

東邦大学審査学位論文（博士）

博士学位論文

プロパルギルアセテートの不斉環化-カルボニル化を  
基盤とした(-) - **Graminin A** の全合成

2020 年

東邦大学大学院薬学研究科

伊藤 陽一

## 略語表

Ac	acetyl
AcOEt	ethyl acetate
AIBN	azobis (isobutyronitrile)
aq.	aqueous
Ar	aryl (substituted aromatic ring)
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
Box	bisoxazoline
BOXAX	2,2'-bis(oxazolin-2-yl)-1,1'-binaphthyl
BSA	<i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)-acetamide
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyl
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tertiary</i> -butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
CuTC	copper(I)-thiophene-2-carboxylate
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DMAP	<i>N</i> -(4-pyridyl) dimethylamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
equiv.	equivalent
Et	ethyl
Hex	hexane
L	ligand
lit.	literature
Me	methyl

Ms	mesyl
mp	melting point
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NDMBA	<i>N,N</i> -dimethylbarbituric acid
NR	no reaction
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
OTf	trifluoromethanesulfonic acid
OTs	tosyloxy
Ph	phenyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>n</i> -Pr	normalpropyl
Py	pyridine
rt	room temperature
sat.	saturated
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	tertbutyldimethylsilil
TEA	trimethylamine
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TGF	transforming growth factor
THF	tetrahydrofuran
TMG	tetramethylguanidine
TMS	trimethylsilil
Temp	temperature
<i>p</i> -tol	<i>p</i> -toluene

## 目次

序論.....	1
本論.....	8
第一章 (+)-Gregatin B の新規合成経路の構築.....	8
第一節 ジイン構造を有するプロパルギルアセテートの不斉環化ーカルボニル化 反応の検討.....	8
第二節 オキサゾリン環 C5 位に置換基を有する ligand の合成 .....	11
第三節 合成したリガンドを用いた環化ーカルボニル化反応 .....	12
第四節 反応機構および不斉発現に関する考察 .....	13
第五節 (+)-Gregatin B の合成 .....	15
第六節 モデル基質とブタナールとのアルドール反応の検討 .....	16
第七節 銅錯体を用いたブタナールとのビニロガスアルドール反応の検討 .....	18
第八節 (-)-Graminin A の合成 .....	20
第九節 結語 .....	22
第二章 アセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応の検討 .....	23
第一節 アキラル塩基の検討 .....	23
第二節 有機触媒の検討 .....	24
第三節 キラルアンモニウム塩の検討 .....	28
第四節 シンコナアルカロイド由来アンモニウム塩の検討 .....	30
第五節 銅錯体の検討 .....	32
第六節 ペニシリオール A および B の合成 .....	34
第七節 結語 .....	38
総括	
謝辞.....	40
実験の部.....	41
参考文献.....	74

## 序論

グレガチン類<sup>1</sup>、(-)-グラミニン A<sup>2</sup>、アスペルテトロニン類<sup>3</sup> およびペニシリオール類<sup>4</sup> は、小豆や大豆の落葉病の原因となる *Cephalosporium gregatum*, *Cephalosporium gramineum*, *Aspergillus rugulosus* および *Penicillium deleeae* より、それぞれ単離された一群の抗生物質である。このうち (-)-グレガチン A および (+)-グレガチン D は、1969 年に Ballantine 等により *Aspergillus rugulosus* から単離された (+)-アスペルテトロニン A と (-)-アスペルテトロニン B の鏡像異性体に相当する。また、1980 年に Anke 等によって (+)-メタボライト 704-II<sup>5</sup> およびシクログレガチン<sup>6</sup> が *Aspergillus Panamensis* より単離されている。これら一群の天然物の構造は、単離された当初、Figure 1 の第一世代の構造に示すような 3-acyl-4-methoxyfuran-2(5H)-ones 骨格であると考えられていた。しかしその後の合成研究により 4-acyl-5-methoxyfuran-3(2H)-ones 骨格に修正され、<sup>7</sup> 更に最近の合成研究により methyl 5-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 骨格と 2 度目の修正がなされている。<sup>8</sup>

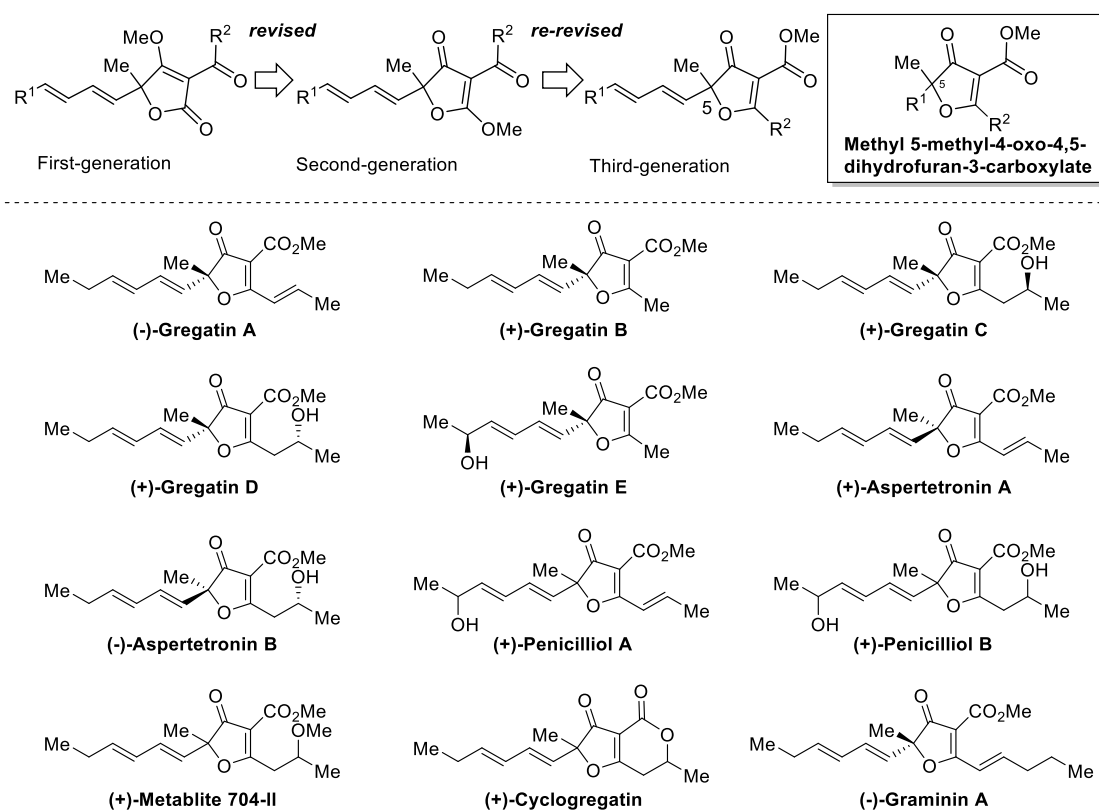
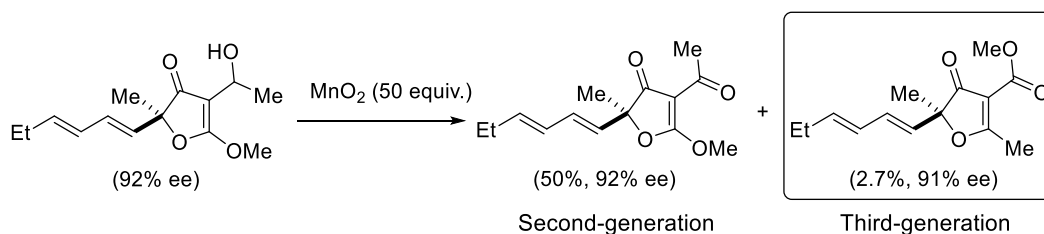


Figure 1

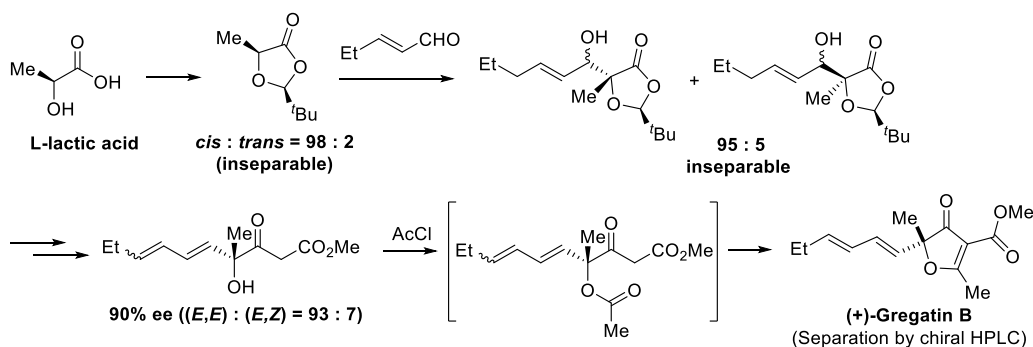
すなわち 1982 年に Nicholas 等は、第一世代の構造にあたるグレガチン B を合成し、天然物と一致しなかったことから、真の構造は第二世代の構造であろうと提唱した。<sup>7</sup> これにより最近まで、一連の化合物の構造は第二世代のような構造であると信じられており、2009 年

に Kimura らによって単離された DNA ポリメラーゼ阻害活性を有する (+)-ペニシリオール A および B も、独自に得た各種スペクトルデータ (1D、2D-NMR、IR、HR-ESIMS) の結果とそれまで信じられていたグレガチン A の構造から、第二世代の構造であると誤って報告されている。<sup>4</sup> 一方、1982 年に Takaiwa らは (+)-グレガチン B の全合成を報告しているが、その最終工程の収率はわずか 1.2% であり、彼らが得た化合物は目的とする第二世代の構造ではなく、フラノン環が巻き直した結果わずかに生じた真の (+)-グレガチン B すなわち第三世代の構造であったと推定される。<sup>9</sup> そして、2011 年になってようやくグレガチン類の真の構造が明らかにされた。<sup>10</sup> すなわち Brückner 等は、全合成により目的とする第二世代の構造のグレガチン B を 50% の収率で得たが、天然物と一致しなかった。しかしこの際、環の開裂と巻き直しにより、僅か 2.7% の収率で副生成物として得られていた化合物が天然物と一致したことから、真の構造が明らかとなった (Scheme 1)。



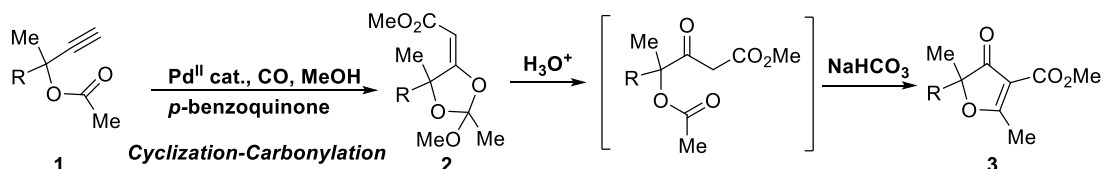
Scheme 1

一方合成に関しては、2012 年に同グループによって gregatin A-D と aspertetronin A の全合成が報告された。<sup>8</sup> 彼らの合成法は、L-酪酸から調製した Fráter-Seebach の acetal を用いた、ジアステレオ選択的なアルドール反応で不斉四置換炭素を構築後、生じた水酸基の脱水反応で、ジエン構造を形成するものである (Scheme 2)。このため HPLC でしか分離できない幾何異性体が副生してしまう問題や、グレガチン E のように側鎖部分に水酸基を持つ類縁体の合成は困難であるなどの課題が残されていた。またフラノン環の構築には、当研究室で開発された  $\gamma$ -アセトキシ- $\beta$ -ケトエステルのクライゼンタイプの縮合反応を利用している。<sup>11</sup>



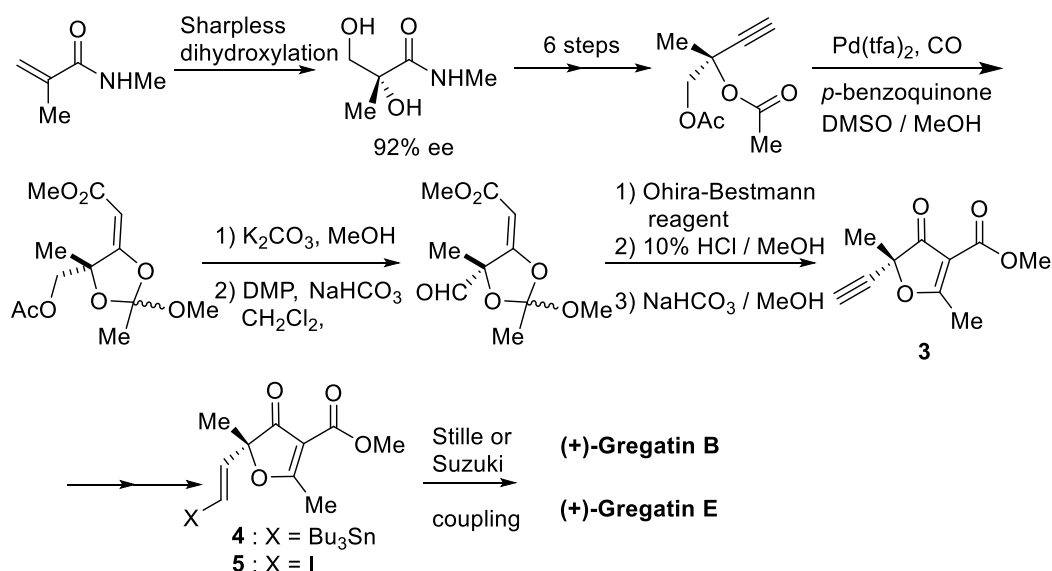
Scheme 2

すなわち、当研究室では 2002 年にプロパルギルアセテート **1** を基質としたパラジウム触媒下の環化 - カルボニル化反応でオルトエステル **2** が得られることを報告し、<sup>12</sup> 2006 年には、この反応の応用として **2** の酸処理と続く塩基処理により、フラノン **3** が得られることを報告している (Scheme 3)。<sup>11</sup> この化合物 **3** の構造がグレガチン類の基本骨格であった。



Scheme 3

当研究室では、2013 年に本反応を鍵反応とした、グレガチン E の初のキラル全合成とグレガチン B の新規合成法を報告している (Scheme 4)。<sup>13</sup> すなわち、シャープレスの不斉ジヒドロキシル化反応を用い、光学活性なプロパルギルアセテートを合成した後、当研究室で開発した前述のフラノン合成法により鍵中間体に導いた。これについて、銅触媒を用いたカップリング反応でグレガチン E の可能な二種のジアステレオマーを合成し、グレガチン E の立体化学を決定すると共に、鈴木-宮浦クロスカップリングでグレガチン B も合成しており、前述の課題を克服した合成方法になっている。



Scheme 4

また 2014 年に Brückner 等は、以前の合成法を改良した合成戦略によって gregatin B および gregatin E のキラル全合成を報告している (Scheme 5)。<sup>14</sup> すなわち、アクリレートの不斉ジヒドロキシル化で不斉炭素を導入後、7 工程でアルケニルフラノンとし、側鎖パーツで



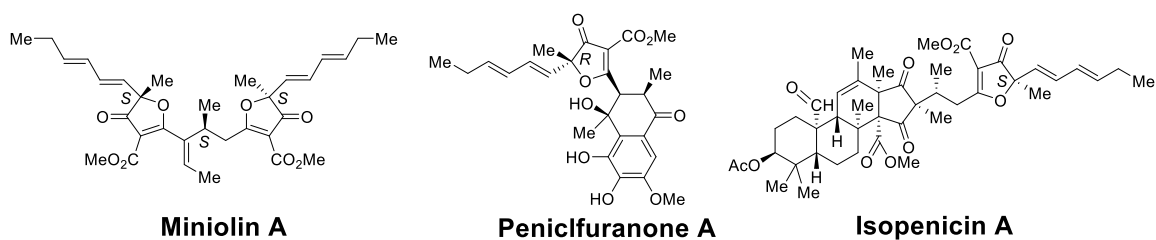
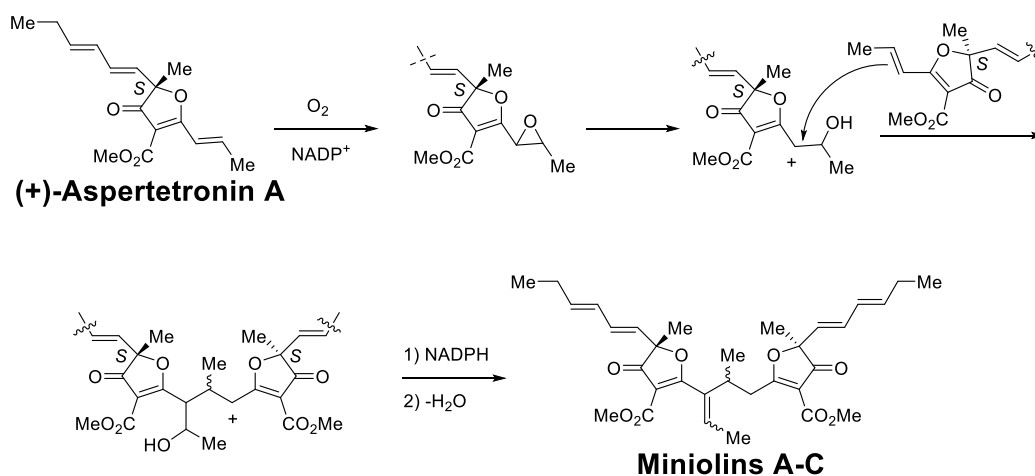


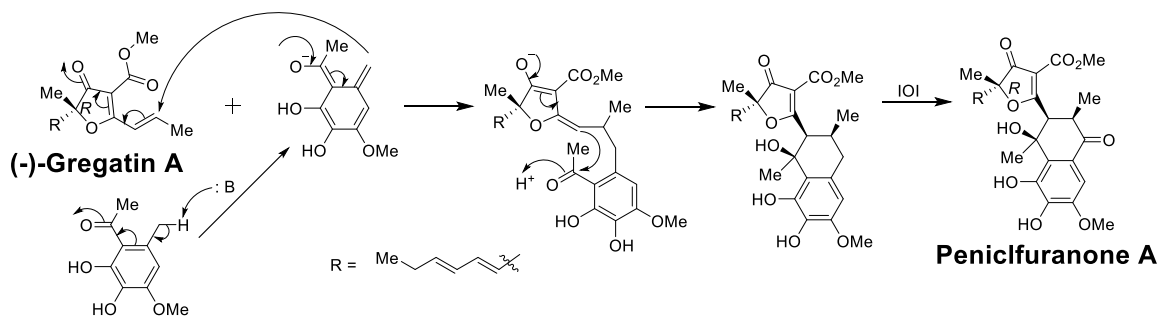
Figure 2

すなわち、アスペルテトロニン A が  $\text{NADP}^+$  によってエポキシ化され、続いて開環してカルボカチオンを生成し、もう一分子のアスペルテトロニンとの付加を受けた後、還元と水酸基の脱水により得られるとされている (Scheme 7)。



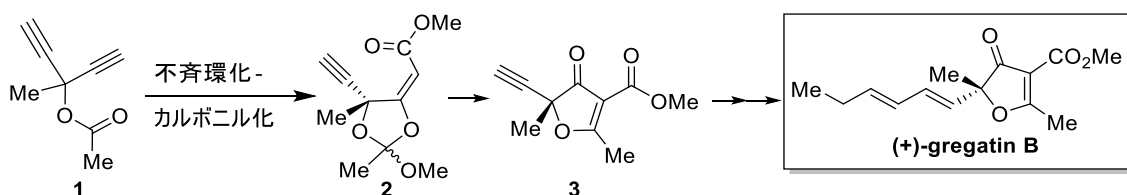
Scheme 7

ペニシルフラノン A は、*ericalyx var. laxiflora* の茎に生息する植物内生真菌 *Penicillium sp. sh18* よりグレガチン A と共に単離され、 $\text{TGF-}\beta/\text{Smad}$  シグナル伝達阻害作用を有することが報告されている。<sup>16</sup> またその生合成経路は、2-メチルアセトフェノン誘導体から生じたエノラートの、グレガチン A へのマイケル付加と、続くビニロガスな活性メチレンのアルドール反応により 6 員環が形成された後、ベンジル位が酸化され生じると考えられている (Scheme 8)。



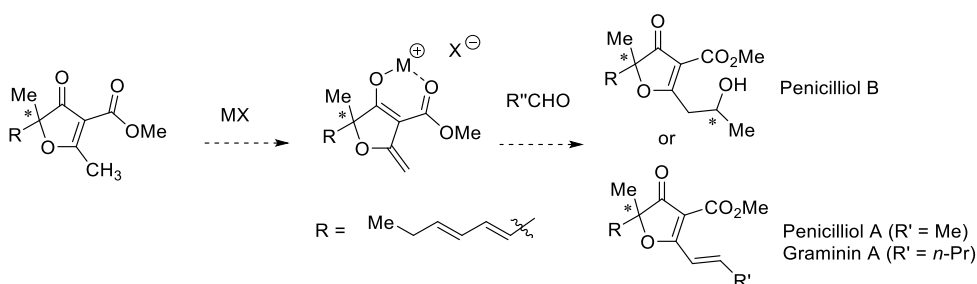
Scheme 8

イソペニシン A は、上と同じ菌の培養液から同グループにより、ごく最近単離されたメロテルペノイドで、テルペノイド - ポリケチドハイブリット経路で生合成されている。<sup>17</sup> また **Wnt** / $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路を強力に阻害することで、抗腫瘍活性が期待されている。この化合物も上と同様、シクロペンタン-1,3-ジオン部の活性メチンから生じたエノレートが、グレガチン A にマイケル付加して生じたものと考えられる。以上の例は、フラノン環 C2 位の置換基の化学修飾によって、より複雑な構造の化合物の合成が可能であることを示すと共に、フラノン環 C5 位のヘキサジエン部はある程度の反応条件下、比較的安定であることを示唆している。このような背景のもと著者は、より効率的なグレガチン B の合成法を確立すると共に、さらにフラノン環 C2 位のビニロガスな活性メチル基を利用した化学修飾で、より複雑な天然物の合成を検討することとした。すなわち、Scheme 4 に示した先の合成法では、光学活性なプロパルギルアセテートを得るのに 7 行程を要する点、さらに一級アルコールをアルキンに変換する工程など、改良の余地を残していた。そこで今回、予めアルキンを二つ持ったジインを基質とし、不斉非対称化による不斉導入と同時にアルキンの官能基化を行うことで、効率的な (+)-グレガチン B の合成法を開発した。



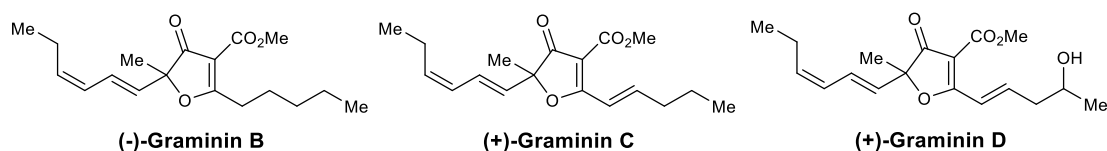
Scheme 9

次に、(+)-グレガチン B のビニロガスな活性メチル基を利用したビニロガスアルドール反応を検討した (Scheme 10)。すなわち、ブタナールとのビニロガスアルドール反応の検討と (-)-グラミニン A の合成を第一章に、またアセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応の検討と、ペニシリオール A, B の合成を第二章に述べる。ところで、1977 年に (-)-グラミニン A が単離されて以来、異なる菌体から 2014 年にグラミニン B<sup>18</sup>、2015 年にグラミニン C<sup>19</sup> および 2017 年にグラミニン D<sup>20</sup> が単離されている (Figure 3)。



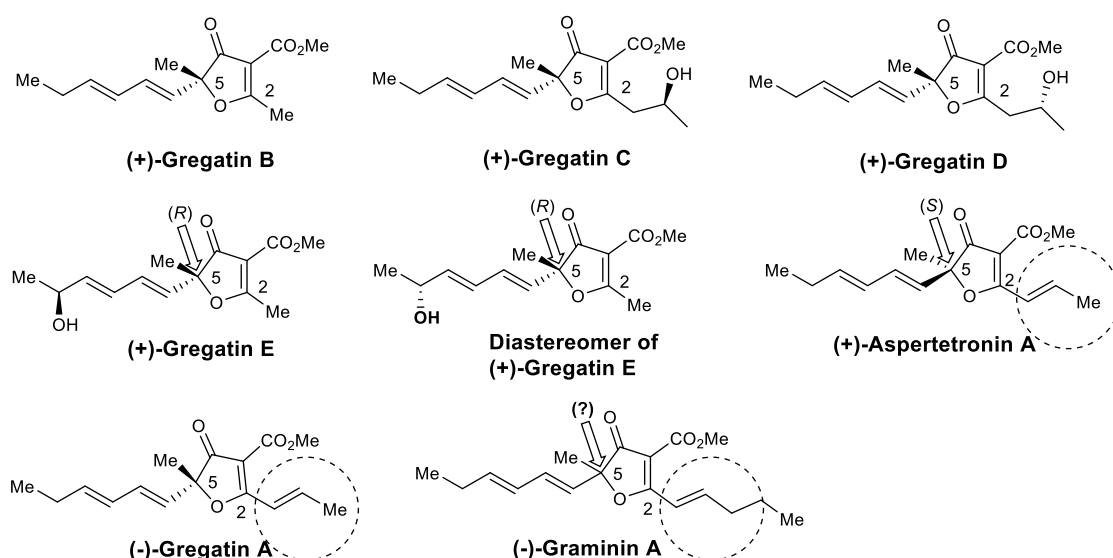
Scheme 10

これら最近の単離文献には、高分解能の NMR データが記載されており、またグラミニン D に関しては、ECD スペクトルでフラノン環 C5 位の絶対配置が決定されている。しかしながら、(-)-グラミニン A に関しては、NMR データは単離当初の低分解能のものであり、客観的な絶対配置の決定も行われていない。



**Figure 3**

そこでグラミニン A の合成に先立ち、C5 位の絶対配置を類似の天然物の旋光度の符号より予想した。前述した Brückner 等の先駆的研究により、グレガチン A~E、アスペルテトロニン A などの絶対配置が明らかになっている (Figure 4)。その構造と旋光度の符号を比較すると、グレガチン B~E のようにフラノン環 C5 位の絶対配置が *R* 配置ものは、いずれも旋光度の符号がプラスを示している。また著者らも、グレガチン E の両ジアステレオマーを合成した際、C5 位側鎖の二級アルコールの立体化学とは無関係に、C5 位が *R* 配置なら旋光度の符号はプラスであることを報告している。しかしグレガチン A のように、C2 位の側鎖がアルキル基からビニル基に変わると、C5 位が *R* 配置でも旋光度の符号はマイナスを示すようになる。またグレガチン A のエナンチオマーであるアスペルテトロニン A についても、C5 位が *S* 配置であるにもかかわらず、グレガチン B~E と同じプラスの旋光度を示している。よってグラミニン A は、C2 位に共役アルケンを有し、その旋光度が (-) であることから、その C5 位の絶対配置は *R* 配置であると予想した。よって第一章での合成のターゲットは、(+)-グレガチン B とした。



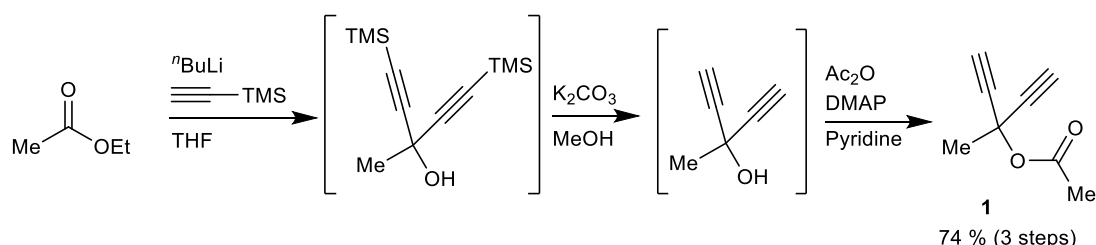
**Figure 4**

## 本論

### 第一章 (+)-Gregatin B の新規合成経路の構築

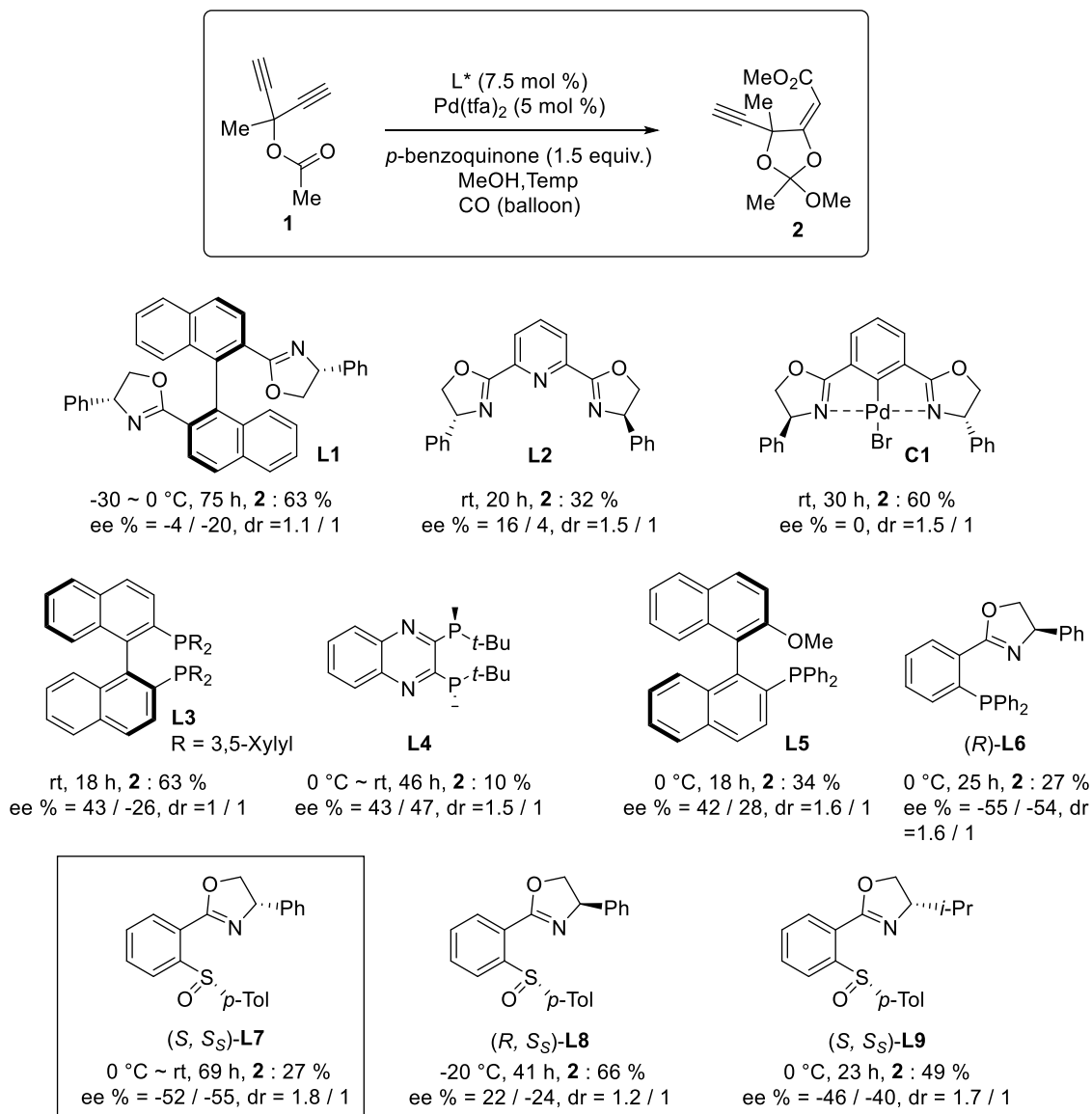
#### 第一節 ジイン構造を有するプロパルギルアセテートの不斉環化-カルボニル化反応の検討

まず不斉環化-カルボニル化反応において原料となる、プロパルギルアセテート **1** の合成を行った。トリメチルシリルアセチレンの THF 溶液に  $-40^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウムを加えて調整したアセチリドに、酢酸エチルをゆっくり滴下することで、ジイン構造を持ったアルコールを得た。次に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  および  $\text{MeOH}$  により TMS 基を除去した後、アセチル化を行うことで不斉環化—カルボニル化における基質となるプロパルギルアセテート **1** を 74% の収率で得た (Scheme 11)。



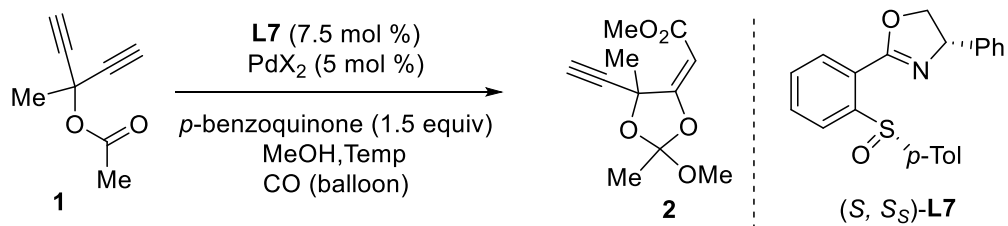
Scheme 11

次に合成した **1** を基質として、当研究室で見出したプロパルギルアセテートの環化—カルボニル化反応<sup>12</sup>の初めての不斉触媒化を検討した。先に当研究室では、(+)-2,2'-isopropylidenebis[(4*R*)-4-phenyl-2-oxazoline] を配位子としたカルボニル化反応について報告している。<sup>21</sup> この場合には、二つのアルキンが連続的に反応し、シクロペンテン-1,3-ジオン誘導体を得られることがわかっているため、ここではそれ以外の種々の配位子について検討した。反応は、5 mol % のパラジウムトリフルオロアセテートおよび 7.5 mol % のリガンドを用い、ベンゾキノン存在下、一酸化炭素雰囲気下、メタノール中で行った (Scheme 12)。まずリガンドとして BOXAX **L1** や Pybox **L2** を用いた場合には、目的の **2** は得られたが選択性は低いものであった。またピンサー錯体 **C1** では、収率は向上するものの選択性はまったくみられなかった。次にホスフィン系の配位子として、BINAP 誘導体 **L3** やリン上に不斉中心を持つ **L4**、単座の **L5** について検討したところ、中程度の選択性で **2** が得られた。また、オキサゾリンとホスフィンまたはスルホキニドを有する **L6** や **L7** を用いた場合には、低収率ではあるものの、50 % ee 程度の **2** が得られることがわかった。そこで次に、**L7** のジアステレオマーおよびオキサゾリン環 C4 位の置換基が異なるリガンドについて検討したところいずれの場合も選択性は低下し、結果として **L6** または **L7** が比較的良好ことがわかった。



**Scheme 12**

次に、パラジウムのカウンターイオンの検討を行った (Table 1)。カウンターイオンとして  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{BF}_4^-$  および  $\text{NO}_3^-$  について検討したところ、いずれの場合も収率は向上し  $\text{BF}_4^-$  または  $\text{NO}_3^-$  の場合に比較的良好の結果を与えた (Table 1, Entries 1-4)。選択性が最も良好であった  $\text{NO}_3^-$  を用いさらに反応温度を下げたところ、収率・選択性共に向上することがわかった (Table 1-Entry 5)。また溶媒をイソプロパノールとして反応を行ったところ、選択性は若干向上したが、収率は大きく低下した (Table 1-Entry 6)。次に Scheme 12 において、**L7** と同等の結果を与えた **L6** についても、カウンターイオンとして  $\text{NO}_3^-$  を用いて検討したが、反応はほとんど進行しなかった。

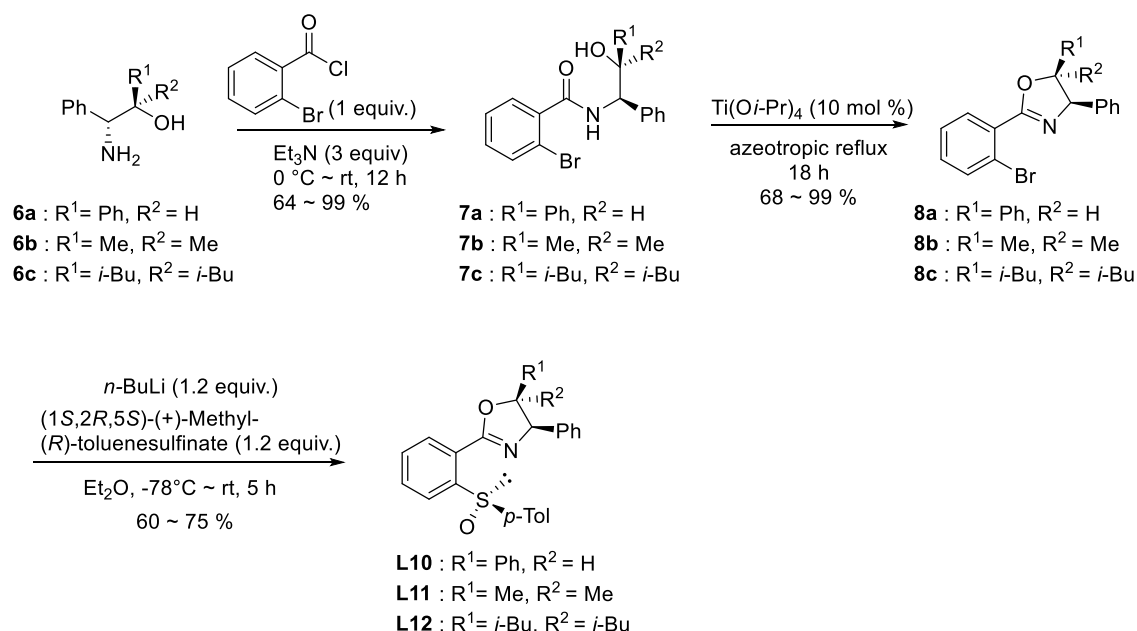
**Table 1** カウンターイオンの検討

Entry	Catalyst ( $\text{PdX}_2$ )	Conditions	Yield [%] (dr)	ee (%)
1	$\text{Pd}(\text{tfa})_2$	0 °C ~ rt, 69 h	27 (1.8/1)	-52/-55
2	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	0 °C ~ rt, 100 h	58 (1.5/1)	-17/-25
3	$\text{Pd}(\text{BF}_4)_2(\text{CH}_3\text{CN})_4$	0 °C, 46 h	56 (2/1)	-53/-51
4	$\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$	0 °C, 75 h	42 (1.7/1)	-56/-58
5	$\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$	-10 °C, 84 h	62 (1.9/1)	-62/-59
6 <sup>a</sup>	$\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$	0 °C, 72 h	17 (1.6/1)	-72/-59

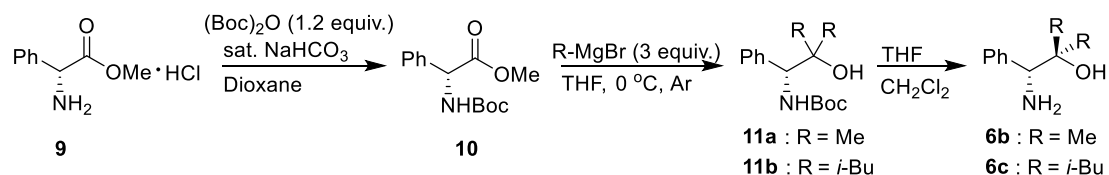
a) *i*-PrOH was used as the solvent

## 第二節 オキサゾリン環 C5 位に置換基を有する ligand の合成

次にさらなる選択性の向上を目的とし、オキサゾリン環の C5 位に置換基を持った配位子を合成した (Scheme 13)。まず市販の (1*S*,2*R*)-2-amino-1,2-diphenylethan-1-ol **6a** と 2-bromobenzoyl chloride をトリエチルアミン共存下で反応させてアミド **7a** とした後、トルエン中で tetraisopropyl orthotitanate を触媒とした環化 - 脱水反応を行い、オキサゾリン構造を有する化合物 **8a** を得た。次に *n*-BuLi でリチオ化後、(*R*)-(+)-menthyl-*p*-toluene sulfinate と反応させ、スルホキシドオキサゾリン **L10** を得た。また **6b**、**6c** は市販されていないため、別途合成した (Scheme 14)。すなわちフェニルグリシンメチルエステル塩酸塩 **9** のアミノ基を Boc 基で保護した後、グリニャール試薬の付加と続く脱保護でアミノアルコール **6b**、**6c** を得た。次にこれらを用いて、**L10** と同様の手法により **L11**、**L12** を合成した。



Scheme 13

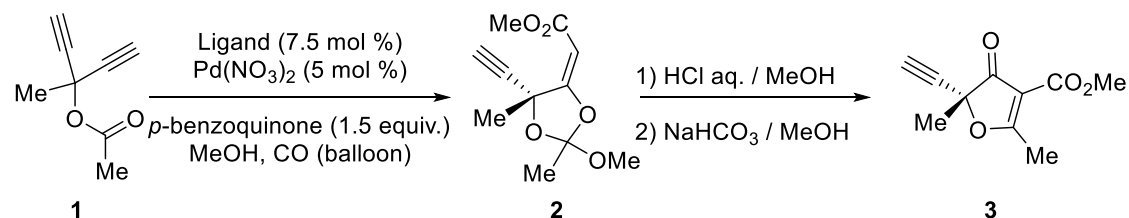


Scheme 14

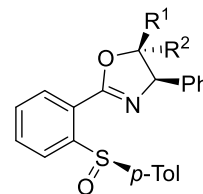
### 第三節 合成したリガンドを用いた環化－カルボニル化反応

合成した **L10~12** を用いて、前述した Table 1, Entry 5 の条件で反応を検討した。オキサゾリン環にシス配置で二つのフェニル基をもつ **L10** を用いた結果は 65 % ee であったが、C5 位にメチル基を二つ有する **L11** の場合には、選択性が 70 % ee に向上した。次にこの **L11** を用い、反応温度を下げたところ、収率および選択性が向上した。また **L12** の場合は **L11** とほぼ同等の結果を与えた (Table 2)。2 の ee 及び 3 級アルコールの絶対配置は、当研究室で先に報告しているフラノン **3** へ導き決定している。また前述の検討 (Table 1, Entry 3) で、比較的良い結果を与えたカウンターイオンとして、 $\text{BF}_4^-$  についても検討したが、その収率は 37 % (ee は未決定) と大きく低下した。よって、Table 2 の Entry 3 の条件でグレガチン B の合成を行うこととした。

**Table 2** 合成したリガンドの検討



Entry	Ligand	Conditions	Yield of <b>2</b> (%)	ee of <b>3</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>L10</b>	-10 °C, 84 h	64	65
2	<b>L11</b>	-10 °C, 48 h	52	70
3	<b>L11</b>	-20 °C, 94 h	65	72
4	<b>L12</b>	-20 °C, 72 h	60	72

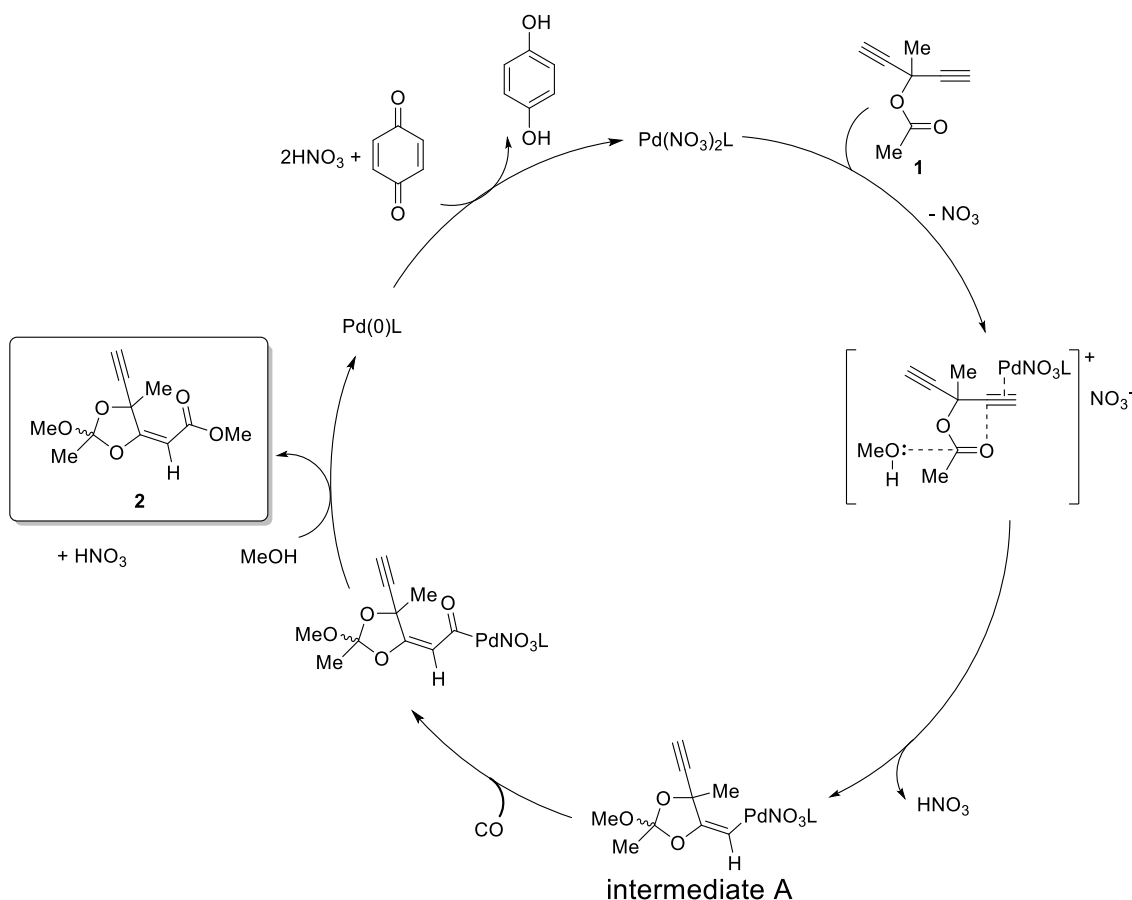


**L10** : R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H  
**L11** : R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me  
**L12** : R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = *i*-Bu

<sup>a</sup>Absolute configuration and ee value were determined after conversion to the furanone **3**.

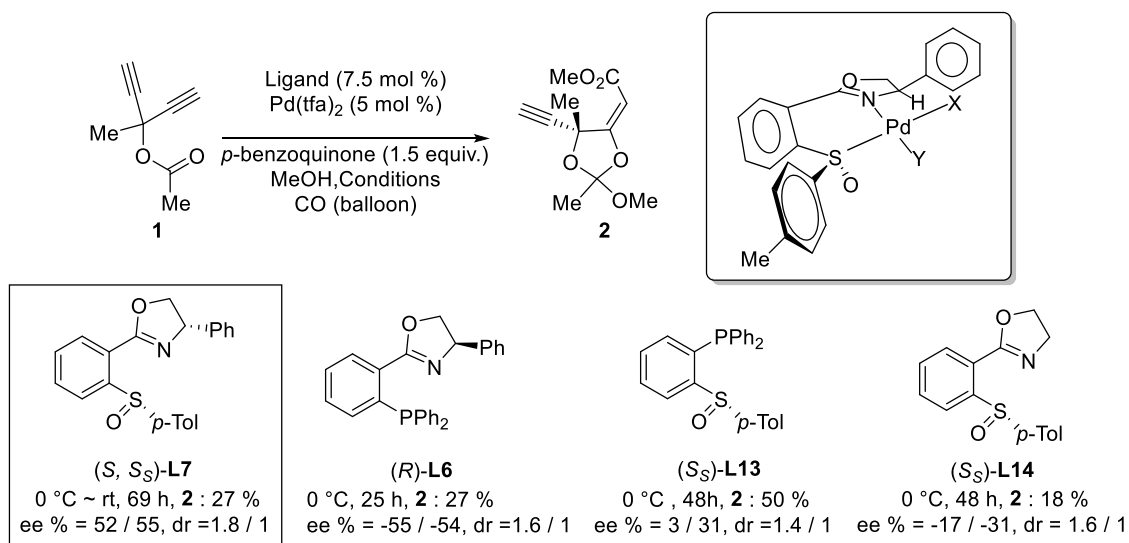
#### 第四節 反応機構および不斉発現に関する考察

ここで環化-カルボニル化反応の想定される機構を示す (Scheme 15)。<sup>11</sup> まず基質 **1** のアルキンがパラジウムにより配位することで活性化され、アルキンへのカルボニル酸素の環化とメタノールの求核攻撃により、オルトエステル構造を有するビニルパラジウム中間体 **A** が生じる。次に一酸化炭素の挿入でアシルパラジウムとなった後、メタノリシスで成積体が生じるものと考えている。また 0 価となったパラジウムは、1,4-ベンゾキノンにより再び 2 価となり触媒サイクルが回転する。



Scheme 15

次に不斉発現の機構を考察するために、まずアルキンが配位する配位座 (硫黄のトランス位か、窒素のトランス位か) について検討した (Scheme 16)。**L7** のキラルなスルホキシドをアキラルなホスフィンに変えた **L6** では、**L7** とほぼ同様な結果を与えたが、**L7** のキラルなオキサゾリン部をアキラルなホスフィンやアキラルなオキサゾリンに変えた **L13** や **L14** では、大きく選択性が低下した。このように、反応の選択性はオキサゾリン部の不斉環境の影響を強く受けていることから、アルキンはオキサゾリンの隣、つまりに硫黄のトランス位に配位しているものと考えた。



Scheme 16

これに基づいて考察した、不斉発現のモデルを Figure 5 に示す。右の錯体では、直性形で棒状のアルキンがうまく立体障害を避けるが、左では、基質のメチル基がオキサゾリン環と図のように近く、わずかながら不利となり、よって右のような中間体を経て、主に反応が進行しているものと考えている (Figure 5)。

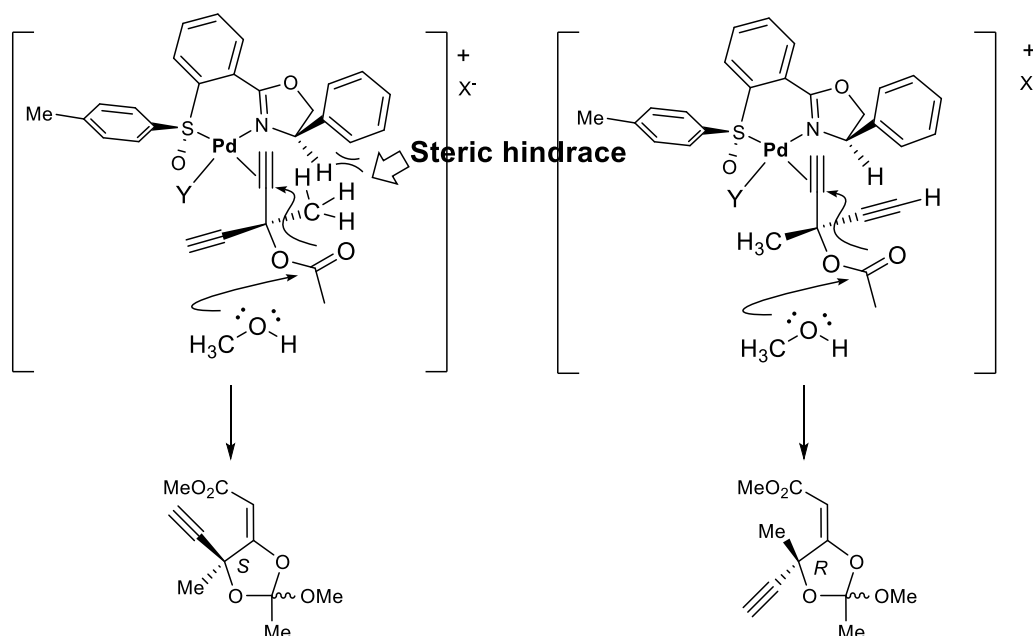
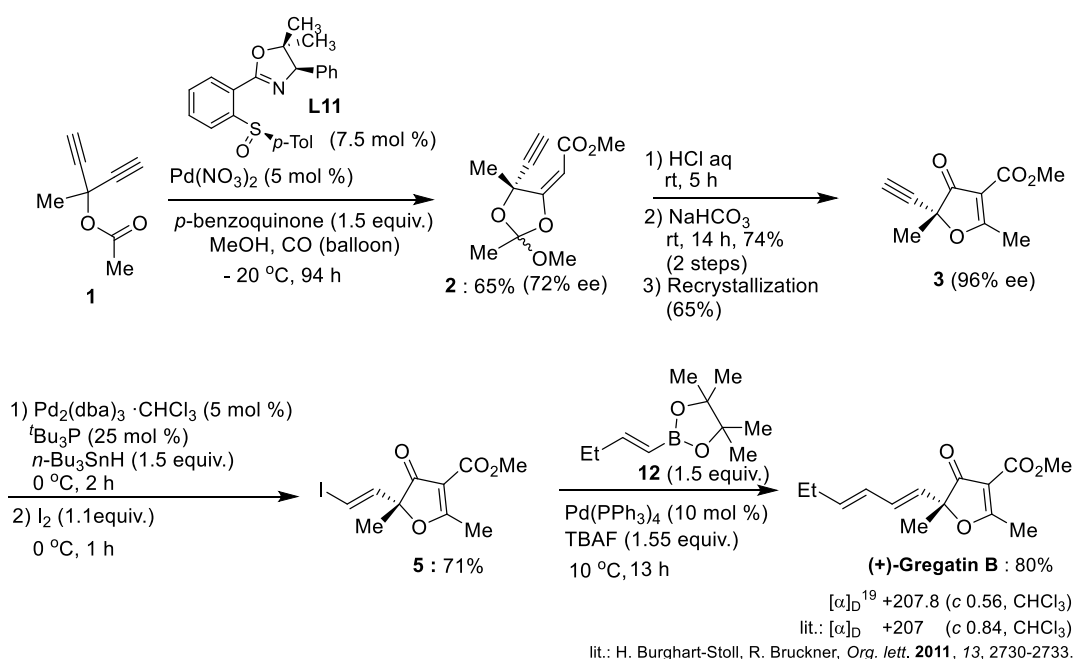


Figure 5

## 第五節 (+)-Gregatin B の合成

**L11** を用いた最適条件下 (Table 2, Entry 3) においてカルボニル化反応を行うことで 72 % ee の **2** を 65 % の収率で得た (Scheme 17)。次にこれの酸処理と続く塩基処理でフラノン **3** へ変換した。再結晶でフラノン **3** の光学純度をエンリッチした後、末端アルキンのヒドロスタニル化と続くヨウ素化でヨードアルケン **5** を得た。最後に鈴木-宮浦クロスカップリングでグレガチン B を 80% の収率で得ることに成功した。これによりグレガチン B の効率の良い合成法を確立することができた。



Scheme 17

## 第六節 モデル基質とブタナールとのアルドール反応の検討

グレガチン **B** のビニロガスな活性メチルとアルデヒドとのアルドール反応によるグラミン **A** の全合成を目的とし、これに先立ち、モデル基質に対するビニロガスなアルドール反応を検討した。モデル基質 **13** に対し、3 当量のブタナールを用い反応を行ったところ、Piperidine / AcOH (1:5) の条件では縮合体 **15** が、塩基性条件ではアルドール体 **14** が得られた (Table 3)。しかし共に収率は低く、Table 3 の Entry 1 では原料回収、Entry 2 では **15** にアルデヒドがマイケル付加した **16** が 78 % の収率で得られた。またここで、ピペリジンの代わりにピリジンや Hunig's base のような第三級アミンを用いると反応が全く進行しなかったことから、エナミンを経由して反応が進行しているものと推察された。次に強塩基を低温で短時間作用させたところ、アルドール付加体が主生成物として得られることがわかった (Table 3, Entry 3)。また Entry 3 および 4 では、**15** に 2 分子目の **13** がマイケル付加した **17** が得られている。**17** は、反応が行き過ぎたオーバーリアクション生成物であるが、ミニオリン類に近い構造を有していることから、これらの合成への利用が期待される。しかしながら、グラミン **A** の合成のためには、反応の制御が必要である。

**Table 3** モデル基質を用いたアルドール反応の検討

Entry	Reagent / Solvent	Time (h)	Yield of <b>14</b> (%)	Yield of <b>15</b> (%)	Yield of <b>17</b> (%)
1 <sup>a</sup>	Piperidine / AcOH (1:5) in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	-	5	-
2 <sup>b</sup>	Piperidine / AcOH (1:5) in DMSO	0.2	-	15	-
3 <sup>c</sup>	<i>t</i> BuOK (1.5 equiv.) in THF	0.5	48	-	19
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 equiv.) in DMSO	2	-	-	70

<sup>a</sup>Recovery 94 %. <sup>b</sup>**16** was obtained in 78% yield. <sup>c</sup>-20 °C.

COC(=O)C1=C(C=C1C2CCCCC2)O + CCCC=O → COC(=O)C1=C(C=C1C2CCCCC2)OCC=CC

**13**  **15**

Reaction scheme showing the synthesis of compound **16** from a cyclohexanone derivative and an enamine.

The reaction proceeds via a series of steps:

- Reaction of the cyclohexanone derivative with the enamine (containing a piperidine ring) to form an intermediate.
- Intermediate reaction with  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  and  $\text{H}_2\text{O}$  to yield compound **16**.

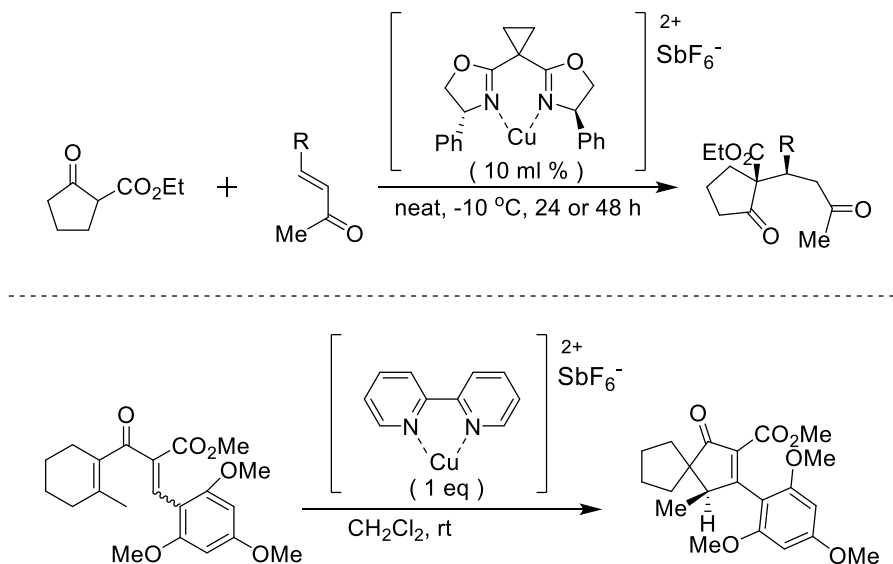
Structure **16** is a cyclohexanone derivative with a side chain containing a carboxylate group and an aldehyde group.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **17**. The scheme involves the reaction of a cyclohexanone derivative with an enolate, followed by a reaction with an *n*-Pr substituted cyclohexanone derivative, and finally a reaction with  $H^+$  to yield the final product **17**.

17

## 第七節 銅錯体を用いたブタナールとのビニロガスアルドール反応の検討

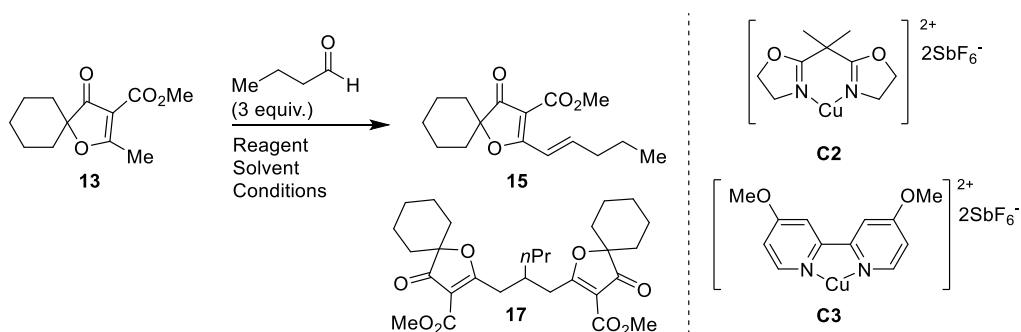
ところで近年、ビスオキサゾリンまたはビピリジンのカチオン性銅錯体が、 $\beta$ -ケトエステルの活性化に有効であることが報告されている。Scheme 19 にエノレートのマイケル反応<sup>22</sup>とナザロフ環化反応<sup>23</sup>の例を示す。



Scheme 19

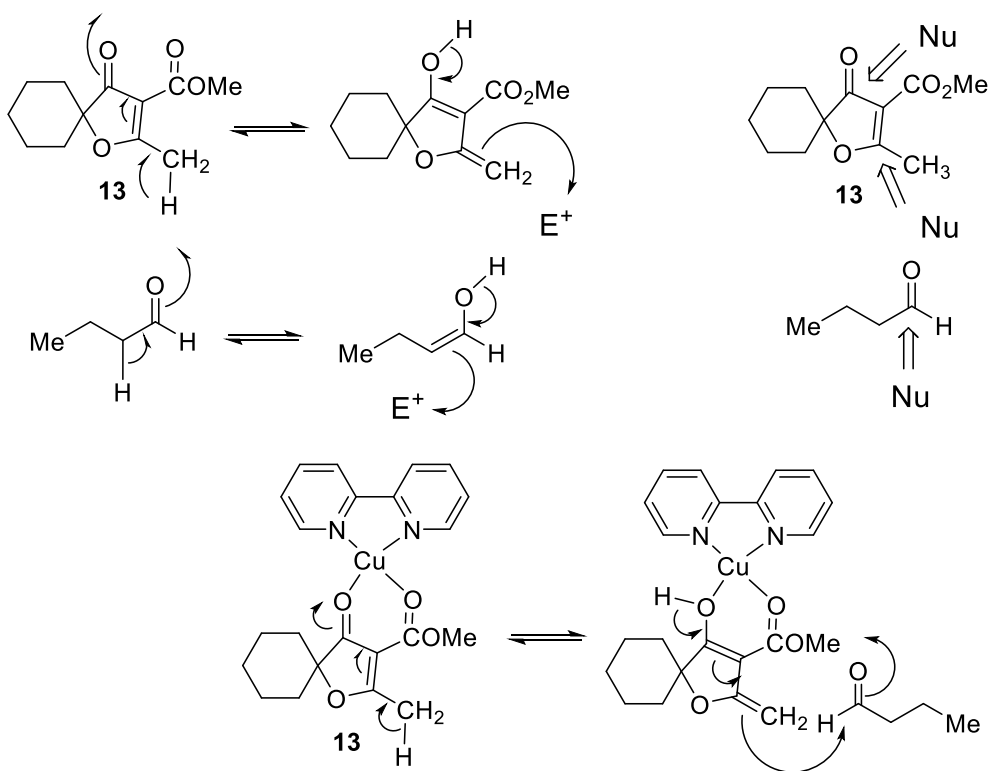
これらの文献を参考にして、銅錯体 **C2** および **C3** を調製し反応を検討したところ、過剰反応による **17** の副生がうまく抑えられ、特に **C3** を用いると高収率で目的とする縮合体 **15** が得られることがわかった (Table 4)。

Table 4 銅錯体を用いたブタナールとのビニロガスアルドール反応



Entry	Reagent / Solvent	Conditions	Yield of <b>15</b> (%)	Yield of <b>17</b> (%)
1	<b>C2</b> (5 mol %) in DMF	rt, 72 h	53	-
2	<b>C2</b> (5 mol %) in DMF	$40^\circ\text{C}$ , 96 h	67	-
3	<b>C3</b> (5 mol %) in DMF	$40^\circ\text{C}$ , 74 h	83	-

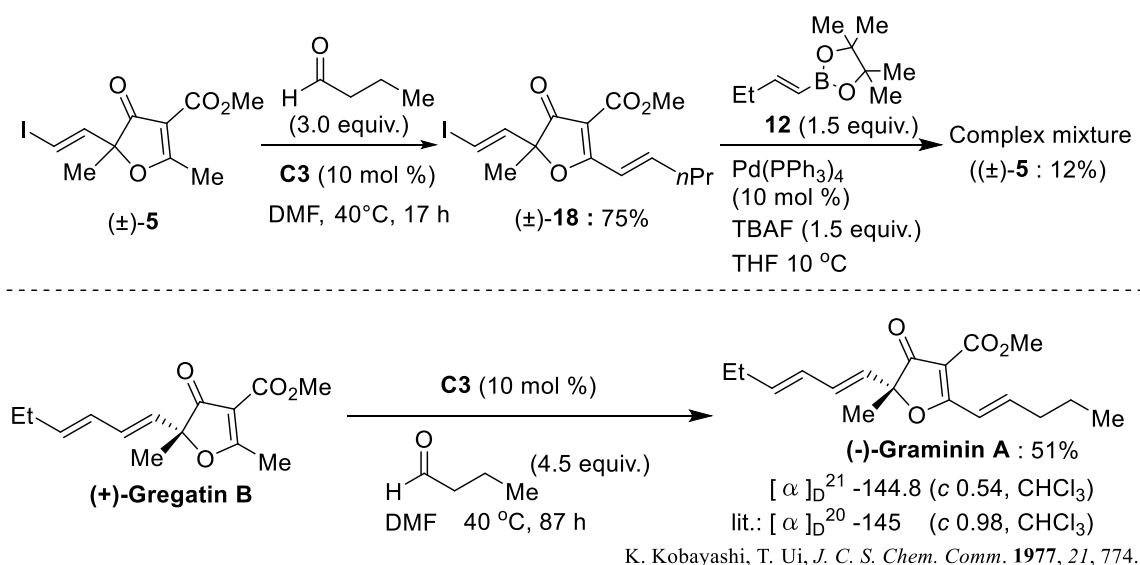
本反応は、ビニロガスな活性メチル基を持つケトンとアルデヒドとの交差アルドール反応である (Scheme 20)。すなわちアルデヒドからもフラノンからもエノラート生成が可能であり、またフラノンには、エノラートのマイケル付加およびケトンへの直接付加が可能である。当然アルデヒドのカルボニル基もエノラートと反応する。このように求電子的な反応部位も求核的な反応部位も多数存在する中で、目的の反応を選択的に起こすためには、 $\beta$ -ケトエステルのみを効果的に活性化し、エノール化を促進する必要がある。銅錯体は、酸素原子が一つのアルデヒドよりも、二座配位子となる $\beta$ -ケトエステルをより効果的に活性化し、エノール化を促進するため、目的とする反応が進行したものと考えている。



Scheme 20

## 第八節 (-)-Graminin A の合成

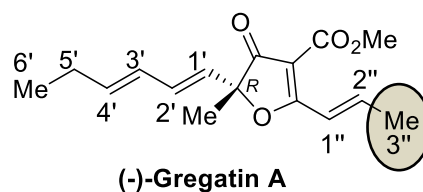
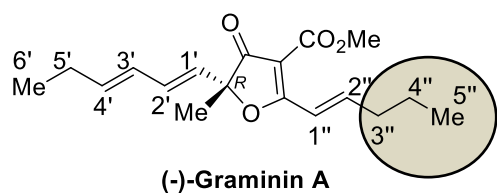
次にモデル基質に対し良好な結果を与えた銅錯体を用いて、グラミニン A の合成を検討した。グラミニン A には、フラノンの側鎖上に、二か所のジエン構造が存在する。そこでまず、C5 位のジエンを最後に作る上のルートから検討した (Scheme 21)。ラセミのヨードビニル体 **5** へのアルドール縮合は、良好に進行し 75 % の収率で **18** を与えた。しかし次に、鈴木カップリングを行ったところ、反応は複雑になり、唯一構造決定できたものは、右のジエン部にレトロアルドール反応が起こったと考えられる **5** のみであった。よって右のジエン部は、塩基性条件下において不安定であると考えられる。そこで、C2 位のジエン部を最後に構築する下の反応を行ったところ、収率 51 % で目的とするグラミニン A を得ることに成功した。この銅錯体を用いたアルドール反応は、塩基なしで進行するためレトロアルドール反応を促進することなく、目的の反応が進行したものと考えられる。



Scheme 21

ところで、文献的にグラミニン A の高分解能 NMR データは存在せず、また合成した化合物のデータと単離文献の 60 MHz の NMR を直接比較することはできなかった。そこで構造が類似している (-)-グレガチン A と比較した結果を Table 5 に示した。プロピル基とメチル基の違いを除き、 $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR とともに極めて類似しており、HRMS (ESI) のデータも (-)-グラミニン A の分子式を示したことから、ここに (-)-グラミニン A の初のキラル全合成を達成すると共に 5 位の絶対配置が *R* 配置であることを決定した。

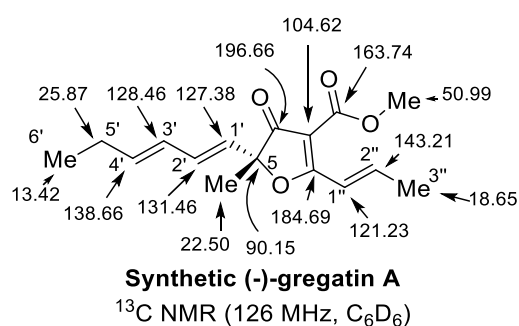
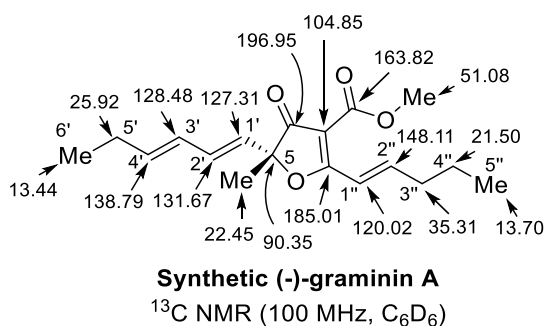
**Table 5** グラミニン A およびグレガチン A の  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル



Position	Proton	Synthetic (-)-graminin A / ppm <sup>1</sup>	Natural lit. (-)-gregatin A / ppm <sup>2</sup>	Difference / ppm
6'	3H, <i>t</i>	0.98	0.96	+ 0.02
5''	3H, <i>t</i>	0.99		
C5-Me	3H, <i>s</i>	1.55	1.53	+ 0.02
4''	2H, sext	1.59		
5'	2H, <i>m</i>	2.10	2.06	+ 0.04
3''	2H, <i>q</i>	2.35	2.05 (3H, <i>dd</i> )	+ 0.30
-OMe	3H, <i>s</i>	3.84	3.83	+ 0.01
1'	1H, <i>d</i>	5.57	5.54	+ 0.03
4'	1H, <i>dt</i>	5.81	5.7-6.0 ( <i>m</i> )	
3'	1H, <i>dd</i>	5.98		
2'	1H, <i>dd</i>	6.27	6.24	+ 0.03
2''	1H, <i>dt</i>	7.19	7.18 ( <i>dq</i> )	+ 0.01
1''	1H, <i>dt</i>	7.32	7.32 ( <i>br-d</i> )	0.00

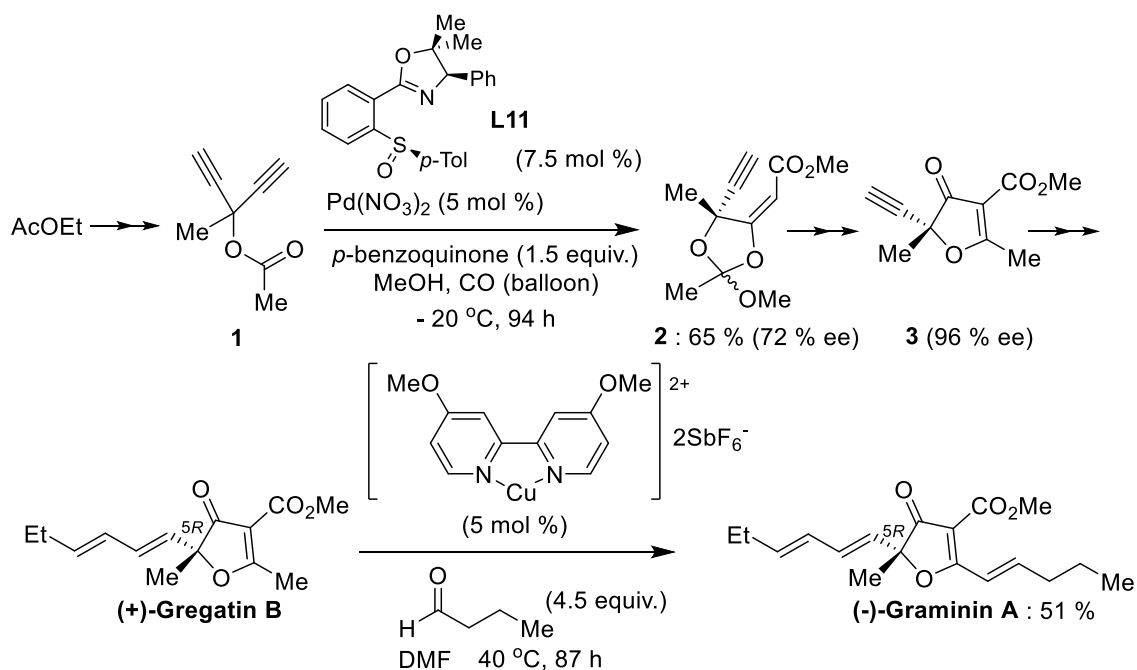
Solvent :  $\text{CDCl}_3$ , Field strength : 1) 400 MHz., 2) 250 MHz.

lit., H. Burghart-Stoll, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3978–4017.



## 第九節 結語

当研究室で見出された、プロパルギルアセテート **1** の環化 - カルボニル化反応の初めての  
の不斉触媒化に成功すると共に、この反応を基盤としたグレガチン **B** の簡便な不斉合成法  
を開発した (Scheme 22)。さらに得られたグレガチン **B** のビニロガスな活性メチルを利用  
したアルドール反応を行うことで、グラミニン **A** の初めてのキラル全合成を達成すると共  
に **C5** 位の絶対配置が *R* であることを明らかにした。



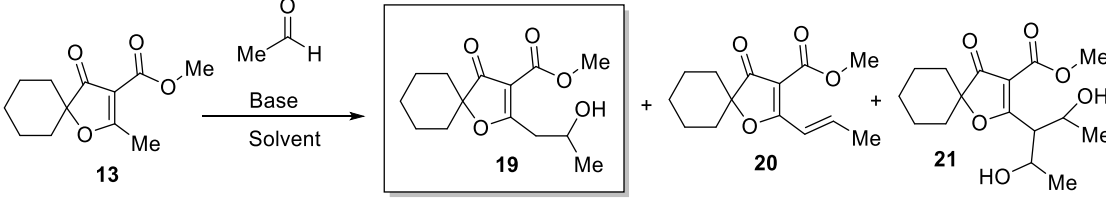
Scheme 22

## 第二章 アセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応の検討

### 第一節 アキラル塩基の検討

これまでの検討で、ビニロガスな活性メチル基とブタナールとのビニロガスアルドール縮合が良好に進行し、ビニロガスな活性メチル基を足掛かりとした側鎖の伸長が可能であることが明らかとなった。さらにアセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応が進行すれば、さらなる天然物の合成が可能になる。そこで次に、前章で合成した基質 **13** とアセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応をアキラルな塩基を用いて検討した (Table 6)。有機塩基としてトリエチルアミンを使用した場合は反応が進行しなかったが、DMF 中で、より塩基性の強いテトラメチルグアニジン (TMG) やジアザビシクロウンデセン (DBU) を用いた場合は中程度の収率で目的のアルドール体 **19** を与えた (Table 6, Entries 1-3)。しかし比較的収率の高かった DBU を用いて、他の溶媒を検討したが収率が低下するのみであった (Table 6, Entries 4-7)。次に無機塩基である炭酸カリウムを用いた場合は、原料の回収と共にアルドール体 **19** が得られた (Table 6, Entry 8)。より強い塩基である *t*-ブトキシカリウムやナトリウムメトキシドを低温で作用させた場合には、一部副生成物も生じるものの、比較的良好的な収率でアルドール体 **19** が得られた (Table 6, Entries 9, 10)。以上の結果より、強塩基を低温短時間作用させるとアルドール付加体が主生成物として得られることがわかった。また、不斉反応を検討する際に必要なラセミ体の標準品を調製できた。

**Table 6** アキラル塩基を用いたビニロガスアルドール反応



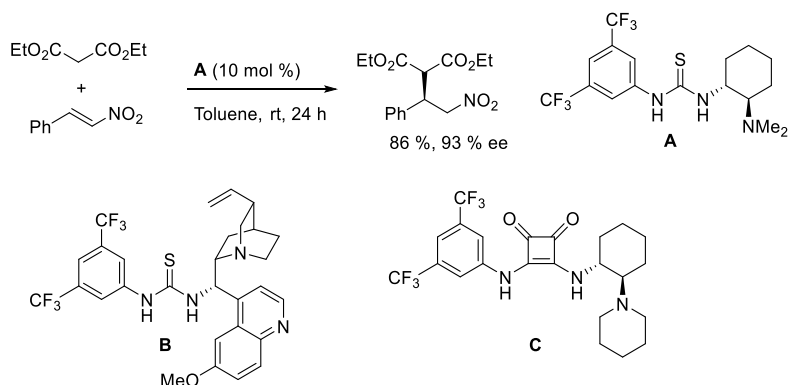
Entry	Base	Solvent	Conditions	Yield of <b>19</b> (%)	Yield of <b>20</b> (%)	Yield of <b>21</b> (%)	Recovery (%)
1	TEA (0.4 equiv.)	Toluene (1 mL)	r.t., 3 days	NR	-	-	-
2	TMG (0.2 equiv.)	DMF (2 mL)	0 °C, 40 min	33	6	-	-
3	DBU (0.2 equiv.)	DMF (2 mL)	0 °C, 40 min	49	-	-	-
4	DBU (0.2 equiv.)	DMSO (2 mL)	r.t., 20 min	43	-	-	-
5	DBU (0.2 equiv.)	Toluene (2 mL)	0 °C, 3h ; r.t., 19 h	27	7	-	18
6	DBU (0.2 equiv.)	CH <sub>3</sub> CN (2 mL)	0 °C, 7h ; r.t., 20 h	19	2	-	9
7	DBU (0.2 equiv.)	MeOH (2 mL)	r.t., 6 h	6	-	-	5
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.2 equiv.)	DMSO (0.5mL)	r.t., 2.5 h	46	-	-	14
9	<i>t</i> -BuOK (1.5 equiv.)	THF (2 mL)	-20 °C, 6.5 h	73	-	13	1
10	MeONa (2 equiv.)	THF (2 mL)	-20 °C, 21 h	60	-	8	26

## 第二節 有機触媒の検討

近年有機分子触媒（あるいは有機触媒、organocatalyst）を用いた合成研究が活発に行われており、様々な不斉反応が開発されている。有機分子触媒が注目される理由は以下に示す有機分子触媒の特徴が大きく関わっている。

- ①触媒分子が共有結合により構築されており、化学的に安定であるため、回収や再利用が容易である。
- ②触媒分子が空気や水に対して安定なため、反応の際に特殊な技術が不要で手軽である。
- ③金属錯体触媒に比べて安価で、多くの場合、触媒分子の合成に特殊な実験技術や設備が不要である。
- ④有機分子触媒反応の組み合わせによる連続反応で、複雑な化合物をワンポットで一挙に構築可能である。
- ⑤金属錯体触媒の場合は生成物への金属の混入が問題視されるが、有機分子触媒では不問である。
- ⑥レア金属の枯渇などの問題を回避するための元素戦略技術として有望である。

2003 年に竹本等<sup>24</sup>は、チオウレアが酸性官能基（水素結合ドナー）として機能することを利用し、これに塩基性官能基であるアミンを組み合わせることで、複合官能基型触媒 (**A**) の開発に成功し、マロン酸ジエステルのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応を報告している (Scheme 23)。この報告の後、チオウレアを酸性官能基とする複合型官能基型触媒が多数報告されており<sup>25</sup>、例えば天然物であるシンコナルカロイドにチオウレアを導入した触媒 (**B**) およびその誘導体が挙げられる。また、二つの水素結合ドナーが隣接するチオウレアの構造的特徴に着目し、スクアラミドを酸性官能基としてもつ触媒 (**C**) が Rawal 等<sup>26</sup>により開発されている。



Scheme 23

アミノチオウレア触媒 **A** の活性化機構は、当初は求電子剤のニトロ基をチオウレアの水素結合で活性化し、求核剤のマロン酸ジエステルを塩基部位が活性化する機構が提案されていたが、後に当初と異なる機構が計算化学的手法を用いて提案されている (Figure 6)。<sup>27</sup> 詳細な反応機構に関しては検証の余地が残されているが、本触媒により求核剤と求電子剤が適切に活性化されるため収率良く、立体選択的に付加物が得られると考えられている。

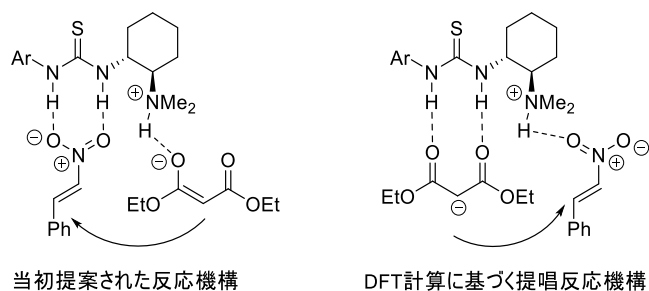
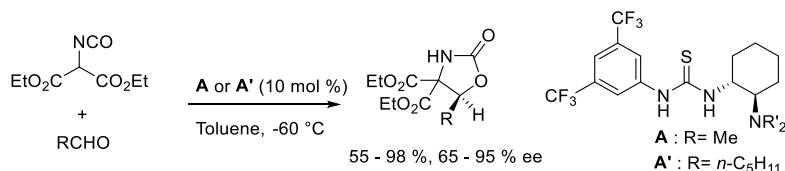
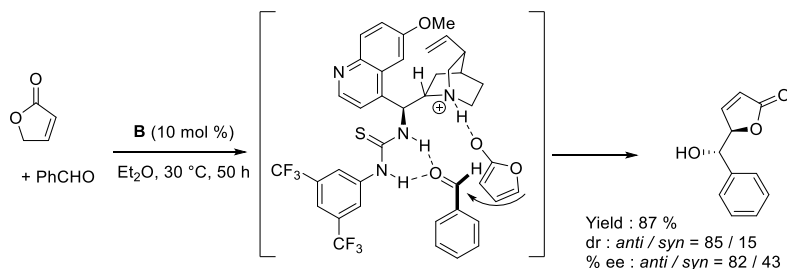


Figure 6

アミノチオウレア触媒を用いた直接的なアルドール反応は、イソシアナートを有するマロン酸エステルのように、レトロアルドール反応を防ぐための、付加により生じるヒドロキシ基を補足する部位を求核剤に含む場合では、良好に進行する (Scheme 24)。<sup>28</sup> 一方、複合官能基型触媒を用いた furan-2(5*H*)-one を求核剤とするアルデヒドとの不斉ビニログスアルドール反応も近年報告されている (Scheme 25)。<sup>29</sup>



Scheme 24



Scheme 25

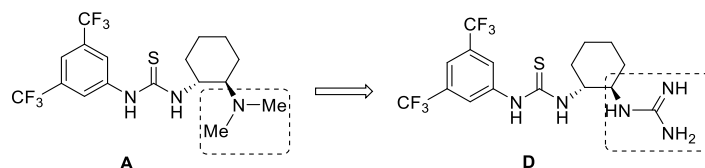
もしも有機分子触媒を用いることで、グレガチン **E** を基質としたエナンチオ選択的なビニログスアルドール反応が進行すれば、ペニシリオール **B** の合成に利用できる。そこで次に、

有機分子触媒を用いた反応を検討した。はじめに、竹本等によって開発されたキラルなチオウレア **A**<sup>24</sup> を検討した (Table 7, Entries 1-5)。ジエチルエーテルや THF などのエーテル系溶媒やトルエン、ジクロロメタンを使用した、TLC 上で痕跡量の **19** が確認されるのみであった。またアキラルな有機塩基を用いたときに比較的に良好な結果を与えた DMF の場合でも同様に目的物は得られなかった。次に、シンコナルカロイドを含むチオウレア **B**<sup>30</sup> を使用して検討したところ、トルエン中で行った場合のみ 12 % と低収率ではあるがアルドール体 **19** が得られたが、エナンチオ選択性は低かった (Table 7, Entries 6-10)。

**Table 7** 二官能性有機触媒を用いたアルドール反応 1

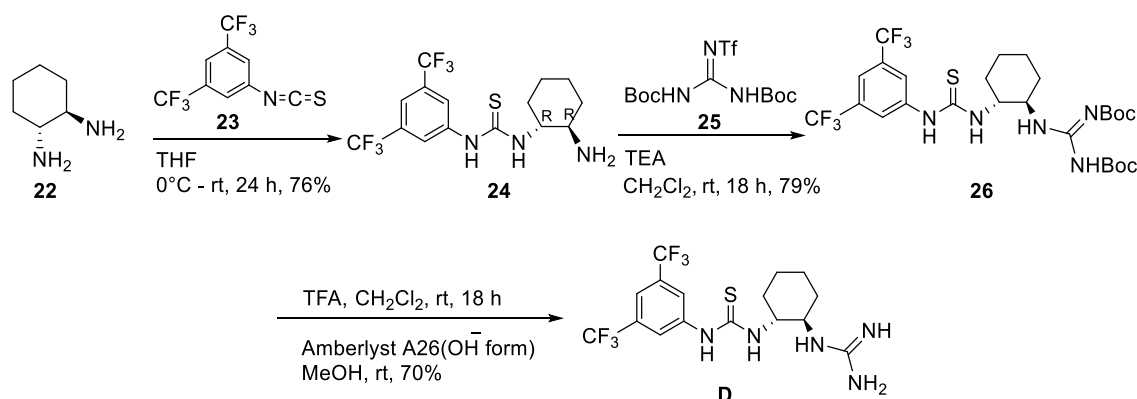
Entry	Cat.	Solvent	Conditions	Yield of <b>19</b> (%) (%ee)	Yield of <b>20</b> (%)	Recovery
1	<b>A</b>	Et <sub>2</sub> O	r.t., 48h	trace	-	
2	<b>A</b>	THF	r.t., 48h		NR	
3	<b>A</b>	Toluene	r.t., 48h	trace	-	
4	<b>A</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t., 48h		NR	
5	<b>A</b>	DMF	r.t., 48h	trace	-	
6	<b>B</b>	Et <sub>2</sub> O	r.t., 48h	trace	-	
7	<b>B</b>	THF	r.t., 48h		NR	
8	<b>B</b>	Toluene	r.t., 48h	12 (21)	-	85
9	<b>B</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t., 48h		NR	
10	<b>B</b>	DMF	r.t., 48h	-	trace	

この結果から触媒 **A** および **B** では、上手く基質を活性化出来ていないことが示唆された。**A** および **B** の塩基部位は第 3 級アミンであることから、より塩基性が強いアミン部位としてグアニジノ基をもつ **D** をデザインした (Figure 7)。



**Figure 7**

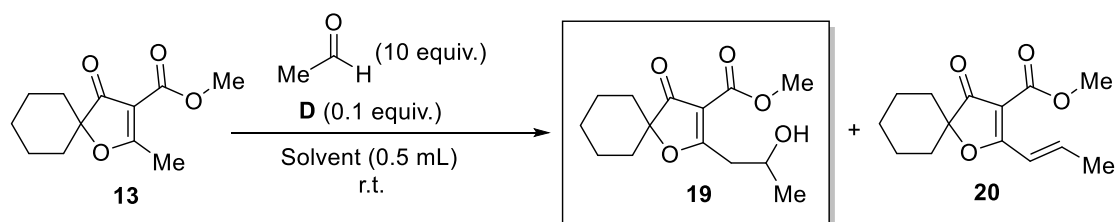
文献の方法<sup>31</sup>を参考にグアニジン触媒 **D** の合成を行った (Scheme 26)。市販の (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミン **22** とイソチオシアネート **23** を反応させチオ尿素 **24**<sup>32</sup> を得た後、*N,N*-di-Boc-*N*-triflylguanidine **25**<sup>33</sup> でグアニジニル化した **26** を得た。<sup>34</sup> 最後に Boc 基の除去<sup>35</sup> と続くイオン交換<sup>36</sup> による精製で、グアニジン触媒 **D**<sup>37</sup> を調製した。



Scheme 26

次に合成したグアニジン触媒 **D** を用いて、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、DMF および DMSO 等の溶媒について検討した (Table 8)。トルエンとジクロロメタン中では反応が進行せず、またその他の場合も低収率でアルドール体が得られるのみであり、さらにエナンチオ選択性はみられなかった (Table 8, Entries 1-4)。本触媒を用いた場合、グアニジノ基の部分が強塩基として働き、脱プロトン化後すぐにアセトアルデヒドと反応してしまうため、触媒と基質との水素結合による相互作用が利用されず、エナンチオ選択性が発現しなかったものと考えている。

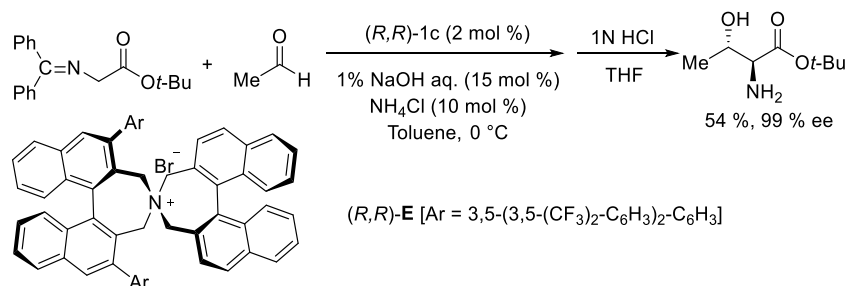
Table 8 二官能性有機触媒を用いたアルドール反応 2



Entry	Solvent	Time	Yield of <b>19</b> (%) (%ee)	Yield of <b>20</b> (%)	Recovery
1	Et <sub>2</sub> O	44 h	40 (1)	4	32
2	THF	96 h	19 (3)	8	74
3	DMF	96 h	38 (1)	5	12
4	DMSO	18 h	45 (0)	-	

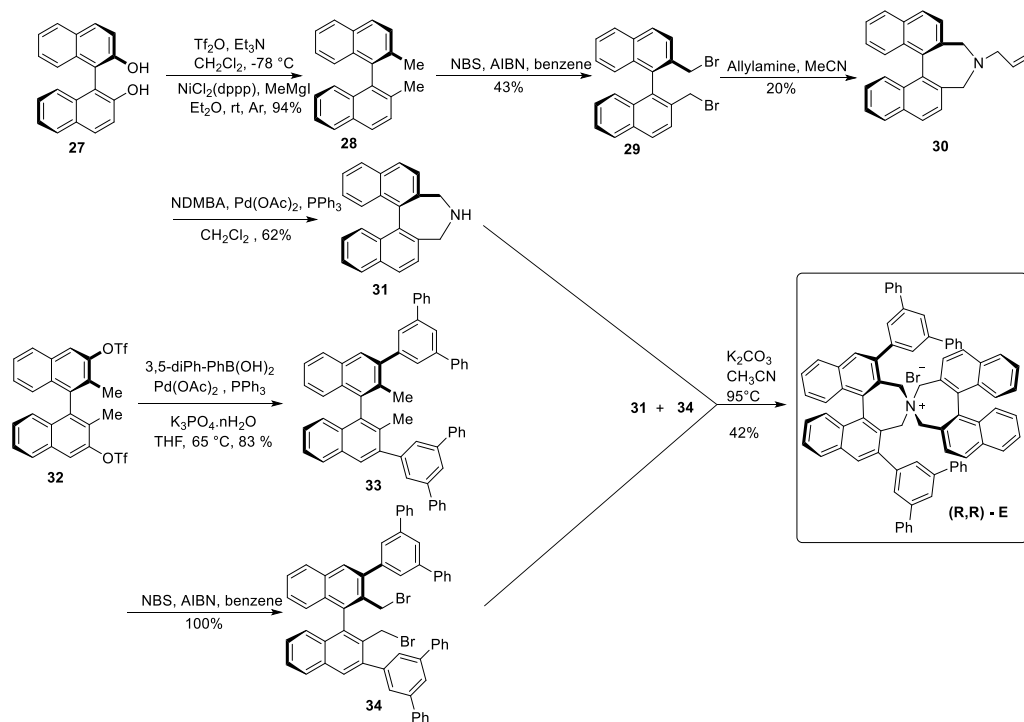
### 第三節 キラルなアンモニウム塩の検討

先に丸岡等は、相関移動触媒として BINOL 由来の第四級アンモニウム塩を用いたグリシン誘導体とアセトアルデヒドとのアルドール反応により、光学活性なアミノアルコール誘導体が得られることを報告している (Scheme 27)。<sup>38</sup> そこで次に、相関移動触媒を用いたビニロガスアルドール反応を検討した。



Scheme 27

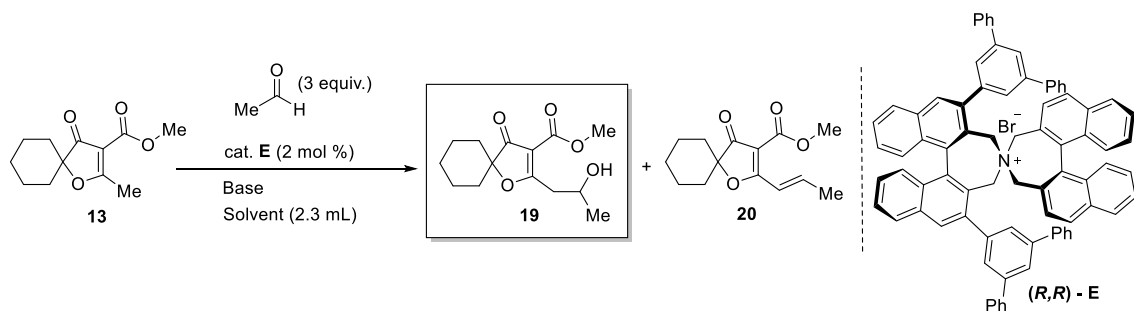
キラルなアンモニウム塩 (R,R)-E は、文献の方法に従って合成した (Scheme 28)。<sup>39</sup> BINOL のフェノール性水酸基をトリフレートとした後、ニッケル触媒を用いた熊田カップリング<sup>40</sup>により **28**を得た。次にベンジル位を臭素化と続きアリルアミンとの置換反応で **30**とした後、脱保護することでアミン **31**を得た。一方、BINOL から誘導したトリフレート **31**の鈴木-宮浦クロスカップリングで **33**とした後、臭素化しベンジルブロミド **34**得た。最後に得られた **31** と **34** を反応させキラルアンモニウム塩触媒 (R,R)-E を合成した。



Scheme 28

合成したアンモニウム塩を用いてアルドール反応を行った (Table 9)。反応は文献<sup>38</sup>の条件に従い、トルエン中、2 mol % のキラルアンモニウムおよび3 等量のアセトアルデヒド存在下、触媒量の水酸化ナトリウム水溶液および塩化アンモニウムを加え行った。その結果、13 % の収率でアルドール体 **19** が得られたが、エナンチオ選択性は見られなかった。反応温度を-15~-5 °C に下げて行ったところ、収率は向上したものの選択性に大きな変化はなかった (Table 9, Entries 1, 2)。相関移動触媒を用いたアルドール反応の場合、等量以上の強塩基を必要とするため、反応時間の延長にともないレトロアルドール反応が併発し、ジアステレオおよびエナンチオ選択性が低下することが報告されている。<sup>41</sup> 本ケースにおいても、反応温度の上昇にともない収率が低下しており、レトロアルドール反応の併発が懸念されたため、この条件での検討は断念した。

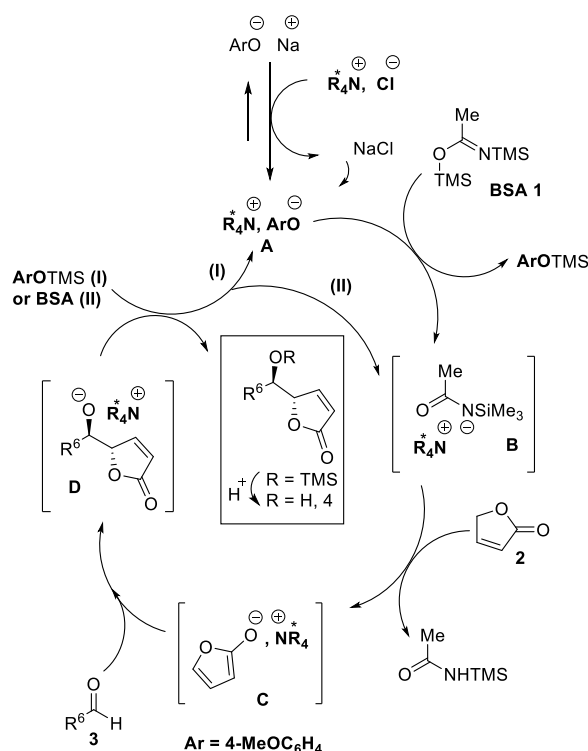
**Table 9** 丸岡触媒を用いたアルドール反応



Entry	Additive / Base	T (°C)	Time (h)	Solvent	Yield of <b>19</b> (%) (%ee)	Recovery (%)
1	NH <sub>4</sub> Cl (10 mol %) / 1% NaOH (15 mol %)	0	72	Toluene	13(1)	81
2	NH <sub>4</sub> Cl (10 mol %) / 1% NaOH (15 mol %)	-15 ~ -5	18	Toluene	34(6)	60

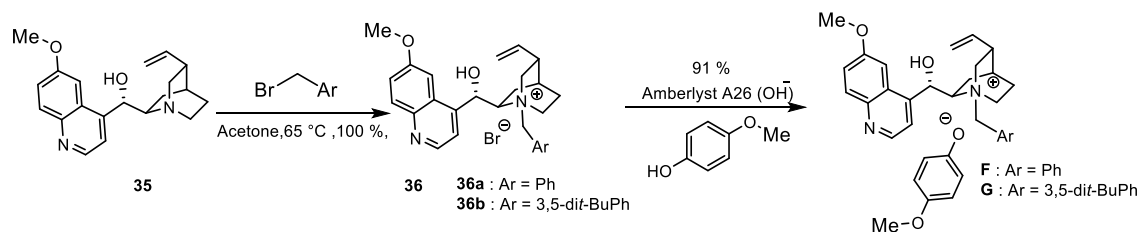
#### 第四節 シンコナルカロイド由来アンモニウム塩の検討

Claraz 等は、シンコナルカロイド由来アンモニウム塩と求核性のない塩基である *N,O*-bis(trimethylsilyl) acetamide (BSA) から反応系中で調製される、キラルな第四級アンモニウムアミドを用いた、直接的ビニログスアルドール反応を報告している (Scheme 29)。<sup>42</sup> BSA は塩基として作用するだけでなくシリル化剤としても作用し、生じたアルドール成績体のアルコールを保護することでレトロアルドール反応も抑制していると考えられている。そこで次に、系中で調製されるキラルな第四級アンモニウムを用いる直接的ビニログスアルドール反応を検討した。

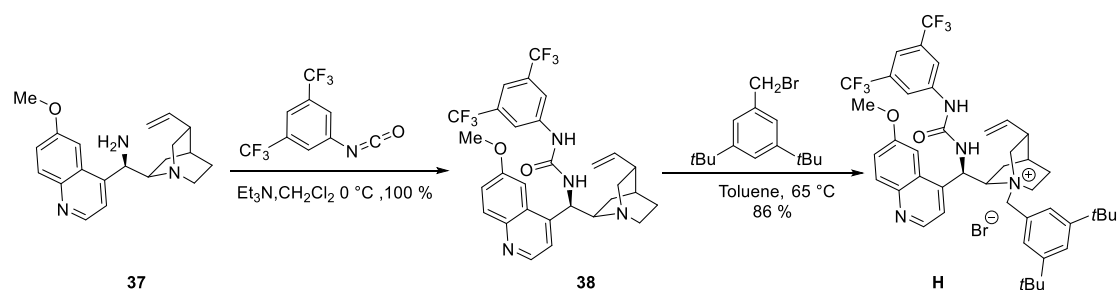


Scheme 29

第四級アンモニウム塩は文献の方法<sup>43</sup>に従って合成した (Scheme 30)。まず、キニジン **35** をベンジルブロミドと反応させアンモニウム塩とした後、イオン交換により **F** および **G** を合成した。**H** は **37** をイソシアネートと反応させウレア **38** とした後、ベンジルブロマイドと反応させることで調製した (Scheme 31)。



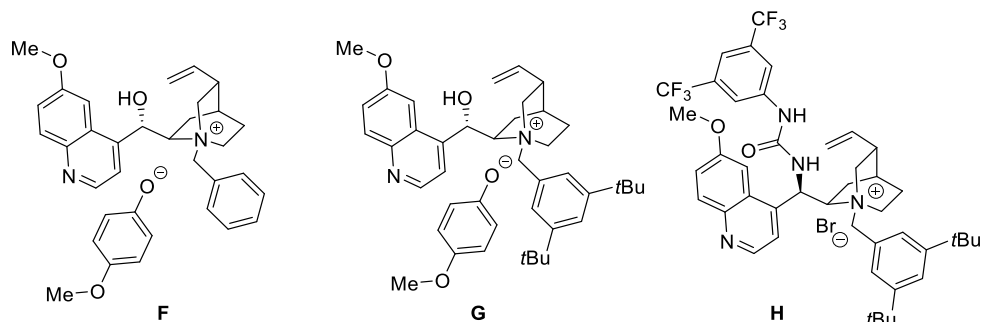
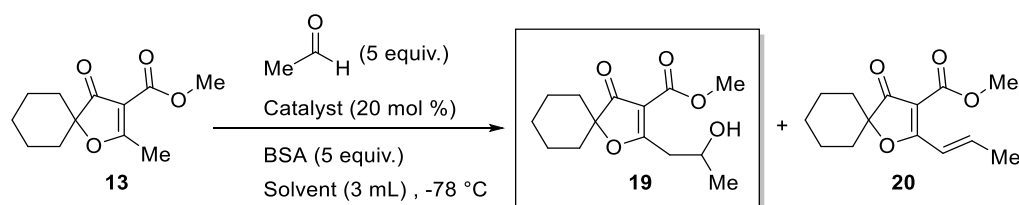
Scheme 30



**Scheme 31**

合成したアンモニウム塩を用いてビニロガスアルドール反応を検討した。**F** および **G** を用いたところ低収率ながらアルドール体 **19** が得られた (Table 10, Entries 1, 2)。次に、収率の良かった **G** を用いて溶媒を検討したところジクロロメタンを用いたときに 66% の収率で **19** が得られたがエナントチオ選択性はなかった (Table 10, Entries 3, 4)。次にブレンステッド酸部位によるアルデヒドの活性化を期待した **H** を用いたが収率が低下するのみであった (Table 10, Entries 5, 6)。

**Table 10** アンモニウム塩を用いたアルドール反応



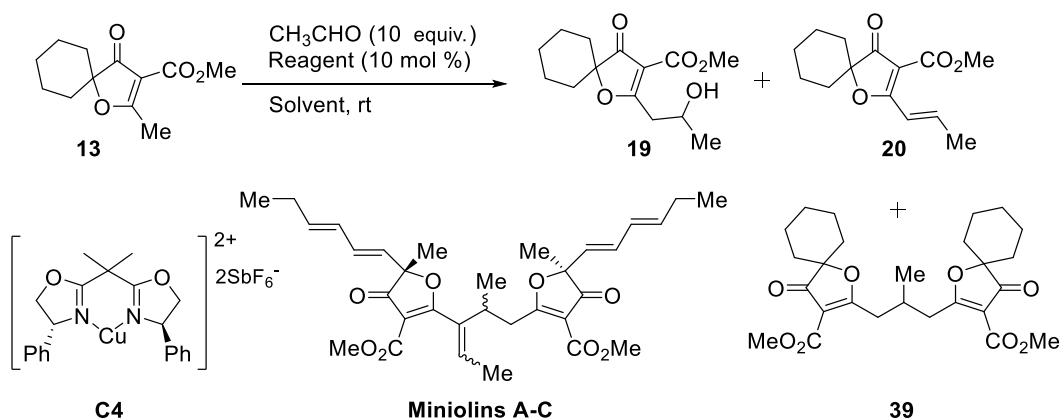
Entry	Catalyst	Solvent	Time(days)	Yield of <b>19</b> (%)	Yield of <b>20</b>	Recovery
				(% ee)	(%)	
1	<b>F</b>	THF	2	8 (2)	-	89
2	<b>G</b>	THF	3	16 (3)	-	63
3	<b>G</b>	Toluene	2	53 (5)	-	15
4	<b>G</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	66 (5)	-	17
5 <sup>1</sup>	<b>H</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2.5	14 (4)	-	72

- 1) 4-メトキシフェノキシナトリウムと **H** から、反応系中でキラルアンモニウムアミドを調製し使用した。<sup>42</sup>

## 第五節 銅錯体の検討

はじめに、第一章で用いたビスオキサゾリン - 銅錯体を用いて、アルドール反応の検討を行った (Table 11)。反応は 10 mol % の 2 価銅錯体および 3 等量のアセトアルデヒド存在下、室温で行った。カウンターイオンがアセテートやヒドロキシド、クロライドの場合は複雑な混合物が得られるのみであった (Table 11, Entries 1-3)。次に文献<sup>22</sup>の方法に従い調製したカチオン性銅錯体 **C4** を用いたところ、アルドール体 **19** は一切得られず、脱水反応まで進行した縮合体 **20** が 8 % の収率で得られるとともに、**20** にもう一分子の原料 **13** がマイケル付加した **39** が 43 % の収率で得られた (Table 11, Entry 4)。次にアルデヒドを 5 等量用い、トルエン中で反応を行ったところ 30 % の収率で **20** が、また 50 % の収率で **39** が得られることがわかった (Table 11, Entry 5)。興味深いことに **39** は、ミニオリン類の構造に類似している。これにアセトアルデヒドがもう一分子がアルドール縮合すれば、アスペルペトロニン A とアセトアルデヒドとの反応でミニオリン類を合成することが可能である。

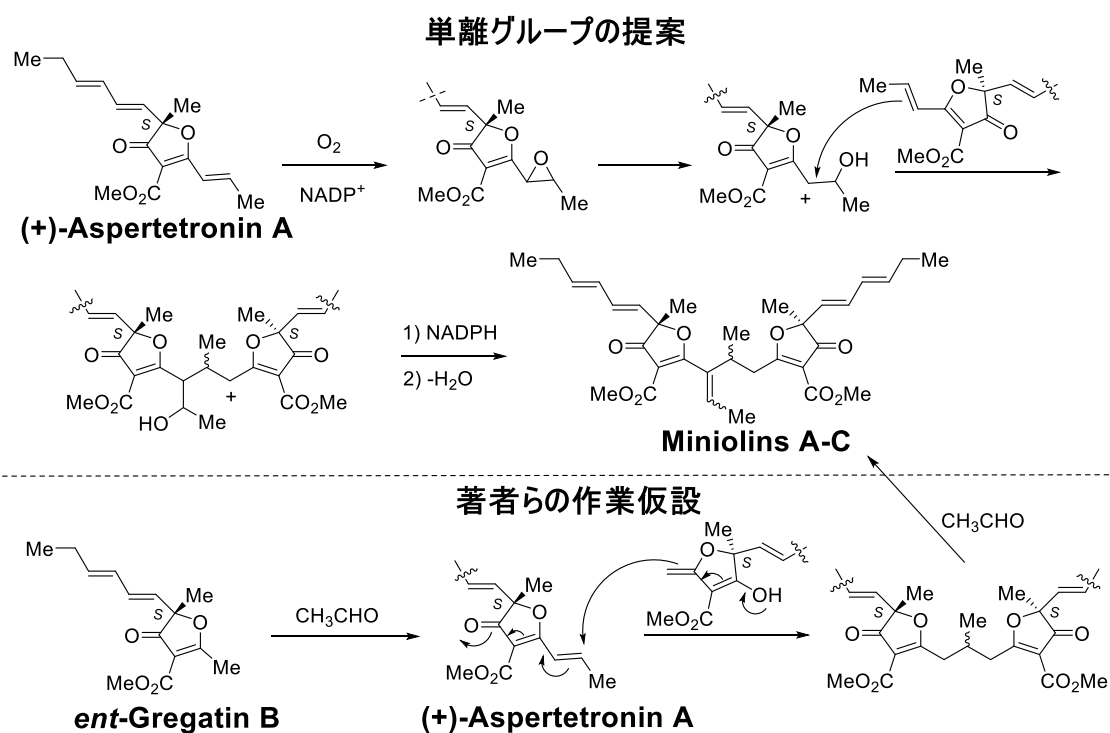
**Table 11** 銅錯体を用いたアセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応



Entry	Reagent	Solvent	Time (h)	<b>19</b> (%)	<b>20</b> (%)	<b>39</b> (%)	Recovery (%)
1	(S,S)-Phbox-Cu(OAc) <sub>2</sub>	neat	48			complex mixture	
2	(S,S)-Phbox-Cu(OH) <sub>2</sub>	neat	48			complex mixture	
3	(S,S)-Phbox-CuCl <sub>2</sub>	neat	48			complex mixture	
4	<b>C4</b>	neat	24	-	8	43	7
5 <sup>1</sup>	<b>C4</b>	Toluene	24	-	30	50	11

1) アセトアルデヒド 5 等量使用。

ここで報告されているミニオリン類の生合成経路と、上に示した実験結果を踏まえ考えた、我々の作業仮設を Scheme 32 に示す。すなわちグレガチン B へのアセトアルデヒドのアルドール縮合に相当する二炭素増炭反応で、アスペルテトロニン A が生じた後、二分子目のグレガチン B のビニロガスな活性メチルのマイケル反応で二量化し、最後に 2 分子目のアセトアルデヒドとビニロガスな活性メチレン部とのアルドール縮合に相当する二炭素増炭反応が起こり、ミニオリン類が生じるという新たな生合成経路を推定している。



Scheme 32

## 第六節 ペニシリオール A および B の合成

ペニシリオール類は、2009 年に水品等によって野生の苔に寄生するカビ *Penicillium daleae* K.M. Zalessky から単離・構造決定された天然物である (Figure 8)。<sup>4</sup> DNA 合成酵素 (DNA ポリメラーゼ、pol と略す) 阻害活性を有しており、中でも特に DNA 修復の働きをする Y ファミリー pol を選択的に阻害し、その活性はペニシリオール Aの方がペニシリオール Bよりも強いことが報告されている。構造に関しては、序論で述べたように後に構造修正が提案されているが、これは同様のフラノン環を持っているであろうことが、NMR スペクトルの類似性から提案されたに過ぎず、絶対配置はおろか複数の不斉中心間の相対的な立体配置もわかっていない。

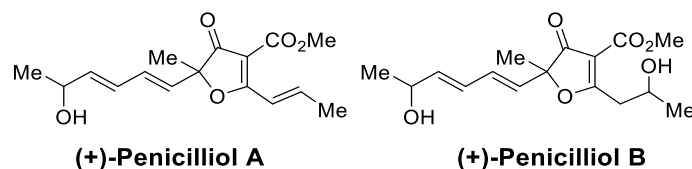
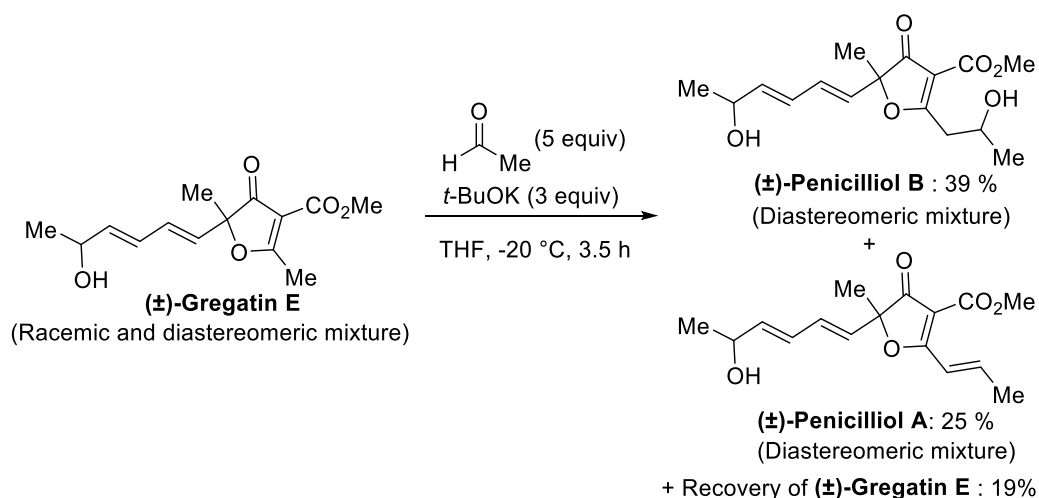
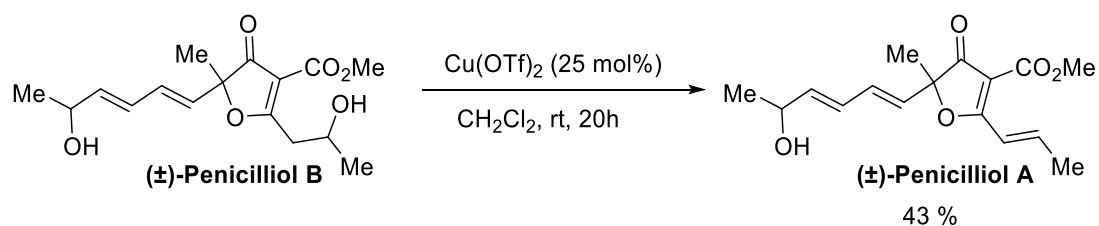


Figure 8

そこで、今後のペニシリオール A および B のキラル全合成に向けて、まずラセミ体での合成を試みた。以前当研究室で合成した、ラセミ体で且つジアステレオマー混合物であるグレガチン E に対して、アセトアルデヒド存在下、THF 中、*t*-BuOK を用いて反応を行ったところ、ジアステレオマー混合物ではあるが、39 % の収率でペニシリオール B と 25 % の収率でペニシリオール A が得られた (Scheme 33)。少量での検討だったため *t*-BuOK を過剰に使用した結果、脱水反応まで進行したものと考えている。また、得られたペニシリオール B を Cu(OTf)<sub>2</sub> で処理したところ脱水反応が進行し、43 % の収率でペニシリオール A へ変換できた (Scheme 34)。



Scheme 33



**Scheme 34**

合成したペニシリオール A および B の NMR データおよび文献のデータ<sup>10</sup>を比較した表を Table 12 および 13 に示した。これらの化合物の特徴であるが、各不斉炭素が複数の  $\text{sp}^2$  炭素 (平面) で隔てられているため互いに及ぼす立体的な影響が少なく、ジアステレマーにおいても NMR スペクトルにはほとんど違いがみられない。合成品および文献の NMR データは、良好な一致が見られ、さらに HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) の結果も構造を支持していることから、ジアステレオマー混合物ではあるが、ペニシリオール A および B の初めてのラセミ合成に成功した。これらのサンプルは、今後の立体選択的な合成の際の標準物質として有用である。

**Table 12** 天然物と合成品の NMR データの比較 : **penicilliol A**

	Natural (+)- <b>penicilliol A</b>	Synthesis
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	400 MHz, CDCl <sub>3</sub>	400 MHz, CDCl <sub>3</sub>
nucleus	$\delta$ / ppm; <i>J</i>	
5-CH <sub>3</sub>	1.57, s	1.56, s
OCH <sub>3</sub>	3.84, s	3.84, s
1'-H	5.69, d, <i>J</i> = 15.2 Hz	5.691, d, <i>J</i> = 16.4 Hz
2'-H	6.29, dd <i>J</i> = 15.2, 10.4 Hz	6.289, 6.283, dd, <i>J</i> = 15.2, 10.4 Hz
3'-H	6.15, dd, <i>J</i> = 15.2, 11.6 Hz	6.152, 6.150, dd, <i>J</i> = 15.6, 10.8 Hz
4'-H	5.81, dd, <i>J</i> = 15.2, 6.4 Hz	5.812, dd, <i>J</i> = 15.6, 6.4 Hz
5'-H <sub>1</sub> or <sub>2</sub>	4.35, m	4.317-4.380, m
6'-H <sub>3</sub>	1.27, d, <i>J</i> = 6.4 Hz	1.273, 1.270, d, <i>J</i> = 6.4 Hz
1''-H <sub>2</sub>	7.34, dq, <i>J</i> = 15.2, 1.2 Hz	7.343, dq, <i>J</i> = 15.6, 1.6 Hz
2''-H	7.21, m	7.242 – 7.184, m
3''-H <sub>3</sub>	2.07, dd, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz	2.071, dd, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	100 MHz, CDCl <sub>3</sub>	100 MHz, CDCl <sub>3</sub>
C-2	185.3	185.31
C-3	103.6	103.69
C-4	198.1	198.06
C-5	90.2	90.22
5-CH <sub>3</sub>	22.5	22.55, 22.53
C(=O)O	163.4	163.40
OCH <sub>3</sub>	51.7	51.69
C-1'	128.9	129.01, 128.98
C-2'	130.3	130.30, 130.24
C-3'	127.7	127.81, 127.78
C-4'	139.7	139.71, 139.69
C-5'	68.2	68.27
C-6'	23.2	23.22
C-1''	120.7	120.73
C-2''	145.0	145.01
C-3''	19.4	19.41

**Table 13** 天然物と合成品の NMR データの比較 : **penicilliol B**

	Natural (+)- <b>penicilliol B</b>	Synthesis
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	400 MHz, CDCl <sub>3</sub>	400 MHz, CDCl <sub>3</sub>
nucleus	$\delta$ / ppm; $J$	
5-CH <sub>3</sub>	1.56, d, $J$ = 2.0 Hz	1.56, d, $J$ = 1.6 Hz
OCH <sub>3</sub>	3.84, s	3.84, s
1'-H	5.66, dd, $J$ = 15.6, 2.0 Hz	5.66, d, $J$ = 15.2 Hz
2'-H	6.33, ddd $J$ = 15.6, 10.4, 5.8 Hz	6.29 – 6.37, m
3'-H	6.15, dd, $J$ = 15.2, 10.4 Hz	6.16, dd, $J$ = 15.2, 10.4 Hz
4'-H	5.82, ddd, $J$ = 15.2, 5.8, 2.8 Hz	5.82, ddd, $J$ = 15.2, 6.0, 2.8 Hz
5'-H <sub>1</sub> or <sub>2</sub>	4.35, m	4.30 – 4.38, m
6'-H <sub>3</sub>	1.28, d, $J$ = 6.4 Hz	1.28, d, $J$ = 6.8 Hz
1''-H <sub>2</sub> (or <sub>3</sub> )	3.19, m	3.14 – 3.27, m
2''-H	4.33, m	4.30 – 4.38, m
2''-OH	-	-
3''-H <sub>3</sub>	1.36, dd, $J$ = 4.0, 2.4 Hz	1.36, dd, $J$ = 6.4, 4.0 Hz
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	100 MHz, CDCl <sub>3</sub>	100 MHz, CDCl <sub>3</sub>
C-2	196.0	196.05, 195.96
C-3	107.7	107.81, 107.70
C-4	197.6	197.56, 197.54
C-5	91.5	91.52, 91.44
C(=O)O	164.1	164.14, 164.08
OCH <sub>3</sub>	51.9	51.94
5-CH <sub>3</sub>	22.4	22.47, 22.45
C-1'	127.6	127.62
C-2'	130.9	130.94, 130.91
C-3'	127.9	127.99, 127.94, 127.92
C-4'	140.1	140.10, 140.06
C-5'	68.2	68.19
C-6'	23.2	23.198
C-1''	40.3	40.31, 40.198
C-2''	66.3	66.34, 66.31
C-3''	24.0	24.05, 23.93

## 第七節 結語

モデルの基質 **13** とアセトアルデヒドとのアルドール反応について検討したところ、強塩基を低温で短時間作用させるとアルドール体 **19** が主生成物として得られ、一方銅錯体を作作用させると縮合体 **20** に 2 分子目の **13** がマイケル付加した **39** が得られることがわかった (Figure 9)。前者の条件を利用した、グレガチン E とアセトアルデヒドとのアルドール反応で、ペニシリオール A および B のジアステレオマー混合物としてのラセミ合成に成功した。また後者の反応は、**39** へのアセトアルデヒドの縮合がうまく進行するならば、ミニオリン類の合成に応用できることが示唆された。

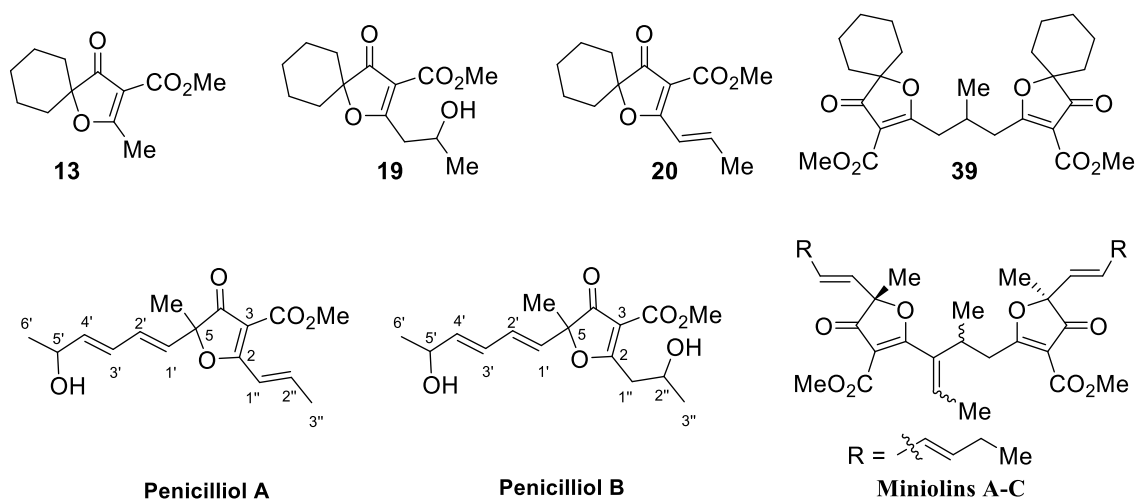
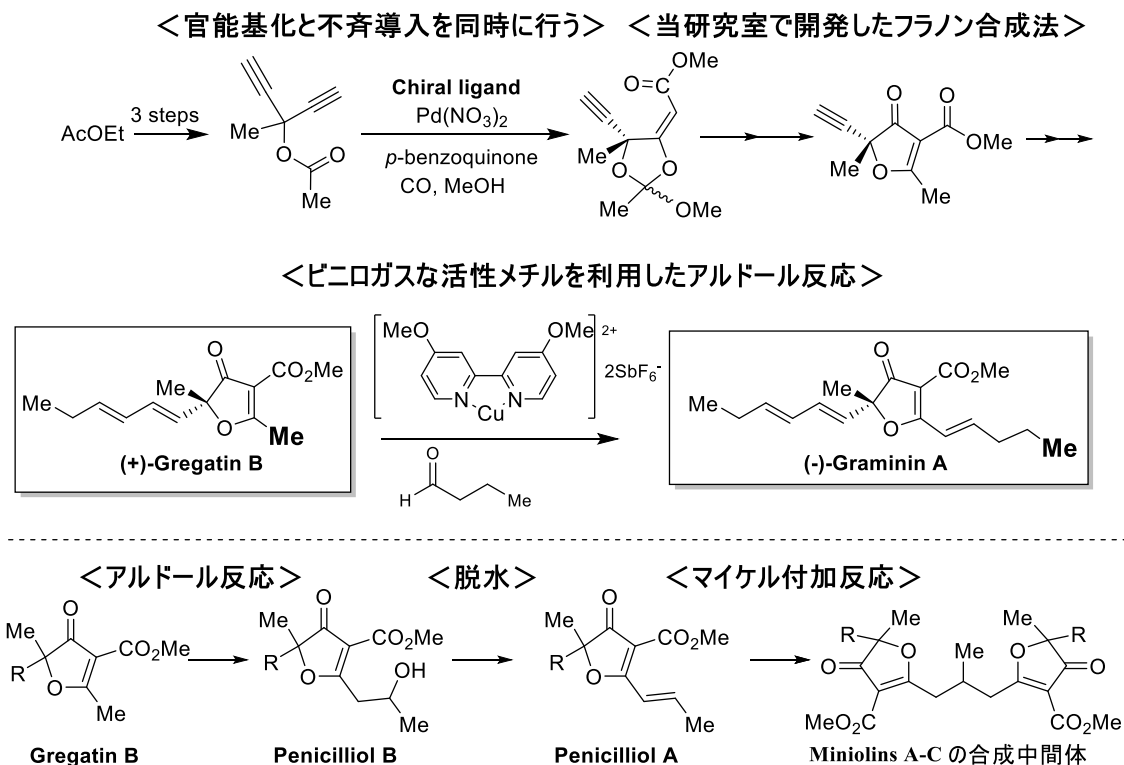


Figure 9

## 総括

今回著者は、当研究室で見いだされたプロパルギルアセテートの環化 - カルボニル化反応の初めての不斉触媒化と、フラノン合成法を鍵反応とした、効率の良いグレガチン **B** の触媒的な不斉合成法を開発した (Scheme 35)。さらに得られたグレガチン **B** のビニロガスな活性メチルを利用したアルドール反応を行うことで、グラミニン **A** の初めてのキラル全合成を達成し、その絶対配置も明らかにした。またモデル基質とアセトアルデヒドとのアルドール反応について検討し、強塩基を低温で短時間作用させるとアルドール付加体が主生成物として得られ、一方銅錯体を用いると縮合体にさらにマイケル付加が進行した二量体得られることがわかった。そして前者の反応を利用し、ペニシリオール **A** および **B** のジアステレオマー混合物としてのラセミ合成に成功した。また後者の反応で得られた二量体は、ミニオリン類の基本骨格を有しており、これらの合成に応用できる可能性が示唆された。このビニロガスな活性メチルを利用したアルドール反応は、グラミニン **A**、ペニシリオール類およびペニシルフラノン **A** などの多くの天然物の合成に利用できると考えている。



Scheme 35

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご懇切なご指導を賜りました、東邦大学薬学部薬化学教室 加藤恵介教授に深謝いたします。

本研究を進めるにあたり、研究の基礎から論文執筆にわたるまで懇切丁寧にご指導賜りました東邦大学薬学部 日下部太一講師に心より感謝申し上げます。そして、終始有意義なご助言、ご協力を下さいました東邦大学薬学部 高橋圭介准教授、ならびに薬化学教室の諸氏に感謝いたします。また、本研究に関する各種スペクトルの測定を行って頂きました東邦大学薬学部中央機器室 満長克祥講師に感謝いたします。

最後に博士課程の研究生活を支えて頂きました皆様方、あらゆる面からご支援くださいました家族に心から感謝いたします。

2020 年 3 月

伊藤 陽一

## 実験の部

本論文中における各種データの測定には以下の分析機器を利用した。

核磁気共鳴スペクトル(NMR) : JEOL ECS-400, JEOL ECP-500LL

スペクトルは、 $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  または  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中で測定し、化学シフトは、TMS (tetramethylsilane) を内部基準とし  $\delta$  値 (ppm) で示した。スピン結合定数は、 $J$  値 (Hz) で示した。カップリングパターンは、singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m), sext (sextet), broad (br) と省略した。

赤外線吸収スペクトル (IR) : JASCO FT/IR-300E

各試料のピークを  $\text{cm}^{-1}$  で示した。

融点 (mp) : Yanaco MP-S3

比旋光度 ( $\alpha$ )<sub>D</sub> : DPI-370 (ナトリウムランプ, 589 nm)

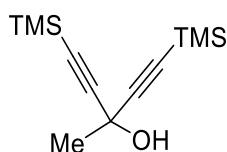
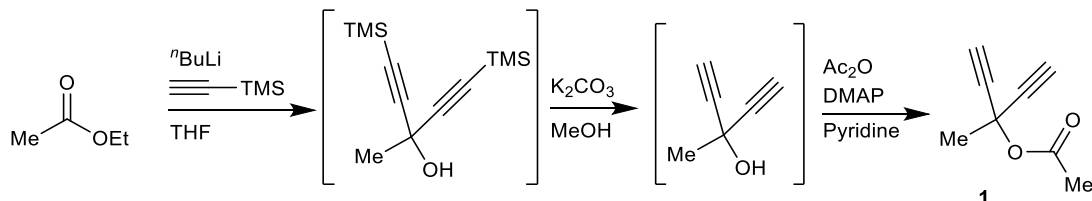
高速液体クロマトグラフィー (HPLC) : UV detector, SSC-5200, pump; SSC-3210

質量分析 (HR-MS) : JEOL GC Mate II, JMS-SX102, JEOL JMS 600H

(ESI-MS) : Mariner ESI-TOF-MS (Applied Biosystems)

カラムクロマトグラフィーの充填剤 (シリカゲル) は、Kieselgel 60 (Merk 社, Art 7734) を使用した。

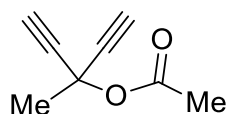
第一章、第一節 ジイン構造を有するプロパルギルアセテートの不斉環化－カルボニル化反応の検討



### 3-Methyl-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol

TMS アセチレン (4 g, 42 mmol) の脱水 THF (50 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で -40 °C にて  $n\text{BuLi}$  (2.6 M in Hexane, 15.5 mL, 41 mmol) を加え 30 分間攪拌した。ついで脱水酢酸エチル (1.8 g, 20 mmol) をゆっくり滴下し、同温度で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (70 mL) と酢酸エチル (40 mL) で希釈し分液後、水層を酢酸エチル (70 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/酢酸エチル=20/1 の流分より 82% (4.0 g) の収率で得た。

White solid. Mp 52-54 °C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.18 (9H, s), 1.74 (3H, s), 2.52 (1H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28, 32.13, 60.68, 87.38, 106.21; IR (KBr): 3475, 2963, 2795, 2341, 2176, 1411, 1366, 1253  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI  $m/z$ :  $[\text{M}^+]$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OSi}_2$  238.1209; found 238.1205.

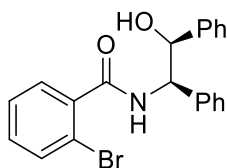
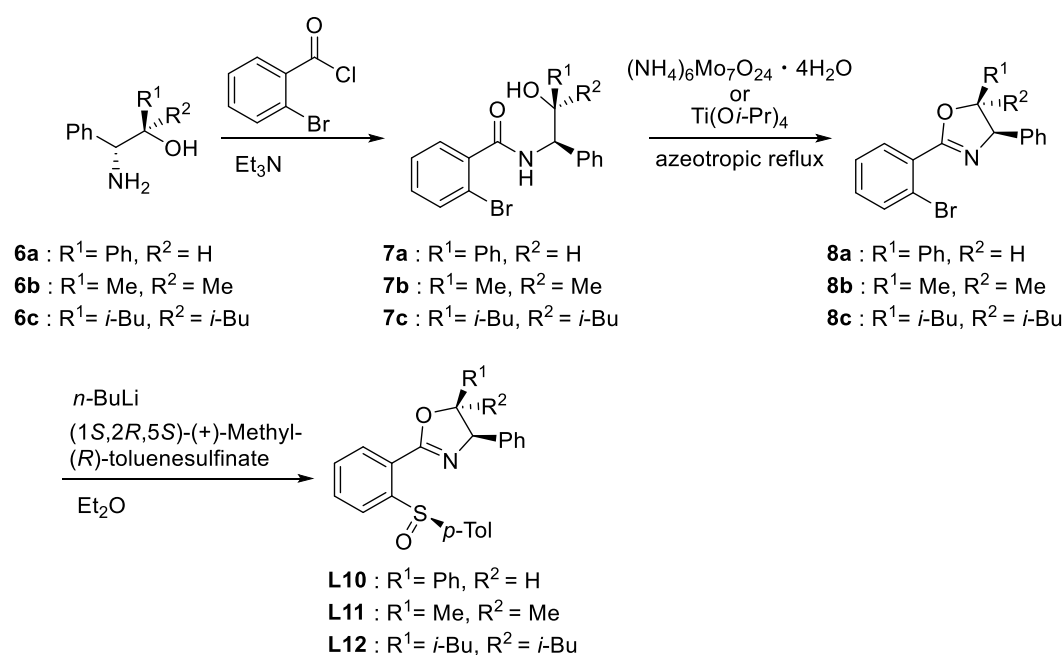


### 3-Methylpenta-1,4-diyn-3-yl acetate (1)

3-Methyl-1,5-bis(trimethylsilyl)-1,4-Pentadiyn-3-ol (4 g, 16.8 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.76 g, 20 mmol) を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。塩化メチレン (50 mL) で希釈し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。水層は塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のピリジン溶液 (6.33 g, 80 mmol) に無水酢酸 (6.13 g, 60 mmol)、DMAP (24.4 mg, 0.20 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。酢酸エチル (80 mL) で希釈し、有機層を水 (80 mL)、2 M 塩酸溶液 (80 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 mL) で順次洗浄した。有機層を合わせ、

硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=10/1 の流分より **1** を 88% (2.0 g) の収率で得た。Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, s), 2.10 (3H, s), 2.65 (2H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 30.4, 63.1, 72.9, 80.0, 168.3; IR (KBr): 3293, 3252, 3006, 1752, 1238  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI  $m/z$ :  $[\text{M}^+]$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$  136.0524; found 136.0522.

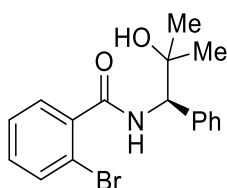
## 第二節 オキサゾリン環 C5 位に置換基を有する ligand の合成



### 2-Bromo-*N*-((1*R*,2*S*)-2-hydroxy-1,2-diphenylethyl)benzamide (**7a**)

市販の **6a** (1.20 g, 5.62 mmol) とトリエチルアミン (1.13 g, 11.2 mmol) の脱水塩化メチレン (20 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にて 2-bromobenzoyl chloride (1.23 g, 5.62 mmol) の脱水塩化メチレン (10 mL) 溶液をゆっくり加えた後、室温に昇温し 12 時間攪拌した。反応混合物に水 (140 mL) を加え、塩化メチレン / メタノール = 8 : 1 (70 mL) で三回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン / ジエチルエーテルで洗浄し、**7a** を 100% (2.22 g) の収率で得た。

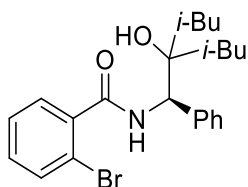
White solid. Mp 215-218 °C;  $[\alpha]_D^{26}$  -12.4 (c 0.47, DMSO);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.77 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 5.2 Hz), 5.15 (1H, t,  $J$  = 9.0 Hz), 5.44 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 6.79 (1H, dd,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz), 7.22-7.36 (8H, m), 7.40-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 8.81 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  58.5, 75.1, 118.8, 126.7, 127.1, 127.2 (2C), 127.3, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 128.3 (2C), 128.4, 130.7, 132.6, 139.1, 140.9, 143.4, 165.7; IR (KBr): 3303, 1645, 1535, 1323, 1027, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$  396.0599; found 396.0598.



**(R)-2-Bromo-N-(2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl)benzamide (7b)**

(R)-1-amino-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol (**6b**) (603 mg, 3.65 mmol) とトリエチルアミン (1.13 g, 10.87 mmol) の脱水塩化メチレン (12 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にて 2-bromobenzoyl chloride (794 mg, 3.62 mmol) の脱水塩化メチレン (3 mL) 溶液をゆっくり加えた後、室温に昇温し 12 時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) を加え、水層を塩化メチレン (30 mL) で三回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 92/8-34/66 の流分より **7b** を 96% (1.22 g) の収率で得た。

White solid. Mp 118-120 °C;  $[\alpha]_D^{26}$  23.2 (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.92 (1H, br-s), 5.02 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.23-7.40 (7H, m), 7.46 (1H, dt,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz), 7.57 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.9, 27.9, 62.0, 72.8, 119.2, 127.5, 127.7, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 129.7, 131.2, 133.4, 137.7, 138.9, 167.0; IR (KBr): 3414, 3352, 1633, 1529, 1463, 1368, 1200, 1154, 742  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$  348.0599; found 348.0599.

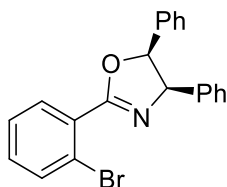


**(R)-2-Bromo-N-(2-hydroxy-2-isobutyl-4-methyl-1-phenylpentyl)benzamide (7c)**

**6c** (1.08 g, crude) とトリエチルアミン (1.03 g, 10.22 mmol) の脱水塩化メチレン (12 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にて 2-bromobenzoyl chloride (748 mg, 3.41 mmol) の脱水塩化メチレン (3 mL) 溶液をゆっくり加えた後、室温に昇温し 12 時間攪拌した。反応混合物に水

(30 mL) を加え、水層を塩化メチレン (30 mL) で三回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 94/6-51/49 の流分より **7c** を 100% (1.47 g, 2 steps) の収率で得た。

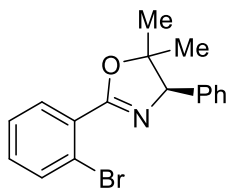
White solid. Mp 98-99 °C;  $[\alpha]^{25}_D$  -2.6 (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.81 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 0.87 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 0.92-0.98 (1H, m), 1.02 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.03 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 1.43-1.48 (2H, m), 1.64-1.89 (4H, m), 5.07 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.23-7.42 (7H, m), 7.46 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd,  $J$  = 7.8, 1.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.7, 24.1, 24.2, 24.2, 25.0, 25.0, 44.2, 46.2, 60.0, 77.7, 119.2, 127.5, 127.6, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 129.8, 131.2, 133.4, 137.8, 139.1, 166.4; IR (KBr): 3403, 3300, 2952, 1631, 1537, 1462, 1153, 1032, 745, 701 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>2</sub> 432.1538; found 432.1538.



**(4R,5S)-2-(2-Bromophenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydrooxazole (8a)**

**7a** (1.52 g, 3.84 mmol) のトルエン(150 mL) 溶液に、(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O (474 mg, 0.384 mmol) を加え、ディーン・スターク装置を用い 48 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム (150 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 5/1 の流分より **8a** を 62% (0.90 g) の収率で得た。

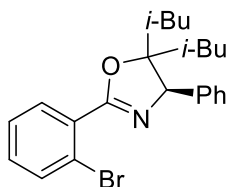
White solid. Mp 97-99 °C;  $[\alpha]^{27}_D$  144.3 (c 0.51, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.78 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 6.05 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 7.00-7.10 (10H, m), 7.34 (1H, dt,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 7.73 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz), 7.95 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  74.8, 85.8, 122.2, 126.7 (2C), 127.1, 127.4, 127.6, 127.8 (2C), 127.8 (2C), 128.0 (2C), 129.5, 131.9, 132.1, 134.3, 136.3, 137.5, 164.4; IR (KBr): 1654, 1463, 1325, 1087, 1023, 952, 733, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrNO 378.0494; found 378.0492.



**(R)-2-(2-Bromophenyl)-5,5-dimethyl-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole (8b)**

**7b** (1.20 g, 3.45 mmol) のキシレン (150 mL) 溶液にテトライソプロピルオルトチタネート (98 mg, 0.345 mmol) を加え、ディーン・スターク装置を用い 17 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム (150 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル= 98/2-82/18 の流分より **8b** を 94% (1.07 g) の収率で得た。

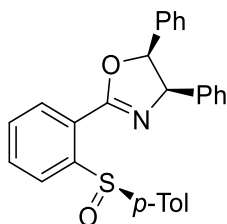
White solid. Mp 84-85 °C;  $[\alpha]^{26}_D$  -10.5 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.98 (3H, s), 1.70 (3H, s), 5.09 (1H, s), 7.27-7.40(7H, m), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.8, 29.1, 78.7, 88.2, 121.9, 127.1, 127.3 (2C), 127.5, 128.3 (2C), 130.4, 131.4, 131.6, 133.9, 138.6, 163.4; IR (KBr): 2974, 2874, 1665, 1465, 1334, 1246, 1086, 1032, 751 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrNO 330.0494; found 330.0493.



**(R)-2-(2-Bromophenyl)-5,5-diisobutyl-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole (8c)**

**7c** (1.40 g, 3.24 mmol) のキシレン (150 mL) 溶液にテトライソプロピルオルトチタネート (92 mg, 0.324 mmol) を加え、ディーン・スターク装置を用い還流させた。27 時間攪拌した後、テトライソプロピルオルトチタネート (92 mg, 0.324 mmol) を加え、24 時間後にさらにテトライソプロピルオルトチタネート (276 mg, 0.972 mmol) を追加した。同温度にて 17 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム (150 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル= 98/2-82/18 の流分より **8c** を 81% (1.09 g) の収率で得た。

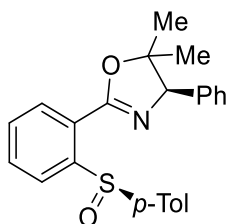
Yellow oil.  $[\alpha]^{25}_D$  27.2 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.71 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.76 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.01-1.20 (8H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 5.03 (1H, s), 7.25-7.39 (7H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 7.6, 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.7, 24.2, 24.3, 24.7, 25.1, 25.1, 44.3, 47.0, 77.5, 92.6, 122.0, 127.2, 127.4, 128.1 (2C), 128.2 (2C), 130.5, 131.4, 131.6, 134.1, 138.7, 163.4; IR (KBr): 2954, 1658, 1465, 1331, 1097, 740, 693 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrNO 414.1433; found 414.1433.



**(4R,5S)- 4,5-Diphenyl -2-(2-((R)-p-tolylsulfinyl)phenyl)-4,5-dihydrooxazole (L10)**

**8a** (1.00 g, 2.64 mmol) のジエチルエーテル (20 mL) 溶液に *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 1.22 mL, 3.17 mmol) を Ar 雰囲気下で -78 °C にてゆっくりと添加し 0.5 時間攪拌した。ついで (1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-menthyl (*R*)-*p*-toluenesulfinate (0.93 g, 3.17 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を滴下し同温度にて 0.5 時間攪拌後、室温に昇温し 4 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (40 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (30 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 3/1 の流分より **L10** を 72% (0.82 g) の収率で得た。

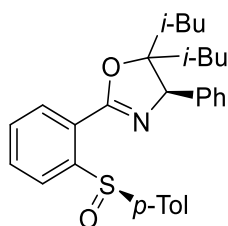
White solid. Mp 80-83 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  225.6 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.30 (3H, s), 5.77 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 5.92 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 6.56-6.58 (2H, m), 6.88-7.05 (10H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 7.84 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.52 (1H, d, *J* = 8.0, 1.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.4, 75.0, 85.1, 124.8, 125.5, 126.3 (2C), 126.9 (2C), 127.0, 127.4 (2C), 127.5, 127.7 (2C), 127.9 (2C), 129.6 (2C), 130.1, 130.4, 132.3, 136.1, 136.9, 140.9, 143.5, 146.8, 162.0 IR (KBr): 3031, 1646, 1452, 1327, 1087, 1027, 962, 811, 732, 696 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z*: [M<sup>+</sup>] calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S 437.1449; found 437.1450.



**(R)- 5,5-Dimethyl-4-phenyl-2-(2-((R)-p-tolylsulfinyl)phenyl)-4,5-dihydrooxazole (L11)**

**8b** (1.05 g, 3.18 mmol) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 1.47 mL, 3.82 mmol) を Ar 雰囲気下で -78 °C にてゆっくりと添加した。同温度にて 0.5 時間攪拌した後、(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-menthyl (*R*)-*p*-toluenesulfinate (1.10 g, 3.82 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) を溶液滴下し同温度で 0.5 時間攪拌後、室温に昇温し 4 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (40 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (30 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / アセトン = 7/1-6.5/1 の流分より **L10** を 67% (0.83 g) の収率で得た。

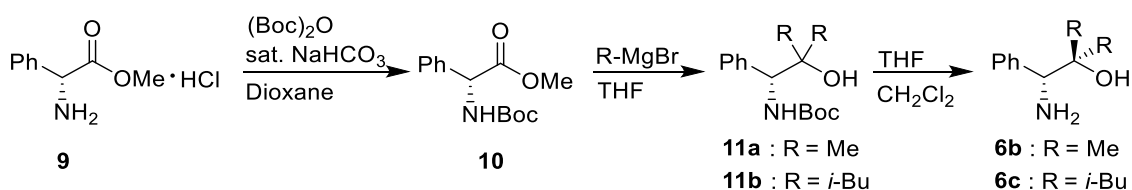
White solid. Mp 96-97 °C;  $[\alpha]^{26}_D$  100.2 (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.86 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.08 (1H, s), 6.87-6.90 (2H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.2-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 7.77 (1H, dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 8.01 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 8.44 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.3, 23.8, 28.7, 79.0, 87.8, 125.4, 125.8, 126.9 (2C), 127.2 (2C), 127.4, 128.0 (2C), 129.5 (2C), 129.7, 130.3, 132.0, 138.1, 140.7, 143.7, 146.3, 160.8; IR (KBr): 3526, 3464, 2981, 2869, 1641, 1456, 1335, 1083, 1017, 746 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI)  $m/z$ : [M<sup>+</sup>] calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S 389.1449; found 389.1449.

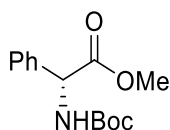


**(R)-5,5-Diisobutyl-4-phenyl-2-((R)-p-tolylsulfinyl)phenyl-4,5-dihydrooxazole (L12)**

**8c** (1.00 g, 2.41 mmol) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 1.12 mL, 2.90 mmol) を Ar 雰囲気下で -78 °C にてゆっくりと添加した。同温度にて 0.5 時間撹拌した後、(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-menthyl (*R*)-*p*-toluenesulfinate (0.85 g, 2.90 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を滴下し再度同温度にて 0.5 時間撹拌後、室温に昇温し 3 時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (40 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (30 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 95/5-60/40 の流分より **L12** を 43% (0.49 g) の収率で得た。

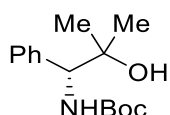
Yellow solid. Mp 102-105 °C;  $[\alpha]^{26}_D$  86.7 (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.68 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 0.75 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 0.90-1.05 (8H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.33 (3H, s), 5.29 (1H, s), 6.78-6.80 (2H, m), 7.06 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.16 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.57 (1H, dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 7.78 (1H, dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz), 7.96 (1H, dd,  $J$  = 7.8, 1.0 Hz), 8.47 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.3, 23.6, 24.0, 24.1, 24.4, 24.8, 24.9, 44.1, 46.8, 77.9, 91.8, 124.9, 125.6, 125.8, 127.0 (2C), 127.2, 127.8 (2C), 127.9 (2C), 129.5 (2C), 130.3, 131.9, 138.1, 140.6, 143.8, 146.4, 160.6; IR (KBr): 2953, 1645, 1460, 1336, 1084, 1031 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI)  $m/z$ : [M<sup>+</sup>] calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>S 473.2389; found 473.2389.





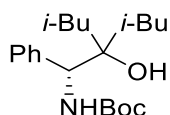
**(R)-tert-Butoxycarbonylaminophenylacetic acid methyl ester (10)**

D-(-)-2-フェニルグリシンメチル塩酸塩 (9) (2.16 g, 10 mmol) の飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) を加えたジオキサン (50 mL) 溶液に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (2.4 mL, 11 mmol) を追加し、室温にて攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) を加え、水層を酢酸エチル (70 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=6/1 の流分より **10** を 96% (2.68 g) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>44</sup>



**tert-Butyl (R)-(2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl)carbamate (11a)**

**10** (1.4 g, 5 mmol) の脱水 THF (20 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にて MeMgBr (15 mL, 15 mmol) を加えた後、室温に昇温し攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を加え、水層を酢酸エチル (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン / ジエチルエーテル = 5/1 で洗浄し **11a** を 99% (1.4 g) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>45</sup>

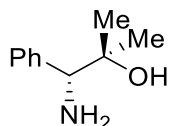


**tert-Butyl (R)-(2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl)carbamate (11b)**

**10** (1.0 g, 4.25 mmol) の脱水 THF (20 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で室温にて LaCl<sub>3</sub>·2LiCl (0.6 M in THF, 21.0 mL, 12.6 mmol) を加えた。同温度で 2 時間攪拌後、<sup>t</sup>BuMgBr (1.0 M in THF, 12.8 mL, 12.8 mmol) を 0 °C にて加え、室温に昇温し 18 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 96/4-68/32 の流分より **11b** を 83% (1.24 g) の収率で得た。

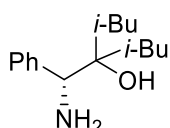
White solid. Mp 112-114 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.3 (c 0.51, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.83 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.86 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.88-0.93 (1H, m), 0.99 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.24-1.78 (15H, m), 4.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.58 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24-7.34 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.8, 24.1, 24.3, 24.9, 25.0 (2C), 28.4 (3C), 44.0, 46.0, 60.6, 77.7, 79.3, 127.3, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 140.0, 155.3; IR

(KBr): 3449, 3411, 2953, 2870, 1670, 1522, 1362, 1254, 1169, 875  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_3$  350.2695; found 350.2695.



**(R)-1-Amino-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol (6b)**

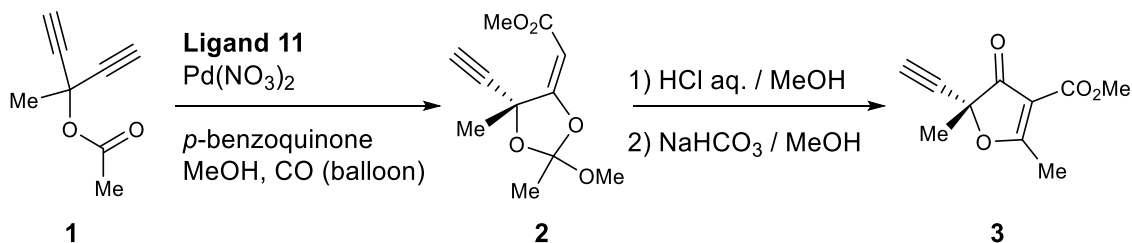
**11a** (1.0 g, 3.76 mmol) の塩化メチレン (6 mL) 溶液に、TFA (6 mL) を 0 °C にて加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレン (40 mL) で希釈し、2M 水酸化ナトリウム溶液 (60 mL) で洗浄した。水層を塩化メチレン (30 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、**6b** を 87% (0.69 g) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>46</sup>

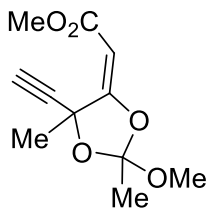


**(R)-4-(Amino(phenyl)methyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol (6c)**

**11b** (1.19 g, 3.41 mmol) の塩化メチレン (6 mL) 溶液に、TFA (6 mL) を 0 °C にて加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレン (40 mL) で希釈し、2M 水酸化ナトリウム溶液 (60 mL) で洗浄した。水層を塩化メチレン (40 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、**6c** (1.08 g, crude) を得た。また単離せず以降の反応に用いた。

第三節 合成したリガンドを用いた環化-カルボニル化反応



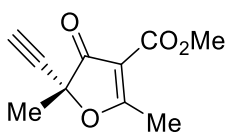


**Methyl (*E*)-2-(5-ethynyl-2-methoxy-2,5-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylidene)acetate (**2**)**

最適条件 (Table 2 の Entry 3)

**1** (68.2 mg, 0.5 mmol) およびパラベンゾキノン (81.8 mg, 0.75 mmol) のメタノール (7 mL) 溶液を一酸化炭素で置換した後、-20 °C に冷却した。この混合物に硝酸パラジウム (5.8 mg, 0.025 mmol) と **L11** (0.0375 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液を攪拌しながら加え、メタノール (1 mL) で二回洗いこみ、同温度にて 94 時間攪拌した。溶媒を塩化メチレン (50 mL) で希釈し、有機層を 2 M 水酸化ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄し、水層を塩化メチレン (25 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 20/1 の流分より **2** を 65% (73.3 mg) の収率で得た。**2** の ee 及び 3 級アルコールの絶対配置は、当研究室で先に報告しているフラノン **3** へ導き決定している。

Colorless oil, mixture of two diastereomers. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) diastereomer A : δ 1.68 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.66 (1H, s), 3.36 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.45 (1H, s); diastereomer B : δ 1.73 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.65 (1H, s), 3.30 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.44 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) diastereomer A : δ 24.7, 27.0, 50.1, 51.1, 73.3, 78.7, 80.8, 90.4, 124.1, 166.0, 168.8; diastereomer B : δ 24.0, 25.5, 49.4, 51.1, 73.2, 77.6, 81.4, 90.5, 124.3, 166.0, 168.2; HRMS-EI: m/z: [M<sup>+</sup>] calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> 226.0841, found 226.0845; IR (KBr) 2346, 2122, 1724, 1660, 1097 cm<sup>-1</sup>; HPLC: Chiralcel OD-H, hexane/EtOH = 200/1, flow rate = 1.0 mL / min., diastereomer A: tR = 8.6 min. (S), 48.0 min. (R); diastereomer B: tR = 9.2 min. (S), 18.6 min. (R).



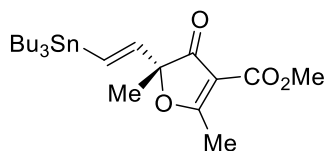
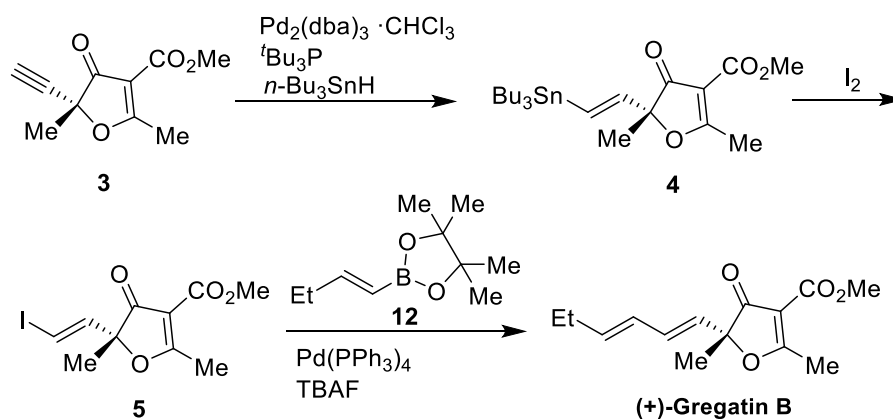
**Methyl (*5R*)-5-ethynyl-2,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**)**

**2** (79.6 mg, 0.352 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、0 °C にて 2M 塩酸水溶液 (3 mL) を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (30 mL) で希釈後、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、水層を塩化メチレン (10 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール (4 mL)、炭酸水素ナトリウム (296 mg, 3.52 mmol) 加えて一晩攪拌させた。塩化メチレン (20 mL) で希釈した後、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、水層を塩化メチレン (10 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=20/1 の流分より **3** を収率 74% 72% ee (50.8 mg, 2 steps) で得た。

White solid . Mp 88-90 °C;  $[\alpha]_D^{20} +85.9$  (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>) (96% ee); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.71 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.66 (1H, s), 3.85 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.9, 23.9, 51.8, 76.1, 77.5, 82.8, 106.2, 162.8, 193.7, 196.1; HRMS-EI m/z : [M<sup>+</sup>] calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> 194.0579; found 194.0577; IR (KBr): 3250, 2979, 2945, 2884, 2123, 1712, 1590 cm<sup>-1</sup>; HPLC: Chiralcel OD-H, hexane/IPA = 15/1, flow rate = 0.5 mL / min., tR = 23.2 min. (R), 26.5 min. (S). The optical purity of **3** (229.0 mg, 72% ee) was enriched by recrystallization from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / hexane (148.0 mg, 65% yield, 96% ee).

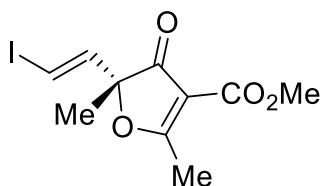
## 第五節 (+)-Gregatin B の合成



### Methyl (*E*)-(*5R*)-2,5-dimethyl-4-oxo-5-(2-(tributylstannyl)vinyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**4**)

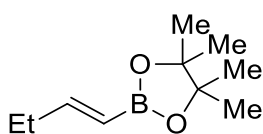
Ar 置換した Pd(dba)<sub>2</sub> (6.0 mg, 0.01 mol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に <sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>P (25.7  $\mu$ L, 1.0 M in toluene, 0.026 mmol) を滴下し、室温にて 10 分間攪拌した。これに (**R**)-**3** (100 mg, 0.51 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液を加え、0 °C に冷却した。この混合物に Bu<sub>3</sub>SnH (224.9 mg, 0.77 mmol) の塩化メチレン (4 mL) 溶液を 0 °C にて攪拌しながら 15 分かけてゆっくり滴下した。2 時間後、溶媒を減圧留去した。残渣を 10% w/w 無水炭酸カリウムを含むシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=70/1-5/1 の流分より **4** を 82% (204.7 mg) の収率で得た。

Colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} +88.3$  (c 0.65,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  0.80-0.98 (15H, m), 1.24-1.52 (12H, m), 1.52 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.90 (1H, d,  $^2J_{\text{Sn-H}} = 59.6$  Hz,  $J = 19.0$  Hz), 6.35 (1H, d,  $^3J_{\text{Sn-H}} = 61.0$  Hz,  $J = 19.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.5, 13.7, 17.9, 22.2, 27.2, 28.9, 51.6, 93.2, 106.6, 131.1, 141.4, 163.5, 195.6, 197.7. ; HRMS-ESI<sup>+</sup>:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Sn}$ : 487.1870; found: 487.1871. ; IR (KBr): 2949, 2902, 2864, 2841, 1711, 1590, 1202  $\text{cm}^{-1}$ .



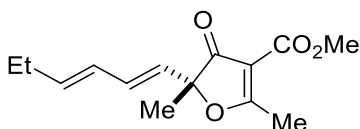
**Methyl (E)-(5R)-5-(2-iodovinyl)-2,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (5)**

0 °C に冷却した (**R**)-**4** (285.2 mg, 0.588 mmol) の脱水 THF (2 mL) 溶液に、 $\text{I}_2$  (164 mg, 0.647 mmol) の脱水 THF (2 mL) 溶液を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、10% チオ硫酸ナトリウム (20 mL) で洗浄した。水層は酢酸エチル (20 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した後、溶媒を減圧留去した。残渣を 10% w/w 無水炭酸カリウムを含むシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=4/1 の流分より (**R**)-**5** を収率 93% (176 mg) で得た。White solid. Mp 136-138 °C;  $[\alpha]_D^{19} +107.0$  (c 0.70,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  1.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz). ;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.9, 22.1, 51.7, 79.7, 92.6, 106.9, 140.3, 162.9, 195.7, 196.0. ; HRMS-EI  $m/z$ :  $[\text{M}^+]$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{I}$  321.9702; found 321.9704. ; IR (KBr): 1709, 1577, 1226, 1201, 1135, 954  $\text{cm}^{-1}$ .



**2-(1E)-1-Buten-1-yl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (12)**

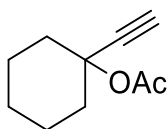
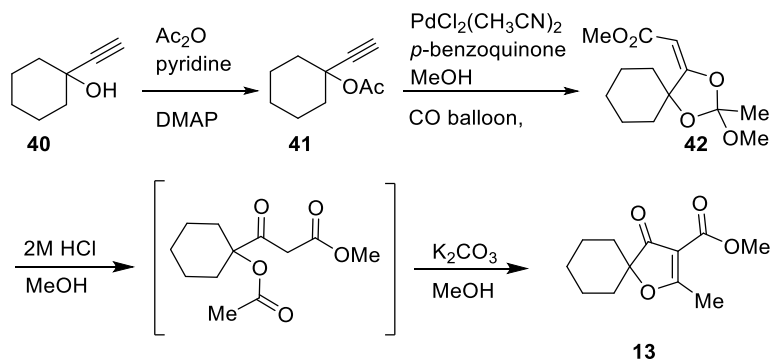
文献の方法に従って、ボレート **12** を 70% の収率得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>10</sup>



**(+)-Gregatin B : Methyl (5R)-5-(1E,3E)-1,3-hexadien-1-yl-4,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-oxo-3-furancarboxylate**

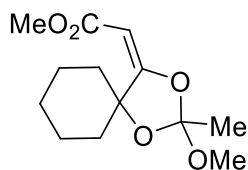
**5** (64.4 mg, 0.2 mmol) とボレート **12** (56.2 mg, 0.309 mmol) および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (23.1 mg, 0.02 mmol) の脱水 THF (4 mL) 溶液に、TBAF (310  $\mu\text{L}$ , 1.0 M in THF, 0.31 mmol) を Ar 雰囲気下で 0 °C にてゆっくり滴下した。ついで 10 °C に昇温し 13 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。水層は酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=4.5/1 の流分より (+)-**Gregatin B** を 80% (40 mg) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>8</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +207.8$  (c 0.56,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 第六節 モデル基質とブタナールとのアルドール反応の検討



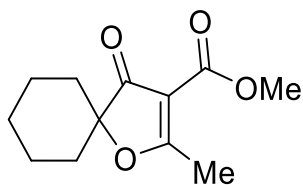
#### Ethynylcyclohexyl acetate (**41**)

1-エチニル-1-シクロヘキサノール **40** (3.8 g, 31 mmol) のピリジン (12 mL) 溶液に、40 °C にて無水酢酸 (9 mL) と 4-ジメチルアミノピリジン (187 mg, 1.53 mmol) を加え 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (80 mL) および水 (15 mL) で希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、次いで 2 M 塩酸水溶液 (50 mL) で洗浄し、水層は酢酸エチル (80 mL) で二回洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=10/1 の流分より **41** を 93% (9.5 g) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>47</sup>



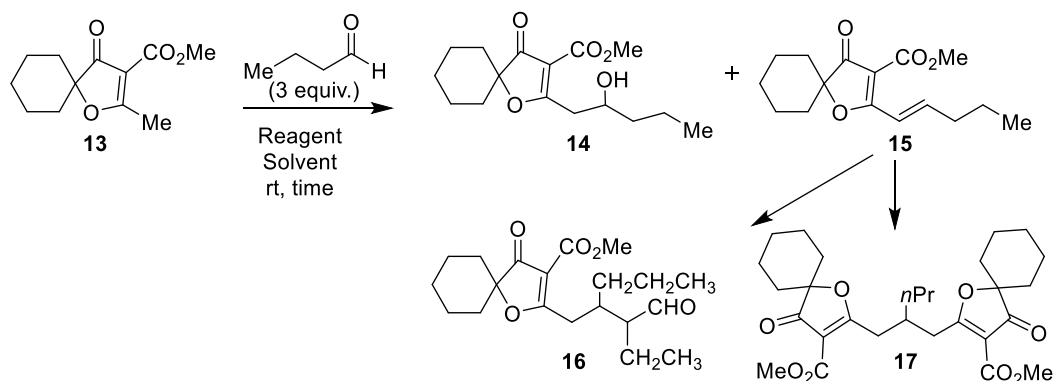
**Methyl (*E*)-2-(2-methoxy-2-methyl-1,3-dioxaspiro[4.5]decan-4-ylidene)acetate (42)**

化合物 **41** (4.75 g, 28.6 mmol) とパラベンゾキノン (3.41 g, 31.4 mmol) のメタノール (130 mL) 溶液を一酸化炭素で置換した後、0 °C にて PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (74 mg, 0.286 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液を加え 24 時間撹拌した。反応混合物を塩化メチレン (500 mL)、水 (150 mL) で希釈し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、水層は塩化メチレン (150 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=20/1 の流分より **42** を 76% (5.6 g) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>11</sup>



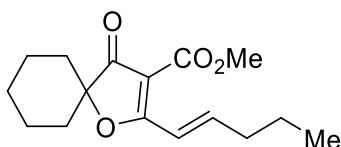
**Methyl 2-methyl-4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (13)**

オルトエステル **42** (5.56 g, 21.7 mmol) のメタノール (70 mL) 溶液に、0 °C にて 2 M 塩酸水溶液 (15 mL) を加え、室温に昇温し 1 時間撹拌した。反応混合物を塩化メチレン (100 mL) で希釈後、飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し、水層を塩化メチレン (50 mL) で二回出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=3/1 の流分より β-ケトエステルを 99% (5.2 g) の収率で得た。β-ケトエステル (1 g, 4.13 mmol) にメタノール (25 mL)、炭酸カリウム (114 mg, 0.82 mmol) 加えて 3 時間撹拌した。塩化メチレン (150 mL) で希釈した後、撹拌しながら飽和食塩水 (100 mL) を加え、水層を塩化メチレン (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=6/1 の流分より **13** を 92% (852 mg) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>11</sup>



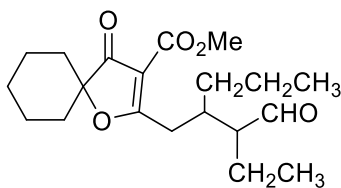
(Table 3, Entry 1, 2)

溶媒 (5.0 mL)中にモデル基質 **13** (100 mg, 0.45 mmol) とブチルアルデヒド (97 mg, 1.35 mmol) を混和し、室温にてピペリジン / 酢酸 = 1 : 5 (0.5 mL) を加え、0.2~23 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (40 mL) で希釈し、水 (40 mL) で二回洗浄した。水層を塩化メチレン (40 mL) で抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=15/1-10/1 の流分より **15**, **16** を得た。



**Methyl (*E*)-4-oxo-2-(pent-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (**15**)**

White solid; Mp 83-85 °C; 15% yield, 19.0 mg (0.068 mmol); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.35-1.82 (12H, m), 2.34 (2H, dq, *J* = 7.2, 1.6 Hz), 3.84 (3H, s), 7.14 (1H, dt, *J* = 15.8, 7.2 Hz), 7.32 (1H, dt, *J* = 15.8, 1.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.9, 21.5, 21.7 (2C), 24.4, 31.9 (2C), 35.5, 51.7, 91.2, 104.4, 119.6, 149.0, 163.9, 185.4, 200.8; IR (KBr): 2935, 2874, 1737, 1700, 1642, 1552, 1433, 1404, 1199, 1062, 981, 940, 822 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z*: [*M*<sup>+</sup>] calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 278.1518; found 278.1517.

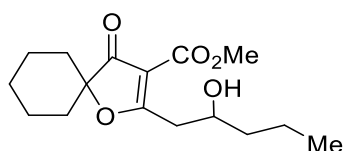


**Methyl 2-(3-formyloctan-4-yl)-4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (**16**)**

Inseparable mixture of diastereomers (ratio = 7:3); colorless oil; 78% yield, 121.0 mg (0.346 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.92 (3H, m), 0.95 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.25-1.83 (17H, m), 2.47 (1H, br-s), 3.05 (0.6H, dd,  $J = 6.4, 5.2$  Hz), 3.10 (1.4H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.83 (3H, s), 9.71 (0.7H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.74 (0.3H, d,  $J = 2.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) major diastereomer:  $\delta$  12.5, 14.1, 18.2, 20.1, 21.4 (2C), 24.2, 31.6 (2C), 33.0, 33.3, 36.3, 51.7, 56.2, 92.2, 107.7, 163.4, 197.2, 200.4, 204.5; minor diastereomer:  $\delta$  12.5, 14.0, 18.3, 20.3, 21.4 (2C), 24.2, 31.8 (2C), 32.6, 33.6, 31.6, 51.7, 56.0, 92.3, 107.7, 163.4, 197.2, 200.3, 204.4; IR (KBr): 2939, 2867, 2712, 1711, 1585, 1443, 1393, 1200, 1111, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}^+]$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$  350.2093; found 350.2092.

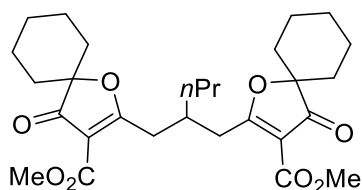
(Table 3, Entry 3, 4)

モデル基質 **13** (45 mg, 0.20 mmol) とブチルアルデヒド (43.3 mg, 0.60 mmol) の溶媒 (1.5 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  から室温にて *tert*-ブトキシカリウム (33.7 mg, 0.30 mmol) または炭酸カリウム (27.6 mg, 0.20 mmol) を加え 0.5~2.0 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム (15 mL) および酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (15 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=4/1-2/1 の流分より **14**, **17** を得た。



**Methyl 2-(2-hydroxypentyl)-4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (14)**

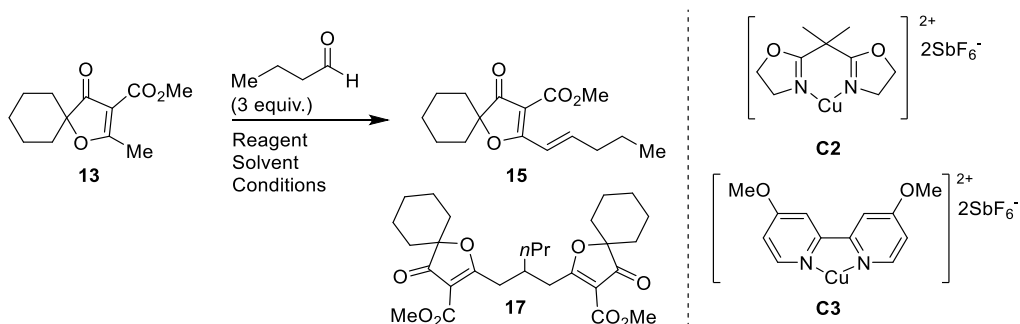
Colorless oil; 48% yield, 28.2 mg (0.095 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.37-1.87 (14H, m), 2.65 (1H, br-s), 3.13-3.23 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.10 (1H, br-s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 18.7, 21.4, 21.4, 24.3, 31.6, 31.7, 38.7, 40.0, 51.9, 69.9, 92.5, 108.2, 164.6, 196.1, 200.1; IR (KBr): 3459, 2935, 2864, 1704, 1579, 1440, 1391, 1202, 1113, 1057  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}^+]$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$  296.1624; found 296.1623.



**Dimethyl 2,2'-(2-propylpropane-1,3-diyl)bis(4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate) (17)**

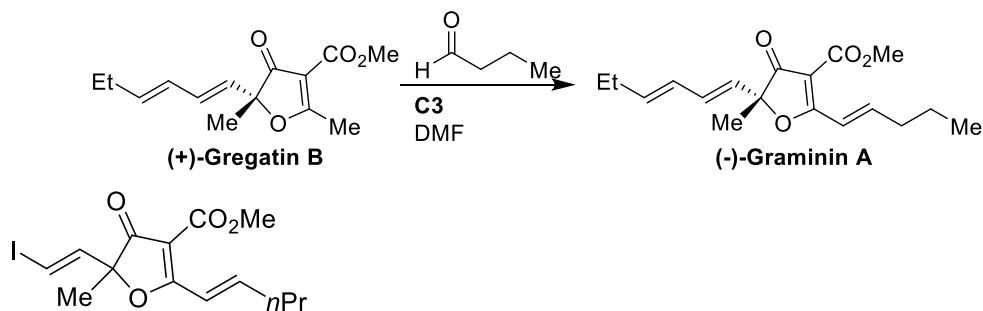
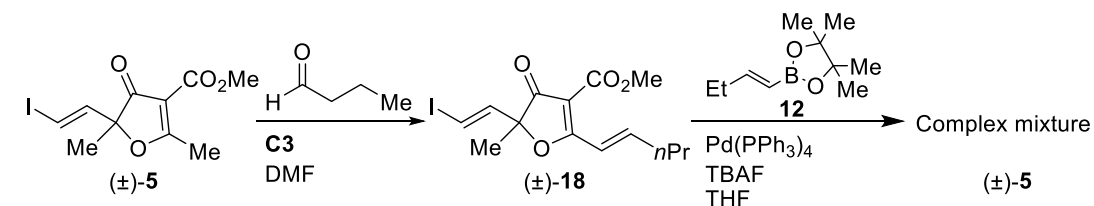
Yellow oil; 70% yield, 35.0 mg (0.07 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.38-1.81 (24H, m), 2.57-2.60 (1H, m), 3.08 (2H, dd,  $J = 14.0, 6.4$  Hz), 3.18 (2H, dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz), 3.82 (6H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.7, 19.4, 21.5, 24.3, 31.7, 34.9, 36.0, 51.6, 92.3, 107.9, 163.4, 196.7, 200.3; IR (KBr): 2934, 2860, 1705, 1583, 1439, 1390, 1198, 1111, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_8$  503.2645; found 503.2644.

## 第七節 銅錯体を用いたブタナールとのビニログスアルドール反応の検討



(Table 4, Entry 1-3): モデル基質 **13** (45 mg, 0.20 mmol)、ブチルアルデヒド (43.3 mg, 0.60 mmol) および DMF を使い、 $(\pm)$ -**18** の合成に従って反応を行い、**15** を 83% (41.7 mg, 0.15 mmol) の収率で得た (Table 4, Entry 3)。

## 第九節 (-)-Graminin A の合成



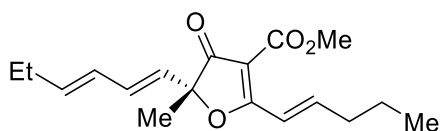
**Methyl 5-((E)-2-iodovinyl)-5-methyl-4-oxo-2-((E)-pent-1-en-1-yl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (18)**

(±)-**5** (25.0 mg, 0.078 mmol) および **C3** (5.8 mg, 0.0078 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に、室温にてブチルアルデヒド (16.8 mg, 0.23 mmol) を加え、40 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) を加え、水層を酢酸エチル (10 mL) で二回抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=25/1-20/1 の流分より (±)-**18** を 75% (21.8 mg) の収率で得た。

Yellow solid. Mp 68-72 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.55 (3H, s), 1.56-1.62 (2H, m), 2.36 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 3.85 (3H, s), 6.58 (2H, m), 7.19 (1H, dt, *J* = 16.0, 6.8 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 16.0, 0.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.8, 21.3, 22.2, 35.6, 51.7, 79.3, 91.7, 103.8, 119.1, 140.9, 150.3, 163.1, 185.4, 196.4; IR (KBr): 2955, 2874, 1704, 1642, 1554, 1446, 1398, 1200, 1059 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z*: [M<sup>+</sup>] calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>4</sub> 376.0172; found 376.0173.

#### (±)-**18** の鈴木-宮浦クロスカップリング

(±)-**18** (20.0 mg, 0.054 mmol)、ボレート **12** (29.5 mg, 0.080 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6.3 mg, 5.4 μmol) の脱水 THF (2.5 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にて TBAF (80 μL, 1.0 M in THF, 0.080 mmol) を滴下し、同温度にて 22 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) で二回抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / アセトン=15/1-5/1 の流分より複雑な混合物として (±)-**5** を 15% (2.0 mg) の収率で得た。



#### (-)-Graminin A

(+)-Gregatin B (37.5 mg, 0.15 mmol) および **C3** (5.6 mg, 0.0075 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、室温にてブチルアルデヒド (16.2 mg, 0.23 mmol) を加え、40 °C に昇温し 17 時間攪拌した。ついで **C3** (5.6 mg, 0.0075 mmol) およびブチルアルデヒド (16.2 mg, 0.23 mmol) の DMF 溶液 (0.5 mL) を再度添加し、46 時間後にさらにブチルアルデヒド (16.2 mg, 0.23 mmol) を追加した。40 °C にて 24 時間攪拌した後、反応混合物をそのままシリカゲルにまぶし、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン / 酢酸エチル=93/3-72/28 の流分よりグラミニン A を 51% (23.1 mg) の収率で得た。

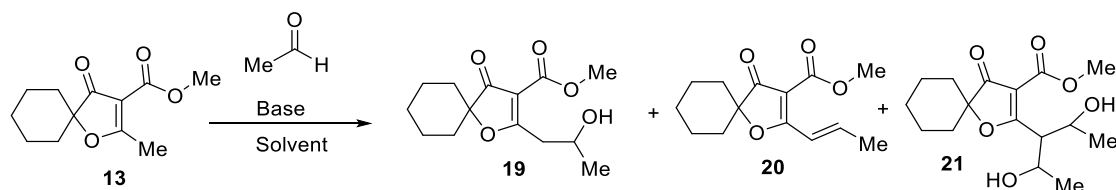
Colorless oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -144.8 (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.00 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.55 (3H, s), 1.59 (2H, sext, *J* = 7.6 Hz), 2.06-2.13 (2H, m), 2.35 (2H, dq, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 3.84 (3H, s), 5.57 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 5.81 (1H, dt, *J* = 15.2, 6.8 Hz), 5.98 (1H, dd, *J* = 15.2, 10.4 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 15.6, 10.4 Hz), 7.19 (1H, dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz), 7.32 (1H, dt, *J* = 15.6, 1.2

Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.3, 13.8, 21.4, 22.5, 25.7, 35.5, 51.6, 90.5, 103.8, 119.4, 126.2, 127.8, 131.6, 139.3, 149.6, 163.5, 185.4, 198.4;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  0.68 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.82 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.12–1.22 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.79–1.89 (4H, m), 3.56 (3H, s), 5.51 (1H, dt,  $J = 15.2$ , 6.4 Hz), 5.57 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 5.83 (1H, dd,  $J = 15.2$ , 10.8 Hz), 6.42 (1H, dd,  $J = 15.2$ , 10.8 Hz), 6.96 (1H, dt,  $J = 16.0$ , 6.8 Hz), 7.59–7.63 (1H, dt,  $J = 16.0$ , 1.6 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  13.4, 13.7, 21.5, 22.5, 25.9, 35.3, 51.1, 90.4, 104.9, 120.0, 127.3, 128.5, 131.7, 138.8, 148.1, 163.8, 185.0, 197.0; IR (KBr): 1711, 1642, 1554, 1397, 1202, 1052, 989  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4$  305.1753; found 305.1726.

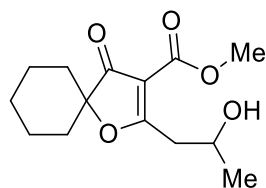
## 第二章 アセトアルデヒドとのビニロガスアルドール反応の検討

### 第一節 アキラル塩基の検討

**Table 6** アキラル塩基を用いたビニロガスアルドール反応

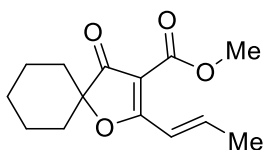


モデル基質 **13** (50 mg, 0.223 mmol) とアセトアルデヒド (29.5 mg, 0.669 mmol) の各種溶媒の溶液 (0.5–1.5 mL) に、Ar 雰囲気下アキラル塩基 (0.2–2.0 equiv.) を加え 20 分～3 日間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (20 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 20/1–5/1 の流分より **19**, **20**, **21** を得た。



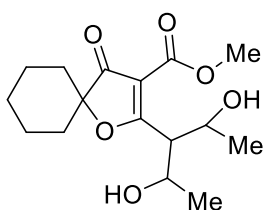
#### Methyl 2-(2-hydroxypropyl)-4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (**19**)

(Table 6, Entry 9): Yellow oil; 73% yield, 43.7 mg (0.16 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.57–1.82 (10H, m), 2.73 (1H, br-s), 3.14–3.24 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.27–4.32 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.4, 23.7, 24.2, 31.6, 31.7, 40.2, 51.9, 66.3, 92.5, 108.2, 164.5, 195.7, 200.1; IR (KBr): 3435, 2936, 2860, 1709, 1586, 1443  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$   $[\text{M}^+]$ : 268.1311; found 268.1311.



**Methyl (*E*)-4-oxo-2-(prop-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (20)**

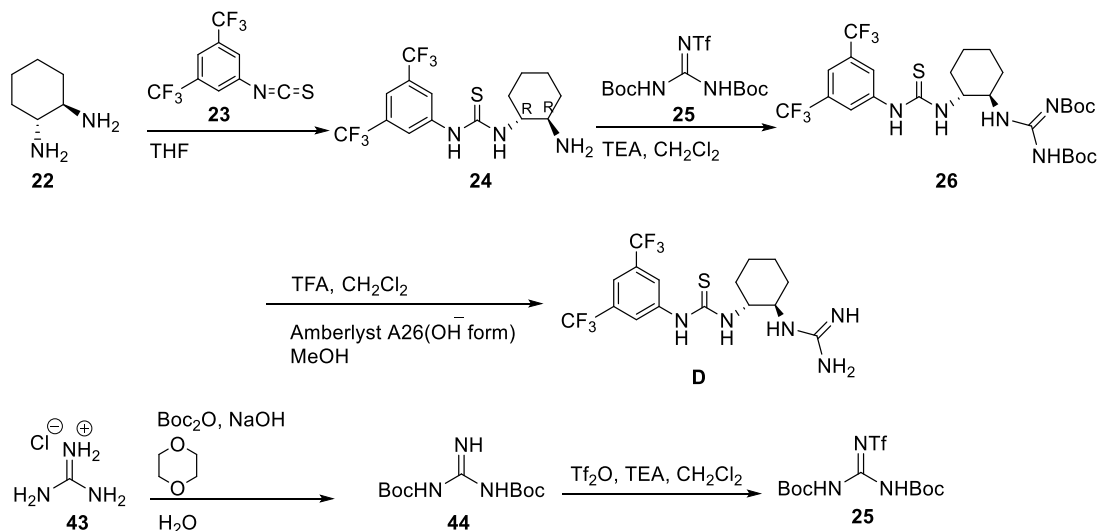
(Table 6, Entry 5): White solid; Mp 95-97 °C; 7% yield, 3.9 mg (0.02 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38-1.82 (10H, m), 2.05 (3H, dd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 6.8$  Hz), 3.85 (3H, s), 7.12-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 15.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 21.6, 24.4, 31.8, 51.6, 91.1, 104.2, 120.9, 144.3, 163.8, 185.2, 200.7; IR (KBr): 2938, 2861, 1705, 1555, 1442, 1404, 1198, 1058  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ]: 250.1205; found 250.1205.

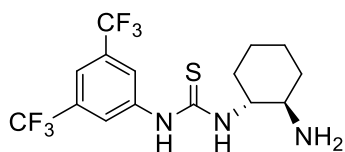


**Methyl 2-(2,4-dihydroxypentan-3-yl)-4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate (21)**

(Table 6, Entry 10): Yellow oil; 26% yield, 18.1 mg (0.06 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.37-1.84 (10H, m), 3.65 (1H, br-s), 3.67 (1H, br-s), 3.86 (3H, s), 3.96 (1H, t), 4.35-4.42 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.36, 21.51, 24.17, 31.37, 51.9, 54.5, 70.1, 92.0, 109.4, 163.8, 195.3, 200.1; IR (KBr): 3435, 2945, 2860, 1709, 1586, 1443  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$  [ $\text{M}^+$ ]: 312.1573; found 312.1573.

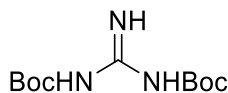
第二節 有機触媒の検討





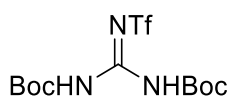
#### 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-thiourea (**24**)

(±)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミン **22** (0.7 g, 6.2 mmol) の脱水 THF (15 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にてイソチオシアネート **23** (1.68 g, 6.2 mmol) の脱水 THF (10 mL) 溶液をゆっくり加え、室温まで昇温し 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム / メタノール=7/1 の流分より **24** を 76% (1.82 g, 4.71 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>33</sup>



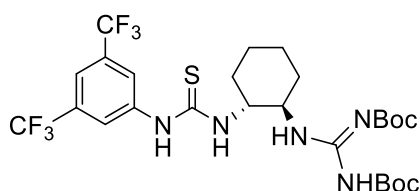
#### *N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-guanidine (**44**)

グアニジン塩酸塩 **43** (2.39 g, 25 mmol) および水酸化ナトリウム (4.0 g, 5 mmol) の 1,4-ジオキサン (50 mL) 溶液に、ジ-*tert*-ブチルピロカーボネート (12.0 g, 55 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水 (25 mL) を加え 0 °C に冷却し、得られた懸濁液をさらに水 (50 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (50 mL) で三回抽出した。有機層を合わせ 10% クエン酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム / メタノール=50/1 の流分より **44** を 47% (3.05 g, 1.2 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>32</sup>



#### *N,N'*-Di-Boc-*N''*-Trifluoromethanesulfonyl-guanidine (**25**)

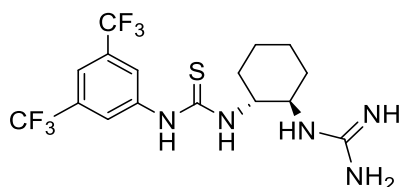
*N,N'*-ジ-Boc-グアニジン **44** (0.52 g, 2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.29 mL) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下-72 °C にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.35 mL, 2.1 mmol) を滴下し、室温に昇温した後 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (20 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム / メタノール=20/1 の流分より **25** を 88% (0.69 g, 1.76 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>32</sup>



**1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-thiourea**

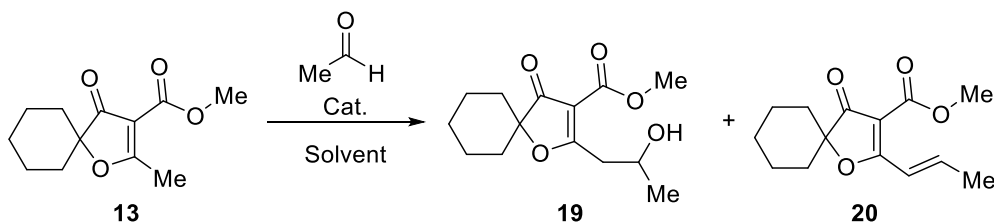
***N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-guanidine (**26**)**

チオ尿素 **24** (0.5 g, 1.3 mmol) と *N,N'*-ジ-Boc-Tf-グアニジン **25** (0.51 g, 1.3 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (132 mg, 1.3 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=10/1 の流分より **26** を 79% (0.34 g, 0.54 mmol) の収率で得た。また単離せず以降の反応に用いた。



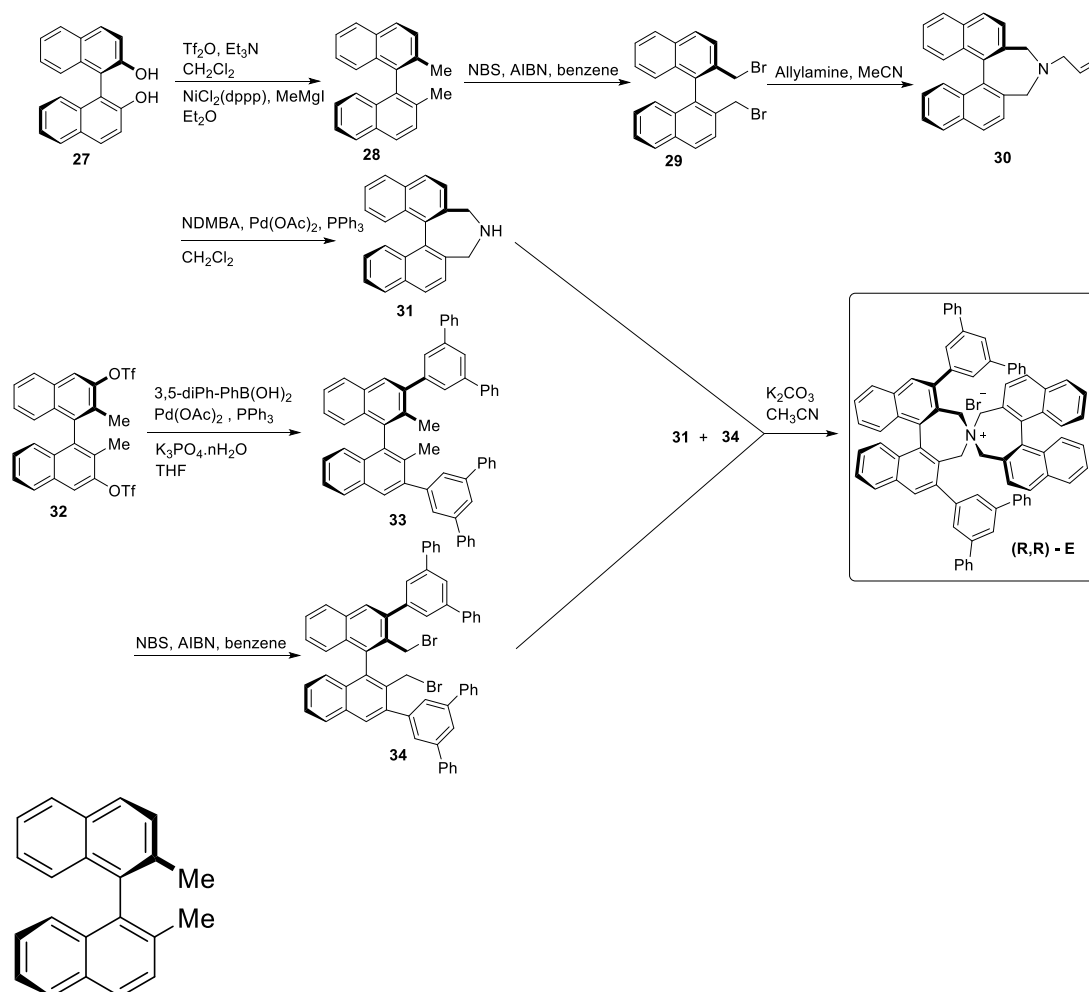
***N*-[(1R,2R)-2-[(Aminoiminomethyl)amino]cyclohexyl]-*N'*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-thiourea (**D**)**

**26** (0.45 g, 0.71 mmol) の塩化メチレン / トリフルオロ酢酸 = 1 / 1 (12 mL) 溶液を、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム / メタノール=20/1 の流分よりグアニジン TFA 塩を得た。次にグアニジン TFA 塩 (0.1 g, 0.18 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に Amberlyst A26 (OH<sup>-</sup> form) (1.8 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去しキラルチオ尿素触媒 **D** を 70% (0.21 g, 0.50 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>37</sup>



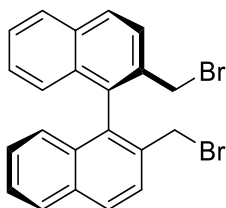
モデル基質 **13** (20 mg, 0.09 mmol) とアセトアルデヒド (39.6 mg, 0.9 mmol) の溶媒 (0.1-1.0 mL) 溶液に、キラル有機触媒 (0.1 equiv.) を加え室温にて 44~96 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をプレパラティブ TLC で精製し、**19** および **20** を得た。

### 第三節 キラルなアンモニウム塩の検討



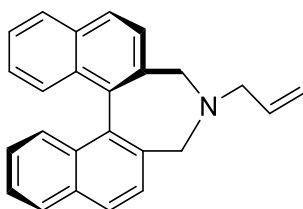
#### (R)-2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthalene (**28**)

(R)-1,1'-bi-2-naphthol **27** (2.87 g, 10 mmol) の塩化メチレン (25 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4.23 mL, 60 mmol) を加え、-78 °C にてトリフルオロメタンスルホン酸 (3.74 mL, 22 mmol) を滴下し加えた後、室温に昇温し 45 分撹拌した。反応混合物をヘキサン (100 mL) で希釈し、1N 塩酸 (100 mL) および飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。水層をヘキサン (100 mL) で二回抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣の脱水ジエチルエーテル (10 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で 0 °C にてジクロロ(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II) (163 mg, 0.3 mmol) およびメチルマグネシウムヨードの 2M ジエチルエーテル (20 mL, 40 mmol) 溶液を加え室温にて 17 時間撹拌した。反応混合物を 1N 塩酸 (100 mL) で洗浄し、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。水層をジエチルエーテル (100 mL) で二回抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=300/1 の流分より **28** を 94% (2.65 g, 9.4 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



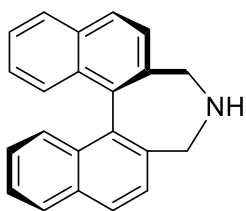
**(R)-2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-binaphthalene (29)**

**28** (1.6 g, 5.7 mmol) のベンゼン (50 mL) 溶液に、NBS (2.23 g, 12.54 mmol) および AIBN (93 mg, 0.57 mmol) を加え 2 時間還流した。反応混合物を水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (100 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンより **29** を 43% (1.70 g, 3.86 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



**(R)-4-Allyl-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (30)**

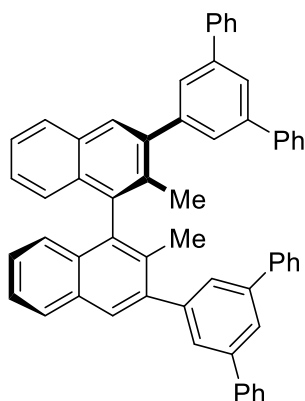
**29** (1.68 mg, 3.8 mmol) のあせとにとり (15 mL) 溶液に、室温にてアリルアミン (0.86 mL, 11.4 mmol) を加え、50 °C に昇温し 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) および塩化メチレン (50 mL) で希釈し、水層を塩化メチレン (50 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し **30** を 20% (1.3 g, 3.88 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



**(R)-4,5-Dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (31)**

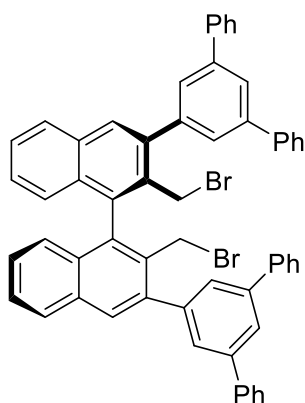
**31** (1.3 g, 3.9 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、1,3-ジメチルバルビツール酸 (1.83 g, 11.7 mmol)、パラジウムアセテート (17.5 mg, 0.078 mmol) およびトリフェニルホスフィン (89.5 mg, 0.34 mmol) を加え、Ar 雰囲気下で 35 °C にて 1 日間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウムおよびベンゼン (40 mL) で希釈し、水層をベンゼン (40 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム/メタノール＝100/1-20/1 より **31** を 62% (708.8 mg, 2.40 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



**(R)-3,3'-Di([1,1':3',1''-terphenyl]-5'-yl)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthalene (33)**

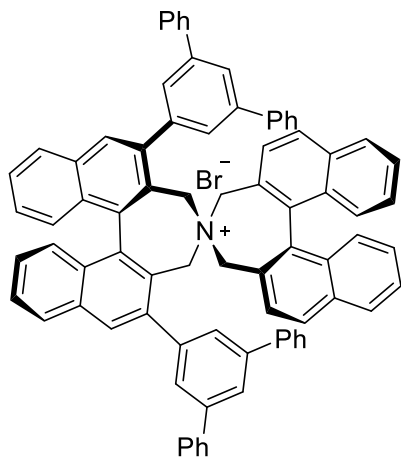
文献記載<sup>39</sup>の方法にて当研究室で合成した **32** (289mg, 0.5mmol) の THF (5 mL) 溶液に、3,5-ジフェニルフェニルボロン酸 (329 mg, 1.2 mmol) 、パラジウムアセテート (5.8 mg, 0.025 mmol) 、トリフェニルホスフィン (29.4 mg, 0.11 mmol) およびリン酸三カリウム水和物 (429 mg, 1.5 mmol) を加え、Ar 雰囲気下で 65 °C にて 22 時間撹拌した。同量のパラジウムアセテートおよびトリフェニルホスフィンの THF (2 mL) 溶液を追加し、さらに 14 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) と酢酸エチル (20 mL) で希釈し分液後、水層を酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / 塩化メチレン＝15/1-3/1 の流分より **33** を 83% (308.2 mg, 0.42 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



**(R)-3,3'-Di([1,1':3',1''-terphenyl]-5'-yl)-2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-binaphthalene (34)**

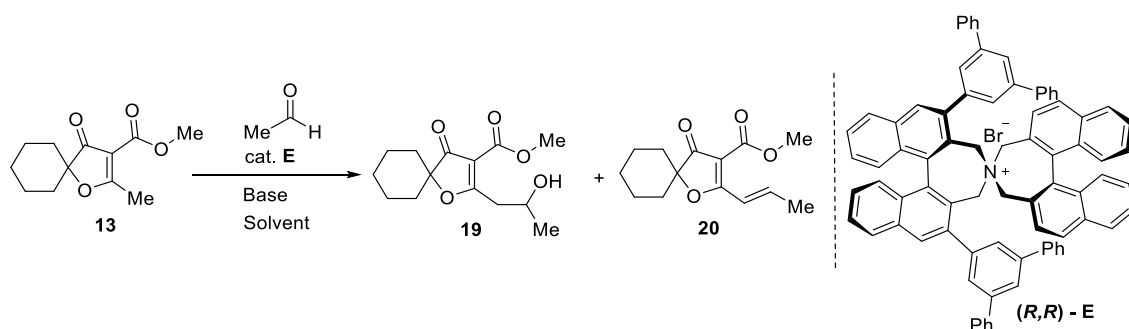
**33** (286 mg, 0.39 mmol) のベンゼン (10 mL) 溶液に、NBS (151.5 mg, 0.85 mmol) および AIBN (6.4 mg, 0.039 mmol) を加え 2 時間還流した。反応混合物を水 (40 mL) および酢酸エチル (40 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (40 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグ

ネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=30/1-5/1 の流分より **34** を 100% (378.1 mg, 0.42 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



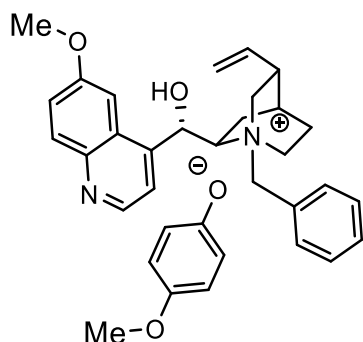
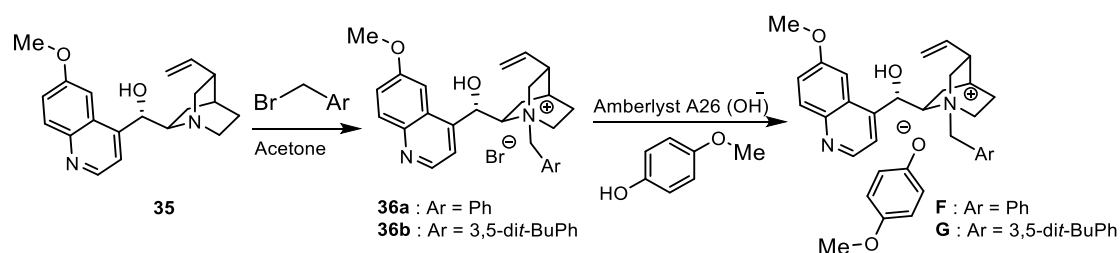
**(11b*R*,11b'*S*)-2,6-Di([1,1':3',1''-terphenyl]-5'-yl)-3,3',5,5'-tetrahydro-4,4'-spirobi[dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin]-4-ium bromide ((*R,R*)-**E**)**

**31** (76.7 mg, 0.26 mmol) と **34** (514 mg, 0.57 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (54 mg, 0.39 mmol) を加え、8 時間還流した。反応混合物を水 (40 mL) および塩化メチレン (40 mL) で希釈し、水層を塩化メチレン (40 mL) で三回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=6/1 の流分より **E** を 42% (120.8 mg, 0.109 mmol) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>39</sup>



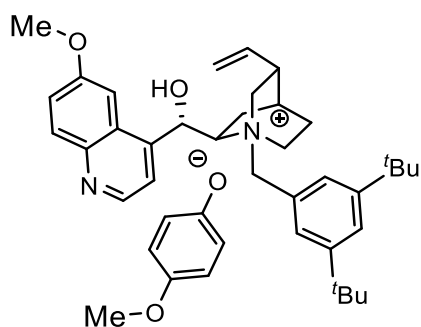
モデル基質 **13** (100 mg, 0.46 mmol)、丸岡触媒 **E** (2 mol %) およびアキラル塩基 (10 mol %) の溶媒 (2.3 mL) 溶液に、-15~0 °C にて 10 分間攪拌後、1% 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mol %) およびアセトアルデヒド (3 eq) を加え、同温度で 18~72 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (20 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=20/1-5/1 の流分より **19** および **20** を得た。

#### 第四節 シンコナルカロイド由来アンモニウム塩の検討



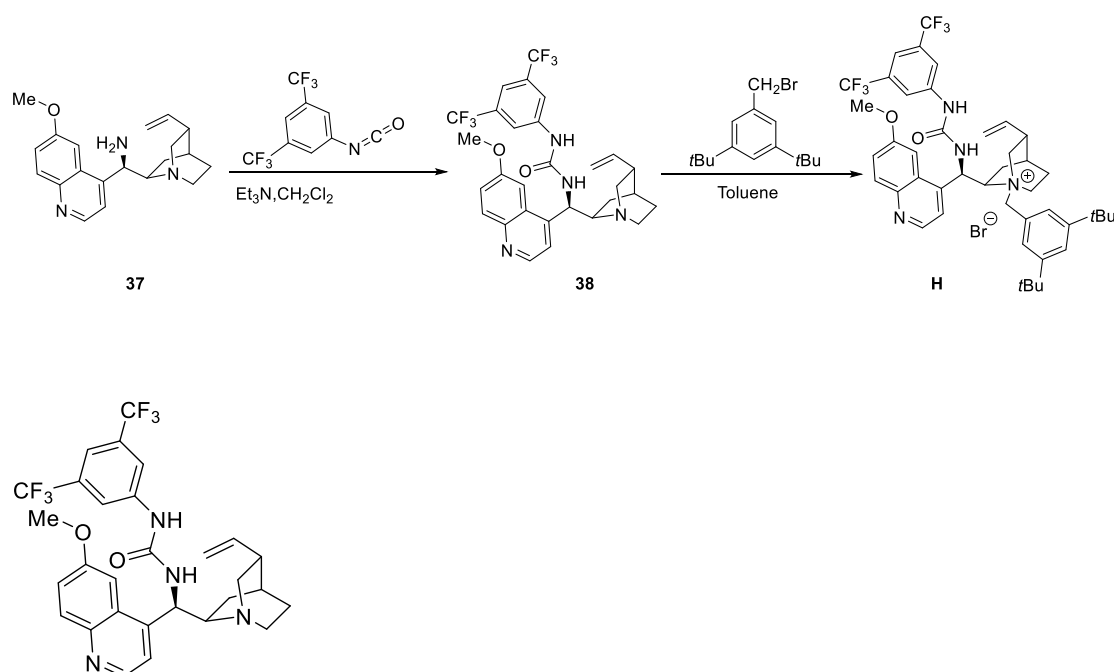
#### (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-1-Benzyl-2-((*S*)-hydroxy(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)-5-vinylquinuclidin-1-ium 4-methoxyphenolate (F)

キニジン **35** (2.0 g, 6.16 mmol) のアセトン溶液 (35 mL) に、ベンジルブロミド (1.21 g, 7.09 mmol) を加え、60°C にて 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧留去し、残渣をジエチルエーテル (40 mL) にて洗浄し、ろ過、乾燥により **36a** を 100% (3.38 g) の収率で得た。**36a** のメタノール (10 mL) 溶液に、Amberlyst A26 (OH<sup>-</sup>) (1 g) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。メタノールで洗浄し、ろ過後、ろ液にパラメトキシフェノール (124 mg, 1.0 mmol) を加え、トルエンとの共沸により減圧留去した。残渣をジエチルエーテル (40 mL) にて洗浄し、ろ過、乾燥により **F** を 100% (3.84 g) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>43</sup>



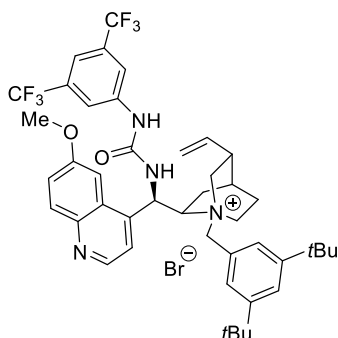
#### (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-1-(3,5-Di-*tert*-butylbenzyl)-2-((*S*)-hydroxy(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)-5-vinylquinuclidin-1-ium 4-methoxyphenolate (G)

キニジン **35** (545.4 mg, 1.68 mmol) のアセトン溶液 (10 mL) に、1-(ブロモメチル)-3,5-ジ-*tert*-ブチルベンゼン (500 mg, 1.76 mmol) を加え、60°C にて 16 時間攪拌した。反応混合液を減圧留去し、残渣をヘキサン/ジエチルエーテル=10 mL/1.5 mL にて洗浄し、ろ過、乾燥により **36b** を 100% (1.05 g) の収率で得た。**36b** (608 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、Amberlyst A26 (OH<sup>-</sup>) (1 g) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。メタノールで洗浄し、ろ過後、ろ液にパラメトキシフェノール (124 mg, 1.0 mmol) を加え、トルエンとの共沸により減圧留去した。残渣をジエチルエーテル (40 mL) にて洗浄し、ろ過、乾燥により **G** を 100% (593 mg) の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>43</sup>



**1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((R)-6-methoxyquinolin-4-yl)-((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methylurea (**38**)**

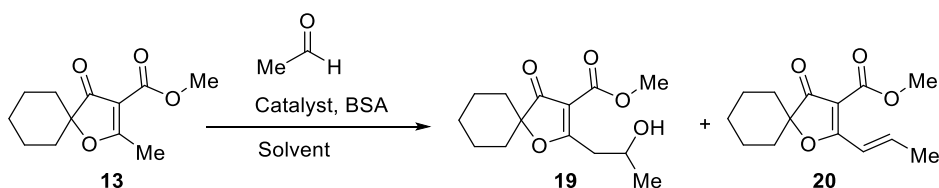
Quinine-9-epiamine **37** (450 mg, 1.39 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (422 mg, 4.17 mmol) および 1-イソシアナート-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.2 equiv.) を加え、Ar 雰囲気下で 0°C にて攪拌した。反応終了後、10% 塩酸溶液 (0.5 mL) を加え、0°C にて 30 分間攪拌した。反応混合液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム/メタノール=5/1 の流分より **38** を 100% の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>48</sup>



**(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*R*)-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ureido)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)-1-(3,5-di-*tert*-butylbenzyl)-5-vinylquinuclidin-1-ium bromide (**H**)**

**38** (350 mg, 0.6 mmol) のトルエン (7 mL) 溶液に、1-(ブロモメチル)-3,5-ジ-*tert*-ブチルベンゼン (0.6 mmol) を加え、60 °C にて攪拌した。反応混合液を超音波バスを用い洗浄後、減圧留去し **H** を 86% の収率で得た。スペクトルデータは、文献記載値と一致した。<sup>49</sup>

**Table 10 (Entries 1-4)** アンモニウム塩を用いたアルドール反応



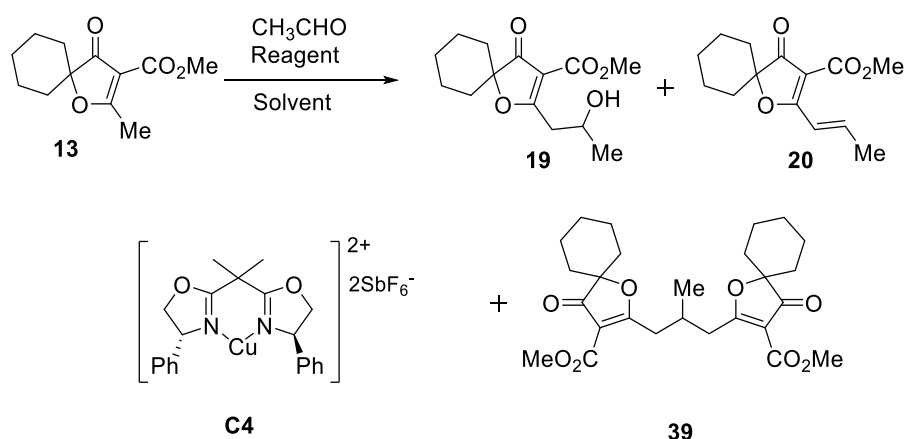
モデル基質 **13** (67.2 mg, 0.3 mmol) および相間移動触媒 **F** または **G** (0.06 mmol) の脱水 THF (2 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下 -78 °C で BSA (305 mg, 1.5 mmol) およびアセトアルデヒド (66.1 mg, 1.5 mmol) を加え 2~4 時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (20 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=20/1-5/1 の流分より **19** および **20** を得た。

**Table 10 (Entry 5)** 相間移動触媒 **H** を用いたアルドール反応

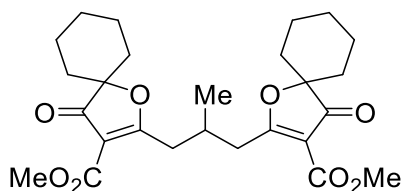
脱水 THF (1.5 mL) 中の NaH (60%, 38 mg, 1 mmol) の懸濁溶液に、室温にて 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH (124.1 mg, 1 mmol) の脱水 THF (3.5 mL) 溶液をゆっくり加え使用前に 30 分間攪拌した。触媒 **H** (0.06 mmol, 20 mol %) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、室温にて新たに THF (0.2 M, 270 μL, 0.054 mmol) 溶液として調製した 4-メトキシフェノキシドナトリウムを加えた。これを同温度にて 1 時間攪拌した後、モデル基質 **13** (67.2 mg, 0.3 mmol) を添加した。反応混合物を -78 °C に冷却し、アセトアルデヒド (1.5 mmol) および BSA (370 μL, 1.5 mmol) を添加し、同温度にて攪拌した。反応終了後、10% 塩酸溶液 (0.5 mL) を加え、0 °C にて 30

分間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (20 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル=20/1-5/1 の流分より **19** および **20** を得た。

## 第五節 銅錯体の検討



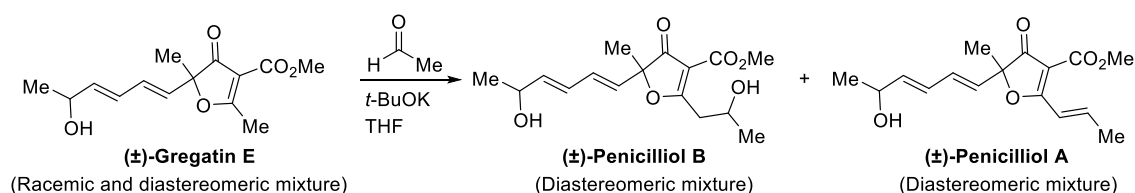
モデル基質 **13** (50 mg, 0.223 mmol) および銅錯体 (10 mol %) 溶液もしくはトルエン (2.0 mL) 溶液に、アセトアルデヒド (5 or 10 equiv.) を加え、室温にて 24 もしくは 48 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) を加え、水層を酢酸エチル (10 mL) で二回抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル=20/1-5/1 の流分より **20** および **39** を得た。



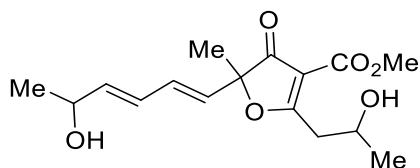
### Dimethyl 2,2'-(2-methylpropane-1,3-diyl)bis(4-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-ene-3-carboxylate)(**39**)

(Table 11, Entry 5): Yellow oil; 50% yield, 52.9 mg (0.11 mmol);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07-1.12(3H, d), 1.58-1.88 (20H, m), 2.65(1H, m), 3.01-3.16(4H, m), 3.85 (6H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6, 21.4, 24.3, 30.7, 31.7, 37.2, 51.7, 92.3, 107.9, 163.5, 196.3, 200.4; IR (KBr): 2937, 2860, 1708, 1587, 1441, 1197, 1109, 1044  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_8$  474.2254; found 474.2255.

## 第六節 ペニシリオール A および B の合成

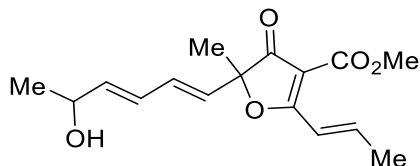


ラセミのジアステレオマー混合物であるグレガチン E (10 mg, 0.038 mmol) とアセトアルデヒド (8.3 mg, 0.19 mmol) の脱水 THF (2 mL) 溶液に、Ar 雰囲気下で -20°C にて *tert*-ブトキシカリウム (12.4 mg, 0.11 mmol) を加え 3.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) および酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (15 mL) で二回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をプレパラート TLC で精製し、ジアステレオマー混合物としてペニシリオール B を 39% (4.60 mg, 0.015 mmol) およびペニシリオール A を 25% (2.78 mg, 0.095 mmol) の収率で得た。



### (±)-Penicilliol B

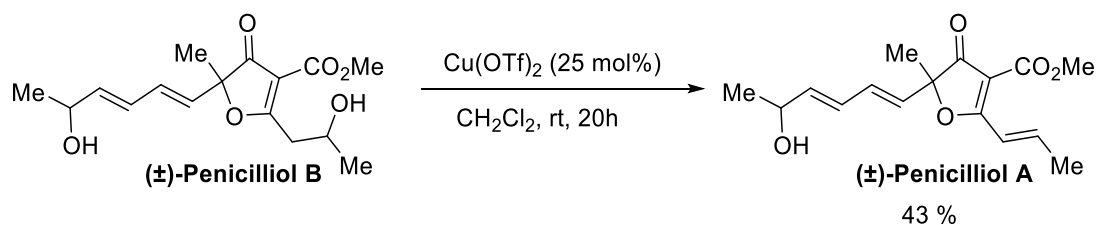
Colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (7H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.36 (3H, dd,  $J = 4.0, 6.4$  Hz), 1.56 (7H, d,  $J = 1.6$  Hz), 3.14-3.27 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.30-4.38 (2H, m), 5.66 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 5.82 (1H, ddd,  $J = 2.8, 6.0, 15.2$  Hz), 6.16 (1H, dd,  $J = 15.2, 10.4$  Hz), 6.29-6.37 (1H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.45, 22.47, 23.198, 23.93, 24.05, 40.198, 40.31, 51.94, 66.31, 66.34, 68.19, 91.44, 91.52, 107.70, 107.81, 127.62, 127.92, 127.94, 127.99, 130.91, 130.94, 140.06, 140.10, 164.08, 164.14, 195.96, 196.05, 197.54, 197.56; HRMS-ESI $^+$ :  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$ : 333.1314 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; found 333.1318.



### (±)-Penicilliol A

Colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.270, 1.273 (9H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.56 (3H, s), 2.071 (3H, dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.317-4.380 (1H, m), 5.691 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 5.812 (1H, dd,  $J = 6.4, 15.6$  Hz), 6.150, 6.152 (1H, dd,  $J = 10.8, 15.6$  Hz), 6.289, 6.283 (1H, dd,  $J = 10.4, 15.2$  Hz), 7.242-

7.184 (1H, m), 7.343 (1H, dd,  $J = 1.6, 15.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.41, 22.53, 22.55, 51.69, 68.27, 90.22, 103.69, 120.73, 127.78, 127.81, 128.98, 129.01, 130.24, 130.30, 139.69, 139.71, 145.01, 163.40, 185.31, 198.06; HRMS-ESI $^+$ :  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ : 315.1208  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found 315.1206.



(±)-ペニシリオール B (4.5 mg, 0.014 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 溶液に、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (1.3 mg, 0.0035 mmol) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧留去した後、残渣をプレパレート TLC で精製し、ジアステレオマー混合物としてペニシリオール A を 43% (1.82 mg, 0.006 mmol) の収率で得た。

## 参考文献

1. K. Kobayashi, T. Ui, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4119-4122.
2. K. Kobayashi, T. Ui, *J. Chem. Soc., Comm.* **1977**, 774-774.
3. J. A. Ballantine, V. Ferrito, C. H. Hassall, V. I. P. Jones, *J. Chem. Soc.* **1969**, 56-61.
4. T. Kimura, T. Takeuchi, Y. Kumamoto-Yonezawa, E. Ohashi, H. Ohmori, C. Masutani, F. Hanaoka, F. Sugawara, H. Yoshida, Y. Mizushina, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1811-1816.
5. H. Anke, H. Schwab, H. Achenbach, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 931-939.
6. H. Anke, I. Casser, M. Schrage, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1988**, *17*, 1681-1684.
7. N. G. Clempo, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 589-592.
8. H. Burghart-Stoll, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *21*, 3978-4017.
9. A. Takaiwa, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 1721-1722.
10. H. Burghart-Stoll, R. Brückner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2730-2733.
11. K. Kato, H. Nouchi, K. Ishikura, S. Takaishi, S. Motodate, H. Tanaka, K. Okudaira, T. Mochida, R. Nishigaki, K. Shigenobu, H. Akita, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2545-2554.
12. K. Kato, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6587-6590.
13. T. Kusakabe, Y. Kawai, K. Kato, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5102-5105.
14. F. Weber, R. Brückner, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6428-6431.
15. H. Tang, Q. Zhang, Y. Gao, A. Zhang, J. Gao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2185-2190.
16. W. Wang, A. Li, B. Yan, S. Niu, J. Tang, X. Li, X. Du, G. Challis, Y. Che, H. Sun, J. Pu, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 149-155.
17. J. Tang, L. Kong, W. Zu, K. Hu, X. Li, B. Yan, W. Wang, H. Sun, Y. Li, P. Puno, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 771-775.
18. C. Almeida, N. Aouad, J. Martí'n, I. Pe'rez-Victoria, V. Gonza'lez-Mene'ndez, G. Platas, M. Cruz, M. Monteiro, N. Pedro, G. Bills, F. Vicente, O. Genilloud, F. Reyes, *J. Antibio.* **2014**, *67*, 421-423.
19. E. Wijeratne, Y. Xu, A. Arnold, A. Gunatilaka, *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 107-111.
20. R. Teponno, S. Noumeur, S. Helaly, S. Huttel, D. Harzallah, M. Stadler, *Molecules*, **2017**, *22*, 1674-1686.
21. K. Kato, R. Teraguchi, S. Yamamura, T. Mochida, H. Akita, T. Peganova, N. Vlogdin, O. Gusev, *Synlett.* **2007**, *4*, 638-642.
22. N. Cichowicz, W. Kaplan, Y. Khomutnyk, B. Bhattarai, Z. Sun, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14341-14348.
23. J. Huang, D. Lebœuf, A. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6307-6317.
24. T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.

25. a) J. Ye, J. Dixon, S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483.  
b) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967-1969.  
c) S. McCooey, S. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367-6370.
26. Y. Zhu, J. Malerich, V. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153-156.
27. A. Hamza, G. Schubert, S. Tibor, P. I, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151-13160.
28. S. Sakamoto, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6374-6377.
29. Y. Yang, K. Zheng, J. Zhao, J. Shi, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5382-5384.
30. J. Luo, H. Wang, X. Han *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1861-1864.
31. T. Shubina, M. Freund, S. Schenker, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1485-1498.
32. K. Feichtinger, C. Zapf, H. Sings, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3804-3805.
33. F. Yu, Z. Jin, H. Huang, T. Ye, X. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4767-4774.
34. T. Baker, M. Tomioka, M. Goodman, *Org. Syn. Coll.* **2004**, 10, 266.
35. N. Martin, J. Woodward, M. Winter, M. Marletta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1758-1762.
36. S. Ley, A. Massi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 3645-3654.
37. M. Benjamin et al. *PCT Int. Appl.* **2016**, 2016128924.
38. T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.
39. T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5139-5151.
40. S. Sengupta, M. Leite, D. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4066-4068.
41. T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9685-9694.
42. A. Claraz, S. Oudeyer, V. levacher, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 841-846.
43. C. Fiandra, M. Moccia, V. Cerullia, F. Adamo, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1697-1700.
44. P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371-2374.
45. S. Bull, S. Davies, G. Stephen, S. Jones, H. Sangane, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 4, 387-398.
46. A. Ortiz, R. Sabala, E. Sansinenea, S. Bernes, *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 456-461.
47. R. J. Kolt, D. Griller, D. D. M. Wayner *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7539-7540.
48. S. Pozo, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15308-15311.
49. B. Wang, T. Xu, L. Zhu, Y. Lan, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1266-1271.

本研究の内容は、対象論文として以下の論文に掲載されている。

【対象論文】

Y. Ito, T. Kusakabe, Y. Daulat Dhage, K. Takahashi, K. Sakata, H. Sasai, K. Kato:  
Total Synthesis of (-)-Graminin A Based on Asymmetric Cyclization Carbonylation of Propargyl  
Acetate. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 16268-16277. (DOI:10.1021/acs.joc.9b02886)