾ から合成した (Scheme 44)。アルデヒドに対する高い *Z* 選択的ヨードメチレン化は、Stork らや Bestmann ら⁸⁰⁾ によって行われている。しかし、非対称のケトンを用いる *Z* 選択的ヨードメチレン化に関しては報告されていない。Stork らの条件により **95** と iodomethyltriphenylphosphorane の反応を試みたところ、β-アルコキシドの脱離のために望む成績体は少量しか得られなかった。そこで種々の添加物を検討したところ、LiBr を加えると高収率でビニルヨードが得られることが判明した (94 %, *E* / *Z* = 48 / 52)。LiBr の効果は、リチウムカチオンがカルボニル基に配位することによって反応性が高まり、収率が改善されたものと考えられる⁸¹⁾。他に LiCl も同様の反応性を示したが、MgBr₂、ZnBr₂、KBr は収率の改善は見られなかった。ジオキソラン **Z-96** を酸処理後、得られるジオール **97** を TBSCl により選択的に第一級アルコールを保護し、次いで第二級アルコールを MOMCl で保護することによって化合物 **99** に変換をした。



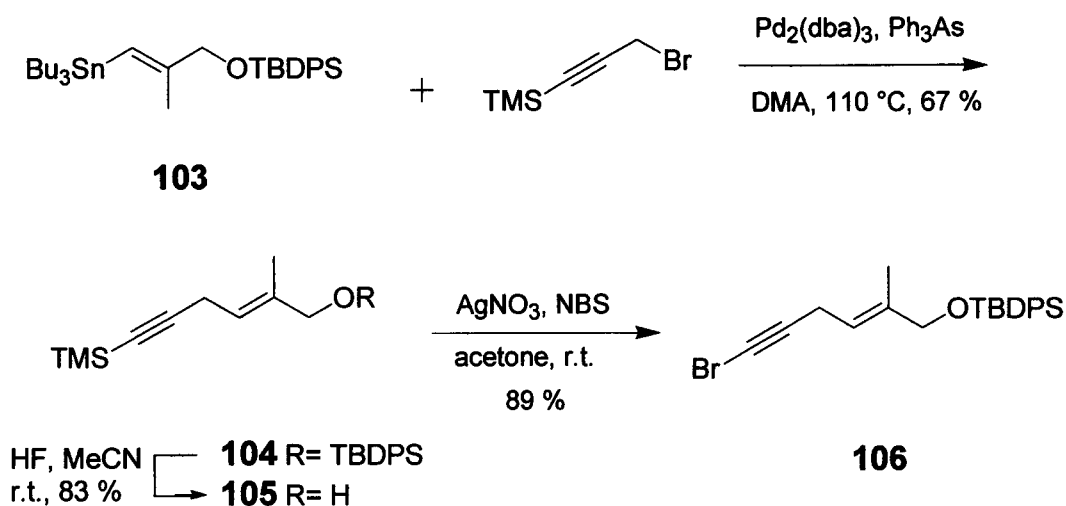
Scheme 44

ビニルヨード **99** はさらにリチオ化した後に、 Bu_3SnCl で処理することによってビニルスズ **100** を得た。一方、化合物 **99** を TBAF によりシリル基の脱保護をした後、生じたアルコールを酸化することによって α -アルコキシド **102** を調製した (Scheme 45)。



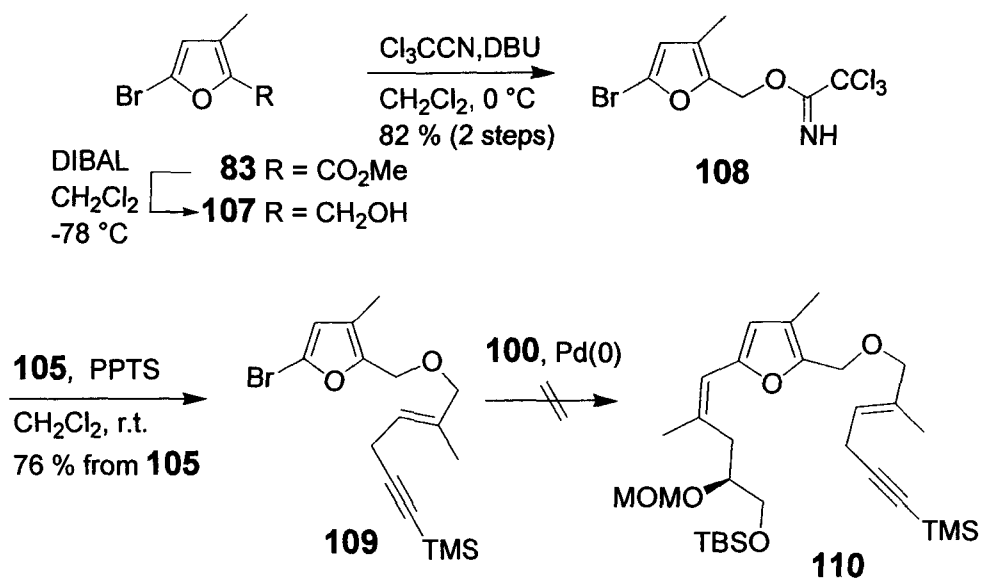
Scheme 45

中間体 **93** の右側の部分に相当するエンイン **106** は以下のように合成した (Scheme 46)。既知のアルコールから誘導したビニルスズ **103**⁸²⁾ と 3-trimethylsilylpropargyl bromide との Stille クロスカップリング反応を行うと、エンイン **104** が得られた。Forsyth らの条件の内⁸³⁾、 Ph_3P の代わりに Ph_3As 、THF の代わりに DMA を用いることによって収率を 67% に改善することができた。**104** を CH_3CN 中、HF で処理し、選択的に脱保護が起こり、**105** が得られた。一方、**104** の末端のシリル基をブロムに変換するために acetone 中 NBS 及び AgNO_3 と反応させることによってブロモアルキン **106** を調製した⁸⁴⁾。



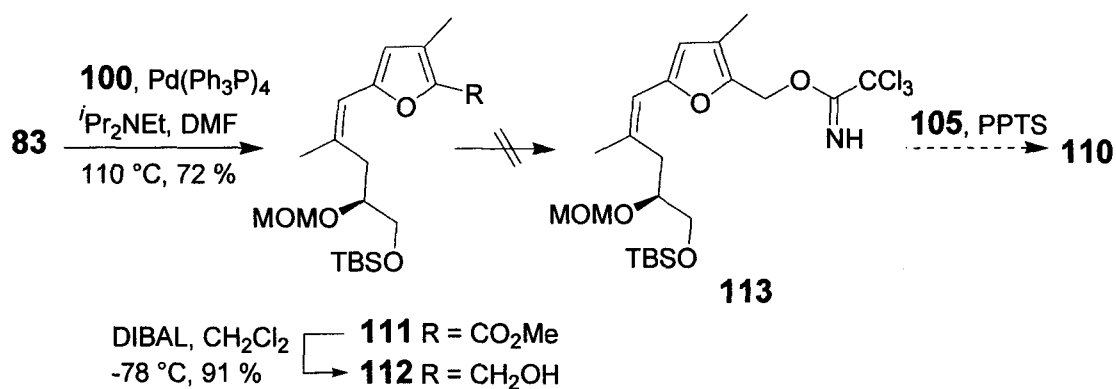
Scheme 46

重要中間体である 93 の合成は以下のように検討した (Scheme 47)。フロ
 酸エステル 83^{61a)}を DIBAL 還元を行った後、不安定なアルコール 107 を精
 製することなく Cl3CCN 及び DBU⁸⁵⁾との反応により、イミデート 108 に 2
 工程収率 82 %で変換した。アリルアルコール 105 とイミデート 108 のエー
 テル化を酸性条件下で行うと、フルフリルエーテル 109 が収率 76 %で得られ
 た。他の NaH を用いる Williamson 法や Ag2O など種々の条件下でエーテル
 化を検討したが、目的とする生成物 109 は得られなかった。次にブロモフラン
 109 とビニルスズ 100 との間で Stille カップリングを試みたが、110 は得ら
 れなかった。反応が進行しなかった原因は明らかではないが、1,4-エンインがパ
 ラジウムに配位して、酸化的付加を妨げるのではないかと考えた。



Scheme 47

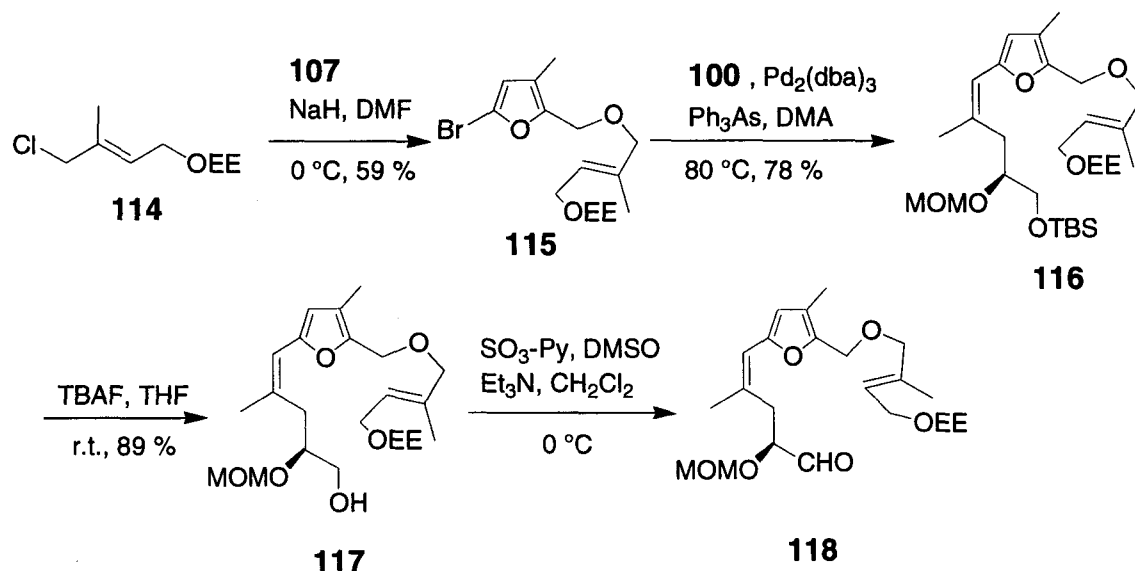
そこで、Stille カップリングを行った後にエーテル化を行うことにより、**93** の合成を検討した (Scheme 48)。ビニルスズ **100** 及びブロモフラン **83** との Stille カップリングは中程度の収率で **111** を与えた。エステル **111** の DIBAL 還元よりフルフリルアルコール **112** に導き、さらにイミデート **113** への変換を試みたが生成物 **113** が不安定なため得ることができなかった。



Scheme 48

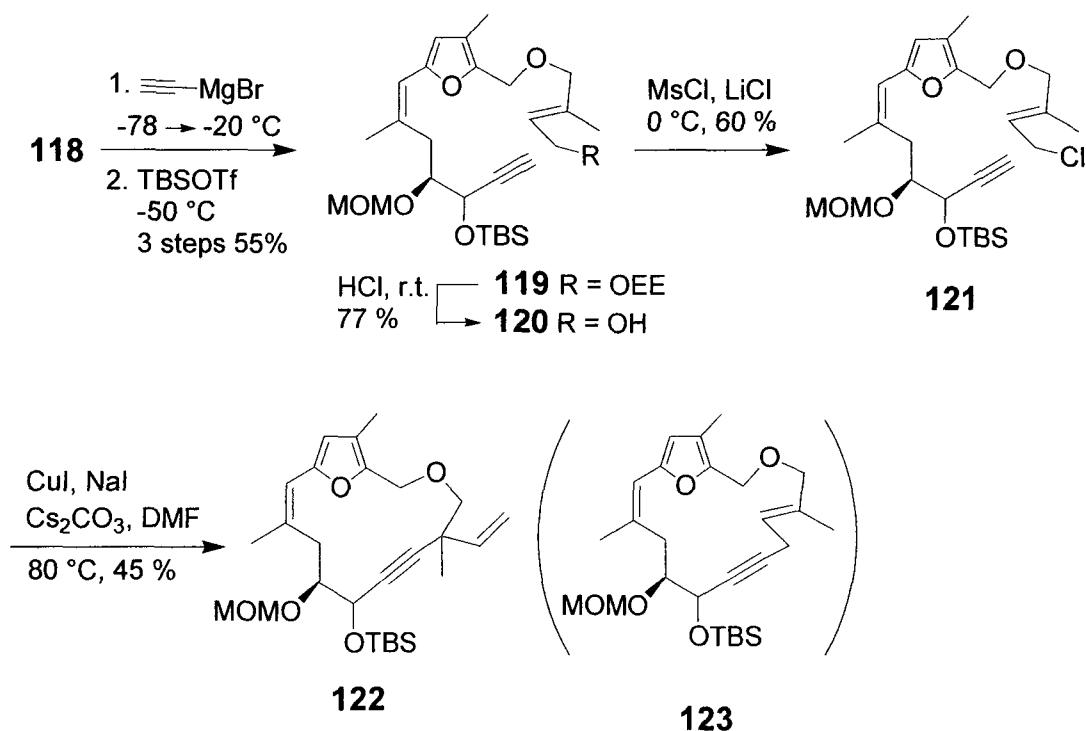
そこで、17 員環フルフリルエーテル **65** を ω -alkynyl allylic halide **94** から合成するルートを検討することとした (Scheme 49, 50)。フルフリルアルコール **107** と既知のアルコール **86** から誘導したアリルクロリド **114** を Williamson

条件下にエーテル化してフルフリルエーテル **115** を中程度の収率で合成した。ビニルスズ **100** 及びブロモフラン **115** との Stille カップリングにより得られた **116** を TBAF 続いて、酸化反応に付す事により α -アルコキシアルデヒド **118** に変換した。



Scheme 49

次いで ethynylmagnesium bromide のアルデヒド **118** への付加により分離不可能なジアステレオマー混合物としてプロパルギルアルコールへと変換した。シリル化して得た化合物 **119** のエトキシエチルを脱保護し、クロル化することによって **65** の前駆体である **121** へと変換した。以上のように合成した alkynyl allylic chloride **121** を用いて環化反応を検討した^{78d)}。すなわち、CuI (10 eq.)、NaI (15 eq.)、Cs₂CO₃ (10 eq.) を DMF (2.5 mM) に溶解し、80 °C にて **121** を滴下した。その結果、エンインが形成されたものの、S_N2' 反応が進行し、15 員環フルフリルエーテル **122** を収率 45 % で得た。



Scheme 50

Copper (I) alkynide と allylic halide とのカップリング反応は一般的には $\text{S}_{\text{N}}2$ 成績体である 1,4-enyne が主生成物として得られるので⁸⁷⁾、著者はこの反応においても $\text{S}_{\text{N}}2'$ 生成物 **122** よりも $\text{S}_{\text{N}}2$ 生成物 **123** が主成績体として得られると予想していた。さらに MNDO を用いた半経験的な MO 計算により、15員環及び17員環モデル化合物を比較すると17員環モデル化合物の方が 16.4 kcal/mol 熱力学的に安定であることが明らかになった (Fig. 12)。したがって、この選択性はおそらくフルフリルエーテルの酸素原子の隣接基関与により 3 員環のオキソニウム中間体を経由し、アセチリドが第四級炭素を攻撃し、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ が主生成物となったものと考えられる。

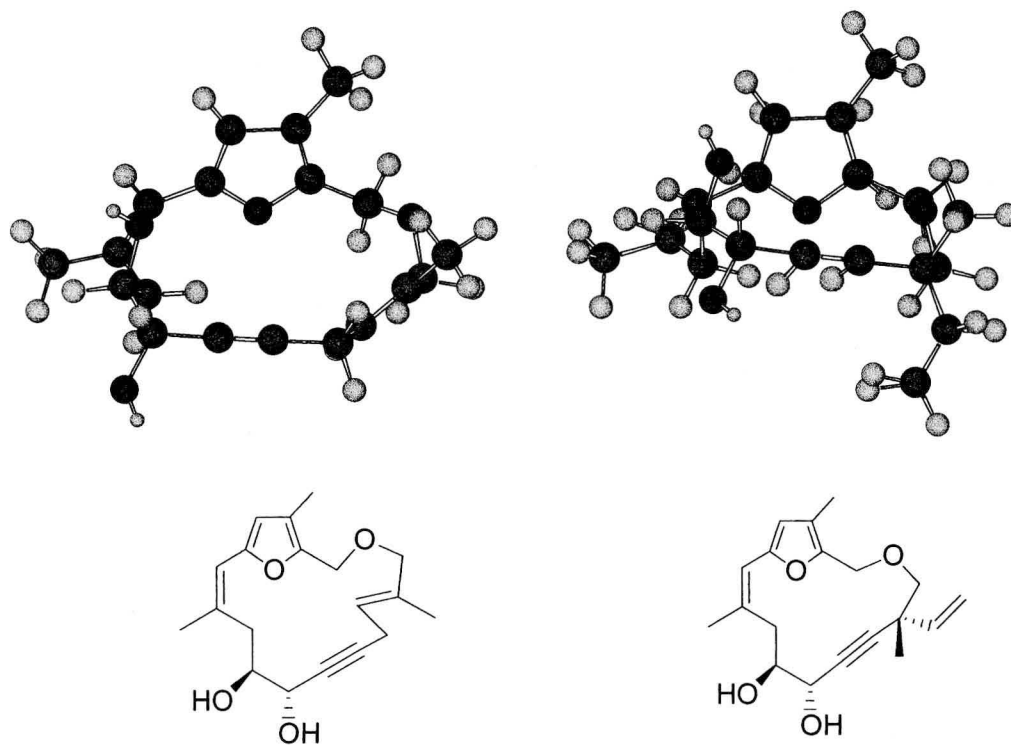
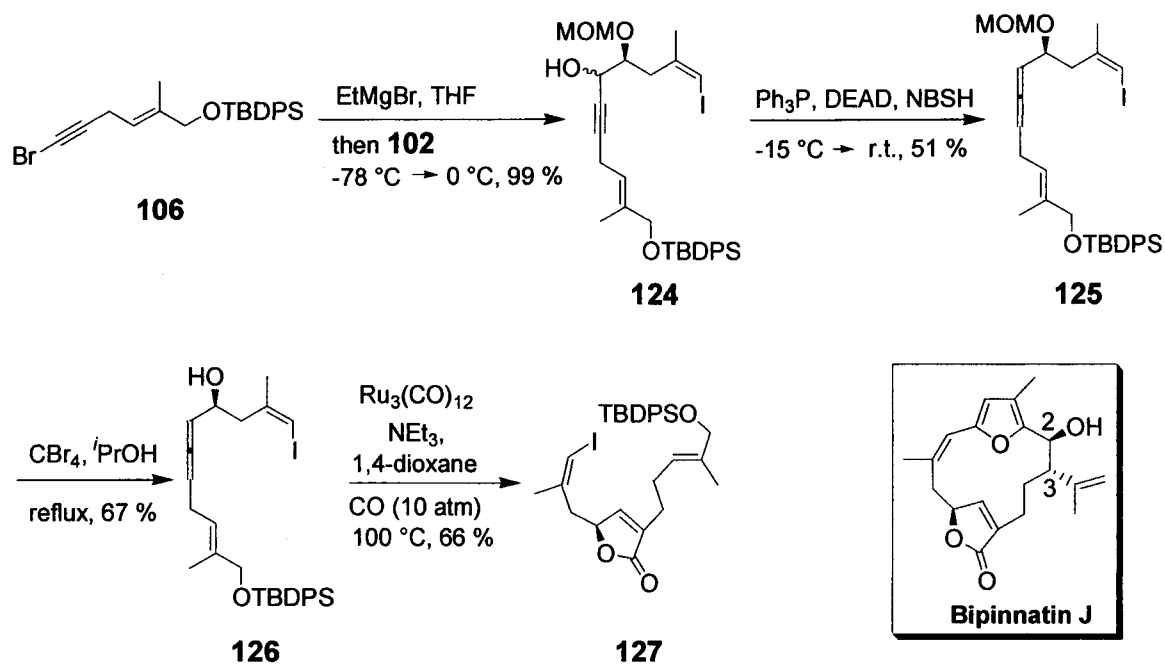


Fig. 12

次に本化合物の最終段階に当たる γ -ブテノライド部分の合成を確立する目的でモデル化合物からの変換を検討した (Scheme 51)。まず、**EtMgBr** 及びブromoアルキン **106** を反応させて生じたアセチリドを反応系内で調製し、続いてアルデヒド **102** を加え、分離不可能なプロパルギルアルコール **124** を定量的に得た。次にプロパルギルアルコール **124** を Myers らの条件 ⁷⁵⁾ によってアレン **125** とし、 PrOH 中 CBr_4 で処理することによって脱保護を行った。生じたアルコール **126** をルテニウム触媒による環化カルボニル化により収率 66 %で γ -ブテノライド **127** の合成に成功した ⁷⁶⁾。



Scheme 51

以上のことより著者は ω -alkynyl allylic chloride の分子内カップリング反応を用いることにより bipinnatin J の中間体である三置換フラン化合物の合成に成功した。さらに、モデル化合物であるプロパルギルアルコールから γ -ブテノライドへの変換も行った。現在、bipinnatin J の合成研究は検討中である。

結論

炭素-炭素結合形成反応は有機化学において基本的な反応であるとともに最も重要な反応のひとつであり、天然物合成に大きな寄与を果たしている。生理活性を有する天然物の合成においては、その中間体が天然化合物に勝る薬理作用を示す可能性も秘めている。そのことから天然物の合成は医薬品の開発において有用な化合物の供給源となるのではないかと期待されている。したがって、炭素-炭素結合形成反応において、立体化学並びに幾何異性の制御を行うことは課題の一つといえる。

そこで著者は、オレフィンの幾何異性を制御することによって、隣接した2つのキラル中心を構築できる Wittig 転位反応、とりわけフルフリルエーテル類の [2,3] 転位に着目し、生理活性ステロイドの側鎖部分や環状フラノジテルペンの β -イソプロペニルアルコール単位の合成に応用することでそれらの立体選択的構築を確立した。

著者はまず、17(20)-エチリデン-16-フルフリルオキシステロイド **70-73** の Wittig 転位反応を鍵反応として天然型及び非天然型の 22-ヒドロキシステロイド **74**、**75**、**77**、**78** の新規構築法を見出した。すなわち、(17*E*)-16 α -フルフリルオキシ-6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロ-5 α -プレグ-17-ネン **70** を Wittig 転位に付すと、反応は立体選択的に進行し、(20*S*,22*S*,23*Z*,25*Z*)-23,26-エポキシ-22-ヒドロキシ-6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロ-27-ノル-5 α -コレスタ-16,23,25-トリエン **74** を与えた。一方、幾何異性体である (17*Z*)-16 α -フルフリルオキシ-5 α -プレグ-17-ネン誘導体 **71** からは、20-エピ体である (20*R*,22*S*,23*Z*,25*Z*)-23,26-エポキシ-22-ヒドロキシ-6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロ-27-ノル-5 α -コレスタ-16,23,25-トリエン **77** が生成した。(20*S*,22*S*,23*Z*,25*Z*)-ステロイド **74** は脱皮ホルモンである ecdysone 及び抗腫瘍活性を有する withanolide に容易に誘導できるものと考えられる。これに対して、(17*E*)-**72** 及び (17*Z*)-16 β -フルフリルオキシステロイド **73** を転位反応に付すと、それぞれ (20*R*,22*R*,23*Z*,25*Z*)-**78** 及び (20*S*,22*R*,23*Z*,25*Z*)-23,26-エポキシ-22-ヒドロキシ-6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロ-27-ノル-5 α -コレスタ-16,23,25-トリエン **75** が生成した。(20*S*,22*R*,23*Z*,25*Z*)-ステロイド **75** は植物成長ホルモンである brassinolide

の重要合成中間体と考えられる。また、(20*R*,22*R*,23*Z*,25*Z*)-体 **78** からは海産性ステロイドの合成も可能と考えられる。

次に著者は、環状フルフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を鍵反応として kallolide A や pinnatin A の 2 位と 3 位に相当する *anti* 及び *syn*-β-イソプロペニルアルコール単位のジアステレオ選択的合成法の確立に成功した。すなわち、ブromoフラン **83** と 6-シアノヘキシルジンクブロマイドより 7 工程で調製した。(5*E*)-5,15-ジメチル-3,16-ジオキサビシクロ[11.2.1]ヘキサデカ-1(15),5,13-トリエン **E-91** を *s*-BuLi で処理すると、*anti*-ホモアリルアルコールである (2*R**,3*R**)-3-イソプロペニル-12-メチル-13-オキサビシクロ[8.2.1]トリデカ-1(12),10-ジエン-2-オール *anti*-**92** を 90 %de で得られた。一方、上記と同様に調製した (5*Z*)-環状フルフリルエーテル **Z-91** を *s*-BuLi とともに処理すると、*syn*-ホモアリルアルコールである (2*R**,3*R**)-体 *syn*-**92** が 90 %de で得られた。さらに、環状フルフリルエーテルの不斉 [2,3] Wittig 転位反応を検討したところ、*t*-BuLi とキラル配位子として ビス(オキサゾリン) を組み合わせることで (5*E*)-フルフリルエーテルからは中程度 (61 %ee)、(5*Z*)-フルフリルエーテルからは良好 (93 %ee) な不斉収率が観察された。

さらに著者は、D-グリセルアルデヒドから誘導したビニルスズ **100** とアリルフルフリルエーテル **115** との Stille カップリング反応を用いることにより 3 置換フランを合成し、さらに bipinnatin J の中間体である環化前駆体である化合物 **121** の合成に成功した。さらに、モデル化合物であるアレニルアルコール **126** から γ-ブテノライド **127** への変換も行った。現在、bipinnatin J の合成研究は検討中である。

以上のように、著者は鎖状並びに環状フルフリルエーテルの Wittig 転位反応を生理活性ステロイド側鎖並びに環状フラノジテルペン類の立体選択的構築に応用し、達成することができた。フリル基を安定化基とする Wittig 転位反応は対応するベンジルエーテル類に類似しており、中程度の立体選択性を有する。著者は、環状フルフリルエーテル類の Wittig 転位反応に応用することで高いジアステレオ選択性の発現に成功した。ここで得られたフリルカルビノールは機能性合成素子であることから、多くの天然物や有用物質の合成できるものだと考えられる。

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました星薬科大学教授本多利雄先生並びに星薬科大学助教授津吹政可先生に謹んで感謝いたします。

また、本研究に御助言、御協力下さいました星薬科大学助手水谷尋丈先生、加藤美穂先生、金井一夫博士、菊地豊彦博士をはじめ星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に感謝いたします。

更に核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、元素分析の労をとられました星薬科大学機器センターの諸氏に感謝いたします。

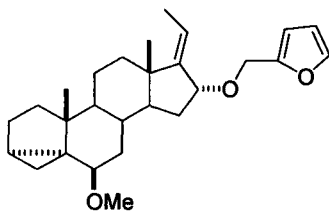
第四章 実験の部

本実験に際し、赤外吸収(IR) スペクトルの測定は日本分光 FT/IR-200 型赤外分光光度計を使用し、薄膜法を (thin film) で測定した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定は日本電子 GSX-270 型を使用し、特記しない限り CDCl_3 溶液として測定した。化学シフトは tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした δ 値 (ppm) を用いた。尚、singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet 及び broad は、それぞれ s, d, t, q, m 及び br と略記した。旋光度の測定は、日本分光 DIP-360 型を使用した。質量 (MS) スペクトルは日本電子 JMS-D360 型を使用し、EI 法あるいは CI 法により測定した。元素分析は Perkin-Elmer 240B 及び Yanako-MT5 を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィーには HITACHI UV Detector L-7400, HITACHI Pump L-7100, HITACHI Column Oven L-5030, HITACHI Integrator D-7500 を使用した。

第一節 第一章の実験

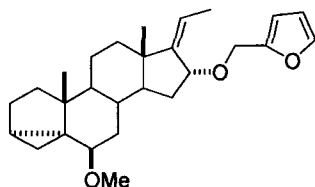
Furfuryl ether の合成

Steroidal alcohol 66-69 (330 mg, 1 mmol) を無水 DMF (15 ml) に溶解し、0 °C にて 60 % NaH (200 mg, 5 mmol) を加え、0 °C にて無水 furfuryl chloride (583mg, 5 mmol) を加え、室温にて一昼夜攪拌する。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (v/v, 2 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により先ず 16-furfuryloxy steroid を得。次いで *n*-hexane-AcOEt (85 : 15, v/v) 流分より steroidal alcohol 66-69 を回収する。なお、16-furfuryloxy steroid 70-73 の括弧内の収率は原料回収込みの収率である。



(17*E*)-16α-Furfuryloxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17(20)-ene 70.

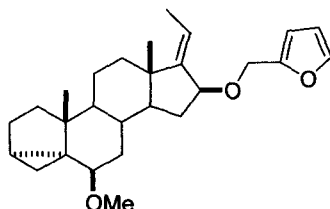
収率 40 % (85 %) で無色ガラス性結晶を得。 $[\alpha]_D^{24} -15.4^\circ$ (c 2.31, CHCl_3); IR ν_{max} 1095, 1375, 1455, 1505 and 2930 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz) δ 0.45 (1H, dd, $J=5.3$ and 7.9 Hz, 4α-H), 0.66 (1H, t, $J=5.3$ Hz, 4β-H), 0.91 (3H, s, 18-H₃), 1.03 (3H, s, 19-H₃), 1.73 (3H, d, $J=7.3$ Hz, 21-H₃), 2.80 (1H, br s, 6-H), 3.34 (3H, s, OCH₃), 4.19 (1H, d, $J=5.9$ Hz, 16-H), 4.40 and 4.52 (each 1H, each d, $J=12.8$ Hz, CH₂O), 5.51 (1H, q, $J=7.3$ Hz, 20-H), 6.28-6.35 (2H, m, 3'- and 4'-H), 7.39 (1H, br s, 5'-H); ^{13}C NMR (67.8 MHz) δ 13.1, 13.3, 17.9, 19.1, 21.3, 22.7, 24.9, 29.5, 31.1, 33.2, 34.9, 35.0, 37.2, 43.3, 44.2, 47.8, 52.7, 56.5, 62.8, 80.7, 82.2, 108.8, 110.1, 120.3, 142.4, 151.1, 152.4; MS (EI) (rel. int.): 252 (100, base), 410 (1.0, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2824. Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₃: C, 78.98; H, 9.63. Found: C, 78.97; H, 9.63.



(17*Z*)-16α-Furfuryloxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17(20)-ene 71.

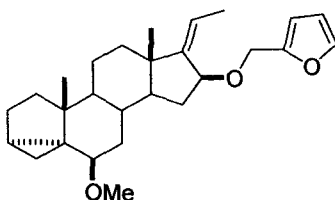
収率 43 % (81 %) で無色ガラス性結晶を得。 $[\alpha]_D^{26} -13.6^\circ$ (c 1.36, CHCl_3); IR ν_{max} 1095, 1150, 1375, 1455 and 2930 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz) δ 0.45 (1H, dd, $J=4.9$ and 7.9 Hz, 4α-H), 0.66 (1H, t, $J=4.9$ Hz, 4β-H), 0.77 (3H, s, 18-H₃), 1.03 (3H, s, 19-H₃), 1.60 (3H, dd, $J=0.9$ and 6.9 Hz, 21-H₃), 2.80 (1H, t, $J=2.8$ Hz, 6-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 4.37 and 4.53 (each 1H, each d, $J=12.7$ Hz, CH₂O), 4.53 (1H, br s, 16-H), 5.34 (1H, dq, $J=1.8$ and 6.9 Hz, 20-H), 6.30-6.35 (2H, m, 3'- and 4'-H), 7.39 (1H, br s, 5'-H); ^{13}C NMR (67.8 MHz) δ 13.1, 14.2, 19.3, 20.9, 21.4, 22.7, 24.9, 29.8, 31.0, 33.3, 35.1, 35.2, 36.6, 43.5, 43.9, 48.3,

51.9, 56.6, 62.7, 78.1, 82.3, 109.3, 110.2, 118.5, 142.5, 152.3, 152.6; MS (EI) (rel. int.): 81 (100, base), 410 (2.3, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2823. Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₃ · 1/4H₂O C, 78.13; H, 9.35. Found: C, 78.30; H, 9.04



(17*E*)-16β-Furfuryloxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17(20)-ene 72.

収率 62 % (88 %) で無色ガラス性結晶で得。[α]_D²⁸ +91.3 ° (*c* 0.80, CHCl₃); IR ν max 1100, 1260, 1455 and 2930 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz) δ 0.44 (1H, dd, *J*=4.6 and 7.9 Hz, 4α-H), 0.66 (1H, t, *J*=4.6 Hz, 4β-H), 1.04 (3H, s, 18-H₃), 1.07 (3H, s, 19-H₃), 1.72 (3H, dd, *J*=1.3 and 7.3 Hz, 21-H₃), 2.79 (1H, br s, 6-H), 3.34 (3H, s, OCH₃), 4.14 (1H, br t, *J*=7.6 Hz, 16-H), 4.43 and 4.52 (each 1H, each d, *J*=12.8 Hz, CH₂O), 5.46 (1H, dq, *J*=1.6 and 7.1 Hz, 20-H), 6.25-6.35 (2H, m, 3'- and 4'-H), 7.39 (1H, br s, 5'-H); ¹³C NMR (67.8 MHz) δ 13.0, 13.2, 17.6, 19.2, 21.4, 22.5, 24.9, 29.5, 31.3, 33.2, 34.9, 35.2, 37.4, 43.4, 43.8, 48.0, 51.7, 56.5, 62.6, 81.6, 82.1, 108.8, 110.1, 119.5, 142.4, 150.5, 152.4; MS (EI) (rel. int.): 81 (100, base), 410 (5.6, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2798. Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₃: C, 78.98; H, 9.63. Found: C, 78.50; H, 9.34.



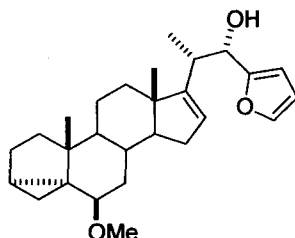
(17*Z*)-16β-Furfuryloxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17(20)-ene 73.

収率 67 % (74 %) で無色ガラス性結晶を得。[α]_D²⁸ +102.8 ° (*c* 1.67, CHCl₃); IR ν max 1095, 1455 and 2930 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz) δ 0.44 (1H, dd, *J*=5.1 and 7.9 Hz, 4α-H), 0.66 (1H, t, *J*=5.1 Hz, 4β-H), 0.97 (3H, s, 18-H₃), 1.04 (3H,

s, 19-H₃), 1.59 (3H, dd, $J=0.7$ and 6.9 Hz, 21-H₃), 2.78 (1H, t, $J=2.8$ Hz, 6-H), 3.34 (3H, s, OCH₃), 4.40 and 4.55 (each 1H, each d, $J=12.8$ Hz, CH₂O), 4.44 (1H, br t, $J=6.8$ Hz, 16-H), 5.27 (1H, dq, $J=2.0$ and 6.9 Hz, 20-H), 6.30-6.35 (2H, m, 3'- and 4'-H), 7.39-7.41 (1H, m, 5'-H); ¹³C NMR (67.8 MHz) δ 13.1, 13.2, 19.2, 19.3, 21.4, 22.4, 24.9, 29.9, 31.9, 33.2, 34.9, 35.3, 36.5, 43.2, 43.5, 48.4, 51.2, 56.6, 62.4, 77.1, 82.2, 109.2, 110.2, 117.1, 142.5, 152.0, 152.3; MS (EI) (rel. int.): 297 (100, base), 410 (18, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2840. Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₃·1/4H₂O: C, 78.13; H, 9.35. Found: C, 78.42; H, 9.36.

16-Furfuryloxy steroid 70-73 の Wittig 転位反応

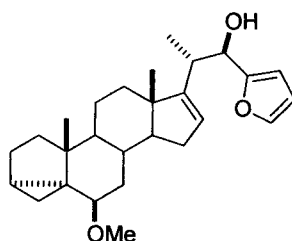
16-Furfuryloxy steroid 70-73 (205 mg, 0.5 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、Ar 気流下・78 °C にて *t*BuLi (1.6 M in pentane)(1.56 ml, 2.5 mmol) をゆっくり滴下する。同温にて 1 時間半攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。溶媒を留去し、AcOEt に溶解する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-AcOEt (93 : 7, v/v) 流分より 22-hydroxy steroid 及び 16-furylhydroxymethyl steroid を各々得。



(20*S*, 22*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epoxy-22-hydroxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-27-nor-5α-cholesta-16,23,25-triene 74.

70 の Wittig 転位反応により収率 61 %で無色ガラス性結晶を得。 $[\alpha]_D^{24}$

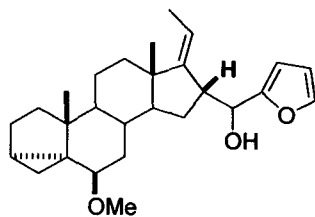
+8.8 ° (*c* 0.58, CHCl₃); IR ν max 1090, 1375, 1455, 2930 and 3430 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz) δ 0.46 (1H, dd, *J*=5.1 and 7.9 Hz, 4 α -H), 0.67 (1H, t, *J*=5.1 Hz, 4 β -H), 0.87 (3H, d, *J*=7.0 Hz, 21-H₃), 0.92 (3H, s, 18-H₃), 1.07 (3H, s, 19-H₃), 2.74 (1H, dq, *J*=7.0 and 10.1 Hz, 20-H), 2.81 (1H, t, *J*=2.4 Hz, 6-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.62 (1H, d, *J*=10.1 Hz, 22-H), 5.60 (1H, br d, *J*=1.8 Hz, 16-H), 6.31 (1H, dd, *J*=0.8 and 3.0 Hz, 24-H), 6.34 (1H, dd, *J*=1.8 and 3.0 Hz, 25-H), 7.40 (1H, dd, *J*=0.8 and 1.8 Hz, 26-H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 13.1, 16.7, 18.3, 19.2, 21.3, 22.3, 24.9, 29.2, 31.2, 33.1, 35.0, 35.1, 35.3, 39.8, 43.6, 47.6, 48.6, 56.6, 57.6, 70.5, 82.2, 107.9, 110.0, 124.4, 142.0, 154.6, 157.7; MS (EI) (rel. int): 173 (100, base), 410 (2.5, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2821.



(20*S*, 22*R*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epoxy-22-hydroxy-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-27-nor-5 α -cholesta-16,23,25-triene **75**.

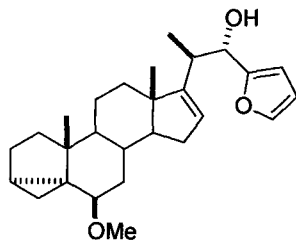
70 及び **73** の Wittig 転位反応により各々収率 28 %及び 31 %を無色ガラス性結晶として得。 [α]_D²³ +25.0 ° (*c* 0.43, CHCl₃); IR ν max 1090, 1370, 1455, 2930 and 3420, cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz) δ 0.44 (1H, dd, *J*=5.1 and 7.9 Hz, 4 α -H), 0.66 (1H, t, *J*=5.1 Hz, 4 β -H), 0.68 (3H, s, 18-H₃), 1.04 (3H, s, 19-H₃), 1.09 (3H, d, *J*=6.7 Hz, 21-H₃), 2.70 (1H, quintet, *J*=6.7 Hz, 20-H), 2.78 (1H, t, *J*=2.7 Hz, 6-H), 3.30 (3H, s, OCH₃), 4.78 (1H, d, *J*=6.7 Hz, 22-H), 5.50 (1H, d, *J*=3.0 Hz, 16-H), 6.20 (1H, dd, *J*=0.8 and 3.0 Hz, 24-H), 6.30 (1H, dd, *J*=1.8 and 3.0 Hz, 25-H), 7.32 (1H, dd, *J*=0.8 and 1.8 Hz, 26-H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 13.1, 16.3, 16.4, 19.2, 21.4, 22.3, 24.9, 29.0, 31.2, 33.1, 35.0, 35.1, 35.4, 37.5, 43.6, 47.4, 48.6, 56.6, 57.4, 70.8, 82.3, 106.4, 110.1, 124.2, 141.1, 155.9, 157.3; MS (EI) (rel. int.): 97 (100, base), 410 (0.9, M⁺); HRMS (EI): calcd for

C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2794.



(17*Z*)-16α-(2'-Furyl)hydroxymethyl-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17(20)-ene **76**.

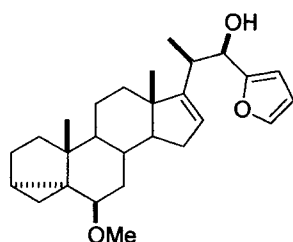
70 の Wittig 転位反応により副生成物として収率 9 %で無色ガラス性結晶を得。
[α]_D²⁶ +25.6 ° (*c* 0.25, CHCl₃); IR ν max 1095, 1380, 1450, 2930 and 3440 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz) δ 0.43 (1H, dd, *J*=5.1 and 7.9 Hz, 4α-H), 0.65 (1H, t, *J*=4.9 Hz, 4β-H), 0.98 (3H, s, 18-H₃), 1.02 (3H, s, 19-H₃), 1.74 (3H, dd, *J*=1.8 and 7.0 Hz, 21-H₃), 2.76 (1H, t, *J*=1.7 Hz, 6-H), 2.99 (1H, m, 16-H), 3.31 (3H, s, OCH₃), 4.55 (1H, d, *J*=7.0 Hz, CHOH), 5.36 (1H, dq, *J*=1.8 and 7.0 Hz, 20-H), 6.20 (1H, dd, *J*=0.8 and 3.3 Hz, 3'-H), 6.33 (1H, dd, *J*=1.8 and 3.3 Hz, 4'-H), 7.37 (1H, dd, *J*=0.8 and 1.8 Hz, 5'-H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 13.0, 13.5, 17.8, 19.2, 21.5, 22.8, 24.9, 28.6, 29.5, 33.2, 34.9, 35.3, 37.4, 43.4, 45.4, 47.4, 48.0, 53.7, 56.6, 71.2, 82.3, 106.7, 110.2, 118.5, 141.6, 150.9, 155.8; MS (EI) (rel. int): 279 (100, base), 410 (0.2, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2840.



(20*R*, 22*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epoxy-22-hydroxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-27-nor-5α-cholesta-16,23,25-triene **77**.

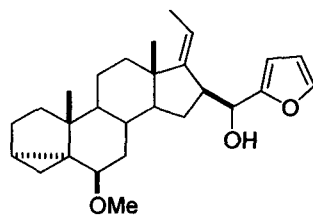
71 の Wittig 転位反応により収率 25 %で無色ガラス性結晶を得。 [α]_D²⁴ +32.8 ° (*c* 0.19, CHCl₃); IR ν max 1095, 1375, 1460, 2930 and 3430 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz) δ 0.46 (1H, dd, *J*=4.9 and 7.9 Hz, 4α-H), 0.67 (1H, t, *J*=4.9

Hz, 4 β -H), 0.85 (3H, s, 18-H₃), 1.02 (3H, d, J =7.0 Hz, 21-H₃), 1.06 (3H, s, 19-H₃), 2.75 (1H, dq, J =3.7 and 7.0 Hz, 20-H), 2.80 (1H, t, J =2.7 Hz, 6-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.72 (1H, d, J =3.7 Hz, 22-H), 5.56 (1H, br s, 16-H), 6.23 (1H, dd, J =0.9 and 3.4 Hz, 24-H), 6.34 (1H, dd, J =1.8 and 3.4 Hz, 25-H), 7.36 (1H, dd, J =0.9 and 1.8 Hz, 26-H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 13.1, 14.5, 16.5, 19.3, 21.4, 22.4, 24.9, 29.2, 31.5, 33.1, 35.0, 35.2, 35.4, 36.9, 43.6, 48.0, 48.6, 56.7, 56.8, 69.9, 82.3, 105.9, 110.1, 125.3, 141.2, 155.5, 157.3; MS (EI) (rel. int.): 314 (100, base), 410 (2.3, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2830.



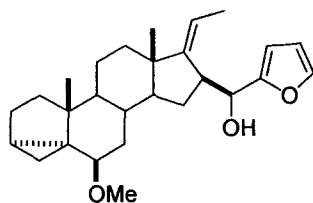
(20*R*, 22*R*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epoxy-22-hydroxy-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-27-nor-5 α -cholesta-16,23,25-triene **78**.

72 の Wittig 転位反応により収率 60 %で無色ガラス性結晶を得。 $[\alpha]_D^{27} +73.0^\circ$ (c 0.62, CHCl₃); IR ν max 1090, 1375, 1455, 2930 and 3430 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz) δ 0.46 (1H, dd, J =4.9 and 8.2 Hz, 4 α -H), 0.67 (1H, t, J =4.9 Hz, 4 β -H), 0.88 (3H, s, 18-H₃), 1.00 (3H, d, J =7.0 Hz, 21-H₃), 1.06 (3H, s, 19-H₃), 2.75 (1H, quintet, J =7.0 Hz, 20-H), 2.80 (1H, t, J =2.7 Hz, 6-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.59 (1H, d, J =7.9 Hz, 22-H), 5.57 (1H, br s, 16-H), 6.25 (1H, d, J =3.0 Hz, 24-H), 6.33 (1H, dd, J =1.8 and 3.0 Hz, 25-H), 7.38 (1H, d, J =1.8 Hz, 26-H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 13.1, 17.2, 19.2, 19.4, 21.3, 22.3, 24.9, 29.0, 31.5, 33.1, 34.8, 35.1, 35.3, 37.8, 43.6, 47.8, 48.6, 56.7, 56.9, 71.9, 82.3, 107.2, 110.1, 124.6, 141.7, 155.2, 157.9; MS (EI) (rel. int.): 97 (100, base), 410 (6.3, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2810.



(17*Z*)-16β-(2'-Furyl)hydroxymethyl-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17-ene
79.

72 の Wittig 転位反応により収率 17 %で無色ガラス性結晶を得。 $[\alpha]_D^{25} +22.5^\circ$ (*c* 0.24, CHCl_3); IR ν_{max} 1100, 1375, 1455, 2930 and 3430 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz) δ 0.44 (1H, dd, $J=4.9$ and 7.9 Hz, 4 α -H), 0.65 (1H, t, $J=4.9$ Hz, 4 β -H), 0.87 (3H, s, 18-H₃), 1.02 (3H, s, 19-H₃), 1.73 (3H, dd, $J=1.8$ and 7.3 Hz, 21-H₃), 2.76 (1H, t, $J=2.7$ Hz, 6-H), 2.93 (1H, br q, $J=7.6$ Hz, 16-H), 3.32 (3H, s, OCH₃), 4.54 (1H, d, $J=7.6$ Hz, CHOH), 5.36 (1H, dq, $J=1.8$ and 7.3 Hz, 20-H), 6.21 (1H, d, $J=3.0$ Hz, 3'-H), 6.31 (1H, dd, $J=1.8$ and 3.3 Hz, 4'-H), 7.36 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 5'-H); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 13.1, 13.5, 17.0, 19.2, 21.2, 22.7, 24.9, 28.4, 29.9, 33.3, 35.0, 35.1, 37.7, 43.4, 45.5, 47.8, 48.6, 54.3, 56.6, 71.9, 82.2, 106.8, 110.0, 117.3, 141.8, 150.7, 155.7; MS (EI) (rel. int.): 97 (100, base), 410 (2.5, M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$: 410.2821. Found: 410.2850.



(17*E*)-16β-(2'-Furyl)hydroxymethyl-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-pregn-17-ene
80.

73 の Wittig 転位反応により収率 21 %で無色ガラス性結晶を得。 $[\alpha]_D^{25} +14.4^\circ$ (*c* 0.27, CHCl_3); IR ν_{max} 1095, 1375, 1455, 2925 and 3440 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz) δ 0.43 (1H, dd, $J=4.8$ and 7.9 Hz, 4 α -H), 0.65 (1H, t, $J=4.8$ Hz, 4 β -H), 0.72 (3H, s, 18-H₃), 1.03 (3H, s, 19-H₃), 1.77 (3H, d, $J=6.7$ Hz, 21-H₃), 2.76 (1H, t, $J=2.7$ Hz, 6-H), 3.27 (1H, q, $J=8.8$ Hz, 16-H), 3.32 (3H, s,

OCH₃), 4.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz, CHOH), 5.36 (1H, dq, $J=2.1$ and 6.7 Hz, 20-H), 6.26 (1H, d, $J=3.3$ Hz, 3'-H), 6.33 (1H, dd, $J=1.8$ and 3.3 Hz, 4'-H), 7.38-7.39 (1H, m, 5'-H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 13.1, 14.9, 18.3, 19.3, 21.3, 22.5, 24.9, 28.6, 30.2, 33.3, 35.0, 35.1, 37.1, 43.5, 44.6, 45.1, 48.3, 53.4, 56.7, 72.9, 82.2, 107.0, 110.1, 116.2, 142.0, 151.8, 155.4; MS (EI) (rel. int.): 97 (100, base), 410 (0.6, M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₃₈O₃: 410.2821. Found: 410.2825.

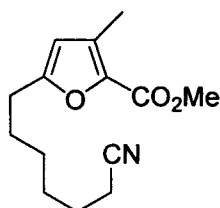
74 の接触還元.

アルケン 74 (12.1 mg, 0.03mmol) を MeOH (2.3 ml) に溶解し、10% Pd-C (2.3 mg) を加え、水素気流下室温にて 48 時間攪拌する。反応混合物を濾過した後、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-AcOEt (93:7, v/v) 流分により 81 (10.7 mg, 88 %) を得。81 の ¹H NMR スペクトルの値は報告されたものとよく一致した。

75 の接触還元.

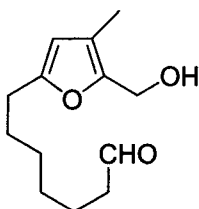
上記と同様に 75 を接触還元に付し、82 (90 %) を得。82 の各種機器スペクトルは報告されたものとよく一致した。

第二節 第二章の実験



Methyl 5-(6'-cyanoethyl)-3-methyl-2-furoate 84.

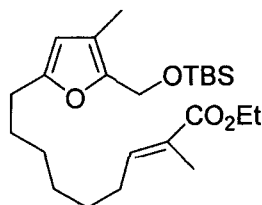
ブロモフラン 83 (9.12 g, 41.6 mmol)と $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2.40 g, 2.08 mmol)を無水 THF (94.6 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて 6-cyanoethylzinc bromide (0.5 M in THF, 100 ml, 50.0 mmol) を加えて、同温にて 1 時間撹拌する。次いで反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、無機物を濾過後、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (8 : 2, v/v) 流分により化合物 84 (8.7 g, 84 %) を黄色油状物として得。IR ν_{max} 1712 and 2245 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 1.24-1.54 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.60-1.74 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.31 (3H, s, 3- CCH_3), 2.34 (2H, t, $J=6.9$ Hz, 6'- CH_2), 2.64 (2H, t, $J=7.4$ Hz, 1'- CH_2), 3.87 (3H, s, OCH_3), 6.00 (1H, s, 4-H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ 11.6, 17.0, 25.1, 27.3, 27.9, 28.1, 28.2, 51.3, 111.1, 119.6, 132.5, 138.5, 159.2, 159.9; MS (EI): 249 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 249.1365. Found; 249.1363



5-(6'-Formylhexyl)-2-hydroxymethyl-3-methylfuran 85.

化合物 84 (1.07 g, 4.3 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、Ar 気流下 -78°C にて DIBAL (0.93 M in hexane, 18.9 ml, 17.6 mmol) を滴下する。同温にて 1 時間撹拌する。次いで同温にて反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリ

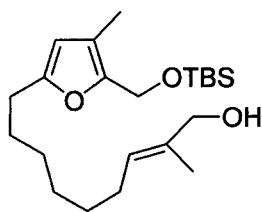
ウム水溶液を加え、室温にて 2 時間攪拌する。生じた無機物を濾過し、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-EtOAc (7 : 3, v/v) 流分により化合物 **85** (767.6 mg, 80 %) を無色油状物として得。IR ν max 1720 and 3400 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.32-1.42 (4H, m, 2×CH₂), 1.56-1.74 (4H, m, 2×CH₂), 1.56-1.74 (1H, br s, OH), 2.00 (3H, s, 3-CH₃), 2.42 (2H, dt, J =1.8 and 5.6 Hz, 6'-CH₂), 2.55 (2H, t, J =7.3 Hz, 1'-CH₂), 4.53 (2H, s, CH₂OH), 5.81 (1H, s, 4-H), 9.76 (1H, t, J =1.8 Hz, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 9.8, 21.9, 27.7, 27.8, 28.8 (2), 43.8, 55.3, 108.3, 118.3, 147.4, 155.4, 202.9; MS (EI): 224 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₃H₂₀O₃: 224.1412. Found; 224.1382.



2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-[(7'*E*)-8'-ethoxycarbonyl-7'-nonenyl]-3-methylfuran **E-87**.

化合物 **85** (657.3 mg, 2.9 mmol) を CH₃CN (12 ml) に溶解し、0 °C にて Ph₃PC(CH₃)CO₂Et (1.05 g, 2.9 mmol) を加える。室温にて 13 時間攪拌後、溶媒を留去する。生じた triphenylphosphine oxide を濾過し、Et₂O-pentane (1 : 1) に溶解して析出した triphenylphosphine oxide をさらに濾過する。溶媒を留去して得られる化合物 **E-86** (803 mg) は不安定であったので、構造確認のためにその一部をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (93 : 7, v/v) 流分により化合物 **E-86** を無色油状物として得。IR ν max 1710 and 3440 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.29 (3H, t, J =7.3 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.33-1.49 (6H, m, 3×CH₂), 1.61 (2H, quintet, J =7.3 Hz, 2'-CH₂), 1.82 (3H, d, J =1.5 Hz, 9'-CH₃), 2.00 (3H, s, 3-CH₃), 2.16 (2H, q, J =7.4 Hz, 6'-CH₂), 2.55 (2H, t, J =7.3 Hz, 1'-CH₂), 4.18 (2H, q, J =7.3 Hz, OCH₂CH₃), 4.52 (2H, s, CH₂OH), 5.81 (1H, s, 4-CH), 6.80 (1H, qt, J =1.5 and

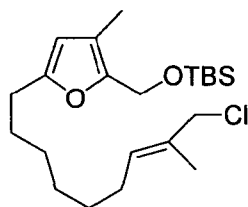
7.4 Hz, 7'-CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ 9.7, 12.2, 14.2, 27.7, 27.9, 28.3, 28.5, 28.9, 29.0, 55.1, 60.3, 108.2, 118.1, 127.6, 142.2, 147.3, 155.4, 168.3; MS (CI): 308 ($\text{M}+1$); HRMS (CI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4+\text{H}$: 308.1987. Found ; 308.2004. 粗成生物 **E-86** (803 mg) を無水 CH_2Cl_2 (25 ml) に溶解し、Ar 気流下-78 $^\circ\text{C}$ にて γ -collidine (1.2 ml, 9.1 mmol)、TBSOTf (0.09 ml, 4.3 mmol) を加える。同温にて 1 時間攪拌する。次いで反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温する。Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和硫酸水素カリウム水溶液次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (92.5 : 7.5, v/v) 流分により化合物 **E-87** (1.02 g, 2 工程収率 82 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1070 and 1710 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.04 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24-1.48 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 1.59 (2H, quintet, $J=7.3$ Hz, 2'-CH₂), 1.80 (3H, d, $J=1.3$ Hz, 9'-CH₃), 1.96 (3H, s, 3-CCH₃), 2.14 (2H, q, $J=6.9$ Hz, 6'-CH₂), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz, 1'-CH₂), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.54 (2H, s, CH_2OTBS), 5.75 (1H, s, 4-H), 6.73 (1H, qt, $J=1.3$ and 6.1 Hz, 7'-H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -5.2 (2), 9.9, 12.3, 14.2, 18.4, 25.9 (3), 27.9 (2), 28.4, 28.6, 28.9, 29.1, 56.0, 60.3, 108.1, 117.5, 127.7, 142.2, 147.3, 154.9, 168.2; MS (EI): 422 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$: 422.2852. Found ; 422.2824.



2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-[(7*E*)-9'-hydroxy-8'-methyl-7'-nonenyl]-3-methylfuran **E-88**.

化合物 **E-87** (1.45 g, 3.4 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (13 ml) に溶解し、Ar 気流下-78 $^\circ\text{C}$ にて DIBAL (0.95 M in hexane, 7.95 ml, 7.6 mmol) を滴下する。同温にて 1 時間攪拌する。次いで同温にて反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウ

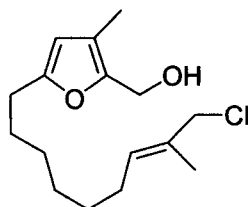
ム水溶液を加え、室温にて 2 時間攪拌する。生じた無機物を濾過し、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (9 : 1, v/v) 流分により化合物 **E-88** (1.15 g, 89 %) を無色油状物として得。IR ν max 3340 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.05 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.31 (6H, br s, 3×CH₂), 1.31 (1H, br s, OH), 1.59 (2H, quintet, *J*=7.3 Hz, 2'-CH₂), 1.65 (3H, s, 8'-CCH₃), 1.96 (3H, s, 3-CCH₃), 2.00 (2H, q, *J*=6.9 Hz, 6'-CH₂), 2.50 (2H, t, *J*=7.3 Hz, 1'-CH₂), 4.00 (2H, s, 9'-CH₂), 4.50 (2H, s, CH₂OTBS), 5.40 (1H, t, *J*=6.9 Hz, 7'-H), 5.80 (1H, s, 4-H); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.2 (2), 9.9, 13.6, 18.5, 25.9 (3), 27.5, 28.0 (2), 29.0 (2), 29.4, 56.0, 69.0, 108.1, 117.5, 126.5, 134.6, 147.3, 155.1; MS (EI): 380 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₂H₄₀O₃Si : 380.2747. Found ; 380.2727.



2-*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl-5-[(7*E*)-9'-chloro-8'-methyl-7'-nonenyl]-3-methylfuran **E-89**.

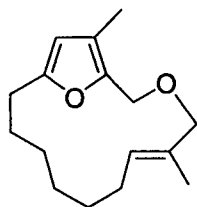
Ar 気流下室温にて LiCl (280.3 mg, 6.67 mmol) を無水 DMF (20 ml) に溶かした溶液を化合物 **E-88** (1.01 g, 2.65 mmol) に加え、さらに無水 2,6-lutidine (0.84 ml, 7.22 mol) を加え、さらにその混合溶液中に-5 °Cにて MsCl (0.53 ml, 6.84 mmol) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌する。水を加え、Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液・水 (1 : 1)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **E-89** (990.4 mg, 93 %) を無色油状物として得。IR ν max 1065 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.25-1.40 (6H, m, 3×CH₂), 1.60 (2H, quintet, *J*=7.1 Hz, 2'-CH₂), 1.72 (3H, s, 8'-CCH₃), 1.97 (3H, s, 3-CCH₃), 2.02

(2H, q, $J=6.8$ Hz, 6'-CH₂), 2.54 (2H, t, $J=7.1$ Hz, 1'-CH₂), 4.01 (2H, s, 9'-CH₂), 4.55 (2H, s, CH₂OTBS), 5.52 (1H, t, $J=6.8$ Hz, 7'-H), 5.77 (1H, s, 4-H) ; ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.2 (2), 9.9, 14.1, 18.4, 25.9 (3), 27.9 (3), 28.9 (2), 29.0, 52.6, 56.0, 108.1, 117.5, 131.1, 131.5, 147.3, 155.0 ; MS (EI): 398 (M⁺); HRMS (EI) calcd for C₂₂H₄₀ClO₂Si+H : 399.2486. Found ; 399.2467.



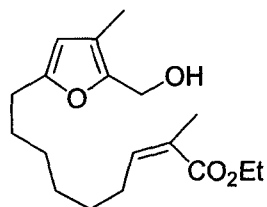
5-[(7' *E*)-9'-Chloro-8'-methyl-7'-nonenyl]-2-hydroxymethyl-3-methylfuran
***E*-90.**

化合物 ***E*-89** (396.5 mg, 0.99 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、0 °C にて TBAF (1 M in THF, 1.15 ml, 1.09 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌する。飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (8 : 2, v/v) 流分により化合物 ***E*-90** (277.9 mg, 98 %) を無色油状物として得。IR ν max 3350 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.28-1.42 (6H, m, 3×CH₂), 1.61 (2H, quintet, $J=7.6$ Hz, 2'-CH₂), 1.72 (3H, s, 8'-CCH₃), 1.99 (3H, s, 3-CCH₃), 2.03 (2H, q, $J=6.9$ Hz, 6'-CH₂), 2.54 (2H, t, $J=7.6$ Hz, 1'-CH₂), 4.02 (2H, s, 9'-CH₂), 4.51 (2H, s, CH₂OH), 5.52 (1H, t, $J=7.3$ Hz, 7'-H), 5.81 (1H, s, 4-H); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 9.7, 14.0, 27.8, 27.9 (2), 28.8, 28.9, 29.0, 52.5, 55.2, 108.2, 118.2, 131.0, 131.5, 147.3, 155.5 ; MS (EI): 284 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₆H₂₅ClO₂ : 284.1543. Found ; 284.1546.



(5*E*)-5,15-Dimethyl-3,16-dioxabecyclo[11.2.1]hexadeca-1(15),5,13-triene
E-91.

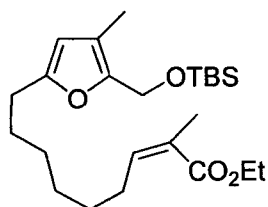
18-Crown-6 (1.65 g, 6.43 mmol) を無水 benzene (93 ml) に溶解し、60 % NaH (250 mg, 6.25 mmol) を 0 °C にて加える。次いで Ar 気流下加熱還流にて化合物 *E*-90 (252.5 mg, 0.89 mmol) を無水 benzene (40 ml) に溶解した溶液を 4 時間かけてゆっくり滴下し、同温にて 30 分間攪拌する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生じた無機塩を濾過し、Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-Et₂O (98 : 2, v/v) 流分より化合物 *E*-91 (202.7 mg, 92 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1070 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) δ 1.22-1.27 (4H, m, 2×CH₂), 1.37-1.44 (2H, m, CH₂), 1.47 (3H, br s, 5-CCH₃), 1.58-1.65 (2H, m, 11-CH₂), 1.97 (2H, q, *J*=5.8 Hz, 7-CH₂), 2.01 (3H, s, 15-CCH₃), 2.58 (2H, t, *J*=6.1 Hz, 12-CH₂), 3.91 (2H, br s, 4-CH₂), 4.44 (2H, s, 2-CH₂), 5.24 (1H, dt, *J*=1.5 and 7.0 Hz, 6-H), 5.78 (1H, s, 14-H); ¹³C-NMR (CDCl₃; 125 MHz) δ 9.9, 13.6, 26.4, 26.7, 26.8, 27.0, 27.1, 27.2, 63.4, 75.8, 108.7, 119.5, 125.8, 132.7, 145.7, 155.0; MS (EI): 248 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₆H₂₄O₂: 248.1776. Found; 248.1774.



5-[(7*Z*)-8'-Ethoxycarbonyl-7'-nonenyl]-2-*tert*-butyldimethylsiloxymethyl-3-methylfuran *Z*-86.

(PhO)₂P(O)CH(CH₃)CO₂Et (4.78 g, 0.01 mmol) を無水 THF (68 ml) に溶解し、0 °C にて 60 % NaH (690 mg, 0.03 mmol) を加え、15 分間攪拌する。-78 °C にて化合物 85 (2.91 g, 0.01 mmol) を無水 THF (12 ml) に溶かした溶液を加え、1 時間攪拌し、さらに 2 時間かけて 0 °C まで昇温する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、EtOAc で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナ

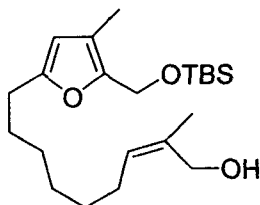
トリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (8 : 2, v/v) 流分により化合物 **Z86** (2.54 g, 69 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1715 and 3420 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.20-1.42 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 1.60 (2H, quintet, $J=7.4$ Hz, $2'\text{-CH}_2$), 1.88 (3H, s, 3-CH_3), 1.98 (3H, d, $J=1.6$ Hz, $9'\text{-CH}_3$), 2.14-2.29 (1H, br s, OH), 2.43 (2H, q, $J=7.4$ Hz, $6'\text{-CH}_2$), 2.54 (2H, t, $J=7.3$ Hz, $1'\text{-CH}_2$), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.50 (2H, s, CH_2OH), 5.79 (1H, s, 4-CH), 5.91 (1H, qt, $J=1.5$ and 7.4 Hz, $7'\text{-CH}$); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ 9.6, 14.1, 20.5, 27.7, 27.8, 28.8, 28.9, 29.2, 29.4, 55.0, 59.9, 108.1, 118.0, 127.0, 142.9, 147.3, 155.4, 168.1; MS (EI): 307 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4$: 307.1909. Found; 307.1891



5-[(7'*Z*)-8'-Ethoxycarbonyl-7'-nonenyl]-2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-3-methylfuran **Z87**.

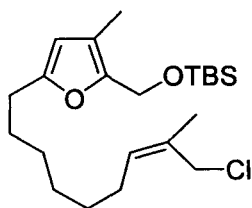
化合物 **Z86** (2.10 g, 7.5 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (147 ml) に溶解し、Ar 気流下 -78°C にて γ -collidine (3.1 ml, 22.5 mmol)、TBSOTf (2.6 ml, 11.2 mmol) を加える。同温にて 30 分間攪拌する。次いで反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、室温まで昇温する。Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和硫酸水素カリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **Z87** (2.74 g, 87 %) を *Z* : *E* = 10 : 1 の混合物で無色油状物として得。IR ν_{max} 1070 and 1720 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.04 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26-1.44 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 1.59 (2H, quintet, $J=7.3$ Hz, $2'\text{-CH}_2$), 1.87 (3H, d,

$J=1.5$ Hz, 9'-CH₃), 1.96 (3H, s, 3-CH₃), 2.42 (2H, q, $J=7.4$ Hz, 6'-CH₂), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz, 1'-CH₂), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.54 (2H, s, CH₂OTBS), 5.75 (1H, s, 4-CH), 5.90 (1H, qt, $J=1.5$ and 7.4 Hz, 7'-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.2 (2), 9.9, 14.3, 18.4, 20.6, 25.9 (3), 27.9 (2), 29.0, 29.1, 29.3, 29.5, 56.0, 60.0, 108.1, 117.5, 127.1, 143.0, 147.3, 155.0, 168.2; MS (EI): 422 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₄H₄₂O₄Si : 422.2852. Found ; 422.2859.



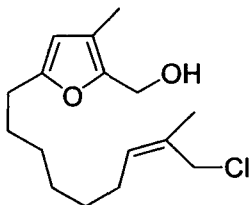
2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-[(7*Z*)-9'-hydroxy-8'-methyl-7'-nonenyl]-3-methylfuran *Z*-88.

化合物 *Z*-87 (1.21 g, 2.86 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (12 ml) に溶解し、Ar 気流下 -78 °Cにて DIBAL (0.93 M hexane solution) (6.8 ml, 6.3 mmol) を滴下する。同温にて 1 時間攪拌する。次いで同温にて反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、室温にて 2 時間攪拌する。生じた無機物を濾過し、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (8 : 2, v/v) 流分により化合物 *Z*-88 (960.2 mg, 88 %) を *Z* : *E* = 10 : 1 の混合物で無色油状物として得。IR ν_{\max} 3340 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.05 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.20-1.40 (7H, m, 3×CH₂ and OH), 1.58 (2H, quintet, $J=7.4$ Hz, 2'-CH₂), 1.78 (3H, s, 8'-CCH₃), 1.96 (3H, s, 3-CCH₃), 2.02 (2H, q, $J=6.6$ Hz, 6'-CH₂), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz, 1'-CH₂), 4.10 (2H, s, 9'-CH₂), 4.54 (2H, s, CH₂OTBS), 5.28 (1H, qt, $J=1.2$ and 7.4 Hz, 7'-CH), 5.76 (1H, s, 4-CH) ; ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.2 (2), 9.9, 18.5, 21.2, 25.9 (3), 27.5, 27.9 (2), 28.9, 29.0, 29.9, 56.0, 61.6, 108.1, 117.5, 128.7, 134.1, 147.3, 155.0; MS (EI): 380 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₂H₄₀O₃Si : 380.2747. Found ; 380.2767.



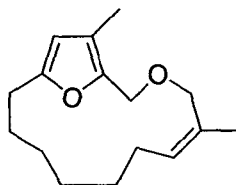
2-*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl-5-[(7*Z*)-9'-chloro-8'-methyl-7'-nonenyl]-3-methylfuran **Z-89**.

LiCl (276.3 mg, 2.6 mmol) を無水 DMF (20 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて化合物 **Z-88** (1.0 g, 2.6 mmol) 及び無水 2,6-lutidine (0.84 ml, 6.6 mol) を加え、同温にて 10 分間攪拌する。さらにその混合溶液中に -5 °C にて MsCl (0.84 ml, 7.2 mmol) を滴下し、同温にて 5 時間攪拌する。水を加え、Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液-水 (1 : 1) (×3)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **Z-89** (990.2 mg, 94 %) を *Z* : *E* = 10 : 1 の混合物で無色油状物として得。IR ν_{\max} 1000 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.05 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.25-1.40 (6H, m, 3×CH₂), 1.60 (2H, quintet, *J*=7.4 Hz, 2'-CH₂), 1.81 (3H, d, *J*=1.3 Hz, 8'-CCH₃), 1.97 (3H, s, 3-CCH₃), 2.05 (2H, q, *J*=7.5 Hz, 6'-CH₂), 2.53 (2H, t, *J*=7.4 Hz, 1'-CH₂), 4.05 (2H, s, 9'-CH₂), 4.55 (2H, s, CH₂OTBS), 5.37 (1H, qt, *J*=1.3 and 7.5 Hz, 7'-CH), 5.76 (1H, s, 4-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.2 (2), 9.9, 18.5, 21.5, 25.9 (3), 27.8, 27.9 (2), 28.9, 29.0, 29.4, 43.7, 56.0, 108.1, 117.5, 131.1, 131.4, 147.3, 155.0; MS (CI): 399 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₂₂H₄₀ClO₂Si+H : 399.2486. Found ; 399.2503.



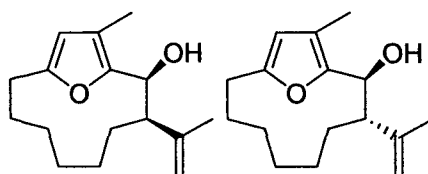
5-[(7*Z*)-9'-chloro-8'-methyl-7'-nonenyl]-2-hydroxymethyl-3-methylfuran **Z-90**.

化合物 **Z-89** (990.2 mg, 2.5 mmol) を THF (8.8 ml) に溶解し、0 °C にて TBAF (1 M THF solution) (2.7 ml, 2.7 mmol) を加え、室温にて 3 時間半撹拌する。飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (9 : 1, v/v) 流分により化合物 **Z-90** (655.4 mg, 93 %) を *Z* : *E* = 10 : 1 の混合物で無色油状物として得。IR ν_{\max} 3340 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.23-1.42 (6H, m, 3×CH₂), 1.60 (2H, quintet, *J*=7.4 Hz, 2'-CH₂), 1.82 (1H, br s, OH), 1.82 (3H, d, *J*=1.0 Hz, 8'-CCH₃), 1.99 (3H, s, 3-CH₃), 1.99-2.12 (2H, m, 6'-CH₂), 2.55 (2H, t, *J*=7.4 Hz, 1'-CH₂), 4.06 (2H, s, 9'-CH₂), 4.51 (2H, s, CH₂OH), 5.37 (1H, dt, *J*=1.2 and 7.4 Hz, 7'-CH), 5.81 (1H, s, 4-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 9.7, 21.5, 27.7, 27.8, 27.9, 28.9, 29.4, 43.7, 55.2, 108.2, 118.3, 131.1, 131.3, 131.4, 147.3, 155.6; MS (CI): 283 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₁₆H₁₆ClO₂+H : 283.1465. Found ; 283.1472.



(5~~Z~~)-5,15-Dimethyl-3,16-dioxabicyclo[11.2.1]hexadeca-1(15),5,13-triene **Z-91**. 18-Crown-6 (4.3 g, 16.3 mmol) を無水 benzene (221 ml) に溶解し、60 % NaH (670.2 mg, 16.8 mmol) を 0 °C にて加える。Ar 気流下 10 分間加熱還流を行う。次いで同温にて化合物 **Z-90** (655.4 mg, 2.3 mmol) を無水 benzene (95 ml) に溶解した溶液を 4 時間かけてゆっくり滴下し、同温にて 30 分間撹拌する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生じた無機塩を濾過し、Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-Et₂O (97 : 3, v/v) 流分より化合物 **Z-91** (461.8 mg, 81 %) を *Z* : *E* = 10 : 1 の混合物で黄色油状物として得。IR ν_{\max} 1060 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) δ 1.15-1.30 (6H, m, 3×CH₂), 1.65-1.70 (4H, m, 7- and 11-CH₂), 1.79 (3H, d, *J*=1.2 Hz, 5-CCH₃), 1.99 (3H, s,

15-CCH₃), 2.57 (2H, t, $J=5.8$ Hz, 12-CH₂), 3.76 (2H, s, 4-CH₂), 4.41 (2H, s, 2-CH₂), 5.33 (1H, dt, $J=1.2$ and 7.6 Hz, 6-CH), 5.83 (1H, s, 14-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃: 125 MHz) δ 9.8, 22.3, 24.7, 24.9, 26.2, 27.0, 27.2, 27.7, 61.4, 65.7, 109.6, 119.8, 130.1, 131.9, 145.3, 154.8; MS (EI): 248 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₆H₂₄O₂: 248.1776. Found; 248.1768.



(2*S**,3*R**)-3-Isopropenyl-12-methyl-13-oxabicyclo[8.2.1]trideca-1(12),10-dien-2-ol **syn-92** and (2*S**,3*S**)-3-Isopropenyl-12-methyl-13-oxabicyclo[8.2.1]trideca-1(12),10-dien-2-ol **anti-92**.

化合物 **E-91** (48.7 mg, 0.2 mmol) を無水 THF (1 ml) に溶解し、Ar 気流下 -78 °Cにて *sec*-BuLi (1M cyclohexane solution) (0.61 ml, 0.61 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて 1 時間攪拌する。次いで反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を留去して得られる残留物を EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-Et₂O (95:5, v/v) 流分により先ず化合物 **syn-92** (2 mg, 4.1 %) を無色油状物として得。IR ν max 3440 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.48-0.78 (2H, m, CH₂), 1.04-1.38 (4H, m, 2×CH₂), 1.50-1.75 (2H, m, CH₂), 1.88 (3H, s, C=CCH₃), 1.97 (1H, s, 12-CCH₃), 1.97-2.06 (2H, m, CH₂), 2.11 (1H, s, OH), 2.27 (1H, sextet, $J=5.8$ Hz, 3-CH), 2.44-2.66 (2H, m, CH₂), 4.79 (1H, d, $J=1.5$ Hz, 2-CH), 4.91 (2H, d, $J=5.8$ Hz, =CH₂), 5.83 (1H, s, 11-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃: 67.8 MHz) δ 9.6, 22.7, 24.0, 24.4, 27.2, 27.9, 28.0, 30.1, 54.3, 65.5, 107.8, 111.4, 115.9, 148.2, 149.1, 156.1; MS (EI): 248 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₆H₂₄O₂: 248.1776. Found; 248.1765.

続いて同流分より **anti-92** (34.7 mg, 71.3 %) を無色油状物として得。IR ν max 3450 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.70-1.25 (6H, m, CH₂×3),

1.58-1.80 (4 H, m, 2×CH₂), 1.80 (3H, s, C=CCH₃), 1.97 (1H, br s, OH), 2.05 (1H, s, 12-CH₃), 2.55-2.78 (3H, m, 3-CH and 9-CH₂), 4.48 (1H, d, *J*=10.5 Hz, 2-CH), 4.96 (2H, d, *J*=5.2 Hz, =CH₂), 5.83 (1H, s, 11-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃: 67.8 MHz) δ 9.7, 18.0, 23.5, 25.4, 25.5, 25.6, 27.6, 52.3, 66.1, 109.1, 114.6, 119.9, 146.4, 146.7, 154.8; MS (EI): 248 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₆H₂₄O₂: 248.1776. Found ; 248.1792.

不斉 Wittig 転位反応

化合物 **E-91** (51.4 mg, 0.2 mmol) 及びビスオキサゾリン **94** (88.2 mg, 0.3 mmol) を無水 *n*-hexane (10 ml) に溶解し、Ar 気流下・78 °Cにて *t*BuLi (1.5 M hexane solution) (0.88 ml, 1.32 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて1時間攪拌する。次いで反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を留去して得られる残留物を EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-Et₂O (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **anti-92** (15.8 mg, 32 %) を無色油状物として得。**anti-92** の光学純度は、CHIRALCEL AD カラム (Daicel Chemical Industries, Ltd.) を用いた高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

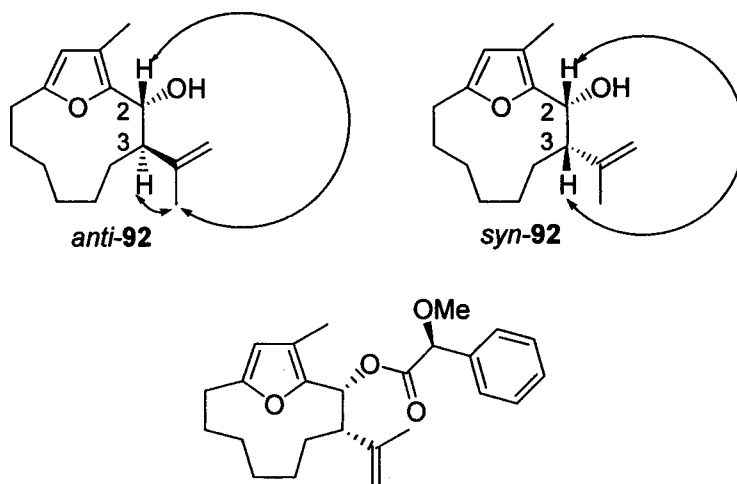
anti-92 : [α]_D²⁶ +44.3 ° (c 0.34, CHCl₃); 61 %ee [*n*-hexane : *i*PrOH (95 : 5, v / v)], NMR および IR スペクトルは、ラセミ体である **anti-92** と完全に一致した。

化合物 **Z-91** (49.6 mg, 0.2 mmol) 及びビスオキサゾリン **96** (96.6 mg, 0.3 mmol) を無水 *n*-hexane (1 ml) に溶解し、Ar 気流下・78 °Cにて *t*BuLi (1.5 M hexane solution) (0.88 ml, 1.32 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて1時間攪拌する。次いで反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を留去して得られる残留物を EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-Et₂O (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **anti-92** (9.4 mg, 19 %) を無色油状物として得。**syn-92** の光学純度 CHIRALCEL AD カラム (Daicel Chemical Industries, Ltd.) を用いた

高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

syn-92 : $[\alpha]_D^{26} +28.4^\circ$ (c 0.03, CH₃Cl); 93 %ee [*n*-hexane : *i*-PrOH (95 : 5, v / v)], NMR および IR スペクトルは、ラセミ体である *syn*-92 と完全に一致した。

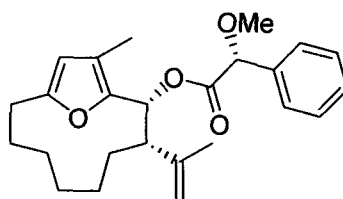
2D NOESY spectra of *anti*- and *syn*-92 show the correlations between H-2 and H-3 as follows.



(2*R'*,2*R*,3*S*)-3-Isopropenyl-2-[2'-methoxyphenylacetoxy]-12-methyl-13-oxabicyclo[8.2.1]trideca-1(12),10-diene

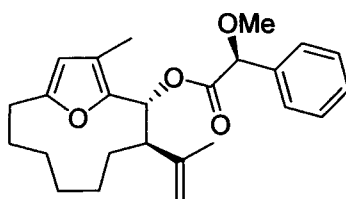
syn-92 (5.5 mg, 0.02 mmol) を CH₂Cl₂ (2 ml) に溶解し、0 °C にて (*R*)-2-methoxyphenylacetic acid [(*R*)-MPA] (18.4 mg, 0.1 mmol)、ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSC) (34 mg, 0.2 mmol) 及び DMAP (13.5 mg, 0.1 mmol) を加える。室温にて 1 時間攪拌した後、反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-NEt₃ (95:5, v/v) 流分により (*R*)-MPA ester (7.8 mg, 89%) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) δ 0.50-0.68 (1H, m, 7-CHH), 1.04-1.15 (1H, m, 8-CHH), 1.18-1.30 (2H, m, 5-CH₂), 1.54 (2H, dt, $J=7.0$ and 11.9 Hz, 6-CH₂), 1.38 (1H, ddd, $J=4.6$, 10.4 and 14.0 Hz, 4-CHH), 1.62-1.77 (1H, m, 7-CHH), 1.72 (3H, s, 3'-CH₃), 1.88-1.94 (1H, m, 8-CHH), 1.93 (3H, s, 12-CCH₃), 2.04 (1H, dt, $J=1.2$ and 4.6

Hz, 3-CH), 2.29 (1H, dt, $J=4.0$ and 14.3 Hz, 9-CH \dot{H}), 2.38 (1H, ddd, $J=4.6$, 10.4 and 14.0 Hz, 4CH \dot{H}), 2.50 (1H, dt, $J=4.0$ and 14.3 Hz, 9-CH \dot{H}), 3.44 (3H, s, OCH $_3$), 4.69 (1H, s, 1'-CH \dot{H}), 4.71 (1H, s, 1'-CH \dot{H}), 4.79 (1H, s, 2''-CH), 5.66 (1H, s, 11-CH), 5.78 (1H, d, $J=1.2$ Hz, 2-CH), 7.24-7.47 (5H, m, Ar); ^{13}C -NMR (CDCl $_3$; 125 MHz) δ 9.4, 21.5, 24.3, 25.1, 27.2, 27.5, 27.7, 29.0, 52.2, 57.5, 69.3, 82.4, 107.5, 111.2, 117.3, 127.1, 128.2 (2), 128.3 (2), 136.3, 145.7, 147.7, 155.6, 170.1; MS (EI): 396 (M^+); HRMS (EI): calcd for C $_{25}$ H $_{32}$ O $_4$: 396.2300. Found: 396.2319.



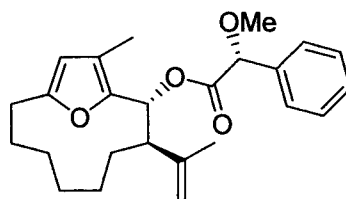
(2*S'*,2*R*,3*S*)-3-Isopropenyl-2-[2'-methoxyphenylacetoxyl]-12-methyl-13-oxabicyclo[8.2.1]trideca-1(12),10-diene

エステル化は **syn-92** と同様に CH $_2$ Cl $_2$ に溶解し、(*S*)-MPA、WSC 及び DMAP により (*S*)-MPA ester (91%) を無色油状物として得。IR ν max 1750 cm $^{-1}$; ^1H -NMR (CDCl $_3$; 500 MHz) δ 0.82-1.01 (2H, m, 4-CH \dot{H} and 6-CH \dot{H}), 1.10-1.45 (1H, m, 8-CH \dot{H}), 1.18-1.30 (2H, m, 5-CH $_2$), 1.54 (1H, dt, $J=7.0$ and 11.9 Hz, 6-CH $_2$), 1.38 (1H, ddd, $J=4.6$, 10.4 and 14.0 Hz, 4-CH \dot{H}), 1.62-1.77 (1H, m, 7-CH \dot{H}), 1.72 (3H, s, 3'-CH $_3$), 1.88-1.94 (1H, m, 8-CH \dot{H}), 1.93 (3H, s, 12-CCH $_3$), 2.04 (1H, dt, $J=1.2$ and 4.6 Hz, 3-CH), 2.29 (1H, dt, $J=4.0$ and 14.3 Hz, 9-CH \dot{H}), 2.38 (1H, ddd, $J=4.6$, 10.4 and 14.0 Hz, 4-CH \dot{H}), 2.50 (1H, dt, $J=4.0$ and 14.3 Hz, 9-CH \dot{H}), 3.44 (3H, s, OCH $_3$), 4.69 (1H, s, 1'-CH \dot{H}), 4.71 (1H, s, 1'-CH \dot{H}), 4.79 (1H, s, 2''-CH), 5.66 (1H, s, 11-CH), 5.78 (1H, d, $J=1.2$ Hz, 2-CH), 7.25-8.0 (5H, m, Ar); ^{13}C -NMR (CDCl $_3$; 125 MHz) δ 9.4, 21.5, 24.3, 25.1, 27.2, 27.5, 27.7, 29.0, 52.2, 57.5, 69.3, 82.4, 107.5, 111.2, 117.3, 127.1, 128.2 (2), 128.3 (2), 136.3, 145.7, 147.7, 155.6, 170.1; MS (EI): 396 (M^+); HRMS (EI): calcd for C $_{25}$ H $_{32}$ O $_4$: 396.2300. Found: 396.2319.



(2*R'*,2*R*,3*R*)-3-Isopropenyl-2-[2'-methoxyphenylacetoxyl]-12-methyl-13-oxabicyclo[8.2.1]trideca-1(12),10-diene

エステル化は *syn*-**92** と同様に *anti*-**92** を CH₂Cl₂ に溶解し、(*R*)-MPA、WSC 及び DMAP により (*R*)-MPA ester (73%) を無色油状物として得。IR ν max 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) δ 1.05-1.20 (4H, m, 4-CH₂, 5-CH₂), 1.25-1.40 (2H, m, 7-CH₂), 1.50-1.75 (4H, m, 6-CH₂, 8-CH₂), 1.60 (3H, s, 3-CH₃), 1.75-1.88 (1H, m, 5-CH₂), 1.95 (3H, s, 12-CCH₃), 2.59 (1H, m, 9-CH₂), 2.69 (1H, m, 9-CH₂), 3.00 (1H, ddd, $J=2.7, 6.4$ and 11.3 Hz, 3-CH), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.71 (1H, s, 2'-CH), 4.73 (1H, s, 1'-CH₂), 4.85 (1H, s, 1'-CH₂), 5.76 (1H, s, 11-CH), 5.78 (1H, d, $J=11.3$ Hz, 2-CH), 7.13-7.41 (5H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃; 125 MHz) δ 9.5, 18.4, 23.2, 23.3, 25.2, 25.4 (2), 27.1, 48.5, 57.3, 68.8, 82.9, 109.2, 113.3, 121.9, 127.2 (2), 128.3 (3), 136.1, 143.9, 145.4, 155.3, 170.2; MS (EI): 396 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₅H₃₂O₄: 396.2300. Found; 396.2294.

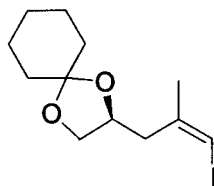


(2*S'*,2*R*,3*R*)-3-Isopropenyl-2-[2'-methoxyphenylacetoxyl]-12-methyl-13-oxabicyclo[8.2.1]trideca-1(12),10-diene

エステル化は *syn*-**92** と同様に *anti*-**92** を CH₂Cl₂ に溶解し、(*S*)-MPA、WSC 及び DMAP により (*S*)-MPA ester (54 %) を無色油状物として得。IR ν max 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) δ 0.58-0.69 (1H, m, 6-CH₂), 0.80-0.88 (1H, m, 4-CH₂), 0.89-1.00 (1H, m, 5-CH₂), 1.00-1.09 (1H, m, 4-CH₂), 1.10-1.20 (2H, m, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.24 (3H, s, 3'-CH₃), 1.28-1.39 (1H, m, 5-CH₂), 1.55-1.74 (2H, m, 8-CH₂), 1.75-1.84 (1H, m, 7-CH₂), 2.09 (3H, s,

12-CCH₃), 2.65 (1H, ddd, $J=4.3, 7.0$ and 15.0 Hz, 9-CH \dot{H}), 2.75 (1H, ddd, $J=6.7, 9.2$ and 15.0 Hz, 9-CH \dot{H}), 2.91 (1H, ddd, $J=2.4, 6.7$ and 11.5 Hz, 3-CH), 3.33 (3H, s, OCH₃), 4.34 (1H, s, 1'-CH \dot{H}), 4.57 (1H, s, 1'-CH \dot{H}), 4.69 (1H, s, 2''-CH), 5.65 (1H, d, $J=11.5$ Hz, 2-CH), 5.84 (1H, s, 11-CH), 7.30-7.42 (5H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃: 125 MHz) δ 9.8, 17.9, 22.8, 23.4, 25.1, 25.2, 25.5, 27.1, 48.1, 57.1, 68.5, 82.2, 109.5, 113.2, 122.6, 127.4 (2), 128.3 (2), 128.5, 136.3, 144.1, 144.7, 155.4, 170.1; MS (EI): 396 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₅H₃₂O₄: 396.2300. Found; 396.2294.

第三節 第三章の実験



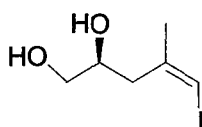
(2*S*)-(4*Z*)-*O*-(Hexylidene)-5-iodo-4-methyl-4-penten-1,2-diol **Z-96**.

Ph₃PCH₂I₂ (89.7 g, 0.15 mol) 及び LiBr (2.36 g, 26 mmol) を無水 THF (32 ml) に溶解し、Ar 気流下 0 °Cにて LiHMDS (1.0 M THF solution) (179.2 ml, 0.18 mol) をゆっくり滴下し、室温にて 30 分間攪拌する。-30 °Cにて無水 HMPA (45.0 ml) を無水 THF (40.0 ml) に溶かした溶液を滴下し、同温にて 15 分間攪拌する。続いて、同温にて化合物 **95** (11.2 g, 0.06 mol) を無水 THF に溶かした溶液をゆっくり滴下し、同温にて 1 時間半攪拌する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生じた無機物をろ過する。CH₂Cl₂-Et₂O (1 : 1) で抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液・水 (1 : 1)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **Z-96** (8.92 g, 49 %) を無色油状物として得。

[α]_D²² -23.4 ° (*c* 1.126, CHCl₃); IR ν max 1100 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.28-1.49 (2H, br s, 4'-CH₂), 1.50-1.70 (8H, m, 4×CH₂), 1.98 (3H, d, *J*=1.5 Hz, 4-CCH₃), 2.44 (1H, dd, *J*=7.4 and 13.5 Hz, 3-CH*H*), 2.52 (1H, dd, *J*=5.8 and 13.5 Hz, 3-CH*H*), 3.63 (1H, dd, *J*=6.9 and 8.1 Hz, 1-CH*H*), 4.04 (1H, dd, *J*=5.9 and 8.1 Hz, 1-CH*H*), 4.26 (1H, dddd, *J*=5.8, 5.9, 6.9 and 7.1 Hz, 2-CH), 5.99 (1H, d, *J*=1.5 Hz, 5-CH) ; ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 23.8, 23.9, 24.6, 25.1, 35.1, 36.5, 42.5, 68.6, 73.8, 76.4, 109.5, 144.2; MS (EI): 322 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₁₂H₁₉O₂I : 322.0430. Found ; 322.0434.

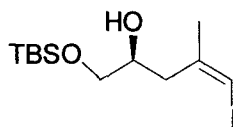
続いて同流分より **E-96** (8.23 g, 45 %) を無色油状物として得。[α]_D²⁴ -5.88 ° (*c* 1.131, CHCl₃); IR ν max 1100 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.25-1.65 (2H, br s, 4'-CH₂), 1.65-1.75 (8H, m, 4×CH₂), 1.88 (3H, d, *J*=1.2 Hz, 4-CCH₃), 2.38 (1H, dd, *J*=6.1 and 14.0 Hz, 3-CH*H*), 2.52 (1H, dd, *J*=6.6 and 14.0 Hz,

3-*CHH*), 3.53 (1H, dd, $J=6.6$ and 8.1 Hz, 1-*CHH*), 4.00 (1H, dd, $J=5.9$ and 8.1 Hz, 1-*CHH*), 4.20 (1H, ddt, $J=5.9$, 6.1 and 6.6 Hz, 2-CH), 6.00 (1H, t, $J=1.2$ Hz, 5-CH) ; ^{13}C -NMR (CDCl_3 : 67.8 MHz) δ 23.7, 23.9, 24.4, 25.0, 35.0, 36.6, 43.5, 68.5, 73.5, 77.2, 109.6, 144.2; MS (EI): 322 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{I}$: 322.0430. Found ; 322.0438.



(2*S*)-(4*Z*)-5-Iodo-4-methyl-4-pentene-1,2-diol **97**.

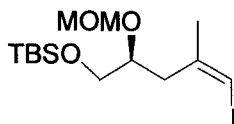
化合物 **Z96** (4.45 g, 13.8 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、0 °Cにて 0.5 M HCl 水溶液 (74 ml) を加える。12 時間加熱還流する。次いで反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、溶媒を留去して得られる残留物を $n\text{-BuOH} \cdot \text{CHCl}_3$ (3 : 7) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 -MeOH (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **97** (3.23 g, 97 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -0.11^\circ$ (c 1.01, CHCl_3); IR ν_{max} 3360 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 1.98 (3H, d, $J=1.3$ Hz, 4- CCH_3), 2.10-2.30 (1H, br s, OH), 2.25-2.40 (1H, br s, OH), 2.37 (1H, dd, $J=5.4$ and 8.0 Hz, 3-*CHH*), 2.51 (1H, dd, $J=8.0$ and 13.5 Hz, 3-*CHH*), 3.54 (1H, m, 1-*CHH*), 3.68 (1H, m, 1-*CHH*), 3.96 (1H, m, 2-CH), 6.04 (1H, q, $J=1.3$ Hz, 5-CH) ; ^{13}C -NMR (CDCl_3 : 67.8 MHz) δ 24.5, 42.0, 66.2, 70.5, 76.9, 144.3; MS (EI): 242 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{I}$: 241.9804. Found ; 241.9802.



(2*S*)-(4*Z*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-iodo-4-methyl-4-penten-2-ol **98**.

化合物 **97** (2.30 g, 9.5 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、0 °Cにて DMAP (123 mg, 1.0 mmol)、 Et_3N (3 ml, 21.5 mmol) 及び TBSCl (2.24 g, 14.9 mmol)

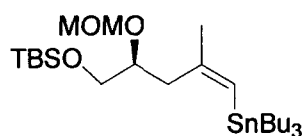
を加える。同温にて 15 分間攪拌した後、室温にて 12 時間攪拌する。次いで反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、Et₂O·CH₂Cl₂ (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane·EtOAc (99 : 1, v/v) 流分により化合物 98 (3.11 g, 92 %) を無色油状物として得。[α]_D²³ -11.5 ° (*c* 1.003, CHCl₃); IR ν max 1120 and 3450 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.08 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.90 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.96 (3H, d, *J*=1.3 Hz, 4-CCH₃), 2.32 (1H, dd, *J*=5.1 and 13.5 Hz, 3-CH*H*), 2.43 (1H, dd, *J*=7.9 and 13.5 Hz, 3-CH*H*), 3.47 (1H, dd, *J*=6.8 and 10.1 Hz 1-CH*H*), 3.66 (1H, dd, *J*=3.6 and 10.1 Hz, 1-CH*H*), 3.86 (1H, dddd, *J*=3.6, 5.1, 6.8 and 7.9 Hz, 2-CH), 5.97 (1H, q, *J*=1.3 Hz, 5-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.4 (2), 18.3, 24.2, 25.9 (3), 41.9, 66.8, 70.4, 76.4, 144.8; MS (CI): 357 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₁₂H₂₅O₂SiI+H: 357.0747. Found; 357.0732.



(2*S*)-(4*Z*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-iodo-2-(methoxymethoxy)-4-methyl-4-pentene 99.

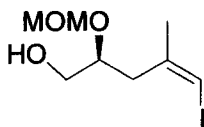
化合物 98 (2.66 g, 7.5 mmol) を CH₂Cl₂ (30 ml) に溶解し、0 °Cにて Bu₄NI (1.0 g, 2.7 mmol)、ⁱPr₂NEt (36.6 ml, 0.21 mol) 及び MOMCl (7.6 ml, 95.7 mmol) を加える。同温にて 15 分間攪拌した後、室温にて 21 時間攪拌する。次いで反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、Et₂O·CH₂Cl₂ (1 : 1) で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液・水 (1 : 1)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane·EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 99 (2.82 g, 95 %) を無色油状物として得。[α]_D²³ -18.5 ° (*c* 1.01, CHCl₃); IR ν max 1040 and 1100 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.96 (3H, d, *J*=1.2 Hz, 4-CCH₃),

2.44 (2H, d, $J=6.6$ Hz, 3-CH₂), 3.35 (3H, s, CH₃O), 3.59 (1H, dd, $J=5.1$ and 10.5 Hz 1-CHH), 3.65 (1H, dd, $J=5.8$ and 10.5 Hz, 1-CHH), 3.85 (1H, ddt, $J=5.1$, 5.8 and 6.6 Hz, 2-CH), 4.63 (1H, d, $J=6.8$ Hz, CH₃OCHHO), 4.74 (1H, d, $J=6.8$ Hz, CH₃OCHHO), 5.96 (1H, q, $J=1.2$ Hz, 5-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.4 (2), 18.3, 24.6, 25.9 (3), 41.1, 55.5, 65.8, 76.2, 76.3, 96.1, 145.0; MS (CI): 401 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₁₄H₂₉O₃SiH: 401.1009. Found; 401.1024.



(2*S*)-(4*Z*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-(methoxymethoxy)-4-methyl-5-(tributylstannyl)-4-pentene 100.

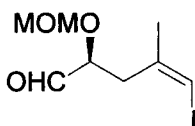
ビニルヨード 99 (4.03 g, 10.1 mmol) を無水 THF (40 ml) に溶解し、Ar 気流下-78 °Cにて *t*-BuLi (1.48 M pentane solution) (14.2 ml, 21.2 mmol) を滴下する。同温にて 30 分間攪拌した後、Bu₃SnCl (2.98 ml, 11.1 mmol) を加える。同温にて 30 分間攪拌後、室温まで昇温し、さらに 15 分間攪拌する。溶媒を留去して得られる残留物を *n*-hexane に溶解する。有機層を水で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留 (4 mmHg, 230 °C) により化合物 100 (4.25 g, 75 %) を無色油状物として得。[α]_D²³ -0.34 ° (*c* 1.012, CHCl₃); IR ν max 1040 and 1120 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.76-1.05 (15H, m, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₃Sn), 1.18-1.62 (12H, m, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₃Sn), 1.92 (3H, s, 4-CCH₃), 2.21 (2H, d, $J=6.6$ Hz, 3-CH₂), 3.33 (3H, s, CH₃O), 3.52 (1H, dd, $J=4.9$ and 10.5 Hz 1-CHH), 3.59 (1H, dd, $J=6.1$ and 10.5 Hz, 1-CHH), 3.81 (1H, ddt, $J=4.9$, 6.1 and 6.6 Hz, 2-CH), 4.60 (1H, d, $J=6.9$ Hz, CH₃OCHHO), 4.74 (1H, d, $J=6.9$ Hz, CH₃OCHHO), 5.52 (1H, s, 5-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.4, -5.3, 10.2 (3), 13.7 (3), 18.3, 25.9 (3), 26.3, 27.4 (3), 29.2 (3), 43.3, 55.3, 66.4, 76.2, 96.1, 126.1, 151.7; MS (CI): 565 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₂₆H₅₇O₃Si¹²⁰Sn+H: 565.3099. Found; 565.3109.



(2*S*)-(4*Z*)-5-Iodo-2-(methoxymethoxy)-4-methyl-4-penten-1-ol 101.

化合物 99 (2.67 g, 6.7 mmol) を THF (26 ml) に溶解し、0 °Cにて TBAF (1 M THF solution) (7.8 ml, 7.8 mmol) を加え、室温にて 35 時間半撹拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (9 : 1, v/v) 流分により化合物 101 (655.4 mg, 93 %) を無色油状物として得。

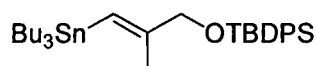
[α]_D²⁴ +21.2 ° (*c* 1.002, CHCl₃); IR ν max 3420 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.95 (3H, d, *J*=1.5 Hz, 4-CCH₃), 2.41 (1H, dd, *J*=6.4 and 13.7 Hz, 3-CHH), 2.51 (1H, dd, *J*=7.3 and 13.7 Hz, 3-CHH), 2.97 (1H, dd, *J*=4.4 and 8.4 Hz, OH), 3.43 (3H, s, CH₃O), 3.54 (1H, ddd, *J*=4.4, 6.8 and 12.0 Hz, 1-CHH), 3.64 (1H, ddd, *J*=2.8, 8.4 and 12.0 Hz, 1-CHH), 3.85 (1H, dddd, *J*=2.8, 6.4, 6.8 and 7.3 Hz, 2-CH), 4.70 (1H, d, *J*=6.9 Hz, CH₃OCHHO), 4.74 (1H, d, *J*=6.9 Hz, CH₃OCHHO), 6.01 (1H, q, *J*=1.5 Hz, 5-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 24.6, 40.6, 55.7, 65.2, 76.9, 79.5, 96.6, 144.2; MS (CI): 287 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₈H₁₅O₃I+H: 287.0144. Found; 287.0156.



(2*S*)-(4*Z*)-5-Iodo-2-(methoxymethoxy)-4-methyl-4-pentenal 102.

101 (1.75 g, 6.12 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (44.6 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて無水 Et₃N (8.7 ml, 62.4 mmol)、無水 DMSO (8.9 ml, 124.8 mmol) を加え、0 °Cにて SO₃-Pyr (3.90 g, 24.5 mmol) を加え、同温にて 4 時間撹拌する。その

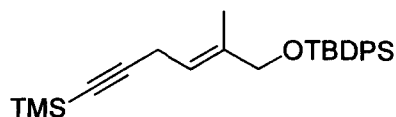
反応混合液に水を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane- Et₂O (9 : 1, v/v) 流分により化合物 **102** (1.32 g, 76 %) を無色油状物として得。[α]_D²⁴ -30.3 ° (*c* 1.01, CHCl₃); IR ν_{max} 1735 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.96 (3H, d, *J*=1.5 Hz, 4-CCH₃), 2.63 (2H, d, *J*=7.3 Hz, 3-CH₂), 3.41 (3H, s, CH₃O), 4.17 (1H, dt, *J*=1.8 and 7.3 Hz, 2-CH), 4.70 (1H, d, *J*=6.8 Hz, OCHHO), 4.73 (1H, d, *J*=6.8 Hz, OCHHO), 6.09 (1H, q, *J*=1.5 Hz, 5-CH), 9.69 (1H, d, *J*=1.8 Hz, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 24.5, 39.0, 56.0, 77.9, 80.2, 96.6, 142.7, 201.3; MS (EI): 284 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₈H₁₃O₃I : 283.9910. Found ; 283.9883.



(*E*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-1-tributylstannyl-2-methylpropene **103**.

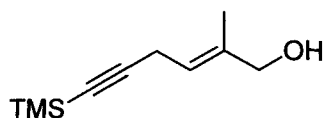
(*E*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-1-iodo-2-methylpropene (10.7 g, 24.5 mmol) を無水 THF (72.0 ml) に溶解し、Ar 気流下-78 °Cにて *t*BuLi (1.45 M in pentane solution) (35.4 ml, 53.1 mmol) をゆっくり滴下する。同温にて 30 分間攪拌し、同温にて Bu₃SnCl (7 ml, 25.8 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて 30 分間攪拌する。室温まで昇温し、12 時間攪拌する。溶媒を留去して得られる残留物を *n*-hexane に溶解し、有機層を水で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を減圧蒸留 (3 mmHg, 200 °C) により化合物 **103** (13.4 g, 91 %) を無色油状物として得。

IR ν_{max} 1115 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.87-0.95 (15H, m, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₃Sn), 1.08 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.30-1.39 (6H, m, CH₂), 1.43-1.61 (6H, m, CH₂), 1.69 (3H, s, 2-CCH₃), 4.13 (2H, s, 1-CH₂), 6.01 (1H, s, 3-CH), 7.32-7.46 (6H, m, Ar), 7.62-7.74 (4H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 10.1 (3), 13.7 (3), 19.3, 21.1, 26.8 (3), 27.3 (3), 29.2 (3), 69.2, 120.1, 127.6 (4), 129.5 (2), 133.9 (2), 135.5 (4), 152.2; MS (EI): 599 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₃₂H₅₃OSi¹²⁰Sn : 601.2911. Found ; 601.2911.



(2*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-methyl-6-trimethylsilyl-2-hexen-5-yne
104.

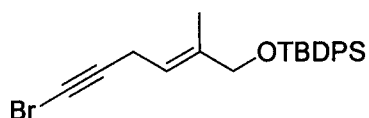
Stannane 103 (1.14 g, 1.91 mmol)、trimethylsilylpropargyl bromide (354.3 mg, 1.85 mmol) 及び Ph₃As (56.7 mg, 0.19 mmol) を無水 DMA (16.7 ml) に溶解し、Ar 気流下にて 110 °Cにて Pd₂(dba)₃ (84.7 mg, 0.09 mmol) を加え、110 °Cにて 30 分間攪拌する。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CH₂Cl₂-Et₂O (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液-水 (1 : 1) (×3)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-benzene (95 : 5, v/v) 流分により化合物 103 (524.4 mg, 67 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1100 and 2180 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.22 (9H, s, Si(CH₃)₃), 1.13 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.66 (3H, s, 2-CCH₃), 3.05 (2H, d, *J*=6.9 Hz, 4-CH₂), 4.12 (2H, s, 1-CH₂), 5.59 (1H, t, *J*=6.9 Hz, 3-CH), 7.34-7.52 (6H, m, Ar), 7.68-7.80 (4H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8MHz) δ 0.1 (3), 13.5 (3), 18.6, 19.3, 26.8 (3), 68.4, 84.0, 105.5, 118.8, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.7 (2), 135.5 (4), 136.1; MS (EI): 420 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₆H₃₆OSi₂ : 420.2305. Found ; 420.2296.



(2*E*)-2-Methyl-6-trimethylsilyl-2-hexen-5-yn-1-ol 105.

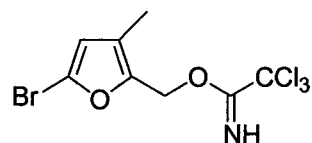
化合物 104 (4.34 g, 10.3 mmol) を CH₃CN (165 ml) に溶解し、0 °Cにて 50 % HF 水溶液 (0.83 ml, 20.6 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌する。反応混合液に 3 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、溶媒を留去する。EtOAc で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ により乾燥し、溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー

一に付し、*n*-hexane-EtOAc (8 : 2, v/v) 流分より化合物 105 (1.56 g, 83 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 2180 and 3340 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.11 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.63 (3H, d, $J=1.3$ Hz, 2- CCH_3), 1.84-2.10 (1H, br s, OH), 2.95 (2H, d, $J=6.8$ Hz, 4- CH_2), 3.97 (2H, s, 1- CH_2), 5.43 (1H, qt, $J=1.3$ and 6.8 Hz, 3-CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8MHz) δ 0.0 (3), 18.7, 68.0, 84.2, 105.0, 119.9, 136.8; MS (CI): 183 (M+1); HRMS (CI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{OSi}+\text{H}$: 183.1205. Found; 183.1229.



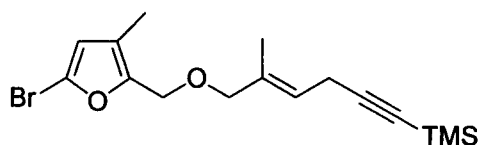
(2*E*)-6-Bromo-1-(*tert* butyldimethylsiloxy)-2-methyl-2-hexen-5-yne 106.

アルキン 105 (204.5 mg, 0.49 mmol) を無水 acetone (8 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて NBS (119.2 mg, 0.67 mmol) 及び AgNO_3 (41.5 mg, 0.5 mmol) を加える。同温にて 3 時間攪拌し、pyridine (1ml) を加える。溶媒を留去して得られる残留物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-benzene (9 : 1, v/v) 流分により化合物 106 (184.8 mg, 89 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1115 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 1.06 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 (3H, s, 2- CCH_3), 2.95 (2H, d, $J=6.9$ Hz, 4- CH_2), 4.04 (2H, s, 1- CH_2), 5.50 (1H, d, $J=6.9$ Hz, 3-CH), 7.32-7.47 (6H, m, Ar), 7.63-7.74 (4H, m, Ar); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8MHz) δ 0.1 (3), 13.5 (3), 18.6, 19.3, 26.8 (3), 68.4, 84.0, 105.5, 118.8, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.6 (2), 135.5 (4), 136.7; MS (EI): 426 (M+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{OSiBr}$: 426.1014. Found; 426.1013.



5-Bromo-2-(trichloroacetimidoxymethyl)-3-methylfuran 108.

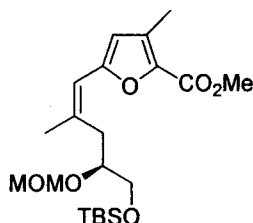
化合物 83 (9.13 g, 41.7 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解し、Ar 気流下 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて DIBAL (0.95 M in hexane, 100.4 ml, 95.4 mmol) を滴下する。同温にて 1 時間攪拌する。次いで同温にて反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌する。生じた無機物を濾過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物は不安定なため、完全に留去せず粗生成物を CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解する。 $0\text{ }^\circ\text{C}$ にて CCl_3CN (8.4 g, 54.2 mmol) を加え、DBU (1.3 ml, 8.3 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて 20 分間攪拌する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をアルミナを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane- Et_3N (95 : 5, v/v) 流分により化合物 108 (12.3 g, 82 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1660 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 2.07 (3H, s, 3- CCH_3), 5.20 (2H, s, 2- CH_2), 6.18 (1H, s, 4- CH_2), 8.41 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ 9.9, 60.7 91.2, 114.7, 122.5, 124.1, 146.7, 162.4; MS (EI): 333 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{Cl}_3\text{Br}$: 332.8725. Found; 332.8731.



(2*E*)-1-[5'-Bromo-3'-methyl-2'-furfuryloxy]-2-methyl-6-trimethylsilyl-2-hexen-6-yne 109.

イミデート 108 (1.34 g, 4.0 mmol) 及び アルコール 105 (364.3 mg, 2.0 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (17 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて PPTS (261.0 mg, 1.0 mmol) を無水 CH_2Cl_2 に溶解したものをゆっくり滴下し、同温にて 30 分間攪拌する。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane- $\text{Et}_2\text{O-Et}_3\text{N}$ (89 : 10 : 1, v/v) 流分により化合物

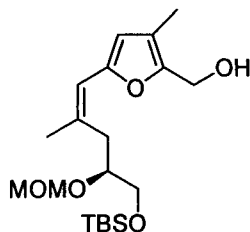
109 (558.8 mg, 76 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 2180 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.13 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.65 (3H, s, 2-C CH_3), 2.00 (3H, s, 3'- CH_2), 3.00 (2H, d, $J=6.8$ Hz, 4- CH_2), 4.30 (2H, s, 2'-C CH_2), 5.47 (1H, t, $J=6.8$ Hz, 3-CH), 6.12 (1H, s, 4'-CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ 0.0 (3), 9.9, 13.8, 18.8, 60.9, 75.2, 84.3, 104.9, 114.3, 121.3, 121.9, 122.7, 134.0, 149.6; MS (EI): 354 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{SiBr}$: 354.0650. Found ; 354.0659.



Methyl (1'*Z*)-5-[5'-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4'-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1'-pentenyl]-3-methylfuroate **111**.

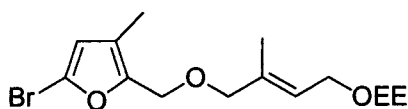
Stannane 100 (602.8 mg, 1.07 mmol) 及び bromide 83 (202.8 mg, 1.0 mmol) を無水 DMF (8 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて Pr_2NEt (0.26 ml, 1.49 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (55.1 mg, 47.7 μmol) を加え、110 $^\circ\text{C}$ にて3時間15分攪拌する。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 CH_2Cl_2 - Et_2O (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液-水 (1 : 1) ($\times 3$)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane- Et_2O - Et_3N (89.5 : 10 : 0.5, v/v) 流分により化合物 **111** (297.6 mg, 72 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +28.1^\circ$ (c 1.015, CHCl_3) ; IR ν_{\max} 1040, 1100 and 1710 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.97 (3H, d, $J=1.2$ Hz, 2'-C CH_3), 2.31 (3H, s, 3-C CH_3), 2.61 (2H, d, $J=6.8$ Hz, 3'- CH_2), 3.31 (3H, s, CH_3OCH_2), 3.62 (1H, dd, $J=5.1$ and 10.4 Hz, 5'- CHH), 3.70 (1H, dd, $J=5.3$ and 10.4 Hz, 5'- CHH), 3.84 (3H, s, CH_3O), 3.88 (1H, m, 4'-CH), 4.60 (1H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3OCHHO), 4.72 (1H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3OCHHO), 6.16 (1H, q, $J=1.2$ Hz, 1'-CH), 6.35 (1H, s, 4-CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -5.5, -5.4, 11.6, 18.3, 25.8, 25.9 (3), 36.4, 51.3, 55.4, 76.7, 96.1, 112.9, 116.0, 132.9, 137.8, 141.3,

154.7, 160.0; MS (EI): 412 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₁H₃₆O₆Si : 412.2281.
Found ; 412.2277.



(1'Z)-5-[5'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4'-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1'-pentenyl]-2-hydroxymethyl-3-methylfuran 112.

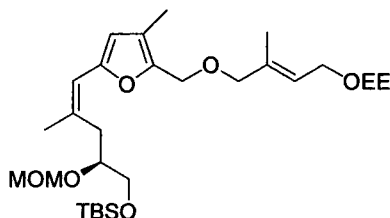
化合物 111 (100 mg, 0.24 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (3 ml) に溶解し、Ar 気流下 -78 °Cにて DIBAL (0.94 M in hexane, 0.57 ml, 0.53 mmol) を滴下する。同温にて 40 分間攪拌する。次いで同温にて反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、室温にて 2 時間攪拌する。生じた無機物を濾過し、CH₂Cl₂-Et₂O (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane -EtOAc-Et₃N (84.5 : 15 : 0.5, v/v) 流分により化合物 112 (84.8 mg, 91 %) を無色油状物として得。[α]_D²³ +30.47 ° (*c* 0.80, CHCl₃) ; IR ν max 1040, 1105 and 3440 cm⁻¹ ; ¹H-NMR (CDCl₃ ; 270 MHz) δ 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.91 (3H, s, 2'-CCH₃), 1.99 (3H, s, 3-CCH₃), 2.36 (1H, dd, *J*=7.3 and 13.0 Hz, 3'-CHH), 2.87 (1H, dd, *J*=7.3 and 13.0 Hz, 3'-CHH), 2.95-3.45 (1H, br s, OH), 3.36 (3H, s, CH₃OCH₂), 3.62 (2H, d, *J*=5.1 Hz, 5'-CH₂), 3.96 (1H, m, 4'-CH), 4.48 (2H, s, 2-CCH₂), 4.71 (1H, d, *J*=6.9 Hz, CH₃OCHHO), 4.77 (1H, d, *J*=6.9 Hz, CH₃OCHHO), 6.01 (1H, s, 1'-CH), 6.05 (1H, s, 4-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃ ; 67.8 MHz) δ -5.4, -5.3, 9.6 18.3, 25.9 (3), 26.5, 35.7, 54.9, 55.2, 65.7, 76.9, 95.4, 111.5, 116.0, 118.5, 134.4, 148.6, 151.7; MS (EI): 384 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₀H₃₆O₅Si : 384.2332. Found ; 384.2334.



(2E)-[5'-Bromo-3'-methyl-2'-furfurylmethoxy]-4-(ethoxyethoxy)-2-methyl-2-

butene 115.

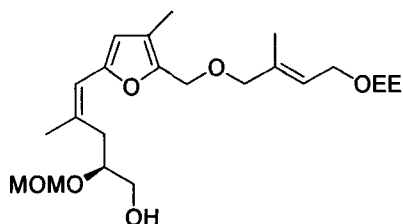
Bromofuran 83 (1.02 g, 4.77 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (25 ml) に溶解し、Ar 気流下-78 °Cにて DIBAL (0.94 M in hexane, 10.7 ml, 10.1 mmol) を滴下する。同温にて 1 時間攪拌する。次いで同温にて反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌する。生じた無機物を濾過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物は不安定なため、完全に留去せず粗生成物を DMF (35 ml) に溶解する。室温にて化合物 114 (840 mg, 4.38 mmol) を加え、0 °Cにて 50 % NaH (217 mg, 4.52 mmol) をゆっくり加え、同温にて 2 時間攪拌する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をアルミナを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane- $\text{Et}_2\text{O-Et}_3\text{N}$ (94.5 : 5 : 0.5, v/v) 流分により化合物 115 (900.7 mg, 59 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1080 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.28 (3H, d, $J=5.4$ Hz, CH_3CH), 1.66 (3H, s, 3'- CCH_3), 1.97 (3H, s, 2'- CCH_3), 3.39-3.65 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.86 (2H, s, 1- CH_2), 4.03 (1H, dd, $J=6.4$ and 12.0 Hz, 4- CHH), 4.13 (1H, dd, $J=6.4$ and 12.0 Hz, 4- CHH), 4.28 (2H, s, 2'- CCH_2), 4.69 (1H, q, $J=5.4$ Hz, CH_3CH), 5.58 (1H, t, $J=6.4$ Hz, 3- CH), 6.08 (1H, s, 4'- CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ 9.7, 13.9, 15.2, 19.7, 60.3, 61.1, 61.2, 75.2, 98.9, 114.2, 121.2, 121.8, 124.4, 135.5, 149.6; MS (EI): 346.0779 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{Br}$: 346.0779. Found; 346.0771.



(1'*Z*, 2''*E*)-(4'*S*)-5-[5'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4'-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1'-pentenyl]-2-[4''-(ethoxyethoxy)-2''-methyl-2''-(butenyloxymethyl)]-3-methylfuran 116.

Stannane 100 (1.40 g, 2.48 mmol) 及び bromide 115 (743 mg, 2.14 mmol) を

無水 DMA (20 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて Pr_2NEt (0.45 ml, 2.60 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97 mg, 0.11 mmol)、 AsPh_3 (139 mg, 0.45 mmol) を加え、80 °Cにて 2 時間攪拌する。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1 : 1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液・水 (1 : 1) ($\times 3$)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane- $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ (84.5 : 15 : 0.5, v/v) 流分により化合物 **116** (904.6 mg, 78 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1040, 1060, 1080, 1105 and 1130 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.04 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.29 (3H, d, $J=5.4$ Hz, CH_3CHO), 1.67 (3H, s, $2''\text{-CCH}_3$), 1.92 (3H, s, $2'\text{-CCH}_3$), 1.98 (3H, s, 3-CCH_3), 2.57 (2H, d, $J=6.6$ Hz, $3'\text{-CH}_2$), 3.31 (3H, s, CH_3O), 3.40-3.72 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.59 (1H, dd, $J=5.1$ and 10.1 Hz, $5'\text{-CHH}$), 3.67 (1H, dd, $J=5.1$ and 10.1 Hz, $5'\text{-CHH}$), 3.80-3.72 (1H, br m, $4'\text{-CH}$), 3.87 (2H, s, $1''\text{-CH}_2$), 4.08 (1H, dd, $J=6.8$ and 12.0 Hz, $4''\text{-CHH}$), 4.14 (1H, dd, $J=6.8$ and 12.0 Hz, $4''\text{-CHH}$), 4.32 (2H, s, 2-CCH_2), 4.62 (1H, d, $J=6.8$ Hz, CH_3OCHHO), 4.71 (1H, d, $J=6.8$ Hz, CH_3OCHHO), 4.72 (1H, q, $J=5.4$ Hz, OCHO), 5.59 (1H, t, $J=6.8$ Hz, $3''\text{-CH}$), 6.07 (1H, s, CH), 6.17 (1H, s, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -5.4, -5.3, 9.8, 14.0, 15.3, 18.2, 19.8, 25.6 (3), 25.8, 36.1, 55.3, 60.3, 61.2, 61.5, 66.0, 75.0, 76.7, 96.0, 98.9, 111.0, 116.5, 120.3, 124.1, 135.7, 135.8, 145.4, 151.8; MS (EI): 540 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}$: 540.3482. Found ; 540.3487.

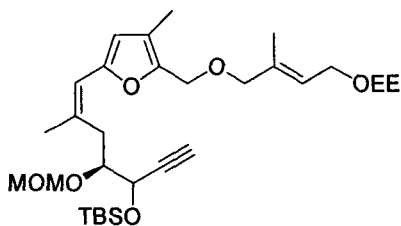


(1'Z, 2'E)-(4'S)-2-[4''-(Ethoxyethoxy)-2''-methyl-2''-butenyloxy]methyl-5-[5'-hydroxy-4'-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1'-pentenyl]-3-methylfuran **117**.

化合物 **116** (834.7 mg, 1.55 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、0 °Cにて TBAF (1 M THF solution) (2.35 ml, 2.35 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (7 : 3, v/v) 流分により化合物 **117** (586.7 mg, 89 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1030, 1060, 1085, 1100, 1130 and 3460 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH₃CH₂O), 1.32 (3H, d, $J=5.4$ Hz, CH₃CHO), 1.69 (3H, s, 2''-CCH₃), 1.92 (3H, s, 2'-CCH₃), 2.00 (3H, s, 3-CCH₃), 2.58 (1H, dd, $J=7.4$ and 13.5 Hz, 3'-CHH), 2.74 (1H, dd, $J=6.4$ and 13.5 Hz, 3'-CHH), 3.00 (1H, dd, 4.4 and 8.2 Hz, OH), 3.40 (3H, s, CH₃O), 3.43-3.72 (2H, m, CH₃CH₂O), 3.50-3.72 (2H, m, 5'-CH₂), 3.80-3.95 (1H, br m, 4'-CH), 3.89 (2H, s, 1''-CH₂), 4.06 (1H, dd, $J=6.4$ and 12.0 Hz, 4''-CHH), 4.17 (1H, dd, $J=6.3$ and 12.0 Hz, 4''-CHH), 4.35 (2H, s, 2-CCH₂), 4.66-4.95 (3H, m, OCH₂O and CH₃CHO), 5.62 (1H, t, $J=6.3$ Hz, 3''-CH), 6.04 (2H, s, 4-CH and 1'-CH), 6.17 (1H, s, CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 9.7, 13.9, 15.2, 19.7, 25.8, 35.7, 55.5, 60.3, 61.1, 61.5, 65.2, 74.9, 80.0, 96.5, 98.9, 111.3, 116.2, 120.2, 124.1, 134.7, 135.7, 145.7, 151.8; MS (EI): 426 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₃H₃₈O₇: 426.2618. Found; 426.2612.

ジアステレオマー **117** のデータ

¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 9.7, 13.9, 15.2, 19.7, 25.8, 35.7, 55.4, 60.3, 61.5, 65.2, 74.9, 80.0, 96.4, 98.9, 111.3, 116.2, 120.2, 124.1, 134.7, 135.7, 145.7, 151.8



(1'Z, 2''E)-(4'S, 5'R) and (1'Z, 2''E)-(4'S, 5'S)-2-[4''-(Ethoxyethoxy)-2''-methyl-2''-(butenyloxymethyl)]-5-[5'-(*tert* butyldimethylsiloxy)-4'-(methoxymethylox

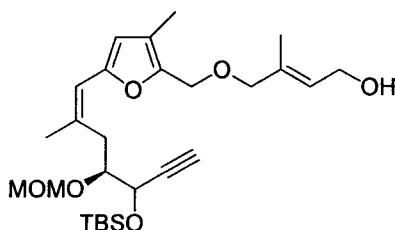
y)-2'-methyl-1'-hepten-6-ynyl]-3-methylfuran 119.

化合物 117 (100.8 mg, 0.24 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (2 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて無水 Pr_2NEt (0.41 ml, 2.34 mmol)、無水 DMSO (0.42 ml, 4.69 mmol) を加え、0 °Cにて $\text{SO}_3\text{-Pyr}$ (3.90 g, 24.5 mmol) を加え、同温にて4時間攪拌する。その反応混合液に水を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を未精製のまま次の反応に用いる。粗生成物 (99.7 mg) を無水 THF (3 ml) に溶解し、Ar 気流下-50 °Cにて ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF solution) (3.5 ml, 7 mmol) をゆっくり滴下する。1時間かけて徐々に-20 °Cまで昇温する。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、EtOAc で希釈する。生じた無機物をろ過し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を未精製のまま次の反応に用いる。粗生成物 (106.8 mg) を無水 CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて 2,6-lutidine (0.32 ml, 2.75 mmol) を加え、-50 °Cにて TBSOTf (0.32 ml, 1.40 mmol) をゆっくりと滴下する。30分間かけて徐々に-20 °Cまで昇温する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1:1) で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc-Et₃N (89:10:1, v/v) 流分により化合物 119 (72.8 mg, 54.6 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1040, 1060, 1080, 1100 and 1130 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.13 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.30 (3H, d, $J=5.4$ Hz, CH_3CHO), 1.68 (3H, s, 2''-CCH₃), 1.93 (3H, s, 2'-CCH₃), 1.99 (3H, s, 3-CCH₃), 2.45 (1H, d, $J=1.8$ Hz, 7'-CH), 2.53 and 2.62 (each 0.5H, each dd, $J=4.1, 13.8$ and $2.5, 13.5$ Hz, 3'-CHH), 2.82 and 2.85 (each 0.5H, each dd, $J=2.5, 13.5$ and $3.6, 13.8$ Hz, 3'-CHH), 3.31 (3H, s, CH_3O), 3.40-3.69 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.87 (2H, s, 1''-CH₂), 3.76-3.98 (1H, m, 4'-CH), 4.04 (1H, dd, $J=6.6$ and 12.2 Hz, 4''-CHH), 4.15 (1H, dd, $J=6.6$ and 12.0 Hz, 4''-CHH), 4.33 (2H, s, 2-CCH₂), 4.40-4.48 and 4.49-4.57 (each 0.5H, each m, 5'-CH), 4.56-4.82 (3H, m, OCH_2O and OCHO), 5.60 (1H, t, $J=6.6$ Hz, 3''-CH), 6.11 (1H,

s, CH), 6.29 and 6.30 (each 0.5H, each s, CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -4.5 (2), 9.9, 14.0, 15.3, 18.1, 19.8, 25.2, 25.8 (3), 35.0, 55.7, 60.3, 61.2, 61.6, 66.1, 73.9, 75.0, 78.6, 82.9, 96.4, 98.9, 111.2, 117.3, 120.4, 124.1, 135.4, 135.9, 145.5, 151.8; MS (EI): 564 (M^+); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}$: 564.3482. Found; 564.3452.

ジアステレオマー **119** のデータ

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -4.5 (2), 10.0, 14.0, 15.3, 18.2, 19.8, 25.5, 25.7 (3), 34.2, 55.7, 60.3, 61.2, 61.6, 66.1, 74.1, 75.0, 78.7, 82.9, 97.1, 98.9, 111.0, 117.0, 120.4, 124.1, 135.4, 136.0, 145.3, 151.8



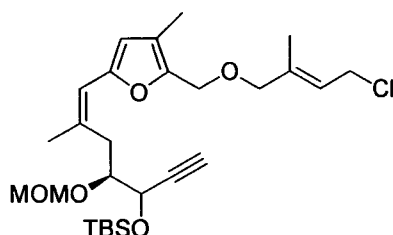
(1'*Z*, 2''*E*)-(4'*S*, 5'*R*) and (1'*Z*, 2''*E*)-(4'*S*, 5'*S*)-5-[5'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4'-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1'-hepten-6'-ynyl]-2-[4''-hydroxy-2''-methyl-2''-(butenyloxymethyl)]-3-methylfuran **120**.

化合物 **119** (47.4 mg, 0.08 mmol) を THF (2 ml) に溶解し、0 °Cにて 0.5 M HCl 水溶液 (0.25 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌する。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、EtOAc で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na_2SO_4 により乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc- Et_3N (69 : 30 : 1, v/v) 流分より化合物 **123** (31.9 mg, 77 %) を無色油状物として得。IR ν_{max} 1010, 1040, 1080, 1105 and 3520 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.14 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.67 (3H, s, 2''- CCH_3), 1.94 (3H, s, 2'- CCH_3), 2.00 (3H, s, 3- CCH_3), 2.45 and 2.46 (each 0.5H, each d, $J=2.3$ and 2.1 Hz, 7'-CH), 2.56 and 2.64 (each 0.5H, each dd, $J=4.4$, 14.0 and 2.3, 13.7 Hz, 3'- CHH), 2.84 and 2.88 (each 0.5H, each dd, $J=5.8$, 14.0 and 6.4, 13.7 Hz, 3'- CHH), 3.31 and 3.32 (each 1.5H,

each s, CH₃O), 3.78-4.01 (1H, m, 4'-CH), 3.87 (2H, s, 1''-CH₂), 4.18 (2H, d, $J=6.8$ Hz, 4''-CH₂), 4.35 (2H, s, 2-CCH₂), 4.44 and 4.54 (each 0.5H, each dd, $J=2.1, 3.5$ and $2.1, 5.1$ Hz, 5'-CH), 4.61 and 4.63 (each 0.5H, each d, $J=7.1$ and 7.3 Hz, OCHHO), 4.72 and 4.79 (each 0.5H, each d, $J=6.9$ and 6.8 Hz, OCHHO), 5.65 (1H, t, $J=6.8$ Hz, 3''-CH), 6.11 (1H, s, CH), 6.29 (1H, s, CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -4.6, -4.5, 10.0, 13.9, 18.1, 25.2, 25.7 (3), 35.0, 55.7, 59.0, 61.7, 66.1, 74.0, 74.8, 78.6, 82.9, 96.4, 98.9, 111.2, 117.2, 120.4, 126.3, 135.4, 136.1, 145.5, 151.7; MS (EI): 492 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₄₄O₆Si : 492.2907. Found ; 492.2918.

ジアステレオマー 120 のデータ

¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -5.2, -5.0, 9.9, 13.9, 18.2, 25.2, 25.7 (3), 34.3, 55.6, 59.0, 61.7, 66.1, 74.1, 74.8, 78.7, 82.9, 97.0, 98.9, 110.8, 116.9, 120.5, 126.3, 135.4, 136.1, 145.3, 151.8



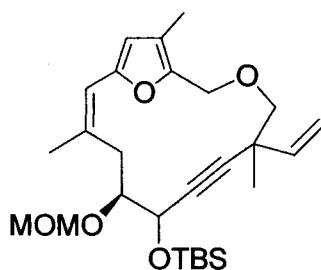
(1'Z, 2''E)-(4'S, 5'R) and (1'Z, 2''E)-(4'S, 5'S)-5-[5'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4'-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1'-hepten-6-ynyl]-2-[4''-chloro-2''-methyl-2''-(butenyloxymethyl)]-3-methylfuran 121.

LiCl (33.4 mg, 0.8 mmol) を無水 DMF (1.5 ml) に溶解し、Ar 気流下室温にて化合物 120 (62.9 mg, 0.13 mmol) に加え、続いて無水 2,6-lutidine (0.13 ml, 1.11 mol) を加え、同温にて 10 分間攪拌する。さらにその混合溶液中に -5 °C にて MsCl (64 μ l, 0.83 mmol) を滴下し、同温にて 5 時間攪拌する。水を加え、Et₂O-pentane (1 : 1) で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液・水 (1 : 1) (×3)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc-Et₃N (97 : 2 : 1, v/v) 流分により化合物 121 (39.3

mg, 60 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1040, 1080 and 1100 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.14 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 and 0.91 (each 4.5H, each s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.72 (3H, s, $2''\text{-CCH}_3$), 1.94 (3H, s, $2'\text{-CCH}_3$), 2.00 (3H, s, 3-CCH_3), 2.45 (1H, d, $J=2.1$ Hz, $7'\text{-CH}$), 2.53 and 2.63 (each 0.5H, each dd, $J=3.5, 13.5$ and $2.3, 13.8$ Hz, $3'\text{-CHH}$), 2.84 and 2.88 (each 0.5H, each dd, $J=2.8, 13.5$ and $3.8, 13.8$ Hz, $3'\text{-CHH}$), 3.31 and 3.32 (each 1.5H, each s, CH_3O), 3.76-4.04 (1H, m, $4'\text{-CH}$), 3.88 (2H, s, $1''\text{-CH}_2$), 4.10 (2H, d, $J=7.9$ Hz, $4''\text{-CH}_2$), 4.35 (2H, s, 2-CCH_2), 4.44 and 4.54 (each 0.5H, each dd, $J=2.1, 3.5$ and $2.1, 5.1$ Hz, $5'\text{-CH}$), 4.61 and 4.63 (each 0.5H, each d, each $J=7.1$ Hz, OCHHO), 4.71 and 4.79 (each 0.5H, each d, each $J=6.9$ Hz, OCHHO), 5.70 (1H, t, $J=7.9$ Hz, $3''\text{-CH}$), 6.12 (1H, s, CH), 6.29 and 6.30 (each 0.5H, s, CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -4.5 (2), 9.9, 13.7, 18.2, 25.2, 25.7 (3), 35.0, 40.1, 55.7, 61.8, 66.1, 74.1, 74.2, 78.5, 82.9, 96.4, 111.2, 117.2, 120.6, 122.4, 135.6, 138.7, 145.3, 151.8; MS (EI): 510 (M^+), 512 ($\text{M}+2$); HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{SiCl}$: 510.2568. Found; 510.2573.

ジアステレオマー 121 のデータ

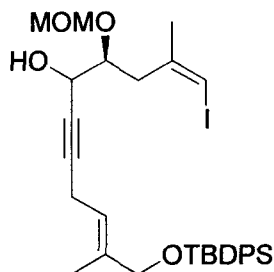
^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 67.8 MHz) δ -5.0, -4.8, 10.0, 13.7, 18.1, 25.5, 25.8 (3), 34.3, 40.1, 55.7, 61.7, 66.0, 73.9, 74.2, 78.7, 82.9, 97.1, 110.7, 117.0, 120.6, 122.4, 136.2, 138.7, 145.1, 151.9



(11*Z*,9*S*)-8-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-9-(methoxymethoxy)-5,11,15-trimethyl-5-vinyl-3,16-dioxabicyclo[11.2.1]hexadeca-1(15),11,13-trien-6-yne 122.

Cs_2CO_3 (75.7 mg, 0.77 mmol)、NaI (173.3 mg, 1.16 mmol) 及び CuI (146.8 mg, 0.77 mmol) を無水 DMF (15 ml) に溶解し、Ar 気流下 80 $^\circ\text{C}$ にて化合物 121 (39.3 mg, 77.1 μmol) を無水 DMF (15 ml) に溶解したものを 30 分間以上

かけてゆっくり加え、同温にて 1 時間攪拌する。反応混合物を 0 °C に冷やした後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、Et₂O·CH₂Cl₂ (1 : 1) で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液・水 (1 : 1) (×3)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane·EtOAc·Et₃N (97 : 2 : 1, v/v) 流分により化合物 **121** (16.3 mg, 45 %) を無色油状物として得。IR ν_{\max} 1035, 1090 and 1105 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 0.12 (3H, s, Si(CH₃)), 0.13 (3H, s, Si(CH₃)), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.29 (3H, s, 5-CCH₃), 1.96 (3H, d, *J*=0.9 Hz, 11-CCH₃), 1.98 (3H, s, 15-CCH₃), 2.60-2.80 (1H, br m, 10-CHH), 3.10-3.24 (1H, br m, 10-CHH), 3.27 (1H, d, *J*=9.5 Hz, 4-CHH), 3.33 (3H, s, CH₃O), 3.42 (1H, d, *J*=9.5 Hz, 4-CHH), 4.05 (1H, ddd, *J*=2.1, 3.7 and 9.5 Hz, 9-CH), 4.51 (1H, d, *J*=12.8 Hz, 2-CHH), 4.55 (1H, d, *J*=12.8 Hz, 2-CHH), 4.59 (1H, d, *J*=6.4 Hz, OCHHO), 5.14 (1H, dd, *J*=1.5 and 10.4 Hz, CHHCH), 5.44 (1H, dd, *J*=1.5 and 17.0 Hz, CHHCH), 5.71 (1H, dd, each *J*=10.4 and 17.0 Hz, CHHCH), 5.88 (1H, s, 14-CH), 6.01 (1H, s, 12-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ -4.9, -4.2, 0.0, 9.7, 18.3, 24.8, 25.8 (3), 29.7, 40.5, 53.4, 55.4, 63.4, 65.8, 76.2, 77.2, 80.6, 87.9, 96.2, 110.7, 114.7, 115.1, 119.8, 140.4, 145.6, 152.7; MS (EI): 474 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₂₇H₄₂O₅Si : 474.2801. Found ; 474.2803.



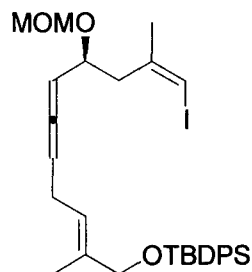
(4*S*, 5*R*)-(1*Z*, 9*E*)- and (4*S*, 5*S*)-(1*Z*, 9*E*)-11-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-iodo-2,10-dimethyl-4-methoxymethoxy-1,9-undecadien-6-yn-5-ol **124**.

化合物 **106** (3.01 g, 7.0 mmol) を無水 THF (30 ml) に溶解し、Ar 気流下 0 °C にて EtMgBr (0.86 M THF solution) (9.24 ml, 10.7 mol) をゆっくり滴下し、同温にて 30 分間攪拌する。-50 °C にて **102** (1.00 g, 3.52 ml) を無水 THF (20.0

ml) に溶かした溶液を滴下し、同温にて 15 分間攪拌する。0 °C に昇温し、1 時間半攪拌する。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、CH₂Cl₂·Et₂O (1 : 1) で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水 Na₂SO₄ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane·EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **124** (2.20 g, 99 %) を 1 : 1 のジアステレオマー混合物で無色油状物として得。IR ν_{\max} 3420 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.05 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.60 (3H, s, 10-CCH₃), 1.90-1.98 (3H, m, 2-CCH₃), 2.47-2.65 (2H, m, 3-CH₂), 2.90-3.10 (2H, m, 8-CH₂), 3.40 and 3.44 (each 1.5H, each s, CH₃O), 3.76-3.90 (1H, m, 4-CH₂), 4.03 (2H, s, 11-CH₂), 4.20-4.40 (1H, m, 5-CH), 4.60-4.82 (2H, m, OCH₂O), 5.50-5.60 (1H, m, 9-CH), 6.00 (1H, s, 1-CH), 7.30-7.45 (6H, m, Ar), 7.60-7.72 (4H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 13.4, 17.5, 19.2, 26.7 (3), 40.3, 55.9, 65.0, 68.2, 76.8, 77.3, 80.5, 82.3, 85.5, 97.2, 118.3, 127.6 (4), 129.5 (2), 133.5 (2), 135.4 (4), 136.1, 144.3; MS (CI): 633 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₃₁H₄₁O₄ SiI+H : 633.1897. Found ; 633.1905.

ジアステレオマー **124** のデータ

¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 13.4, 17.4, 19.2, 26.7 (3), 40.5, 55.9, 65.1, 68.2, 76.7, 77.3, 80.5, 82.3, 85.2, 97.2, 118.1, 127.6 (4), 129.5 (2), 133.5 (2), 135.4 (4), 136.2, 144.3



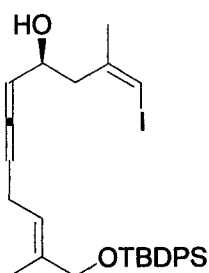
(4*S*, 6*R*)-(1*Z*, 9*E*)- and (4*S*, 6*S*)-(1*Z*, 9*E*)-11-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-iodo-2,10-dimethyl 4-(methoxymethoxy)-1,5,6,9-undecatetraene **125**.

化合物 **124** (346.6 mg, 0.55 mol) 及び Ph₃P (717.9 mg, 2.74 mmol) を無水 THF (5.7 ml) に溶解し、Ar 気流下 -15 °C にて DEAD (40 % toluene solution) (1.2 g, 2.74 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて 5 分間攪拌する。次い

で NBSH (595 mg, 2.74 mmol) を無水 THF (3 ml) に溶解したものをゆっくり滴下し、同温にて 7 時間攪拌する。室温まで 2 時間かけて昇温し、同温にて 15 時間攪拌する。反応混合物を pentane に溶解し、有機層を水 (×5) で洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **125** (172.8 mg, 51 %) を 1 : 1 のジアステレオマー混合物で無色油状物として得。IR ν_{max} 1110 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.06 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.61 (3H, s, 10-CCH₃), 1.91 and 1.93 (each 1.5H, each d, J =1.5 Hz, 2-CCH₃), 2.40-2.64 (2H, m, 3-CH₂), 2.70-2.81 (2H, m, 8-CH₂), 3.32 and 3.34 (each 1.5H, each s, CH₃O), 4.05 (2H, s, 11-CH₂), 4.25-4.37 (1H, m, 4-CH), 4.48 and 4.76 (each 0.5H, each d, J =6.8 Hz, OCHHO), 4.53 and 4.78 (each 0.5H, each d, J =6.8 Hz, OCHHO), 5.00-5.28 (2H, m, 5-CH and 7-CH), 5.40-5.55 (1H, m, 9-CH), 5.94 and 5.97 (each 0.5H, each d, J =1.5 Hz, 1-CH), 7.30-7.45 (6H, m, Ar), 7.60-7.72 (4H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 13.6, 19.3, 24.8, 26.9 (3), 27.0, 44.7, 55.5, 68.8, 73.3, 76.6, 91.4, 92.0, 93.8, 121.5, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.8 (2), 135.5, 135.6 (4), 144.5, 204.3; MS (EI): 616 (M⁺); HRMS (EI): calcd for C₃₁H₄₁O₃SiI : 616.1870. Found ; 616.1864.

ジアステレオマー **125** のデータ

¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 13.5, 19.3, 24.7, 26.9 (3), 27.1, 44.5, 55.4, 68.7, 73.2, 76.6, 91.3, 92.0, 93.7, 121.4, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.8 (2), 135.5, 135.6 (4), 144.5, 204.3



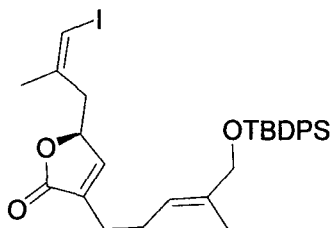
(4*S*, 6*R*)-(1*Z*, 9*E*)- and (4*S*, 6*S*)-(1*Z*, 9*E*)-11-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-iodo-2,10-dimethyl-1,5,6,9-undecatetraen-4-ol **126**.

化合物 **125** (154.5 mg, 0.25 mmol) を *i*-PrOH に溶解し、Ar 気流下室温にて

CBr₄ (14 mg, 42.2 μ mol) を加え、3 時間加熱還流する。室温に冷やし、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **126** (96.5 mg, 67 %) を 1 : 1 のジアステレオマー混合物で無色油状物として得。IR ν max 3400 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz) δ 1.07 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.62 (3H, s, 10-CCH₃), 1.93 and 1.94 (each 1.5H, each d, *J*=1.5 Hz, 2-CCH₃), 2.41-2.57 (2H, m, 3-CH₂), 2.70-2.85 (2H, m, 8-CH₂), 4.06 (2H, s, 11-CH₂), 4.30-4.44 (1H, m, 4-CH), 5.20-5.40 (2H, m, 5-CH and 7-CH), 5.43-5.58 (1H, m, 9-CH), 5.98 and 5.99 (each 0.5H, each d, *J*=1.5 Hz, 1-CH), 7.32-7.48 (6H, m, Ar), 7.60-7.76 (4H, m, Ar); ¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 13.6, 19.3, 24.5, 26.8 (3), 26.9, 46.2, 68.4, 68.7, 76.8, 93.7, 95.9, 121.2, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.7 (2), 135.2, 135.5 (4), 144.4, 202.2; MS (CI): 573 (M+1); HRMS (CI): calcd for C₂₉H₃₇O₂SiH+H : 573.1686. Found ; 573.1662.

ジアステレオマー **126** のデータ

¹³C-NMR (CDCl₃; 67.8 MHz) δ 13.6, 19.3, 24.5, 26.8 (3), 26.9, 46.1, 68.3, 68.7, 76.8, 93.7, 96.0, 121.2, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.7 (2), 135.2, 135.5 (4), 144.4, 202.3



(2''*Z*, 3'*E*)-(5*S*)-3-[5'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4'-methyl-3'-pentenyl]-5-[3''-iodo-2''-methyl-2''-propenyl]-2,5-dihydro-2-furanone **127**.

化合物 **126** (41.3 mg, 0.07 mmol) を無水 1,4-dioxane (1.1 ml) に溶解し、室温にて無水 Et₃N (0.03 ml, 0.22 mmol) 及び Ru₃(CO)₁₂ (2.3 mg, 3.6 μ mol) を加える。一酸化炭素 (10 atm) 気流下 95 °C にて 119 時間攪拌する。室温まで放冷し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane-EtOAc (95 : 5, v/v) 流分により化合物 **127** (28.4 mg, 66 %) を無色油状物として得。[α]_D²³ +10.6 ° (*c* 1.07, CHCl₃); IR ν max 1110

and 1760 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 ; 270 MHz) δ 0.95-1.15 (9H, br s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60 (3H, s, $4'\text{-CCH}_3$), 1.97 (3H, s, $2''\text{-CCH}_3$), 2.35 (2H, s, 2-CH_2), 2.49 (1H, dd, $J=7.6$ and 13.5 Hz, $1'\text{-CHH}$), 2.63 (1H, dd, $J=5.8$ and 13.5 Hz, $1'\text{-CHH}$), 4.05 (2H, s, $5'\text{-CH}_2$), 5.01 (1H, ddd, $J=0.7$, 5.8 and 7.6 Hz, 5-CH), 5.44 (1H, s, $3'\text{-CH}$), 6.09 (1H, s, $3''\text{-CH}$), 7.05 (1H, d, $J=0.7$ Hz, 4-CH), 7.25-7.50 (6H, m, Ar), 7.55-7.75 (4H, m, Ar); ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 125.65 MHz) δ 13.6, 19.3, 24.8, 25.1, 25.2, 26.8 (3), 42.4, 68.6, 78.4, 79.4, 122.3, 127.6 (4), 129.6 (2), 133.7 (2), 134.1, 135.5 (4), 142.4, 147.6, 173.3; MS (CI): 601.208 ($\text{M}+1$); HRMS (CI): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{SiI}+\text{H}$: 601.1635. Found ; 601.1609.

引用文献

- 1 ファルマシア 2004, 40, 914.
- 2 最近の reviews: (a) Marshall, J. A. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3; Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; Pergamon: New York, 1991; p 975; (b) Brückner, R. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6; Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; Pergamon: New York, 1991; p 873; (c) Nakai, T.; Mikami, K. *Org. React.* 1994, 46, 105; (d) Nakai, T.; Tomooka, K. *Pure and Appl. Chem.* 1997, 69, 595.
- 3 Wittig, G.; Löhman, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1942, 550, 260.
- 4 Cast, J.; Stevens, T. S.; Holmes, J. *J. Chem. Soc.* 1960, 3521.
- 5 (a) Schollkopf, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1970, 9, 76. (b) Schollkopf, U.; Fellenberger, K.; Rizk, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1970, 734, 106. (c) Baldwin, J. E.; Patrick, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 93, 3566.
- 6 Still, W. C.; Mitra, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1927.
- 7 Nakata, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Fujita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6492.
- 8 Rautenstrauch, V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1970, 4.
- 9 Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic: New York, 1970.
- 10 Fukui, K. *Theory of Orientation and Stereoselection*; Springer-Verlag: Berlin, 1971.
- 11 (a) Mikami, K.; Azuma, K.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1983, 1379. (b) Mikami, K.; Azuma, K.; Nakai, T. *Tetrahedron* 1984, 40, 2303.
- 12 (a) Broka, C. A.; Shen, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2981. (b) Broka, C. A.; Hu, L.; Lee, W. J.; Shen, T. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4993. (c) Broka, C. A.; Lin, Y. T. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5876.
- 13 Nakata, D.; Kusaka, C.; Tani, S.; Kunishima, M. *Tetrahedron Lett.* 2001,

42, 415.

- 14 Wada, M.; Fukui, A.; Nakamura, H.; Takei, H. *Chem. Lett.* 1977, 557.
- 15 Mikami, K.; Kishi, N.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1989, 1683.
- 16 Sayo, N.; Shirai, F.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1984, 255.
- 17 Takahashi, O.; Saka, T.; Mikami, K.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1986, 1599.
- 18 Midland, M. M.; Kwon, Y. C. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5013.
- 19 (a) Uchikawa, M.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4581. (b) Kuroda, S.; Sakaguchi, S.; Ikegami, S.; Hanamoto, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4768.
- 20 Mikami, K.; Kimura, Y.; Kishi, N. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2798.
- 21 (a) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 69. (b) Mikami, K.; Takahashi, O.; Kasuga, T.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1985, 1729. (c) Takahashi, O.; Maeda, T.; Mikami, K.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1986, 1355. (d) Raucher, S.; Gustavson, L. M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 155. (e) Kachinsky, J. L.; Salomone, R. G. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1393. (f) Mikami, K.; Takahashi, O.; Fujimoto, K.; Nakai, T. *Synlett* 1991, 629.
- 22 (a) Mikami, K.; Uchida, T.; Hirano, T.; Wu, Y. -D.; Hook, K. N. *Tetrahedron* 1994, 50, 5917. (b) Wu, Y. -D.; Hook, K. N.; Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1421.
- 23 Dorling, E. K.; Thomas, A. P.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 475.
- 24 Enders, D.; Bartsch, M.; Runsink, J. *Synthesis* 1999, 243.
- 25 Uchiyama, M.; Kimura, Y.; Ohta, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10013.
- 26 Tsubuki, M.; Okita, H.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 2135.
- 27 Tsubuki, M.; Kamata, T.; Okita, H.; Arai, M.; Shigihara, A.; Honda, T. *Chem. Commun.* 1999, 2263.
- 28 (a) Mikami, K.; Kawamoto, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4899. (b) Koreeda, M.; Ricca, D.J. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4090.

- 29 Mikami, K.; Kawamoto, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5799.
- 30 (a) Kodama, M.; Yoshio, S.; Yamaguchi, S.; Fukuyama, Y.; Takayanagi, H.; Morinaka, Y.; Usui, S.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8453. (b) Takayanagi, H. Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi 1995, 53, 724. (c) Kodama, M.; Hioki, H.; Yoshio, S. Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi 2000, 58, 1167.
- 31 (a) Doi, T.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5657. (b) Takahashi, T.; Tanaka, H.; Sakamoto, Y.; Yamada, H. *Heterocycles* 1996, 43, 945. (c) Takahashi, T.; Tanaka, H.; Doi, T.; Yamada, H. Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi 1998, 56, 987.
- 32 Bandurraga, M. M.; Fenical, W.; Donovan, S. F.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 6463.
- 33 Lood, S. A.; Burch, M. T.; Fenical, W.; Qi-tai, Z.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5741.
- 34 Fenical, W.; Okuda, R. K.; Bandurranga, M.; Culver, P.; Jacobs R. S. *Science* 1981, 212, 1512.
- 35 Rodríguez, A. D.; Shi, J.-G.; Huang, S. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4425.
- 36 Paquette, L. A.; Astles, P. C. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 165.
- 37 (a) Paquette, L. A.; Rayner, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3910. (b) Rayner, C. M.; Astles, P. C.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3926.
- 38 Marshall, J. A.; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 796.
- 39 Marshall, J. A.; Liao, J. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5962.
- 40 Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* 1991, 561. (b) Marshall, J. A.; Tang, Y. *Synlett* 1992, 653.
- 41 Tius, M. A.; Trehan, S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 765.
- 42 Paterson, I.; Brown, R. E.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5807.
- 43 Cases, M.; Turiso, F. G.; Pattenden, G. *Synlett* 2001, 1869.
- 44 Wipf, P.; Soth, M. *J. Org. Lett.* 2002, 4, 1787.
- 45 Rodríguez, A. D.; Shi, J.-G. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 420.

- 46 (a) Kametani, T.; Tsubuki, M.; Furuyama, H.; Honda, T. *Chem. Commun.* 1984, 375. (b) Kametani, T.; Tsubuki, M.; Higurashi, K.; Honda, T. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2932. (c) Honda, T.; Keino, K.; Tsubuki, M. *Chem. Commun.* 1990, 650. (d) Tsubuki, M.; Keino, K.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1992, 2643. (e) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Keino, K.; Kakinuma, N.; Honda, T. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2930. (f) Tsubuki, M.; Takada, H.; Katoh, T.; Miki, S.; Honda, T. *Tetrahedron* 1996, 46, 14515.
- 47 Mikami, K.; Kawamoto, K.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1985, 1719.
- 48 (a) Castedo, L.; Granja, J. R.; Mourino, A. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4959. (b) Castedo, L.; Granja, J. R.; Mourino, A.; Pumar, M. C. *Synth. Commun.* 1987, 17, 251.
- 49 (a) Tanabe, M.; Hayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 862. (b) Schmuff, N. R.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1404.
- 50 (a) Kirner, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1928, 50, 1955. (b) Divald, S.; Chun, M. C.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2835.
- 51 Brookes, P. C.; Murphy, P. J.; Sommer, K.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Malik, K. M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 1899.
- 52 [2,3] Wittig 転位もまたラジカルメカニズムであると報告されている。Itoh, T.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1317.
- 53 Kametani, T.; Katoh, T.; Fujio, J.; Nogiwa, I.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1982.
- 54 OSW-1 の合成研究: (a) Guo, C.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1099. (b) Deng, S.; Yu, B.; Lou, Y.; Hui, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 202. (c) Morzycki, J. W.; Gryszkiewicz, A.; Jastrzebska, I. *Tetrahedron* 2001, 57, 2185. (d) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6576. (e) Xu, Q.-H.; Peng, X.-W.; Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 9375. (f) Shi, B.; Yu, B.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 4327.
cephalostatins の合成研究: (a) Kim, S.; Sutton, S. C.; Guo, C.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2056. (b) Jeong, J. K.; Guo,

- C.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2071. (c) Li, W.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4548. (d) Li, W.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 2849.
- 55 (a) Fenical, W. *J. Nat. Prod.* 1987, 50, 1001.
 (b) Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* 1995, 51, 4571.
- 56 Rodríguez, A. D.; Shi, J.-G.; Huang, S. D. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 1228.
- 57 Marshall, J. A.; Nelson, D. J. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 741.
- 58 (a) Knight, D. W.; Rustidge, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 679. (b) Grigg, R.; Knight, J. A.; Sargent, M. V. *J. Chem. Soc.* 1966, 976.
- 59 (a) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1445.
 (b) Biller, S. A.; Abt, J. W.; Pudzianowski, A. T.; Rich, L. C.; Slusarchyk, D. A.; Ciosek, C. P., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 595. (c) Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Nakamura, T.; Yoshida, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 1157. (d) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340.
- 60 Collington, E. W.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3044.
- 61 Ando, K. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8411.
- 62 Chatterjee, A.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3783.
- 63 当研究室で crotyl furfuryl ethers の不斉 [2,3] Wittig 転位反応を報告している。: Tsubuki, M.; Kamata, T.; Nakatani, M.; Yamazaki, K.; Matsui, T.; Honda, T. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 4725.
- 64 (a) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* 1996, 29, 552. (b) Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2282.
- 65 (a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1. (b) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C.; Faucher, A.-M.; Edwards, J.-P. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4884.
- 66 Tomooka, K.; Komine, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5513.
- 67 (a) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec,

- J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* 1986, *51*, 2370. (b) Seco, J. M.; Latyypov, S. K.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* 1997, *53*, 8541.
- 68 (a) Wright, A. E.; Burres, N. S.; Schulte, G. K. *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 3491. (b) Rodriguez, A. D.; Shi, Y.-P. *J. Nat. Prod.* 2000, *63*, 1548.
- 69 Rodríguez, A. D.; Shi, J.-G.; Shi, Y.-P. *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 3192.
- 70 Rodríguez, A. D.; Shi, J.-G. *Org. Lett.* 1999, *1*, 337.
- 71 (a) Culver, P.; Jacobs, R. S. *Toxicon* 1981, *19*, 825. (b) Langdon, R. B.; Jacobs, R. S. *Life Sciences* 1983, *32*, 1223. (c) Sorenson, E. M.; Culver, P.; Chiappinelli, V. A. *Neuroscience* 1987, *20*, 875. (d) Groebe, D. R.; Abramson, S. N. *J. Biol. Chem.* 1995, *270*, 281. (e) Hyde, E. G.; Boyer, A.; Tang, P.; Xu, Y.; Abramson, S. N. *J. Med. Chem.* 1995, *38*, 2231. (f) Tornoe, C.; Holden-Dye, L.; Garland, C.; Abramson, S. N.; Fleming, J. T.; Sattelle, D. B. *J. Exper. Biol.* 1996, *199*, 2161.
- 72 (a) Marshall, J. A.; Bartley, G. S.; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 5729. (b) Marshall, J. A.; Van Devender, E. A. *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 8037.
- 73 (a) Tius, M. A.; Trehan, S. *J. Org. Chem.* 1986, *51*, 767. (b) Kondo, A.; Ochi, T.; Ito, H.; Tokoroyama, T.; Siro, M. *Chem. Lett.* 1987, 1491. (c) Paterson, I.; Gardner, M.; Banks, B. J. *Tetrahedron* 1989, *45*, 5283. (d) Astley, M. P.; Pattenden, G. *Synthesis* 1992, 101. (e) Marshall, J. A.; McNulty, L. M.; Zou, D. *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 5193.
- 74 Tsubuki, M.; Takahashi, K.; Honda, T. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 10183.
- 75 Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 4492.
- 76 Yoneda, E.; Zhang, S.-W.; Zhou, D.-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 8571.
- 77 (a) Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1985, *36*, 5585. (b) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108*, 6048. (c) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*

- 1986, *108*, 5644. (d) Nicolaou, K. C.; Liu, A.; Zeng, Z.; McComb, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, *114*, 9279. (e) Meert, C.; Wang, J.; De Clercq, P. J. *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 2179. (f) Mukai, C.; Kasamatsu, E.; Ohyama, T.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 737.
- 78 (a) Normant, J. F. *Synthesis* 1972, 63. (b) Kunau, W. H. *Chem. Phys. Lipids* 1973, *11*, 254. (c) Yatagai, H.; Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Chem. Lett.* 1980, 669. (d) Cui, D.-M.; Hashimoto, N.; Ikeda, S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 5752. (e) Caruso, T.; Spinella, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2002, *13*, 2071.
- 79 (a) Mori, Y.; Suzuki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 1809. (b) Ohi, K.; Nishiyama, S. *Synlett* 1999, 573. (c) Das, S.; Li, L.-S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* 2004, *6*, 123.
- 80 (a) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 2173. (b) Bestmann, H. J.; Rippel, H. C.; Dostalek, R. *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 5261.
- 81 Wittig 反応のリチウム塩の効果: House, H. O.; Jone, V. K.; Frank, G. A. *J. Org. Chem.* 1964, *29*, 3327. (b) Schlosser, M.; Mueller, G.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1966, *5*, 667. (c) Hamzaoui, M.; Provot, O.; Camuzat-Dedenis, B.; Moskowicz, H.; Mayrargue, J.; Ciceron, L.; Gay, F. *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 4029.
- 82 (a) Paquette, L. A.; Rayner, C. M.; Doherty, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 4078. (b) Scarlato, G. R.; DeMattei, J. A.; Chong, L. S.; Ogawa, A. K.; Lin, M. R.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 6139.
- 83 Dounay, A. B.; Urbanek, R. A.; Frydrychowsky, V. A.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 925.
- 84 Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* 1994, 485.
- 85 (a) Schmidt, U.; Respondek, M.; Liberknecht, A.; Werner, J.; Fischer, P. *Synthesis* 1989, 256. (b) Yu, B.; Yu, H.; Hui, Y.; Han, X. *Synlett* 1999, 753.
- 86 (a) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *Tetrahedron Lett.* 1975, 1679. (b) Fox, D. T.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 5009.

- 87 (a) Rossi, R.; Carpita, A.; Quirici, M. G. *Gazz. Chim. Ital.* 1981, *111*, 173.
(b) Rokach, J.; Adams, J.; Perry, R. *Tetrahedron Lett.* 1983, *24*, 5185. (c)
Negishi, E. -I.; Zhang, Y.; Cederbaum, F. E.; Webb, M. B. *J. Org. Chem.*
1986, *51*, 4080. (d) Bloch, R.; Gasparini, G.; Girard, C. *Chem. Lett.* 1988,
1927.

論文リスト

本論文は、学術雑誌に収載済みあるいは収載予定の次の論文を基礎とするものである。

第一章

Studies on Wittig rearrangement of furfuryl ethers in steroidal side chain synthesis, Masayoshi Tsubuki, Akira Ohinata, Tomoaki Tanaka, Kazunori Takahashi, and Toshio Honda. *Tetrahedron* 2004, *61*, 1095-1100.

第二章

Stereoselective construction of a β -isopropenyl alcohol moiety at the C(2) and (3) of Kallolide A and Pinnatin A using a [2,3] Wittig rearrangement of cyclic furfuryl ethers, Masayoshi Tsubuki, Kazunori Takahashi and Toshio Honda. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 10183-10186.

第三章

STUDIES TOWARD THE SYNTHESIS OF FURANOCEMBRANE BIPINNATIN J: SYNTHESIS OF A 2,3,5-TRISUBSTITUTED FURFURYL ETHER INTERMEDIATE, Masayoshi Tsubuki, Kazunori Takahashi, Ken Sakata, and Toshio Honda. *Heterocycles* 2005, *65*, in press.