

閉環メタセシス反応を用いた数種のラクトン系天然物および

シクロペンテン型天然物の合成研究

渡 辺 雅 之

目次

総論	1
第一章 エステル置換基の直接的な RCM 反応を利用した (+)-tanikolide および (-)-malyngolide の合成	
第一項 (+)-Tanikolide および (-)-malyngolide について	25
第二項 (+)-Tanikolide および (-)-malyngolide の合成	32
第三項 第一章のまとめ	38
第二章 ジエンインメタセシス反応による (+)-viroallosecurinine の合成	
第一項 (+)-Viroallosecurinine について	39
第二項 (+)-Viroallosecurinine の合成	42
第三項 第二章のまとめ	46
第三章 (-)-Untenone A および plakevulin A の合成	
第一項 (-)-Untenone A および plakevulin A について	47
第二項 (-)-Untenone A および plakevulin A の合成	54
第三項 第三章のまとめ	58
結論	59
謝辞	61
実験の部	
第一章の実験の部	62
第二章の実験の部	76
第三章の実験の部	83
引用文献	95
文献リスト	101

略語表

本論文中においては、以下の略語を使用する。

[α]	specific optical rotation
A-549	lung carcinoma cell
Ac	acetyl
AE	asymmetry epoxidation
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
ARCM	asymmetric ring-closing metathesis
AROM	asymmetric ring-opening metathesis
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene
BINOL	1,1'-bi(2-naphthol)
BIPHEN	6,6'-dimethyl-3,3',5,5'-tetra- <i>tert</i> -butyl-1,1'-biphenyl- 2,2'-diol
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
conv.	conversion
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
CM	cross metathesis
Cy	cyclohexyl
dba	dibenzylidenacetone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPT	tartaric acid diisopropyl ester
DMAP	4-dimethylaminopyridine

DMF	dimethylformamide
ED ₅₀	50% effective dose
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
h	hour(s)
HCT-8	human colon carcinoma
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
IMes	<i>N,N'</i> -bis(mesityl)imidazol-2-ylidene
KB	epidermoid carcinoma, oral, hela malcers
L-1210	lymphocytic leukemic cells
LDA	lithium diisopropylamide
LD ₅₀	50% lethal dose
liq.	liquid
MBC	minimum bactericidal concentration
Me	methyl
Mes	2,4,6-trimethylphenyl
MIC	minimum inhibitory concentration
min	minute(s)
MOM	methoxymethyl
MS4A	molecular sieves 4 A
NBS	<i>N</i> -bromosuccimide
P-388	low level IL 1 production
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
pol.	polymerase
Pr	propyl

Py	pyridine
<i>rac</i>	racemic
RCM	ring-closing metathesis
ROM	ring-opening metathesis
ROMP	ring-opening metathesis polymerization
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS(TBS)	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxide
TdT	terminal deoxynucleotidal transferase
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TsDPN	<i>N</i> - <i>p</i> -toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine

総論

自然界に存在する生物は、さまざまな構造と活性を有した化合物を生合成し、優れた医薬品として期待される化合物を多く提供してきた。しかしながら、これらの天然化合物は極微量しか得られないものも多く知られており、また活性面でも必ずしも最良のものとは言い難いものも数多くある。したがって、天然物をリード化合物とする医薬品探索においては、より活性が強くかつ低毒性の化合物を見出すため、さらには適切なスクリーニングを行うだけの十分な量を効率よく得ることを可能とする合成方法の確立が必要となってくる。合成による化合物の供給は、1原子単位で違った構造を与えることが可能であることから、構造活性相関研究においても重要な意義を有するものである。また、合成の過程で得られる多くの化合物をスクリーニングすることで思いもよらない活性を持つ化合物が発見できる可能性もある。

天然物合成において、まず重要となってくるのが効率的かつ選択的合成法の確立である。天然物の多くは複数の不斉炭素をもつ光学活性化合物であり、効率的な合成法を確立するためには光学活性な化合物を簡単に入手する必要がある。光学活性化合物を合成する方法として、キラルプールの利用や光学分割、さらには不斉合成などがある。不斉合成法の一つとして、2001年のノーベル化学賞となった不斉触媒反応（不斉水素化反応、不斉エポキシ化反応、不斉ジオール化反応）など、さまざまな反応が知られている。近年では、これらの反応を利用することにより複雑な天然物の合成も可能になってきている。

また、天然化合物は環状構造を持つものが多い。したがって、これらの天然物の合成法を確立していく上で環形成反応もまた重要となってくる。環形成反応は Diels-Alder 反応などが古くから知られている。また、近年の遷移金属触媒の研究により新しい環化反応が開発されてきており、従来では合成が困難とされてきた骨格の構築が可能となり、効率的な合成法の確立に大きな影響を与えている。この遷移金属を用いた環化反応には、タングステン錯体 (W)、モリブデン錯体 (Mo)、ルテニウム錯体 (Ru) を用いた ring-closing metathesis (RCM) 反応、さらにコバルト錯体 (Co) を用いたエンイン化合物の環化を行う Pauson-Khand 反応などさまざまな反応が開発されてきている。その中でもここ 10 年程で目覚ましい進歩を遂げたのが、モリブデン錯体およびルテニウム錯体を用いたオレフィンメタセシス反応 (**Figure 1**)

であり、有機合成において最も基礎となる効率的な炭素—炭素結合形成反応の一つである。さらに、本反応は 2005 年度のノーベル化学賞を受賞した反応であり、有機合成化学において優れた方法論として、天然物合成においても広く利用されている。

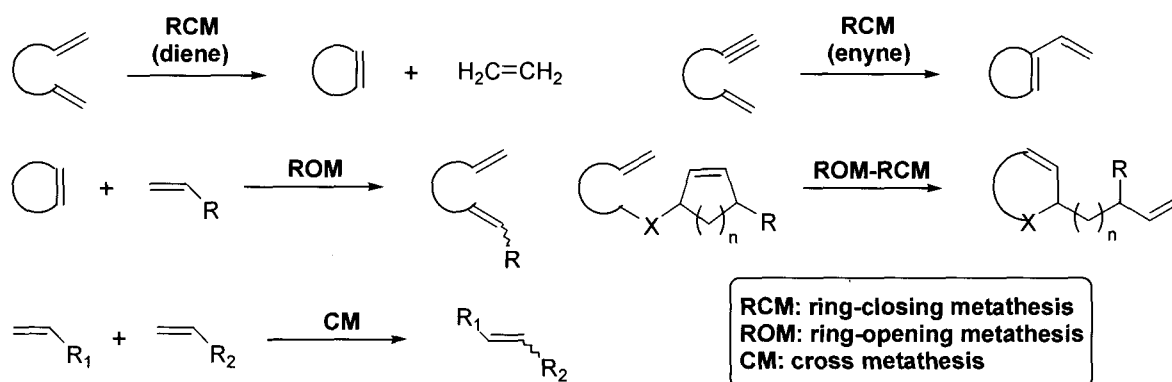


Figure 1. A Variety of Olefin Metathesis Reactions.

メタセシス反応とは、カルベン錯体によって多重結合が切断され、同時に新たな多重結合が生成する反応である。この過程はオレフィンと金属アルキリデンの分子間変換が含まれており、[2+2] 環化によるメタラシクロブタン中間体を経由すると考えられている (Figure 2)¹⁾。

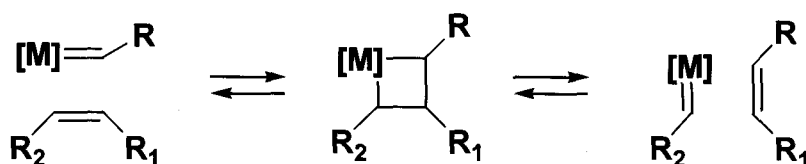


Figure 2. The Principle of Olefin Metathesis. (Chauvin Mechanism)

オレフィンメタセシス反応は、1950 年代中頃から 1980 年代初旬にかけて開発研究が進められてきたが、当時はまだ反応機構等に不明瞭な面を残していた。用いられた触媒は遷移金属塩などからなり、 WCl_6/Bu_4Sn 、 $WOCl_4/EtAlCl_2$ 、 MoO_3/SiO_2 、および Re_2O_7/Al_2O_3 などが代表的な触媒であるが、その他にも多くの組み合わせがある。これらの触媒は、低コストかつ調製の容易さからオレフィンメタセシス反応の工業化への適用においても重要性を持っていた。しかしながら、これらの触媒を用いた反応は官能基適合性と過酷な条件および強いルイス酸を必要とする点で問題があっ

た。さらに、上記のような触媒による触媒活性種の形成は少なく、反応開始速度が遅かった。これらの問題点はオレフィンメタセシスの詳細なメカニズム解明などの研究へと導いた²⁾。その結果、多くの機構が提案されてきたが、現在では Chauvin 等により提唱されたメカニズム (Figure 2) が広く受け入れられている¹⁾。

このメカニズムは触媒の設計および活性の研究に影響を与えた。その結果、1970 年代終盤から 1980 年代初期にかけて単一構成成分からなるオレフィンメタセシス触媒の開発が進められた。これらの新規触媒には $(\text{CO})_5\text{W}=\text{CPh}_2$ ³⁾、bis(cyclopentadienyl)titanacyclobutane⁴⁾、tris(aryloxy)tantalacyclobutane⁵⁾、およびさまざまなタングステンの dihaloalkoxide-alkylidene⁶⁾ 錯体などがある (Figure 3)^{2c)}。これらの触媒は緩和な条件下において、以前に用いられていた遷移金属塩などからなる触媒よりも高い活性を示す。

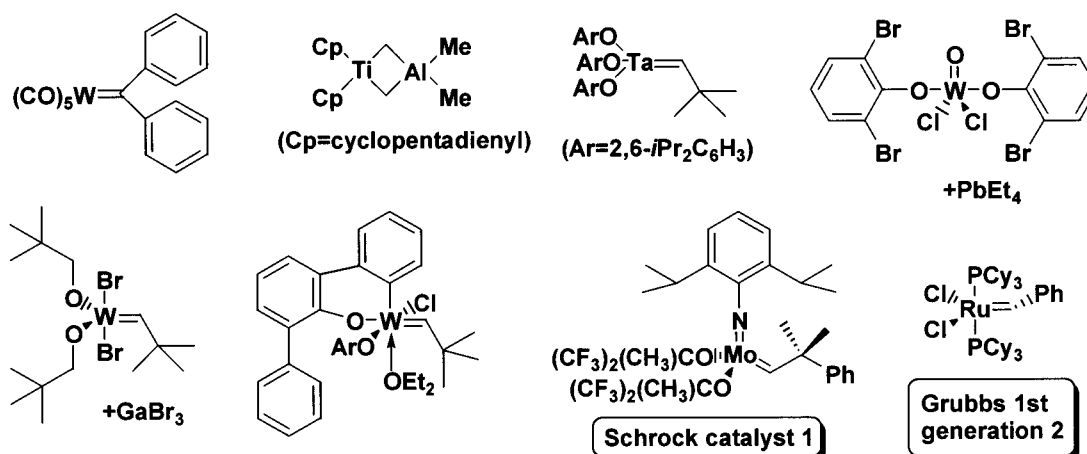


Figure 3. Some Typical Metathesis Catalysts and Precatalysts.

しかしながら、これらの触媒はオレフィン以外のさまざまな官能基に対する反応性が高いために、メタセシス反応への利用には限界があった (Table 1)^{2d)}。例えば、タングステンアルキリデン錯体は、エステルやアミド以外に対して不適合である (Table 1)。また、これらの触媒の中で Schrock 等により開発されたモリブデン錯体 1 (Figure 3) は、アルデヒドや他の極性またはプロトン性官能基に不適合であるにも関わらず、メタセシス反応に初めて広く利用されるようになった触媒である^{2b),7),8)}。なぜならば、この触媒は末端オレフィンのみならず内部オレフィン、立体的にかさ高いオレフィン (三置換または四置換オレフィンの形成)、電子的に不足しているオレフィン (アク

リレート、アクリロニトリルなど)とも反応できる程の高い活性を有しているからである (Table 2)⁹⁾。さらに、官能基に対する反応性の問題については保護基を利用することにより回避できるが、工程数が増えるという欠点がある。

Titanium	Tungsten	Molybdenum	Ruthenium	↑ Increasing Reactivity
Acids	Acids	Acids	Olefins	
Alcohols, Water	Alcohols, Water	Alcohols, Water	Acids	
Aldehydes	Aldehydes	Aldehydes	Alcohols, Water	
Ketones	Ketones	Olefins	Aldehydes	
Esters, Amides	Olefins	Ketones	Ketones	
Olefins	Esters, Amides	Esters, Amides	Esters, Amides	

Table 1. Functional Group Tolerance of Early and Late Transition Metal RCM Catalysts.

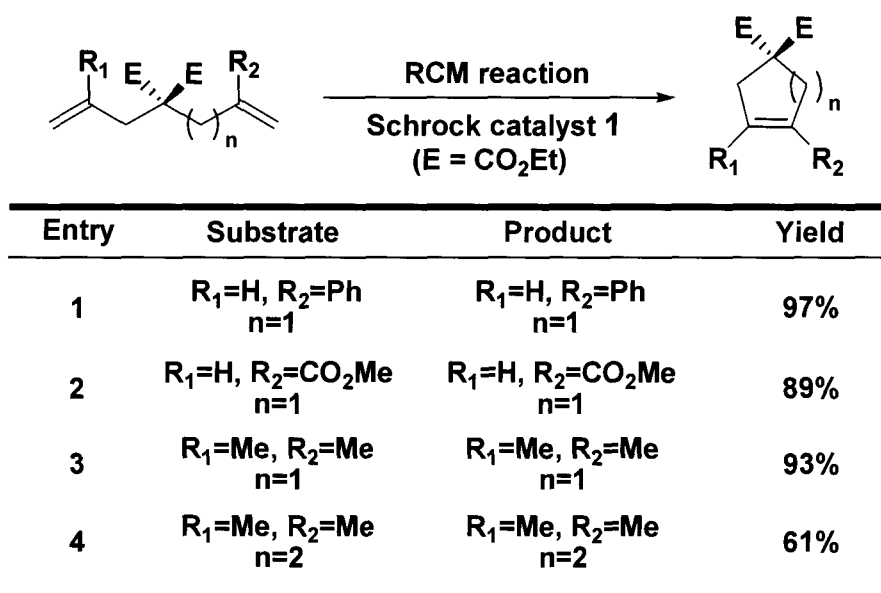
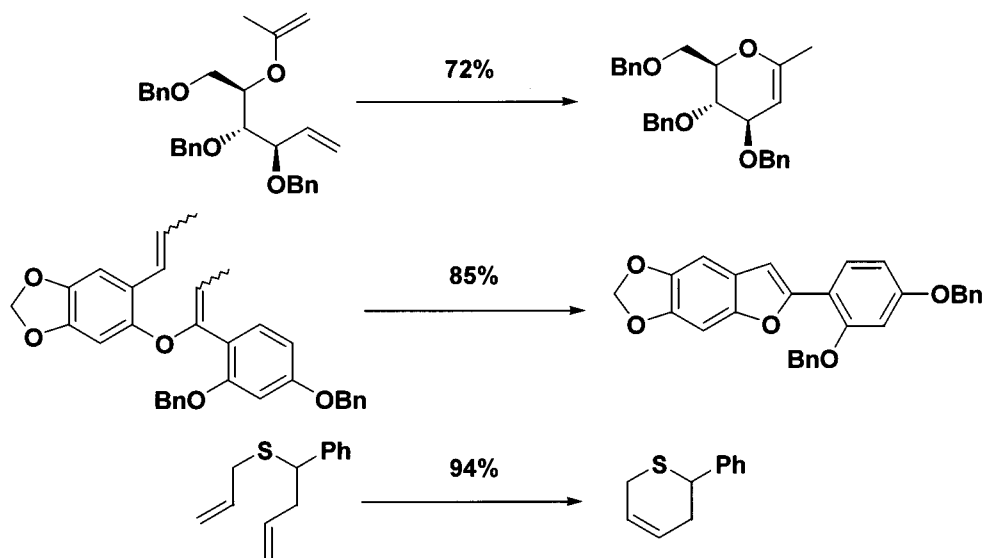


Table 2. Results of the RCM of Several Functionalized Dienes.

また Schrock 触媒 1 では、硫黄またはリン官能基を持つ化合物の反応にも利用可能である。なぜなら、モリブデンは“hard”な原子であり、“soft”な原子である硫黄またはリンには影響を受けない。したがって、これらの原子の共存下においても反応が進行すると考えられる。さらに電子的に豊富であるオレフィン (エノールエーテルなど)とも反応が可能である (Scheme 1)^{2c)}。



Scheme 1. RCM Reactions are Only Successful with the Schrock Catalyst **1**.

以上のような反応性に加えて **Schrock** 触媒 **1** の優れた特徴は、リガンドとしてさまざまなアルコキシ基を簡単に導入できることである。この特徴は多種のキラルなリガンドを利用することを可能とするものであり (**Figure 4**)、**asymmetric ring-closing metathesis (ARCM)** や **asymmetric ring-opening / cross metathesis** へ応用できる^{10),11),12)}。ARCM 反応で最初に報告されたキラルなモリブデン錯体は **BIPHEN** を用いた **BIPHEN-Mo** 錯体 **3a, b, c** である¹⁰⁾。これらの錯体は、ジエン体 (**6a-d**) を基質として用いた 5 員環の合成においては有用であり、高い ee で目的物が得られている (**Table 3, entry 1-4**)。しかしながら、基質の末端オレフィンの α 位に立体中心が存在するときはダイマーの形成は減少するが、効果的な触媒的速度論分割は進行しない (**entry 5**)。この原因は、より速く反応できるエナンチオマーの一つを決定する段階が、メタラシクロブタンの環状遷移状態であり、 α 位に置換基がある化合物ではこの環状遷移状態での速度論分割が不可能となるためと考えられている。さらに 6 員環形成は 5 員環形成よりも不利であることも提唱されている (**entry 7, 8**)。

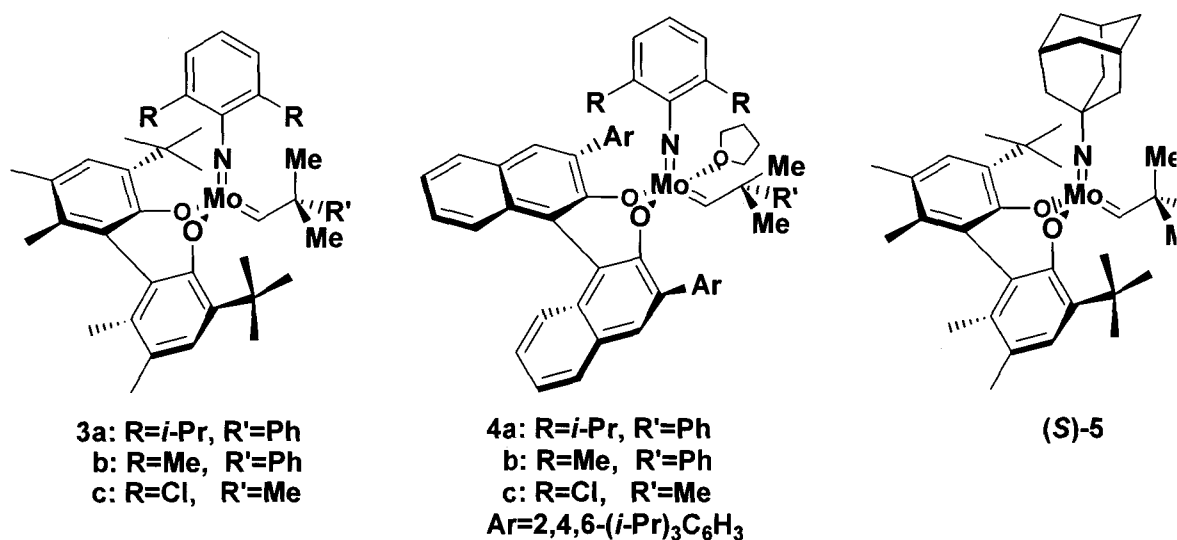
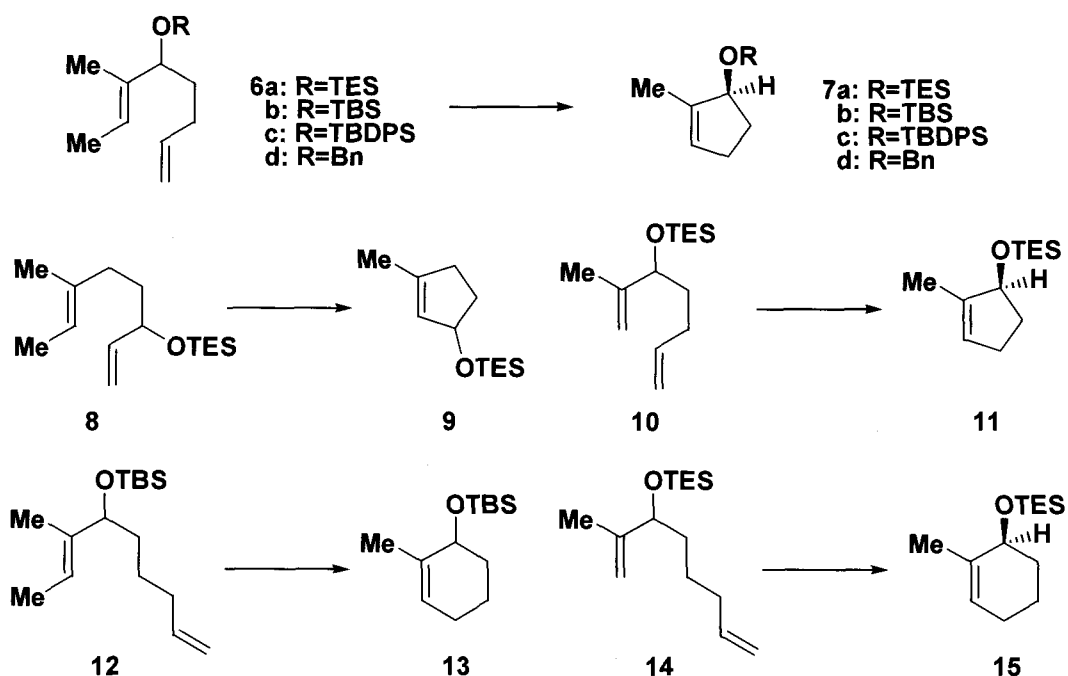


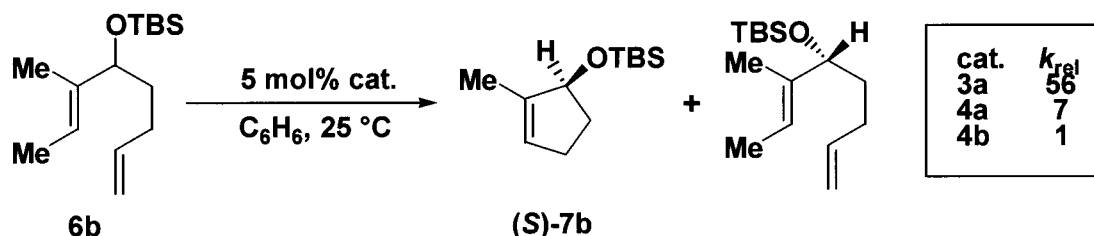
Figure 4. Representative Chiral Mo Arylimido Alkylidene Complexes.



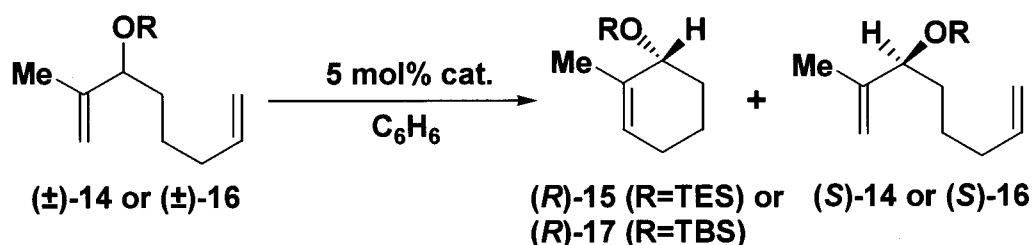
Entry	Substrate	Product	Product (%)	Dimer (%)	Unreacted Substrate config, ee (%)	Product ee (%)	k_{fast}/k_{slow}
1	6a	7a	43	38	R >99	93	58
2	6b	7b	42	33	R >99	93	56
3	6c	7c	43	40	R 95	92	52
4	6d	7d	41	35	R 91	85	22
5	8	9	40	10	<5	<5	
6	10	11	55	<5	R 97	65	11
7	12	13	<5	50			
8	14	15	47	11	R 57	45	4

Table 3. Kinetic Resolution of Acyclic Dienes Catalyzed by Mo Complex 3a.

次いで、キラルな BINOL-Mo 錯体 **4a, b, c** が開発された¹¹⁾。これらの錯体と先に開発された BIPHEN-Mo 錯体 **3a** を比較すると、5 員環形成においては **3a** のほうが **4a, b** に比べて高いエナンチオ選択性を持って進行している (Scheme 2)。しかしながら 1,7-ジエンによる 6 員環形成は、Mo 錯体 **4a** の方がエナンチオ選択性に優れている (Table 4)。



Scheme 2. Comparison of Catalysts **3a** and **4a, b**.



Entry	Substrate	Catalyst	T (°C): Reaction time	Conv. (%): Dimer (%)	k_{rel}
1		4a	22: 4 h	66: 34	17
2	(±)- 14	4a	65: 40 min	77: 27	24
3	R=TES	4b	22: 1 h	68: 11	4.3
4		3a	22: 30 min	58: 11	4.0
5		4a	22: 3 h	68: 37	>25
6	(±)- 16	4a	65: 35 min	65: 23	>25
7	R=TBS	4b	22: 1 h	59: 23	2.5
8		3a	22: 20 min	82: 7	3.3

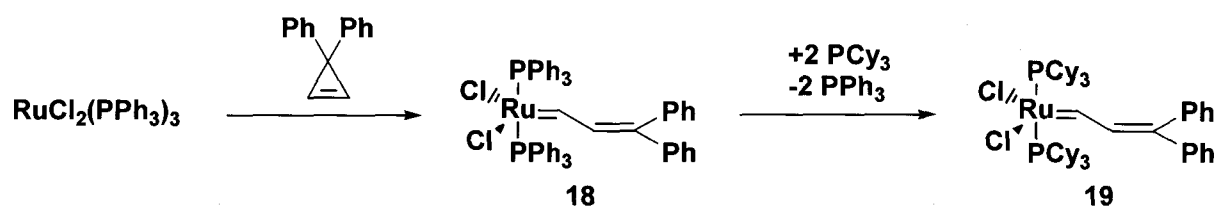
Table 4. Catalytic Enantioselective Carbocycle Synthesis by ARCM.

これまで紹介してきた触媒は、オレフィン以外の官能基または酸素や湿気の存在によって反応が妨げられる (Table 1)。これは、酸素や水分等が競争的に活性金属中心と結合し、触媒活性を減少させるか、または金属と直接反応し活性種を分解するためである。したがって、これらの触媒を用いた反応においては不活性ガスならびに溶媒や試薬の乾燥、脱気などの厳密な操作を必要とし、その扱いは大変不便であった。そこ

で、ヘテロ原子官能基の存在下でオレフィンと優先的に反応する触媒の開発が進められた。**Table 1** に示した様に、ルテニウム金属は他の遷移金属と比べてオレフィンと優先的に反応する。したがって、この金属から作られる触媒は、アルコール、アミド、アルデヒド、そしてカルボン酸に対して反応性が乏しく、オレフィンメタセシスの反応性を増加させることが可能となる。

まず、ルテニウムビニルカルベン錯体 **18** が 1992 年に Grubbs 等により開発された (**Scheme 3**)^{2d), 13)}。錯体 **18** は空気、水、アルコール、さらには酸の存在下でさえ安定であり、さらにオレフィン以外の官能基に対する反応性は低い触媒である。

続いて、ルテニウム触媒の活性を増加させるためにリガンドの研究が行われた。以前の研究によりメタセシスの触媒活性は電子求引性のリガンドで増加することが知られていたが⁸⁾、さまざまなカチオン性錯体やホスフィンを探査した結果、塩基性が強く、かさ高いホスフィンである PCy₃ をリガンドとして有する錯体 **19** (**Scheme 3**)^{2d)} が高いメタセシス活性を示すことが判明した。触媒活性は PPh₃ < P'Pr₂Ph < PCy₂Ph < P'Pr₃ < PCy₃ の順でホスフィンの塩基性により増加していく¹⁴⁾。さらに、ハロゲン置換基もまた触媒の活性に重要であり、触媒活性は I < Br < Cl の順で高くなる。これはホスフィンの場合とは逆であり、より原子半径が小さく、より電子求引性が大きいほど活性が強い (**Table 5**)¹⁴⁾。錯体 **19** は、錯体 **18** と同様に空気、水、酸などに安定である。それゆえ、合成化学において広く利用されるようになったが、Schrock 触媒 **1** ほどの活性は有しておらず、反応開始速度が遅いという欠点も併せ持っていた。

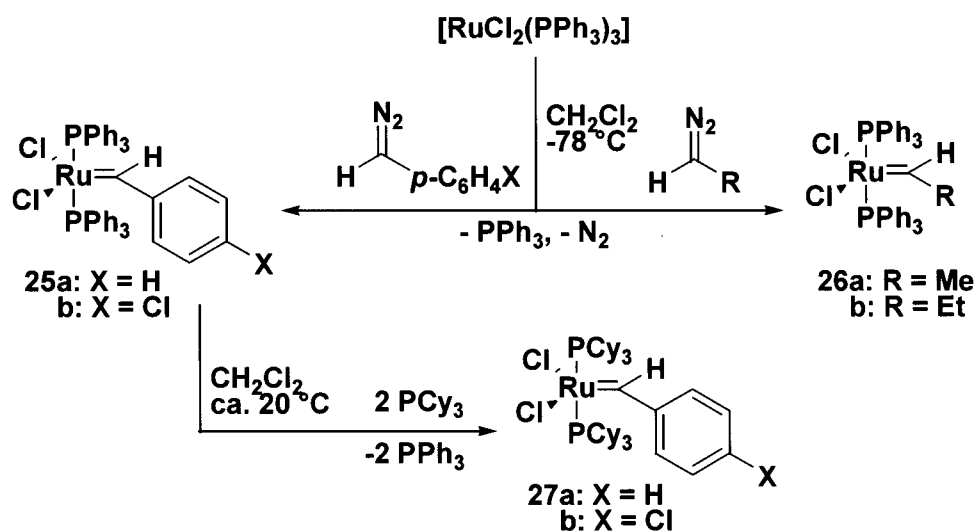


Scheme 3. Synthesis of Grubbs Catalyst **18**.

Catalyst	PR ₃	X	Activity (Turnover/h)
19a	PCy ₃	Cl	19.0
19b		Br	15.4
19c		I	1.4
20a	PCy ₂ Ph	Cl	8.0
20b		Br	4.5
20c		I	-
21a	P ⁱ Pr ₃	Cl	17.5
21b		Br	13.9
21c		I	1.1
22a	P ⁱ Pr ₂ Ph	Cl	5.5
22b		Br	2.3
22c		I	-

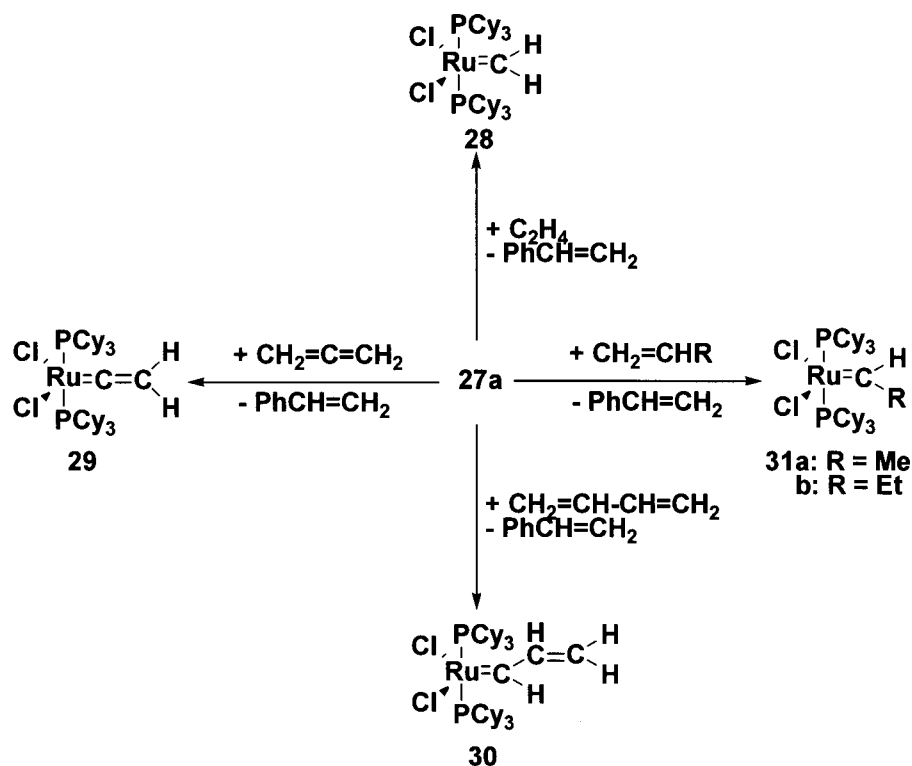
Table 5. Relative Activities of the Catalysts in RCM of Diethyl Diallylmalonate **23**.

次いで 1995 年に Grubbs 等は、より反応開始速度の高いカルベン錯体 **25a, b**, **26a, b** および **27a, b** を開発したが、これまで示してきたルテニウム錯体 **18, 19**, **25~27** は第 1 世代とよばれている。(Scheme 4)¹⁵⁾。



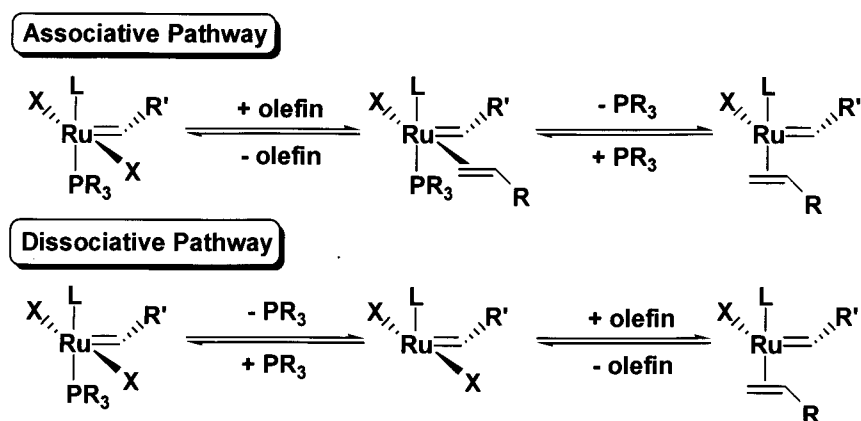
Scheme 4. Synthesis of Alkylidene Complex from Diazoalkanes and Subsequent Phosphine Exchange.

これらのカルベン錯体 **25~27** は、ビニルカルベン錯体 **18** と比べると数時間のうちに溶媒中で分解してしまう。この安定性の減少は、錯体 **18** に存在するビニル部位やジフェニル部位の共役がカルベン錯体 **25~27** では不足しているためと考えられる。しかし、速度論研究においては錯体 **25a** のほうが錯体 **18** よりも 1000 倍近く反応開始速度が優れていることが報告されている。さらに錯体 **25a, b** のホスフィンリガンドを PCy_3 に変えた錯体 **27a, b** は、より空気に安定な固体であり、錯体 **19** よりも鎖状のオレフィンメタセシス反応において優れた活性を持つ¹⁵⁾。また、錯体 **27a** は過剰のエチレンと反応し、 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}_2)(\text{PCy}_3)_2]$ **28** へ定量的に変換されるが、錯体 **18** とエチレンの反応は進行が遅い。さらに、カルベン炭素にアルキル置換基を持つアルキリデン錯体 **31a, b** は、対応する末端オレフィンと錯体 **27a** の反応により定量的に得られてくるが、反応時間が長くなると反応がさらに進行し、メチリデン錯体 **28** の形成が優位になる。このことから、アルキリデン錯体 **31a, b** は速度論生成物であり、メチリデン錯体 **28** は熱力学的生成物であると考えられている (Scheme 5)¹⁵⁾。

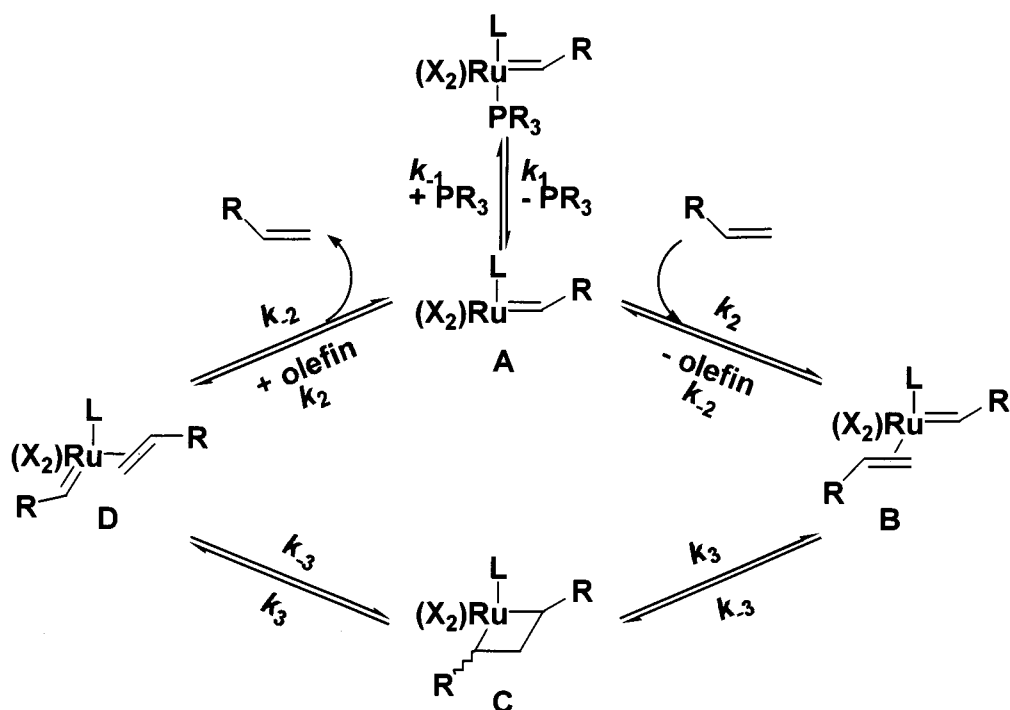


Scheme 5. Metathesis of Acyclic Alkenes with **27a** as Catalyst.

これらの錯体の発見から間もなく、メタセシス反応に対してより詳細なメカニズムについての研究が行われた。初期の研究において、この反応はオレフィンとホスフィンの置換を含む経路であることが立証された¹⁴⁾。しかしながら、オレフィンの結合がホスフィンの解離の前に起こるのか (associative pathway)、ホスフィンの解離がオレフィンの結合の前に起こるのか (dissociative pathway) までは立証されなかった (Scheme 6)¹⁶⁾。それから数年後、Grubbs 等により dissociative pathway が有力なメカニズムであることが証明された (Scheme 7)^{16),17)}。



Scheme 6. Mechanism of Associative Pathway and Dissociative Pathway by Metathesis.



Scheme 7. Useful Mechanism of Metathesis. (Dissociative Pathway)

先ず、ルテニウムカルベン錯体は速度定数 k_1 でホスフィンの解離を起こし、触媒サイクルへと入っていく (開始 *initiates*)。得られた 14 電子中間体 **A** はホスフィンと再結合 (rate constant k_{-1})、またはオレフィンと結合する (rate constant k_2)。ホスフィンと再結合した錯体は触媒サイクルからはずれ、オレフィンと結合した錯体 **B** は触媒サイクルを続ける。次いでメタラシクロブタン中間体 **C** を形成した後、16 電子中間体 **D** を経由し、新しく生成したオレフィンが脱離することで、14 電子中間体 **A** に戻る。また、第 1 世代 Grubbs 触媒 **2** のようなリガンドとして 2 つのホスフィンを持つ系でも 14 電子中間体 **A** を形成するが、 k_{-1}/k_2 の比が 1 よりもかなり大きい。そのために、解離したホスフィンの再結合がオレフィンとの結合よりも速くなり、メタセシスの反応開始速度が遅くなる。そこで、ホスフィンのスカベンジャーである CuCl を用いて反応開始速度を増加させることにしたが、触媒のライフタイムを減少させてしまった¹⁴⁾。

続いて 1998 年に Herrmann 等は、1991 年に Arduengo 等により開発された *N*-ヘテロ環状カルベン^{18),19)}を初めてリガンドとして利用した錯体 **32** を開発した (Figure 5)²⁰⁾。Arduengo 等はこのカルベンが酸素や水分の存在しない環境下で安定であり、この安定性の要因は電子豊富な π -system ($\text{N}=\text{C}=\text{N}$) によるカルベンの *p* 軌道への π 電子供与、さらにカルベン中心に向かっている窒素原子の σ -electronegative 効果と考えられている¹⁸⁾。以上の事実より、このカルベンはホスフィンに変わる新しい配位子としての有用性を秘めていることからルテニウム錯体合成へと利用されるに至った。

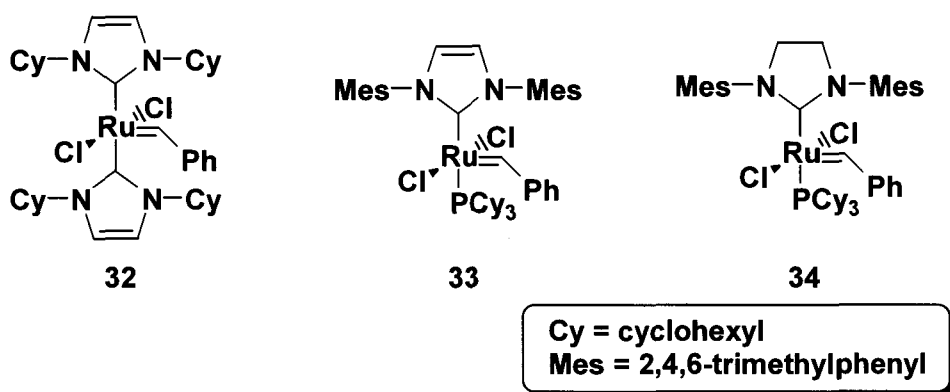
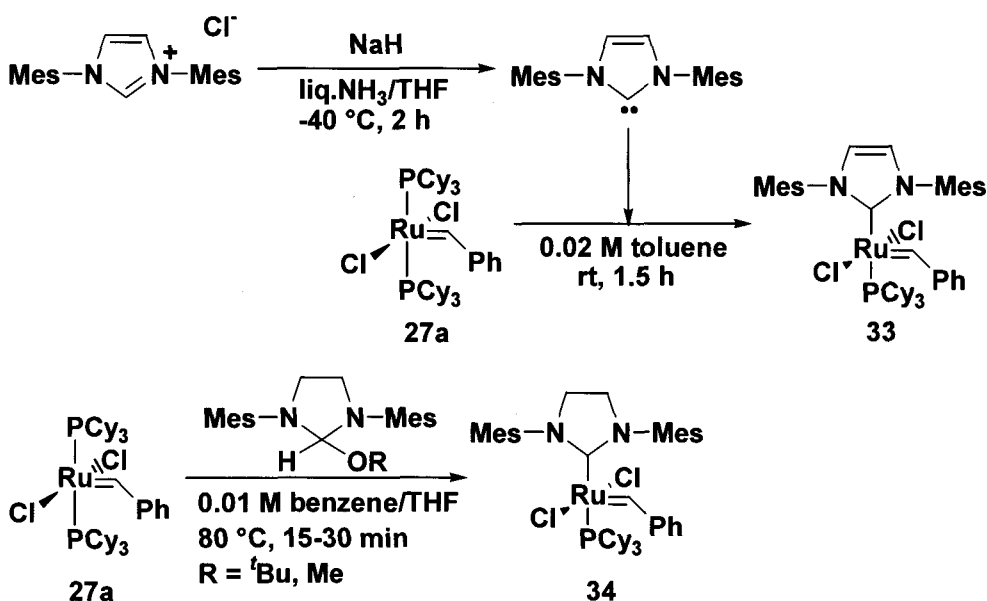


Figure 5. Ruthenium Catalysts with *N*-Heterocyclic Carbene 32-34.

Harrmann 等によって開発された二置換錯体 **32** の活性は錯体 **27a** と比べると、わずかに改善されただけだった。これは、ホスフィンと比べて *N*-ヘテロ環状カルベンリガンドがより強い σ 供与体であると同時に錯体の安定性を高めているからであり、本カルベンリガンドが簡単に解離できないことを示している。すなわち反応性の低下を意味するものである。

次いで Grubbs 等は 1999 年にホスフィンを含んだ混合リガンド錯体である不飽和 *N*-ヘテロ環状カルベン錯体 **33**²¹⁾ および飽和 *N*-ヘテロ環状カルベン錯体 **34**²²⁾ を錯体 **27a** から合成した(Figure 5), (Scheme 8)。ホスフィンリガンドは、*N*-ヘテロ環状カルベン程の強い σ 供与性を有していないので、二置換錯体 **32** と比較して簡単にホスフィンリガンドを解離するが、錯体 **27a** よりもホスフィンの解離が遅い。しかし、高温下では錯体 **27a** よりも活性が高く、熱や空気や湿気にも安定である。さらに、これらの高い活性および金属中心の保護や高温の安定化にメシチル基も関与している。また、錯体 **34** は **33** よりも活性が高い。これは π 電子相互作用 (カルベンの *p* 軌道への π 電子供与) がないためにカルベン錯体の安定性が不足しており、ホスフィンの解離と再結合の平衡が解離のほうに偏るためと考えられる。また、飽和 *N*-ヘテロ環状カルベンリガンドは、不飽和なものより塩基性も高い。ホスフィンリガンドの時と同様に、高い塩基性は触媒の活性を増加させる²³⁾。これらの錯体 **33** と **34** は、第 2 世代触媒とよばれている。



Scheme 8. Synthesis of 2nd Generation Grubbs Catalysts **33** and **34**.

さらに、これらの触媒活性効果についても研究が行われている。錯体 **34** は活性の高い Schrock 触媒 **1** および他の錯体と比較して 20 °C でもより高い活性を持つ。一方、錯体 **33** は 50 °C において、触媒 **1** よりも高い活性を示す²³⁾。また、錯体 **34** は反応開始速度について錯体 **27a** と比較研究が行われている。錯体 **27a** は錯体 **34** よりも 10² 倍速くりガンドを解離するが、錯体 **27a** のリガンドの再結合と解離の比 [k_1/k_2 (Scheme 7)] が錯体 **34** よりも 10⁴ 倍大きいため、結果として錯体 **34** は錯体 **27a** よりも 10² 倍優れたメタセシス速度を持つ¹⁷⁾。

さらに、錯体 **34** は立体障害の少ない化合物のみならず、三置換オレフィンを持っている立体障害の大きい化合物に対しても ROMP (ring-opening metathesis polymerization) において優れた活性を示した²³⁾ (Figure 6)^{2d)}。また、錯体 **33** および **34** は三置換、四置換オレフィン形成による立体的に困難なジエンの RCM 反応にも有用であった^{21),22)} (Figure 6)^{2d)}。その結果、錯体 **34** を利用することにより CM (cross metathesis) による三置換オレフィンの生成²⁴⁾、さらにアクリレートやシロキサンのような反応性の低い置換基を持つ化合物の CM および RCM 反応に初めて成功した²⁵⁾ (Figure 6)^{2d)}。

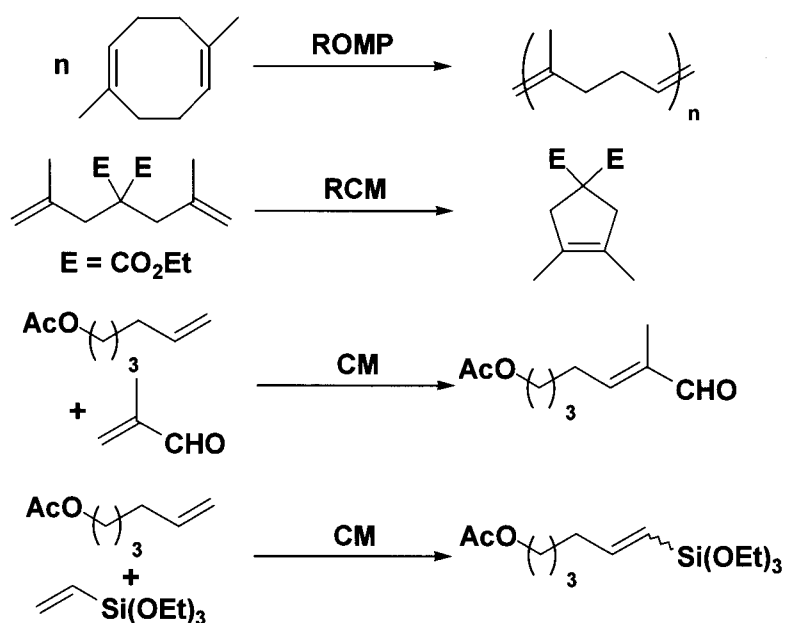
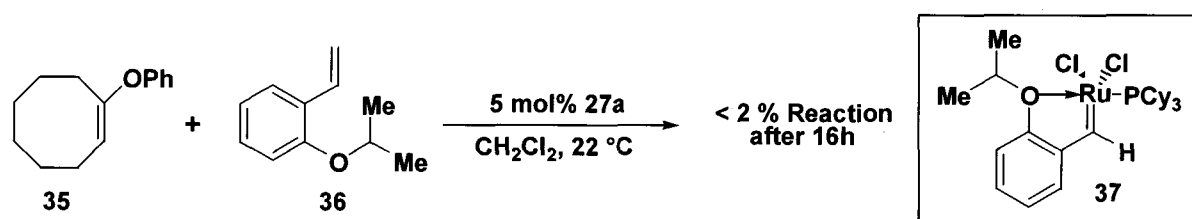


Figure 6. Application using Catalyst **34**.

以上のように、第 2 世代のルテニウム錯体 **34** はオレフィン以外の官能基を侵すことなく、酸素、そして湿気に対して安定である上に優れた活性を持っている。

また Hoveyda 等は、ルテニウム触媒 **27a** によるスチレニルエーテルを用いた ROMP のメカニズムの研究を行っていた。シクロオクテン **35** とスチレニルエーテル **36** に触媒 **27a** を用いて反応を試みたところ、未反応の化合物 **35** および Hoveyda-Grubbs 錯体 **37** を得た (Scheme 9)²⁶。



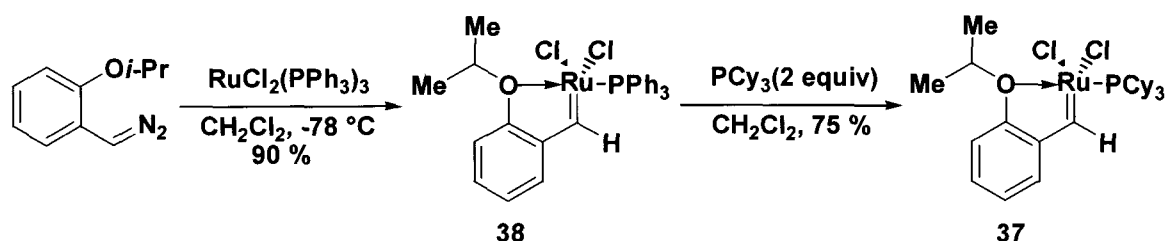
Scheme 9. Synthesis of Ruthenium Complex **37**.

偶然にもこの Hoveyda-Grubbs 触媒 **37** の活性は高く、その上、高い収率で回収が可能であることが判明した (Table 6)²⁶。

Entry	Substrate	Product	Time (h)	Product yield (%)	Rec. Catalyst yield (%)
1			0.5	90	75
2			2.0	95	89
3			1.0	99	88
4			1.0	72	95

Table 6. RCM of Acyclic Dienes Catalyzed by Hoveyda-Grubbs Catalyst **37**.

続いて、Hoveyda 等はこの偶然に得られた錯体 **37** の効率的な合成法を確立した (Scheme 10)²⁶⁾。すなわち、*O*-isopropylphenyldiazomethane と RuCl₂(PPh₃)₃ を利用して錯体 **38** を得た後、ホスフィン交換により錯体 **37** を合成している。



Scheme 10. Synthesis of Hoveyda-Grubbs Catalyst **37**.

また、錯体 **37** のイソプロピル置換基をメチル基に変換した錯体 **39** との反応性に関する比較研究も行われている (Figure 7)²⁶⁾。

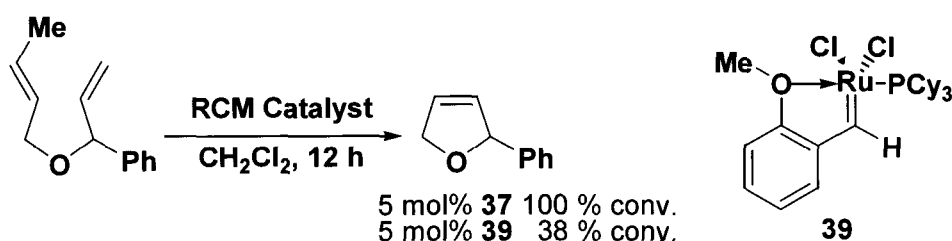
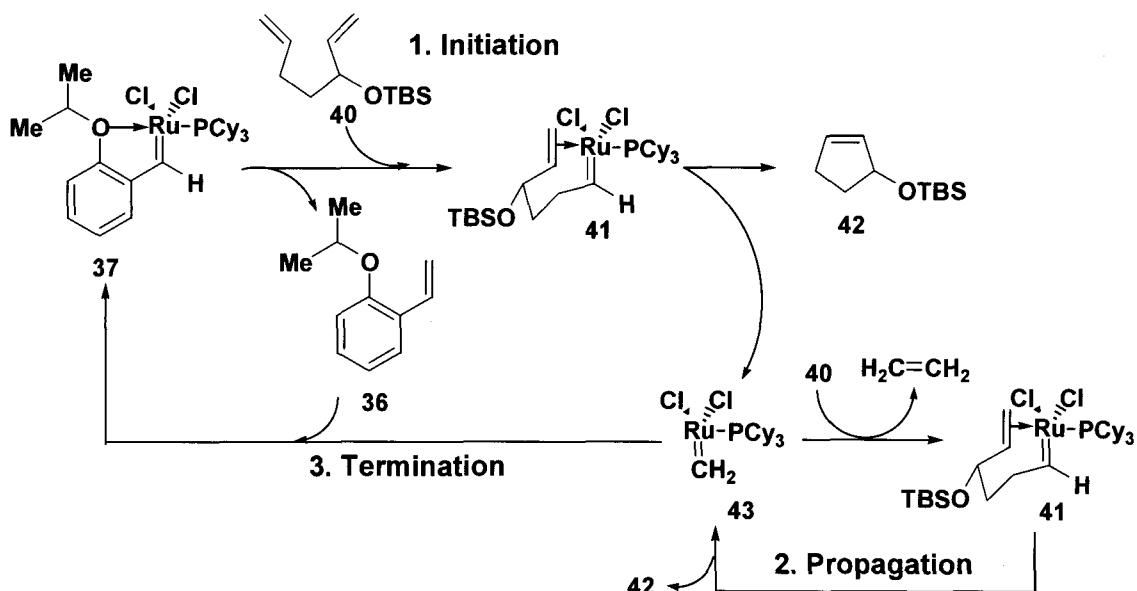


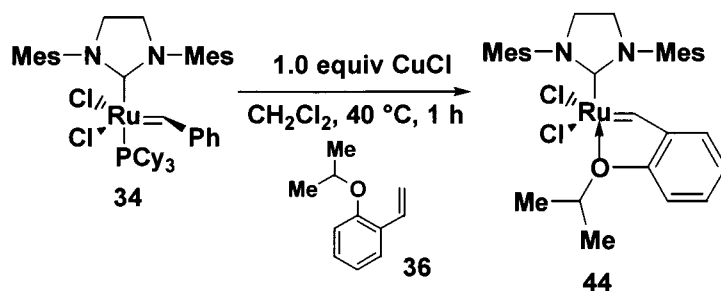
Figure 7. Comparison of Catalysts **37** and **39**.

錯体 **39** は、少量の水存在下クロロホルム中、数週間で金属カルベンの酸化が起こり、ゆっくりと分解され *O*-anisaldehyde を生成する。一方、錯体 **37** は、同条件下でも 2% 以下しか分解されない。以上のような錯体 **37** と **39** の安定性および活性の違いは、触媒に配位している置換基のかさ高さの違いから生じるものである (Figure 7)。メタセシス反応において、リガンドの解離が反応開始段階である。そこで、立体的により大きなイソプロポキシ基が反応開始段階であるルテニウムから酸素原子の解離を促進する。さらに、よりルイス塩基性の高いイソプロポキシ基はより硬く結合することで、金属中心の副反応（カルベン酸化）の抑制や電子的な安定性を高めている。このように、触媒 **37** は **39** より優れた活性を持っていることが判明した。



Scheme 11. Mechanism of Hoveyda-Grubbs Catalysts. (Release-Return Mechanism)

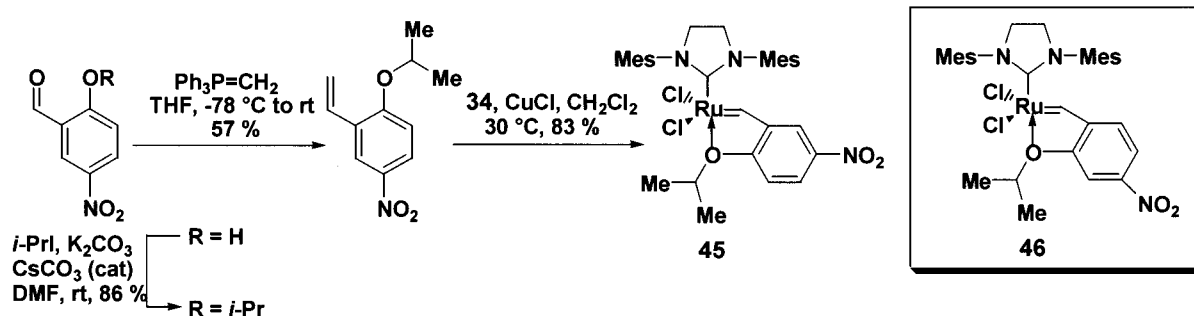
また、Hoveyda-Grubbs 錯体 **37** のメカニズム (release - return mechanism) も研究されている (Scheme 11)^{26),27)}。ジエン化合物 **40** は錯体 **37** と反応し、16 電子ルテニウム錯体 **41** およびスチレニルエーテル **36** を遊離する。さらにルテニウム錯体 **41** は四員環遷移状態を経由し、生成物であるシクロペンテン体 **42** およびルテニウムメチリデン錯体 **43** へと誘導し、触媒サイクルにより化合物 **42** を生成する。ジエン体 **41** が反応系中から消費されると、ルテニウムメチリデン錯体 **43** は再びスチレニルエーテル **36** と反応し、最初の錯体 **37** へと戻る²⁹⁾。この錯体 **37** は、カラムクロマトグラフィーにより容易に回収される。さらに、錯体 **37** は第 1 世代錯体 **27a** よりも反応開始速度が約 30 倍遅いが、反応伝達速度は 4 倍近く速い。この反応開始速度が遅いのは、PCy₃ と比べて比較的小さいイソプロピルアリアルエーテルリガンドが解離しにくいためだと考えられている²⁶⁾。そこで、今まで得られた知見を基に Hoveyda 等は、回収可能な錯体 **37** よりも活性の高い Hoveyda-Grubbs 錯体 **44** を Grubbs の第 2 世代触媒 **34** から合成した (Scheme 12)²⁷⁾。



Scheme 12. Synthesis of Hoveyda-Grubbs Catalyst 44.

この Hoveyda-Grubbs 錯体 44 は RCM 反応による三置換オレフィンを持つ化合物の合成に有用であった。また、四置換オレフィンに対しても触媒的に利用することが出来たが、三置換オレフィンほどの効果はなかった。

さらに 2002 年に Grela 等は Hoveyda-Grubbs 錯体 44 の 2-イソプロピルエーテルスチレンに強力な電子求引性基を導入し、錯体 45²⁸⁾ および 46²⁹⁾ を報告している (Scheme 13)。酸素原子の電子密度を下げることにより、イソプロポキシ基の解離を容易にし、金属中心への再結合を抑える。このことにより、反応性が飛躍的に増大した。また、NO₂ 基をメタ位に導入した錯体 46 は、錯体 45 よりもさらに活性が高いことが比較研究により立証された³¹⁾。



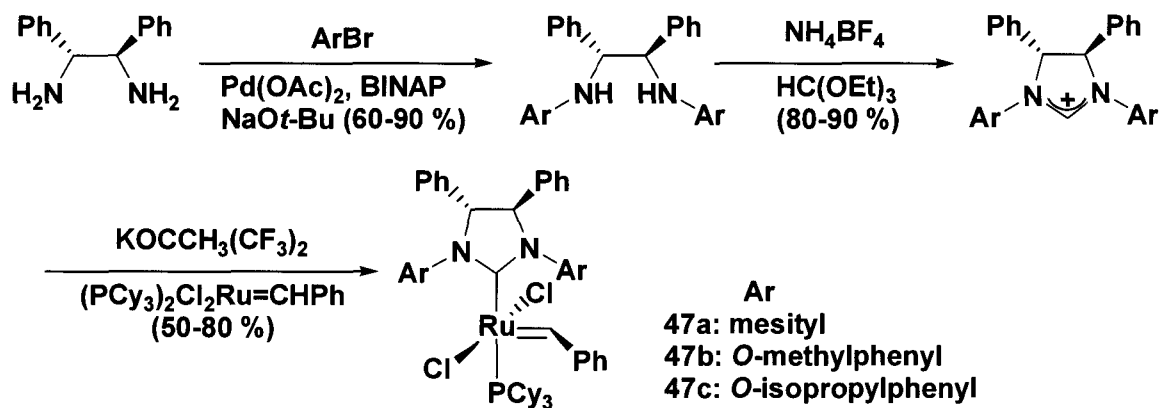
Scheme 13. Synthesis of Catalyst 45 and 46.

この錯体 46 を用いたメタセシス反応は緩和な条件下 (0 °C または室温) で進行し、種々の基質においても応用可能である (Table 7)²⁸⁾。

Entry	Substrate	Product	Yield using 45 [%]	Yield using Catalyst [%]
1			99 % (1 mol%, rt, 2 h)	44: 50 % (2.5 mol%, rt, 18 h)
2			98 % (1 mol%, 0 °C, 1 h)	33: 85 % (1 mol%, 80 °C, 1 h)
3			99 % (1 mol%, 0 °C, 1 h)	34: 99 % (1 mol%, rt 1 h)
4			99 % (2.5 mol%, rt, 4 h)	

Table 7. Comparison of Catalyst 45 and Other Catalysts.

また Grubbs 等は 2001 年に (1*R*,2*R*)-ジフェニルエチレンジアミンから誘導したキラルなルテニウム触媒を報告しており (Scheme 14)³¹⁾ トリエンのエナンチオ選択合成に成功している (Table 8)³¹⁾。



Scheme 14. Synthesis of Chiral Catalysts 47a-c.

Entry	Substrate	Catalyst	Product	ee (%)	k_{rel}	conv (%)
1		47b+LiBr		63	4.4	90
2		47b+NaI		85	12.3	91
3		47c+LiBr		69	5.5	90
4		47c+NaI		90	19.0	82

Table 8. Enantioselective Desymmetrization of Triene by Catalysts 47b-c.

さらに Grubbs 等はメカニズムについても報告し、オレフィン複合体に対して三つの異なったコンフォメーションの存在を提唱している (Figure 8)³¹⁾。

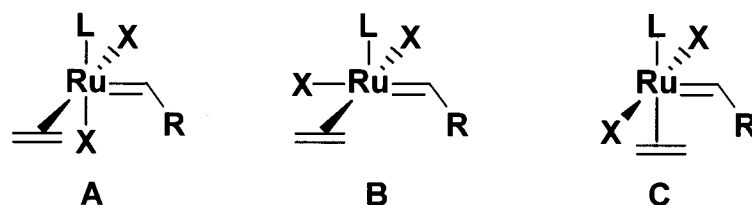


Figure 8. Possible Geometries of Olefin Complex.

すなわち、1) 1つのハライドリガンド X がリガンド L に対してトランスに結合している (A)、2) ハライドリガンド X がアルキリデン-ハライド-オレフィン面にシス配置となる (B)、3) オレフィンがリガンド L に対してトランス結合している (C) のコンフォメーションである。これらのうち、コンフォメーション (C) のみが実験結果と矛盾している。また、リガンドの効果と立体化学の結果からコンフォメーション (A) が最良であると考えられており、さらにコンフォメーション (A) は観測された選択性と一致する (Figure 9)³¹⁾。

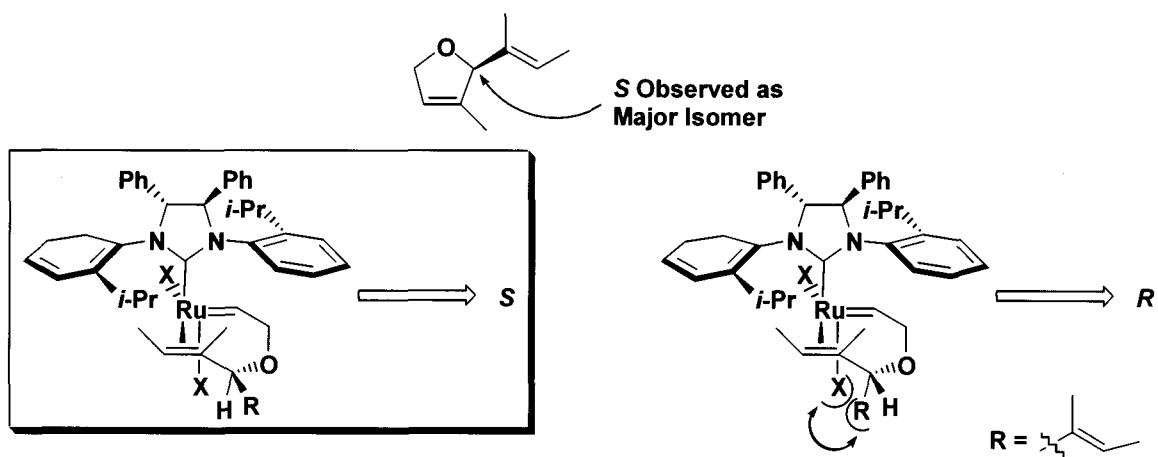
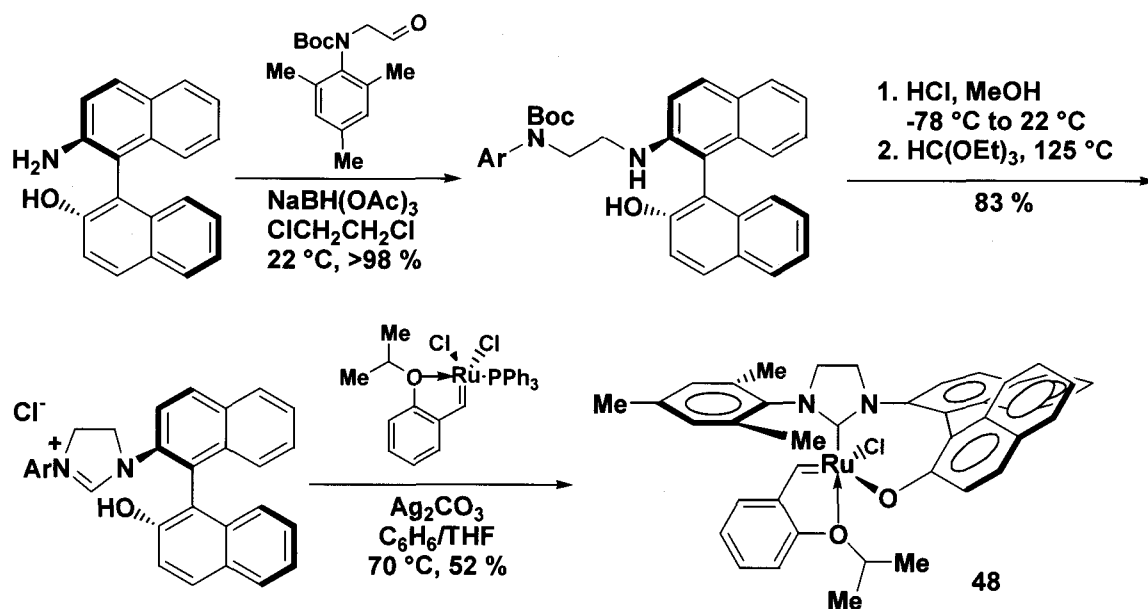


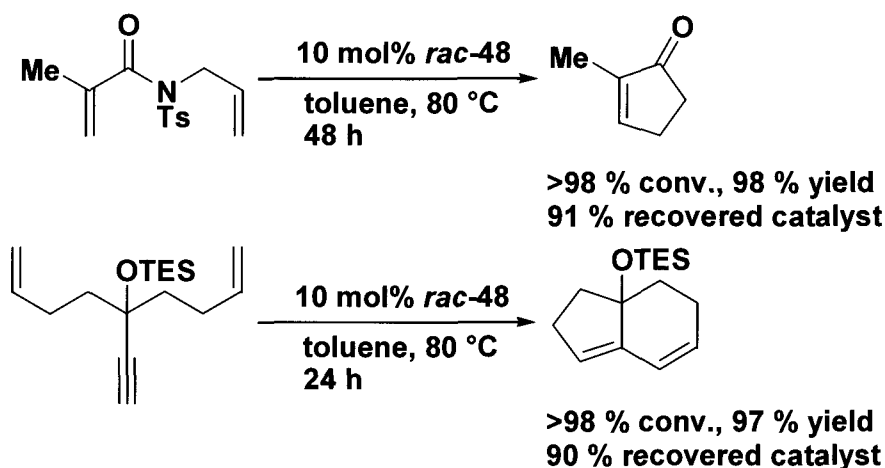
Figure 9. Stereochemical Model of Catalyst **47c**.

次いで 2002 年に Hoveyda 等は、不斉リガンドを用いた再利用可能なルテニウム触媒 **48** を開発した (Scheme 15)³²⁾。



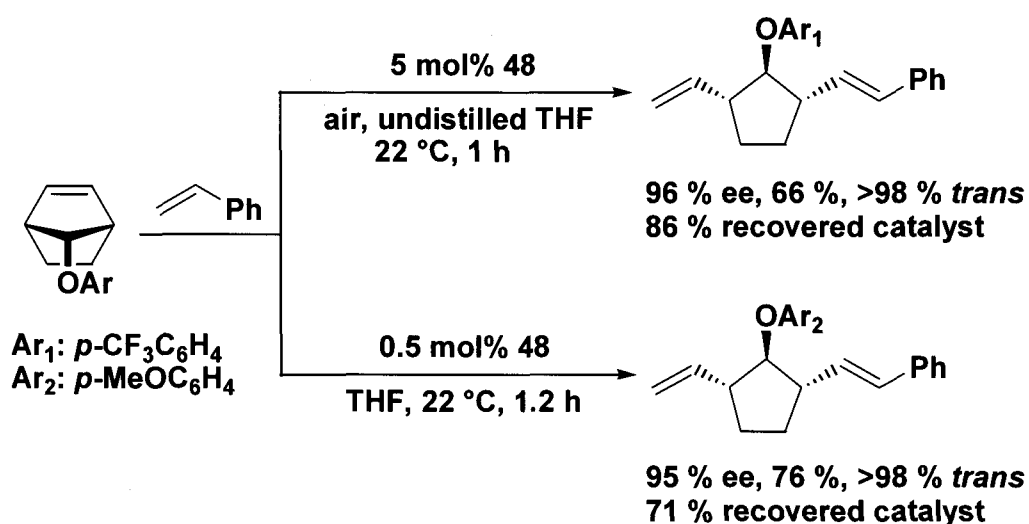
Scheme 15. Synthesis of Chiral Catalyst **48**.

まず、ラセミの錯体 **48** によるエン-イン化合物を基質とした RCM を行ったところ、Hoveyda-Grubbs 錯体 **44** よりも高い化学収率かつ 90 % の触媒回収率で反応が進行した (Scheme 16)³²⁾。



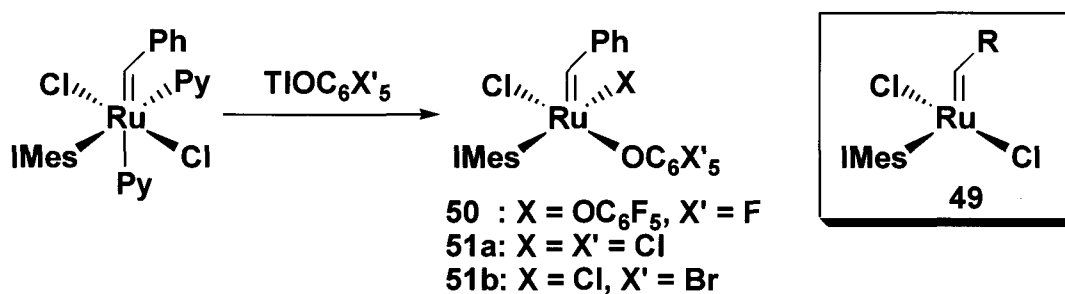
Scheme 16. Using Catalyst *rac*-48 for RCM Reaction.

続いて彼等は、キラルな錯体 **48** による AROM/CM (asymmetric ring-opening metathesis/cross metathesis) の検討も行っている (Scheme 17)³²。すなわち、未蒸留の THF 溶媒中、空気気流下において反応を行ったところ 96 % ee の高いエナンチオ選択性かつ 86 % の触媒回収率で生成物を得ている。本反応においては触媒量を 0.5 mol% にまで減らしてもエナンチオ選択性は影響されない (Scheme 17)。



Scheme 17. Using Chiral Catalyst **48** for AROM/CM.

今まで紹介してきた錯体による **49** のような活性種への変換には限界がある。反応開始段階で生成される錯体 **49** は簡単に失活してしまう。また、より高い活性は錯体のライフタイムを減少させ、錯体の回転率は低くなる。また、2 つのクロライドリガンドを持つ Grubbs タイプの錯体はクロライドの架橋による二量体を形成し、活性を減少させる。そこで 2005 年に Fogg 等は、活性種 **49** を経由しないより効果的な偽ハロゲン錯体 **50**, **51a**, **51b** を開発した (Scheme 18), (Table 9)³⁰。



Scheme 18. Synthesis of Ruthenium Catalyst **50**, **51a**, **51b**.

Entry	Substrate	Product	mol% Ru	Condition	% Product
1			0.5	CDCl ₃ , Δ, 15 min	50 , 51a , 51b : 100 33 : 100
2			0.5	CDCl ₃ , Δ, 15 min	51a : 31 51b : 100
3			5	CDCl ₃ , Δ, 1 h	51b : 73
4			5	CDCl ₃ , Δ, 2 h CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 20 h	51b : 70 34 : 20 44 : 17 45 : 0

Table 9. Comparison of Catalysts **51a**, **51b** with Other Catalysts.

これらの触媒 **50** および **51a, b** の特徴として、1) かさ高い三置換オレフィンの構築 (**entry 1**)、2) ルテニウムの触媒毒となる硫黄原子が入った化合物の合成における触媒量および時間の減少 (**entry 2**)、3) 反応時間の短縮 (**entry 3**)、4) かさ高いエンインメタセシスに有効 (**entry 4**)、などが挙げられる (**Table 9**)。

以上のようにメタセシス反応は、近年の触媒開発により目覚ましい進歩を遂げてきた。この優れた反応を天然物の合成に応用し、効率的なラクトン系天然物及びシクロペンテン型天然物合成法の確立を目的とし、著者は研究を進めることにした。第一章ではエステル置換基の直接的な RCM 反応を用いた (+)-tanikolide (**52**) および (-)-malyngolide (**53**) の合成について、第二章ではジエンインメタセシス反応による (+)-viroallosecurinine (**110**) の合成について、第三章では (-)-untenone A (**129**) および plakevulin A (**136**) の合成について述べる。

第一章 エステル置換基の直接的な RCM 反応を利用した
(+) - tanikolide および (-) - malyngolide の合成

第一項 (+) - Tanikolide および (-) - malyngolide について

(+) - Tanikolide (52) (Figure 10) は 1999 年に Gerwick 等により海洋藍色細菌 *Lyngbia majuscula* の脂質抽出物から単離された δ - ラクトン系化合物である。本化合物は、カンジダ症の原因菌である *Candida albicans* に対し抗菌活性を有している。さらに、海エビ毒 (*Artemia salina*)、軟体動物駆除活性 (*Biomphalaria glabrata*)、そして魚毒 (*Carassius auratus*) についての試験が行われ、海エビに対して 3.6 $\mu\text{g/mL}$ 、蛇に対して 9.0 $\mu\text{g/mL}$ の LD₅₀ が示された。また、金魚への毒性は明らかではないが、10 $\mu\text{g/mL}$ で麻酔効果が発現することが報告されている³³⁾。

一方、(-) - malyngolide (53) (Figure 10) は 1979 年に Moore 等により青緑色藻類 *Lyngbia majuscula* の shallow-water 種の脂質抽出物から単離された δ - ラクトン系化合物である。本化合物は、非定形抗酸菌である *Mycobacterium smegmatis*、化膿レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、そして院内感染の原因菌である *Pseudomonas fluorescens* に対しては抗菌活性を有しているが、大腸菌、緑膿菌に対しては不活性である。さらに、(+) - tanikolide (52) では活性があった *C. albicans* に対しても不活性である³⁴⁾。

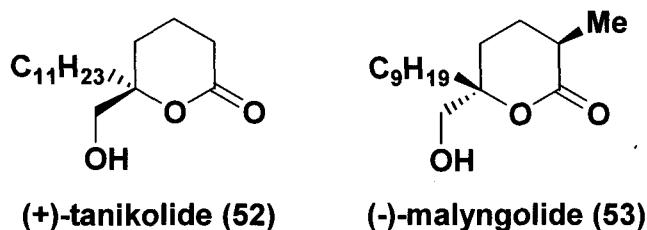
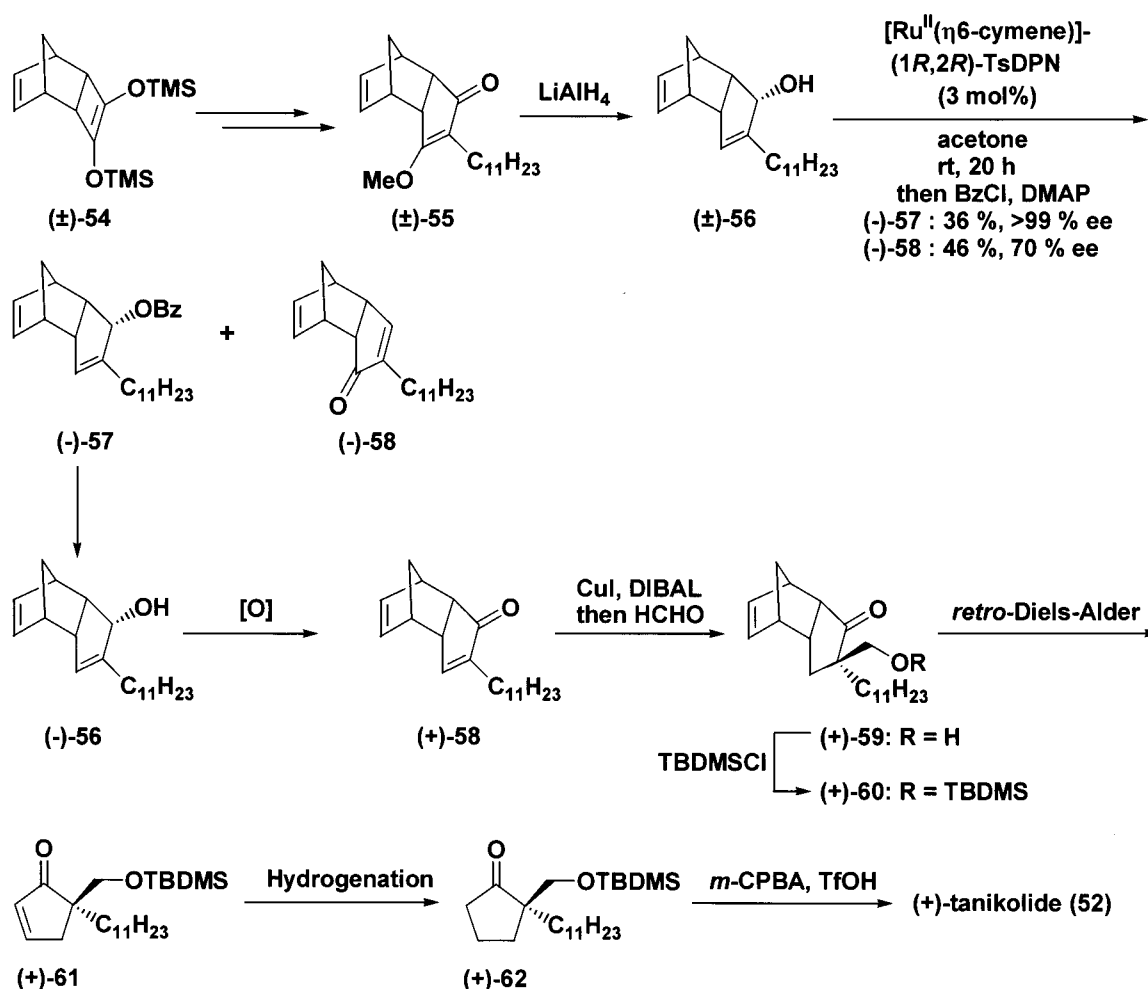


Figure 10. Structures of (+)-Tanikolide (52) and (-)-Malyngolide (53).

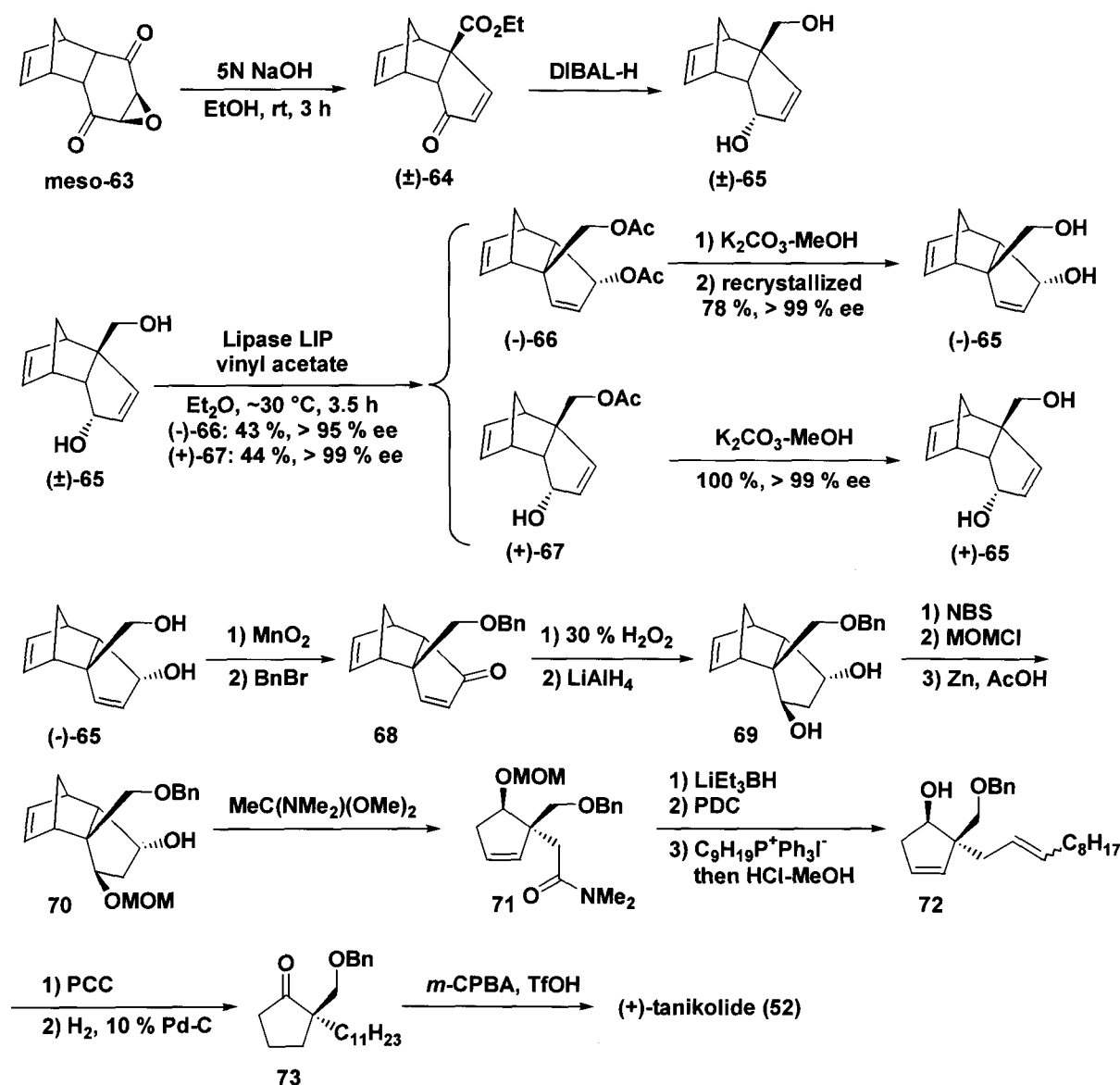
<過去の合成例>

(+)-Tanikolide (**52**) は 2000 年に小笠原等により catalytic asymmetric hydrogen transfer 反応を鍵反応として合成されている (Scheme 19)³⁵). 彼等は先ず、1,2-エンジオールのシリルエーテル体 **54** にドデカナルジメチルアセタールを用いて β -ヒドロキシケトンとし、続いて β -メトキシエノン **55** へと変換した。さらに、リチウムアルミニウムヒドリドによるメトキシ基の還元的脱離と不飽和ケトンの還元によりエンドアシルアルコール **56** を得た。化合物 **56** に $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-}(1R,2R)\text{-TsDPN}$ を用いることでベンゾエート体 **57** および光学純度の高いエノン体 **58** を合成した。さらに化合物 **57** の脱保護反応を行い、アルコール体 **56** とした後、数工程を経て (+)-tanikolide (**52**) の合成に成功している。



Scheme 19. Total Synthesis of (+)-Tanikolide (**52**) via Catalytic Asymmetric Hydrogen Transfer Reaction.

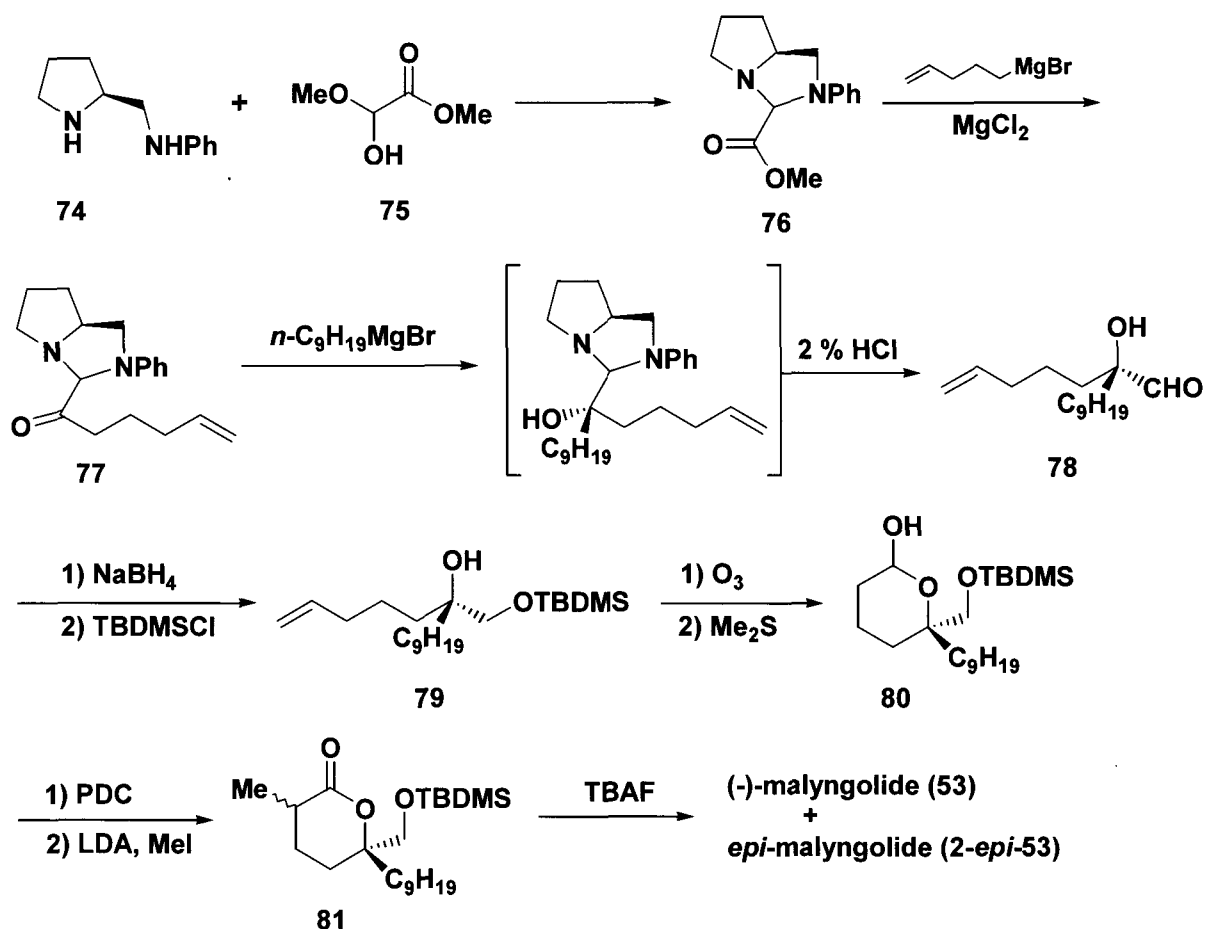
さらに、小笠原等は 2002 年に酵素を利用した光学分割法を鍵反応として (+)-tanikolide (**52**) の合成を行っている (Scheme 20)³⁶。まず、エポキシ体 **63** から 2 工程を経て、鍵中間体である **65** を合成し、次いでリパーゼ LIP を使うことにより、ジアセテート体 (-)-**66** とモノアセテート体 (+)-**67** をそれぞれ高い化学収率かつ光学収率で得ている。得られた化合物 (-)-**66** をジオール体 (-)-**65** へと変換した後、14 工程かけて (+)-tanikolide (**52**) を合成している。



Scheme 20. Total Synthesis of (+)-Tanikolide (**52**) via Lipase Resolution.

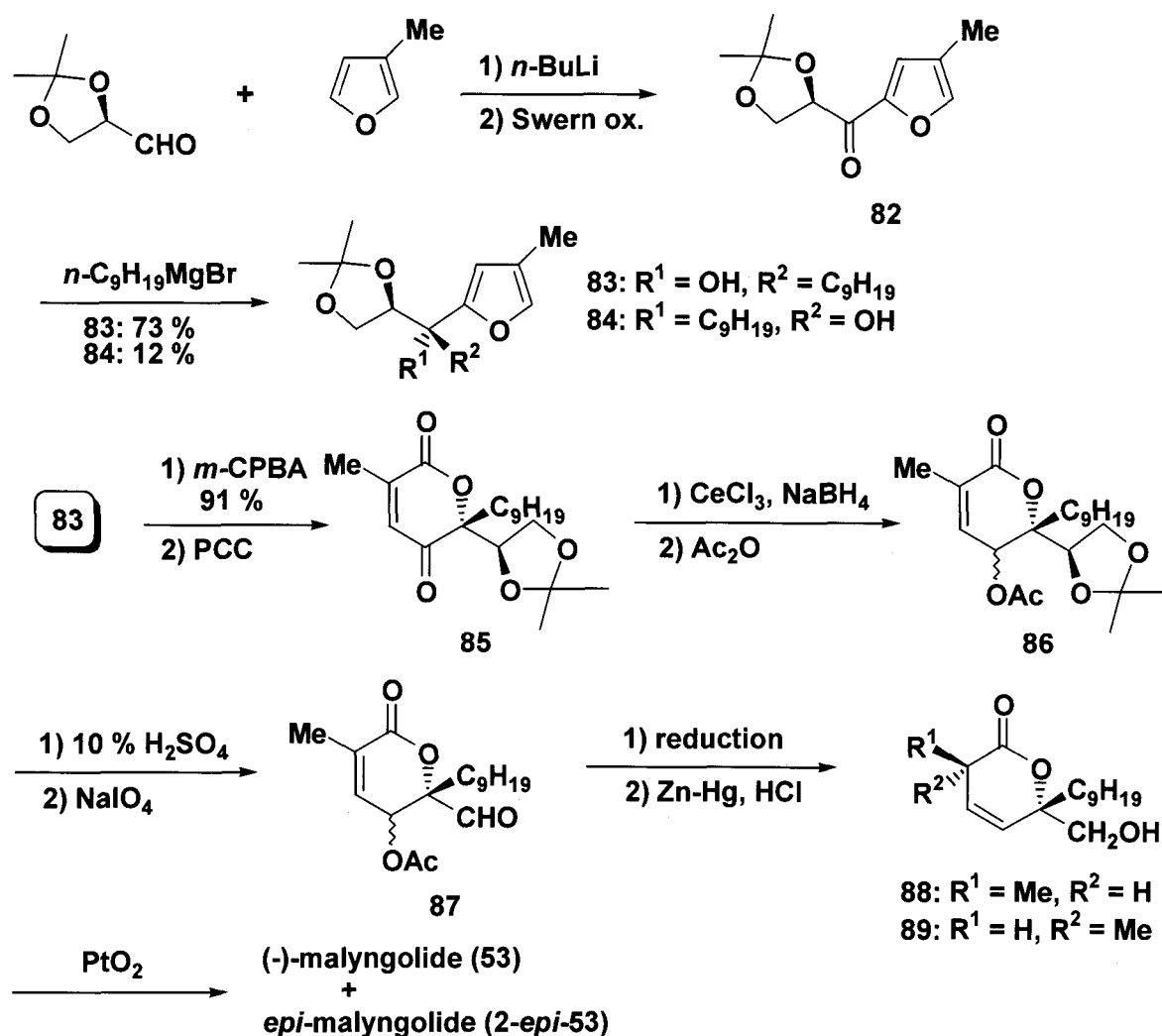
(+)-Tanikolide (52) の過去のラセミ体の合成例³⁷⁾および光学活性体^{35),36)}の合成例はそれぞれ 2 例ずつと少なく、さらに光学活性体はラセミ体からの分割方法により合成されている。そこで、新規医薬品の探索研究においては効率的なエナンチオ選択的合成方法を確立する必要がある。また、現在では本化合物のラセミ体および光学活性体の合成方法が報告されていることから³⁸⁾、薬理活性のみならず構造の面でも興味の深い化合物である。

一方、(-)-malyngolide (53) は 1980 年に向山等によりキラル補助基を利用することで初めて合成された (Scheme 21)^{39a)}。すなわち、(S)-2-(anilinomethyl) pyrrolidine 74 のジアミンのキラル補助基によりメトキシカルボニルアミナール 76 へと導き、Grignard 試薬を付加することによりケトアミナール 77 へと変換している。続いて、化合物 77 のキラル補助基の立体を利用して Grignard 試薬を付加させることにより、望む立体化学を有する第 3 級アルコール 78 を構築した。さらに数工程を経て (-)-malyngolide (53) の合成を達成している。



Scheme 21. Total Synthesis of (-)-Malyngolide (53) using a Chiral Auxiliary.

さらに、本多等は 1990 年にキラルプール法により、その光学活性体合成を達成している (Scheme 22)^{40e)}。この合成法においては、キレーション制御による 2-アシルフラン 82 へのジアステレオ選択的付加および 2-フリルアルコール 83 の酸化によるピラノン誘導体 85 への環変換を鍵反応としている。

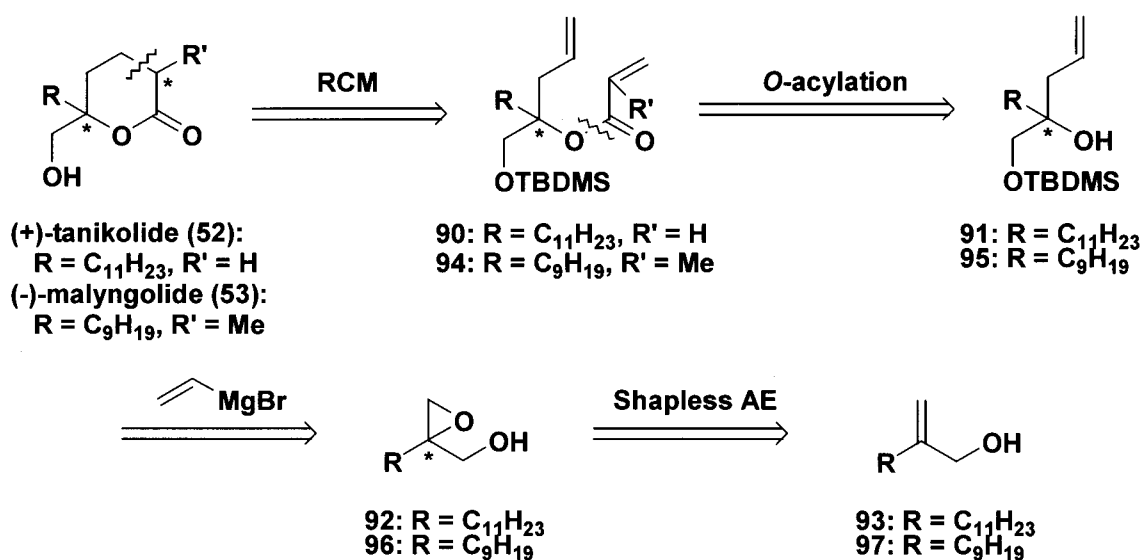


Scheme 22. Total Synthesis of (-)-Malyngolide (53) for Chiral Pool Method.

(-)-Malyngolide (53) の合成例はこれらの他にも多く報告されているが、そのほとんどの合成はキラル補助基か、キラルプールからの立体を利用した方法である^{39)・42)}。そこで、これらの化合物の一般的合成方法を確立すべく、次のような合成計画を立てた。

<合成計画>

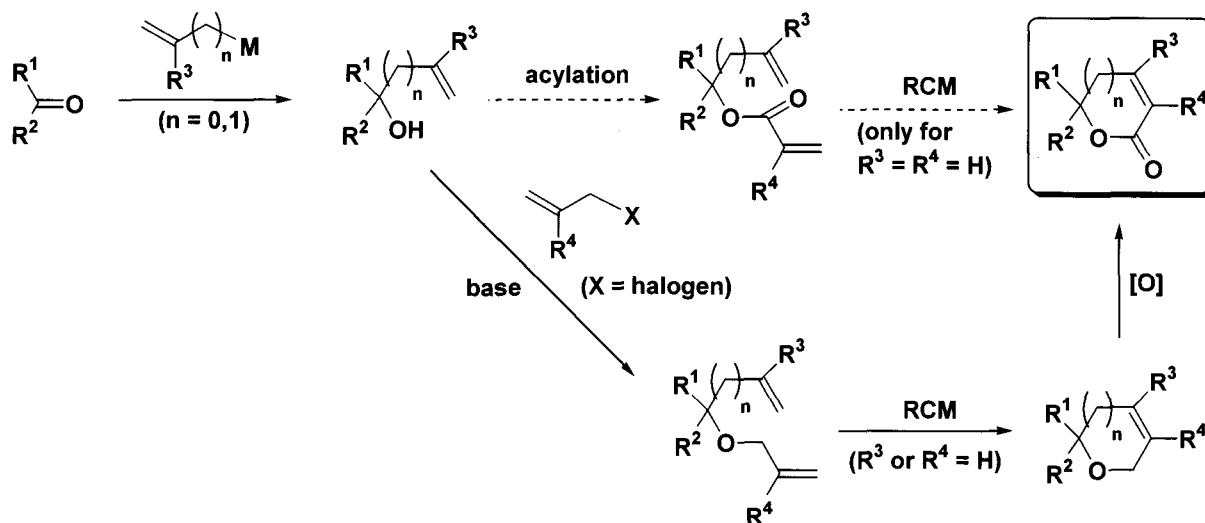
(+)-Tanikolide (**52**) および (-)-malyngolide (**53**) は、共に δ -ラクトン環系化合物であり、その 5 位に第 4 級不斉炭素が存在する共通の基本骨格を有している。また (-)-malyngolide (**53**) においては 2 位に *R* 配置のメチル基が存在しているが、これらの化合物は共通の方法論で合成が可能であると考えた。そこで著者は、RCM 反応を用いた立体選択的な合成戦略を以下のように計画した (Scheme 23)。



Scheme 23. Retrosynthesis of (+)-Tanikolide (**52**) and (-)-Malyngolide (**53**).

すなわち、両化合物は対掌の第 4 級不斉炭素を持つが、この第 4 級不斉炭素は、アリルアルコール体 **93**, **97** の Shapless asymmetric epoxidation (Shapless AE)⁴⁴⁾ を用いることにより両方の立体配置を作り分けることが可能であるため、容易に構築できると考えた。続いて、得られたエポキシド体 **92**, **96** への位置選択的ビニル基の導入および第 1 級アルコールの選択的保護によりアルコール体 **91**, **95** へと変換する。さらに第 3 級アルコールのアシル化反応を行うことで、RCM 反応に必要な中間体である **90**, **94** を合成し、鍵反応である RCM を行い、 δ -ラクトン骨格を構築するという計画である。本合成方法論を確立できれば、両化合物が効率的に合成できると考えた。

しかしながら、Carda および Marco 等⁴⁵⁾によると Schrock 触媒 **1** および第 1 世代 Grubbs 触媒 **2** によるエステルの直接的な RCM 反応は R³ および R⁴ が共に水素であるときのみ反応が進行し、二置換オレフィンを有するラクトンが構築できると報告している (Scheme 24)。

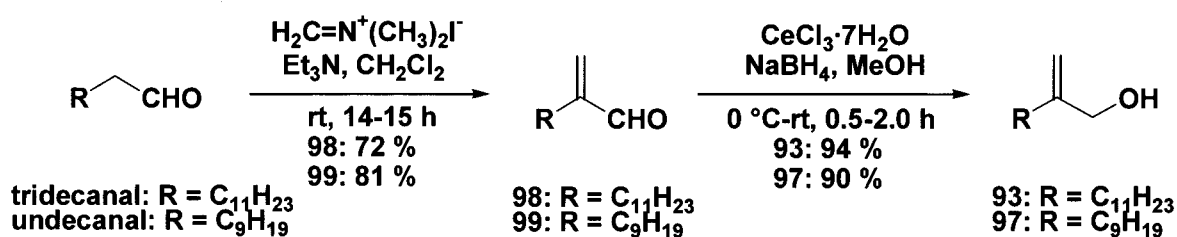


Scheme 24. Synthesis of Substituted Lactone *via* Sequential RCM and Allylic Oxidation.

また彼等は、R³ または R⁴ のどちらかに置換基を持つ基質の場合には、アリルエーテルとした後に RCM を行い、次いでアリル位の酸化を行うことで目的とするラクトン体を得ている。さらに第 3 級アルコールのアシル化反応も進行しにくいと報告している。このことから、上記 (Scheme 23) に示した合成戦略を達成するためには、第 3 級アルコールのアシル化反応およびエステル置換基の直接的な RCM が鍵となる。

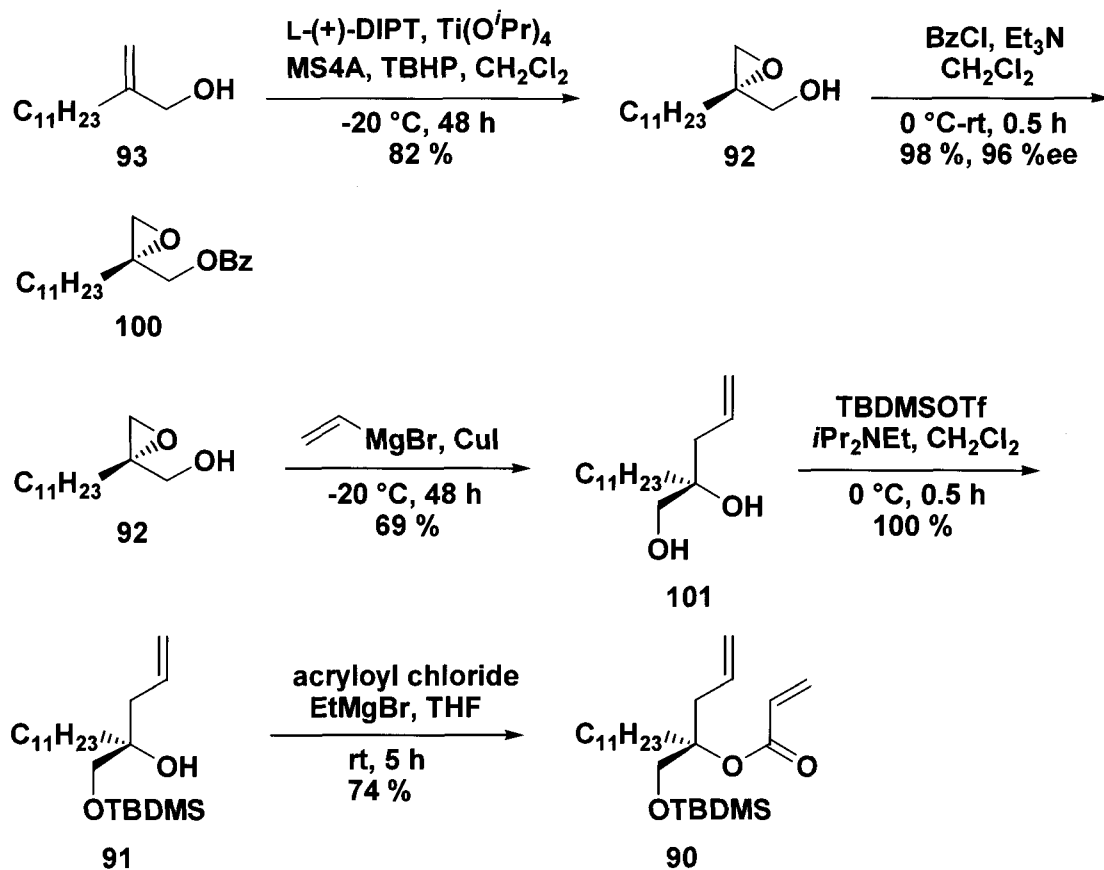
第二項 (+) - Tanikolide および (-) - malyngolide の合成

第 4 級不斉炭素の構築に必要なアリルアルコール体 **93** および **97** を合成するために出発原料として tridecanal および undecanal を用いた。これらの化合物に対し、Eschenmoser's salt⁴⁶⁾ によりアルデヒドの α 位にオレフィンを導入し、 α,β -不飽和アルデヒド体 **98** および **99** とした。次いで塩化セリウム七水和物の存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いることにより選択的に 1,2 還元⁴⁷⁾を行い、アリルアルコール体 **93** および **97** を得た (Scheme 24)。



Scheme 24. Synthesis of Allyl Alcohol **93** and **97**.

続いて、アリルアルコール体 **93** の Shapless AE⁴⁴⁾ を TBHP、四塩化チタンおよび L-DIPT を用いて行うことで、望む光学活性なエポキシド体 **92** を得た。本化合物の光学純度はベンゾエート誘導体 **100** とした後、キラルカラムを用いた HPLC により 96%ee であることを確認した。次いで、化合物 **92** の位置選択的エポキシド開環反応はヨウ化銅の存在下、ビニルマグネシウムブロマイドを用いることにより行い、得られたジオール体 **101** の第 1 級アルコールの選択的保護を行うことでシリルエーテル体 **91** とした。続く第 3 級アルコールのアシル化反応は、エチルマグネシウムブロマイドを塩基⁴⁸⁾として用いることにより塩化アクリロイルと反応させ、RCM の鍵中間体であるジエン体 **90** を合成することが出来た (Scheme 25)。



Scheme 25. Synthesis of Key Intermediated Compound **90**.

次いで、鍵反応である RCM の条件検討を行った。先ずジエン体 **90** に第 2 世代 Grubbs 触媒 **27a** を用いて反応を行ったところ、望む α,β -不飽和 δ -ラクトン体 **102** が収率 86 % で得られた。次いで、5 mol% の Hoveyda-Grubbs 触媒 **44** を用いたところ、反応時間の短縮 (3 時間) かつ収率の向上 (96 %) が見られた。また、この触媒は 1 mol% まで減少させても本反応において十分に効果的であることが判明した (Table 10)。

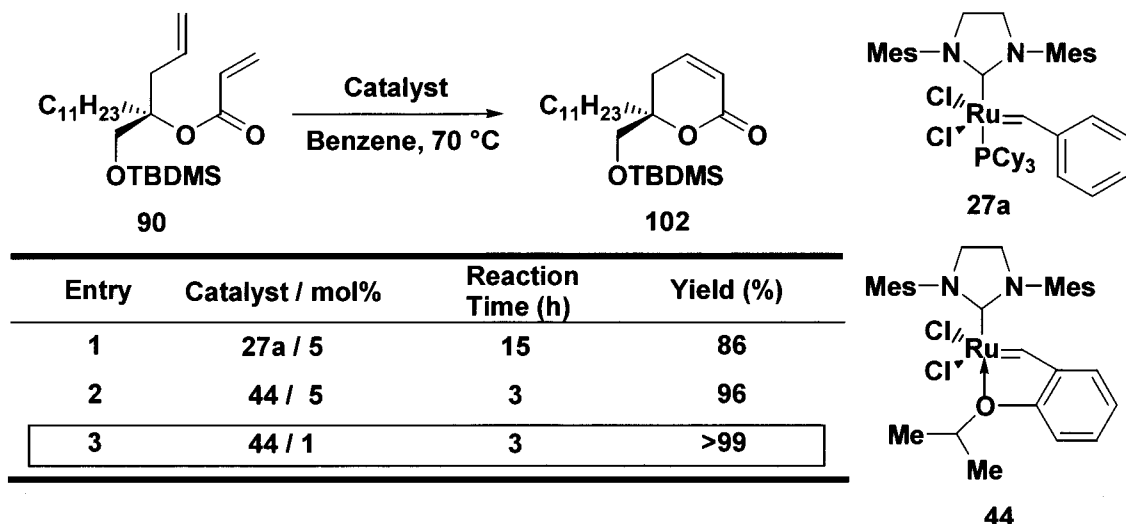
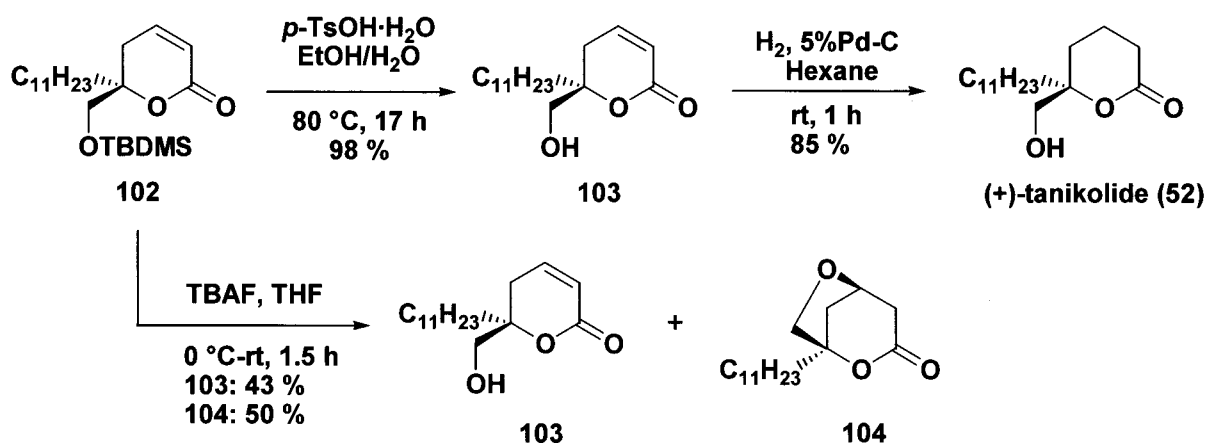


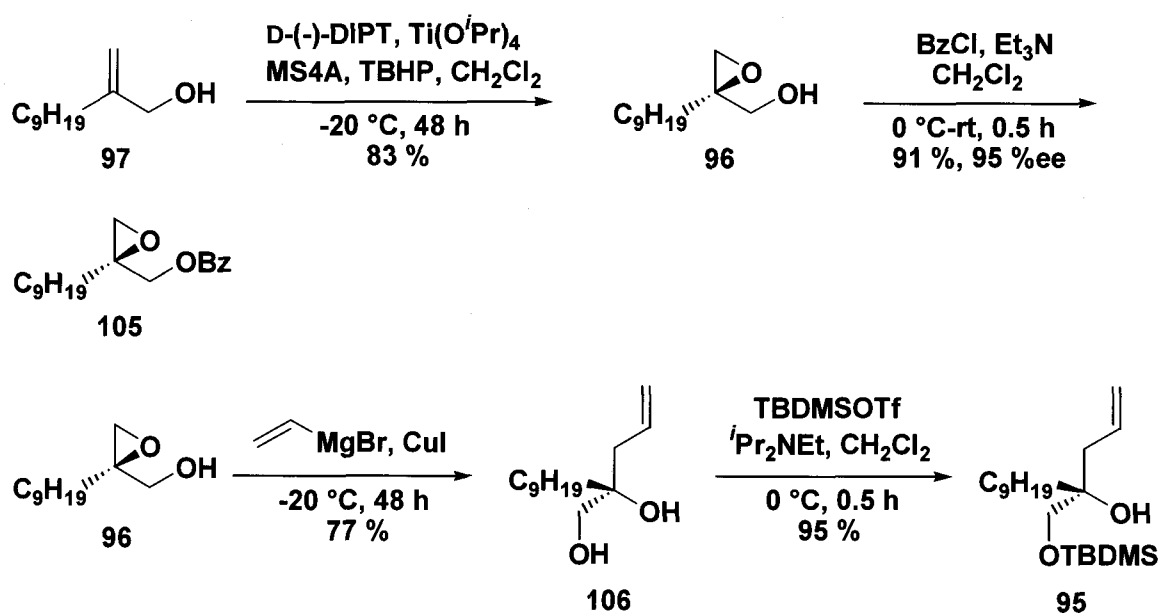
Table 10. RCM Reaction of α,β -Unsaturated Ester **90**.

続いて、得られた δ -ラクトン体 **102** の脱シリル化反応を TBAF を用いた条件で行ったが、望むアルコール体 **103** は収率 43 % と低く、副生成物として分子内 1,4-付加体である化合物 **104** が収率 50 % で得られた。そこで、エタノール水溶液中で *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いたところ、望む第 1 級アルコール体 **103** を単一生成物として得ることができた。この化合物 **103** を水素ガス気流下 5% Pd-C を触媒とした接触水素化反応に付すことにより (+)-tanikolide (**52**) の合成に成功した (Scheme 26)。 (+)-Tanikolide (**52**) の各種スペクトルデータおよびその比旋光度は、天然物のものとよく一致した。



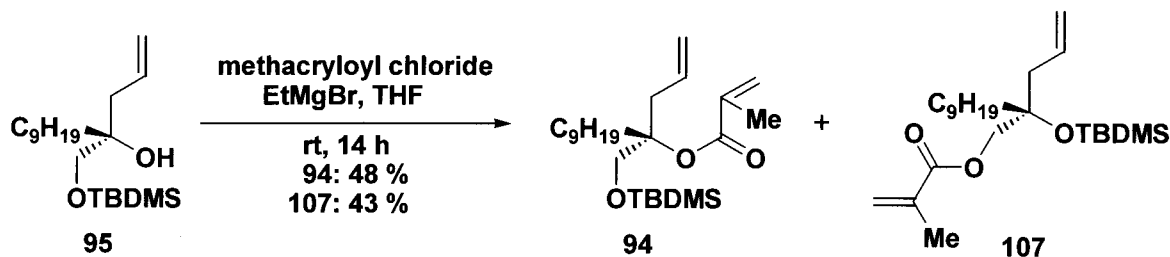
Scheme 26. Synthesis of (+)-Tanikolide (**52**).

次に、(-)-malyngolide (**53**) の合成を行った。Undecanal を出発原料とし 2 工程かけてアリルアルコール体 **97** へと変換した。この化合物 **97** の Shapless AE は、D-DIPT を用いることにより *R* 配置のエポキシド体 **96** とした。次いで光学純度を測定するためにベンゾエート誘導体 **105** とし、キラルカラムを用いた HPLC により 95 %ee であることを確認した。エポキシド体 **96** は、ヨウ化銅存在下ビニルマグネシウムブロマイドにより位置選択的にエポキシドの開環反応を行い、ジオール体 **106** へと導いた。得られた化合物 **106** は第 1 級アルコールの選択的保護によりシリルエーテル体 **95** へと変換した (Scheme 27)。



Scheme 27. Synthesis of *tert*-Alcohol Compound **95**.

得られたシリルエーテル体 **95** の第 3 級アルコールのアシル化反応は、(+)-tanikolide (**52**) の合成と同様に塩基としてエチルマグネシウムブロマイドを用い、塩化メタクリロイルで行った。しかしながら、塩化アクリロイルを用いた時とは異なり、望むジエン体 **94** およびシリル基が第 3 級水酸基に転位した化合物 **107** が、それぞれ収率 48 % および 43 % で生成した (Scheme 28)。



Scheme 28. Acylation of *tert*-Alcohol using EtMgBr and Methacryloyl Chloride.

続いて鍵反応である RCM は、合成計画で述べたように化合物 **94** が α -二置換エステル基であることから、Schrock 触媒 **1** および第 1 世代 Grubbs 触媒 **2** を利用せずに第 2 世代 Grubbs 触媒 **27a** および Hoveyda-Grubbs 触媒 **44** を用いて行うこととした。先ず Grubbs 触媒 **27a** を 5 mol% を使い、ベンゼン中、70 °C にて反応を行ったところ、反応時間 15 時間、収率 34% で望む閉環体 **108** を得ることが出来た。さらに Hoveyda-Grubbs 触媒 **44** を 5 mol% 用いた反応では、反応時間が 7 時間にまで短縮でき、収率は 88% まで向上した。また、この触媒を 1 mol% にまで減らした反応では収率が 68% へと減少した。以上のようにエステル置換基の直接的な RCM において、より活性の高い触媒 **44** が効率的に三置換オレフィンを持つラクトン化合物の合成に有用であることが判明した (Table 11)。

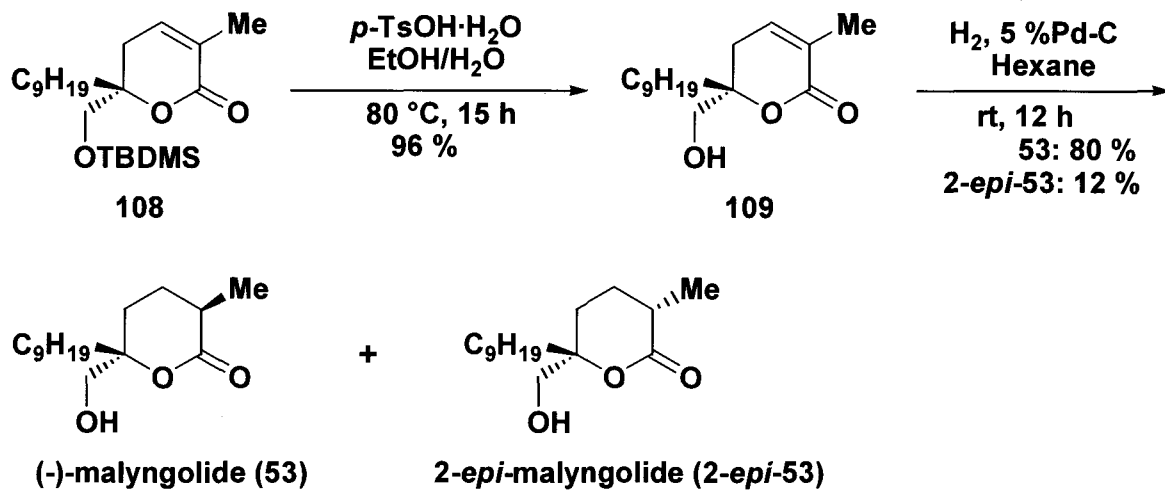
Reaction scheme showing the RCM of **94** to **108** using catalyst **27a** or **44** in Benzene at 70 °C.

Entry	Catalyst / mol%	Reaction Time (h)	Yield (%)
1	27a / 5	15	34
2	44 / 5	7	88
3	44 / 1	7	68

Chemical structures of catalysts **27a** and **44** are shown to the right of the table.

Table 11. RCM Reaction of α,β -Unsaturated Ester **94**.

次いで、得られた δ -ラクトン体 **108** は *p*-トルエンスルホン酸一水和物による脱シリル化反応によりアルコール体 **109** とし、さらに接触水素化に付すことで (-)-malyngolide (**53**) および 2-*epi*-malyngolide (2-*epi*-**53**) をそれぞれ収率 80 % および 12 % で得た (Scheme 29)。(-)-Malyngolide (**53**) の各種スペクトルデータおよびその比旋光度は、天然物のものとよく一致した。



Scheme 29. Synthesis of (-)-Malyngolide (**53**).

第三項 第一章のまとめ

近年、海洋生物由来の生物活性物質の研究が進展し、陸棲生物由来とは異なる多種多彩な化学構造をもつ天然物が次々と報告されている。これらの海洋天然物から単離された (+)-tanikolide (**52**) および (-)-malyngolide (**53**) は抗菌活性を有していることが報告されているが、両化合物の構造の活性部位までは研究されていない。そこで、これらの化合物の構造活性相関研究を行うためには、十分量の化合物を得る効率のよい合成方法論が必要となる。また化合物の活性を研究し、より優れた抗菌活性を持つ構造を発見していくことも重要と考えられる。

そこで効率的な (+)-tanikolide (**52**) および (-)-malyngolide (**53**) の合成にあたり、共通の方法論を開発することにした。両化合物は δ -ラクトン骨格および第 4 級不斉炭素を持っている。これらの第 4 級不斉炭素を Sharpless AE 反応により構築することにより、共通の方法論が可能となる。なぜなら、この反応においては D 体および L 体の酒石酸を使い分けることで、容易に両対掌体の合成を可能にするからである。さらに、鍵反応であるエステル置換基の直接的な RCM 反応により三置換オレフィンを持つ δ -ラクトン環の合成を達成した。この際、触媒としては Hoveyda-Grubbs 触媒 **44** が極めて有効であることが判明した。本合成法はラクトン系化合物のみならず、多くの類似した環状化合物の合成にも応用が可能であると考えられる。

第二章 ジエンインメタセシス反応による (+) - viroallosecurinine の合成

第一項 (+) - Viroallosecurinine について

(+)-Viroallosecurinine (110) (Figure 11) は 1964 年に台湾産のトウダイグサ科 (Euphorbiaceae) *Securinega virosa* Pax. et Hoffm. の葉の抽出物から単離された細胞毒性アルカロイドである⁴⁹⁾。(+) - Viroallosecurinine (110) 以外にも virosecurinine、norsecurinine、dihydrosecurinine、viroisine (Figure 11) も単離される。さらに、本天然物は西アフリカのトウダイグサ科 *Phyllanthus discoideus* (Baill.) Mull Arg. の葉⁵⁰⁾、そしてトウダイグサ科 *Breynia coronata* の葉の抽出物⁵¹⁾からも単離されている。西アフリカでは *Phyllanthus discoideus* の木を民間薬として利用しており、この葉は強壯およびさまざまな感染症に、樹皮は主に下剤や解熱に使われている⁵⁰⁾。また台湾では痛み、炎症、そして癌のハーブ治療薬として使われている⁴⁹⁾。さらに *S. virosa* の葉からの抽出物は KB、A-549、HCT-8、P-388、そして L-1210 組織培養細胞に対して有意な細胞毒性を示すことが報告されており、(+)-viroallosecurinine (110) は *in vivo* で P-388 組織培養細胞に 0.9 µg/mL の ED₅₀ 値で有意な細胞毒性を示した⁵²⁾。また本アルカロイド (110) は、緑膿菌や黄色ブドウ球菌に 0.48 µg/mL の MIC (最小発育阻止濃度) を示し、MIC/MBC が 1 以下なのでより殺菌的であることも判明している。

(+) - Viroallosecurinine (110) は *Securinega* 属アルカロイドの一種であり、これらの他にも 化合物 (110) のジアステレオマーである securinine (Figure 11)、またアンチポードである allosecurinine (Figure 11) などがある。

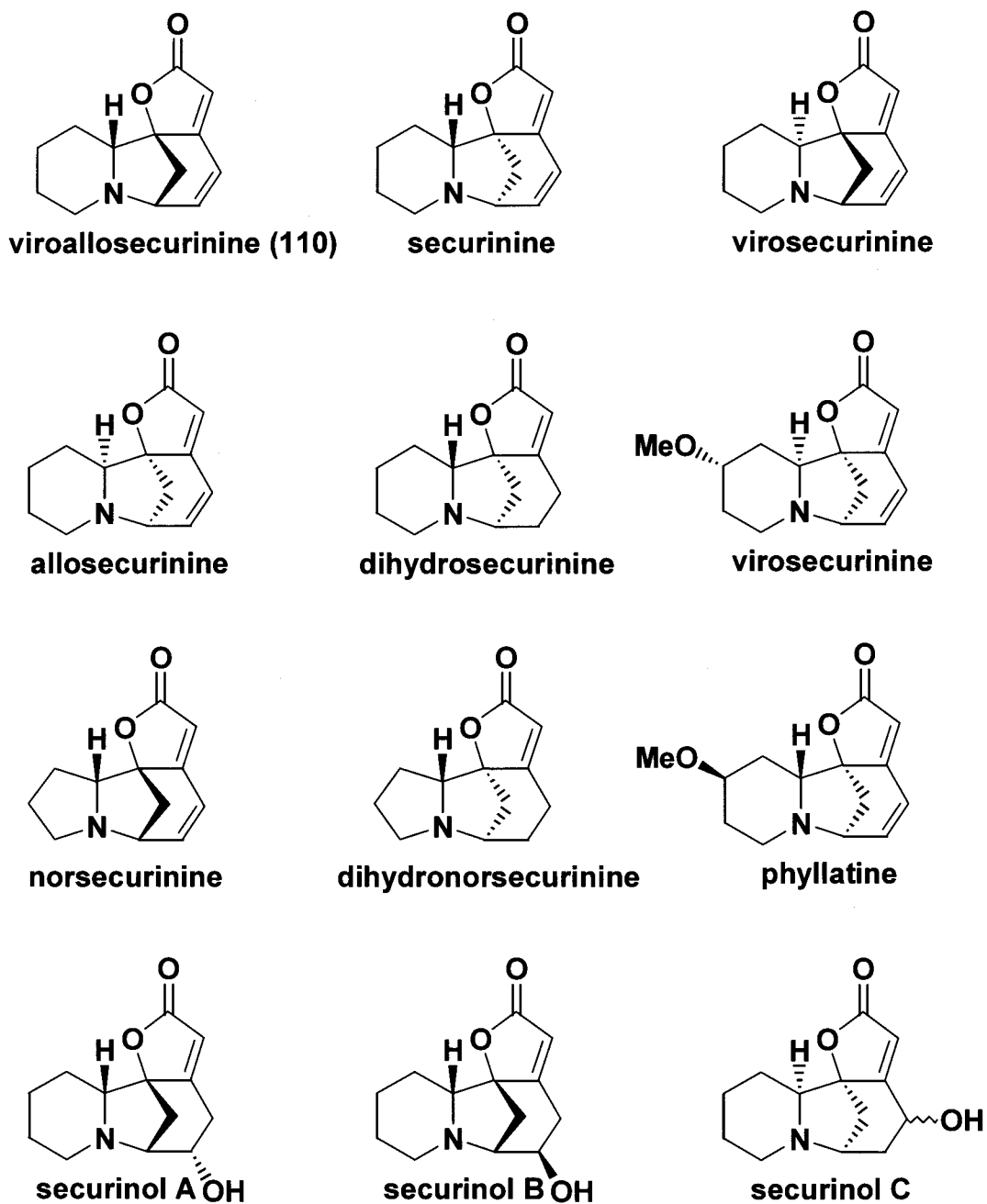
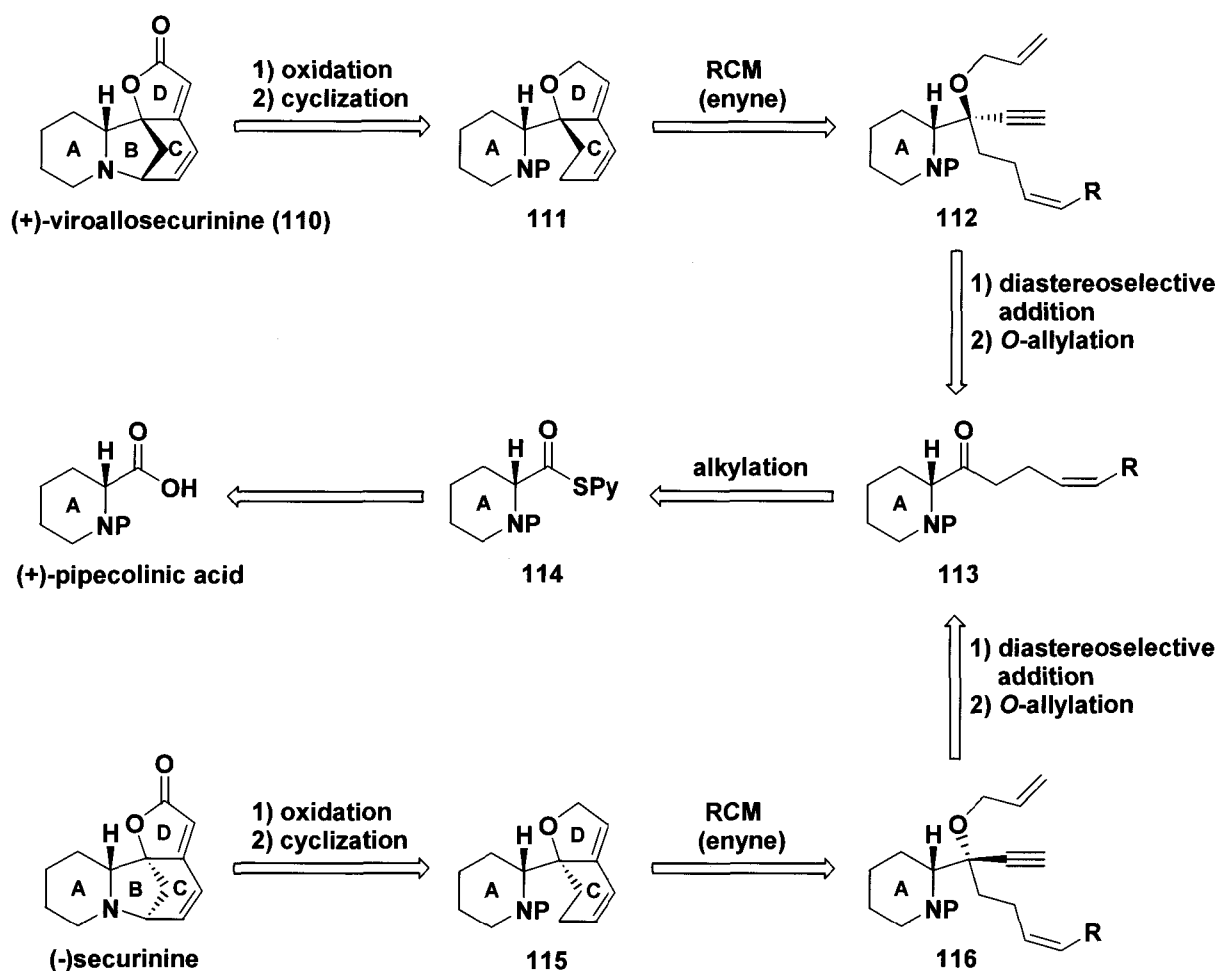


Figure 11. *Securinega* Alkaloids.

<合成戦略>

今回の合成の目的は以前に当教室において合成が達成された (-)-securinine の合成方法⁵⁴⁾をそのジアステレオマーである (+)-viroallosecurinine (110) に応用することである。そこで両化合物の逆合成経路を **Scheme 30** に示す。

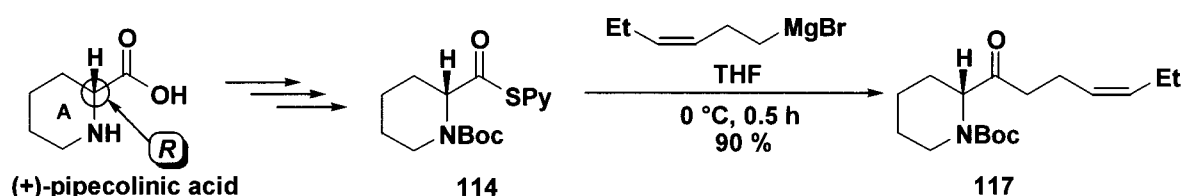


Scheme 30. Retrosynthesis of (+)-Viroallosecurinine (110) and (-)-Securinine.

(-)-Securinine の合成は鍵反応として RCM 反応を用い C 環と D 環部位を同時に構築し達成している。重要中間体であるジエンイン体 **116** は、ケトン体 **113** へのアルキニル基の導入を Felkin-Anh 制御下に行い合成されている。また securinine の A 環部位として、原料である (+)-ピペコリン酸を利用した。今回の (+)-viroallosecurinine (**110**) の合成において、同様の方法論を利用するためにはケトン体 **113** へのジアステレオ選択的付加を Felkin-Anh 制御ではなく、キレーション制御下で行うことにより可能になると考えた。

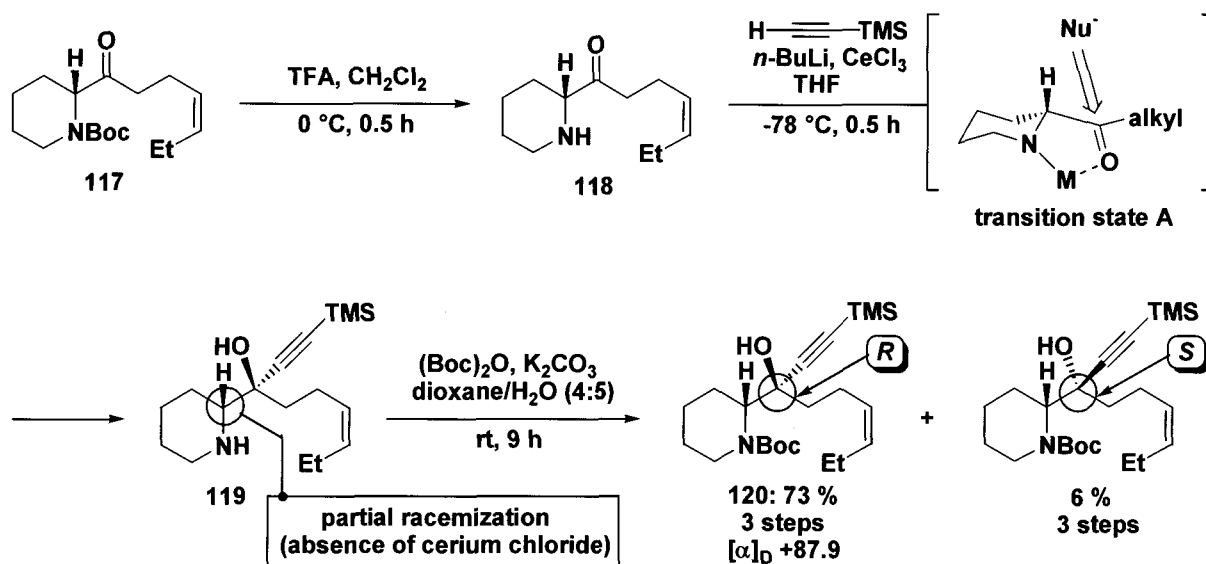
第二項 (+)-Viroallosecurinine の合成

(+)-ピペコリン酸は (+)-viroallosecurinine (110) の A 環部位に相当する *R* 配置の第 3 級不斉炭素を持っており、原料として最適な構造である。先ずこの原料を既知の方法⁵⁴⁾によりチオエステル体 114 へと誘導した。次いで得られたチオエステル体 114 を (3*Z*)-ヘキセニルマグネシウムブロマイドと反応させて、望むケトン体 117 を光学活性体として得た (Scheme 31)。



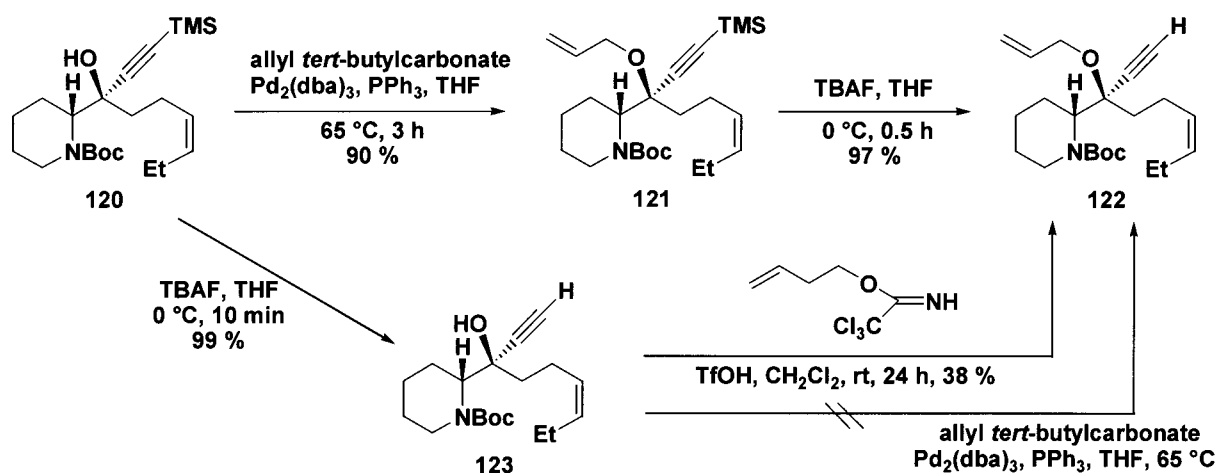
Scheme 31. Synthesis of Ketone 117.

キレーション制御による付加反応を用いてアルキニル基を導入するためには、その遷移状態において保護されていない第 2 級アミノ基を必要とする。そこでケトン体 117 を酸性条件下にて脱 Boc 化し、第 2 級アミン体 118 へと変換した。得られた化合物 118 を塩化セリウム存在下、リチウムトリメチルシリルアセチリド⁵⁵⁾と反応させることで、遷移状態 A を経由して望む第 3 級アルコール体 119 へと誘導した。次いでアルコール体 119 の第 2 級アミンを Boc 基で保護することにより望む *R* 配置の第 3 級アルコール体 120 を 3 工程収率 76 % ($[\alpha]_D +87.9$) で得た。一方、副生成物である *S* 配置のアルコール体は 3 工程収率 6 % で得られた。またこの反応において、塩化セリウムを用いないと一部ラセミ化 (化合物 120 = $[\alpha]_D +68.4$) が起こることも判明した (Scheme 32)。



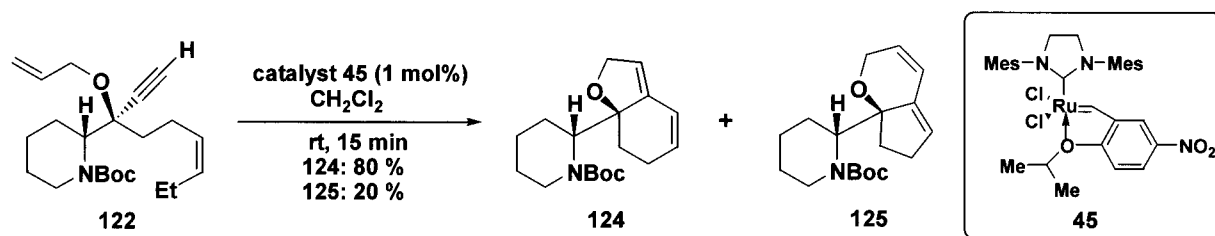
Scheme 32. Synthesis of *tert*-Alcohol 120.

続いて *O*-アリル化の検討を行った。(−)-Securinine の合成では、酸性条件下アリルトリクロロアセトイミデート⁵⁶⁾を用いることにより収率良く *O*-アリル化体を得ている。そこで、第 3 級アルコール体 120 を脱シリル化し化合物 123 とした後、同条件で反応を行ってみたが、収率が低く、再現性においても難があることが判明した。そこで 2003 年に Haight 等によって報告された *O*-アリル化反応の条件を試みた⁵⁷⁾。すなわち、化合物 120 を Pd 触媒を用いて allyl *tert*-butylcarbonate と反応させたところ、収率良く望む *O*-アリル体 121 が得られた。次いで末端アルキンの脱保護を行うことで化合物 122 へと誘導した。一方、Pd 触媒を用いた *O*-アリル化反応を化合物 123 を基質にして行ったところ反応が進行しなかったことから、本反応においては末端アルキンが保護されている必要があることも判明した (Scheme 33)。



Scheme 33. Optimization of *O*-Allylation.

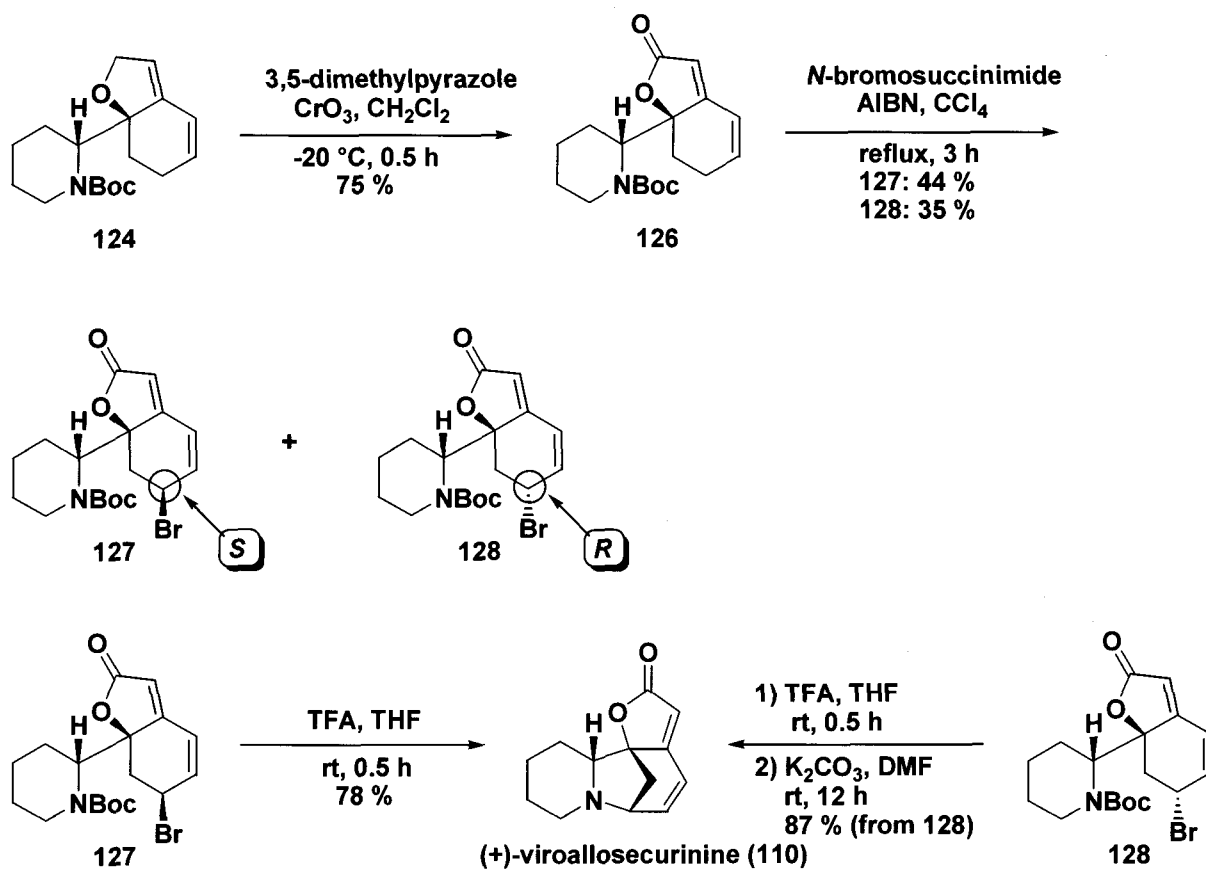
得られた化合物 **122** の RCM 反応は、Grela 等によって開発された Grela-Grubbs 触媒 **45** を用いて行った。その結果、望む閉環体 **124** を収率 80% で得た。さらに副生成物である閉環体 **125** も収率 20% で得られた (Scheme 34)。



Scheme 34. RCM (Enyne Metathesis) of Compound **122**.

得られた化合物 **124** のアリル位の酸化⁵⁸⁾は 3,5-ジメチルピラゾール存在下酸化クロム (VI)⁵⁸⁾により行い γ -ラクトン体 **126** へと誘導した。続いて (+)-viroallosecurinine (**110**) の B 環部位を構築するために C 環内にあるアリル位のブロム化を NBS により行ったところ、ジアステレオマー比 4:3 でアリルブロマイド体 **127** と **128** を得た。しかしながら、この段階ではブロム置換基の立体化学を決定することはできなかった。そこで、得られたアリルブロマイド体の一方を TFA を用いて脱 Boc 化を行ったところ、一挙に閉環反応まで進行し (+)-viroallosecurinine (**110**) が得られた。同様に、もう一方の化合物にも TFA を反応させたが、脱 Boc 化のみが進行したため、 K_2CO_3 により閉環反応を行って

(+)-viroallosecurinine (110) へと誘導した。この結果から、前者のブロム置換基は、分子内 S_N2 反応が進行するのに有利な *S* 配置であり、後者は *R* 配置であると考えられる (Scheme 35)。



Scheme 35. Synthesis of (+)-Viroallosecurinine (110).

第三項 第二章のまとめ

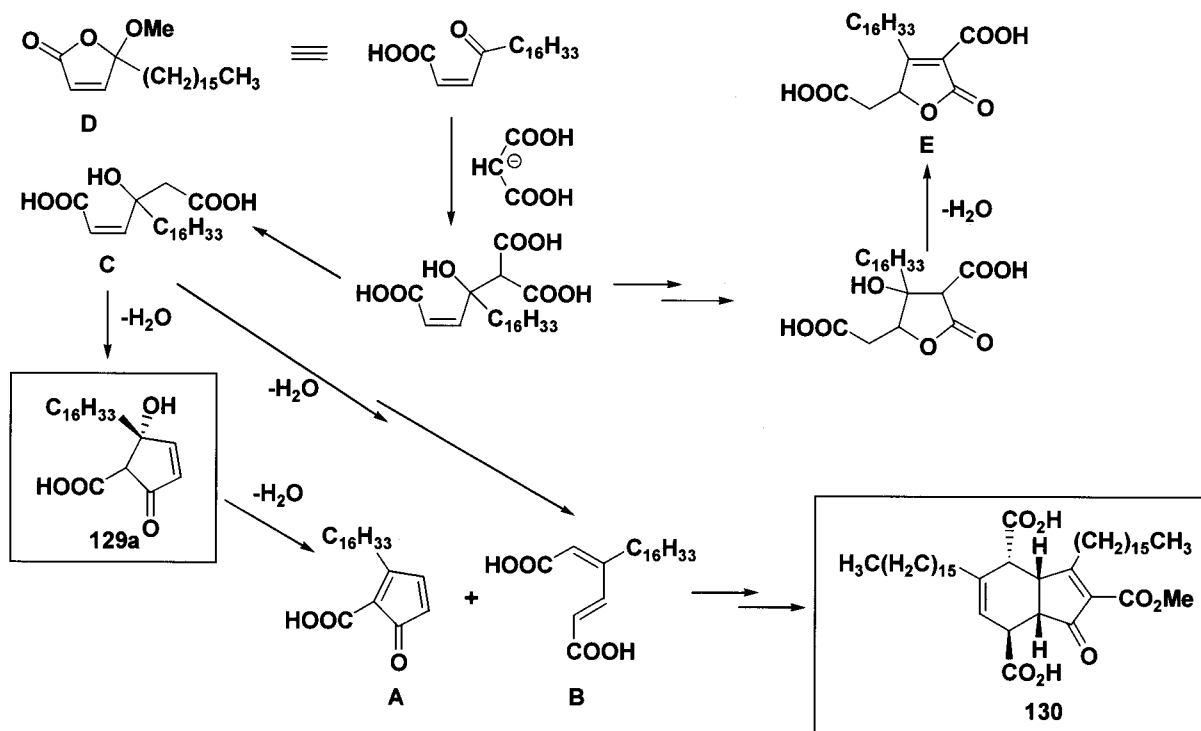
第一項にも示したようにトウダイグサ科の植物から多くの *Securinega* アルカロイドが単離されている。またそれらの木の葉や樹皮は民間薬として利用している地方もある。(+)・Viroallosecurinine (110) は、黄色ブドウ球菌や緑膿菌に対して殺菌作用を有しており、さらに P-388 白血病細胞に特異的に細胞毒性を示す。この他の *Securinega* アルカロイドもさまざまな活性を持っており、構造活性相関の研究を行うためにも効率的な合成方法論を確立する必要がある

今回行った (+)-viroallosecurinine (110) の合成は (-)-securinine で用いた合成方法論の応用であり、原料として (+)-ピペコリン酸を利用した。B 環、C 環、D 環の架橋に存在する第 4 級不斉炭素は、キレーション制御によるアルキンの付加により構築できた。また鍵反応である RCM において、Grela 等によって開発された触媒 45 が最も有用であった。さらに B 環構築の環化反応において、アリル位のブロム化は 2 種類の化合物を与えた。このうちの一つの化合物は脱保護の条件のみで環化反応が進行したが、これは B 環形成の際、窒素が S_N2 反応で求核置換するのに最適な立体化学をブロム置換基が有していると考えられる。このことにより、本化合物のブロム置換基を有する炭素の立体化学は *S* 配置であると推測される。さらにもう一方の化合物は脱保護の条件では環化まで進行せず、塩基性条件により環化反応を行った。この結果を考察すると、塩基性条件によりブロム置換基の異性化または S_N1 反応により環化が進行したと考えられ、ブロム置換基を有する炭素の立体化学は *R* 配置であると推測される。また、本合成方法論は、一般的な *Securinega* アルカロイドの合成方法論であり、他の *Securinega* アルカロイドの合成にも応用が可能であると考えられる。

第三章 (一) - Untenone A および plakevulin A の合成

第一項 (一) - Untenone A および plakevulin A について

Untenone A (129) は 1993 年に小林等により沖縄の運天港から採取された *Plakortis* 属の海綿からマイナー成分として単離された化合物である⁵⁹⁾。 *Plakortis* 属から単離されてくる主な成分は manzamenones A~F であり、非対称な二量体構造を持っている。小林等は 1992 年に manzamenone A に対して分子間 [4+2] 環化付加過程を含んだ生合成経路を提案した (Scheme 36)⁶⁰⁾。

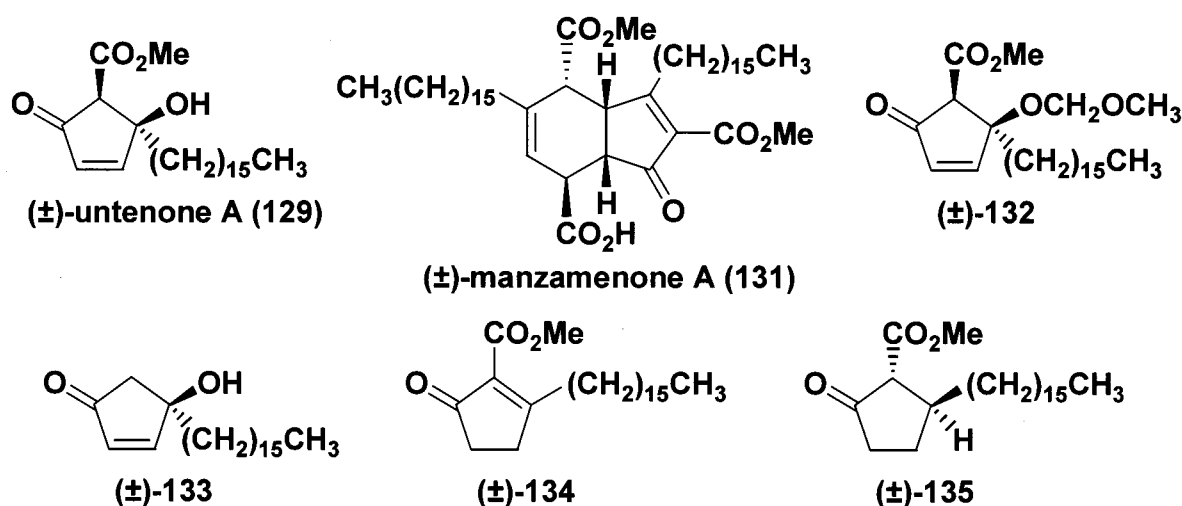


Scheme 36. Conceivable Biosynthetic Pathway of Manzamenones.

ラクトン体 **D** とブテノライド **E** もまた *plakortis* 属から単離されており、 untenone A (129) またはそのカルボン酸体 129a は、中間体 **C** とジエノフィル **A** との中間に位置づけられており、提案した生合成経路 (Scheme 36) を支持するものである。さらに、天然から単離された untenone A (129) はラセミ体である^{61a)}。本化合

物はマウス白血病細胞 L1210 (IC₅₀ 0.4 μg/mL) およびヒト上皮がん細胞 KB (IC₅₀ 2.9 μg/mL) に対する細胞増殖抑制を示す⁶⁰⁾。

また 2004 年には、小林等により DNA polymerase (pol.) 阻害に関する構造活性
 相関研究が行われた (Table 12)⁶¹⁾。結果として、ラセミ体の untenone A (129) は選
 択的に DNA pol. α を阻害し、manzamenone A (131) は pol. α、pol. β 並びに TdT
 を強く阻害した。また、untenone A (129) の水酸基をメトキシメチルで保護した化合
 物 132 では選択性の低下がみられ、β-ケトアルコール体 133 は全く活性を示さな
 かった。さらに、α, β-不飽和 β-ケトエステル体 134 は untenone A (129) よりも
 活性が低く、飽和デオキシ誘導体 135 は化合物 134 と同じような活性を示した。

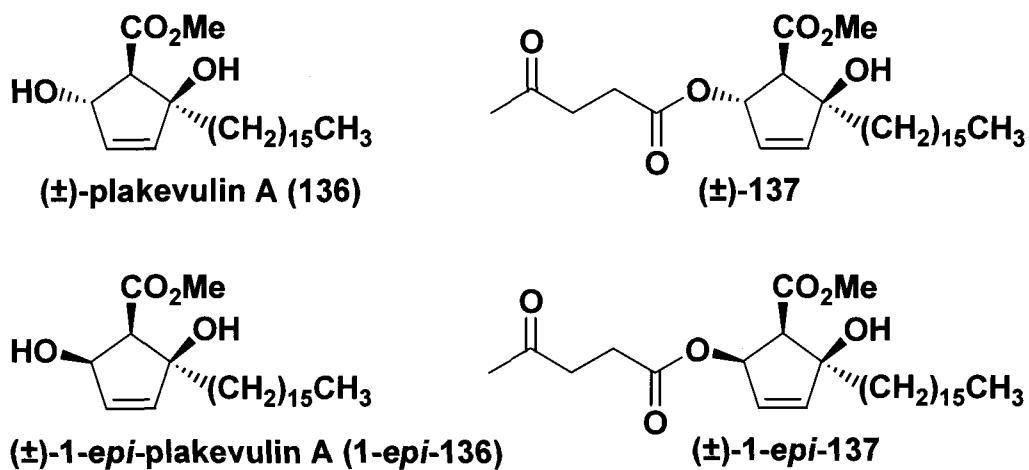


(±)-Compound	Pol. α	Pol. β	TdT
(±)-untenone A (129)	4.3	57	16
(±)-manzamenone A (131)	1.9	3.2	2.5
132	5.9	9.3	18
133	>200	>200	>200
134	17	107	129
135	20	90	84

Table 12. IC₅₀ Values of Enzyme Inhibition against Mammalian DNA Polymerase α (pol. α) and β (pol.β), and Human Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT).

一方、plakevulin A (136) は 2003 年に小林等により沖縄の瀬良垣ビーチで採取さ
 れた *Plakortis* 属の海綿 (SS-973) から単離された化合物である^{62a)}。本化合物は 哺
 乳類の DNA pol. α および β に対しての阻害活性を示す。さらに、小林等によって

構造活性相関の研究も行われている (Table 13)^{62b})。 (±)-Plakevulin A (136) および (±)-1-*epi*-137 は pol. α に強い阻害活性を示すが、 pol. β に対しては pol. α ほどの活性は示さない。さらに (±)-1-*epi*-plakevulin A (1-*epi*-136) および (±)-137 は pol. α および pol. β に対して活性がない。

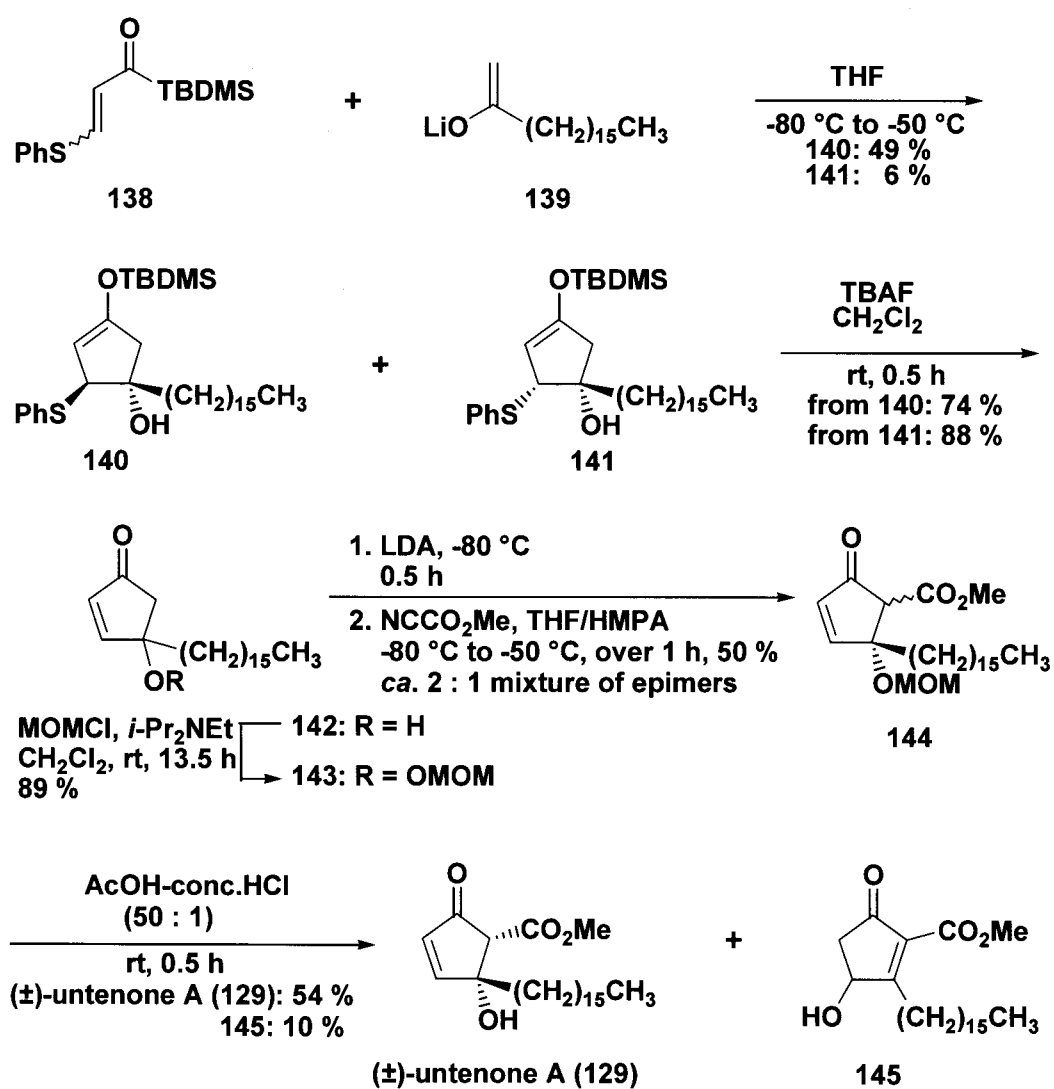


Compound	IC ₅₀ (μM)	
	Pol. α	Pol. β
(±)-plakevulin A (136)	66	179
(±)-1- <i>epi</i> -plakevulin A (1- <i>epi</i> -136)	>200	>200
(±)-137	>200	>200
(±)-1- <i>epi</i> -137	61	132

Table 13. IC₅₀ Values of Enzymatic Inhibition against Pol. α and Pol. β.

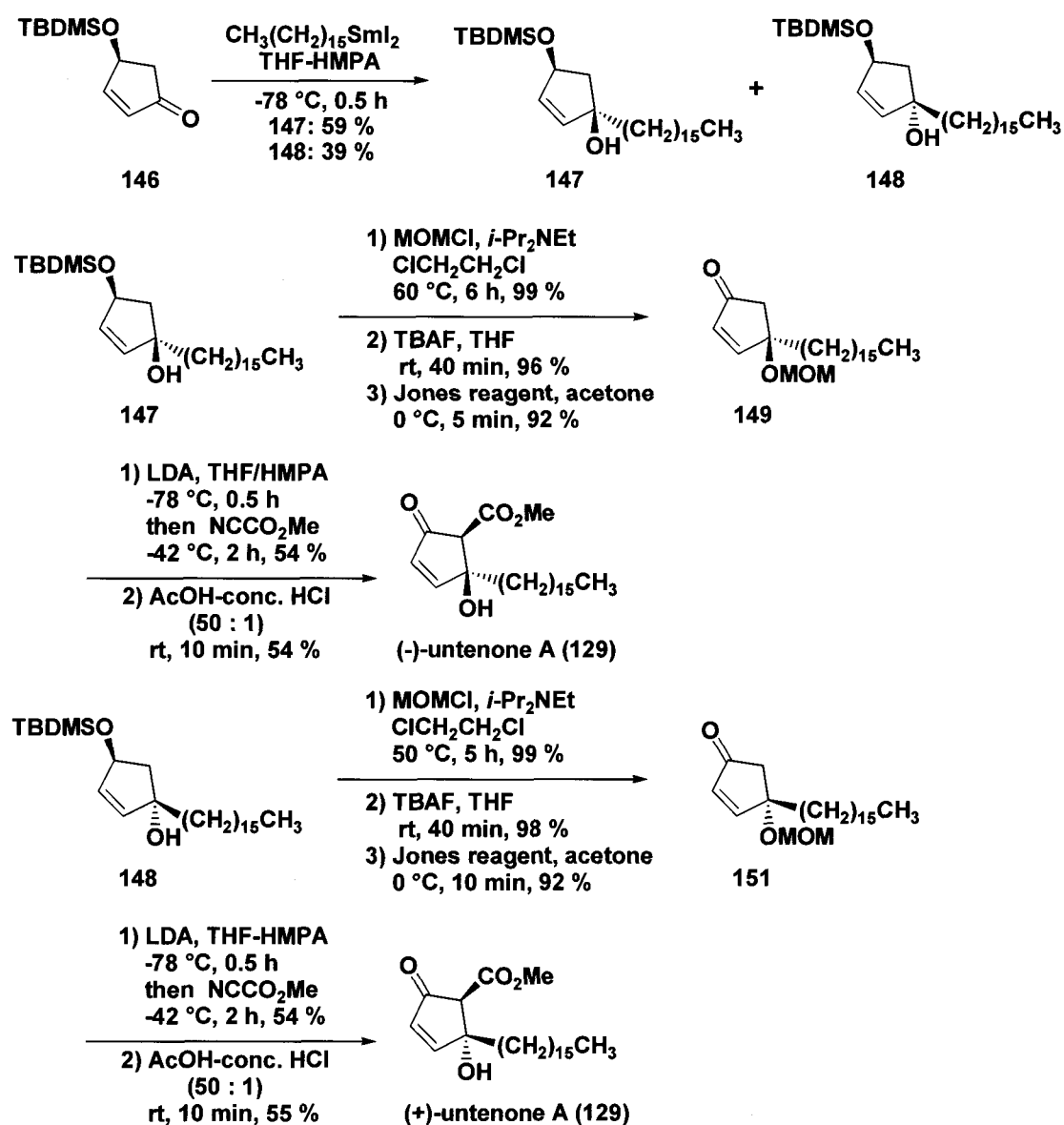
<過去の合成例>

Untenone A (129) の最初の全合成はラセミ体合成であり、1994 年に吉井等により達成された (Scheme 37)^{61c)}。鍵反応は Brook 転位反応^{61g)}を基とした [3+2] 環化反応である。β-フェニルチオアクリロイルトリメチルシラン 138 (*E/Z* mixture) と 2-オクタデカノンのリチウムエノラート 139 を -80 °C ~ -50 °C にて反応させることによりジアステレオマーである 140 と 141 が、それぞれ 49% と 6% の収率で得られ、さらに両化合物から数工程を経て (±)-untenone (129) を合成している。この例以外にもラセミ体の合成が、幾つか報告されている^{61d)-f)}。



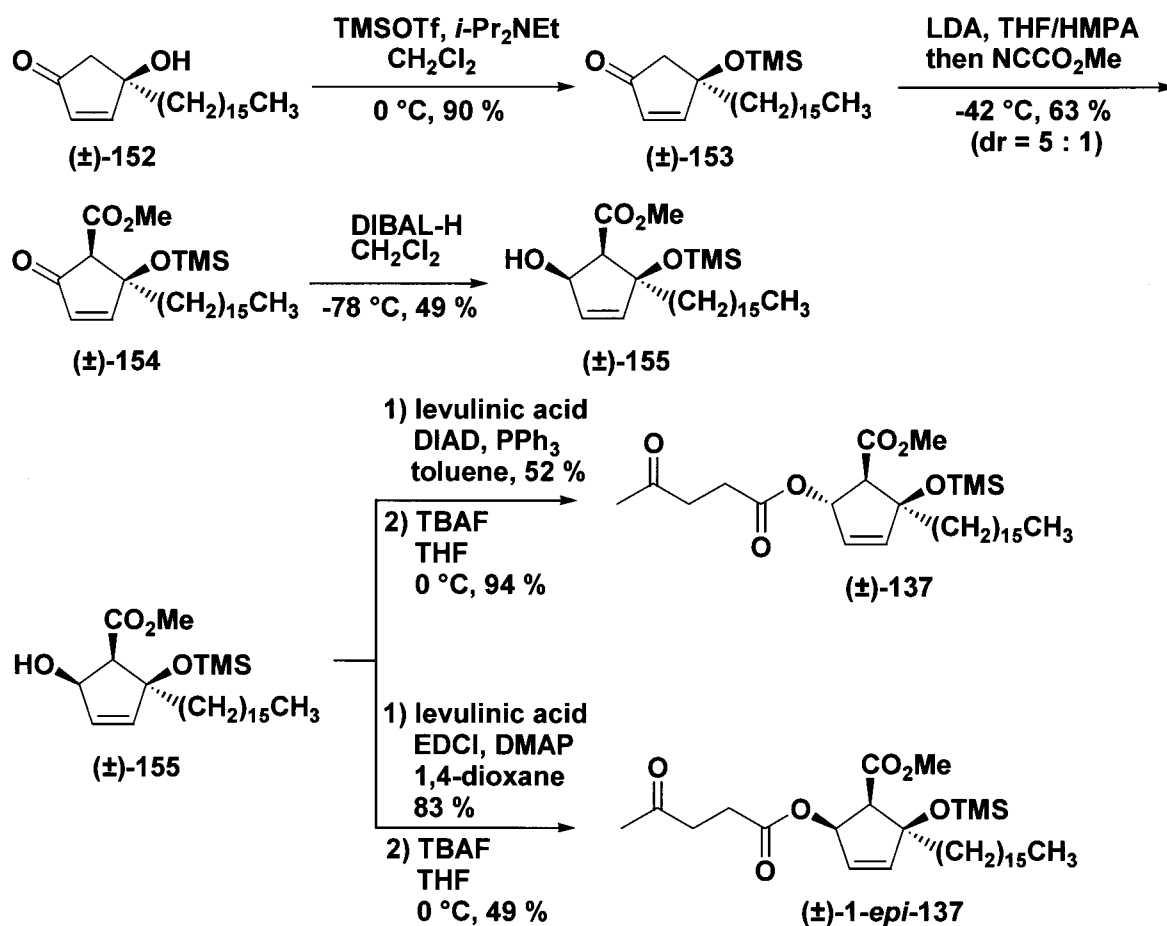
Scheme 37. Total Synthesis of (±)-Untenone A (129).

また光学活性体の合成例は 2 例報告されている^{61a,b}。その 1 例として、山田等は 1995 年に (+)- および (-)-**untenone A (129)** を合成し、海綿から単離された天然物の CD スペクトルを比較することにより^{61a}、天然物はラセミ体であることを証明した。光学活性体の合成には、L-(+)-酒石酸ジエチルエステルから合成されたシクロペンタノン体 **146** を用いている。化合物 **146** にヨウ化サマリウムと 1-ブロモヘキサデカンから生成されるアルキルサマリウム (III) 試薬を用いて第 3 級アルコール体 **147** と **148** を構築し、これらの化合物から数工程を経ることにより (+)- および (-)-**untenone A (129)** を合成している (Scheme 38)。



Scheme 38. Total Synthesis of (+)- and (-)-Untenone A (129).

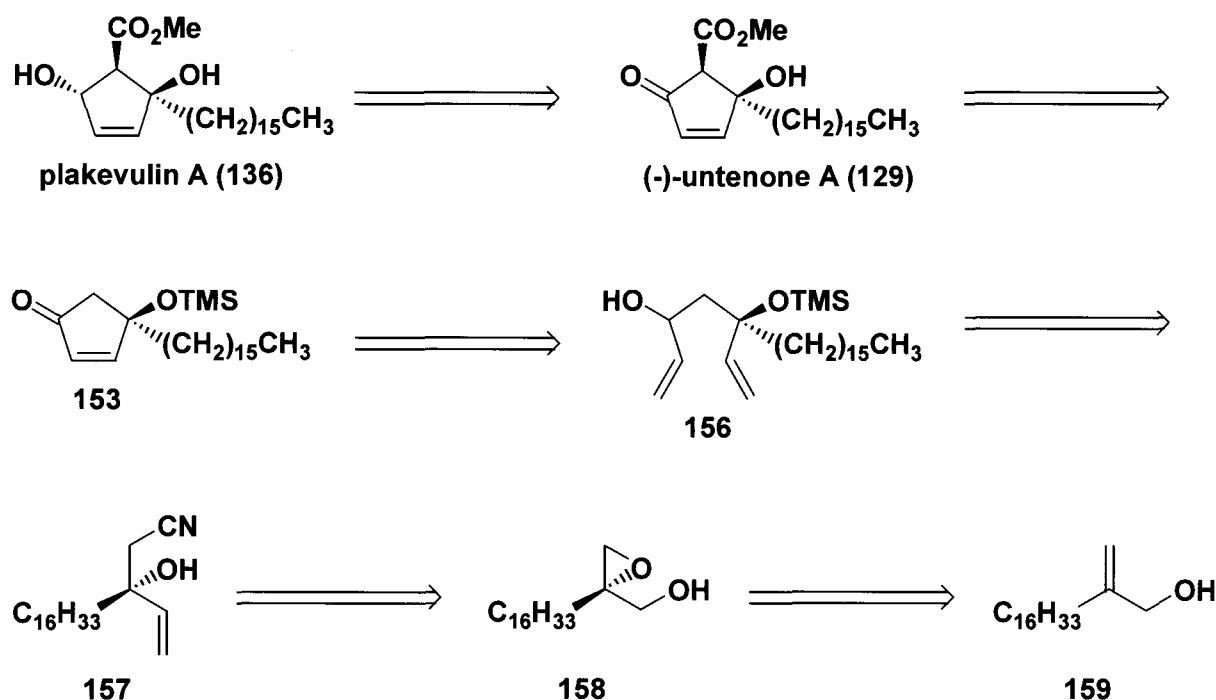
続いて plakevulin A (136) は 2004 年に小林等により生合成経路^{62a)}を基にして、構造活性相関研究を行うために合成されている (Scheme 39)^{62b)}。当初の plakevulin A (136) にはレブリン酸エステルを置換基として持っている化合物 137^{62a)}が提唱されていたが、合成された化合物との ¹HNMR および ¹³CNMR のデータが一致しなかった。最終的に plakevulin A (136) は untenone A (129) の 1 位のカルボニル基が水酸基へ還元された化合物であることが判明した。



Scheme 39. Total Synthesis of Compound (\pm)-137 and (\pm)-1-*epi*-137.

<合成計画>

先にも述べたように **plakevulin A (136)** は (-)-**untenone A (129)** の 1 位のカルボニル基が水酸基へ還元された化合物であり、(-)-**untenone A (129)** の効率的なキラル合成方法を確立できれば **plakevulin A (136)** のキラル合成にも応用できると考えた。さらに、キラルな化合物を合成して構造活性相関へ応用することも可能となる。両化合物の構造の特徴としては、長い側鎖および第 4 級不斉炭素中心を有していることが挙げられる。この特徴は、第一章で述べた (+)-**tanikolide (52)** および (-)-**malyngolide (53)** に類似している。そこでこれらの化合物の合成を第一章の合成方法論を応用して、以下のように計画した (**Scheme 40**)。

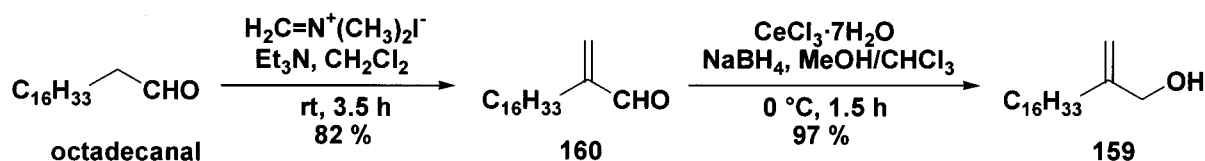


Scheme 40. Retrosynthesis of (-)-Untenone A (129) and Plakevulin A (136).

シクロペンテノン骨格は、ジビニル体 **156** の RCM 反応により構築することにした。この中間体は第 3 級アルコール体 **157** から合成でき、さらに第 4 級不斉炭素中心の構築には Sharpless AE を用いるので、原料としてアリルアルコール **159** が必要となる。

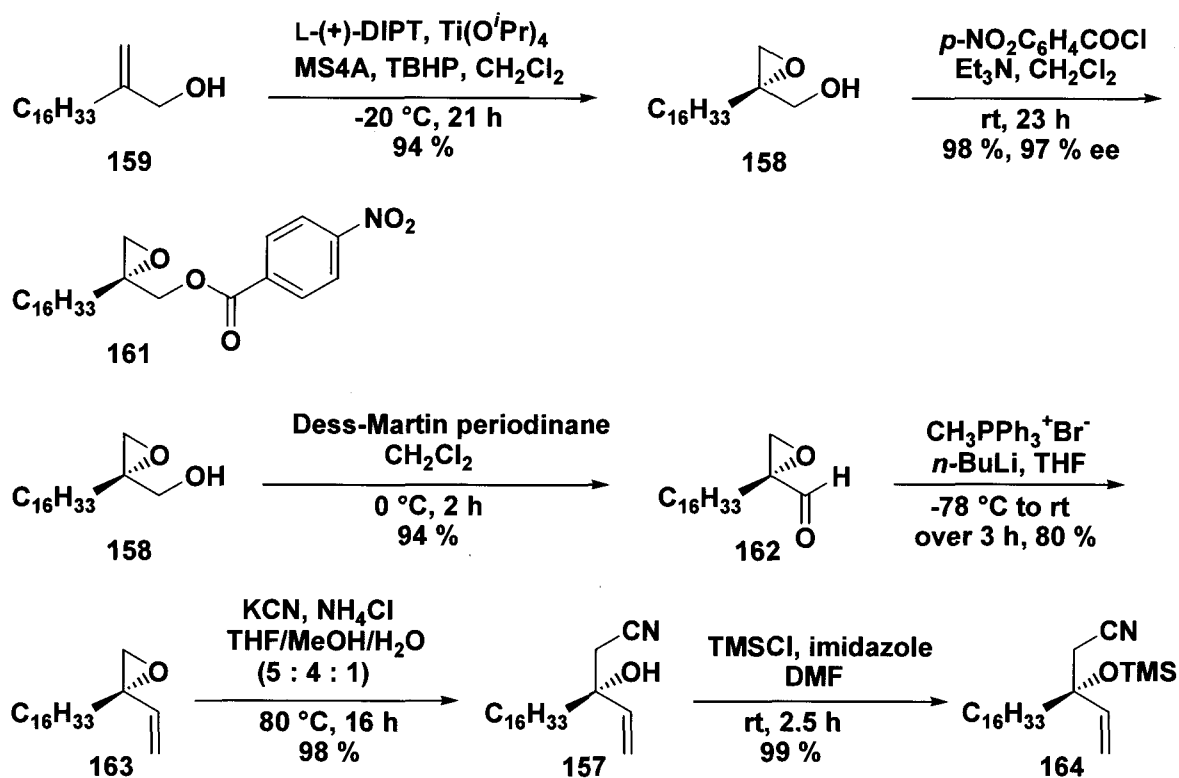
第二項 (一)-Untenone A および plakevulin A の合成

第 4 級不斉炭素の構築に必要なアリルアルコール体 **159** を合成するために原料として octadecanal を用いた。この化合物は Eschenmoser's salt⁴⁷⁾ によりアルデヒドの α 位にオレフィンを導入して、 α, β -不飽和アルデヒド体 **160** とした。次いで、塩化セリウム七水和物の存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いることにより選択的に 1, 2 還元⁴⁸⁾が進行し、アリルアルコール体 **159** を得た (Scheme 41)。



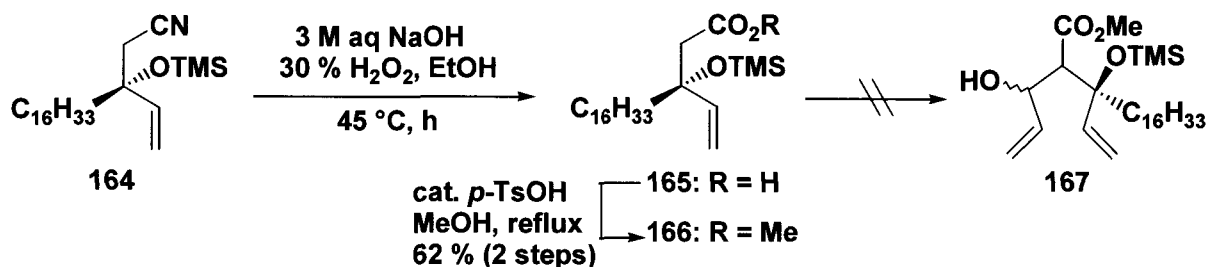
Scheme 41. Synthesis of Allyl Alcohol **159**.

続いて、アリルアルコール体 **159** の Shapless AE⁴⁵⁾ を TBHP、四塩化チタンおよび L 体の酒石酸イソプロピルエステルを用いて行い、望む光学活性なエポキシド体 **158** を得た。本化合物の光学純度は *p*-ニトロベンゾエート誘導体 **161** とした後、キラルカラムを用いた HPLC により 97 %ee であることを確認した。次いで、Dess-Martin 試薬⁶³⁾を用いてジオール体 **158** を酸化してアルデヒド体 **162** へと変換した後、Wittig 反応によりメチレン化することで、ビニルエポキシド体 **163** へと導いた。得られた化合物 **163** はシアン化カリウムおよび塩化アンモニウム⁶⁴⁾により位置選択的にシアノ基を導入した。次いで第 3 級アルコール体 **157** を塩化トリメチルシランによりシリルエーテル体 **164** へと誘導した (Scheme 42)。



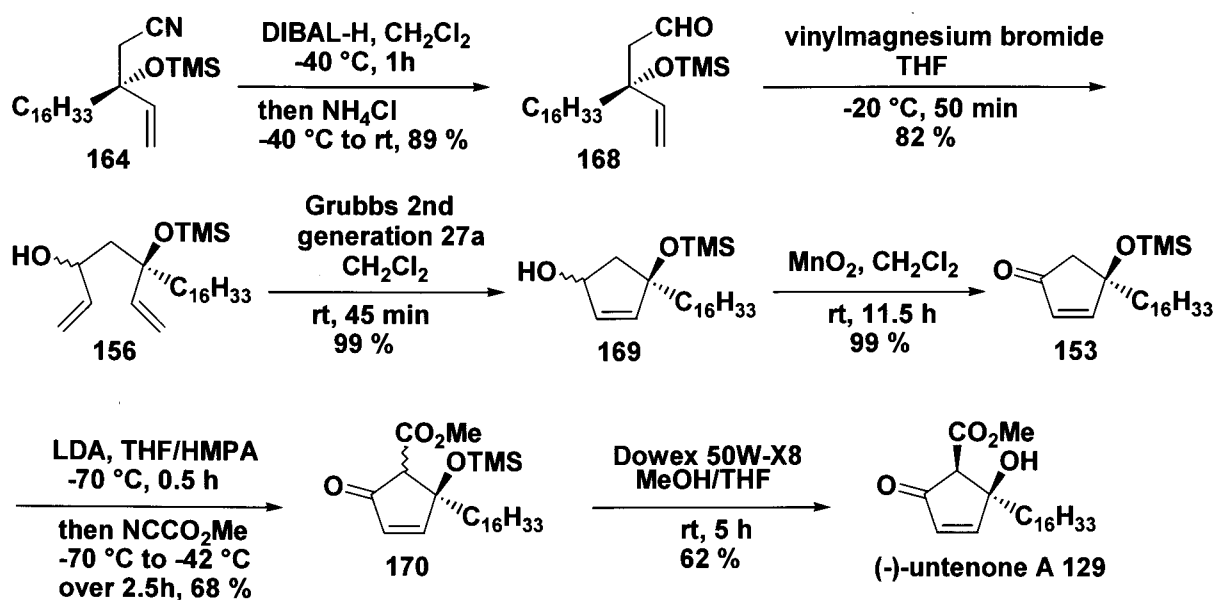
Scheme 42. Synthesis of Silyl Ether **164**.

鍵反応である RCM の前駆体であるジビニル体 **167** を得るために、シリルエーテル体 **164** をアルカリ条件下にて加水分解を行い、次いで得られたカルボン酸 **165** をメチル化することでメチルエステル体 **166** とした。続いてアルドール反応によりビニル単位の導入を行ったが、望むジビニル体は合成できず、副生成物のみが得られた (Scheme 43)。



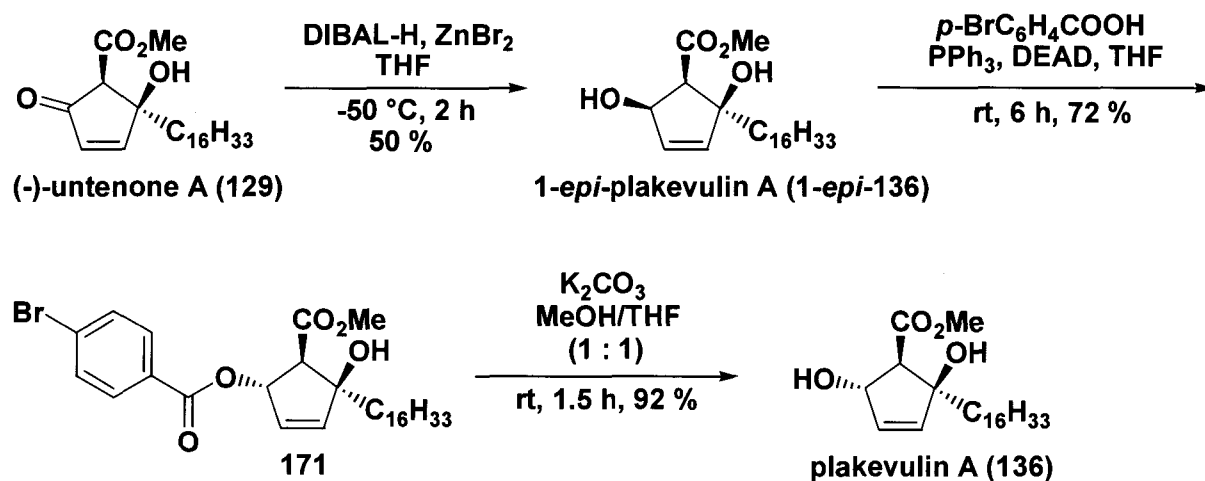
Scheme 43. Synthesis of Divinyl Compound **167**.

そこでジビニル体の合成経路を変更した。シリルエーテル体 **164** のシアノ基を DIBAL-H にてアルデヒド基へと変換した。得られたアルデヒド体 **168** にビニルマグネシウムブロマイドを付加させることによりジビニル体 **156** へと導いた。このときの第 2 級アルコールのジアステレオ比は 1:1 であった。次いで第 2 級アルコールの酸化を試みたが、低収率であったのでジアステレオ混合物のまま環化反応である RCM を行うことにした。ジビニル体 **156** に対して 1 mol% の Grubbs 第 2 世代触媒 **27a** を用いたところ反応は円滑に進行し、望む閉環体 **169** を収率 99% で得た。続く第 2 級アルコールの酸化は MnO_2 により行い、ほぼ定量的に α, β -不飽和シクロペンテン **153** が得られた。次いで化合物 **153** に対してメトキシカルボニル化を行い、 β -ケトエステル体 **170** へと誘導した。本化合物のジアステレオ比は 5:1 である。得られた β -ケトエステル体 **170** に Dowex® 50W-X8 処理を行うと脱 TMS 化および C-5 位のエピマー化が起こり、**untenone A (129)** のジアステレオ混合物 (10:1) を得た。さらに本化合物をヘキサンにより再結晶することで (-)-**untenone A (129)** の合成を達成した (Scheme 44)。



Scheme 44. Synthesis of (-)-Untenone A (129).

続いて、(-)-untenone A (129) から直接 1,2 還元を行うことで C-1 位が *S* 配置である plakevulin A (136) を合成しようと試みたが、望む化合物は得られなかった。そこで 小林等^{62b)}の方法を用いて DIBAL-H より 1,2 還元を行い、*R* 配置の 1-*epi*-plakevulin A (1-*epi*-136) へ誘導した。次いで *p*-ブロモ安息香酸を用いた光延反応により C-1 位が *S* 配置であるエステル体 171 へ導いた。得られたエステル体 171 を塩基性条件下、加水分解することにより光学活性な plakevulin A (136) の合成を達成した (Scheme 45)。



Scheme 45. Synthesis of Plakevulin A (136).

第三項 第三章のまとめ

第一章でも述べたように、海洋生物由来の生物活性物質の研究が進展している。それらの中には、環化付加型の生合成反応を経て生成したものと推定される海洋天然物が少なからず見出されている。さらに *Plakortis* 属の海綿には、種々の生物活性を示すユニークな構造を有する化合物が存在することが知られている。その中でも特異的な炭素骨格をもつ二量体型脂肪族誘導体 **manzamenone A~F** は分子間環化付加型化合物である。その生合成中間である **untenone A (129)** は天然の海綿から極少量しか得られず、さらに天然物はラセミ体でもあるので、構造活性相関の研究において光学活性体の合成は重要な意義を有するものと考えられる。また両化合物は **DNA polymerase** 阻害活性を持っており、構造の活性部位を研究し、有用性の高い構造を持つ化合物を発見することも重要になる。

そこで本研究では光学活性な **untenone A (129)** の合成方法論を確立し、また近年に単離されたばかりの **plakevulin A (136)** の活性体合成にも応用した。両化合物は C-1 位の置換基のみが異なり、他はすべて同一である。両化合物に存在する第 4 級不斉炭素は **Sharpless AE** により構築した。今回は L 体の酒石酸エステルを用いて (-)-**untenone A (129)** を合成したが、D 体の酒石酸を用いれば同一の方法論で (+)-**untenone A** も合成できる。さらに **Sharpless AE** により構築した不斉炭素を利用することで **plakevulin A (136)** の光学活性体の初めての合成にも成功した。今回の合成方法論は第一章でも用いており、これらの光学異性体合成のみならず、多くの類似した化合物の合成にも応用できると考えられる。

結 論

二重結合を切って直接つなぎかえるというメタセシス反応は、他に類を見ない変換法ゆえ、他の化学反応では合成できない化合物を短工程で作ることが出来るという潜在的可能性を示していた。近年の遷移金属の研究により有用なメタセシス触媒が次々と開発され、また Grubbs および Shrock 等によって Ru/Mo アルキリデン錯体が開発されて以来、さまざまな官能基を侵すことなく、緩和な条件下にてメタセシス反応を効率よく進行させることが可能となってきた。さらに本反応は、反応操作が非常に簡単であるために有機合成化学において広く利用されるようになった。特に天然物合成や医薬品などの複雑な骨格を持つ化合物の合成計画（逆合成解析）に多大な影響を与えた。すなわち、炭素-炭素二重結合を骨格構築の為の足がかりとする全くアタラシイ考え方だった。既存の化学変換法のほとんどは単結合を切って組み替える反応であったのに対し、ここに開発された反応は画期的な思考法の変換であり、従来の技術との決定的な違いおよび発想の進歩があった。これらの化学合成における画期的な変換は、Schrock および Grubbs 等の開発した触媒無くしては実現しなかったと考えられる。著者はこの優れた反応を天然物の合成に応用し、効率的なラクトン系天然物およびシクロペンタン型天然物の合成を行った。第一章～第三章について以下のようまとめられる。

先ず第一章では、 δ -ラクトン系天然物である (+)-tanikolide (**52**) および (-)-malyngolide (**53**) の合成を行った。両化合物は C-5 位にそれぞれ *R* 配置および *S* 配置の第 4 級不斉炭素を持っているが基本骨格は類似している。そこで、C-5 位の第 4 級不斉炭素を Sharpless AE により構築することで同一の合成方法論の利用が可能になった。本反応において使用する不斉源は安価であり、容易に両対掌体の合成を可能にする。さらに、鍵反応であるエステル置換基の直接的な RCM 反応による三置換オレフィンを持つ δ -ラクトン骨格の構築には、Hoveyda-Grubbs 触媒 **44** が最も有用であることがわかった。

続いて第二章では、以前に当研究室で合成された (-)-securinine の合成方法論を (+)-viroallosecurinine (**110**) へ応用した。(+)-Viroallosecurinine (**110**) の B 環、C 環、D 環の架橋に存在する第 4 級不斉炭素は、原料である (+)-ピペコリン酸の立体化学を利用し、キレーション制御によるアルキンの付加により構築できた。また鍵

反応である RCM において、Grela 等によって開発された触媒 **45** が最も有用であった。さらに B 環構築の環化反応において、S 配置のものは脱保護の条件のみで環化した。これは S_N2 反応により環化が容易に進行したためと考えられる。さらに R 配置のものは環化反応まで進行しなかったため、塩基性条件を用いて環化反応を行った。この結果、塩基性条件によりブロム置換基の異性化または S_N1 反応が起こり環化したと考えられる。

さらに第三章では、光学活性な untenone A (**129**) の合成方法論を確立し、また近年に単離されたばかりの plakeulin A (**136**) の活性体合成にも応用した。両化合物は C-1 位の置換基のみが異なり、他はすべて同一である。また両化合物は第 4 級不斉炭素、長い側鎖、およびオレフィンが環内にもっており、第一章で述べた合成方法論が利用できた。そこで 4 級不斉炭素は Sharpless AE により構築した。今回は L 体の酒石酸エステルを用いて (-)-untenone A (**129**) を合成した。さらに Sharpless AE により構築した不斉炭素を利用することで plakevulin A (**136**) の光学活性体の初めての合成にも成功した。

以上のように、RCM 反応を天然物の合成に応用し、効率的合成法の確立に成功したが、本反応は環状化合物の効率的な合成に有用であり、さらにさまざまな天然物や医薬品の化合物への応用が出来ると考えている。また、医薬品を始めとする有用な生理活性化合物の合成においてはグリーンケミストリーが必須である。オレフィンメタセシス反応は、その面からも有用な反応と認識されており、今後もさらなる活用が期待される反応である。

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に謹んで感謝いたします。

また、本研究に際し、御指導、御助言を賜りました星薬科大学助教授津吹政可先生に感謝いたします。

更に、本研究に御指導、御協力くださいました水谷尋丈博士、加藤美穂博士、高橋万紀博士、金井一夫博士、菊池豊彦博士、並びに共同研究者であります双木秀紀博士をはじめ、星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に感謝いたします。

また、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。

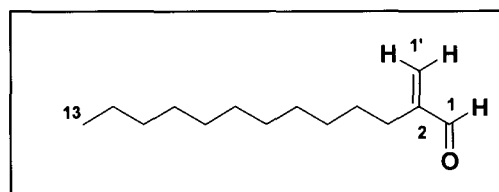
実験の部

本実験に際し、融点測定は柳本融点測定装置で測定し、全て未補正である。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 (thin film) により測定した。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) を内部標準とした値 δ (ppm) を用いた。なお singlet, doublet, triplet, multiplet 及び broad は、それぞれ s, d, t, 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 Yanako-MT5 を用いて測定した。

第一章の実験の部

2-Methylidenetriecanal (**98**)

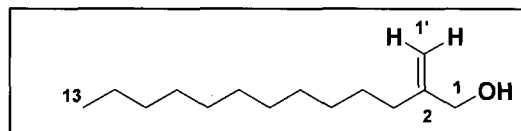
アルゴン気流下、室温にて triecanal (5.00 g, 25.2 mmol) 及び Et_3N (10.5 ml, 75.6 mmol) を CH_2Cl_2 (189 ml) に溶解し、同温にて攪拌した。次いで Eschenmoser's salt (9.30 g, 50.4 mmol)



を同温にて加え 15 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え CH_2Cl_2 にて抽出を行い、有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -hexane:AcOEt = 20:1) で精製することにより methylidene aldehyde **98** (3.8 g, 72 %) を無色油状物として得た。 ^1H NMR: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 13- CH_3), 1.20-1.35 (16H, br s, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- and 12- CH_2), 1.35-1.51 (2H, m, 4- CH_2), 2.23 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, 3- CH_2), 5.98 (1H, d, $J = 0.7$ Hz, 1'- CHH), 6.24 (1H, d, $J = 0.7$ Hz, 1'- CHH), 9.54 (1H, s, CHO); ^{13}C NMR: δ 14.1, 22.7, 27.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 133.8, 150.4, 194.8; IR (thin film): 1697, 1628, 1466, 940, 770, 725 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$: C, 79.94; H, 12.46; Found: C, 79.84; H, 12.20; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (M^+): 210.1984, Found 210.2008.

2-Methylidenetriecan-1-ol (93)

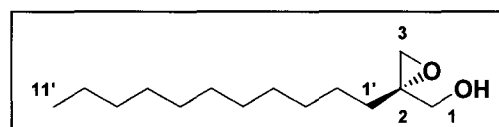
室温にて $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5.00 g, 13.3 mmol) を MeOH (35.0 ml) に溶解した後、 0°C にて NaBH_4 (0.75 g, 20.0 mmol) 及び MeOH (5.0 ml) に溶解した aldehyde **98** (1.60 g, 6.70



mmol) を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え有機溶媒を留去した後、セライトろ過を行い、ろ液を AcOEt にて抽出した。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 7:1$) で精製することにより allyl alcohol **93** (1.8 g, 94 %) を無色油状物として得た。 ^1H NMR: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 13- CH_3), 1.26-1.36 (18H, m, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, and 12- CH_2), 1.44 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, OH), 2.06 (2H, dd, $J = 7.3$ and 7.9 Hz, 3- CH_2), 4.08 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, 1- CH_2), 4.87 (1H, dd, $J = 1.2$ and 2.5 Hz, 1'- CHH), 5.00 (1H, dd, $J = 0.7$ and 1.5 Hz, 1'- CHH); ^{13}C NMR: δ 14.1, 22.7, 27.8, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 33.0, 65.9, 108.9, 149.3; IR (thin film): 3310, 1660, 1465, 1027, 890 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}$ (M^+): 212.2140, Found 212.2148.

(2S)-2,3-Epoxy-2-undecanylpropan-1-ol (92)

アルゴン気流下、室温にて CaH_2 (40.0 mg, 0.94 mmol) 及び活性化した MS 4A (0.30 g) の CH_2Cl_2 (2.50 ml) 懸濁液に $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.35 ml, 1.18 mmol) を加えた。次いで -20°C に冷却後、

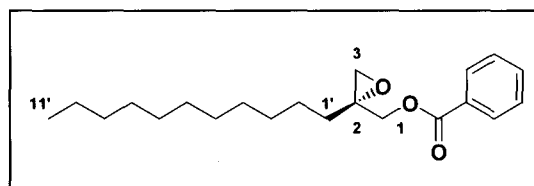


L-(+)-DIPT (0.33 g, 1.42 mmol) の CH_2Cl_2 (2.0 ml) 溶液を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。続いて allyl alcohol **93** (1.00 g, 4.72 mmol) の CH_2Cl_2 (12.0 ml) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した後、TBHP (1.30 ml, 7.08 mmol) を 30 分間かけてゆっくり滴下し、同温にて 48 時間攪拌した。反応終了後、 -20°C にて Me_2S (0.42 ml, 5.64 mmol) をゆっくり滴下し 30 分間攪拌した後、10 % 酒石酸水溶液 (2.80 ml, 1.88 mmol)、NaF (1.20 g, 29.2 mmol) 及び Et_2O (7.9 ml) を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した後、セライトろ過し、ろ液を飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 5:1$) で精製することにより

epoxy alcohol **92** (0.88 g, 82 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁵ -12.6 (*c* 1.05, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 11'-CH₃), 1.24-1.41 (18H, br s, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'- and 10'-CH₂), 1.44-1.84 (2H, m, 1'-CH₂), 2.67 and 2.88 (each 1H, each d, *J* = 4.6 Hz, 3-CH₂), 3.64 (1H, dd, *J* = 8.3 and 12.2 Hz, 1-CHH), 3.78 (1H, dd, *J* = 3.6 and 12.2 Hz, 1-CHH); ¹³C NMR: δ 14.0, 22.6, 24.6, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 31.8, 31.9, 49.8, 60.0, 62.7; IR (thin film): 3440, 3050, 1470, 1050, 895, 810, 720 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₂₈O₂: C, 73.63; H, 12.36; Found: C, 73.42; H, 12.35; HRMS (EI) Calcd. for C₁₄H₂₈O₂ (M⁺): 228.2089, Found 228.2070.

(2*R*)-1-Benzoyloxy-2,3-epoxy-2-undecanylpropane (**100**)

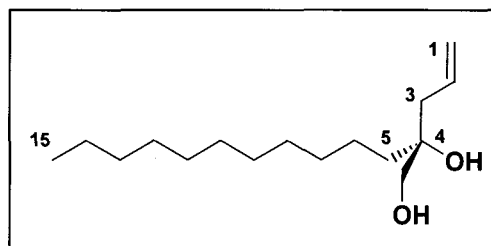
アルゴン気流下、0 °C にて epoxy alcohol **92** (100 mg, 0.44 mmol) の CH₂Cl₂ (4.4 ml) 溶液に Et₃N (0.18 ml, 1.32 mmol) 及び benzoyl chloride (76.0 μ l, 0.66 mmol) を滴下し、室温中にて 30 分間攪拌した。反応終



了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え CH₂Cl₂ にて抽出を行った後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 7:1) で精製することにより benzoate **100** (142 mg, 98 %) を無色油状物として得た。96% ee [*n*-hexane:¹PrOH (99.5:0.5, v/v) CHIRALCEL OB (Daicel Chemical Industries, Ltd.) を用いて測定した], [α]_D²³ -2.44 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, 11'-CH₃), 1.19-1.52 (18H, br s, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'- and 10'-CH₂), 1.44-1.84 (2H, m, 1'-CH₂), 2.74 and 2.84 (each 1H, each d, *J* = 4.6 Hz, 3-CH₂), 4.26 and 5.52 (each 1H, each d, *J* = 12.0 Hz, 1-CH₂), 7.46 (2H, m, *m*-PhH), 7.58 (1H, tt, *J* = 1.3 and 7.4 Hz, *p*-PhH), 8.04-8.07 (2H, m, *o*-PhH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 24.6, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 32.1, 50.7, 57.5, 66.2, 128.4, 129.7, 129.8, 133.1, 166.1; IR (thin film): 3000, 1726, 1466, 1452, 1270, 1110, 710 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₃₂O₃: C, 75.86; H, 9.70; Found: C, 75.97; H, 9.84; HRMS (EI) Calcd. for C₂₁H₃₂O₃ (M⁺): 332.2351, Found 332.2346.

(4R)-4-Hydroxymethylpentadec-1-en-4-ol (101)

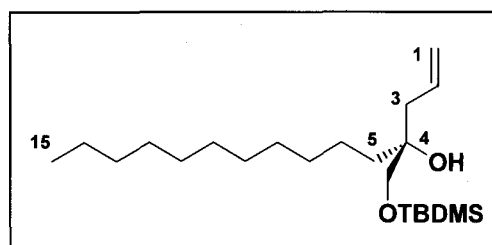
アルゴン気流下、-20 °C にて CuI (280 mg, 1.50 mmol) の THF (20.0 ml) 懸濁液に 1.0 M の vinylmagnesium bromide THF 溶液 (20.0 ml, 20.0 mmol) を加え、30 分間攪拌した。次いで epoxy alcohol **92** (1.14 g, 5.00 mmol) の THF (5.0



ml) 溶液を同温にて滴下し、48 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えセライトろ過を行い、ろ液を AcOEt で抽出した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 3:1) で精製することにより diol **101** (880 mg, 69 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁴ +0.57 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, 15-CH₃), 1.22-1.33 (18H, m, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- and 14-CH₂), 1.41-1.54 (2H, m, 5-CH₂), 1.88 (2H, br, 2×OH), 2.28 (2H, dt, *J* = 1.2 and 7.6 Hz, 3-CH₂), 3.47 (2H, br d, *J* = 2.6 Hz, CH₂OH), 5.10-5.19 (2H, m, 1-CH₂), 5.84 (1H, dddd, *J* = 7.4, 9.2, 11.9 and 15.0 Hz, 2-CH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 23.3, 29.3, 29.6, 30.2, 31.9, 36.3, 40.6, 67.9, 74.2, 118.8, 133.4; IR (thin film): 3390, 1640, 1470, 1060, 998, 912, 720 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₃₂O₂: C, 74.94; H, 12.58; Found: C, 75.15; H, 12.60; HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₃₂O₂-H₂O (M⁺-H₂O): 239.2375, Found 239.2389.

(4R)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)pentadec-1-en-4-ol (91)

アルゴン気流下、室温にて diol **101** (810 mg, 3.16 mmol) の CH₂Cl₂ (16.0 ml) 溶液に ¹Pr₂NEt (1.30 ml, 7.59 mmol) を加えた後、0 °C まで冷却した。次いで、TBDMSTf (0.90 ml, 3.80 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え CH₂Cl₂ に

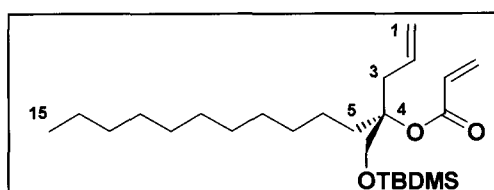


て抽出を行った後、有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 30:1) で精製することにより alcohol **91** (1.17 g, 100 %) を無色油状物として得た。[α]_D²² +5.81 (*c* 1.07, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.07 (6H, s, 2×SiMe), 0.86-0.93 (12H, m, 15-CH₃ and *tert*-BuSi), 1.21-1.47 (20H, br

s, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- and 14-CH₂), 2.14-2.23 (2H, m, 3-CH₂), 2.25 (1H, s, OH), 3.32 and 3.38 (each 1H, each d, $J = 9.6$ Hz, TBDMSOCH₂), 4.96-5.06 (2H, m, 1-CH₂), 5.83 (1H, m, 2-CH); ¹³C NMR: δ -5.5, 14.1, 18.2, 22.7, 23.1, 25.8, 29.3, 29.6, 30.3, 32.0, 36.2, 40.9, 68.0, 73.7, 117.8, 134.1; IR (thin film): 3560, 3480, 1465, 1255, 1100, 1005, 910, 840, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₄₆O₂Si: C, 71.28; H, 12.51; Found: C, 71.46; H, 12.22; HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₂₃O₂-^tBu(CH₃)₂Si (M⁺-TBDMS): 256.2402, Found 256.2402.

(4R)-4-Acryloyloxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)pentadec-1-ene (90)

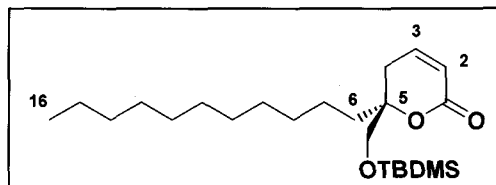
アルゴン気流下、室温にて alcohol **91** (1.28 g, 3.46 mmol) の THF (17.3 ml) 溶液に 1.0 M の ethylmagnesium bromide THF 溶液 (3.81 ml, 3.81 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。次いで、acryloyl chloride (0.56 ml, 6.92 mmol) を室温に



てゆっくり滴下し、5 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え AcOEt にて抽出を行った後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 30:1) で精製することにより acrylate **90** (1.04 g, 74 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁵ -4.21 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.02 (6H, s, 2×MeSi), 0.87 (12H, m, 15-CH₃ and *tert*-BuSi), 1.20-1.34 (18H, br s, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- and 14-CH₂), 1.85 (2H, m, 5-CH₂), 2.56 (1H, dd, $J = 7.5$ and 14.0 Hz, 3-CHH), 2.61 (1H, dd, $J = 7.3$ and 14.0 Hz, 3-CHH), 3.70 and 3.80 (each 1H, each d, $J = 10.1$ Hz, TBDMSOCH₂), 5.06 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz, 1-CHH), 5.08 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz, 1-CHH), 5.65-5.81 (2H, m, 2-CH and COCHCHH), 6.02 (1H, dd, $J = 10.4$ and 17.3 Hz, COCH), 6.29 (1H, dd, $J = 1.7$ and 17.3 Hz, COCHCHH); ¹³C NMR: δ -5.5, 14.1, 18.1, 22.7, 22.8, 25.8, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.8, 31.9, 32.9, 37.9, 63.4, 86.3, 118.3, 129.6, 129.8, 133.0, 165.1; IR (thin film): 1724, 1640, 1620, 1400, 1200, 1120, 980, 920, 840, 780 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₄₈O₃Si: C, 70.70; H, 11.39; Found: C, 70.58; H, 11.54.

(5R)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)hexadec-2-en-5-olide (102)

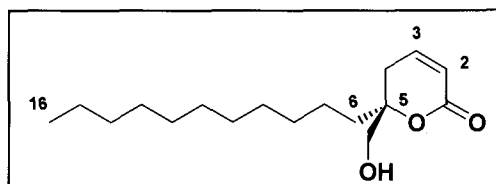
Acrylate **90** (50.0 mg, 0.12 mmol) の benzene (24.0 ml) 溶液に Ru 触媒 **44** (0.74 mg, 1.20 μmol) を加え、70 °C にて 3.5 時間攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒の留去を行った。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ



ー (*n*-hexane:AcOEt = 7:1) で精製することにより lactone **102** (46.6 mg, > 99 %) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{23}$ -11.0 (*c* 1.04, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.02 and 0.04 (each 3H, each s, 2 \times MeSi), 0.84-0.88 (12H, m, 16- CH_3 and *tert*-BuSi), 1.18-1.48 (18H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- and 15- CH_2), 1.61-1.75 (2H, m, 6- CH_2), 2.34 (1H, ddd, J = 2.3, 3.8 and 19.0 Hz, 4-*CHH*), 2.62 (1H, ddd, J = 1.9, 4.8 and 19.0 Hz, 4-*CHH*), 3.53 and 3.67 (each 1H, each d, J = 10.1 Hz, TBDMSOCH_2), 5.97 (1H, ddd, J = 2.0, 2.1 and 9.9 Hz, 2- CH), 6.73 (1H, ddd, J = 4.0, 4.6 and 9.9 Hz, 3- CH); $^{13}\text{C NMR}$: δ -5.6, -5.6, 14.1, 18.1, 22.6, 23.0, 25.7, 28.9, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.9, 31.9, 36.7, 65.8, 83.8, 120.5, 143.6, 163.5; IR (thin film): 1728, 1468, 1464, 1383, 1254, 1114, 840, 810, 780 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$: C, 69.64; H, 11.18; Found: C, 69.86; H, 11.27; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+): 396.3060, Found 396.3062.

(5R)-5-Hydroxymethylhexadec-2-en-5-olide (103)

Lactone **102** (427 mg, 1.08 mmol) の EtOH (14.4 ml) 及び H_2O (3.60 ml) 溶液に *p*-TsOH \cdot H_2O (20.5 mg, 0.11 mmol) を加え、80 °C にて 17 時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し飽和食塩水を加え Et_2O にて抽出を行った。

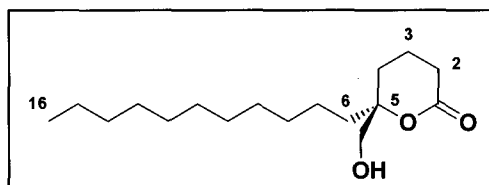


有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (*n*-hexane:AcOEt = 2:1) で精製することにより alcohol **103** (297 mg, 98 %) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{25}$ +12.5 (*c* 0.61, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz, 16- CH_3), 1.22-1.35 (18H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- and 15- CH_2), 1.63-1.84 (2H, m, 6- CH_2), 1.91 (1H, dd, J = 5.9 and 7.8 Hz, OH), 2.31 (1H, ddd, J = 1.6, 5.3 and 19.0 Hz, 4-*CHH*), 2.78 (1H, ddd, J = 2.6, 3.3 and 19.0 Hz, 4-*CHH*), 3.56 (1H, dd, J = 7.8

and 11.9 Hz, *CHHOH*), 3.75 (1H, dd, $J = 5.9$ and 11.9 Hz, *CHHOH*), 6.02 (1H, ddd, $J = 1.7$, 2.6 and 9.9 Hz, 2-CH), 6.81 (1H, ddd, $J = 3.4$, 5.3 and 9.9 Hz, 3-CH); ^{13}C NMR: δ 14.1, 22.7, 23.7, 28.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.9, 31.9, 35.7, 66.4, 84.8, 120.4, 144.0; IR (thin film): 3430, 1740, 1466, 1380, 1250, 1060, 1030, 960, 810 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - 1$): 281.2117, Found 281.2127

(+)-Tanikolide (52)

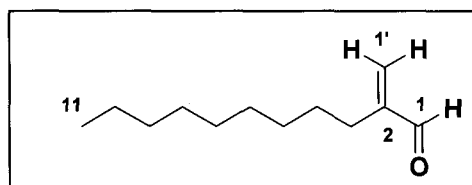
Alcohol **103** (297 mg, 1.05 mmol) の *n*-hexane (30.0 ml) 溶液に 5 % palladium carbon (59.4 mg) を加え、水素ガス気流下、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。残留物



をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 1:1) で精製することにより (+)-tanikolide **52** (254 mg, 85 %) を無色針状結晶 (m.p. 44-46 °C) として得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.93$ (c 0.59, CHCl_3), [lit., $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.3$ (c 0.65, CHCl_3)]; ^1H NMR: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 16- CH_3), 1.23-1.35 (18H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- and 15- CH_2), 1.62-1.94 (6H, m, 3-, 4- and 6- CH_2), 2.46-2.50 (2H, m, 2- CH_2), 3.55 and 3.66 (each 1H, each dd, $J = 6.8$ and 11.9 Hz, CH_2OH); ^{13}C NMR: δ 14.0, 16.6, 22.6, 23.3, 26.6, 29.2, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 29.9, 31.8, 36.7, 67.3, 86.6, 172.0; IR (thin film): 3420, 1734, 1714, 1466, 1332, 1250, 1040 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (M^+): 284.2351, Found 284.2325.

2-Methylideneundecanal (99)

アルゴン気流下、室温にて undecanal (1.00 g, 5.87 mmol) 及び Et_3N (2.50 ml, 17.6 mmol) を CH_2Cl_2 (45.0 ml) に溶解し、同温にて攪拌した。次いで Eschenmoser's salt (1.60 g, 8.81 mmol) を同温中にて加えて 14 時間攪拌した。反応終了

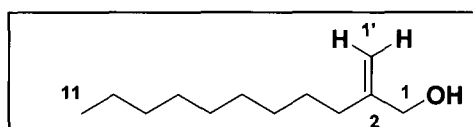


後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え CH_2Cl_2 にて抽出を行った。有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 20:1) で精製することにより methylidenealdehyde **99** (0.86 g, 81 %) を得た。

を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 11- CH_3), 1.21-1.35 (12H, br s, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- and 10- CH_2), 1.36-1.52 (2H, m, 4- CH_2), 2.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, 3- CH_2), 5.99 (1H, s, 1'- CHH), 6.24 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, 1'- CHH), 9.54 (1H, s, CHO); $^{13}\text{C NMR}$: δ 14.1, 22.6, 27.7, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, 133.9, 150.4, 194.8; IR (thin film): 1697, 1628, 1466, 1380, 1330E, 940 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$: C, 79.07; H, 12.27; Found: C, 79.06; H, 12.16; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ (M^+): 182.1671, Found 182.1661.

2-Methylideneundecan-1-ol (97)

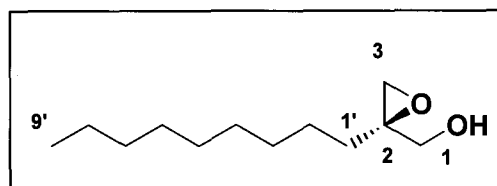
室温にて $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7.40 g, 19.8 mmol) を MeOH (45.0 ml) に溶解した後、0 $^\circ\text{C}$ にて NaBH_4 (0.56 g, 14.8 mmol) 及び MeOH (5.0 ml) に溶解した aldehyde **99** (1.80 g, 9.89 mmol) を加



えて、室温にて 30 分間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え有機溶媒を留去した。残留物をセライトろ過し、ろ液を AcOEt にて抽出を行った。有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n -hexane:AcOEt = 7:1) で精製することにより allyl alcohol **97** (1.62 g, 90%) を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 11- CH_3), 1.23-1.35 (12H, m, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- and 10- CH_2), 1.37-1.52 (2H, m, 4- CH_2), 2.06 (2H, dd, $J = 7.3$ and 7.7 Hz, 3- CH_2), 4.08 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, 1- CH_2), 4.87 (1H, dd, $J = 1.2$ and 2.5 Hz, 1'- CHH), 5.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 1'- CHH); $^{13}\text{C NMR}$: δ 14.1, 22.6, 27.7, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 31.9, 33.0, 65.8, 108.9, 149.3; IR (thin film): 3324, 1650, 1466, 1458, 1028, 896 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}$ (M^+): 184.1827, Found 184.1813.

(2R)-2,3-Epoxy-2-nonylpropan-1-ol (96)

アルゴン気流下、室温にて CaH_2 (46.0 mg, 1.09 mmol) 及び活性化した MS 4A (0.30 g) の CH_2Cl_2 (2.70 ml) 懸濁液に $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.4 ml, 1.36 mmol) を加えた。次いで -20 $^\circ\text{C}$ に冷却後、D-(-)-DIPT (0.38 g, 1.63 mmol) の CH_2Cl_2 (2.7

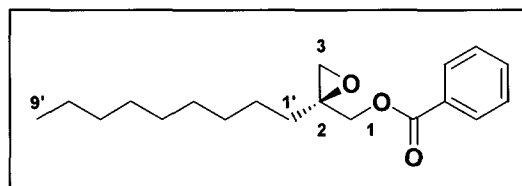


ml) 溶液を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。続いて allyl alcohol **97** (1.00 g, 5.44

mmol) の CH_2Cl_2 (13.6 ml) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した後、TBHP (1.50 ml, 8.15 mmol) を 30 分間かけてゆっくり滴下し、同温にて 48 時間攪拌した。反応終了後、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ にて Me_2S (0.48 ml, 6.52 mmol) をゆっくり滴下し 30 分間攪拌した後、10% 酒石酸水溶液 (3.30 ml, 2.17 mmol)、NaF (1.40 g, 33.7 mmol) 及び Et_2O (9.0 ml) を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した後、セライトろ過し、ろ液を飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 1:1$) で精製することにより epoxy alcohol **96** (0.90 g, 83%) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +13.6$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, $9'\text{-CH}_3$), 1.26-1.56 (14H, br s, $2'\text{-}, 3'\text{-}, 4'\text{-}, 5'\text{-}, 6'\text{-}, 7'\text{-}$ and $8'\text{-CH}_2$), 1.68-1.83 (2H, m, $1'\text{-CH}_2$), 2.67 and 2.89 (each 1H, each d, $J = 4.6$ Hz, 3-CH_2), 3.64 (1H, dd, $J = 8.2$ and 12.2 Hz, 1-CHH), 3.78 (1H, dd, $J = 3.5$ and 12.2 Hz, 1-CHH); $^{13}\text{C NMR}$: δ 14.1, 22.6, 24.6, 29.3, 29.5, 29.7, 31.8, 31.9, 49.8, 62.7; IR (thin film): 3428, 1465, 1050 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 71.71; H, 12.16; Found: C, 71.95; H, 12.08; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+): 200.1776, Found 200.1756.

(2S)-1-Benzoyloxy-2,3-epoxy-2-undecanylpropane (**105**)

アルゴン気流下、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ にて epoxy alcohol **96** (77.0 mg, 0.39 mmol) の CH_2Cl_2 (3.9 ml) 溶液に Et_3N (0.16 ml, 1.16 mmol) 及び benzoyl chloride (67.0 μl , 0.58 mmol) を滴下し、室温中にて 30 分間攪拌した。反応終了

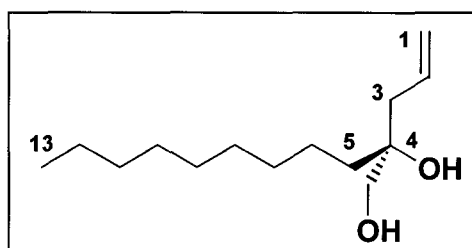


後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え CH_2Cl_2 にて抽出を行った後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 7:1$) で精製することにより benzoate **105** (106 mg, 91%) を無色油状物として得た。95% ee [$n\text{-hexane}:\text{PrOH}$ (99.5:0.5, v/v) CHIRALCEL OB (Daicel Chemical Industries, Ltd.) を用いて測定した], $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.65$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, $9'\text{-CH}_3$), 1.25-1.44 (14H, br s, $2'\text{-}, 3'\text{-}, 4'\text{-}, 5'\text{-}, 6'\text{-}, 7'\text{-}$ and $8'\text{-CH}_2$), 1.56-1.69 (1H, m, $1'\text{-CHH}$), 1.81-1.92 (1H, m, $1'\text{-CHH}$), 2.74 and 2.83 (each 1H, each d, $J = 4.6$ Hz, 3-CH_2), 4.26 and 5.52 (each 1H, each d, $J = 12.0$ Hz, 1-CH_2), 7.42-7.61 (3H, m, $m\text{-}$ and $p\text{-PhH}$), 8.04 (2H, m, $o\text{-PhH}$); $^{13}\text{C NMR}$: δ 14.0, 22.6, 24.5, 29.2,

29.4, 29.6, 31.8, 32.0, 50.7, 57.5, 66.2, 128.4, 129.6, 129.7, 133.1, 166.1; IR (thin film): 1724, 1452, 1315, 1270, 1180, 1120, 1070, 1025, 710 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 75.21; H, 9.29; Found: C, 74.96; H, 9.27; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (M^+): 304.2038, Found 304.2011.

(4S)-4-Hydroxymethyltridec-1-en-4-ol (106)

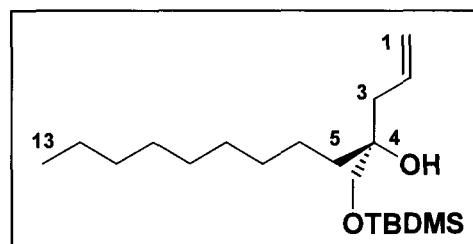
アルゴン気流下、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ にて CuI (103 mg, 0.54 mmol) の THF (7.00 ml) 懸濁液に 1.0 M の vinylmagnesium bromide THF 溶液 (5.40 ml, 5.40 mmol) を加え、30 分間攪拌した。次いで epoxy alcohol **96** (360 mg, 1.80 mmol) の THF (3.0 ml) 溶液を同温にて滴下し、48 時間攪拌した。反応



終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えセライトろ過を行い、ろ液を AcOEt で抽出した。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 3:1$) で精製することにより diol **106** (317 mg, 77%) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{24} -0.93$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 13- CH_3), 1.21-1.38 (12H, m, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- and 12- CH_2), 1.41-1.49 (1H, m, 6- CHH), 1.56-1.60 (1H, m, 6- CHH), 1.89-1.90 (2H, m, 5- CH_2), 2.28 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, 3- CH_2), 3.48 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, CH_2OH), 5.10-5.19 (2H, m, 1- CH_2), 5.84 (1H, dddd, $J = 7.6, 9.2, 11.9$ and 15.0 Hz, 2- CH); $^{13}\text{C NMR}$: δ 14.1, 22.7, 23.3, 29.3, 29.5, 30.2, 31.9, 40.7, 67.9, 74.1, 118.9, 133.4; IR (thin film): 3390, 1640, 1465, 1055, 915 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2$ (M^+-1): 227.2011, Found 227.2028.

(4S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)tridec-1-en-4-ol (95)

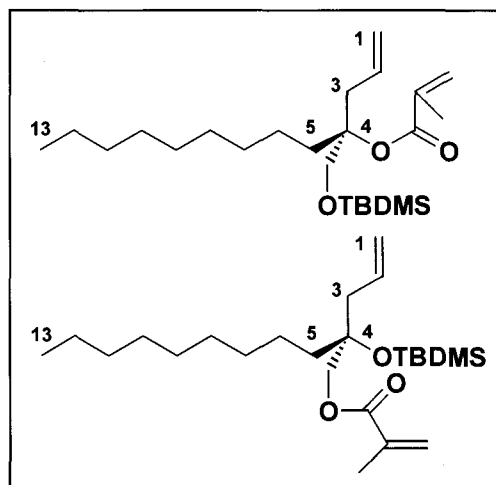
アルゴン気流下、室温にて diol **106** (450 mg, 1.97 mmol) の CH_2Cl_2 (10.0 ml) 溶液に $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.83 ml, 4.74 mmol) を加えた後、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ まで冷却した。次いで TBDMSOTf (0.54 ml, 2.37 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え CH_2Cl_2 にて抽出を行った



後、有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 20:1$) で精製することにより alcohol **95** (640 mg, 95 %) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{23} -6.68$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.05 (6H, s, $2\times\text{SiMe}$), 0.84-0.90 (12H, m, 13- CH_3 and *tert*-BuSi), 1.12-1.39 (16H, m, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- and 12- CH_2), 2.15-2.30 (2H, m, 3- CH_2), 2.31 (1H, s, OH), 3.37 and 3.42 (each 1H, each d, $J = 9.6$ Hz, TBDMSOCH_2), 5.01-5.12 (2H, m, 1- CH_2), 5.73-5.88 (1H, m, 2-CH); $^{13}\text{C NMR}$: δ -5.5, 14.1, 18.2, 22.7, 23.1, 25.8, 29.3, 29.6, 30.3, 31.9, 36.2, 40.9, 68.0, 73.7, 117.8, 134.1; IR (thin film): 3572, 3472, 1640, 1465, 1255, 1095, 915, 840, 775 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$: C, 69.95; H, 12.55; Found: C, 70.11; H, 12.35; HRMS (CI) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$ (M^++1): 343.3032, Found 343.3060.

(4S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methacryloyloxytridec-1-ene (94) and (4S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methacryloyloxymethyltridec-1-ene (107)

アルゴン気流下、室温にて alcohol **95** (272 mg, 0.80 mmol) の THF (8.00 ml) 溶液に 1.0 M の ethylmagnesium bromide THF 溶液 (1.59 ml, 1.59 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。次いで methacryloyl chloride (0.23 ml, 2.39 mmol) を室温にてゆっくり滴下し、14 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え AcOEt にて抽出を行った後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水 Na_2SO_4 にて乾燥して溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ



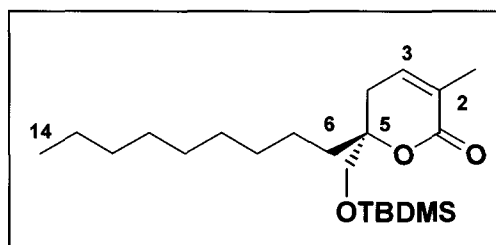
ィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 30:1$) で精製することにより acrylate **94** (157 mg, 48 %) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{22} +3.25$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.02 (6H, s, $2\times\text{MeSi}$), 0.84-0.89 (12H, m, 13- CH_3 and *tert*-BuSi), 1.21-1.30 (14H, br s, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- and 12- CH_2), 1.87-1.88 (5H, m, 5- CH_2 and $\text{C}(\text{O})\text{CCH}_3$), 2.59 and 2.70 (each 1H, each dd, $J = 7.4$ and 14.0 Hz, 3- CH_2), 3.72 and 3.81 (each 1H, each d, $J = 10.1$ Hz, TBDMSOCH_2), 5.02-5.13 (2H, m, $J = 10.2$ Hz, 1- CH_2), 5.46 (1H, m, $-\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{CHH}$), 5.65-5.82 (1H, m, 2-CH), 5.99 (1H, m, $-\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{CHH}$); $^{13}\text{C NMR}$: δ -5.6, 14.1, 18.1, 18.4, 22.7, 22.9, 25.7, 29.3, 29.5, 29.9,

31.9, 33.0, 37.9, 63.4, 86.0, 118.2, 124.5, 133.1, 137.5, 166.4; IR (thin film): 1716, 1639, 1180, 1120, 840 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$: C, 70.01; H, 11.26; Found: C, 70.19; H, 11.29; HRMS (CI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ + 1$): 411.3294, Found 411.3302.

さらに isomer **107** (139 mg, 43 %) を無色油状物として得た。 ^1H NMR: δ 0.02 (6H, s, $2 \times \text{MeSi}$), 0.89-0.90 (12H, m, 13- CH_2 and *tert*-BuSi), 1.22-1.35 (14H, br s, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- and 12- CH_2), 1.69-1.97 (5H, m, 5- CH_2 and $\text{C}(\text{O})\text{CCH}_3$), 2.48-2.61 (2H, m, 3- CH_2), 3.63-3.80 (2H, m, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 5.00-5.05 (2H, m, 1- CH_2), 5.57-5.72 (2H, m, 2-CH and $\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{CHH}$), 5.79 (1H, s, $\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{CHH}$); IR (thin film): 1730, 1678, 1640, 1466, 1376, 1252, 1116, 920, 840, 780 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+): 410.3216, Found 410.3228.

(5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyltetradec-2-en-5-olide (**108**)

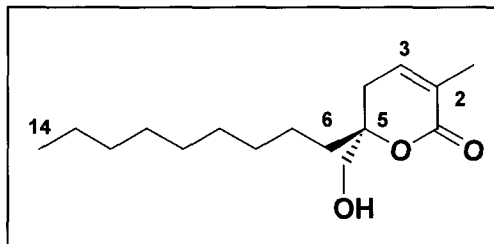
Methacrylate **94** (250 mg, 0.61 mmol) の benzene (122 ml) 溶液に Ru 触媒 **44** (19.0 mg, 0.03 mmol) を加え、70 $^\circ\text{C}$ にて 7 時間攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒の留去を行った。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 7:1) で精製することにより



より lactone **108** (205 mg, 88 %) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.6$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR: δ 0.02 and 0.04 (each 3H, each s, $2 \times \text{MeSi}$), 0.84-0.89 (12H, m, 14- CH_3 and *tert*-BuSi), 1.20-1.45 (14H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, and 13- CH_2), 1.62-1.69 (2H, m, 6- CH_2), 1.89 (3H, dd, $J = 1.9$ and 3.6 Hz, 2- CCH_3), 2.26-2.39 (1H, m, 4- CHH), 2.49-2.62 (1H, m, 4- CHH), 3.51 and 3.64 (each 1H, each d, $J = 9.9$ Hz, TBDMSOCH_2), 6.39-6.43 (1H, m, 3-CH); ^{13}C NMR: δ -5.6, -5.6, 14.1, 17.0, 18.1, 22.6, 23.0, 25.7, 28.9, 29.4, 29.9, 31.8, 36.6, 66.0, 83.7, 127.2, 137.5, 165.0; IR (thin film): 1720, 1470, 1463, 1360, 1246, 1110, 840 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$: C, 69.20; H, 11.14; Found: C, 69.05; H, 11.14; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+): 382.2903, Found 382.2900.

(5*R*)-5-Hydroxymethyl-2-methyltetradec-2-en-5-olide (109)

Lactone **108** (170 mg, 0.45 mmol) の EtOH (6.00 ml) 及び H₂O (1.50 ml) 溶液に *p*-TsOH · H₂O (8.50 mg, 0.04 mmol) を加え、80 °C にて 15 時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し飽和食塩水を加え Et₂O にて抽出を行った。

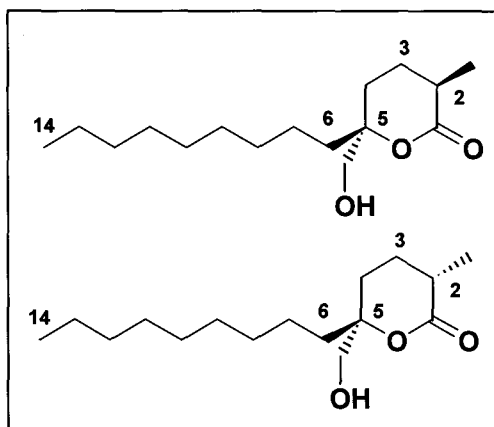


有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 2:1) で精製することにより alcohol **109** (115 mg, 96 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁵ -12.4 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 14-CH₃), 1.20-1.35 (14H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- and 13-CH₂), 1.60-1.78 (2H, m, 6-CH₂), 1.84-1.94 (4H, m, 2-CCH₃ and OH), 2.20-2.33 (1H, m, 4-CHH), 2.66-2.79 (1H, m, 4-CHH), 3.54 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, CHHOH), 3.72 (1H, dd, *J* = 5.9 and 12.0 Hz, CHHOH), 6.47-6.50 (1H, m, 3-CH); ¹³C NMR: δ 14.1, 16.9, 22.6, 23.8, 28.3, 29.2, 29.4, 29.4, 29.9, 31.8, 35.6, 66.4, 84.7, 127.3, 137.8; IR (thin film): 3424, 1714, 1366, 1128 1060 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₂₈O₃ (M⁺): 268.2038, Found 268.2022

(-)-Malyngolide (**53**) and 2-*epi*-malyngolide (2-*epi*-**53**)

Alcohol **109** (20.0 mg, 0.07 mmol) の *n*-hexane (2.00 ml) 溶液に 5 % palladium carbon (10.0 mg) を加え、水素ガス気流下、室温にて 12 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 3:1) で精製することにより (-)-malyngolide **53** (16.1 mg, 80 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁵ -13.8 (*c* 0.71, CHCl₃), [lit.,



[α]_D -13.0 (*c* 2.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 14-CH₃), 1.21-1.34 (16H, br s, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- and 13-CH₂), 1.50-1.82 (5H, m, 4-CH₂ and 2-CCH₃), 1.89-2.20 (3H, m, 3-CH₂ and OH), 2.36-2.52 (1H, m, 2-CH), 3.48 (1H, dd, *J* = 4.9 and 12.1 Hz,

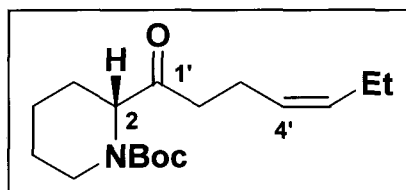
CHHOH), 3.66 (1H, m, CHHOH); ^{13}C NMR: δ 14.1, 17.1, 22.6, 23.6, 25.2, 26.2, 29.2, 29.4, 29.5, 30.0, 31.8, 35.5, 36.6, 67.7, 86.9, 175.4; IR (thin film): 3422, 1728, 1710, 1460, 1378, 1328, 1252, 1218, 1102, 1068 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (M^+): 2702195, Found 270.2176.

さらに 2-*epi*-malyngolide (**2-*epi*-53**) (2.4 mg, 12 %) を無色油状物として得た。 ^1H NMR: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 14- CH_3), 1.26-1.34 (16H, br s, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- and 13- CH_2), 1.64-2.27 (7H, m, 3- CH_2 , 4- CH_2 and 2-C CH_3), 1.89-2.23 (1H, br, OH), 2.36-2.52 (1H, m, 2-CH), 3.61 (2H, s, CH_2OH); ^{13}C NMR: δ 14.1, 17.2, 22.6, 23.1, 25.4, 27.1, 29.2, 29.5, 29.5, 29.9, 31.8, 35.2, 37.5, 61.0, 61.8, 86.3, 175.3; IR (thin film): 3422, 1728, 1710, 1460, 1378, 1332, 1210, 1100, 1086 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (M^+): 2702195, Found 270.2176.

第二章の実験の部

(2*R*, 4'*Z*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(4'-heptenoyl)piperidine (117)

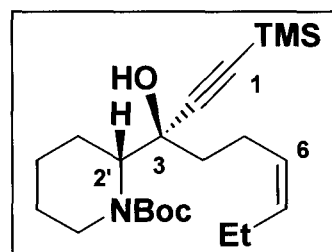
アルゴン気流下にて pyridine thioester **114** (3.22 g, 10.0 mmol) を THF (50.0 ml) に溶解後、0 °C にて 0.87 M の (*Z*)-3-hexenylmagnesium bromide の THF 溶液 (13.8 ml, 12.0 ml) を 1 時間以上かけて滴下した後、同温にて 30 分撹拌した。反応終了後、飽和



食塩水を加えて Et₂O にて抽出を行った。得られた有機層を 1 M の水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na₂SO₄ にて乾燥し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 8:1) で精製することにより ketone **117** (2.65 g, 90 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁵ +60.8 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, 7'-CH₃), 1.23-1.68 (5H, m, 4-, 5-, CH₂ and 3-CHH), 1.56 (9H, s, ^tBuOC(O)), 2.00-2.55 (7H, m, 3-CHH, 2'-, 3'- and 6'-CH₂), 2.70-2.95 (1H, m, 6-CHH), 3.86-4.13 (1H, m, 6-CHH), 4.51-4.75 (1H, m, 2-CH), 5.24-5.44 (2H, m, 4'- and 5'-CH); ¹³C NMR: δ 14.0, 20.2, 20.3, 21.1, 24.8, 28.1, 38.6, 79.7, 127.0, 132.6, 209.2; IR (thin film): 1718, 1694, 1410, 1366, 1161 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₂₉NO₃: C, 69.11; H, 9.90; N, 4.74; Found: C, 69.00; H, 10.14; N, 4.62; HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₉NO₃ (M⁺): 295.2147, Found 295.2130.

(3*R*, 2'*R*, 6*Z*)-3-(*N*-*tert*-Butoxycarbonylpiperidin-2'-yl)-1-(trimethylsilyl)non-6-en-1-yn-3-ol (120)

アルゴン気流下にて ketone **117** (2.00 g, 6.78 mmol) を CH₂Cl₂ (14.0 ml) に溶解し、0 °C にて TFA (5.22 ml, 67.8 mmol) を加えた後、同温にて 30 分撹拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて Et₂O にて抽出した。得られた有機層を飽和 NaHCO₃ および飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na₂SO₄ で乾燥し溶媒を留去した後、crude **118** を得た。



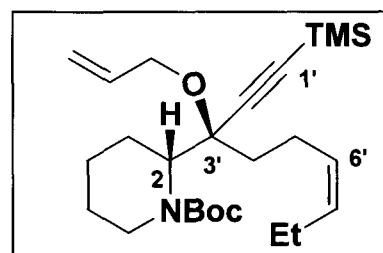
続いて、アルゴン気流下にて trimethylsilylacetylene (2.01 ml, 14.2 mmol) を THF (8.0

ml) に溶解後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて 1.59 M の $n\text{-BuLi}$ ヘキサン溶液 (8.53 ml , 13.6 mmol) を 30 分以上かけて滴下した後、1 時間以上かけて室温まで昇温した。次いで $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて、無水 CeCl_3 (3.34 g , 13.6 mmol) の THF (18.0 ml) 懸濁液 (室温にて 2 時間攪拌した。) に得られた反応混合物を 15 分以上かけて滴下後、同温にて 1 時間攪拌した。さらに、先ほどの crude **118** の THF (9.0 ml) 溶液を 30 分以上かけて滴下した後、同温にて 30 分攪拌した。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて Et_2O にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na_2SO_4 にて乾燥して溶媒を留去した後、crude **119** を得た。

続いて室温にて、得られた crude **119** を 1,4-dioxane / H_2O ($12\text{ ml} / 7\text{ ml}$) に溶解し、 K_2CO_3 (1.87 g , 13.6 mmol) および $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.12 ml , 13.6 mmol) を加えた後、同温にて 9 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、 Et_2O にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na_2SO_4 にて乾燥して溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 7:1$) で精製することにより alcohol **120** (1.95 g , 73% , from **117**) および 1-(*S*)-**120** (161 mg , 6.1% from **117**) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +87.9$ ($c\ 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.17 (9H, s, Me_3Si), 0.97 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 9- CH_3), 1.25-1.57 (13H, m, $^t\text{BuOC(O)}$, 4'- and 5'- CH_2), 1.69 (2H, br s, 3'- CH_2), 2.05-2.44 (6H, m, 4-, 5- and 8- CH_2), 3.27-3.38 (1H, m, 6'- CHH), 3.82-4.09 (3H, m, 6'- CHH , OH and 2'- CH), 5.34-5.46 (2H, m, 6- and 7- CH); $^{13}\text{C NMR}$: δ -0.42, 14.2, 19.5, 20.5, 22.1, 23.5, 24.1, 28.4, 76.5, 79.8, 108.3, 128.8, 132.3; IR: (thin film) 3430, 2175, 1694, 1668, 1418, 1366, 1275, 1250, 1170, 1150, 1030 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$ (M^+): 393.2699, Found 393.2708.

(2*R*, 3'*R*, 6'*Z*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-2-[3'-allyloxy-1'-(trimethylsilyl)non-6'-en-1'-yn-3'-yl]piperidine (121)

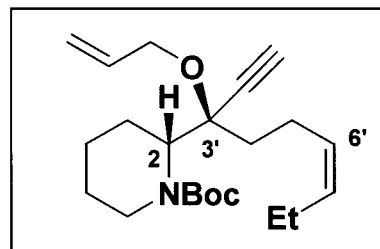
アルゴン気流下にて $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.2 mg , 0.10 mmol) の THF (20 ml) 溶液に alcohol **120** (2.00 g , 5.09 mmol)、allyl *tert*-butyl acrylate (4.48 ml , 25.5 mmol) および PPh_3 (53.4 mg , 0.20 mmol) を加え、 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて 3 時間攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{Et}_2\text{O} =$



10:1) で精製することにより allyl ether **121** (1.98 g, 90 %) を無色油状物として得た。
 $[\alpha]_D^{22} +72.6$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.17 (9H, s, Me_3Si), 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, $9'$ - CH_3), 1.45-1.85 (15H, m, $^t\text{BuOC(O)}$, 3-, 4- and 5- CH_2), 2.00-2.17 (6H, m, $4'$ -, $5'$ - and $8'$ - CH_2), 3.45 (1H, br s, 6- CHH), 3.86-4.36 (4H, m, 6- CHH , $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$ and 2- CH), 5.11-5.34 (4H, m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$, $6'$ - and $7'$ - CH), 5.94 (1H, dddd, $J = 5.3, 5.4, 10.4$ and 15.7 Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$); $^{13}\text{C NMR}$: δ -0.40, 14.3, 19.6, 20.4, 21.8, 23.5, 24.1, 24.6, 28.4, 37.0, 37.9, 39.3, 40.6, 56.0, 64.9, 65.7, 79.1, 115.5, 116.0, 128.3, 131.9, 135.4, 155.5; IR (thin film): 2360, 1794, 1408, 1366, 1271, 1252, 1171, 1156, 1065, 920, 860, 840, 760 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ (M^+): 434.3090, Found 434.3099.

(2*R*, 3'*R*, 6'*Z*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-2-[3'-(allyloxy)non-6'-en-1'-yn-3'-yl]-piperidine (122**)**

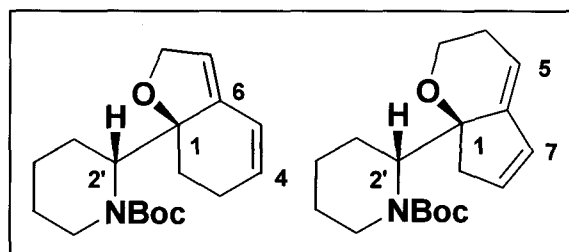
アルゴン気流下にて allyl ether **121** (1.95 g, 4.05 mmol) の THF (20.0 ml) 溶液に 0 °C にて 1.0 M の TBAF THF 溶液 (4.95 ml, 4.95 mmol) を滴下し、同温にて 30 分攪拌した。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、 Et_2O にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na_2SO_4 にて乾燥して溶媒を留去した。残留物をシ



リカゲルカラムクロマトグラフィー (n -hexane:AcOEt = 15:1) で精製することにより、dienyne **122** (1.58 g, 97 %) を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{23} +60.8$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, $9'$ - CH_3), 1.43-2.27 (21H, m, $^t\text{BuOC(O)}$, 3-, 4-, 5-, $4'$ -, $5'$ - and $8'$ - CH_2), 2.55 (1H, br s, $1'$ - CH), 3.23-3.45 (1H, br m, 6- CHH), 3.80-4.14 (2H, m, 6- CHH and 2- CH), 4.24 (1H, dddd, $J = 1.5, 1.6, 4.9$ and 12.4 Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CHH}-\text{O}$), 4.43 (1H, br s, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CHH}-\text{O}$), 5.12 (1H, dd, $J = 1.3$ and 10.4 Hz, $\text{HHC}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.22-5.45 (3H, m, $\text{HHC}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$, $6'$ - and $7'$ - CH), 5.92 (1H, dddd, $J = 5.1, 5.4, 10.6$ and 21.1 Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$); $^{13}\text{C NMR}$: δ 13.6, 14.2, 19.8, 20.3, 21.9, 23.1, 23.5, 24.5, 25.4, 28.2, 36.9, 40.7, 53.7, 54.7, 64.8, 65.2, 78.9, 79.3, 80.1, 80.4, 83.2, 115.5, 115.6, 127.9, 131.9, 135.2, 155.3, 155.6; IR (thin film): 3305, 3240, 2105, 1694, 1408, 1366, 1274, 1254, 1170, 1150, 1064, 995, 920, 870 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$: C, 73.09; H, 9.67; N, 3.87; Found: C, 73.12; H, 9.80; N, 3.87; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ (M^+): 361.2617, Found 361.2612.

(1*R*, 2'*R*)-1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonylpiperidin-2'-yl)-9-oxabicyclo[4.3.0]nona-4,6-diene (124) and (1*R*, 2'*R*)-1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonylpiperidin-2'-yl)-2-oxabicyclo[4.3.0]nona-5,7-diene (125)

Dienyne **122** (722 mg, 2.00 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液に室温にて Ru 触媒 **45** (Grela-Grubbs 触媒) を加え、同温にて 15 分攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:AcOEt =

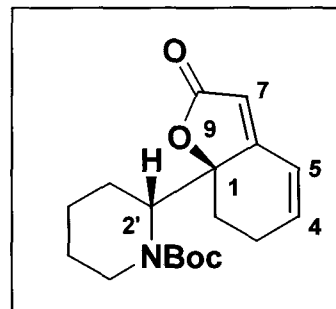


15:1) で精製することにより bicyclo 体 **124** (487 mg, 80 %) を無色油状物として得た。[α]_D²³ +104.6 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 1.39-1.97 (16H, m, ^tBuOC(O), 2-, 3'-, 4'-CH₂ and 5'-CHH), 2.19-2.34 (3H, m, 3-CH₂ and 5'-CHH), 3.02-3.23 (1H, m, 6'-CHH), 3.84-3.90 (0.5H, m, 2'-CH), 4.06-4.21 (1H, m, 6'-CHH), 4.31-4.36 (0.5H, m, 2-CH), 4.51-4.69 (1H, m, 8-CH₂), 5.51 (1H, d *J* = 19.4 Hz, 4-CH), 5.77-5.81 (1H, m, 7-CH), 6.26 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-CH); ¹³C NMR: δ 19.2, 19.4, 23.5, 24.2, 24.3, 25.2, 28.3, 32.8, 32.9, 40.7, 52.1, 52.5, 74.4, 74.6, 78.4, 79.1, 91.4, 91.5, 117.1, 118.8, 122.5, 122.8, 128.7, 128.9, 138.8, 139.6, 155.5, 155.8; IR (thin film): 1668, 1410, 1364, 1276, 1254, 1166, 1051, 980, 885, 800 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₂₇NO₃ (M⁺): 305.1991, Found 305.1995.

さらに bicyclo 体 **124** の異性体である化合物 **125** (123 mg, 20 %) を得た。¹H NMR: δ 1.41-1.93 (16H, m, ^tBuOC(O), 3'-, 4'-, 5'-CH₂ and 9-CHH), 2.30-2.60 (3H, m, 9-CHH and 4-CH₂), 2.97-3.08 (1H, m, 6'-CHH), 4.04 (1H, dd, *J* = 4.6, 13.7 Hz, 6'-CHH), 4.22 (1H, d, *J* = 18.4 Hz, 3-CHH), 4.40 (1H, dd, *J* = 5.1 and 5.4 Hz, 2'-CH), 4.66 (1H, d *J* = 17.6 Hz, 3-CHH), 5.67 (1H, s, 8-CH), 5.80 (1H, ddd, *J* = 2.6, 2.8 and 10.4 Hz, 5-CH), 6.37 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 7-CH); ¹³C NMR: δ 20.5, 23.8, 24.1, 28.3, 29.8, 37.0, 40.5, 52.4, 63.5, 79.1, 87.3, 120.5, 125.4, 127.9, 139.3, 155.9; IR (thin film) 1686, 1416, 1364, 1273, 1252, 1161, 1080, 1032, 870, 817 cm⁻¹.

(1*R*, 2'*R*)-1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonylpiperidin-2'-yl)-9-oxabicyclo[4.3.0]nona-4,6-dien-8-one (126)

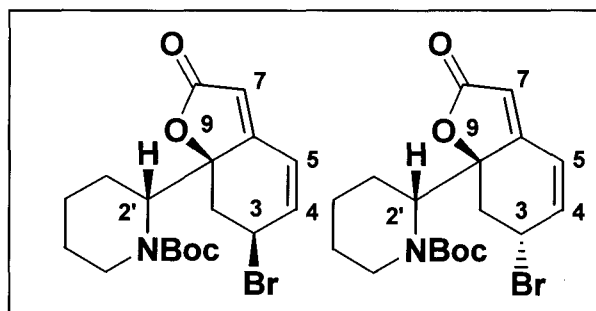
アルゴン気流下にて CrO₃ (334 mg, 3.34 mmol) の CH₂Cl₂ (2.8 ml) 懸濁液に -20 °C で 3,5-dimethylpyrazole (321 mg, 3.34 mmol) を加え、同温にて 15 分撹拌した。次いで、bicyclo **124** (85.0 mg, 0.28 mmol) の CH₂Cl₂ (1.4 ml) 溶液を加えた後、同温にて 30 分撹拌した。反応終了後、-20 °C にて 5 M の水酸化ナトリウム水溶液を加え 0 °C にて 30 分間撹拌後、希塩酸を加えて酸性にした後、CH₂Cl₂ にて抽出を行った。



得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:Et₂O = 1:3) で精製することにより lacton **126** (66.6 mg, 75 %) を無色板状結晶 (m.p. 108-110 °C) として得た。[α]_D¹⁸ +164.3 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 1.37-2.04 (16H, m, ^tBuOC(O), 3'-, 4'-, 5'-CH₂ and 2-CHH), 2.37-2.504 (3H, m, 2-CHH and 3-CH₂), 2.97-3.12 (1H, m, 6'-CHH), 3.83-3.90 (0.8H, m, 6'-CHH), 4.05-4.10 (0.2H, m, 6'-CHH), 4.41-4.51 (1H, m, 2'-CH), 5.59 (0.8H, s, 7-CH), 5.68 (0.2H, s, 7-CH), 6.18-6.23 (1H, m, 3-CH), 6.50-6.54 (1H, m, 4-CH); ¹³C NMR: δ 18.5, 18.8, 23.7, 24.1, 24.3, 27.8, 30.4, 30.8, 39.7, 40.5, 51.2, 51.5, 79.1, 79.7, 88.6, 109.8, 111.1, 121.9, 135.6, 136.4, 154.6, 155.2, 165.3, 166.4, 171.9, 172.5; IR (thin film): 1754, 1688, 1642, 1406, 1366, 1340, 1280, 1066, 1052, 926, 870, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₂₅NO₄: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39; Found: C, 67.96; H, 7.95; N, 4.46; HRMS (CI) Calcd. for C₁₈H₂₆NO₄ (M⁺+1): 320.1862, Found 320.1868.

(1*R*, 2'*R*)-3-Bromo-1-(*N*-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-2'-yl)- 9-oxabicyclo[4.3.0]-nona-4,6-dien-8-one (127) and (128)

アルゴン気流下にて lactone **126** (250 mg, 0.78 mmol) の CCl₄ (1.6 ml) 溶液に、室温にて *N*-bromosuccinimide (167 mg, 0.94 mmol) および AIBN (1.29 mg, 7.84 μmol) を加えた。反応混合物を 12 時間加熱還流後、室温まで冷却し、セライトろ過を行った後、ろ液を濃縮し

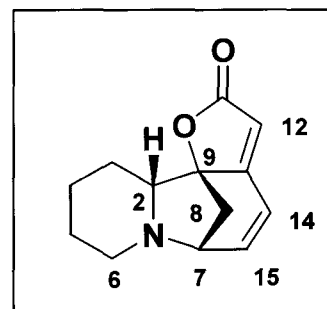


た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:AcOEt = 20:1 to 12:1) で精製することにより bromide **127** (136 mg, 44 %) を無色油状物として得た。¹H NMR: δ 1.26-2.04 (15H, m, ^tBuOC(O), 3'-, 4'- and 5'-CH₂), 2.28 (1H, dd, *J* = 11.2 and 12.9 Hz, 2-*CHH*), 2.88-3.15 (2H, m, 2-*CHH* and 6'-*CHH*), 3.82-3.89 (0.9H, m, 6'-*CHH*), 4.03-4.11 (0.1H, m, 6'-*CHH*), 4.29 (1H, dd, *J* = 5.3 and 6.4 Hz, 2'-CH), 4.80-4.86 (1H, m, 3-CH), 5.76 (0.9H, s, 7-CH), 5.87 (0.1H, s, 7-CH), 6.28-6.32 (1H, m, 4-CH), 6.53 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, 5-CH); ¹³C NMR: δ 18.6, 23.6, 23.9, 40.8, 41.0, 42.0, 51.9, 79.8, 88.7, 112.2, 122.5, 136.1, 155.5, 164.1, 171.7; IR (thin film): 1758, 1684, 1406, 1366, 1280, 1166, 1154, 926, 885, 760 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₂₅NO₄Br (M⁺): 398.0947, Found 398.0966.

さらに、bromide **128** (109 mg, 35 %) を無色油状物として得た。¹H NMR: δ 1.25-1.61 (12H, m, ^tBuOC(O), 3'-*CHH* and 4'-CH₂), 1.80-2.12 (3H, m, 3'-*CHH* and 5'-CH₂), 2.35 (1H, dd, *J* = 6.3 and 15.7 Hz, 2-*CHH*), 2.83-3.05 (2H, m, 2-*CHH* and 6'-*CHH*), 3.84-3.91 (0.8H, m, 6'-*CHH*), 4.07-4.10 (0.2H, m, 6'-*CHH*), 4.81 (0.8H, dd, *J* = 6.6 Hz, 2'-CH), 4.91-4.93 (0.2H, m, 2'-CH), 5.06 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz, 3-CH), 5.71 (0.8H, s, 7-CH), 5.84 (0.2H, s, 7-CH), 6.21 (1H, dd, *J* = 4.5 and 9.8 Hz, 4-CH), 6.60 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, 5-CH); ¹³C NMR: δ 18.5, 18.9, 23.1, 23.6, 28.0, 28.3, 37.6, 37.9, 40.6, 42.0, 52.5, 79.3, 80.2, 87.7, 112.7, 114.5, 122.6, 123.0, 132.7, 133.9, 155.0, 155.4, 162.6, 163.8, 171.1, 171.5; IR (thin film): 1759, 1686, 1406, 1366, 1280, 1168, 1150, 926, 770 cm⁻¹; HRMS (CI) Calcd. for C₁₈H₂₅NO₄Br (M⁺¹): 398.0966, Found 398.0939.

(+)-Viroallosecurinine (110)

アルゴン気流下にて、bromide **127** (110 mg, 0.28 mmol) を TFA (1.0 ml) に溶解し、室温にて 15 分撹拌した。反応終了後、減圧下にて TFA を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH = 7:1) で精製することにより (+)-viroallosecurinine **110** (46.6 mg, 78 %) を無色油状物として得た。

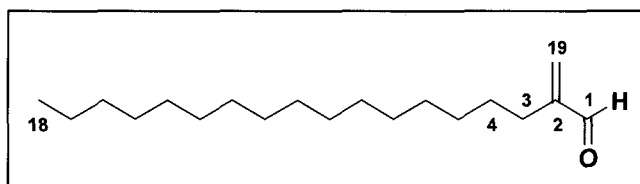


また、アルゴン気流下室温にて、bromide **128** (30.0 mg, 0.075 mmol) を TFA (1.0 ml) に溶解し、同温にて 15 分撹拌した。反応終了後、減圧下にて TFA を留去した。次いで、残留物を DMF (0.7 ml) に溶解し、K₂CO₃ (52.1 mg, 0.377 mmol) を加えた後、室温にて 12 時間撹拌した。反応終了後、飽和食塩水にて洗浄した後、無水 Na₂SO₄ で乾燥して溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH = 7:1) で精製することにより (+)-viroallosecurinine **110** (14.2 mg, 87 %) を黄色針状晶 (m.p. 145-147 °C) として得た。[α]_D²² +1113.4 (c 1.00, EtOH); ¹H NMR: δ 1.07-1.50 (3H, m, 4-CH₂ and 3-CHH), 1.62-1.75 (3H, m, 3-CHH and 5-CH₂), 1.93 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, 8-CHH), 2.69 (1H, dd, *J* = 4.3 and 9.7 Hz, 8-CHH), 2.74-2.78 (2H, m, 6-CH₂), 3.67 (1H, dd, *J* = 3.3 and 13.0 Hz, 2-CH), 3.91 (1H, dd, *J* = 4.6 and 4.8 Hz, 7-CH), 5.73 (1H, s, 12-CH), 6.65 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 14-CH), 6.82 (1H, dd, *J* = 5.3 and 9.1 Hz, 15-CH); ¹³C NMR: δ 18.4, 21.0, 22.1, 42.6, 43.6, 58.8, 60.7, 91.7, 109.0, 122.7, 148.6, 167.4, 172.8; IR (thin film): 1756, 1632, 1460, 1488, 1375, 1318, 1292, 1178, 1118, 1096, 1077, 960, 908, 802 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₁₅NO₂ (M⁺): 217.1103, Found 210.1100.

第三章の実験の部

2-Methylideneoctadecanal (160)

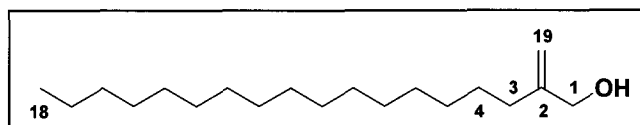
アルゴン気流下、室温にて octadecanal (6.29 g, 23.5 mmol) 及び Et₃N (9.81 ml, 70.4 mmol) を CH₂Cl₂ (100 ml) に溶解し、同温にて撹拌した。次いで Eschenmoser's salt (8.68 g,



46.9 mmol) を室温中にて加え 3.5 時間撹拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え CH₂Cl₂ にて抽出を行い、有機層を Na₂SO₄ にて乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 50:1) で精製することにより methylidenealdehyde **160** (5.38 g, 82 %) を無色油状物として得た。¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 18-CH₃), 1.20-1.35 (26H, br s, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 12-, 13-, 14-, 15-, 16- and 17-CH₂), 1.38-1.60 (2H, m, 4-CH₂), 2.23 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, 3-CH₂), 5.98 (1H, d, *J* = 0.7 Hz, 19-CHH), 6.24 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, 19-CHH), 9.54 (1H, s, CHO); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 27.8, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 133.8, 150.5, 194.8; IR (thin film): 2925, 2855, 1700, 1415, 940, 830 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₃₆O: C, 81.36; H, 12.94; Found: C, 81.66; H, 13.04; HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₃₆O (M⁺): 280.2766, Found 280.2764.

2-Methylideneoctadecan-1-ol (159)

室温にて CeCl₃ · 7H₂O (8.54 g, 22.9 mmol) を MeOH (32.0 ml) に溶解した後、0 °C にて NaBH₄ (0.87 g, 22.9 mmol) 及び CHCl₃ (15.0 ml) に

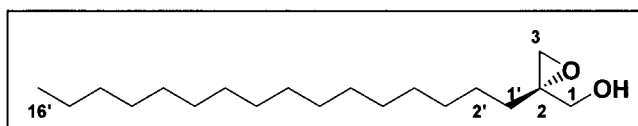


溶解した aldehyde **160** (5.35 g, 19.1 mmol) を加えて、室温にて 1.5 時間撹拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え有機溶媒を留去した後、セライトろ過を行い、ろ液を AcOEt にて抽出した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を

留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 8:1) で精製することにより allyl alcohol **159** (5.22 g, 97 %) を無色針状晶 (m.p. 43-44 °C) として得た。 ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 18-CH₃), 1.20-1.50 (29H, m, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-CH₂ and OH), 2.05 (2H, dd, *J* = 7.4 and 7.8 Hz, 3-CH₂), 4.08 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, 1-CH₂), 4.87 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 19-CHH), 5.00 (1H, dd, *J* = 0.7 and 1.5 Hz, 19-CHH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 27.8, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 33.0, 65.9, 108.9, 149.3; IR (thin film): 3250, 2956, 2913, 2848, 1658, 1472, 1076, 887, 716 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₃₈O: C, 80.78; H, 13.56; Found: C, 80.32; H, 13.26; HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₃₈O (M⁺): 282.2923, Found 282.2949.

(2S)-2,3-Epoxy-2-hexadecanylpropan-1-ol (**158**)

アルゴン気流下、室温にて CaH₂ (95.8 mg, 2.28 mmol) 及び活性化した MS 4A (0.68 g) の CHCl₃ (5.70 ml) 懸濁液に Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.78 ml, 2.65 mmol)

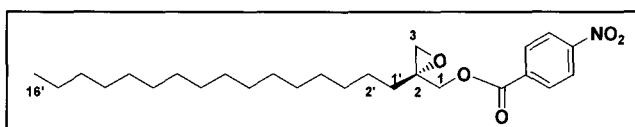


を加えた。次いで -20 °C に冷却後、L-(+)-DIPT (0.80 g, 3.41 mmol) の CHCl₃ (8.5 ml) 溶液を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。続いて allyl alcohol **159** (2.26 g, 7.58 mmol) の CHCl₃ (19.0 ml) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した後、TBHP (4.68 M) (4.86 ml, 22.8 mmol) を 30 分間かけてゆっくり滴下し、同温にて 21 時間攪拌した。反応終了後、-20 °C にて Me₂S (0.67 ml, 9.10 mmol) をゆっくり滴下し 30 分間攪拌した後、10 % 酒石酸水溶液 (4.55 ml, 3.03 mmol) 、 NaF (1.97 g, 47.0 mmol) 及び Et₂O (16.0 ml) を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した後、セライトろ過し、ろ液を飽和 NaHCO₃ 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) で精製することにより epoxy alcohol **158** (2.12 g, 94 %) を無色針状晶 (m.p. 49-50 °C) として得た。 [α]_D²⁷ -9.08 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, 16'-CH₃), 1.20-1.39 (28H, br m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'- 10'-, 11'-, 12'-, 13'-, 14'- and 15'-CH₂), 1.45-1.56 (1H, m, 1'-CHH), 1.61 (1H, dd, *J* = 4.4 and 8.7 Hz, 1'-CHH), 1.73-1.83 (1H, m, OH), 2.67 and 2.89 (each 1H, each d, *J* = 4.7 Hz, 3-CH₂), 3.64 (1H, dd, *J* = 8.7 and 12.3 Hz, 1-CHH), 3.78 (1H, dd, *J* = 4.3 and 12.2 Hz, 1-CHH); ¹³C

NMR: δ 14.1, 22.7, 24.6, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 32.0, 49.8, 59.8, 62.7; IR (thin film): 3224, 2918, 2850, 1464, 1075, 810, 784, 720 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2$: C, 76.45; H, 12.83; Found: C, 76.74; H, 12.81; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2$ (M^+): 298.2872, Found 298.2862.

(2R)-1-p-Nitrobenzoyloxy-2,3-epoxy-2-hexadecanylpropane (161)

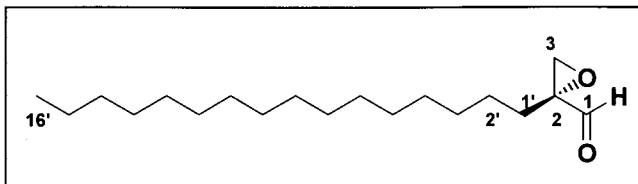
アルゴン気流下、0 °C にて epoxy alcohol **158** (80.0 mg, 0.27 mmol) の CH_2Cl_2 (3.00 ml) 溶液 Et_3N (0.11 ml, 0.81 mmol) 及び *p*-nitrobenzoyl



chloride (149 mg, 0.81 mmol) を滴下し、室温中で 23 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え CH_2Cl_2 にて抽出を行った後、有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) で精製することにより benzoate **161** (118 mg, 98 %) を白色結晶 (m.p. 72-73 °C) として得た。97 % ee [*n*-hexane:¹PrOH (99.7:0.3, v/v) CHIRALCEL OD (Daicel Chemical Industries,Ltd.) を用い測定した], $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -0.59 (*c* 1.00, CHCl_3) ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 16'- CH_3), 1.21-1.49 (28H, br m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'-, 10'-, 11'-, 12'-, 13'-, 14'- and 15'- CH_2), 1.60-1.68 (1H, m, 1'- CHH), 1.82-1.93 (1H, m, 1'- CHH), 2.77 and 2.83 (each 1H, each d, *J* = 4.5 Hz, 3- CH_2), 4.29 and 4.60 (each 1H, each d, *J* = 12.0 Hz, 1- CH_2), 8.23 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.31 (2H, d, *J* = 9.1 Hz); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 24.6, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 32.0, 50.6, 57.3, 67.1, 123.6, 130.8, 135.1, 150.7, 164.3; IR (thin film): 2920, 2848, 1730, 1712, 1530, 1466, 1282, 1116, 1106, 720 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5$: C, 69.76; H, 9.23; N, 3.13; Found: C, 69.84; H, 9.32; N, 3.12; HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ (M^+): 447.2984, Found 447.2992.

(2R)-2,3-Epoxy-2-hexadecanylpropanal (162)

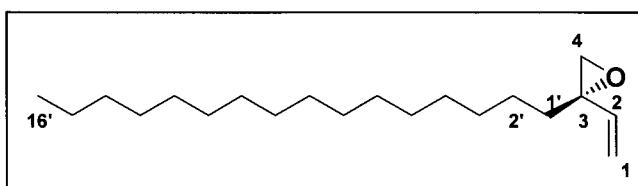
Epoxy alcohol **158** (600 mg, 2.01 mmol) の CH₂Cl₂ (20.0 ml) 溶液に 0 °C にて Dess-Martin reagent (1.71 g, 4.03 mmol) を加え、同温にて 2 時間



間攪拌した。反応終了後、Et₂O にてセライトろ過を行った後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 30:1) で精製することにより epoxy aldehyde **162** (558 mg, 94 %) を無色針状晶 (m.p. 40-42 °C) として得た。[α]_D²⁷ +26.69 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 16'-CH₃), 1.21-1.43 (28H, br m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'-, 10'-, 11'-, 12'-, 13'- 14'- and 15'-CH₂), 1.66-1.76 (1H, m, 1'-CHH), 1.89-2.00 (1H, m, 1'-CHH), 3.02 (2H, s, 3-CH₂), 8.88 (1H, s, CHO); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 24.3, 27.6, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 49.6, 61.4, 199.1; IR (thin film): 2920, 2850, 2360, 1726, 1710, 1468, 1218, 772 cm⁻¹; Anal.Calcd for C₁₉H₃₆O₂: C, 76.97; H, 12.24; Found: C, 76.76; H, 12.31; HRMS (CI) Calcd. for C₁₉H₃₇O₂ (M⁺+1): 297.2793, Found 297.2764.

(3R)-3,4-Epoxy-3-hexadecanylbut-1-ene (163)

アルゴン気流下、0°C にて methyl triphenylphosphonium bromide (4.63 g, 12.97 mmol) の THF (86.0 ml) 溶液に *n*-BuLi ヘキサン溶液 (8.47 ml, 13.6 mmol) を滴下し、室温にて 1 時

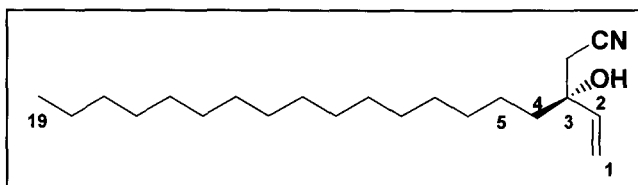


間攪拌した。次いで -78°C にて、epoxy aldehyde **162** (3.49 g, 11.8 mmol) の THF 溶液 (34 ml) を滴下した後、3 時間かけて室温まで上昇した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え AcOEt にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 60:1) で精製することにより epoxy alkene **163** (2.79 g, 80 %) を白色結晶 (m.p. 30°C 以下) として得た。[α]_D²¹ +21.88 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, 16'-CH₃), 1.20-1.46 (28H, br m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'-, 10'-, 11'-, 12'-, 13'-, 14'- and 15'-CH₂), 1.60-1.75 (2H, m, 1'-CH₂), 2.66 and 2.79 (each 1H, each

d, $J = 5.3$ Hz, 4-CH₂), 5.20 (1H, dd, $J = 1.5$ and 10.7 Hz, 3-CHH), 5.33 (1H, dd, $J = 1.4$ and 17.4 Hz, 3-CHH), 5.77 (1H, dd, $J = 10.8$ and 17.4 Hz, 2-CH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 25.1, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9, 33.5, 55.0, 58.7, 116.3, 137.6; IR (thin film): 2924, 2853, 2361, 2342, 2330, 1468, 990, 920, 770, 730 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₃₈O: C, 81.56; H, 13.01; Found: C, 81.61; H, 12.93; HRMS (EI) Calcd. for C₂₀H₃₈O (M⁺): 294.2923, Found 294.2919.

(3R)-3-Cyanomethylnonadec-1-en-3-ol (157)

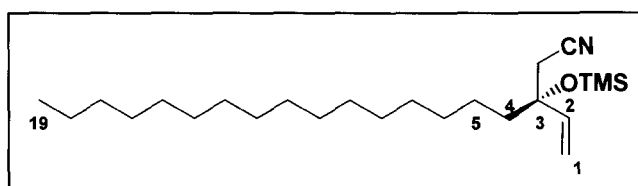
室温にて epoxy alkene **163** (733 mg, 2.49 mmol) の THF/CH₃OH/H₂O (15 ml / 12 ml / 3 ml) 溶液に KCN (812 mg, 12.5 mmol) および NH₄Cl (293 mg) を加えた後、80°C にて 16 時間



攪拌した。反応終了後、水を加え Et₂O にて抽出を行った後、有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) で精製することにより cyano alcohol **157** (782 mg, 98 %) を白色針状晶 (m.p. 66-67 °C) として得た。 $[\alpha]_D^{25}$ 2.08 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 19-CH₃), 1.20-1.39 (28H, br m, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17- and 18-CH₂), 1.62-1.73 (1H, m, 4-CH₂), 1.88 (1H, s, OH), 2.58 (2H, s, CH₂CN), 5.33 (2H, ddd, $J = 0.6, 10.7$ and 17.3 Hz, 1-CH₂), 5.90 (1H, dd, $J = 10.9$ and 17.3 Hz, 2-CH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 23.4, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 30.5, 31.9, 40.1, 73.4, 115.3, 117.1, 140.5; IR (thin film); 3448, 2916, 2848, 1474, 1464, 1410, 1256, 1240, 1236, 1164, 1008, 998, 934, 910, 886, 729 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₃₉NO: C, 78.44; H, 12.23; N, 4.36; Found: C, 78.51; H, 12.31; N, 4.41; HRMS (EI) Calcd. for C₂₁H₃₉NO (M⁺): 321.3032, Found 321.3037.

(3R)-3-Cyanomethyl-3-trimethylsilyloxynonadec-1-ene (164)

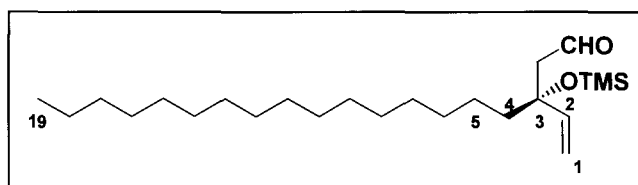
アルゴン気流下、室温にて cyano alcohol **157** (1.83 g, 5.70 mmol) の DMF (28.0 ml) 溶液に imidazol (1.16 g, 17.1 mmol) および TMSCl (1.81 ml, 14.3 mmol) を加えた後、同温にて 2.5



時間攪拌した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、ベンゼンにて抽出した後、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 30:1) で精製することにより cyano silyl alkene **164** (2.22 g, 99 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁴ +2.28 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.15 (9H, s, 3×MeSi), 0.87 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, 19-CH₃), 1.21-1.35 (28H, br m, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17- and 18-CH₂), 1.63-1.74 (2H, m, 4-CH₂), 2.56 (2H, d, *J* = 16.5 Hz, CH₂CN), 5.23 (2H, ddd, *J* = 0.7, 10.7 and 17.3 Hz, 1-CH₂), 5.91 (1H, dd, *J* = 10.8 and 17.4 Hz 2-CH); ¹³C NMR: δ 2.27, 14.1, 22.7, 23.7, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.8, 30.1, 31.9, 40.1, 75.8, 115.0, 117.4, 141.1; IR (thin film): 2924, 2852, 1466, 1232, 1056, 928, 842, 756 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₄₇NOSi: C, 73.21; H, 12.03; N, 3.56; Found: C, 73.27; H, 12.10; N, 3.59; HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₄₇NOSi (M⁺): 393.3427, Found 393.3425.

(3*R*)-3-Formylmethyl-3-trimethylsilyloxynonadec-1-ene (**168**)

アルゴン気流下、-40°C にて cyano silyl alkene **164** (1.70 g, 4.33 mmol) の CH₂Cl₂ (22.0 ml) 溶液に DIBAL-H (5.98 ml, 5.62 mmol) をゆっくり滴下し、同温にて 1 時間攪拌し

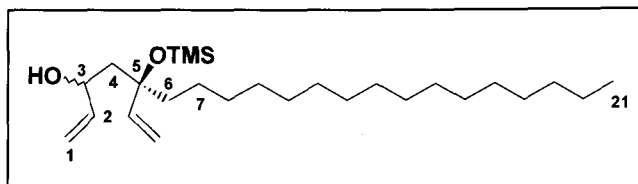


た。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えた後、ゆっくりと室温まで昇温した。次いでセライトろ過を行い、ろ液を CH₂Cl₂ にて抽出を行った。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水 Na₂SO₄ にて乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 50:1) で精製することにより aldehyde **168** (1.52 g, 89 %) を無色油状物として得た。[α]_D²⁴ +14.3 (*c* 1.02, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.13 (9H, s, 3×MeSi), 0.87 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, 19-CH₃), 1.20-1.36 (28H, br m, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17- and 18-CH₂), 1.57-1.66 (2H, m, 4-CH₂), 2.53 (2H, d, *J* = 2.8 Hz, CH₂CHO), 5.16 (2H, ddd, *J* = 1.2, 10.7 and 17.3 Hz, 1-CH₂), 5.92 (1H, dd, *J* = 10.7 and 17.3 Hz, 2-CH), 9.74 (1H, t, *J* = 3.0, CHO); ¹³C NMR: δ 2.46, 14.1, 22.7, 23.8, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 41.8, 52.4, 77.1, 114.2, 142.6, 203.2; IR (thin film): 2924, 2853, 1725, 1468, 1400, 1250, 1100, 935, 840 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₄₈O₂Si: C, 72.66; H, 12.20;

Found: C, 72.63; H, 12.32; HRMS (EI) Calcd. for $C_{24}H_{48}O_2Si$ (M^+): 396.3424, Found 396.3453.

(5*R*)-5-Trimethylsilyloxy-5-vinylhenicosan-1-en-3-ol (156)

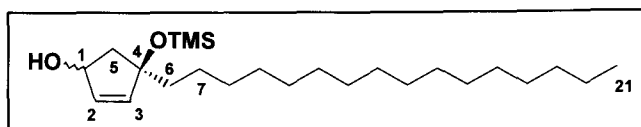
アルゴン気流下、 $-20^{\circ}C$ にて aldehyde **168** (844 mg, 2.13 mmol) の THF (11.0 ml) 溶液に 1.0M の vinylmagnesium bromide THF 溶液 (2.98 ml, 2.98 mmol) を滴下し、同温



にて 50 分間攪拌した。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え AcOEt にて抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -hexane:AcOEt = 40:1) で精製することにより diene **156** (737 mg, 82 %) を無色油状物として得た。 1H NMR: δ 0.16 (9H, t, $J = 3.3$ Hz, $3 \times MeSi$), 0.87 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 21- CH_3), 1.19-1.33 (28H, br m, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20- CH_2), 1.60-1.79 (4H, m, 4- and 6- CH_2), 3.93 and 4.13 (each 0.5h, each s, 3-OH), 4.32-4.48 (1H, m, 3-CH), 5.01-5.30 (4H, m, 1- CH_2 and $-CH=CH_2$), 5.73-6.00 (2H, m, 2-CH and $-CH=CH_2$); ^{13}C NMR: δ 2.47, 2.48, 14.0, 22.6, 24.0, 24.5, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 30.0, 30.1, 31.9, 40.0, 42.2, 44.2, 45.5, 69.4, 69.7, 79.1, 80.8, 113.4, 113.5, 113.8, 114.0, 140.8, 141.0, 141.9, 143.6; IR (thin film): 3510, 2925, 2855, 1676, 1644, 1468, 1413, 1252, 1144, 1048, 922, 842, 755 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{26}H_{52}O_2Si$: C, 73.52; H, 12.34; Found: C, 73.50; H, 12.27; HRMS (EI) Calcd. for $C_{26}H_{52}O_2Si$ (M^+): 424.3736, Found 424.3755.

(4*R*)-4-Hexadecanyl-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-ol (169)

室温にて diene **156** (100 mg, 0.236 mmol) を CH_2Cl_2 に溶解し、Grubbs 第二世代触媒 **27a** (2.0 mg, 0.236 mmol%) を加え、同温にて 45 分間

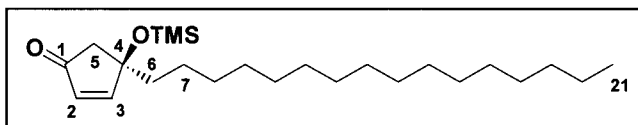


攪拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒の留去を行った。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -hexane:AcOEt = 7:1) で精製することにより cyclopenten-1-ol

169 (92.9 mg, 99 %) を白色結晶 (m.p. 31.5-33.0 °C) として得た。 ^1H NMR: δ 0.06 and 0.12 (each 4.5H, each t, each $J = 3.3$ Hz, 3×MeSi), 0.87 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 21-CH₃), 1.19-1.65 (30H, br m, 6- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20-CH₂), 1.72-1.74 (0.5H, m, 5-CHH), 1.77-1.79 (0.5H, m, 5-CHH), 2.32 (0.5H, dd, $J = 7.09$ and 14.2 Hz, 5-CHH), 2.45 (0.5H, dd, $J = 7.00$ and 13.6 Hz, 5-CHH), 4.56-4.66 (0.5H, m, 1-CH), 4.92-5.00 (0.5H, m, 1-CH), 5.83-5.91 (2H, m, 2- and 3-CH); ^{13}C NMR: δ 2.1, 2.4, 14.1, 22.7, 24.3, 24.4, 29.3, 29.7, 30.0, 30.0, 31.9, 42.4, 43.4, 48.8, 49.6, 75.3, 76.1, 86.1, 87.3, 134.1, 135.1, 140.3, 140.3; IR (thin film): 3320, 2920, 2855, 1468, 1360, 1250, 1105, 1150, 960, 880, 840, 755 cm^{-1} ; Anal. Calcd for C₂₄H₄₈O₂Si: C, 72.66; H, 12.20; Found: C, 72.76; H, 12.03; HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₄₈O₂Si (M⁺): 396.3424, Found 396.3410.

(4*R*)-4-Hexadecanyl-4-trimethylsilyloxycyclopent-2-en-1-one (**153**)

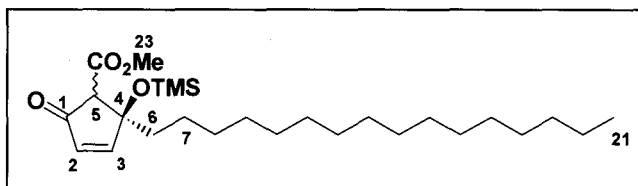
アルゴン気流下、室温にて
cyclopentenol **169** (386 mg, 0.97 mmol) を CH₂Cl₂ (10.0 ml) に溶解し、MnO₂ (3.86 g, 44.4 mmol) を加え、



同温にて 11.5 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 40:1) で精製することにより cyclopentenone **153** (379 mg, 99 %) を白色結晶 (m.p. 32.5-34°C) として得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -14.9 (c 1.00, CHCl₃); ^1H NMR: δ 0.10 (9H, s, 3×MeSi), 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 21-CH₃), 1.18-1.35 (28H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20-CH₂), 1.58-1.74 (2H, m, 6-CH₂), 2.48 (2H, s, 5-CH₂), 6.09 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, 3-CH), 7.43 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, 2-CH); ^{13}C NMR: δ 2.14, 14.1, 22.7, 24.3, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 29.8, 31.9, 41.9, 49.6, 81.3, 132.8, 166.8, 206.9; IR (thin film): 2924, 2854, 1726, 1464, 1252, 1200, 1078, 840 cm^{-1} ; Anal. Calcd for C₂₄H₄₆O₂Si: C, 73.03; H, 11.75; Found: C, 72.90; H, 11.86; HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₄₆O₂Si (M⁺): 394.3267, Found 394.3253.

(4R)-4-Hexadecanyl-5-methoxycarbonyl-4-trimethylsilyloxy-cyclopent-2-en-1-one(170)

アルゴン気流下、-20°C にて ジイソプロピルアミンの THF (5.00 ml) 溶液に 1.54 M の *n*-BuLi ヘキサン溶液 (0.99 ml, 1.52 mmol) を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。次いで

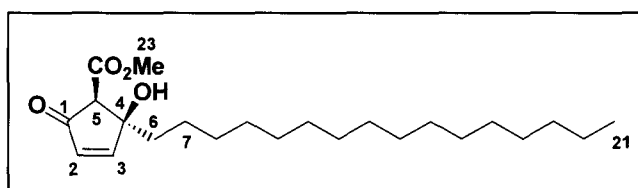


-70°C まで冷却し、cyclopentenone **153** の THF/HMPA (2.6 ml / 0.26 ml) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。さらに NCCO₂Me (0.14 ml, 1.68 mmol) を加え、2.5 時間かけて -42 °C まで昇温した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え AcOEt にて抽出した後、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 30:1) で精製することにより keto ester **170** (207 mg, 68 %) を無色油状物として得た。

¹H NMR: δ 0.11 (9H, s, 3×MeSi), 0.12 (0.5H, s, 3×MeSi), 0.87 (3.6H, t, *J* = 6.6 Hz, 21-CH₃), 1.18-1.35 (33H, br m, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20-CH₂), 1.63-1.87 (2.4H, m, 6-CH₂), 3.37 (1H, s, 5-CH), 3.50 (0.2H, s, 5-CH), 3.68 (3H, s, 23-CH₃), 3.74 (0.6H, s, 23-CH₃), 6.17 (0.2H, d, *J* = 5.8 Hz, 3-CH), 6.21 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, 3-CH), 7.45 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, 2-CH), 7.53 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, 2-CH); ¹³C NMR: δ 1.9, 2.1, 14.1, 22.6, 23.9, 24.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 38.3, 41.6, 51.9, 52.1, 62.0, 64.8, 83.0, 83.6, 131.7, 133.5, 164.6, 165.9, 167.7, 168.6, 200.6, 201.4; IR (thin film): 2924, 2854, 1750, 1720, 1466, 1436, 1340, 1316, 1252, 1150, 1104, 1052, 844, 758 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd. for C₂₆H₄₈O₄Si (M⁺): 452.3322, Found 452.3308.

(-)-Untenone A (129)

室温にて keto ester **170** (195 mg, 0.43 mmol) の MeOH/THF (5 ml / 1 ml) 溶液に Dowex[®] 50W-X8 (1.95 g) 及び MS 4A (975 mg) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応終了後、セ



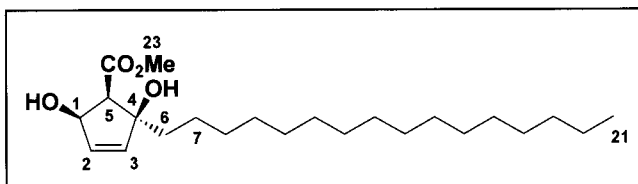
ライトろ過した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(*n*-hexane:AcOEt = 6:1) で精製することにより (-)-untenone A **129** (102 mg, 62 %) を白色結晶 (m.p. 63-65 °C) として得た。[α]_D²⁶ -79.7 (*c* 1.00, CHCl₃) {lit. [α]_D²⁶ -73.3 (*c* 1.20, CHCl₃)^{61b}} ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, 21-CH₃), 1.22-1.33 (28H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20-CH₂), 1.64-1.88 (2H, m, 6-CH₂), 3.47 (1H, s, 5-CH), 3.61 (1H, s, 4-OH), 3.80 (3H, s, 23-CH₃), 6.11 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, 3-CH), 7.52 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, 2-CH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 23.8, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 40.3, 52.9, 60.8, 79.9, 132.3, 167.0, 169.0, 199.9; IR (thin film): 3480, 2918, 2850, 1742, 1736, 1708, 1468, 1436, 1320, 1218, 1156, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₄₀O₄: C, 72.59; H, 10.59; Found: C, 72.60; H, 10.74; HRMS (EI) Calcd. for C₂₃H₄₀O₄ (M⁺): 380.2926, Found 380.2924.

(1*R*,4*R*,5*R*)-4-Hexadecanyl-5-methoxycarbonylcyclopent-2-en-1,4-diol (1-*epi*-136)

アルゴン気流下、-50°C にて

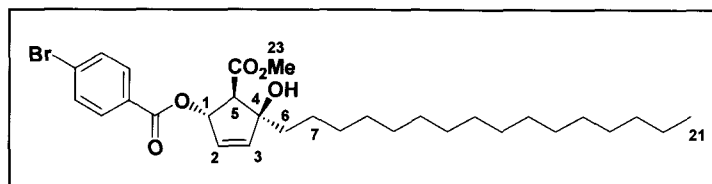
(-)-untenone A **129** (30.0 mg, 79.0 μ mol) および ZnBr₂ (17.8mg, 79.0 μ mol) の THF (1.00 ml) 溶液に DIBAL-H (0.21 ml, 0.20 mmol) を滴



下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えセライトろ過した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 4:1) で精製することにより diol **1-epi-136** (15.1 mg, 50 %) を白色針状晶 (m.p. 70-71 °C) として得た。[α]_D²² -54.6 (*c* 0.90, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, 21-CH₃), 1.22-1.33 (28H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20-CH₂), 1.60-1.78 (2H, m, 6-CH₂), 2.99 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, 5-CH), 3.04 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4-OH), 3.50 (1H, s, 1-OH), 3.80 (3H, s, 23-CH₃), 4.82 (1H, ddd, *J* = 2.4, 5.8 and 8.2 Hz, 1-CH), 6.04 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, 3-CH), 6.09 (1H, dd, *J* = 2.4 and 5.8 Hz, 2-CH); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 24.4, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 39.3, 52.0, 55.0, 75.8, 83.9, 134.7, 140.0, 172.9; IR (thin film): 3527, 3462, 2916, 2848, 1720, 1464, 1396, 1366, 1240, 1176, 1096, 1049, 1030, 970, 924, 800, 781 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd. for C₂₃H₄₂O₄ (M⁺): 382.3083, Found 382.3085.

(1*S*,4*R*,5*R*)-1-*p*-Bromobenzoyloxy-4-hexadecanyl-5-methoxycarbonylcyclopent-2-en-4-ol
(171)

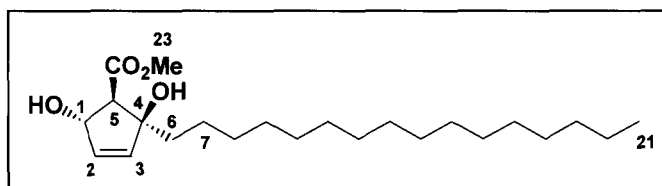
アルゴン気流下、室温にて
diol **1-*epi*-136** (37.0 mg, 96.9
 μmol) の THF (2.00 ml) 溶液に
PPh₃ (107 mg, 0.41 mmol), 40%
DEAD in toluene solution (0.16 ml,



0.42 mmol) および *p*-bromobenzoic acid (70.1 mg, 0.35 mmol) を加え、同温にて 6 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え AcOEt にて抽出を行った。有機層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) で精製することにより benzoate **171** (39.4 mg, 72 %) を白色結晶 (m.p. 59-62 °C) として得た。[α]_D²⁰ +89.9 (*c* 0.60, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, 21-CH₃), 1.16-1.46 (28H, br m, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20-CH₂), 1.82-1.88 (2H, m, 6-CH₂), 2.32 (1H, s, 4-OH), 3.11 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, 5-CH), 3.79 (3H, s, 23-CH₃), 5.99-6.06 (2H, m, 2-CH and 3-CH), 6.27 (1H, m, 1-CH), 7.58 (2H, dd, *J* = 1.8 and 6.8 Hz, BrC₆H₄CO-*m*-2*H*), 7.87 (2H, dd, *J* = 1.9 and 6.7 Hz, BrC₆H₄CO-*o*-2*H*); ¹³C NMR: δ 14.1, 22.7, 24.2, 29.3, 29.6, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 40.8, 52.3, 57.9, 81.2, 85.4, 128.3, 128.7, 131.2, 131.3, 131.7, 140.2, 165.4, 171.7; IR (thin film): 3486, 2924, 2852, 1724, 1590, 1268, 1172, 1114, 1100, 1012, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₄₆O₅Br: C, 63.71; H, 8.02; Found: C, 63.81; H, 8.03; HRMS (CI) Calcd. for C₃₀H₄₆O₅Br (M⁺+1): 565.2528, Found 565.2534.

Plakevulin A (136)

室温にて benzoate **171** (45.0 mg,
79.6 μmol) の MeOH/THF (0.5 ml /
0.5 ml) 溶液に K₂CO₃ (33.0 mg
0.239 mmol) を加え、1.5 時間攪拌
した。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水



溶液を加え AcOEt にて抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、次

いで無水 Na_2SO_4 にて乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}:\text{AcOEt} = 2:1$) で精製することにより plakevulin A **136** (28.0 mg, 92 %) をそれぞれ白色針状晶 (m.p. 74-75 °C) として得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +24.1$ (c 0.60, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 21- CH_3), 1.19-1.38 (28H, br s, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- and 20- CH_2), 1.75-1.86 (2H, m, 6- CH_2), 2.02 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, 1-OH), 2.45 (1H, s, 4-OH), 2.83 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, 5-CH), 3.79 (3H, s, 23- CH_3), 5.30-5.38 (1H, m, 1-CH), 5.84 (1H, dd, $J = 1.6$ and 5.7 Hz, 3-CH), 5.94 (1H, dd, $J = 1.8$ and 5.8 Hz, 2-CH); $^{13}\text{C NMR}$: δ 14.1, 22.7, 24.5, 29.4, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 40.6, 52.1, 60.5, 78.2, 84.9, 135.7, 137.0, 172.6; IR (thin film); 3430, 2916, 2848, 1728, 1464, 1436, 1380, 1366, 1265, 1198, 1085, 994, 862, 786, 722 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4$: C, 72.21; H, 11.07; Found: C, 71.96; H, 10.95; HRMS (CI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$): 383.3161, Found 383.3138.

引用文献

- 1) Herisson, J.-L.; Chauvin, Y., *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167.
- 2) For recent review on metathesis, see: (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. (b) Schrock, R. R., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141-8153. (c) Furstner, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. (d) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29. (e) Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945-950. (f) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H., *Angew. Chem, Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633. (g) Schrock, R. R., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *213*, 21. (h) Schmidt, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880. (i) Grubbs, R. H., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140. (j) Wallace, D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1912-1915. (k) enyne metathesis: Diver, S. T.; Giessert, A. J., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.
- 3) (a) Katz, T. J.; Sivavec, T. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737-738. (b) Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *47*, 4247-4250.
- 4) Grubbs, R. H.; Tumas, W., *Polymer Synthesis and Organotransition.*
- 5) Wallace, K. C.; Liu, A. H.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4964-4977.
- 6) (a) Kress, J.; Osborn, J. A.; Greene, R. M. E.; Ivin, K. J.; Rooney, J. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 899-901. (b) Kress, J.; Agüero, A.; Osborn, J. A., *J. Mol. Catal.* **1986**, *36*, 1-12. (c) Quignard, F.; Leconte, M.; Basset, J.-M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1816-1817.
- 7) (a) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H.-N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899-6907. (b) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378-8387. (c) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886. (d) Schrock, R. R.; Feldman, J.; Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H., *Macromolecules*, **1987**, *20*, 1169-1172.
- 8) Schrock, R. R., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158-165.

- 9) (a) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318. (b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452.
- 10) Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041-4042.
- 11) Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251-8259.
- 12) Peter Tsang, W. C.; Jernelius, J. A.; Cortez, G. A.; Weatherhead, G. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2591-2596.
- 13) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
- 14) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- 15) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- 16) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- 17) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109.
- 18) Arduengo, III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- 19) Arduengo, III, A. J., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913-921.
- 20) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493.
- 21) Scholl, M.; Trunka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- 22) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- 23) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903-2905.
- 24) Chetterjee, A. K.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.
- 25) Chetterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.
- 26) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P.-A.; Bonitatebus, Jr., P. J.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

- 27) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- 28) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040.
- 29) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- 30) Conrad, J. C.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11882-11883.
- 31) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228.
- 32) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.
- 33) Singh, L. P.; Milligan, K. E.; Gerwick, W. H., *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1333-1335.
- 34) Cardllina II, J. H.; Moore, R. E., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4039-4042.
- 35) Synthesis of (+)-tanikolide. Kanada, R. M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K., *Synlett* **2000**, 1019-1021.
- 36) Synthesis of (+)-tanikolide. Tanaka, H.; Kozuki, Y.; Ogasawara, K., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4175-4178.
- 37) Syntheses of (±)-tanikolide. (a) Chang, M.-Y.; Lin, C.-L.; Chen, S.-T., *J. Chinese. Chem. Soc.* **2001**, *48*, 787-794. (b) Zhang, R.; Wang, Z.; Wei, F.; Huang, Y., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2187-2194.
- 38) For recent (±)-tanikolide syntheses, see: (a) Zhai, H.; Chen, Q.; Zhao, J.; Luo, S.; Jia, X., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2893-2894. (b) Chen, Q.; Deng, H.; Zhao, J.; Lu, Y.; He, M.; Zhai, H., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8390-8393. (c) Yajima, T.; Saito, C.; Nagano, H., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10203-10215. for recent (+)-tanikolide syntheses, see: (d) Carda, M.; Rodriguez, S.; Castillo, E.; Bellido, A.; Diaz-Oltra, S.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 857-864. (e) Koumbis, A. E.; Dieti, K. M.; Vikentiou, M. G.; Gallos, J. K., *Tetrahedron* **2003**, *44*, 2513-2516. (f) Arasaki, H.; Iwata, M.; Makida, M.; Masaki, Y., *Chem. Pham. Bull.* **2004**, *52*, 848-852. (g) Ohgiya, T.; Nishiyama, S., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8273-8275. (h) Schomaker, J. M.; Borhan, B., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 621-624.

- 39) For chiral auxiliary syntheses, see: (a) Sakito, Y.; Tanaka, S.; Asami, M.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1980**, 1223-1226. (b) Mukaiyama, T., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111-4119. (c) Kogure, T.; Eliel, E. L., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 576-578. (d) Guingant, A.; *Tetrahedron.: Asymmetry* **1991**, *2*, 415-418. (e) Enders, D.; Knopp, M., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5805-5818. (f) Maezaki, N.; Matsumori, Y.; Shogaki, T.; Soejima, M.; Tanaka, T.; Ohishi, H.; Iwata, C., *Chem. Commun.* **1997**, 1755-1756. (g) Winter, E.; Hoppe, D., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10329-10338. (h) Maezaki, N.; Matsumori, Y.; Shogaki, T.; Soejima, M.; Ohisi, H.; Tanaka, T.; Iwata, C., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13087-13104.
- 40) For chiral pool syntheses, see: (a) Pougny, J.-R.; Rollin, P.; Sinay, P., *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4929-4932. (b) Ho, P.-T.; Wong, S., *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2221-2224. (c) Tokunaga, Y.; Nagano, H.; Shiota, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 581-584. (d) Trinh, M.-C.; Florent, J.-C.; Monneret, C., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6633-6644. (e) Honda, T.; Imai, M.; Keino, K.; Tsubuki, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2677-2680. (f) Matsuo, K.; Hasuike, Y.; Kado, H., *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2847-2849. (g) Ichimoto, I.; Machiya, K.; Kirihata, M.; Ueda, H., *Argic. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 657-662. (h) Nagano, H.; Ohno, M.; Miyamae, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2814-2820. (i) Ohira, S.; Ida, T.; Moritani, M.; Hasegawa, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 293-298. (j) Matsuo, K.; Matsumoto, T.; Nishiwaki, K., *Heterocycles* **1998**, *48*, 1213-1220. (k) Carda, M.; Castillo, E.; Rodriguez, S.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5511-5513. (l) Suzuki, T.; Ohmori, K.; Suzuki, K., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1741-1744.
- 41) For other asymmetric syntheses, see: (a) Noda, Y.; Kikuchi, M., *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1245-1252. (b) Giese, B.; Rupaner, R. *Liebigs. Ann. Chem.* **1987**, 231-233. (c) Asaoka, M.; Hayashibe, S.; Sonoda, S.; Takei, H., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6967-6974. (d) Sato, T.; Maeno, H.; Noro, T.; Fujisawa, T., *Chem. Lett.* **1988**, 1739-1742. (e) Suemune, H.; Harabe, T.; Xie, Z.-F.; Sakai, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4337-4344.
- 42) For catalytic asymmetric syntheses, see: (a) Konno, H.; Hiroya, K.; Ogasawara, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6023-6026. (b) Kanada, R. M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3631-3635. (c) Wan, Z.; Nelson, S. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470-10471. (d) Trost, B. M.; Tang, W.; Schulte, J. L., *Org. Lett.* **2000**, *2*,

- 4013-4015. Ghosh, A. K.; Shirai, M., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6231-6233.
- 43) For recent malyngolide syntheses, see: (a) Carda, M.; Rodriguez, S.; Castillo, E.; Bellido, A.; Diaz-Oltra, S.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 857-864. (b) Koumbis, A. E.; Dieti, K. M.; Vikeutiou, M. G.; Gallos, J. K., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2513-2516.
- 44) (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. (b) For review on Sharpless asymmetric epoxidation, see: Finn, N. G.; Sharpless, K. B. In *On the Mechanism of Asymmetric Epoxidation with Titanium-Tartrate Catalysts. Asymmetric Synthesis*, Vol. 5; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: Tokyo, **1985**, 247-308. (c) Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 89-116. (d) Shum, W. P.; Cannarsa, M. J. *Chirality in Industry II: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*; Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1997**, 363.
- 45) (a) Carda, M.; Castillo, S.; Rodriguez, S.; Uriel, S.; Marco, J. A., *Synlett* **1999**, 1639-1641. (b) Rodriguez, S.; Castillo, E.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1185-1192.
- 46) Takano, S.; Inomata, K.; Samizu, K.; Tomita, S.; Yanase, M.; Suzuki, M.; Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Ogasawara, K., *Chem. Lett.* **1989**, 1283-1284.
- 47) Gemal, A. L.; Luche, J.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- 48) (a) Evans, D. D.; Evans, D. E.; Lewis, G. S.; Palmer, P. J.; Weyell, D. J., *J. Chem. Soc.* **1963**, 3578-3582. (b) Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Jarett, S.; Fiever, A., *J. Org. Chem.* **1985**, *60*, 5093-5110.
- 49) Saito, S.; Iwamoto, T.; Tanaka, T.; Matsumura, C.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Tamura, Y., *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 1263-1264.
- 50) Mensah, J. L., *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1113-1115.
- 51) Lajis, N. H.; Guan, O. B.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H., *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1893-1897.
- 52) Tatematsu, H.; Mori, M.; Yang, T.-H.; Chang, J.-J.; Lee, T. T.-Y.; Lee, K.-H., *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 325-327.
- 53) Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87-89.
- 54) Thai, D. L.; Sapko, M. T.; Reiter, C. T.; Bierer, D. E.; Perel, J. M., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*,

591-601.

- 55) (a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1042-1044. (b) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233-4236. (c) Imamoto, T.; Sugiura, Y., *J. Organometallic Chem.* **1985**, 285, C21-C23.
- 56) (a) Iversen, T.; Bundle, D. R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240-1241. (b) Wessel, H. P.; Iversen, T.; Bundle, D. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1985**, 2247-2250.
- 57) Haight, A. R.; Stoner, E. J.; Peterson, M. J.; Grover, V. K., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8092-8096.
- 58) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2057-2059.
- 59) Ishibashi, M.; Takeuchi, S.; Kobayashi, J., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3749-3750.
- 60) (a) Tsukamoto, S.; Takeuchi, S.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5255-5260. (b) Kobayashi, J., *Kagaku To Seibutsu*, **1993**, 31, 659-664.
- 61) Syntheses of untenone A. (a) Miyaoka, H.; Watanuki, T.; Saka, Y.; Yamada, Y., *Tetrahedron* **1995**, 51, 8749-8756. (b) Asami, M.; Ishizaki, T.; Inoue, S., *Tetrahedron* **1995**, 36, 1893-1894. (c) Takeda, K.; Nakayama, I.; Yoshii, E., *Synlett* **1994**, 178. (d) Al-Busafi, S.; Whitehead, R. C., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3467-3470. (e) Kuhn, C.; Skaltsounis, L.; Monneret, C.; Florent, J.-C., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2585-2595. (f) Saito, F.; Takeuchi, R.; Kamino, T.; Kuramochi, K.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K.; Kobayashi, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1975-1977. (g) Takeda, K.; Fujisawa, M.; Makino, T.; Yoshii, E.; Yamaguchi, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9351-9352.
- 62) (a) Tsuda, M.; Endo, T.; Perpelscu, M.; Yoshida, S.; Watanabe, K.; Fromont, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, J., *Tetrahedron* **2003**, 59, 1137-1141. (b) Saito, F.; Takeuchi, R.; Kamino, T.; Kuramochi, K.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K.; Kobayashi, S.; Tsuda, M.; Kobayashi, J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8069-8071.
- 63) (a) Dess, B. D.; Martin, J. C., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156. (b) Dess, B. D.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
- 64) Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4775-4778.

論文リスト

本論文は、学術雑誌に掲載された次の論文を基礎とするものである。

第一章

Enantioselective total synthesis of δ -lactonic marine natural products, (+)-tanikolide and (-)-malyngolide, via RCM reaction. : Hirotake Mizutani, Masayuki Watanabe and Toshio Honda, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8929-8936.

第二章

First total synthesis of (+)-viroallosecurinine. : Toshio Honda, Hidenori Namiki, Masayuki Watanabe and Hirotake Mizutani, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5211-5213.

第三章

Enantioselective Total Synthesis of Marine Natural Products Untenone A and Plakevulin A. : Hirotake Mizutani, Masayuki Watanabe and Toshio Honda, *Synlett* **2005**, 793-796.