

分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する
天然由来生物活性物質の全合成研究

東京理科大学大学院

薬学研究科 薬科学専攻

菅^{すが}田^た 隼^{はや}斗^と

目次

略語表	3
序論	9
第一章 Hirsutellone 類の新規異性体の生成機構の解明	
第一節 Hirsutellone 類の新規異性体の合成	25
第二節 不斉回帰型反応プロセスの発見	29
第三節 不斉回帰型反応プロセス成立機構の考察	39
第二章 GKK1032A ₂ の全合成を目的とした新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応の開発	
第一節 GKK1032A ₂ の全合成研究の経緯	51
第二節 Ullmann 型 C-O カップリング反応に関する研究の経緯	65
第三節 単座配位子を用いた Ullmann 型 C-O カップリング反応の検討	81
第四節 強配位性単座配位子を用いた Ullmann 型 C-O カップリング反応の確立	89
第五節 過剰量の強配位性単座配位子による反応促進効果に関する機構的考察	93
第六節 新規 Ullmann 型 C-O カップリング反応を利用した 13 員環構築の検討	99
第三章 η^6 -アレーン型クロム錯体を用いた芳香族求核置換反応による 13 員環構築法の開発と GKK1032A ₂ の全合成	
第一節 η^6 -アレーン型クロム錯体を利用した 13 員環構造の構築	103
第二節 錯化前駆体の合成と錯体化反応	111
第三節 13 員環化反応前駆体の合成	115
第四節 GKK1032A ₂ の不斉全合成	119

総括	129
実験の部	139
引用文献	205
謝辞	215

略語表

[α]	specific rotation
Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
aq	aqueous
ATR	attenuated total reflection
BHT	2,6-di- <i>t</i> -butyl- <i>p</i> -cresol
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
bp	boiling point
br	broad (spectral)
Bu, <i>n</i> -Bu	normal (primary) butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>ca.</i>	<i>circa</i>
calcd	calculated
cat	catalytic
COSY	correlation spectroscopy
d	doublet (spectral)
δ	chemical shift in parts per million
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane

DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess–Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomer ratio
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
E2	bimolecular elimination
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EI	electron impact
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
h	hour(s)
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
Hz	hertz
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
IMDA	intramolecular Diels–Alder
IR	infrared
<i>J</i>	coupling constant (in NMR spectrometry)
LDA	lithium diisopropylamide
lit.	literature value

L-selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
m	multiplet (spectral)
M	molar (moles per liter)
Me	methyl
MIC	minimum inhibitory concentration
min	minute(s)
mol	mole(s)
MOM	methoxy methyl
mp	melting point
MS	mass spectroscopy; molecular sieves
N	normal (equivalents per liter)
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
NR	no reaction
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PM3	parametric method 3
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
ppm	part(s) per million
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
<i>i</i> -Pr	isopropyl
PTLC	preparative thin-layer chromatography
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

q	quartet (spectral)
quant	quantitative yield
<i>R</i>	<i>rectus</i>
R_f	retention factor (in chromatography)
Rochelle salt	potassium sodium tartrate
ROESY	rotating frame Overhauser effect spectroscopy
rt	room temperature
s	singlet (spectral)
<i>S</i>	<i>sinister</i>
SM	starting material
t	triplet (spectral)
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp	temperature
TEMPO	2,2,6,6,-tetramethylpiperidin-1-oxyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
t_R	retention time (in chromatography)
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state
VRE	vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>

Z

zusammen

序論

紀元前の昔から、病気の予防と治療には洋の東西を問わず、天然物(主に薬草)が使用されてきた。大航海時代になると、世界各地の薬草がヨーロッパに持ち込まれるようになり、産業革命によってこれら薬草の有効成分を抽出する技術が開発されるとともに、19世紀における有機化学の進歩と相まって、様々な化合物が単離・構造決定されるようになった。その結果、伝承的な薬理作用が伝えられていた植物から、薬効成分として多くのアルカロイドが見出された。さらに、19世紀も終わりに近い1899年には、初めての合成医薬品としてアスピリンがバイエル社から発売された。これまでに見出された有用な医薬品の多くは、天然由来の生物活性物質の化学構造を基盤として創製されたものであり、化学、薬学、農学、医学等の多くの分野の研究者達は、その探索と実用化に多くの努力を費やしてきた。しかしながら、これら天然由来の生物活性物質の中には、極微量しか入手できないものや、化学的に不安定なものも数多く存在する。その構造についても、分子内に様々な官能基を有していたり、数多くの不斉中心をもつ複雑なものとなっている場合が多く、これらの化合物を実用化しうる段階にまで引き上げるためには、化合物の構造最適化や大量合成を効率的かつ迅速に行う必要がある。このような研究を遂行する際に底力を発揮するのが、筆者が取り組んできた有機合成化学である。

このように、有機合成化学が研究対象とする化合物の中でも、自然現象、生命現象に深い関わりをもつ生物活性物質の合成研究は、特に重要な意義をもっている。植物や昆虫が示す多彩な自然現象を司る化合物を合成し、その生体内での機能を解明することを通じて、我々は自然に対する理解を深めるとともに、疾病に対する治療法や新薬の開発に繋げていくことができる。特に、このような生物活性物質が天然から極微量しか得られない場合には、有機合成化学の力がなければ、創薬に繋がる研究は一切進展しないといても過言ではない。

筆者は薬学研究科薬科学専攻修士課程において、分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する一連の天然由来生物活性物質に興味を持ち、その生体内における標的分子や作用メカニズムを解明することを目的として研究を行ってきた。ここではまず、その歴史的な背景について述べることにする。

分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質については、2001 年に協和発酵工業(株)の研究グループにより、抗腫瘍活性物質 GKK1032 類(**1-3**)¹が真菌 *Penicillium* sp. GKK1032 株から見出されたことに端を発している。²⁻⁸(Figure 0-1, Table 0-1)。

Figure 0-1

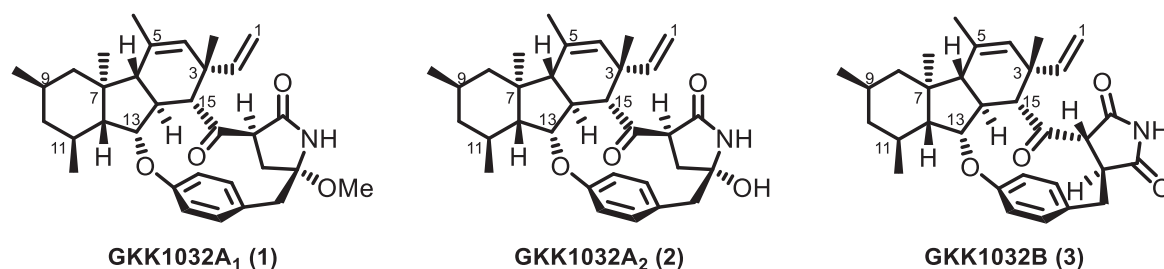
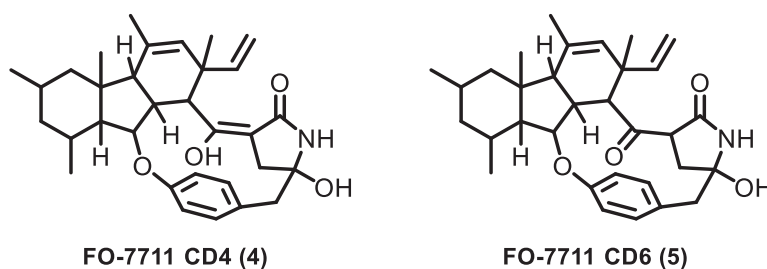


Table 0-1

Compound	antitumor activity against the HeLa S3 IC ₅₀ (μg/mL)
GKK1032A ₁ (1)	16.4
GKK1032A ₂ (2)	9.32
GKK1032B (3)	8.88

その翌年には、抗菌活性物質である FO-7711CD 類(**4, 5**)が北里生命科学研究所の太田らによって見出された²(Figure 0-2)。しかしながら、これらの 2 つの化合物のうち、FO-7711CD6 (**5**)の平面構造が GKK1032A₂ (**2**)と全く同一であったことから、FO-7711CD 類の詳細な構造決定については、未だ報告されないままとなっている⁹。

Figure 0-2



また、2002 年には Wyeth-Ayerst Research 社の He らの研究グループにより、糸状性真菌 *LL-Cyan426* 株の培養液から Pyrrocidine 類(**6, 7**)が見出された³。本化合物は当初、VRE やピペラシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して高い有効性を示す抗菌活性物質として報告された。その後、これらの化合物が他の菌株からも続々と見出されるに至り、ヒト白血病細胞株である HL-60 に対する抗腫瘍活性や^{3b}、抗真菌活性についても詳細に報告されている^{3c,d}。これら Pyrrocidine 類(**6, 7**)は上述の GKK1032 類(**1-3**)とは異なり、デカヒドロフルオレン骨格の A/B 縮環部位が *cis* 配置をとっていることに加えて、13 員環内に α,β -不飽和ラクタム構造を内包していることが特徴として挙げられる(**Figure 0-3, Table 0-2**)。

Figure 0-3

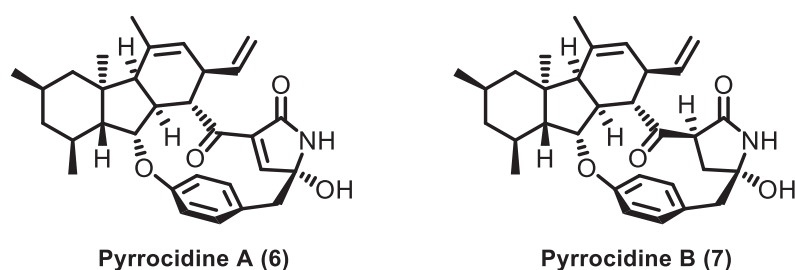


Table 0-2

Test organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	A	B
<i>Staphylococcus aureus</i> (four strains, including two piperacillin-resistant strains)	0.25 - 2	4-8
<i>S. haemolyticus</i> Gc 4546	0.25	8
<i>Enterococcus faecium</i> (three strains)	0.5	4-8
<i>E. faecium</i> (three strains, including two vancomycin-resistant strains)	0.5 - 1	4-8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (two strains)	16-64	32-128
<i>Escherichia coli</i> (two strains)	128	>128
<i>Candida albicans</i>	8	128

さらに、2005 年に伊坂らにより昆虫病原性真菌である *Hirsutella nivea* BCC 2594 株から Hirsutellone 類 (8-12) が単離・構造決定された⁴(Figure 0-4)。本化合物は、結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra に対して、MIC 値 0.78-3.125 $\mu\text{g/mL}$ と強力な抗菌作用を示すことが報告されているが、その一方で KB 細胞や BC 細胞といったヒト由来の腫瘍細胞に対しては極めて弱い阻害活性しか示さないことに加えて、他の類縁化合物の一部に認められているような、抗マラリア活性や抗真菌活性を示さないことも明らかにされており(Table 0-3)、選択毒性という点において極めて優れた化合物であるということが出来る。

Figure 0-4

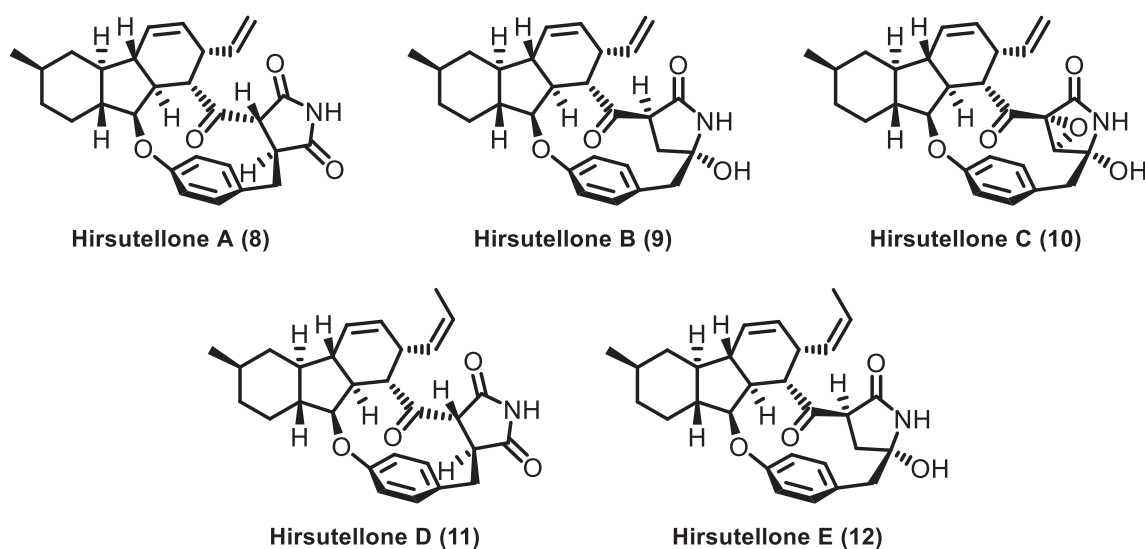


Table 0-3

Compound	untuberculosis (MIC, $\mu\text{g/mL}$) <i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Ra	Cytotoxicity (IC ₅₀ , mg/mL)			
		KB	BC	NCI-H187	Vero
Hirsutellone A (8)	0.78	> 20	> 20	> 20	> 50
Hirsutellone B (9)	0.78	> 20	> 20	6.0	> 50
Hirsutellone C (10)	0.78	4.6	3.2	8.3	12
Hirsutellone D (11)	3.125	> 20	> 20	7.3	not tested

また、2013 年に Heinrich-Heine 大学の Proksch らにより、真菌 *Embellisia eureka* から Embellicine 類 (13,14)が単離された。これらの天然化合物は、ヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K562 およびヒト肺胞基底上皮腺癌細胞株 A549 に対して細胞毒性を示すことが明らかとなっており、これは TNF- α によって活性化された NF- κ B の転写活性の阻害を介して発現しているものと報告されている。特に Embellicine B (14)においては、K562 細胞に対して強い細胞毒性を示すことから、新規抗がん薬のリード化合物として期待されている(Figure 0-5, Table 0-4)。

Figure 0-5

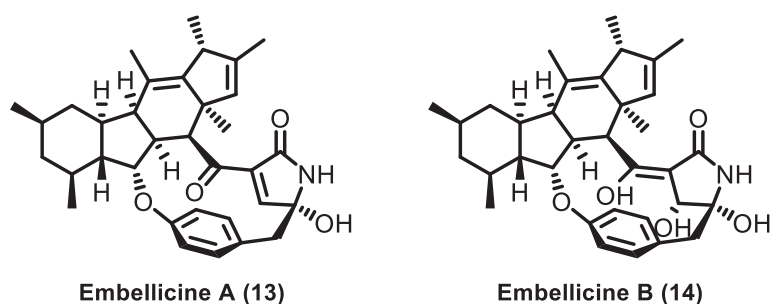
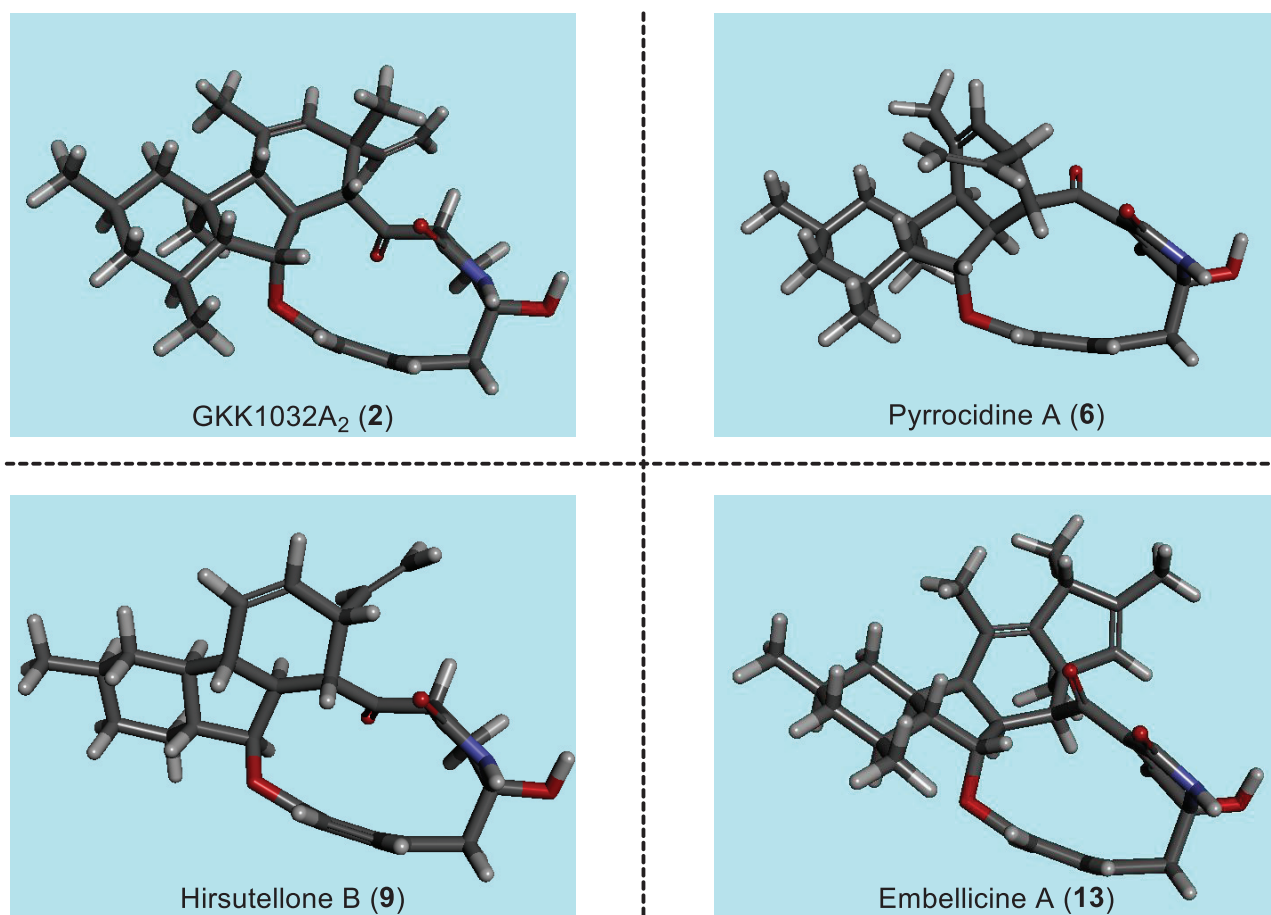


Table 0-4

Compound	IC ₅₀ (μM)
Embellicine A (13)	3.038 ± 0.343
Embellicine B (14)	0.352 ± 0.343

以上に述べた化合物群は、分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有すること以外にも、 α -アシル- γ -ヒドロキシラクタム¹⁰の一部とベンゼン環を内包した 13 員環構造をもつという特徴を有している。さらに、この 13 員環は環内に含まれるベンゼン環が平面構造を維持することが困難である程歪んでいることが明らかとなっている(Figure 0-6)。

Figure 0-6



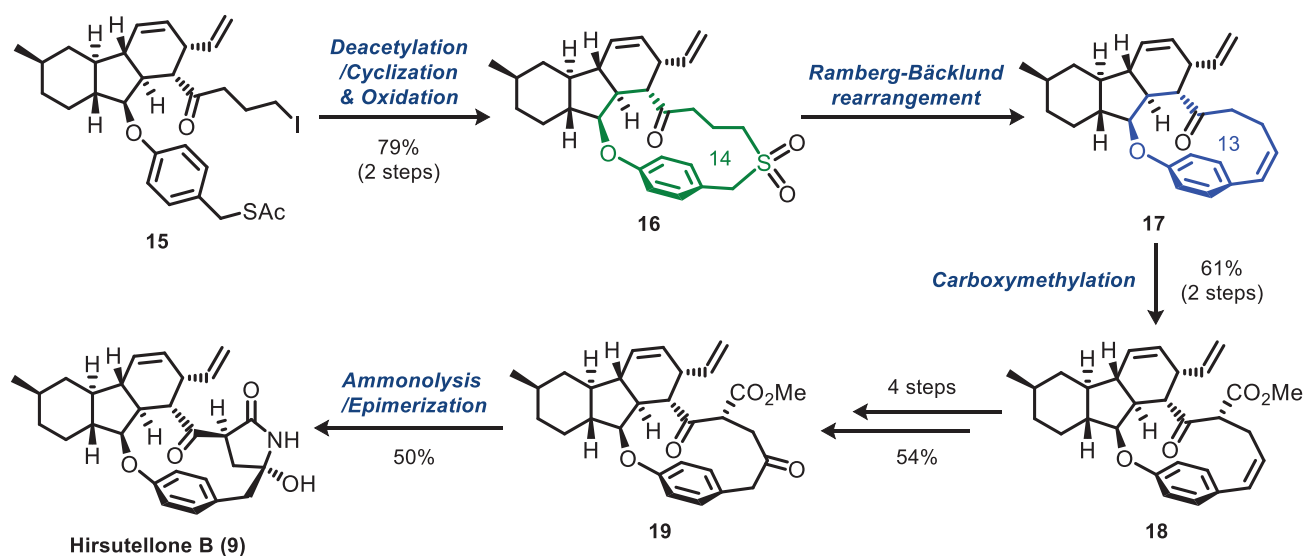
このような特徴的かつ稀な化学構造は、その合成に挑戦しようとする有機化学分野の研究者だけでなく、その生合成経路の解明を目指す生物化学分野の研究者からも注目を集めており、これら双方の分野において活発な研究が続けられている。そこでまず、分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の合成研究の現状について概観する^{9,11-14}。

分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質を合成するにあたって、高度に歪んだ 13 員環構造の構築は極めて困難な問題とされており、これらの化合物群の合成については、これまでに筆者らを含む 3 つの研究グループによって、Hirsutellone B (**9**)の全合成および形式合成が達成されているのみである^{13,14}。

これらの報告について、13 員環構造の構築に焦点をおいて見てみると次のようになる。

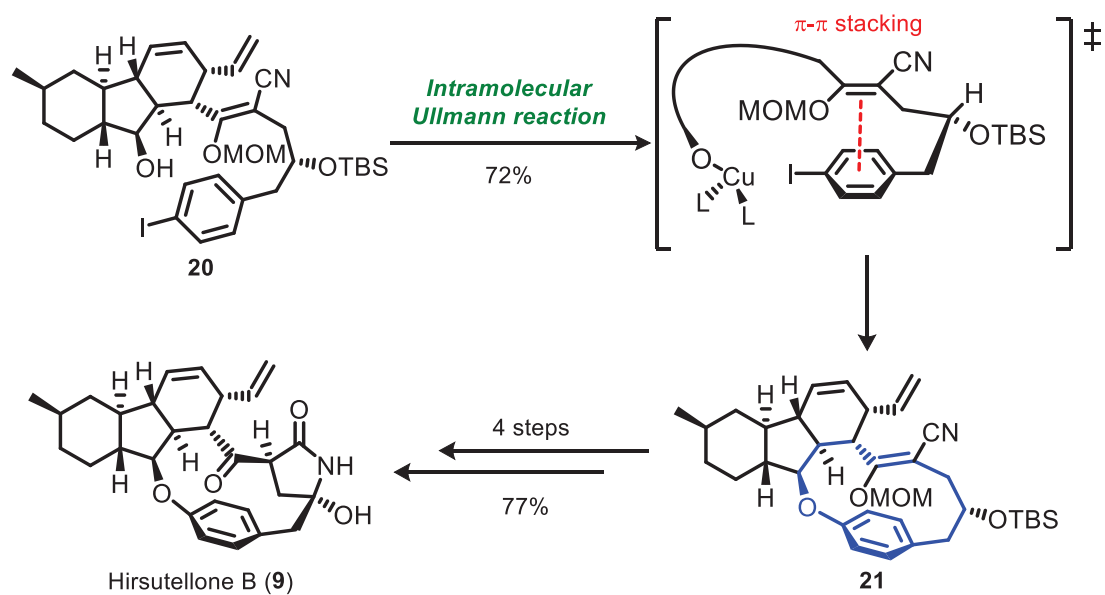
2009 年に Nicolaou らは、次のようなベンジルチオアセテートとアルキルヨード部位を併せ持つ中間体 **15** から、一旦 13 員環よりも歪みの小さな 14 員環構造を構築した後、Ramberg-Bäcklund 転位を用いた環縮小反応を行うことにより、13 員環構造の構築に成功している。さらにここから、1 炭素増炭反応を含む 6 工程の官能基変換を通じて、Hirsutellone B (**9**)の初となる不斉全合成を達成している^{13a,c}(Figure 0-7)。

Figure 0-7



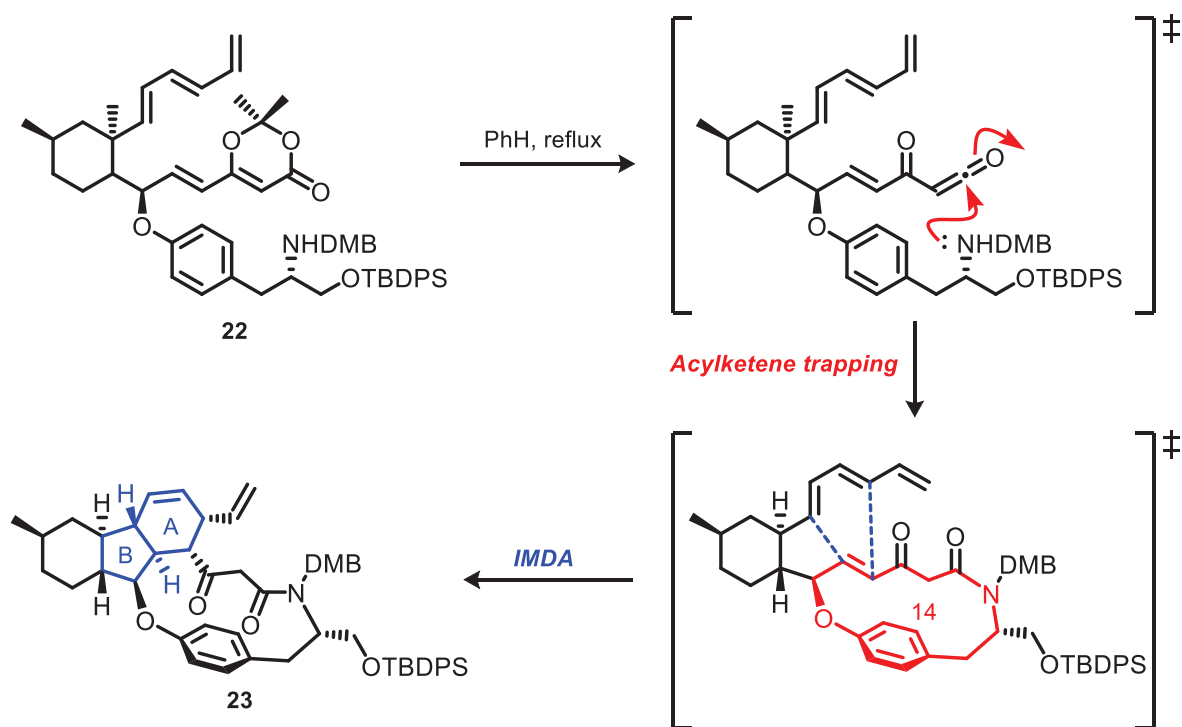
一方、当研究室においては以下に示す脂肪族の第二級アルコールと、アリールヨードを併せ持つ前駆体 **20** に対して、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を行うことにより、高度に歪んだ 13 員環構造を直接的に構築することに初めて成功している。さらにここから 4 工程の官能基変換を通じて、Hirsutellone B(**9**) の不斉全合成を達成している^{13b}(Figure 0-8)。

Figure 0-8



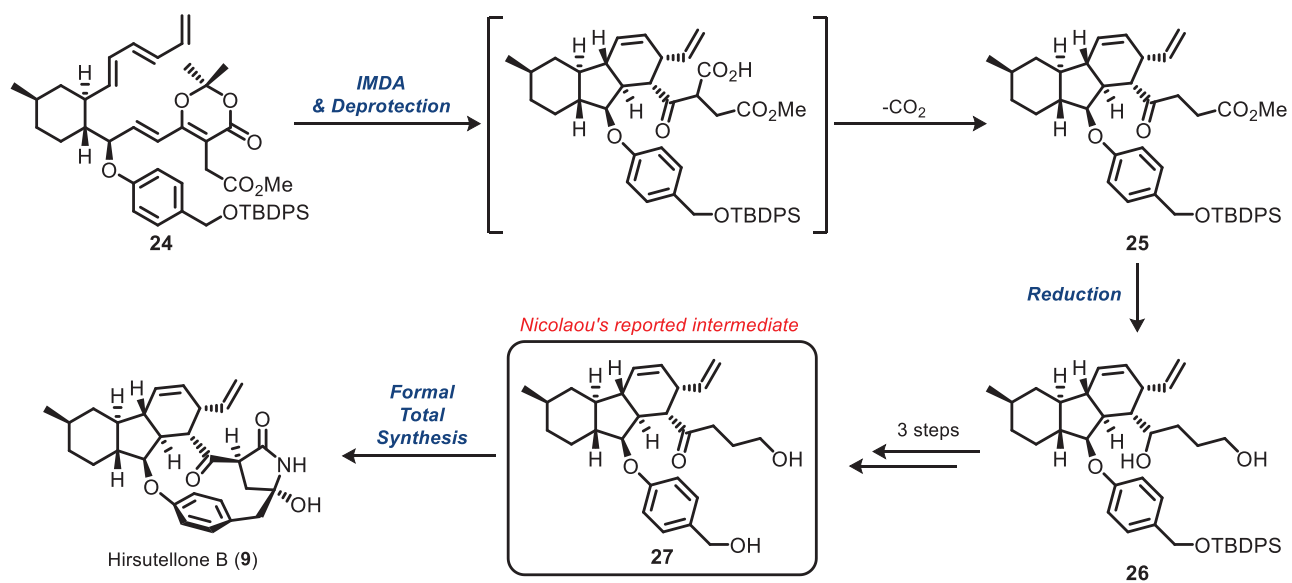
さらに、2013 年に Sorensen らは以下のようなビニルジオキシノン **22** をベンゼン溶媒中加熱還流することにより、14 員環の形成とデカヒドロフルオレン骨格の構築を一举に成立させることのできる極めて効率的な合成法を報告した^{14f}(Figure 0-9)。

Figure 0-9



次いで彼らは、先の環化成績体 **23** を Hirsutellone B(**9**)へと誘導するべく種々検討を行った。しかしながら、上記のような 14 員環構造を形成した後に γ -ヒドロキシラクタム構造を構築することは困難であることが明らかとなった。そこで彼らは、右に示すようなビニルジオキシノン **24** に対して IMDA 反応を行うことにより、デカヒドロフルオレン骨格の構築を行った後、これを Nicolaou らが報告しているジオール **27** に導くことで Hirsutellone B(**9**)の形式全合成を達成している(Figure 0-10)。

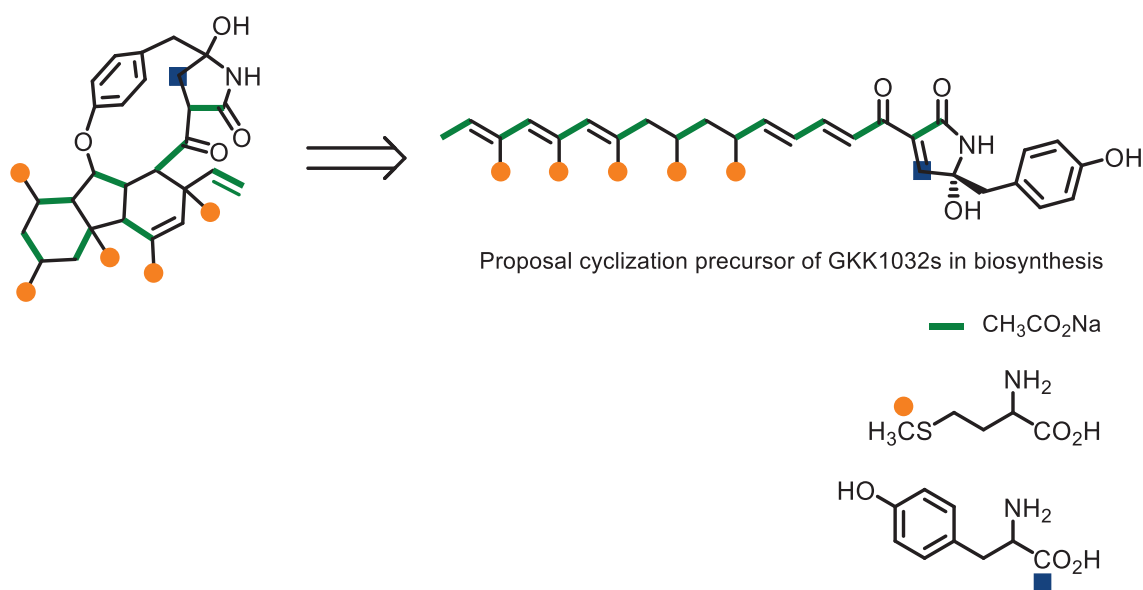
Figure 0-10



一方、分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の生合成に関する研究について、これまでに報告されている知見を概観すると次のようになる。

2003年に及川らは、GKK1032類を産生する真菌 *Penicillium* sp. GKK1032 株に同位体標識された前駆物質を添加する取り込み実験を行い、この実験結果に基づく生合成仮説を報告している^{15,16}。この報告によれば、GKK1032類の3位、5位、7位、9位および11位に存在する5つのメチル基は、アミノ酸であるメチオニンからのメチル基の転位反応によって導入されており、デカヒドロフルオレン骨格を構成するほとんどの炭素原子は、酢酸に由来するものであることが明らかとなった(**Figure 0-11**)。また、フェニルエーテルを構成する部位については、L-チロシンに由来することも確認された。これらの結果から及川らは、GKK1032類の持つ複雑な4環性構造の構築は、下図に示すような直鎖状ポリケチドから生合成の最終段階において行われているものと考えた。

Figure 0-11

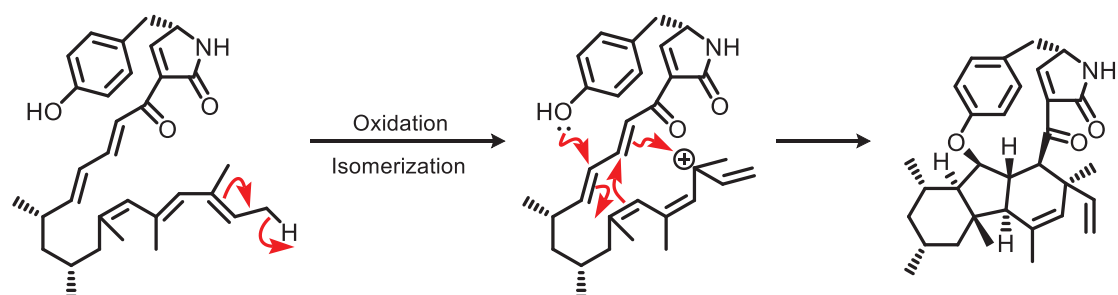


また、及川らはこのようにして合成された前駆体から、高度に歪んだ 13 員環構造を含むデカヒドロフルオレン骨格が構築される経路について、13 員環構造の内部に含まれるフェニルエーテル結合の形成を考慮した上で、次に示す 4 つの可能性を示唆している。

(1) 1 位の脱水素を端緒とする経路

鎖状ポリケチドの 1 位の脱水素反応による共役アリルカチオンの生成を端緒として、炭素骨格形成とフェニルエーテル結合形成が協奏的に進行する経路である(**Figure 0-12**)。この際、4-5 位間の二重結合は *E* 体から *Z* 体へと異性化することが必要となる。

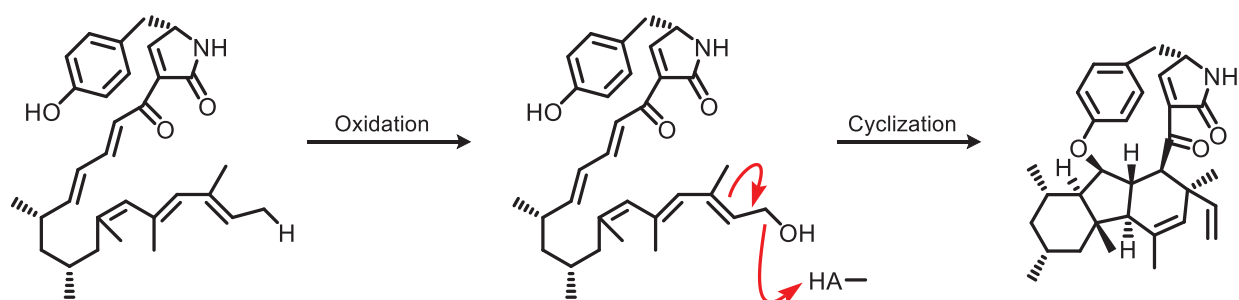
Figure 0-12



(2) 1 位の水酸化を端緒とする経路

1 位の水酸化と、それに続く脱水反応によるアリルカチオンの生成を端緒として、炭素骨格形成とフェニルエーテル結合形成が協奏的に進行する経路である(**Figure 0-13**)。

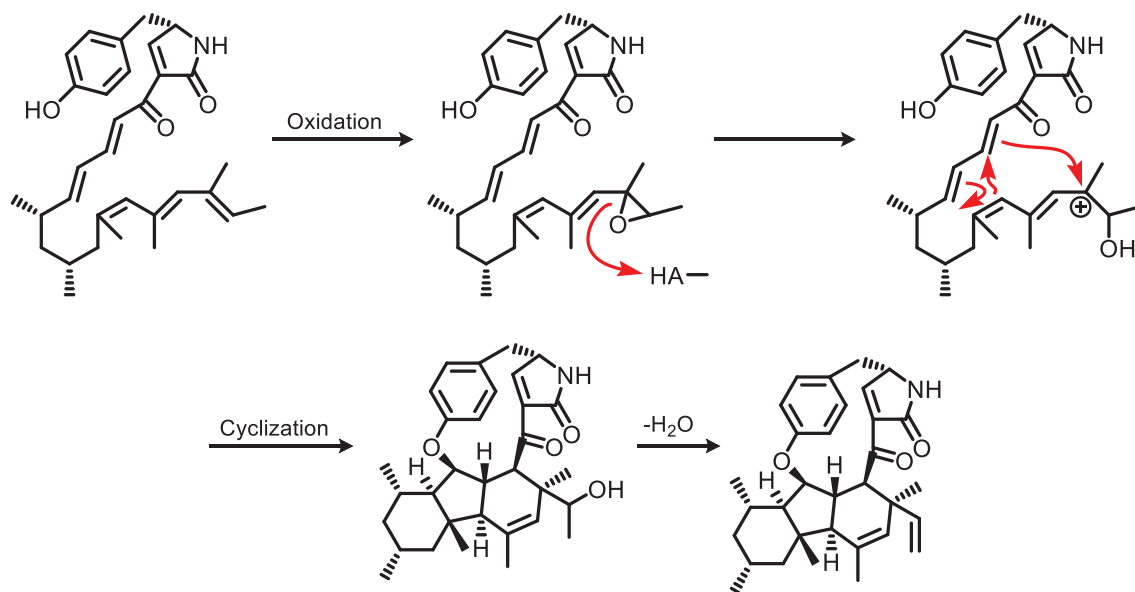
Figure 0-13



(3) 2-3 位間のエポキシ化を端緒とする経路

2-3 位間のエポキシ化とその開環反応を端緒として、炭素骨格形成とフェニルエーテル結合形成が協奏的に進行する経路である (**Figure 0-14**)。最終的には、最初に導入された水酸基の脱水反応が進行することにより、一連の反応が終結する。

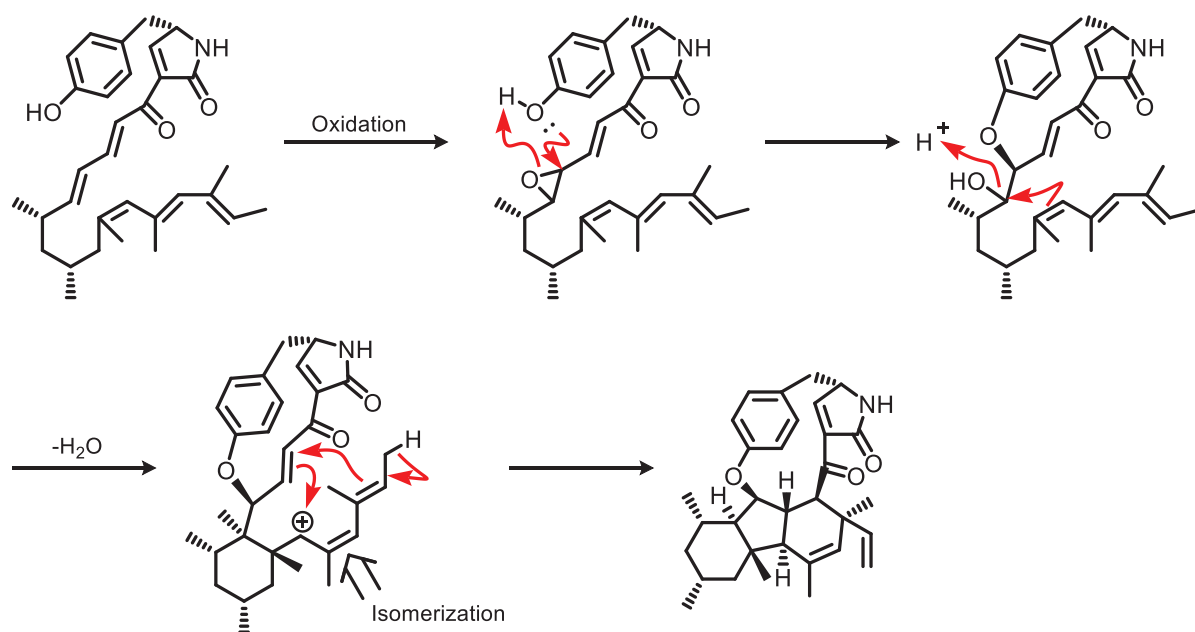
Figure 0-14



(4) 12-13 位間のエポキシ化を端緒とする経路

12-13 位間のエポキシ化とフェノール性水酸基による求核攻撃を端緒として、まずフェニルエーテル結合の形成が進行した後、引き続き炭素骨格の形成が起こる経路である (Figure 0-15)。

Figure 0-15



以上に述べたように、分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の生合成については、GKK1032A₂ (**2**)に関して幾つかの経路が提案されている。一方、他の類縁化合物に関しても、ほぼ同様の生合成経路を辿っているものと推測されるが、各化合物の立体構造には、大小含めて様々な違いが認められており、その生合成経路に内包された曖昧な性質を示しているといえることができる。このような立体構造上の相違点は、デカヒドロフルオレン骨格内に集中して存在していることから、上述したような生合成の最終段階において決定されているものと推測される。このような生合成経路の曖昧さは、これらの化合物を生合成模倣型の合成戦略に従って立体選択的に合成することが困難であることを示している。

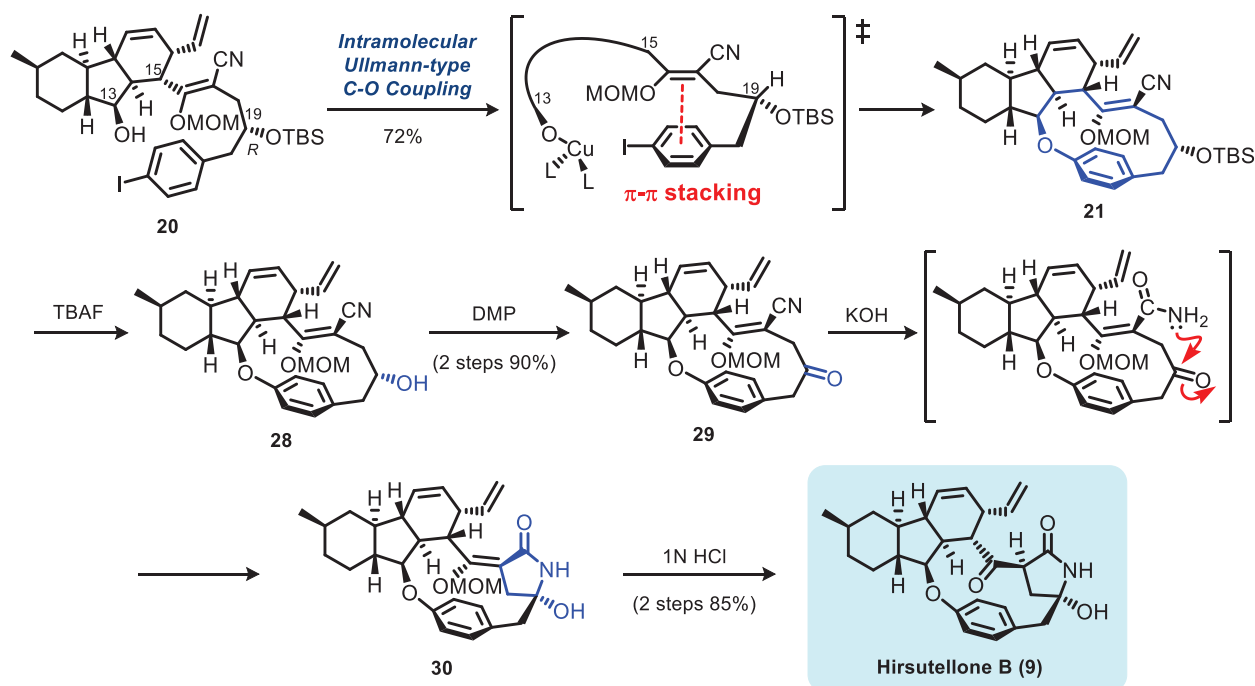
そこで筆者は、これらの化合物群をデカヒドロフルオレン骨格とラクタム環構築のための下部フラグメントとに分割し、両者を合成の終盤で連結した後、高度に歪んだ 13 員環構造を構築する収束型の合成戦略に基づき、効率的かつ立体選択的にこれらの化合物を合成する方法の確立を目指して研究に着手した。以下 3 章に亘り、その詳細について述べる。

第一章 Hirsutellone 類の新規異性体の生成機構の解明

第一節 Hirsutellone 類の新規異性体の合成

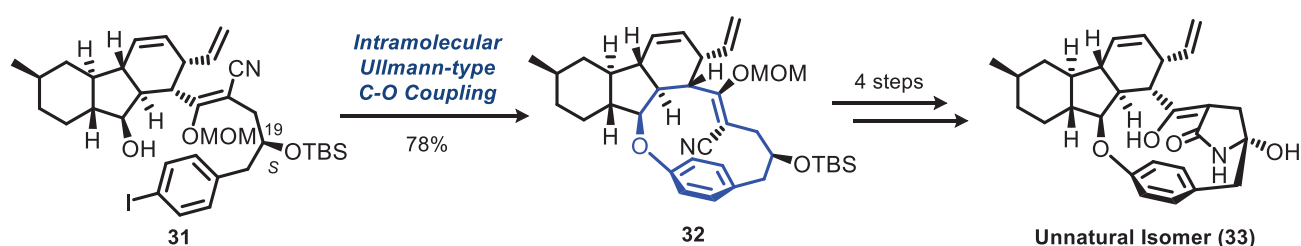
序論でも述べたように、これまでに多くの研究グループにより、デカヒドロフルオレン骨格をもつ天然由来生物活性物質の不斉全合成を目的とした研究が行われてきた。そのような中、2011 年に筆者らの研究室において Hirsutellone B (9) の不斉全合成が達成された^{13b,17-20}。ここでは、デカヒドロフルオレン骨格上の C13 位に存在する第二級水酸基とアリールエーテルとの分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応により、Hirsutellone B (9) の高度に歪んだ 13 員環構造を直接的に構築することに初めて成功している²¹。この際、環化前駆体に導入したエノールエーテル部位とベンゼン環との間に π - π 相互作用が生じ、これが遷移状態の安定化を通じて環化反応の進行に大きく寄与しているものと考察している。この反応によって得られた環化体 21 からさらに 4 工程の官能基変換を経て、最終目的物である Hirsutellone B (9) の不斉全合成が達成されている(Scheme 1-1-1)。

Scheme 1-1-1



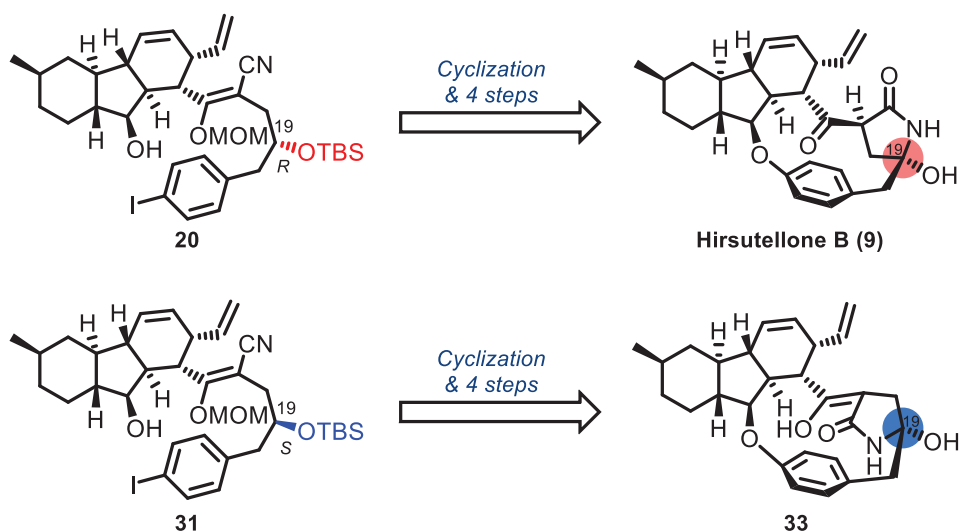
この全合成研究においては、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応の際に、C19 位に *R* 配置の不斉炭素原子を有する前駆体 **20** を用いることにより、望みの 13 員環化体を得ることに成功している。この位置の不斉中心は、13 員環化後の TBS 基の除去と生じた第二級水酸基の酸化反応により、一旦消失してしまうことから(Scheme 1-1-1, 化合物 **21**→**29**)、その立体化学については、*R* 配置、*S* 配置のいずれであったとしても、その後の官能基変換には大きな問題を与えないものと予想されていた。しかしながら、高度に歪んだ 13 員環を構築しなければならない分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応においては、この位置の立体化学がもたらす影響は決して小さいものではないことも推測された。そこで、この点について検証することを目的として、C19 位に *S* 配置の不斉炭素原子を有する前駆体 **31** を用いた分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応が試みられた結果、この場合にも 13 員環化反応は円滑に進行し、対応する環化成績体 **32** を与えることが明らかとなった。しかしながら、この環化成績体 **32** を最終目的物である γ -ヒドロキシラクタム **33** に誘導したところ、得られた最終成績体は Hirsutellone B (**9**) とは一致せず、ラクタム環の α 位がエノール化し、なおかつ γ 位の立体化学が Hirsutellone B (**9**) とは逆の立体配置をもつ化合物であることが判明した(Scheme 1-1-2)。本化合物は、これまでに報告されていない Hirsutellone 類の非天然型の異性体であった。

Scheme 1-1-2



以上の結果は、13 員環化反応前駆体の C19 位の立体化学が、最終目的物である γ -ヒドロキシラクタムの C19 位の立体化学に厳密に反映されていることを意味している。すなわち、C19 位の立体化学が *R* 配置の環化前駆体 **20** からは、最終的に Hirsutellone B (**9**) のみが得られるのに対して、C19 位の立体化学が *S* 配置の前駆体 **31** からは、C19 位の立体化学が Hirsutellone B (**9**) とは逆の非天然型異性体 **33** のみが得られている(Figure 1-1-1)。

Figure 1-1-1

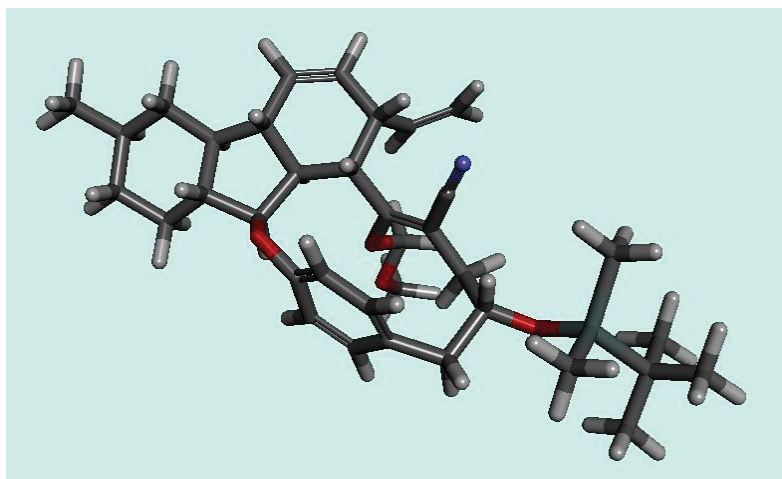
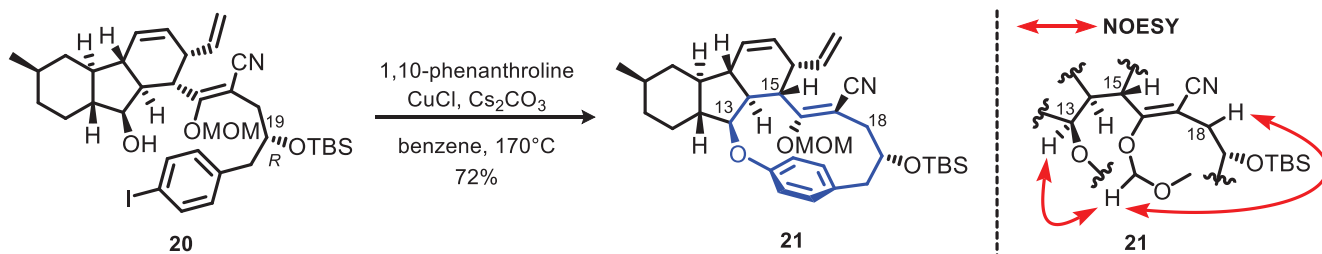


そこで筆者は、このような Hirsutellone 類の非天然型異性体が生成する機構を解明することを目的として、環化反応以降の中間体の立体化学について詳細な検討を行うことにした。次節において、その詳細について述べることとする。

第二節 不斉回帰型反応プロセスの発見

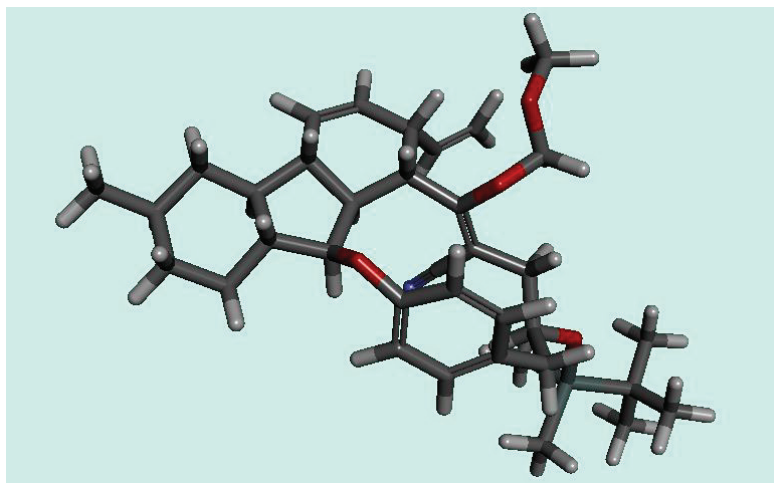
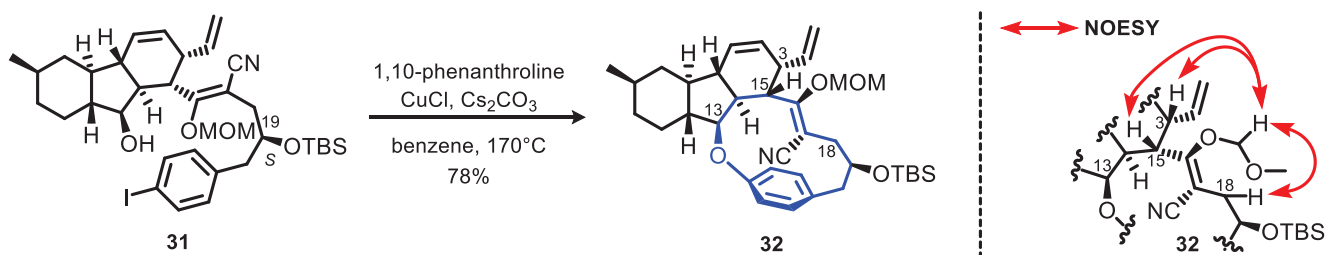
筆者は、前節において示した Hirsutellone B (**9**) およびその非天然型異性体 **33** の各合成経路における中間体の立体化学について、各種の NMR スペクトルを用いて詳細な検討を行うことにより、環化前駆体の C19 位の立体化学が環化体の同じ位置の立体化学に厳密に反映する機構を解明することができるものと考えた。そこでまず、C19 位の立体化学が *R* 配置の前駆体 **20** を用いて、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を行うことにより、良好な収率で望みの環化成績体 **21** を得た。この **21** の立体化学に関して、NOESY スペクトルの解析を通じた精査を行ったところ、エノールエーテル部位に置換している MOM 基のメチレンプロトンと、デカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在する C13 位のプロトンとの間に NOE 相関が確認されたことから、MOM 基はデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に配置されていることが明らかとなった (Scheme 1-2-1)。

Scheme 1-2-1



一方、C19 位が *S* 配置の前駆体 **31** に関しても、同様の条件下で反応を行うことにより、良好な収率で望みの環化成績体 **32** を得ることができた。この環化成績体 **32** の立体化学について精査したところ、環化成績体 **21** において観測されたような MOM 基のメチレンプロトンと C13 位のプロトンとの間の NOE 相関は全く観測されず、その一方で以下に示す NOE 相関が観測されたことから、エノールエーテル部位の MOM 基はデカヒドロフルオレン骨格のβ面側に配置されていることが明らかとなった(Scheme 1-2-2)。

Scheme 1-2-2



以上に述べた結果は、環化前駆体の C19 位の立体化学の違いにより、MOM エノールエーテル部位の面不斉が異なる環化成績体が選択的に得られていることを示している。そこで、続く TBS 基の除去および生じた第二級水酸基の酸化反応の 2 段階の官能基変換により、C19 位の不斉点を消失させたケトニトリル **29** および **35** においても、このようなエノールエーテル部位の面不斉が保持されているか否かに関して検証を行うことにした。その結果、これら 2 つのケトニトリル **29** および **35** は全ての不斉炭素原子について同一の立体化学を有しているのにも関わらず、その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは全く異なったものであることが明らかとなった。これにより、ケトニトリル **29** および **35** は MOM エノールエーテル部位に関するアトロプ異性体の関係にあることを明らかにすることができた(Scheme 1-2-3, Figure 1-2-1)。

Scheme 1-2-3

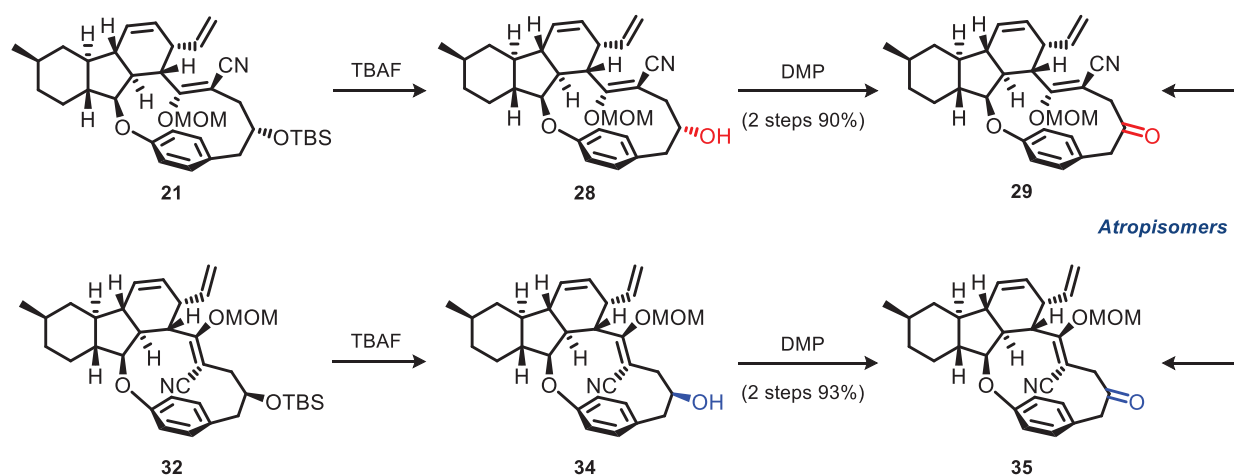
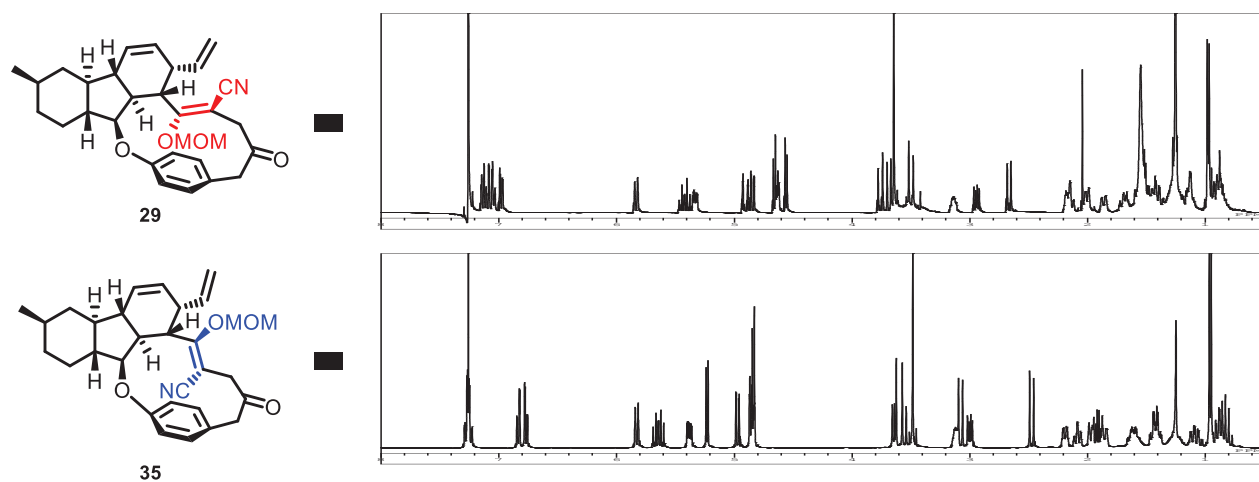


Figure 1-2-1



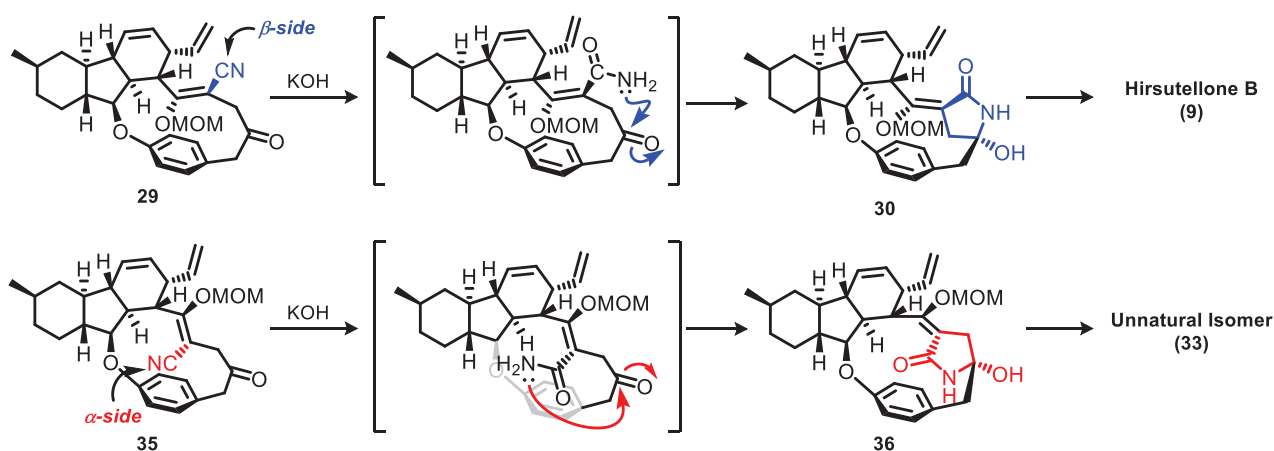
このように、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を用いた 13 員環化反応において、環化前駆体の C19 位の立体化学の違いにより、MOM エノールエーテル部位の面不斉に関するアトロプ異性体が完全な立体選択性を伴って生じるという極めて興味深い実験結果を明らかにすることができた。さらに、高度に歪んだ 13 員環構造の影響により、エノールエーテル部位に回転障害が生じることによって、環化反応の際に生じた面不斉がその後の官能基変換工程においても完全に保持されていることが明らかとなった。

そこで筆者は、アトロプ異性体の関係にあるケトニトリル **29** および **35** から、Hirsutellone B (**9**) およびその非天然型立体異性体 **33** のそれぞれが単一の立体異性体として導かれる理由について、次のように考察した。

先にも述べたように、C19 位が *R* 配置の環化前駆体 **20** からは、エノールエーテル部位の MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に配置された環化成績体 **21** のみが得られている。この環化成績体 **21** は、その後の官能基変換によってケトニトリル **29** に導かれた後、さらにニトリル基の加水分解反応によって対応するアミドとなる。したがって、エノールエーテル部位に置換しているアミド基は、デカヒドロフルオレン骨格の β 面側に存在しており、これがケトン部位に対して β 面側から求核攻撃することにより、C19 位の不斉炭素原子の立体化学が Hirsutellone B (**9**) 型の *R* 配置であるような γ -ヒドロキシラクタム **30** を単一の環化成績体として与えたものと考えた。

一方、C19 位が *S* 配置の前駆体 **31** からは、エノールエーテル部位に置換しているアミド基がデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在した環化成績体 **32** のみが得られており、アミド基の求核攻撃がケトン部位の α 面側から進行することにより、C19 位の不斉炭素原子の立体化学が *S* 配置であるような γ -ヒドロキシラクタム **36** を単一のジアステレオマーとして与えたものと考えた(Figure 1-2-2)。

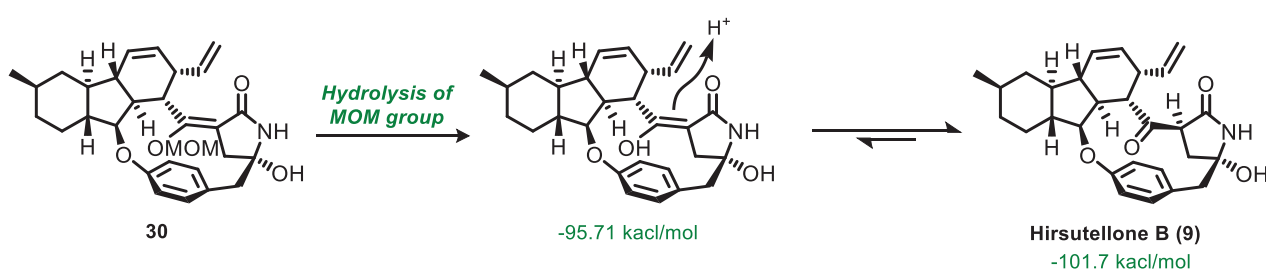
Figure 1-2-2



これら2種類の γ -ヒドロキシラクタム **30** および **36** は、最終段階である MOM エノールエーテル部位の加水分解において、平面構造の異なる Hirsutellone B (**9**) およびその非天然型立体異性体 **33** をそれぞれ与えることが明らかになっているが、その原因についても次のように考察した。

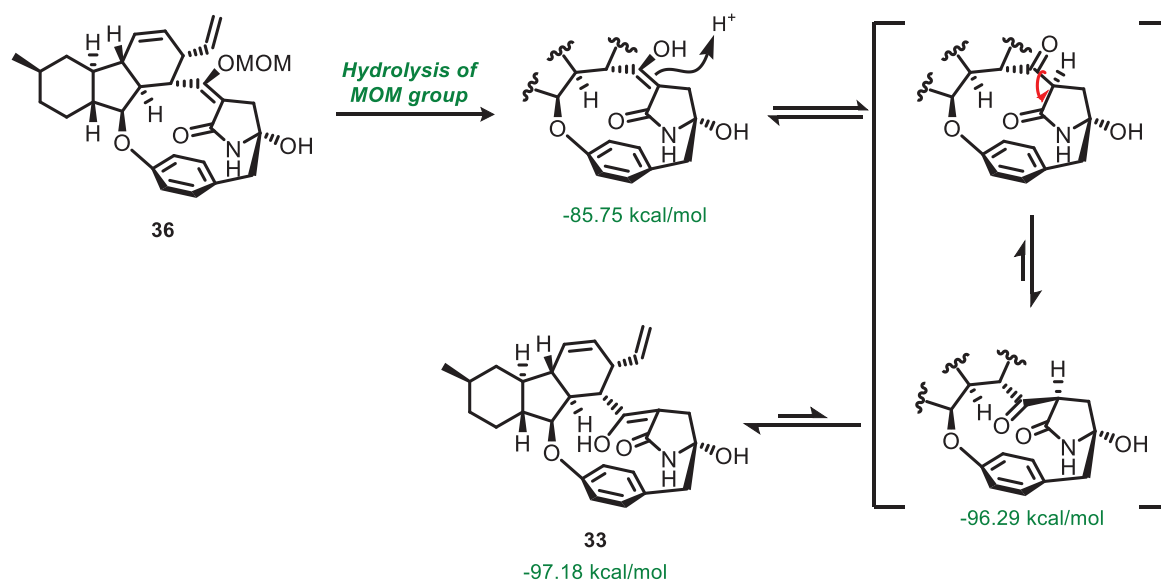
まず、C19 位に *R* 配置の不斉炭素原子をもつ γ -ヒドロキシラクタム **30** においては、MOM エノールエーテル部位の加水分解によって生じたエノール体がケト体へと異性化する際に、立体的に空いている 13 員環構造の外側から優先的にプロトン化が進行した結果、C17 位の立体化学が *S* 配置である α -アシル- γ -ヒドロキシラクタムとして、Hirsutellone B (**9**) のみが得られたものと考えられる。これは、エノールエーテル部位の面不斉が加水分解時のプロトン化の方向性を規制することを通じて、ラクタム環の α 位における立体化学にも厳密に反映されたことを示している (Figure 1-2-3)。

Figure 1-2-3



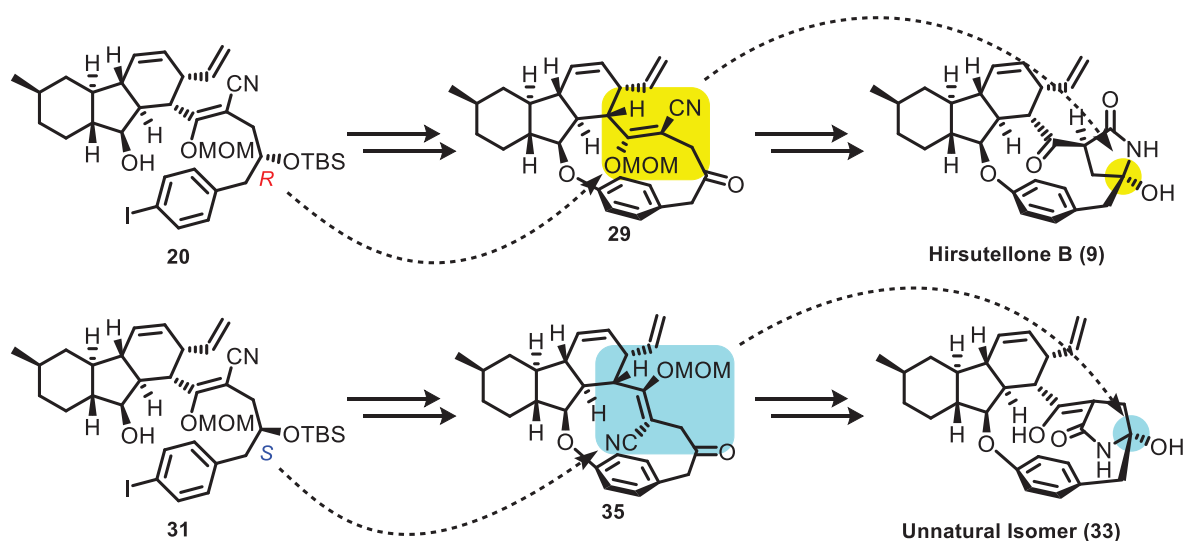
一方、C19 位に *S* 配置の不斉炭素原子をもつ γ -ヒドロキシラクタム **36** においても、MOM エノールエーテル部位の加水分解反応によって生じたエノール体は、熱力学的により安定なケト体へと速やかに異性化するものと考えられる。この場合にも、立体的に空いている 13 員環構造の外側から優先的にプロトン化が進行すると考えると、C17 位の立体化学が *R* 配置である α -アシル- γ -ヒドロキシラクタムを生じることが予想される。しかしながら、この場合には 13 員環構造の歪みを解消すべく、ケトンのカルボニル基とラクタム環との間の結合が回転することが予想される。さらに、このケト体が分子内水素結合によって安定化された *Z* 配置のエノール体に異性化すると考えれば、非天然型立体異性体 **33** の生成をうまく説明することができる。これら一連のプロセスにおける各中間体の安定性について、計算化学的な検討を行った結果、非天然型異性体 **33** が熱力学的に最も安定であることを示す結果が得られた (Figure 1-2-4)。

Figure 1-2-4



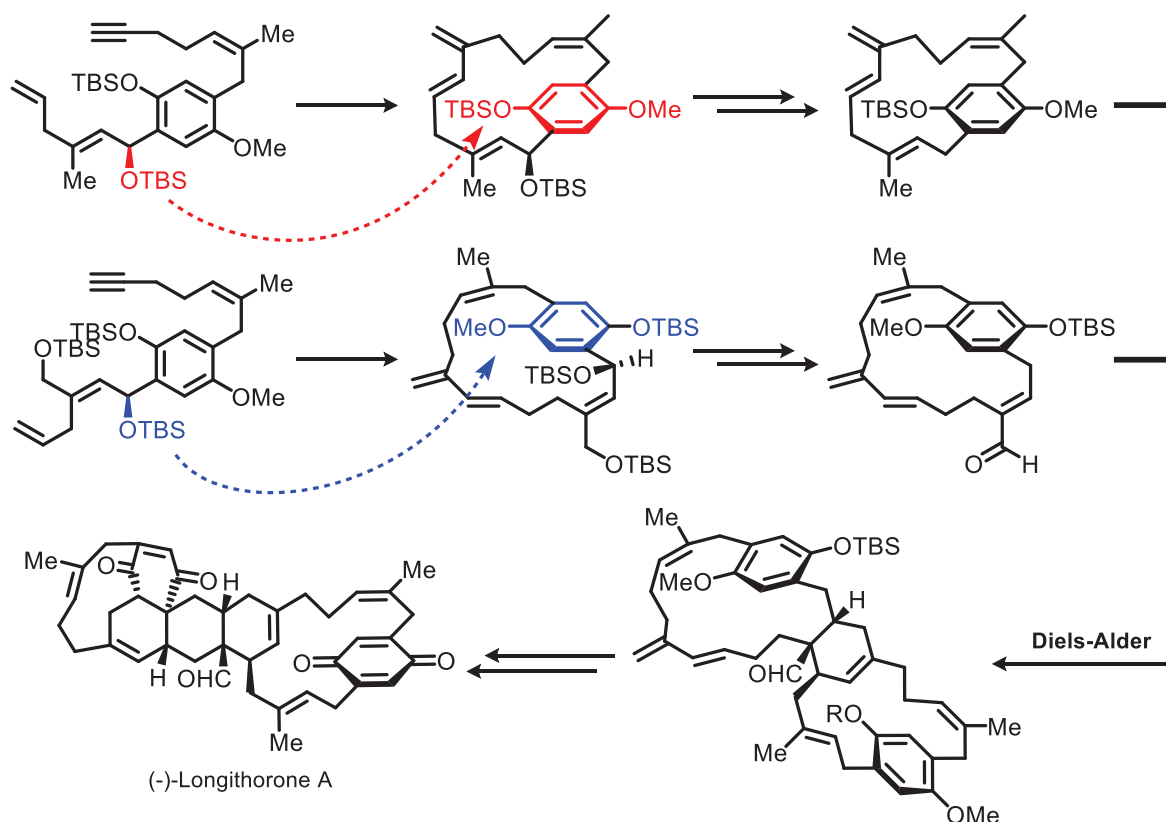
以上に述べたように、C19位の立体化学が異なる2種類の環化前駆体を用いて分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を試みた結果、前駆体に存在する点不斉がエノールエーテル部位の面不斉に一度転写された後、再度元の位置の点不斉へと転写されるという極めて興味深い反応プロセスが成立していることを明らかにすることができた。筆者はこれを不斉回帰型プロセス (Chirality-returning process) と名付けることにした。これら一連の反応プロセスにおける不斉転写はいずれの段階においても一義的であり、これが Hirsutellone B (9) およびその非天然型異性体 33 の作り分けを可能なものとしていることになる (Figure 1-2-5)。

Figure 1-2-5



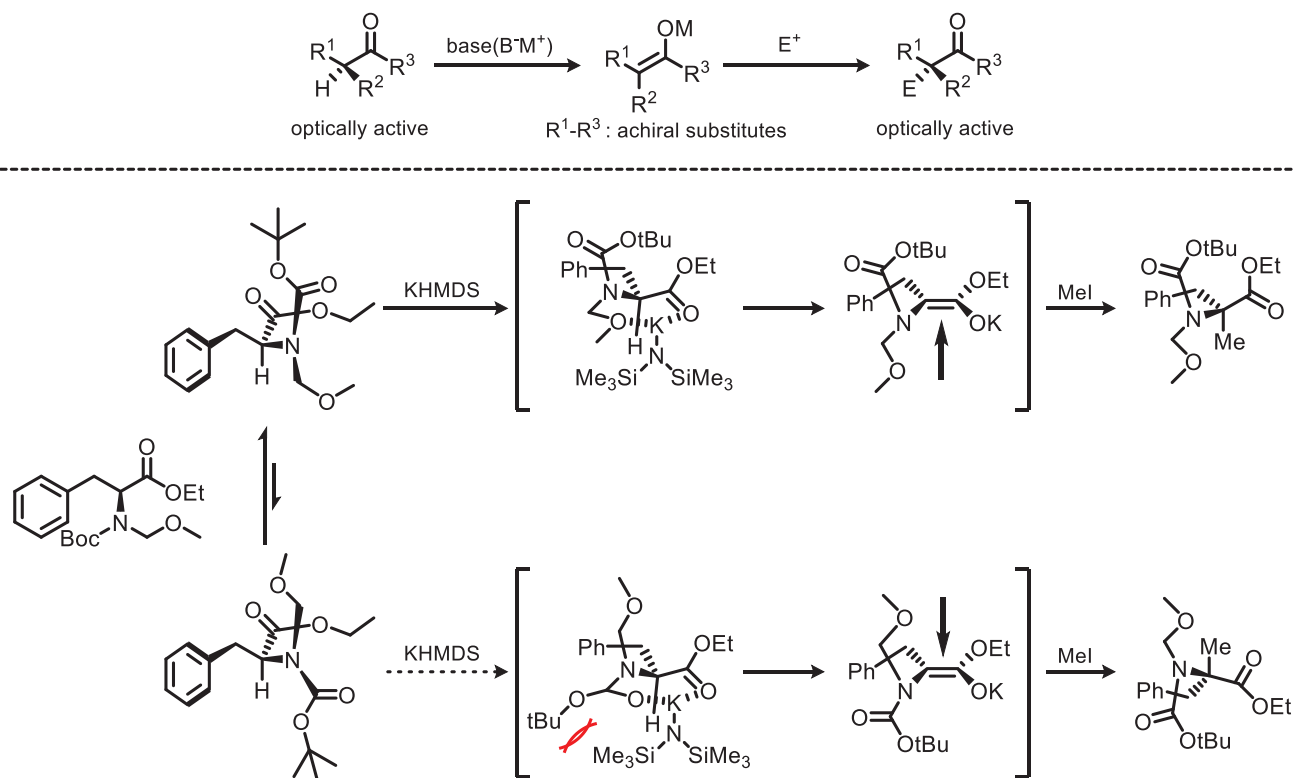
このような不斉転写に関しては、これまでに点不斉-軸不斉²²、軸不斉-点不斉²³、軸不斉-軸不斉²⁴、軸不斉-ヘリカル不斉²⁵といった様々な種類の不斉転写の例が報告されている。これを天然有機化合物の合成に利用した例としては、今回筆者が 13 員環化反応の際に明らかにしたような点不斉から面不斉への転写について、すでに幾つか報告されている²⁶。例えば、2002 年に Shair らは Longithrone A の全合成研究において、エンインメタセシス反応を用いた環化反応の際に、環化前駆体のベンジル位に嵩高い TBSO 基を導入することにより、環化成績体の芳香環部の面選択性を制御することに成功している^{26b} (Figure 1-2-6)。

Figure 1-2-6



一方、合成反応開発の分野においては川端らにより、出発物の点不斉が軸不斉に転写された後、生成物の点不斉に再度転写される不斉記憶型反応が精力的に研究されている²⁷ (Figure 1-2-7)。

Figure 1-2-7



しかしながら、元の不斉中心を含まない新たな位置に生じた面不斉を経由した不斉回帰型の反応プロセスを利用することにより、天然有機化合物の立体異性体を作り分けることについては、我々の知る限り今回は初めての例になるものと考えており、合成化学的にも極めて興味深い実験結果を示すことができたものと考えている。

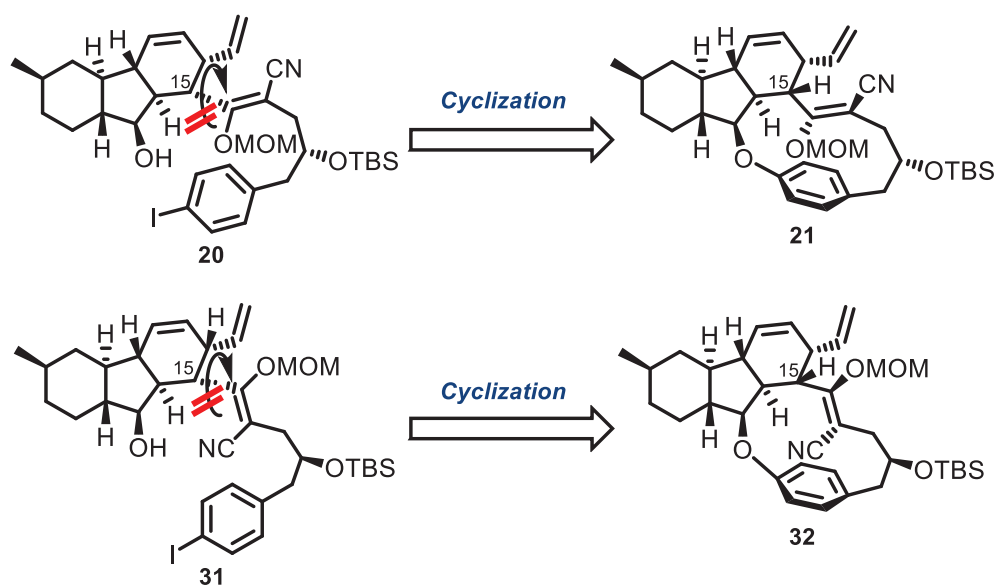
このような立体化学の解析結果を踏まえて、筆者はこのような不斉回帰型の反応プロセスが成立する根源的な理由について明らかにすることを目的として、さらに考察を加えることにした。次節において、その詳細について述べることにする。

第三節 不斉回帰型反応プロセス成立機構の考察

前節で述べたように、Hirsutellne B (9) およびその非天然型異性体 33 の合成において、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応前駆体の C19 位に存在する不斉炭素原子の立体化学が、13 員環化およびその後の官能基変換を通じて、点不斉→面不斉→点不斉の順にそれぞれ一義的に転写されるという不斉回帰型の反応プロセスが成立していることを明らかにすることができた。そこで本節では、このような不斉回帰型の反応プロセスが成立する根源的な理由について明らかにすることを目的として、さらに詳細な考察を行うことにした。

筆者はまず、C19 位の点不斉がエノールエーテル部位の面不斉に一義的に転写される要因として、デカヒドロフルオレン骨格の C15 位と下部フラグメントとの間の結合に回転障害が生じることにより、環化前駆体のエノールエーテル部位の立体配座が固定化され、それが環化成績体の面不斉に直接反映している可能性を考えた(Figure 1-3-1)。

Figure 1-3-1

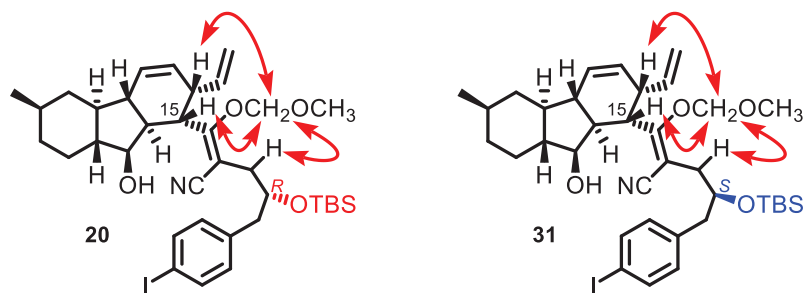


そこで、環化前駆体 **20** および **31** の各種 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定を通じて、その立体配座の解析を試みたところ、いずれの前駆体についても benzene- d_6 中、室温条件下では異なる立体配座に由来すると思われる 2 種類のピークが観測されることが明らかとなった。また、両環化前駆体の NOESY スペクトルを通じた立体配座解析を行ったところ、いずれの前駆体に関しても室温条件下においては、MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格の β 面側に位置している配座異性体がメジャーピークを与えることが明らかとなった。

さらに、測定温度を徐々に昇温して解析を行った結果、いずれの環化前駆体においても温度上昇に伴う各ピークのブロードニングを経て、75°Cの測定条件下において化学シフトの平均化された単一のピークに収束することが明らかとなった。上記の 2 種類のピークがどのような配座異性体に由来するものであるかを明らかにすることはできなかったが、いずれにしても 75°C以上の測定条件下においては、2 つの配座異性体間にプロトンの緩和時間よりも短時間で移動しうるような平衡関係が存在することが明らかとなった。以上に述べたスペクトル解析の結果と、実際に得られた実験結果をふまえて考察した場合、70°C以上の温度条件下においては、デカヒドロフルオレン骨格の C15 位と下部フラグメントとの間の結合における回転障害は存在していないことが予想される。実際に分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応による 13 員環化の際の温度がこれよりも遥かに高い 160~170°Cであることを考慮すると、環化前駆体のエノールエーテル部位の立体配座が固定化されていることにより、環化成績体の面選択性が一義的に発現しているという当初の仮説は正しくないことが明らかになった (Figure 1-3-2)。

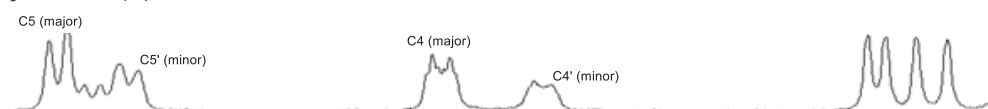
Figure 1-3-2

↔ NOESY (Major peak at 25°C)

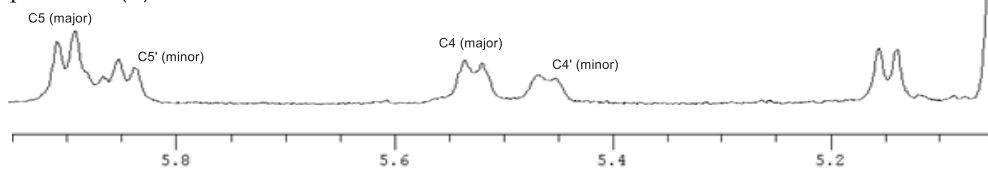


25°C in benzene- d_6

precursor (R)-20

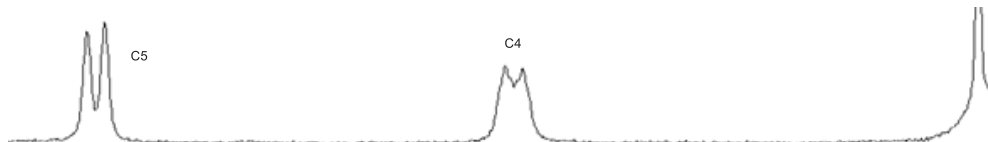


precursor (S)-31

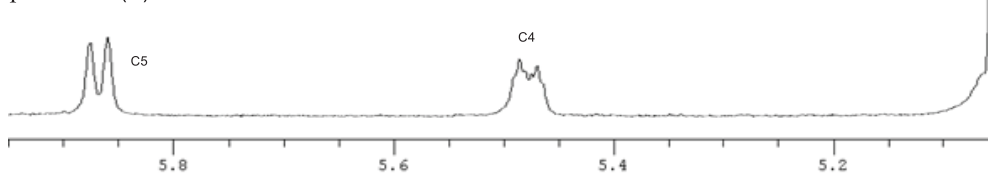


75°C in benzene- d_6

precursor (R)-20

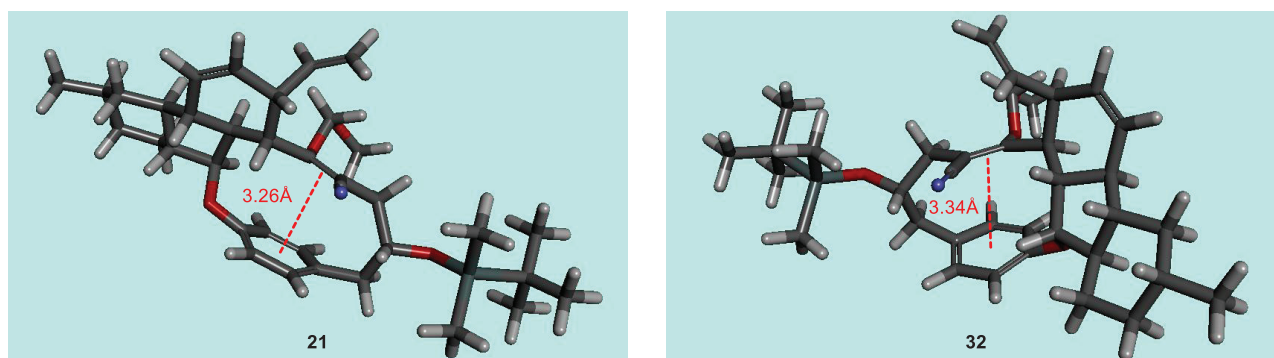


precursor (S)-31



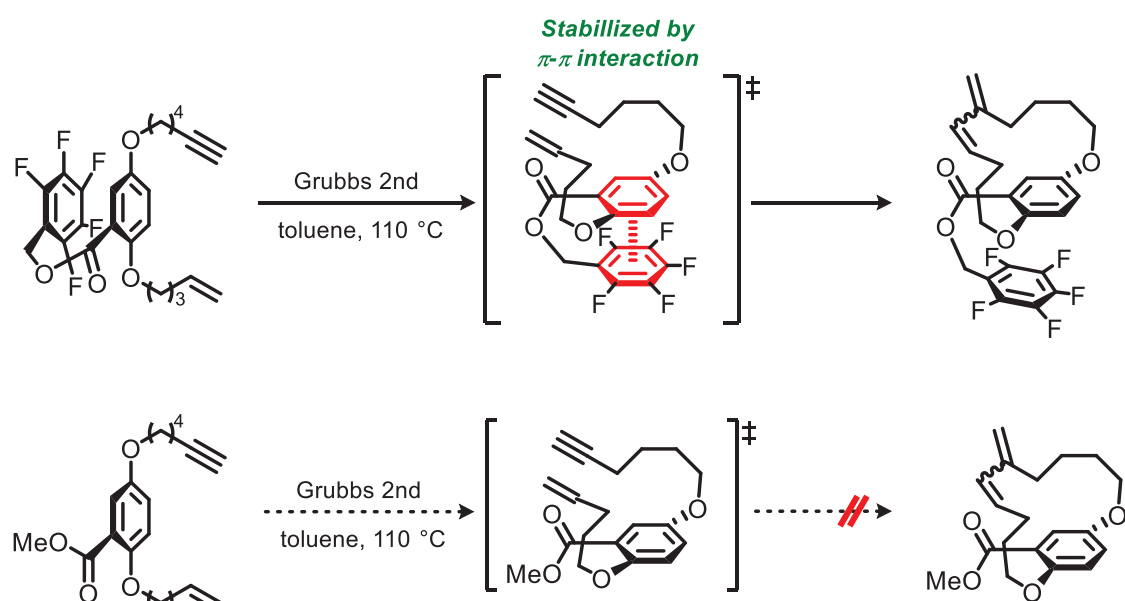
そこで筆者は、C19 位に存在する立体化学の違いにより、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応における特定の遷移状態が安定化されている可能性が高いものと推測した。また、計算科学的な解析を通じて、環化体 **21**、**32** の 13 員環内に内包されているエノールエーテル部位とベンゼン環部位は互いに近接した距離に位置していることが明らかになった。このことから筆者は、先に述べた安定化の要因として、環化前駆体のエノールエーテル部位とベンゼン環部位との間に生じる π - π 相互作用を考えた²⁸(Figure 1-3-3)。

Figure 1-3-3



このような π - π 相互作用が有機合成反応における遷移状態の安定化に寄与している例として、2007 年に Collins らによって報告された分子内エンインメタセシス反応による大環状化合物の合成を挙げることができる²⁹。ここでは、環化前駆体の分子内に存在する芳香環に対して、分子内で π - π 相互作用による安定化を生じさせた場合にのみ、望みの環化反応が進行することが明らかになっている。この際の反応条件は、トルエン中で加熱還流するというものであり、筆者らが分子内 Ullmann 反応の際に採用している溶媒および温度に関する条件に極めて近いものである (Figure 1-3-4)。

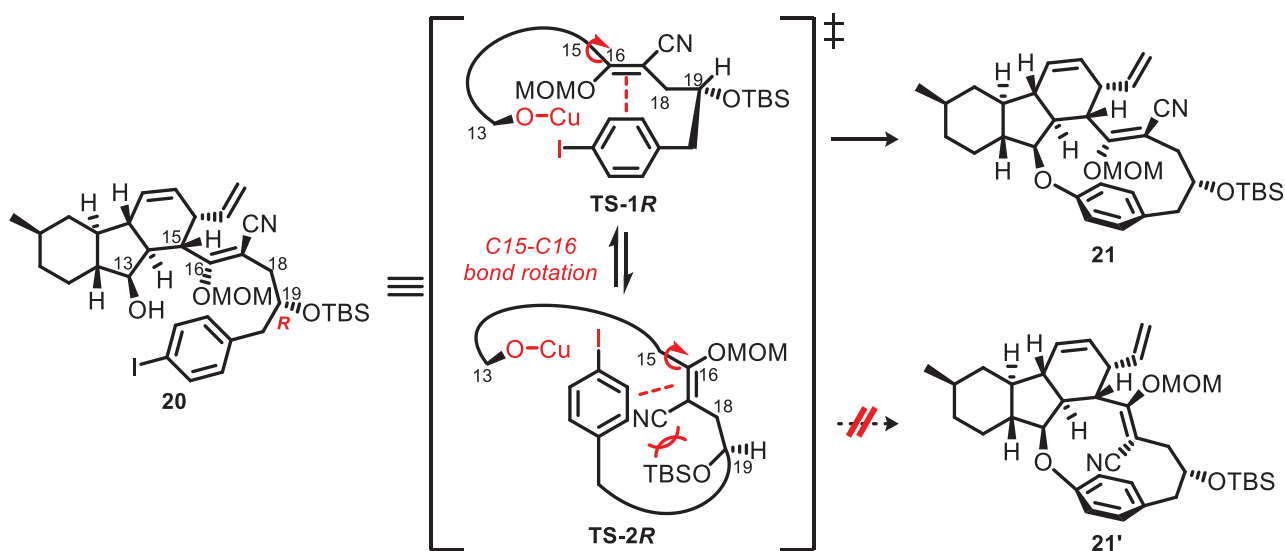
Figure 1-3-4



そこで、筆者らが行った分子内 Ullmann 反応による 13 員環化において、反応点であるヨードベンゼン部位と C13 位の 2 級水酸基が近接し、なおかつ π - π 相互作用による安定化の寄与を受けることが可能となるような遷移状態について考察した。その結果、上述した 2 つの条件を満たしうる遷移状態は、環化前駆体 **20** および **31** のそれぞれについて 2 通りずつ考えられることが明らかになった。

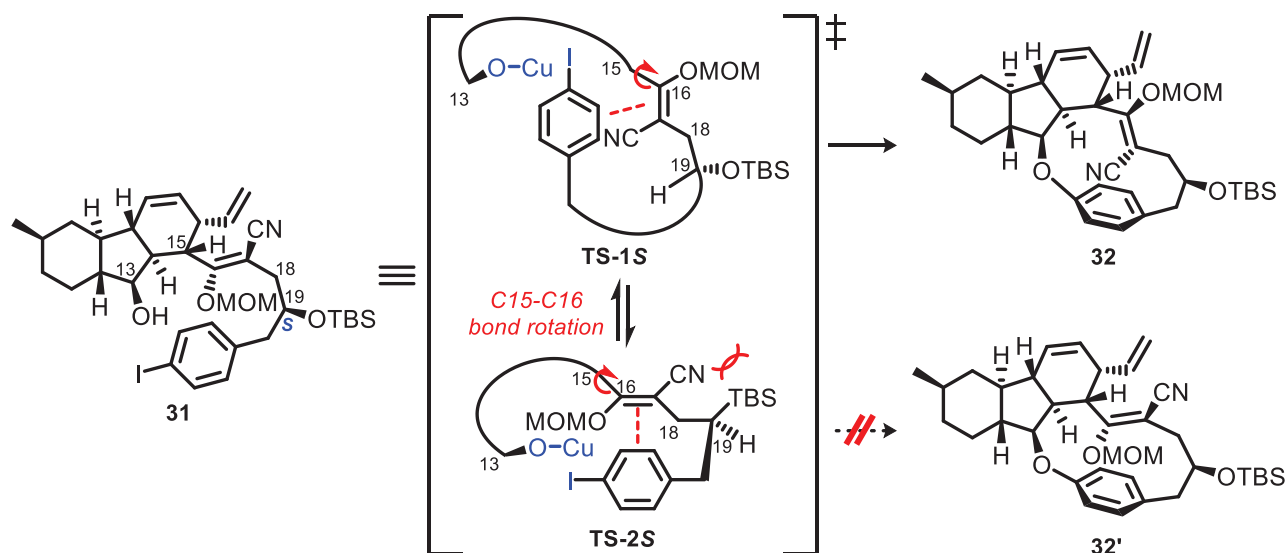
このうち、C19 位に *R* 配置の不斉炭素原子をもつ環化前駆体 **20** においては、 π - π 相互作用による安定化の寄与を受ける遷移状態として、TS-1*R* と TS-2*R* の 2 つを考えることができる。この際、MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在する TS-1*R* では、遷移状態のエネルギーを変化させる要素は何も存在しないのに対して、MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格の β 面側に存在する TS-2*R* では、ニトリル基と C19 位の TBS 基との間に立体反発が存在するため、このような遷移状態を経由した環化反応は起こりにくいものと考えられる(Figure 1-3-5)。よって、エネルギー的に有利な TS-1*R* を経由して反応が進行すると考えると、これは実際の反応において観測された面選択性と一致している。

Figure 1-3-5



一方、C19 位に *S* 配置の不斉炭素原子をもつ環化前駆体 **31** においても、同様に 2 つの遷移状態を考えることができる。この際、MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格のβ面側に存在する TS-1*S* では、遷移状態を不安定化する要素は何も存在しないのに対して、MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格のα面側に存在する TS-2*S* では、やはりニトリル基と C19 位の TBS 基の間に立体反発が存在するため、このような遷移状態を経由した環化反応は起こりにくいものと考えられる(**Figure 1-3-6**)。よって、エネルギー的に有利な TS-1*S* を経由して反応が進行すると考えると、この場合にも、実際の反応における面選択性をうまく説明することができる(**Figure 1-3-6**)。

Figure 1-3-6



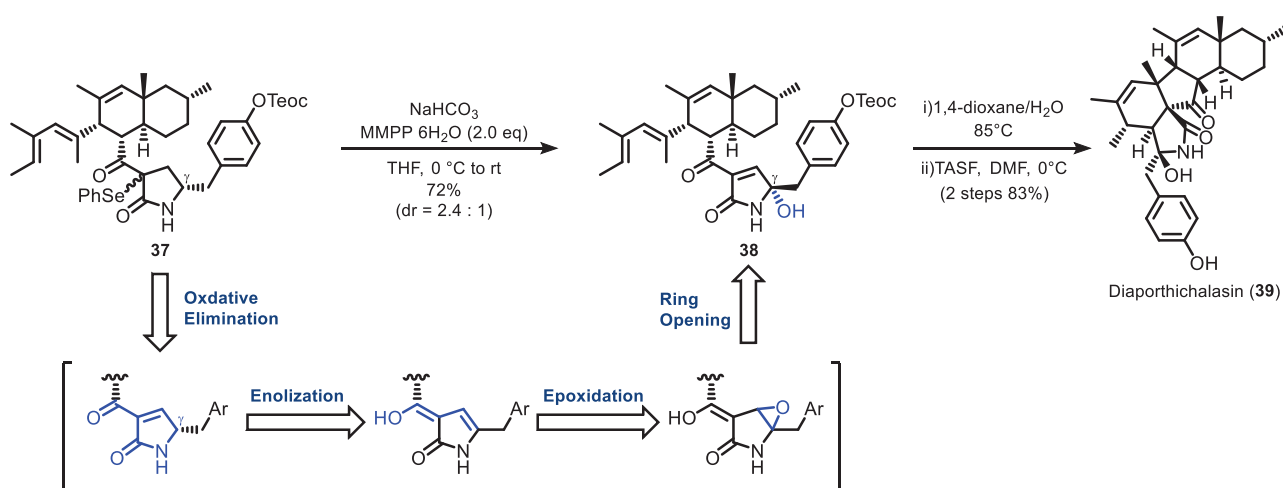
このように、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を利用した 13 員環化反応において、環化前駆体の C19 位に存在する不斉炭素原子の立体化学に応じて、MOM エノールエーテル部位の面選択性がそれぞれ一義的に発現した要因については、反応の遷移状態における π - π 相互作用による安定化の寄与を基盤として、この寄与が環化前駆体のエノールエーテル部位に存在するニトリル基と C19 位に存在する嵩高い TBS 基との立体反発によって打ち消されるような遷移状態を排除して考えれば、極めて合理的に説明することができる。

以上の考察は、エノールエーテル部位とベンゼン環部位との π - π 相互作用が分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応における遷移状態の安定化に寄与していることを示唆しており、高度に歪んだ大環状化合物の合成について考える上において、極めて重要な視点を明らかにできたものと考えている。

一方、他のデカヒドロフルオレン骨格をもつ天然由来生物活性物質のうち、GKK1032A₂ (**2**)、Pyrrocidine A (**6**) および Embellicine A(**13**) については、いずれも γ -ヒドロキシラクタム構造の γ 位に Hirsutellne B (**9**) と同じ立体配置の不斉炭素原子を有しており、今回筆者が合成した非天然型立体異性体 (**33**) と同じ立体配置の不斉炭素原子をもつ化合物は、これまでに全く報告されていない。

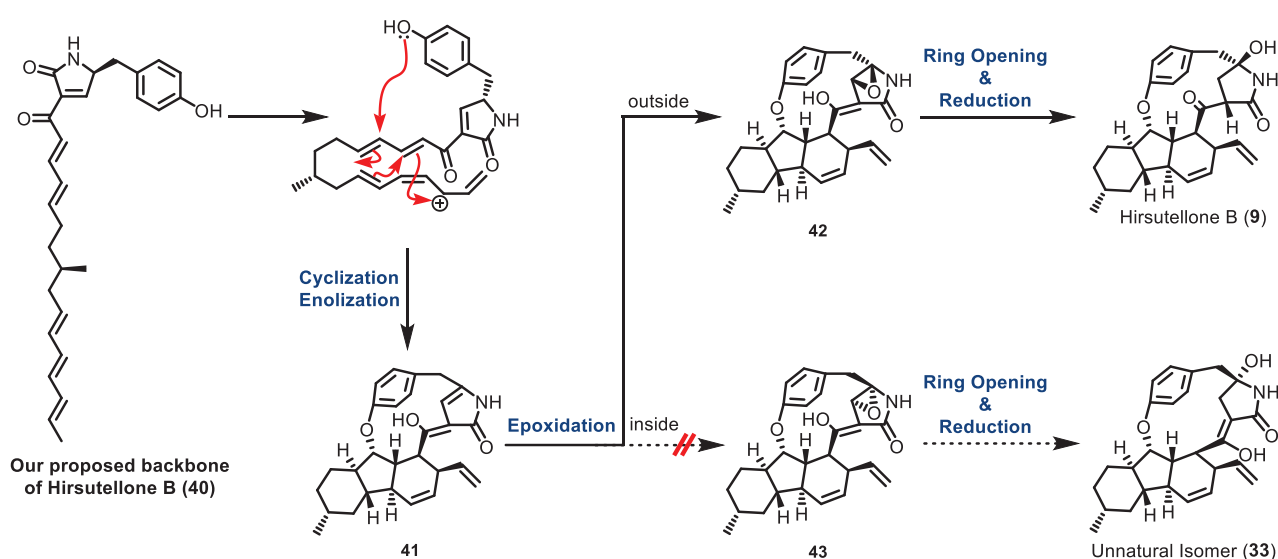
このような γ -ヒドロキシラクタム類の生合成過程において、 γ 位に水酸基が導入される際の反応機構については、未だ明らかなものとされていないが、筆者らの研究室で行われた Diaporthichalasin (**39**) の全合成研究において、このような生合成過程の解明に繋がる重要な知見が得られている³⁰。ここでは、 α 位にフェニルセレネニル基をもつラクタム **37** の脱離反応によって生じる α,β -不飽和ラクタムのエノール体に対して過酸を作用させることにより、 β - γ 位間のエポキシ化反応が進行し、これがケト体に変化する際にラクタム環の γ 位に水酸基が導入されることが明らかになっている(Figure 1-3-7)。

Figure 1-3-7



序論でも述べたように、及川らや Nay らによる GKK1032 類に関する生合成仮説においては、このような α,β -不飽和ラクタムが PKS-NRPS 経路の最終成績体として想定されていることを考えると、Hirsutellone B (9) の生合成過程においても、上述したような α,β -不飽和ラクタムのエノール体に対するエポキシ化を経由してラクタム環の γ 位に水酸基が導入されている可能性が高いものと考えられる (Figure 1-3-8)。すなわち、PKS-NRPS 経路によって導かれる環化前駆体 40 に対して、カスケード型の環化反応とエノール化が順次進行することにより、中間体 41 が生じることが予想される。この中間体 41 に対して、酸化酵素によるエポキシ化反応が立体的に空いた 13 員環の外側から進行することにより、ラクタム環の γ 位に立体選択的に水酸基が導入されるものと考えた。さらに、還元酵素の作用により α,β 位間の不飽和結合が飽和結合へと変換されることにより Hirsutellone B (9) が生合成されるものと推測した。このような生合成経路が正しいとすれば、この経路に従って Hirsutellone B の非天然型異性体 33 が生成するためには、中間体 41 に対するエポキシ化反応が 13 員環構造の内側から進行する必要がある。しかしながら、高度に歪んだ 13 員環の内側から酸化酵素によるエポキシ化反応が進行することは極めて困難であることが予想されるので、 γ -ヒドロキシラクタム構造の γ 位に非天然型異性体 33 と同じ立体配置の不斉炭素原子をもつ化合物が天然から見出される可能性は極めて低いものと考えている。

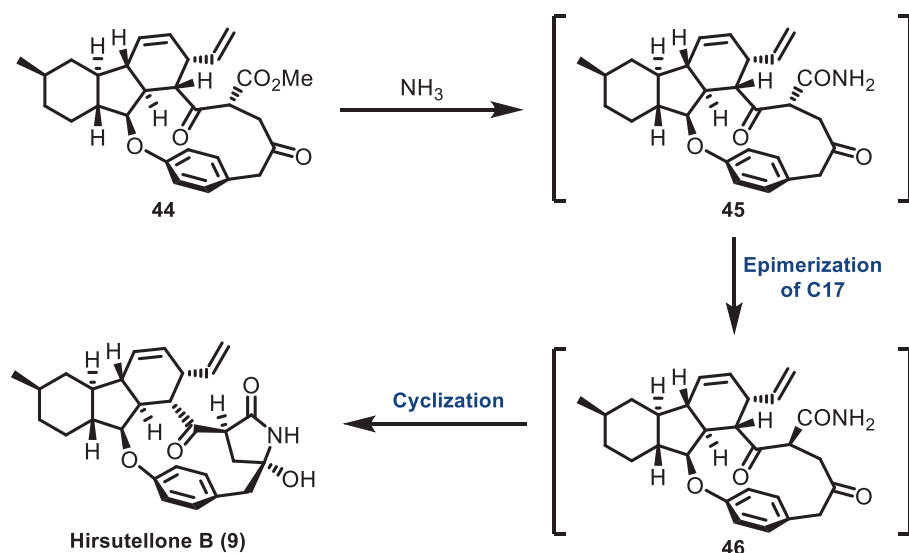
Figure 1-3-8

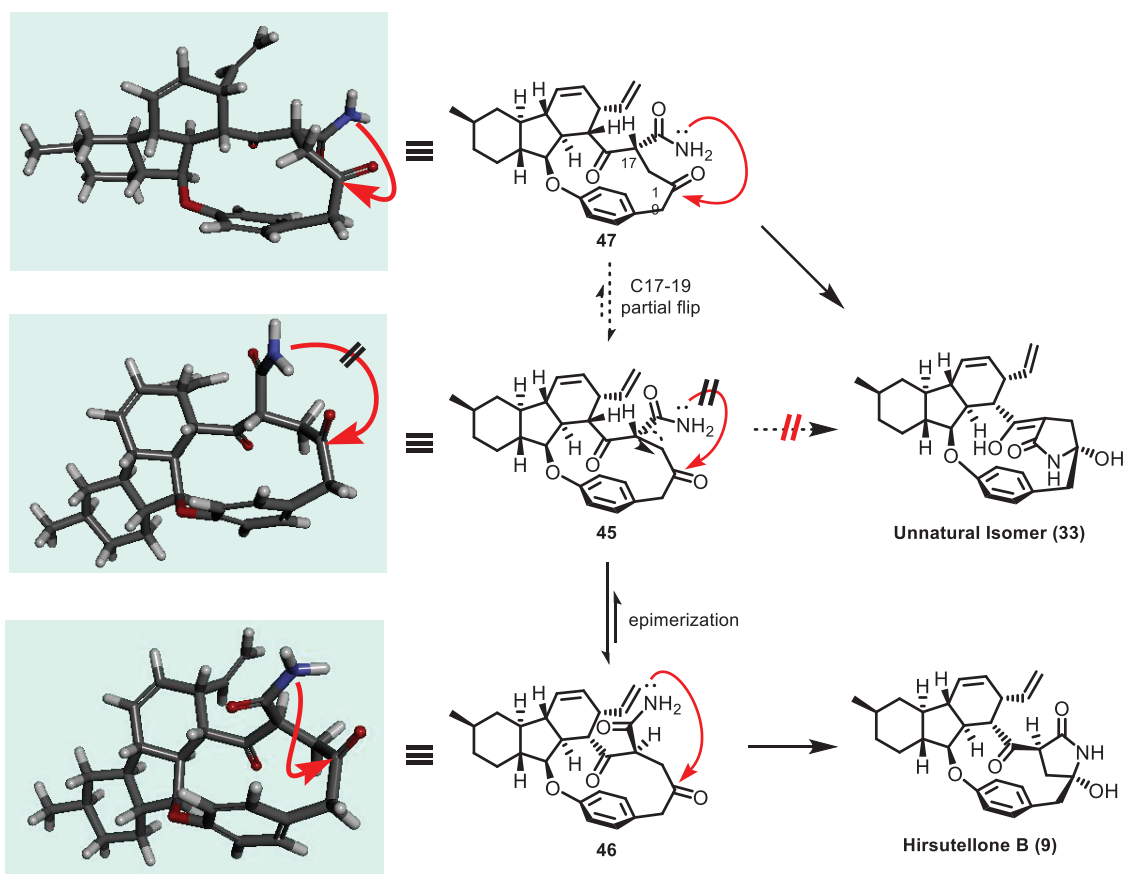


一方、Nicolaou らによる Hirsutellone B (9) の全合成について見てみると^{13a}、中間体 44 に対してアンモニアを作用させる条件下でエステル基がアミド基へと変換されると同時に、C17 位のエピメリ化およびγ-ヒドロキシラクタムへの閉環反応が一挙に進行し、Hirsutellone B (9) を得ることに成功している(Figure 1-3-9)。

この際、エピメリ化が進行する前のアミド 45 から閉環反応が進行した場合には、非天然型異性体 33 が得られる可能性があるが、実際にはこのような化合物は全く得られていない。これは、このような閉環反応が進行するためには、反応点同士が接近するために 13 員環内の C17-19 位間の結合がフリップする必要があるものの、高度に歪んだ 13 員環構造の影響によって、このような結合のフリップが困難となっているためであると考えられる。その結果、C17 位のエピメリ化が優先的に進行することにより、C17-19 位間の結合のフリップを伴わずに閉環した成体として Hirsutellone B (9) を与えたものと予想される。したがって、Hirsutellone B の非天然型異性体 33 を得るためには、筆者らのようなエノールエーテル部位のアトロプ異性体を経由することにより、C17-19 位間の結合のフリップを伴わずにγ-ヒドロキシラクタムへの閉環が進行する合成経路を辿ることが必須の要件になるものと予想される。

Figure 1-3-9





以上に述べたように、筆者らが合成した Hirsutellone B の非天然型異性体 **33** は、天然から見出される可能性が極めて低く、なおかつ現在報告されている他の 13 員環構築法を通じて合成することも困難であることが予想される。よって、筆者が確立した不斉回帰型の合成プロセスは、デカヒドロフルオレン骨格を有する類縁化合物の全合成および構造活性相関研究を行っていく上において、極めて有用な合成手法になるものと考えている。

次いで筆者は、Hirsutellone B (**9**) の全合成研究を通じて培われた数々の知見に基づき、未だ全合成が達成されていない抗腫瘍性物質 GKK1032A₂ (**2**) の不斉全合成研究に取り組んだ。次章において、その詳細について述べることにする。

第二章 GKK1032A₂ の全合成を目的とした

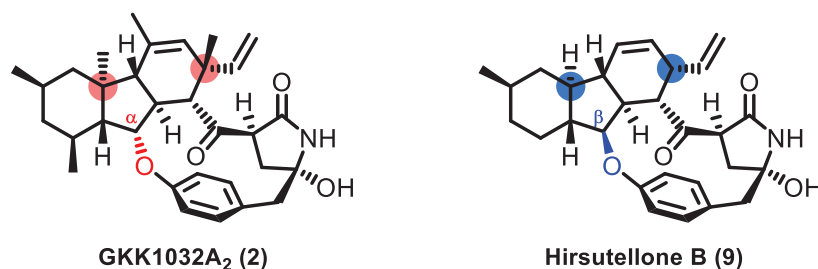
新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応の開発

第一節 GKK1032A₂ の全合成研究の経緯

前章において述べたように、筆者は Hirsutellone B (9) の全合成における 13 員環化反応において、前駆体中に存在する C19 位不斉炭素原子の立体化学が極めて重要な役割を担っていることを明らかにすることができた。

次いで筆者は、Hirsutellone B (9) の全合成研究を通じて培われた数々の知見に基づき、より複雑な化学構造をもつ抗腫瘍性物質 GKK1032A₂ (2) の不斉全合成を達成すべく検討を行うことにした。本化合物は Hirsutellone B (9) とは異なり、デカヒドロフルオレン骨格上に二つの第四級不斉炭素原子を有していることに加えて、C13 位から伸張するアリールエーテル結合が立体的に込み合っているデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在していることから、その全合成はより困難なものとなることが予想された(Figure 2-1-1)。

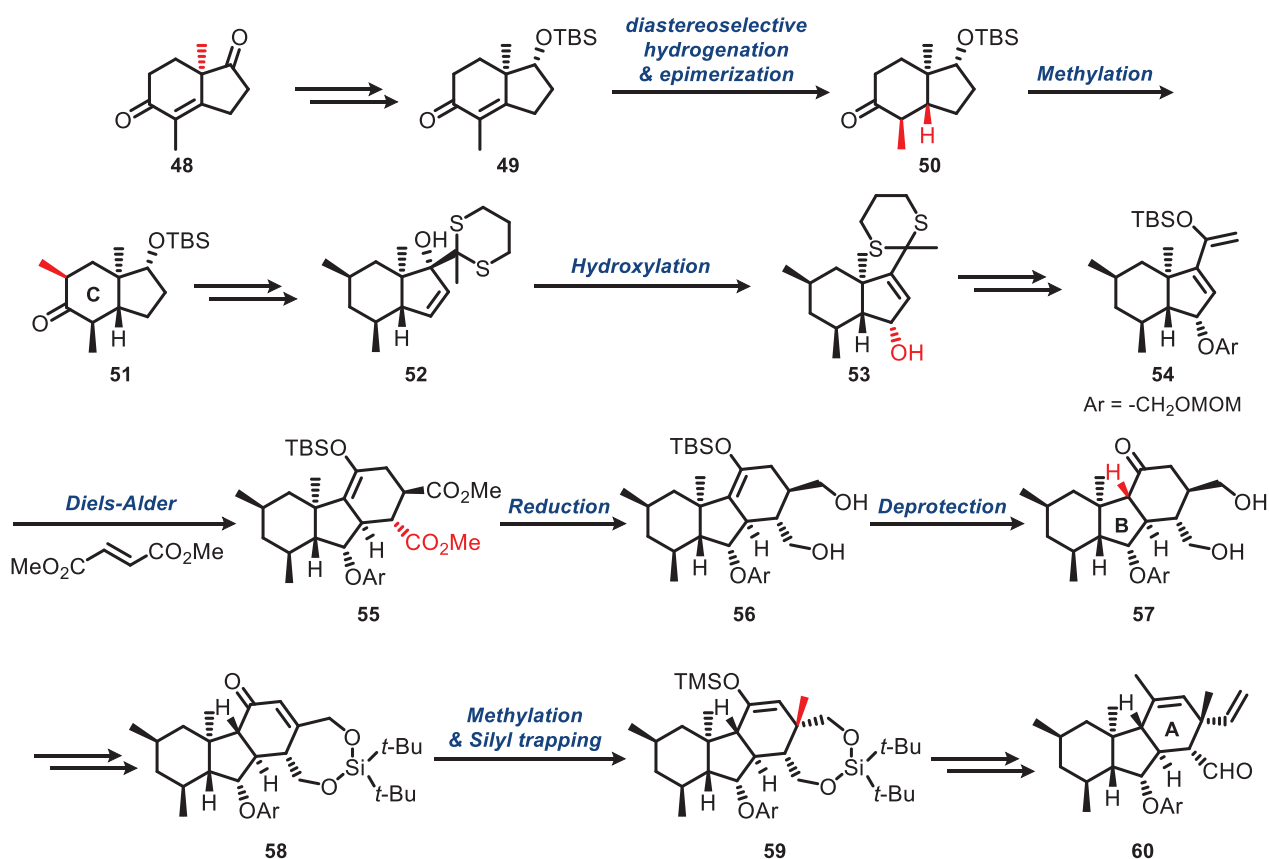
Figure 2-1-1



このように、GKK1032A₂ (2) は合成化学的にも興味深い化学構造を有していることから、これまでに本化合物の全合成を目的とした研究が活発に展開されており、すでに我々を含む 4 つのグループによって、デカヒドロフルオレン骨格部位の構築が達成されている^{9,11}。そこでまず、これまでに報告されている GKK1032A₂ (2) のデカヒドロフルオレン骨格構築法に関して概観してみる。

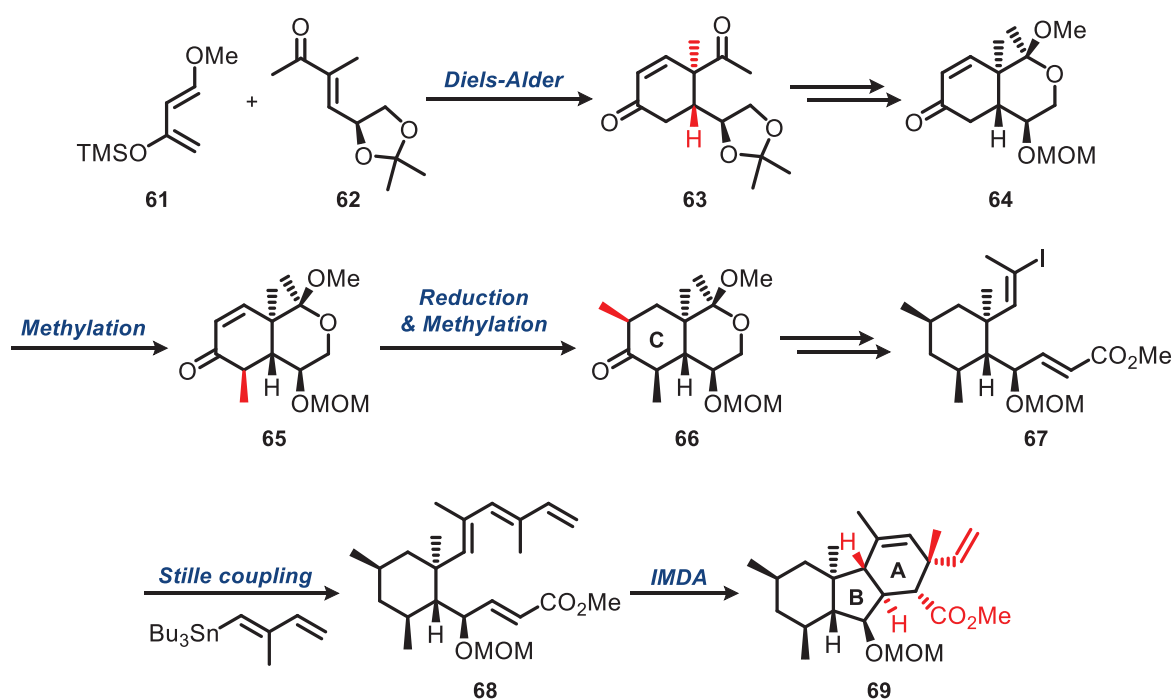
2005 年に北里研究所の桑島らによって、GKK1032A₂ (2) のデカヒドロフルオレン骨格の構築が初めて報告された^{11a} (Figure 2-1-2)。ここでは、Hajos-Parrish ケトン型の既知化合物 48 を出発原料として用い、これをシロキシジエン 54 へと導いた後、フマル酸エステルとの分子間 Diels-Alder 反応を行うことにより、AB 縮環部に二重結合をもつ三環性化合物 55 を得ている。ここから数工程の官能基変換を経て、GKK1032A₂ (2) の立体化学的要求を満たしたデカヒドロフルオレン化合物 60 を得ることに成功している。

Figure 2-1-2



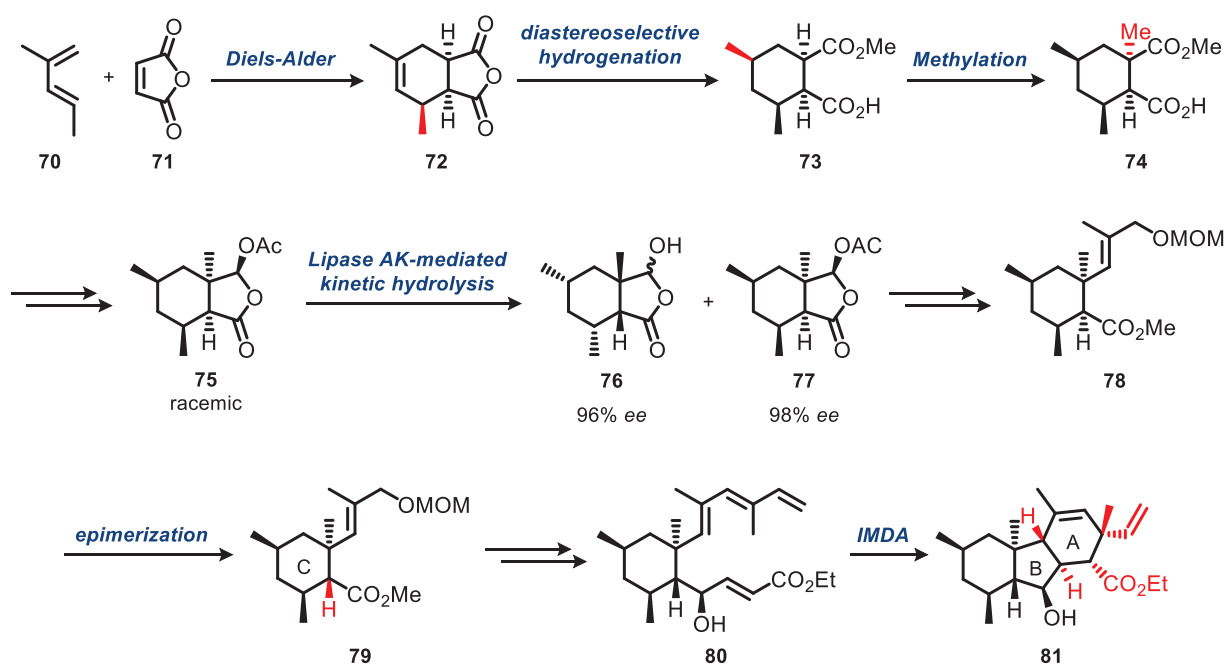
続いて、2006 年に東北薬科大学の加藤らによって、GKK1032A₂ (**2**) のデカヒドロフルオレン骨格の構築が報告された。彼らは、北原-Danishefsky ジエン **61** と光学活性なエノン **62** との分子間 Diels-Alder 反応を行った後、その成績体から導かれるビニルヨージド **67** とビニルスズ化合物との Stille カップリング反応を経て、分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応の基質となるテトラエン型化合物 **68** を得ている^{11b}(Figure 2-1-3)。さらに、このテトラエン型化合物の IMDA 反応を行うことにより、立体選択的にデカヒドロフルオレン骨格を構築することに成功している。この合成法では C13 位の酸素官能基がβ配置である環化成績体 **69** が得られているが、C13 位にアリールエーテル結合を導入する際に、光延反応を利用して立体化学を反転させる方針が示されている。

Figure 2-1-3



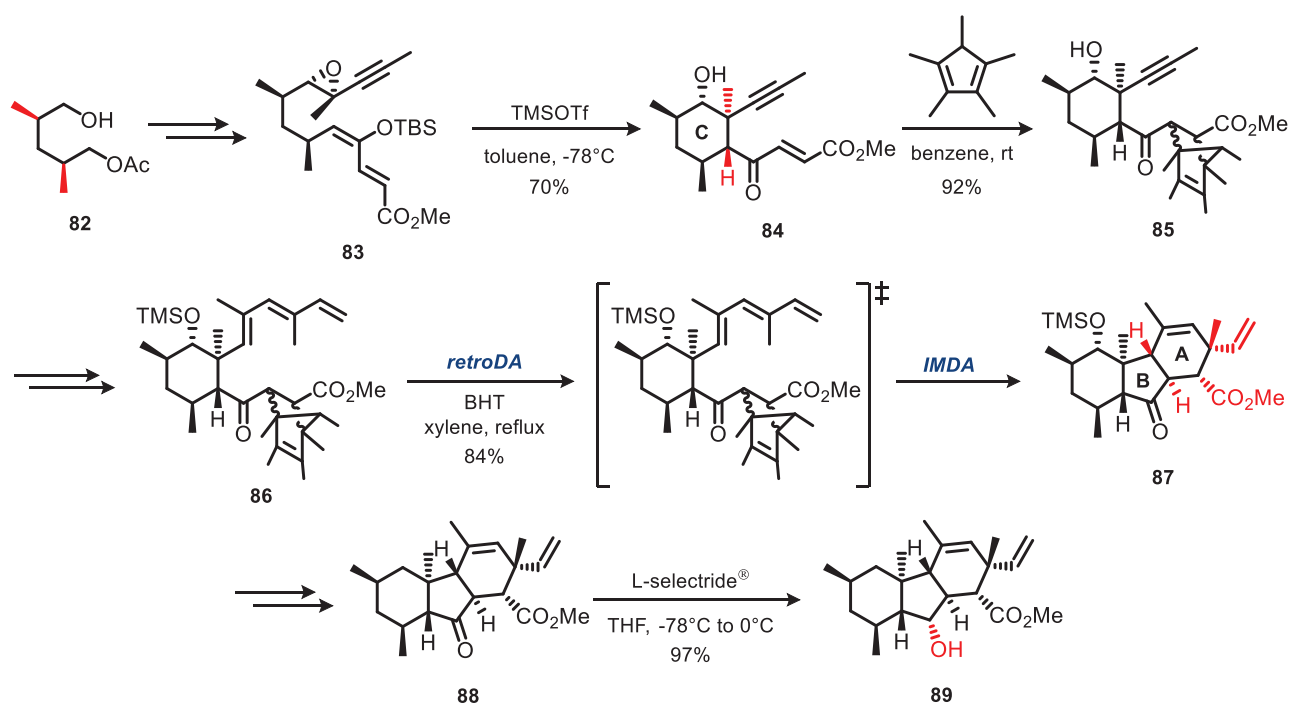
さらに、2015 年に慶応義塾大学の只野らにより、GKK1032A₂ (**2**) のデカヒドロフルオレン骨格の構築が報告された。ここではジエン **70** と無水マレイン酸 **71** との分子間 Diels-Alder 反応により、6-5 二環性化合物 **72** を得た後、第四級不斉炭素原子の構築や酵素による速度論的光学分割を含む多段階の官能基変換を経て、加藤らと同様なテトラエン型化合物 **80** に導いている。このようにして得られたテトラエン型化合物を IMDA 反応に付すことにより、デカヒドロフルオレン骨格の構築を達成している。この合成法においても、IMDA 反応の基質として C13 位の水酸基がβ配置となっている前駆体が用いられていることから、何らかの方法で C13 位の立体化学を反転させる必要がある。このように、敢えて非天然型の立体化学をもつ IMDA 反応前駆体を用いている理由としては、ジェノフィル部位を構築する際の増炭反応における立体選択性の問題に加えて、C13 位の水酸基がα配置となっている前駆体においては、IMDA 反応の収率が大きく低下することが挙げられる⁹ (Figure 2-1-4)。

Figure 2-1-4



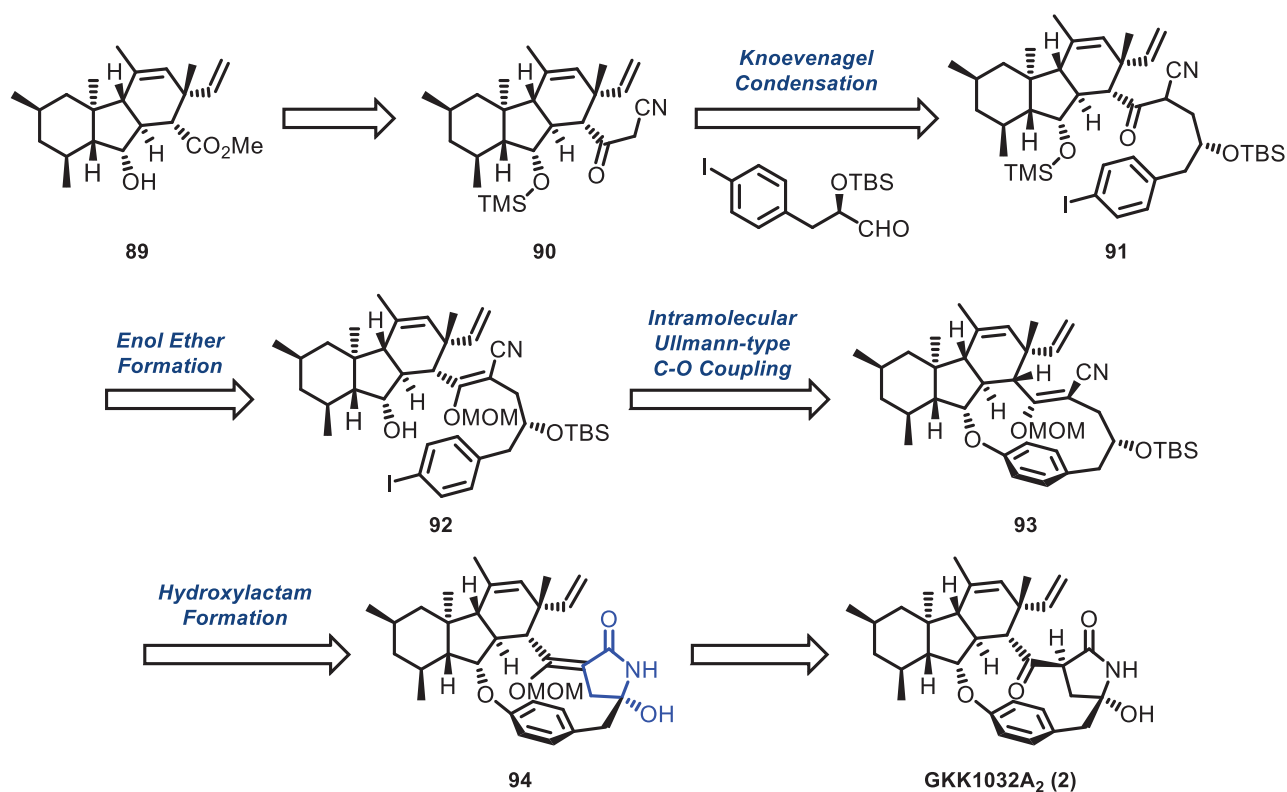
一方、筆者らの研究室においても、2011 年に GKK1032A₂ (**2**) のデカヒドロフルオレン骨格の構築が達成されている^{11d}。ここではまず、光学活性なモノアセテート **82** をシリルジエノールエーテル **83** へと導いた後、これにルイス酸として TMSOTf を作用させる条件下で分子内環化反応を行うことにより、C 環部位を構築している。この反応では、C7 位の第四級不斉炭素原子およびジエノフィル部位の導入も同時に達成されており、筆者らの合成法が他の研究グループとは異なるアプローチに立脚していることを特徴付ける要素の1つとなっている。続く AB 環部の構築においては、加藤らや只野らと同様な IMDA 反応を利用するアプローチが採用されているが、彼らが比較的反応性の低いジエン部位を先に導入した後、より反応性の高いジエノフィル部位の構築を経て、望みの IMDA 反応へと進んでいる。これにに対して筆者らのグループでは、C 環部位構築の際に導入された反応性の高いジエノフィル部位を一旦ペンタメチルシクロペンタジエンとの分子間 Diels-Alder (DA) 反応によって保護した後、数工程の官能基変換を経てジエン部位を構築している。さらに、このようにして得られた環化前駆体 **86** をキシレン溶媒中で加熱還流し、retro DA 反応と IMDA 反応を連続的に進行させることにより、望みの立体化学を有する三環性化合物 **87** を得ることに成功している。このように、ジエン部位に比べて反応性の高いジエノフィル部位を先に構築してから、IMDA 反応による多環性骨格の構築に持ち込んだ例はほとんど報告されていない。また、ジエノフィル部位が DA 反応によって保護された基質を用いて、retro DA - IMDA 連続反応により多環性骨格を構築した例についても、筆者らの知る限りではこれが初めての例である。GKK1032A₂ (**2**) の C3 位に存在する第四級不斉炭素原子がこの段階において導入されていることを考慮すると、これも筆者らの合成法の特徴の1つとなっている。また、この方法のもう1つの利点として、IMDA 反応におけるジエノフィルとしてβ-ケトエステルを利用できる点が挙げられる。これは、IMDA 反応の収率向上に繋がっているのみならず、IMDA 反応成績体 **88** に対して嵩高い還元剤である L-selectride[®] を作用させることにより、完全な立体選択性をもって C13 位にα配置の水酸基を導入することを可能なものとしている。このようにして、独自のアプローチに基づく GKK1032A₂ (**2**) のデカヒドロフルオレン骨格の構築が達成された (Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1



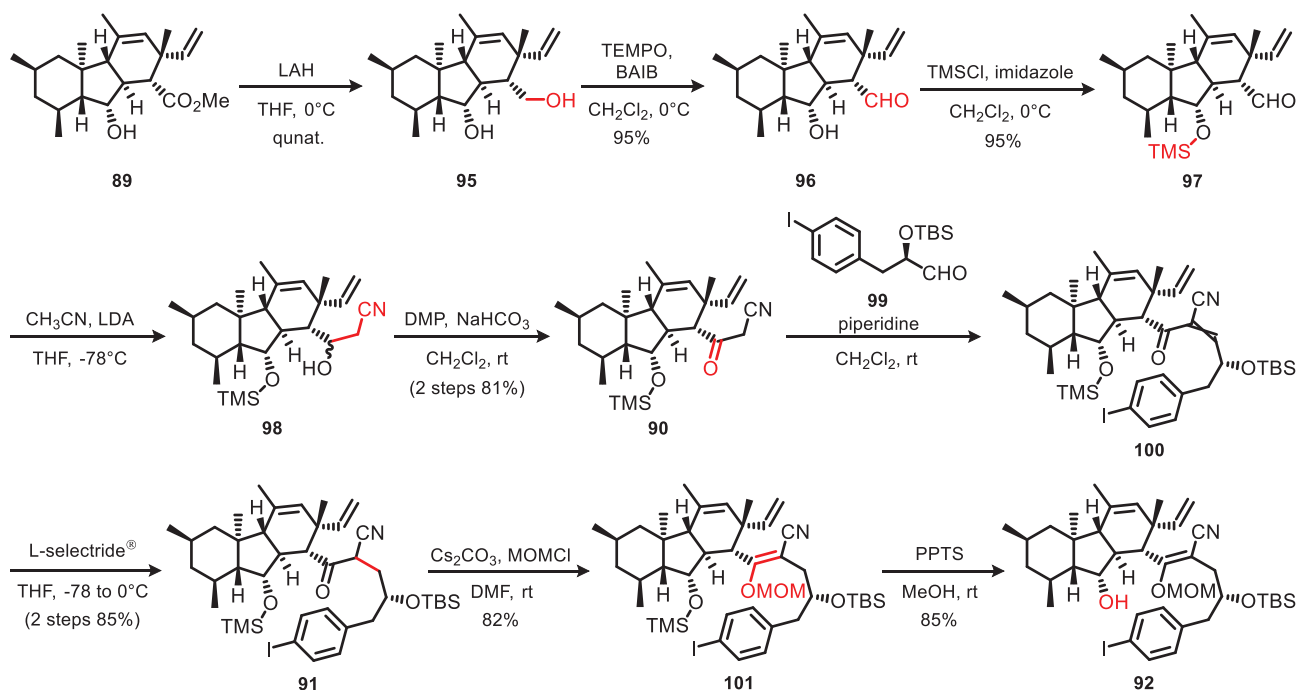
このように、GKK1032A₂ (**2**) の発見から比較的短い期間に、多くのグループによってデカヒドロフルオレン骨格の構築が達成されたにも関わらず、その後 10 年以上の長きに亘って、本化合物の全合成の達成はいずれのグループからも報告されないままであった。これは、高度に歪んだ 13 員環構造を構築することが極めて困難な課題であったことに尽きる。筆者らの研究グループでは、Hirsutellone B (**9**) の全合成の際に得られた知見に基づき、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を利用した GKK1032A₂ (**2**) の 13 員環構造の構築に向けて、さらに検討が続けられた。その際の合成計画は以下に示す通りである(Figure 2-1-5)。

Figure 2-1-5



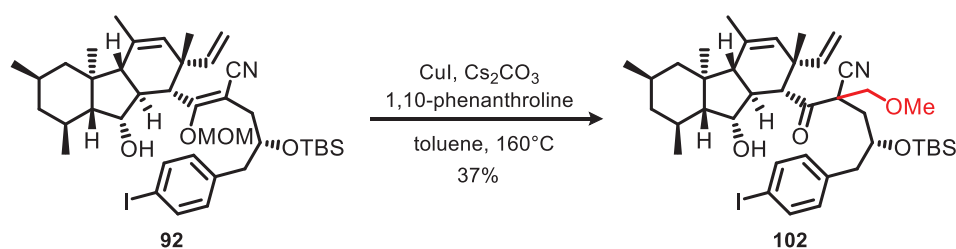
このような合成計画に従って実際に検討が行われた結果、先に合成したヒドロキシエステル **89** を 13 員環化反応前駆体 **92** に導くまでの工程が確立された(Scheme 2-1-2)。ここではまず、ヒドロキシエステル **89** に LiAlH_4 を作用させる還元反応を行うことにより、ジオール **96** とした後、TEMPO による第一級水酸基選択的な酸化反応と第二級水酸基の TMS 化反応を順次行うことにより、アルデヒド **97** に導いた。このアルデヒド **97** に対して、アセトニトリル由来のリチウムエノラートを作用させるアルドール反応を行った後、生じた第二級アルコールを Dess-Martin 試薬を用いて酸化することにより、ケトニトリル **90** に導いた。このようにして得られたケトニトリル **90** とキラルなシロキシアルデヒド **99** を Knoevenagel 縮合反応により連結した後³¹、生じたオレフィン部位に対して 1,4-還元反応を行うことにより、ケトニトリル **91** とした。このケトニトリル **91** のケトン部位に対する MOM エノールエーテル化反応と TMS 基の脱保護を順次行うことにより、望みの 13 員環化反応前駆体 **92** の合成が達成された。

Scheme 2-1-2



そこで、Hirsutellone B (**9**) の全合成の際に効果的であった Buchwald らの条件下²¹ で分子内 Ullmann 反応による 13 員環の構築が試みられた。しかしながら、この場合には望みの環化体 **93** は全く得られず、エノールエーテルの酸素原子に結合した MOM 基がケトニトリルの α 位に転位した化合物 **102** のみを与えた (Scheme 2-1-3)。

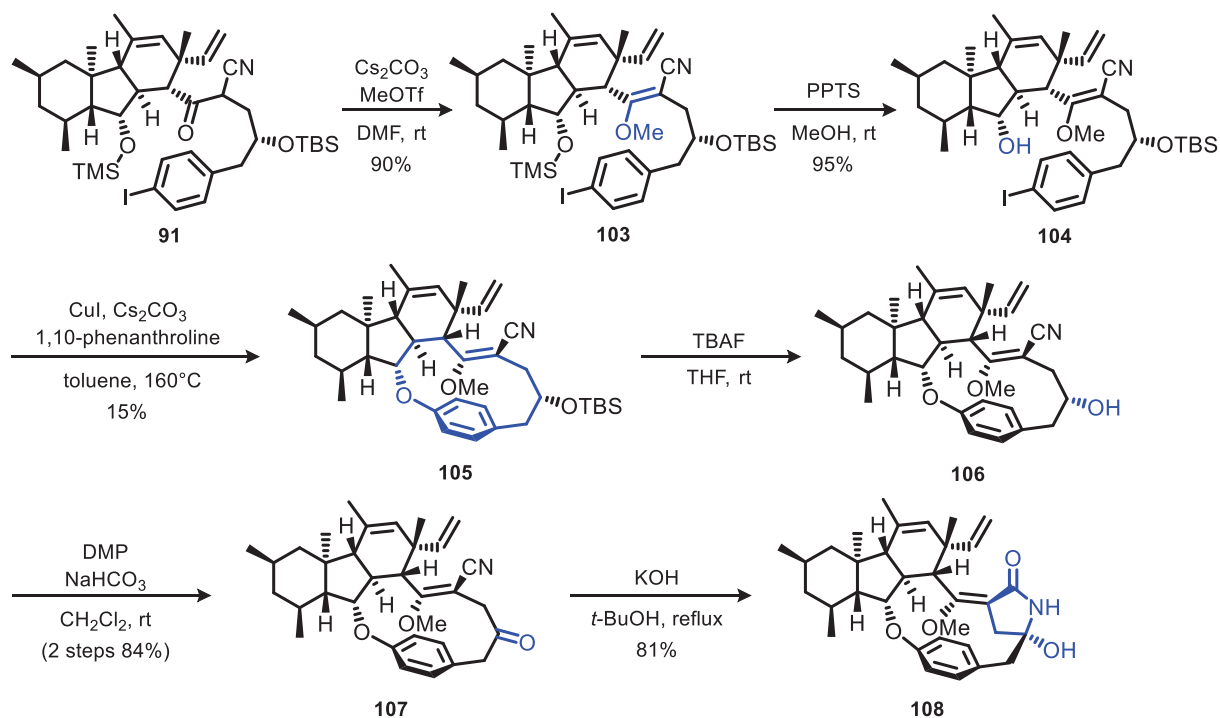
Scheme 2-1-3



このように、Hirsutellone B (**9**) の全合成の際には全く観測されなかった副反応が優先的に進行する理由は不明であったが、エノールエーテル部位の化学構造をより安定なメチルエノールエーテルに変更し、再度同様の条件下で分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応が試みられたところ、この場合には 15%という低収率ながらも、望みの 13 員環化体 **105** を得ることに成功した。これは、GKK1032A₂ (**2**) の高度に歪んだ 13 員環構造を構築した初めての例である。そこで、この反応で得られた 13 員環化体 **105** を GKK1032A₂ (**2**) に導くことを目的として、Hirsutellone B (**9**) の全合成の際に確立された方法に基づき、さらに検討が進められた。

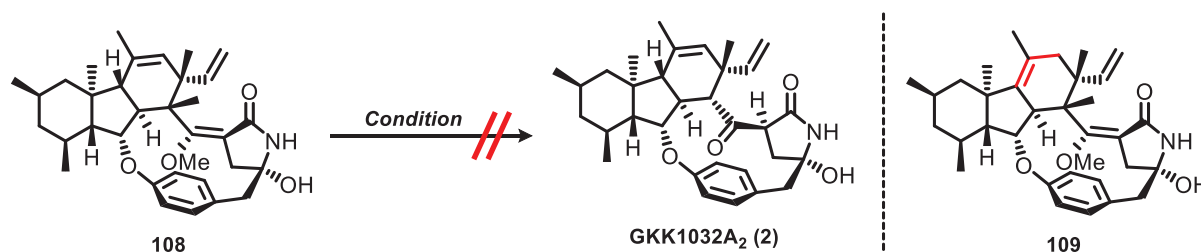
ここではまず、13 員環化体 **105** の TBS 基を除去した後、生じた第二級アルコールの酸化反応を行うことにより、ケトン **107** に導いた。さらに、*tert*-ブタノール中で過剰量の水酸化カリウムを作用させる条件下で、ニトリル基のアミド基への変換反応を行ったところ、生じたアミド基とケトンのカルボニル基との間で分子内閉環反応が進行し、最終中間体である γ -ヒドロキシラクタム **108** が得られた(Scheme 2-1-4)。

Scheme 2-1-4



このようにして得られた γ -ヒドロキシラクタム **108** のメチルエノールエーテル部位を加水分解することにより、GKK1032A₂ (**2**) を得る最終工程について、詳細な検討が行われた(**Table 2-1-1**)。しかしながら、種々の条件下で反応を試みたにも関わらず、望みの GKK1032A₂ (**2**) を得ることはできなかった。この原因については未だ明らかなものとされていないが、反応点であるメチルエノールエーテル部位が立体的に込み合っているデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在しており、その活性化もしくはその後の水分子の求核攻撃が極めて困難になっていることによるものと考えている。すなわち、Hirsutellone B (**9**) の全合成の際には、MOM エノールエーテルのアセタール部位が先に活性化され、脱保護されることにより、対応する β -ケトニトリルのエノール体が生成し、これが熱力学的により安定なケト体へと異性化することにより、望みの α -アシル- γ -ヒドロキシラクタムが収率良く得られていたのに対して、13 員環構造に内包されたエノールエーテル部位の直接的な活性化が必要となる上述のアプローチでは、最終段階の反応を望み通り進行させることが困難であることが明らかになった。

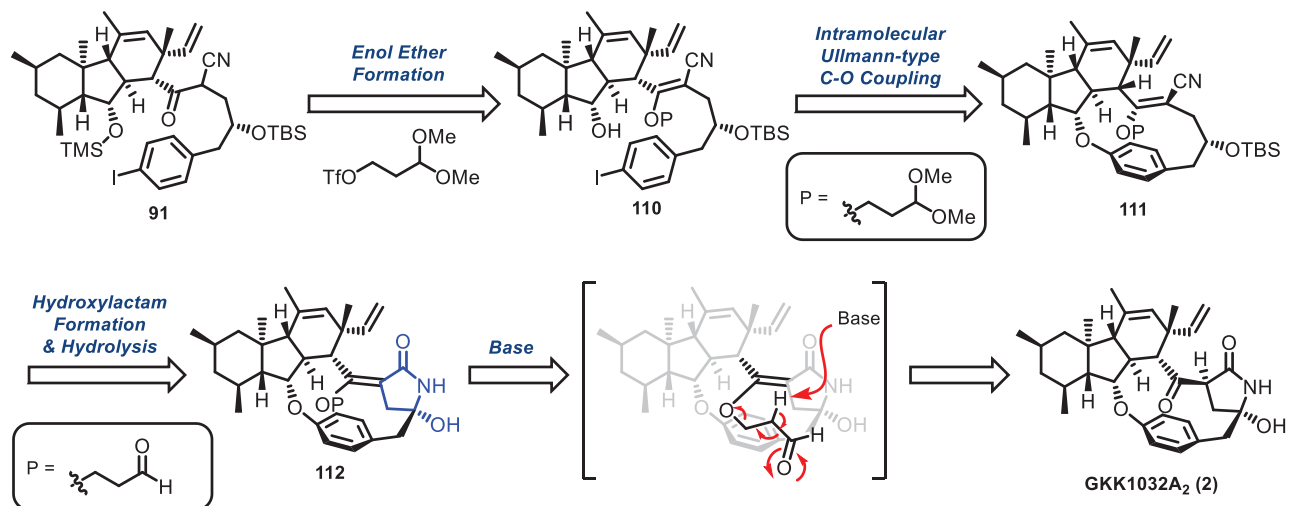
Table 2-1-1



entry	conditions	result
1	1N HCl / <i>i</i> -PrOH, 60°C	NR
2	conc. HCl / <i>i</i> -PrOH, rt	NR
3	BBr ₃ / CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	complex mixture
4	BF ₃ ·Et ₂ O, TBAB / CH ₂ Cl ₂ , rt	isomerized compound 109 (80%)

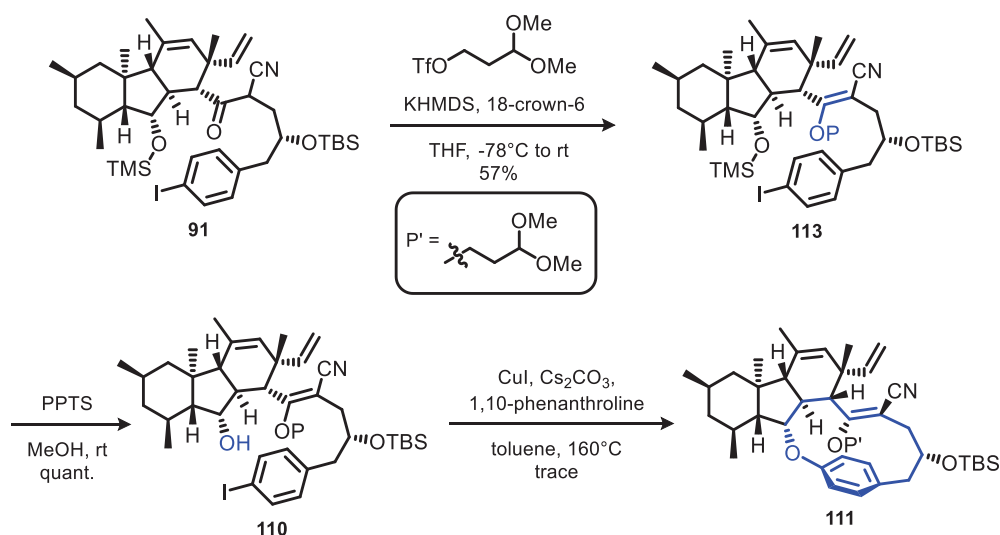
そこで筆者らの研究室では、Ullmann 反応の強塩基性条件下で安定であり、なおかつ遠隔位からの活性化によって容易に脱保護可能な新しいエノールエーテル型保護基の探索研究が行われた。ここでは、モデル基質を用いて詳細な検討が行われた結果、3,3-ジメトキシプロピルエノールエーテルが目的に合致する保護基として新たに見出された³²(Scheme 2-1-4)。

Scheme 2-1-4



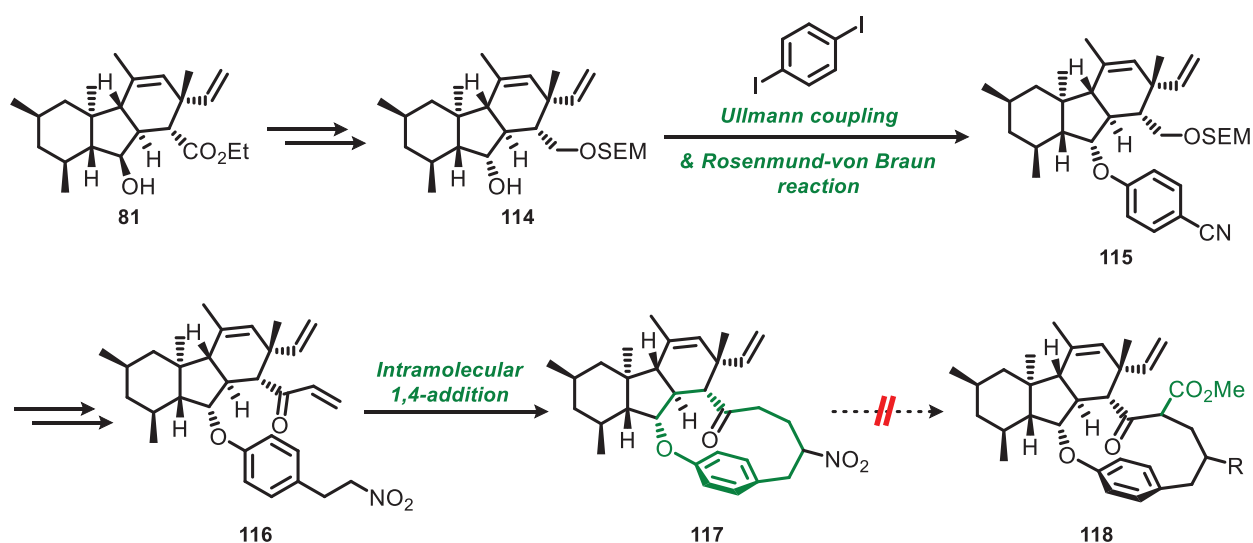
そこで、このような保護基を導入した環化前駆体 **110** が合成され、これを基質とした分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応による 13 員環構築が試みられた。しかしながら、望みの環化成績体 **111** は得られたものの、その収率は極めて低いものであり、全合成の達成にまで繋げていくことは困難であった。

Scheme 2-1-4



筆者らの研究グループにおいて、このような検討が行われている間に、慶応義塾大学の只野らのグループにおいても、GKK1032A₂ (**2**) の 13 員環構造の構築が達成された^{11e}(Figure 2-1-5)。ここでは、先に彼らが合成したデカヒドロフルオレン化合物に対して、まず C13 位水酸基の立体反転と Ullmann 型 C-O カップリング反応による芳香環部位の導入を行った。さらに、ここで得られた中間体をビニルケトン部位とニトロアルカン部位を併せもつ環化前駆体に導いた後、分子内 Michael 型付加反応を行うことにより、望みの 13 員環化成績体を得ることに成功している。しかしながら、この 13 員環化成績体を GKK1032A₂ (**2**) に導くことについては、13 員環内に存在するアミド部位の増炭反応が困難であったことから、未だ達成されていない。

Figure 2-1-5



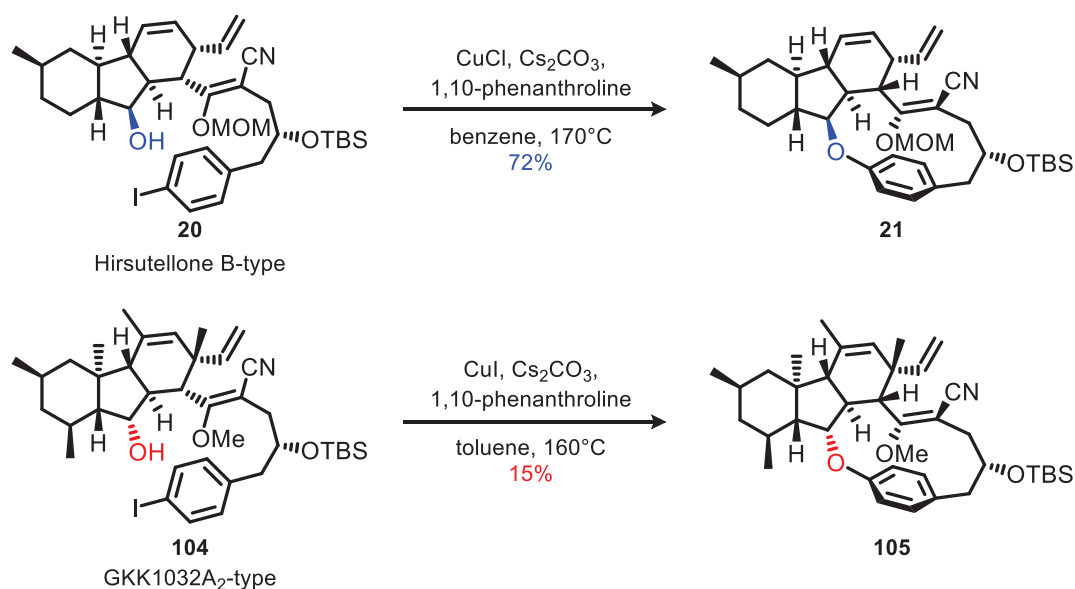
このことは、13 員環化成績体をそれに含まれる官能基の種類や立体化学を含めて、十分に吟味したものとして合成しなければ、その後の GKK1032A₂ (**2**) への誘導が極めて困難なものとなることを示している。そこで筆者は、Hirsutellone B (**9**) の全合成において実績のある環化前駆体の化学構造をそのまま維持しながら、13 員環化に用いる反応自身を追究していくことを通じて、GKK1032A₂ (**2**) の全合成を達成しようと考えた。

これまでに筆者ら 13 員環構造の構築に利用している Ullmann 型 C-O カップリング反応は、2002 年に Buchwald らによって報告されたものである²¹。しかしながら、この反応における問題点の1つとして、嵩高い第二級アルコールを基質として用いた場合に、目的とするエーテル化合物の収率が大きく低下することが指摘されていた。先にも述べたように、GKK1032A₂ (**2**) の 13 員環化前駆体の反応点である C13 位水酸基は、立体的に込み合っているデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に位置している。したがって、13 員環化反応における収率を改善するためには、Ullmann 型 C-O カップリング反応自身に改良を施すことが必須の要件になるものと考えた。そこで、嵩高い第二級アルコールを用いた場合でも、収率良く望みのエーテル化合物を得ることのできる、新たな反応条件を確立すべく検討に着手した。次節において、その詳細について述べることにする。

第二節 Ullmann 型 C-O カップリング反応に関する研究の経緯

第一章において述べたように、筆者らの研究グループでは、Hirsutellone B (9) の高度に歪んだ 13 員環構造を直接的に構築する方法として、Buchwald らが開発した Ullmann 型 C-O カップリング反応を利用している。しかしながら、本反応においては、嵩高い第二級アルコールを基質として用いた場合に目的とするエーテル化合物の収率が顕著に低下することが問題点として指摘されていた。実際にこの反応を GKK1032A₂ (2) のような反応点である第二級水酸基が立体的に込み合っている前駆体に適用した場合には、環化反応の収率が大きく低下することも明らかとなっている(Scheme 2-2-1)。

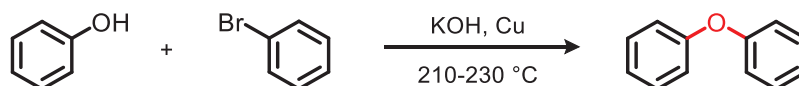
Scheme 2-2-1



そこで筆者は、Ullmann 型 C-O カップリング反応における上述の問題点を解決することを通じて、GKK1032A₂ (2) の 13 員環構造を収率良く構築することを考えた。そこでまず、Ullmann 型 C-O カップリング反応の開発の経緯を概観することを通じて、問題解決の糸口を探ることにした。

1903 年に、Ullmann らは銅塩を活性化剤として用いるエーテル化反応を初めて報告した。ここでは、化学量論量の銅塩と強塩基存在下、高温で長時間の反応を実施することにより、望みのカップリング体を得ることができるが、反応に用いることのできる基質はフェノール類に限定されていた³³(Figure 2-2-1)。

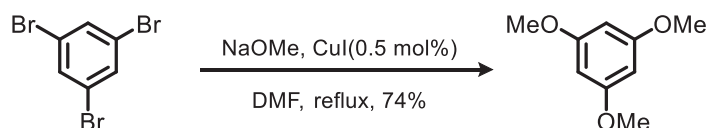
Figure 2-2-1



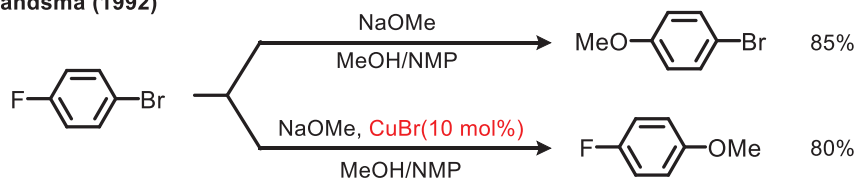
一方、1974 年に McKillop らは、触媒量の銅塩存在下、1,3,5-トリブロモベンゼンに対してナトリウムメキシドを作用させることにより、エーテル化反応が進行することを報告した³⁴。発見当時、この反応は付加脱離型の機構を経由した芳香族求核置換反応であると考えられていたが、1992 年に Brandsma らによって報告された実験結果から、先に述べた Ullmann らによる反応と同様な機構を経由している可能性が示唆された。これにより、反応に用いる銅塩を触媒量にまで低減しうることが明らかになった³⁵(Scheme 2-2-2)。

Scheme 2-2-2

McKillop (1974)



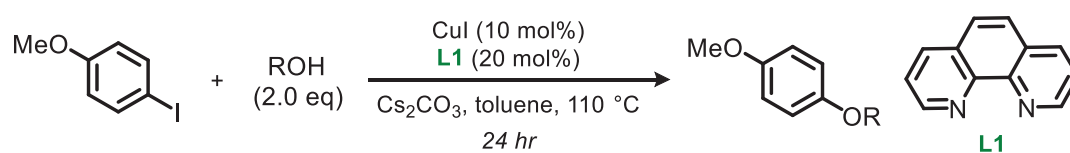
Brandsma (1992)

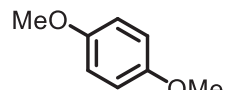
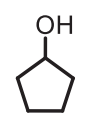
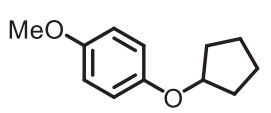
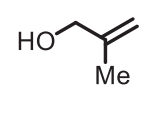
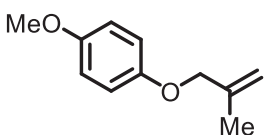
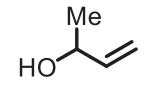
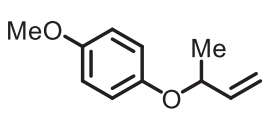


このようなUllmann型C-Oカップリング反応は、複雑な化学構造を有する各種の天然有機化合物の全合成研究にも応用されてきた^{36,37}。しかしながら、本反応に用いることのできる基質は依然としてフェノール類に限定されており、水酸基の酸性度の低い脂肪族アルコールを用いて望みのエーテル化合物を収率良く得ることは一般に困難とされていた。

そのような背景の下、2002年にBuchwaldらは触媒量のヨウ化銅と二座配位子である1,10-phenanthroline (**L1**)の存在下、これに塩基としてCs₂CO₃を組み合わせ用いる条件下で反応を行うことにより、適用可能な基質を脂肪族アルコールにまで拡大することに初めて成功した²¹(Table 2-2-1)。

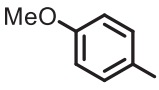
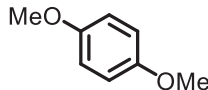
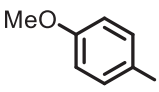

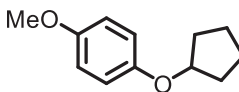
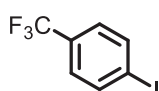
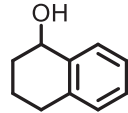
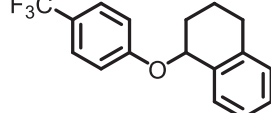
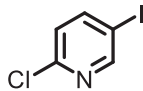
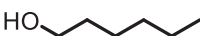
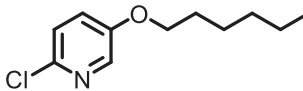
Table 2-2-1



Entry	R ² OH	Product	Yield
1	MeOH		88%
2			67%
3			78%
4			54%

さらに、2008 年に Buchwald らは、Me₄-phenanthroline (**L2**)を配位子として用いることにより、先に確立したよりも低い温度条件下での反応を実現するとともに、環状構造を有する第二級アルコールを基質として用いた場合の収率を改善しうることを報告している³⁸(Table 2-2-2)。しかしながら、本反応においても、嵩高い第二級アルコールや、鎖状構造を持つ第二級アルコールを基質として用いた場合には、良好な収率で目的物を得ることは依然として困難なままであった。

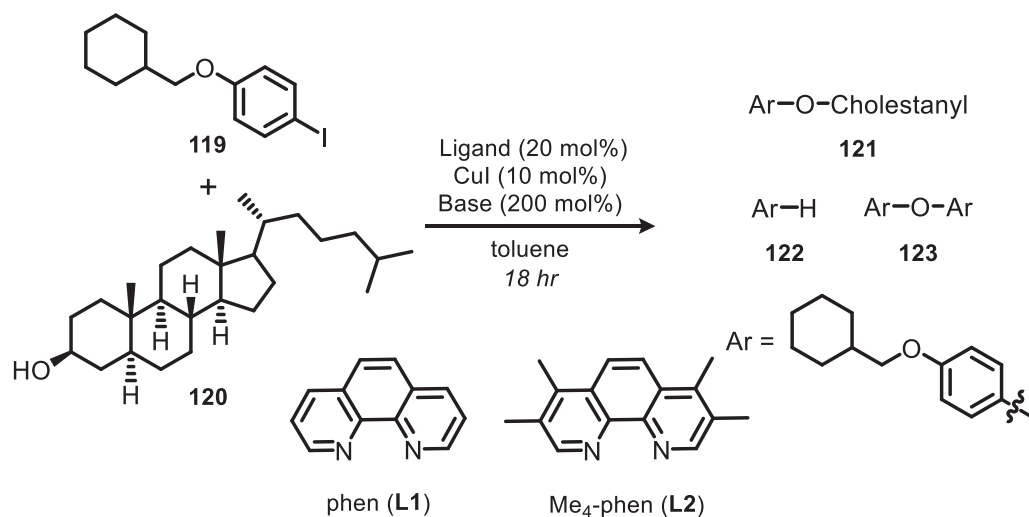
Table 2-2-2

$ \begin{array}{c} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-I} + \text{R}^2\text{OH} \xrightarrow[\text{24 hr}]{\text{CuI (5 mol\%), Cs}_2\text{CO}_3, \text{L2 (10 mol\%)}, \text{toluene, Temp.}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OR}^2 \end{array} $					
Entry	Aryl iodide	R ² OH	Temp.	Product	Yield
1		MeOH	110 °C → 80 °C		87%
2			110 °C		67% → 88%
3			110 °C		75%
4			110 °C		86%

以上の知見を基に、筆者はまず Buchwald らが報告している改良型エーテル化反応の条件に従い、嵩高い第二級アルコールを用いた分子間 C-O カップリング反応を試みた(**Table 2-2-3**)。ここでは、嵩高い第二級アルコールのモデル基質として β -コレスタノール(**120**)を選択し、もう一方のアリールヨードに関しては、パラ位に電子供与性基を有する **119** を用いることにした。これは、芳香環の電子密度が高く、反応性の低い基質を取えてモデル基質として設定することにより、GKK1032A₂ (**2**) の 13 員環構築にも適用可能な方法を開発しようと考えたためである。

まず対照実験として、Buchwald らが報告している Me₄-phenanthroline(**L2**)を配位子として用い、110°Cの温度条件下、トルエン溶媒中で C-O カップリング反応を試みた。その結果、当初懸念されていたように望みのカップリング体 **121** の収率で得られることが明らかとなった。そこで、反応温度を 140°C に上昇し再度反応を試みたところ、この場合には中程度の収率で望みのカップリング体を得ることができた。しかしながら、この場合にはアリールヨードに由来する還元体 **122** が望みのカップリング体と同程度の収率で得られる結果となった。一方、1,10-phenanthroline を配位子として用いた場合には、このような還元体 **122** は副生せず、先の反応条件と同等の収率で望みのカップリング体得られることが明らかとなった。また、反応に用いる塩基に関して種々検討を行った結果、K₃PO₄ が最も良好な収率を与える結果となった。しかしながら、嵩高い第二級アルコールを用いたカップリング反応は依然として満足のいく収率に至らなかった。

Table 2-2-3

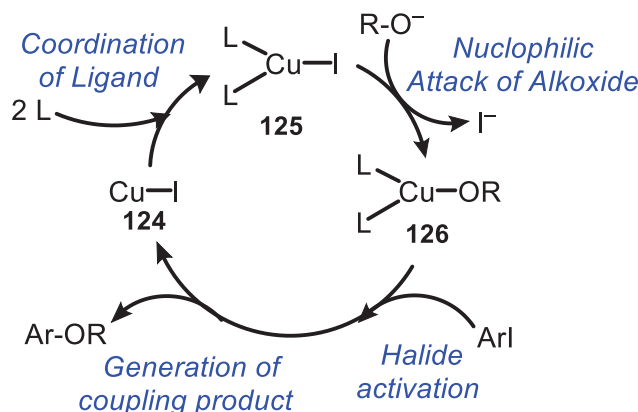


Entry	Conditions	Yield (%)			
		121	122	123	120 (recovered)
1	L2 , Cs ₂ CO ₃ , 110°C	21	2	2	67
2	L2 , Cs ₂ CO ₃ , 140°C	45	2	50	0
3	L1 , Cs ₂ CO ₃ , 140°C	47	2	0	49
4	L1 , <i>t</i> -BuONa, 140°C	9	0	0	38
5	L1 , <i>t</i> -BuOK, 140°C	15	0	0	32
6	L1 , K ₂ CO ₃ , 140°C	8	0	0	90
7	L1 , Li ₂ CO ₃ , 140°C		NR		51
8	L1 , K ₃ PO ₄ , 140°C	48	0	0	51

以上のように、Buchwald らが報告している条件を参考にし、嵩高い第二級アルコールを基質として用いるカップリング反応を試みたが、収率の向上に向けた明確な方針を打ち出すことは困難であった。そこで筆者は、Ullmann 型 C-O カップリング反応の機構的な考察に基づき、収率の改善に向けた打開策を練ることにした。

2010 年に Buchwald らは、先述したような Ullmann 型 C-O カップリング反応のメカニズムに関して以下のようなものを提唱している³⁹。ここではまず、リガンドが配位した銅錯体 **125** に対してアルコールと塩基から生じるアルコキシドイオンが作用することにより、銅アルコキシド錯体 **126** が形成される。この銅アルコキシド錯体 **126** がアリアルヨージドと反応することにより、望みのカップリング体を与えるとともに、銅塩 **124** が触媒として再生するというものである。このうち、銅アルコキシド錯体 **126** がアリアルヨージドに作用する最終段階は、一般にハライドアクティベーションと呼ばれ、反応全体における律速段階であると考えられている (Figure 2-2-2)。

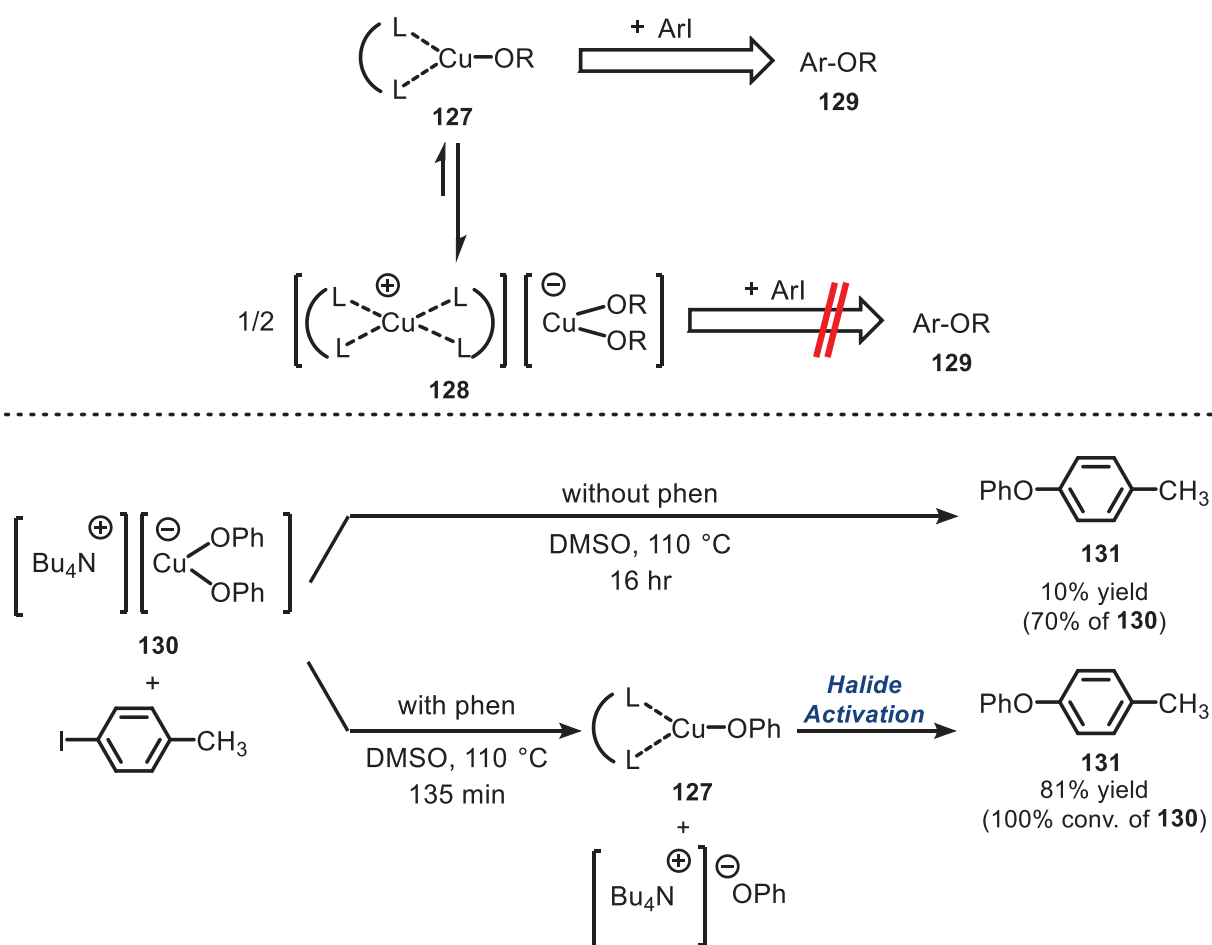
Figure 2-2-2



このように、銅アルコキシド錯体 **126** がハライドアクティベーションにおける活性種であることについては、Hartwig らの研究グループによって実験的に証明されている⁴⁰。この報告では、銅塩と 1 当量の二座配位子からなる三配位型の銅アルコキシド錯体 **127** と、これが不均化した分極型錯体 **128** との間に平衡関係が存在することが示されている。これら 2 種類の錯体のうち、そのいずれがハライドアクティベーションの活性種であるかについては、以下に示すような実験の結果から明らかにされている。ここではまず、三配位型錯体 **126** を生じる可能性のないテトラアルキルアンモニウム型の分極型錯体 **130** を調製し、これとアリアルヨージドとのエーテル化反応を試みたところ、対応するエーテル化合物 **131** の収率は 16 時間が経過した時点でも 10%であり、70%の分極型錯体 **130** が未反応のまま残存した。一方、この反応系に二座配位子である 1,10-phenanthroline (**L1**) を添加して反応を試みたところ、この場合には 135 分の反応時間でエーテル化

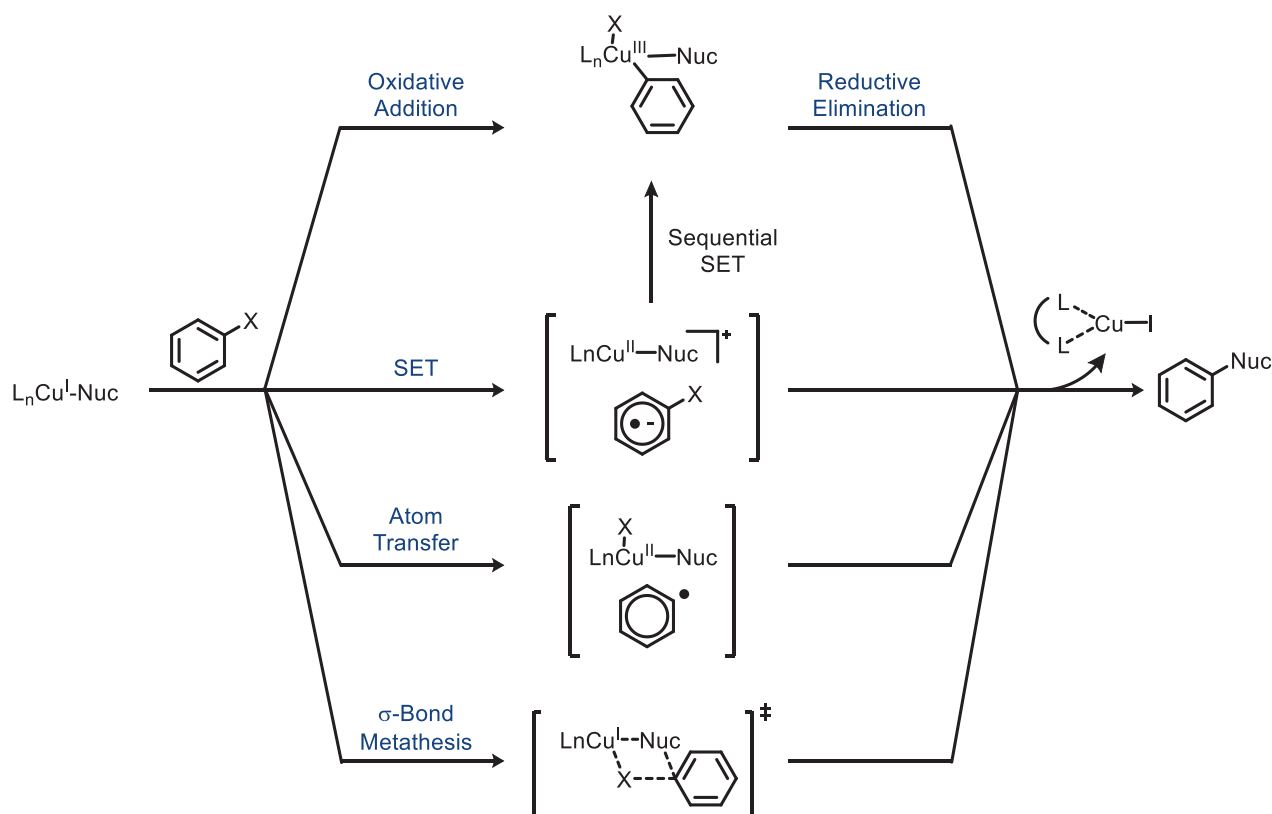
化合物 **126** が 81% という高収率で得られた。これらの実験結果は、分極型錯体 **126** がハライドアクティベーションの活性種とはなりえないことを示しているとともに、分極型錯体 **125** に 1,10-phenanthroline (**L1**) が作用した後、1 当量のアルコキシドイオンの脱離を伴って三配位型錯体 **122** が生成し、これが活性種となってハライドアクティベーションが進行した可能性を示している(**Figure 2-2-3**)。

Figure 2-2-3



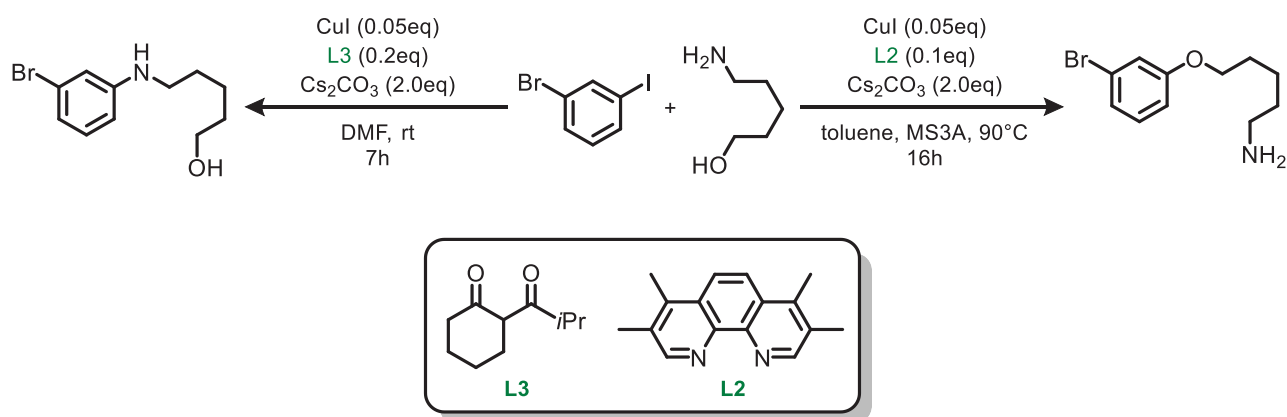
一方、ハライドアクティベーションの詳細な機構については、酸化的付加－還元的脱離を経由するメカニズムが長らく提唱されてきたが、近年では SET(Single Electron Transfer)、IAT(Iodine Atom Transfer)、 σ -Bond Metathesis といった様々な機構が提唱されているものの、未だ確定されるには至っていない⁴¹(Figure 2-2-4)。

Figure 2-2-4



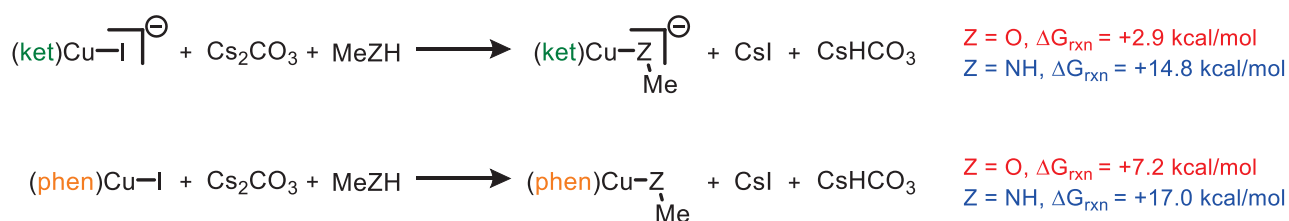
2010 年に、Buchwald らは、右に示すようなアミノ基と水酸基を併せ持つ基質を用いて銅触媒の存在下でカップリング反応を行った結果、配位子の化学構造の違いによって異なる種類のカップリング反応が進行するという興味深い知見を報告した。ここでは、 β -ジケトン型の配位子である **L3** を用いた場合には、*N*-アリール化体が優先して得られるのに対して、ジアミン型の配位子である **L2** を用いた場合には、*O*-アリール化体を優先して与えるという結果が得られている³⁹(Figure 2-2-5)。

Figure 2-2-5



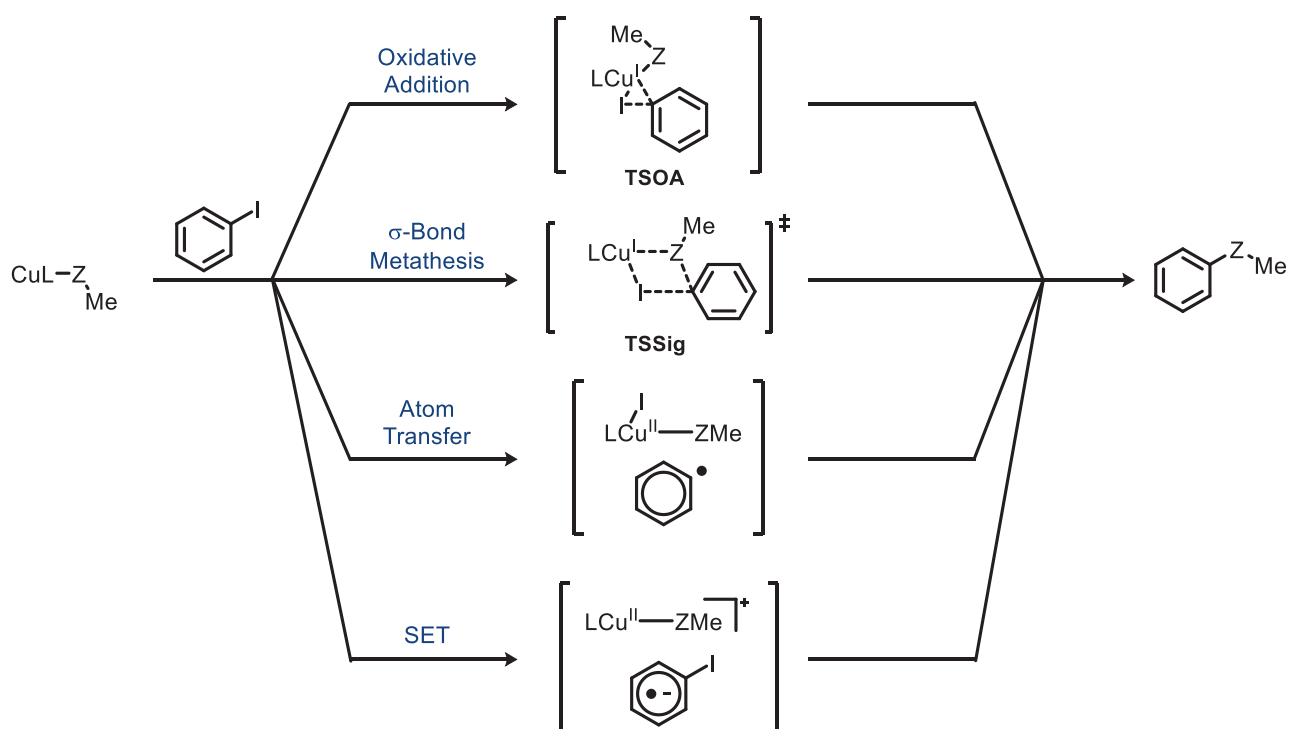
そこで Buchwald らは、密度汎関数法を用いた計算科学的な解析に基づき、Ullmann 型カップリング反応における化学選択性について考察を行った。ここではまず、カップリング反応における選択性はハライドアクティベーションにおける活性種である三配位型銅錯体の生成段階に起因しているものと予想し、その際の自由エネルギー変化量を算出した。その結果、いずれの配位子を用いた場合においても、窒素原子よりも酸素原子が銅に結合した場合の方がエネルギー的に有利であるという結果が得られた (Figure 2-2-6)。

Figure 2-2-6



この結果から、Ullmann 型カップリング反応における化学選択性は、三配位型銅錯体の形成段階ではなく、三配位型銅錯体がアリールヨードに作用するハライドアクティベーションの段階に由来するものと推測した。そこで、現在提唱されている 4 つの機構に伴う自由エネルギー変化量を算出した結果、 β -ジケトンタイプの配位子である **L3** を用いた場合に優勢となる C-N カップリング反応の場合には、SET に基づく経路の自由エネルギー変化量が最も低いのに対して、酸素原子の場合には、ジアミン型の配位子である **L2** を用いた場合に優勢となる C-O カップリング反応の場合には、IAT に基づく経路の自由エネルギー変化量が最も低いという結果が得られた。このような解析結果に基づいて Buchwald らは、Ullmann 型カップリング反応における化学選択性の発現は、使用するリガンドの性質の違いにより、ハライドアクティベーションの機構が切り替わることによるものと結論している (Figure 2-2-7)。

Figure 2-2-7



		Cu(ZMe) formation	TSOA	TSSig	IAT	SET	product formation
(ket)Cu Complexes	MeO-bound	2.9	64.6	57.1	32.9	27.2	-41.3
	MeNH-bound	14.8	55.0	65.6	41.1	<u>26.2</u>	-48.0
(phen)Cu Complexes	MeO-bound	7.2	43.2	43.4	<u>34.0</u>	43.6	-47.0
	MeNH-bound	17.0	53.7	50.9	39.6	35.1	-52.0

Free Energies (kcal/mol) for Key Stationary Points in the Mechanisms of Ligand-Promoted Ullmann-Type N- and O-Arylation

以上に述べたように、Ullmann 型 C-O カップリング反応の機構については、まず三配位型銅アルコキシド錯体が中間体として生成し、さらに IAT に基づく経路でハライドアクティベーションが進行することにより、望みのエーテル化合物を与えるというものが有力とされている。その一方で、ヨウ化銅 (I) のような銅塩から三配位型銅アルコキシド錯体が生じるまでの機構については、これまでにほとんど議論の対象とされておらず、その重要性についても十分に認識されているとはいえない。しかしながら、嵩高い第二級アルコールを基質とする Ullmann 型 C-O カップリング反応では、アルコキシドイオンが銅塩を攻撃する段階はその立体反発から不利となることが予想されるので、三配位型銅アルコキシド錯体の生成について十分な考察を加えた上で、新たな反応の設計を行うことが必須の要件になるものと考えた。そこで、Buchwald らが報告している 1,10-phenanthroline (**L1**) を配位子として用いる Ullmann 型 C-O カップリング反応について、三配位型銅アルコキシド錯体の生成過程に関する詳細な考察を行うことにした。

先に示した Figure 2-2-6 においても明らかなように、Buchwald らはヨウ化銅と 1,10-phenanthroline (**L1**) との比率が 1:1 であるような三配位型銅アルコキシド錯体が反応に関与するものと考えている。しかしながら、実際の反応に用いられているヨウ化銅と 1,10-phenanthroline (**L1**) との比率は 1:2 であり、上述の前提とは一致していない。筆者はこのように銅塩に対して 2 当量の二座配位子が用いられている理由として、ヨウ化銅と 1,10-phenanthroline (**L1**) との比率が 1:1 の際に形成される三配位型のヨウ化銅錯体は配位的に不飽和であり、二量化などの副反応を通じて不溶化しやすいためではないかと考えた。

そこで、ヨウ化銅 (I) と 1,10-phenanthroline (**L1**) との混合物をトルエン中、140°C で 1 時間加熱し、生じた反応液をセライトでろ過した後、ろ液の溶媒を留去した残分の質量を測定する実験を行った。(Table 2-2-4)。

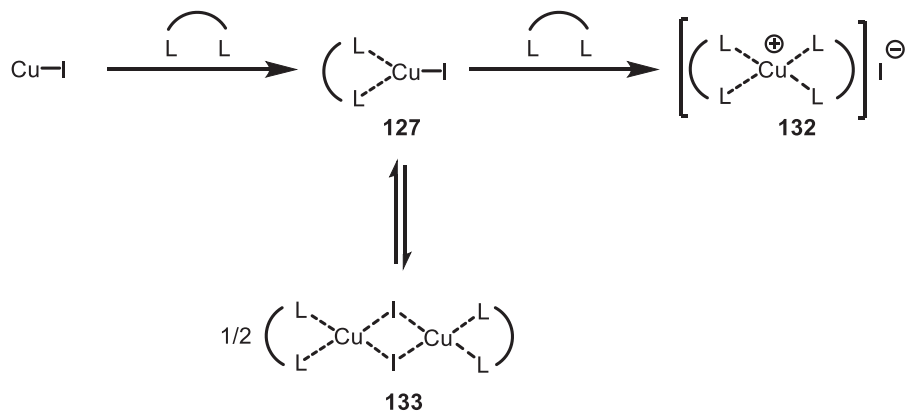
Table 2-2-4

$\text{CuI} + \text{phen} \xrightarrow[\text{1h}]{\text{toluene, 140}^\circ\text{C}} \text{recovery (CuI \& phen)}$		
entry	condition	result
1	CuI : phen = 1 : 1	0%
2	CuI : phen = 1 : 2	53%

その結果、混合前のヨウ化銅 (I) と 1,10-phenanthroline (**L1**) の質量和に対して、ろ液留去残分の質量が占める割合は、ヨウ化銅 (I) と 1,10-phenanthroline (**L1**) との比率が 1:1 である場合には 0%であったのに対して、比率が 1:2 である場合には 53%にまで向上することが明らかとなった。これは、ヨウ化銅 (I) と 1,10-phenanthroline (**L1**) との比率が 1:1 である場合にも、両者は何らかの相互作用で結びついてはいるものの、溶媒であるトルエンに溶解しうるような化学種は存在していないことを示しており、上述した二量化に関する仮説を裏付けるものであると考えた。すなわち、Buchwald らがヨウ化銅と 1,10-phenanthroline (**L1**) との比率を 1:2 として反応を行っている理由については、三配位型のヨウ化銅錯体 **127** が速やかに二量化体 **133** を形成して不溶化しやすいため、これにさらにもう 1 当量の 1,10-phenanthroline (**L1**) を作用させる

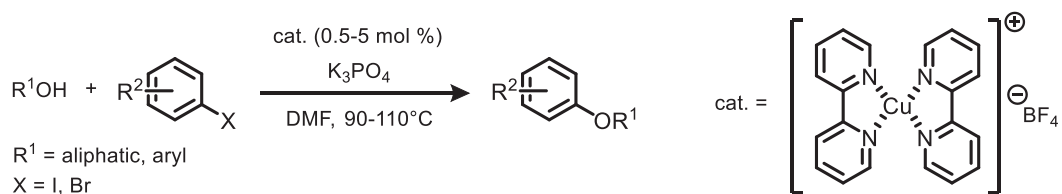
ことにより、四配位型銅カチオン錯体 **132** を形成させるためであると考えた(**Figure 2-2-8**)。

Figure 2-2-8



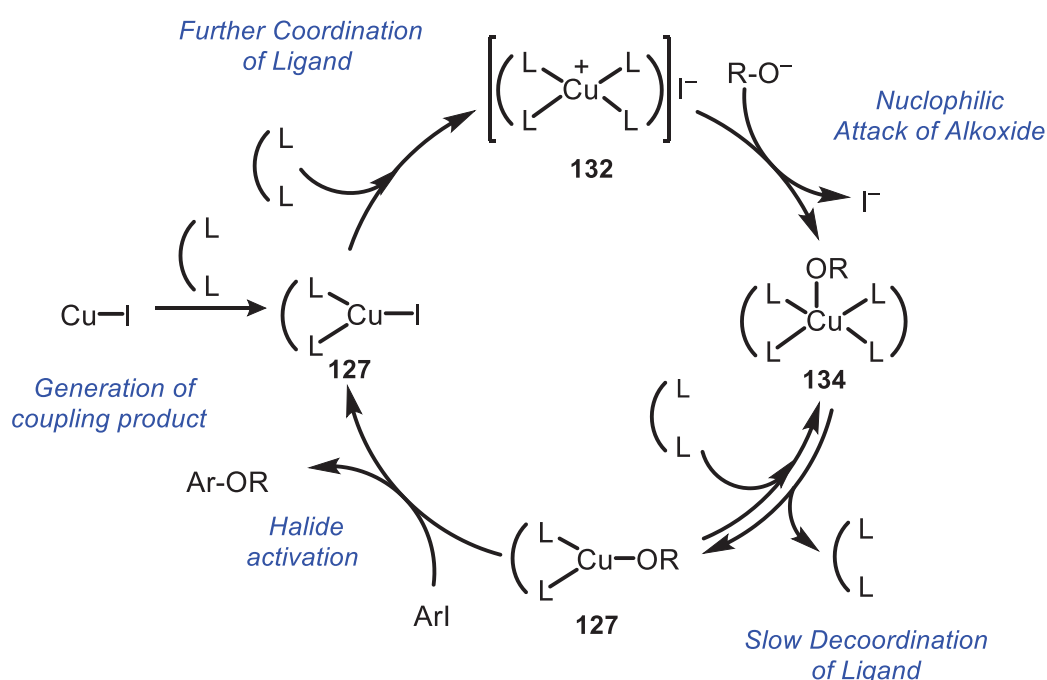
このような四配位型銅カチオン錯体は 18 電子型の安定かつ単離可能な錯体であり、有機溶媒に対する溶解性にも優れていることが知られている。また、四配位型銅カチオン錯体を触媒として用いる Ullmann 型カップリング反応についても、すでに Hu らによって報告されている⁴²(**Figure 2-2-9**)。

Figure 2-2-9



以上の結果を踏まえて、筆者らは Buchwald らによって報告されている Ullmann 型 C-O カップリング反応において、ハライドアクティベーションの活性種である三配位型銅アルコキシド錯体が生成するまでの機構について、以下のように考察した(**Figure 2-2-10**)。まず、ヨウ化銅に対して2当量の二座配位子が順次作用することにより、四配位型銅カチオン錯体 **132** を生じる。その後、銅-酸素結合の形成と1当量の二座配位子の解離を経て、三配位型銅アルコキシド錯体 **127** を与えるものと考えた。

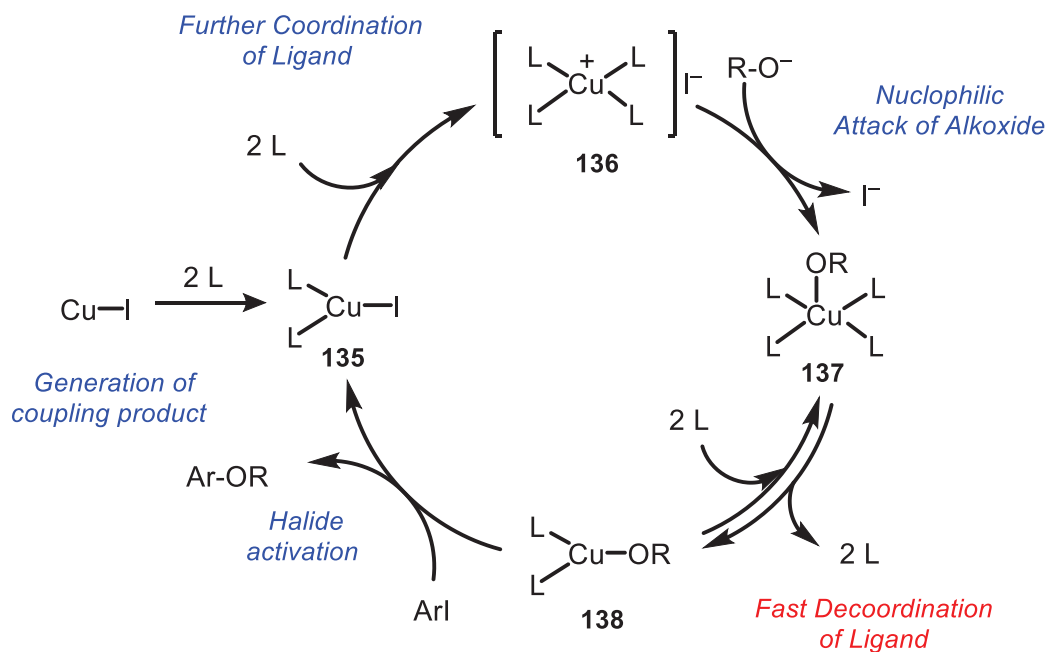
Figure 2-2-10



この際に重要な観点として、二座配位子はキレート効果によって銅原子からの解離が起こりにくいことから、三配位型銅アルコキシド錯体 **127** を形成する上で不利な要素となっている可能性があるものと考えた。特に嵩高い第二級アルコールを基質として用いた場合においては、四配位型銅アルコキシドカチオン錯体 **132** からの銅-酸素結合の形成が遅いことが予想されるため、二座配位子の解離が起こりにくいことによって、三配位型銅アルコキシド錯体 **138** が十分な平衡濃度で生成されなければ、反応全体の律速段階であるハライドアクティベーションの速度がさらに低下することとなり、反応全体に悪影響をもたらすことが予想される。そこで筆者は発想を大きく転換し、二座配位子のようなキレート効果を発現しない単座配位子を反

応に用いた場合の利点と問題点について考えてみることにした(**Figure 2-2-11**)。

Figure 2-2-11



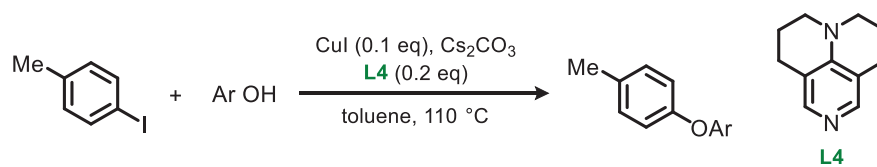
この場合、銅原子からの配位子の解離が進行しやすくなるという点で、二座配位子とは逆の理由から三配位型銅アルコキシド錯体 **138** の形成が促進されることが期待される。その一方で、各段階において生じる錯体の不安定化が起こることや、三配位型銅アルコキシド錯体 **138** の電子密度が低下することにより、ハライド活性化が進行し難くなることも懸念される。そこで筆者は、DMAP (4-dimethylaminopyridine) のような強配位性の単座配位子を用いることにより、このような問題点を伴わない新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応を確立しうるものと考えた。このような発想に基づいて行った検討の結果について、次節において詳細に述べることにする。

第三節 単座配位子を用いた Ullmann 型 C-O カップリング反応の検討

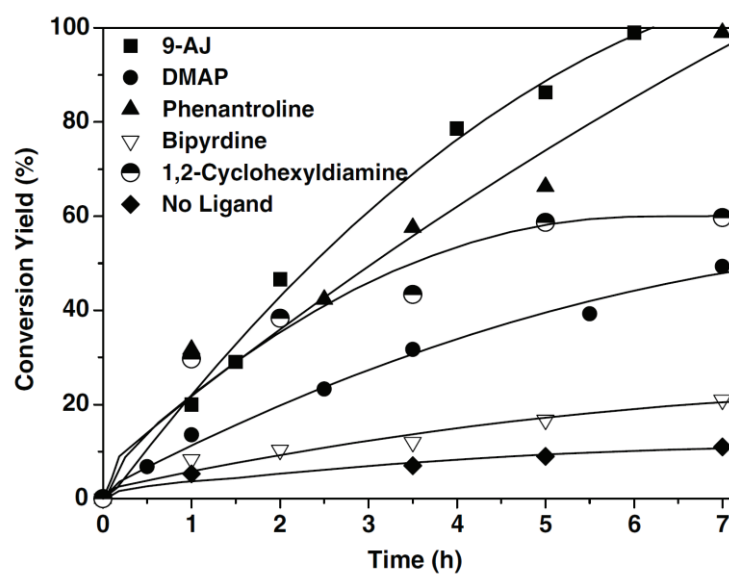
前節において述べたように、筆者は強配位性の単座配位子を用いることにより、従来の問題点を解決する新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応を確立できるものと考えた。

そこで、このような単座配位子を用いた Ullmann 型 C-O カップリング反応の例について詳細な文献調査を行ったところ、2007 年に Wong らにより、DMAP 型の単座配位子を用いた Ullmann 型 C-O および C-N カップリング反応が報告されていることが明らかになった⁴³(Table 2-3-1)。彼らは論文中において 1,10-phenanthroline や DMAP を含むいくつかのリガンドを用いたカップリング反応の速度解析についても検討を行っており、9-azajulolidine が最も良好な結果を与えることを明らかにしている。しかしながら、この報告中で用いられている基質は反応性の高いフェノール類に限定されており、脂肪族アルコールを基質とした反応は全く検討されていない。また、配位子の使用量についても、銅原子に対して 2 当量の配位子が用いられているのみであり、これは Buchwald らの二座配位子を用いた反応条件と比較しても少ない量に留まっている。

Table 2-3-1

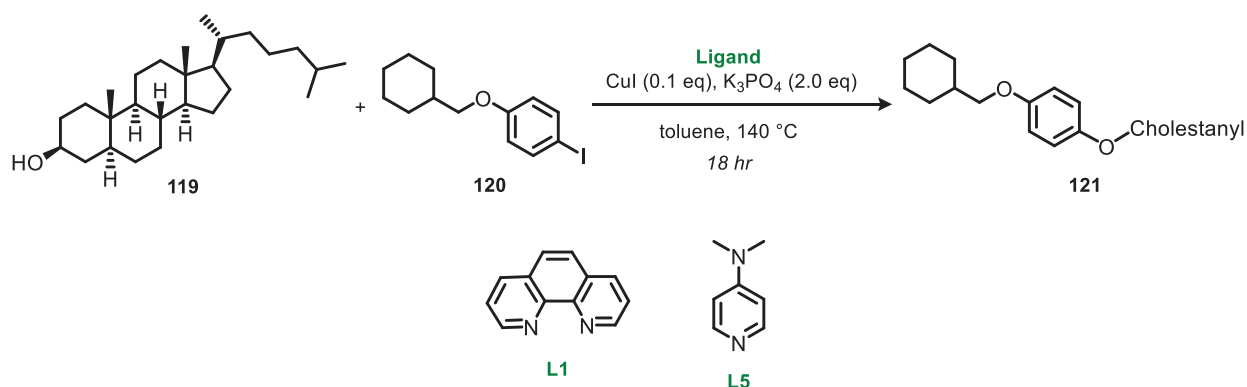


Entry	ArOH	Product	Yield
1			99%
2			85%
3			80%



そこでまずは 0.1 当量のヨウ化銅に対して、配位に用いられる窒素原子換算で 4 倍量の DMAP を組み合わせ用いる条件下で反応を試みることにした。この際の反応基質としては、先と同様に嵩高い第二級アルコールのモデルとして 3 β -コレスタノール **119** を用い、芳香環の電子密度が高く、反応性に乏しいアリールヨージドのモデルとして 4 位にアルコキシル基をもつ **120** を用いることにした。実際にトルエン溶媒中、140℃で 18 時間反応を行ってみたところ、Buchwald らの報告している 1,10-phenanthroline (**L1**) を用いる反応条件とほぼ同程度の収率で望みのエーテル化合物 **121** を得ることができたが、当初期待したような収率の改善を実現することはできなかった(**Table 2-3-2**)。

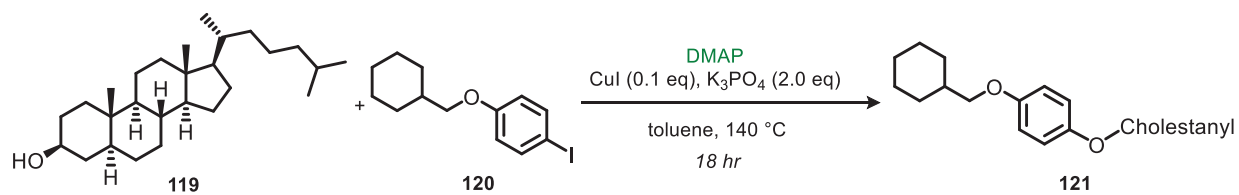
Table 2-3-2



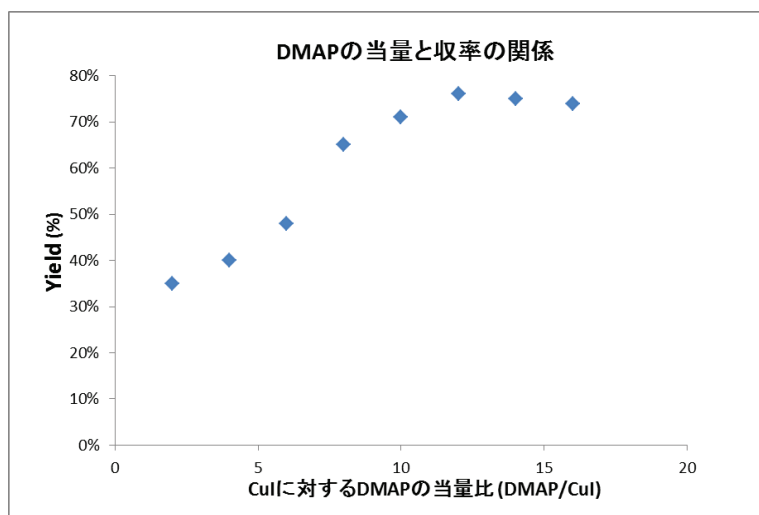
entry	Ligand	Equivalent	Yield	
			121	recovered SM (119)
1	1,10-phenanthroline (L1)	0.2	48%	51%
2	DMAP (L5)	0.4	40%	56%

ここで筆者は、単座配位子の解離の起こりやすさを考慮し、DMAP の使用量について更なる検討を行った(**Table 2-3-3**)。その結果、ヨウ化銅に対してピリジン環の窒素原子換算で 4 倍量以上の DMAP を用いる条件下において顕著な反応促進効果が認められ、望みのカップリング体 **121** の収率が飛躍的に向上することを見出した。この反応促進効果は、ヨウ化銅に対して 12 倍量の DMAP を用いる条件下で最大となることも明らかとなった。このように、銅原子に対して大過剰量の配位子を使用した場合の反応促進効果については、これまでに全く報告されていない。

Table 2-3-3



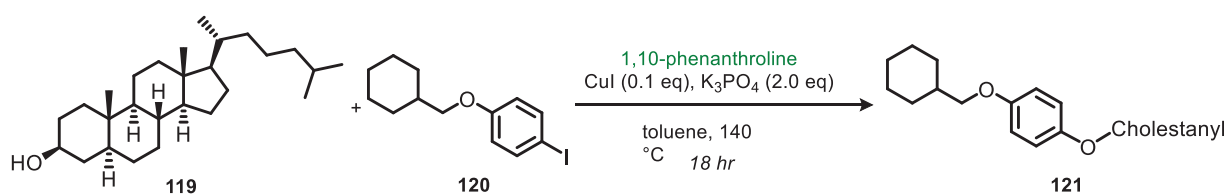
Entry	DMAP	Yield
1	0.2 eq	35%
2	0.4 eq	40%
3	0.6 eq	48%
4	0.8 eq	65%
5	1.0 eq	71%
6	1.2 eq	76%
7	1.4 eq	75%
8	1.6 eq	74%
9 ^a	1.2 eq	NR



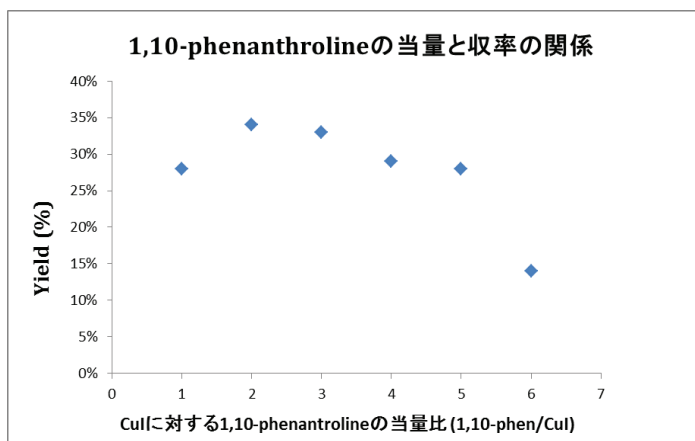
^a The reaction was conducted in the absence of K₃PO₄.

一方で、二座配位子である 1,10-phenanthroline (**L1**) を銅原子に対して過剰量用いる条件下でも反応を試みたところ、この場合には単座配位子において観測されたような反応促進効果は全く認められず、むしろピリジン環の窒素原子換算で 6 倍量以上の配位子を用いると、反応収率が顕著に低下することが明らかになった(**Table 2-3-4**)。

Table 2-3-4

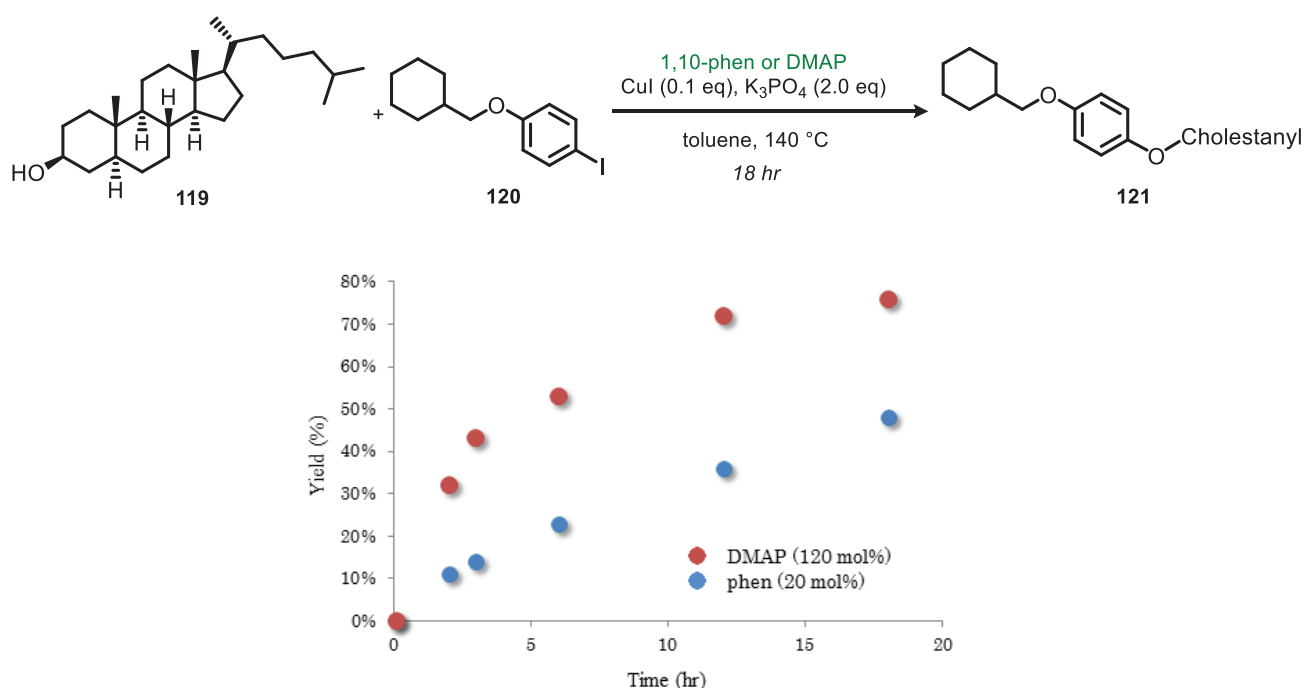


Entry	1,10-phen	Yield
1	0.1 eq	28%
2	0.2 eq	34%
3	0.3 eq	33%
4	0.4 eq	29%
5	0.5 eq	28%
6	0.6 eq	14%



そこで、ヨウ化銅に対して 12 倍量の DMAP (L5) を用いる至適条件下での反応促進効果について、反応時間ごとの収率をプロットすることを通じて、速度的な解析を行った。その結果、12 倍量の DMAP (L5) を用いる条件では、Buchwald らによる 2 倍量の 1,10-phenanthroline (L1) を用いる条件に比べて、約 3 倍の初速度で反応が進行していることが明らかとなった。これにより、銅原子に対して過剰量の単座配位子を用いる条件下においては、従来のような 2 倍量の二座配位子を用いる条件に比べて反応速度が大きく向上しており、それに応じて目的物の収率が向上していることを明らかにすることができた(Figure 2-3-1)。

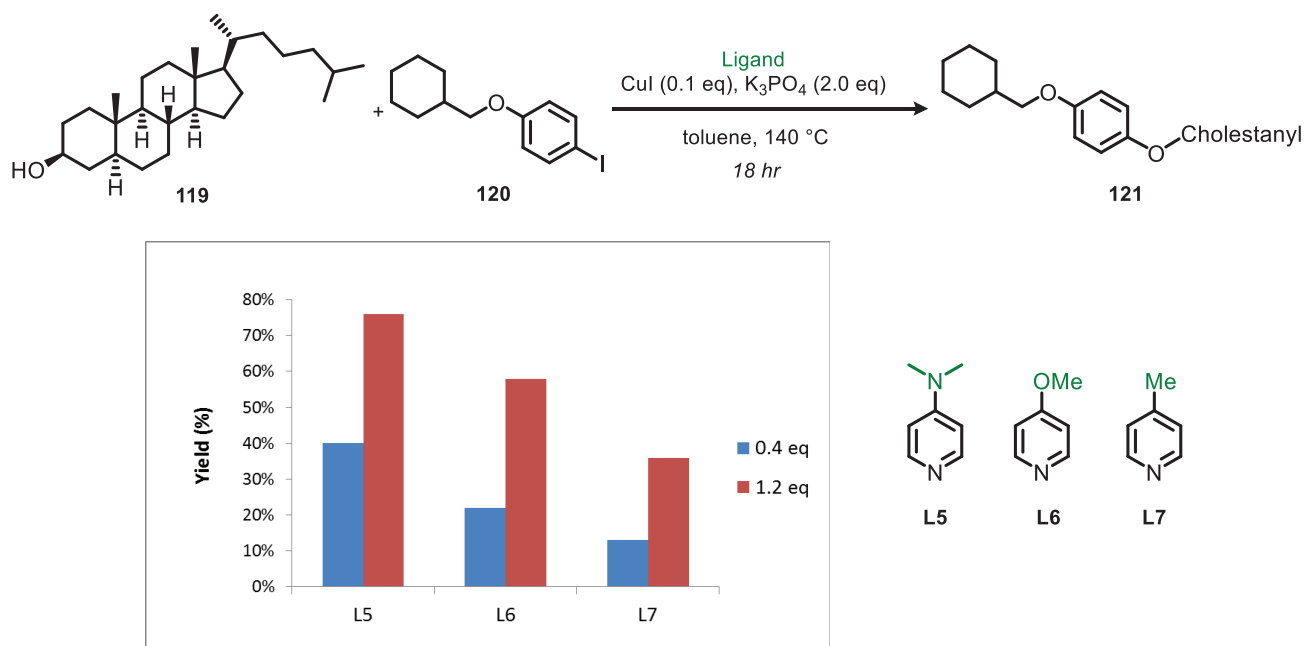
Figure 2-3-1



このように、前節における反応機構的な考察に基づき、DMAP を単座配位子として用いる Ullmann 型 C-O カップリング反応を試みた結果、銅原子に対して過剰量の単座配位子を用いる条件下において、顕著な反応促進効果が発現することを見出すとともに、目的物の収率を改善することができた。さらに、このような収率の向上は DMAP 型の単座配位子用いる反応条件の速度的な優位性に基づくものであることを明らかにすることができた。そこで、単座配位子の配位力の強さと反応促進効果の大きさとの関係性について検討することを通じて、単座配位子の構造最適化を試みることにした。

まず、DMAP よりもピリジン環の電子密度が低く、配位力が弱いことが予想される 4-methoxypyridine (**L6**)および 4-methylpyridine (**L7**)を配位子として用いる反応について検討を行った。その結果、いずれの場合も単座配位子の使用量の増加に伴う反応促進効果の発現が認められた。その一方で、配位子の配位力が弱くなるに従って目的とするエーテル化合物 **121** の収率は徐々に低下することも明らかとなった (Figure 2-3-2)。

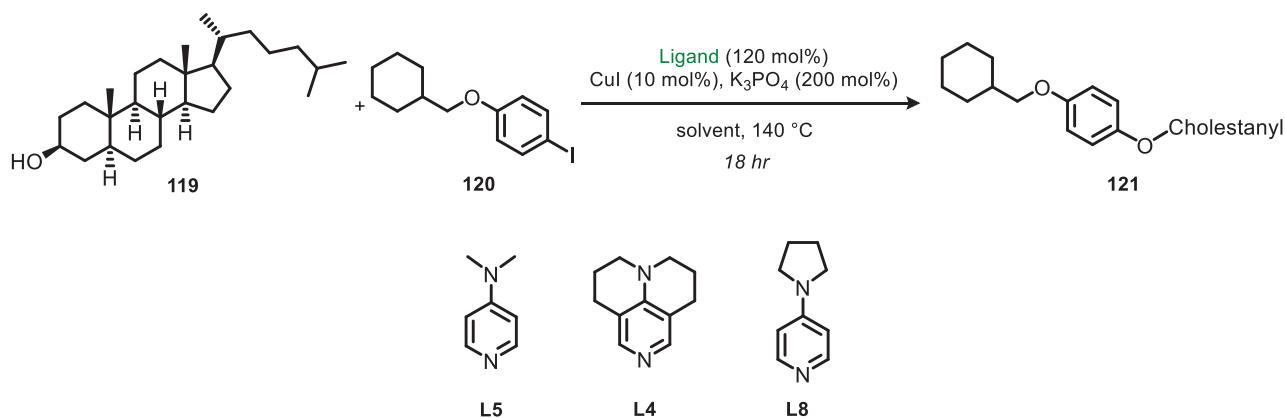
Figure 2-3-2



そこで、Wong らが報告している Ullmann 型 C-O カップリング反応において、最も良好な結果を与えている 9-azajulolidine (**L4**) を含めて、種々の DMAP 型単座配位子を用いる反応について、さらに検討を行った (Table 2-3-5)。その結果、配位子として 4-pyrrolidinopyridine (**L8**)を用いた場合に最も良好な収率で望みのエーテル化合物 **86** を与えることが明らかとなった。この結果から、DMAP 型単座配位子を用いる Ullmann 型 C-O カップリング反応においては、配位子の配位力だけではなく、その嵩高さも反応に影響を与えることが示唆された。

また、最も良好な結果を与えた 4-pyrrolidinopyridine (**L8**)を用いて、C-O カップリング反応の溶媒効果に関して検証を行った。その結果、DMF や DMSO 等の高極性溶媒を用いた場合には反応の収率が大幅に低下するのに対して、トルエンやクロロベンゼン等の比較的極性の低い溶媒を用いた場合には、良好な収率で望みのカップリング体を得られることが明らかとなった。このことから、DMF や DMSO は銅触媒に対して溶媒としてだけではなく配位子としても機能することにより、4-pyrrolidinopyridine (**L8**)の配位を阻害している可能性が示唆された。

Figure 2-3-5



entry	Ligand	Solvent	Yield
1	DMAP (L5)	toluene	76%
2	9-azajulolidine (L4)	toluene	72%
3	4-pyrrolidinopyridine (L8)	toluene	83%
4	4-pyrrolidinopyridine (L8)	DMF	45%
5	4-pyrrolidinopyridine (L8)	DMSO	46%
6	4-pyrrolidinopyridine (L8)	Chlorobenzene	75%

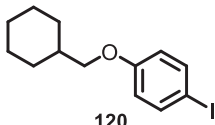
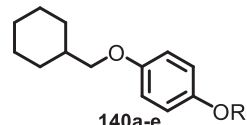

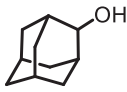
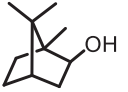

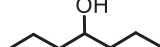
そこで次節では、過剰量の単座配位子を用いる Ullmann 型 C-O カップリング反応を新しい合成手法として確立すべく、その基質一般性について検討を行ったので、その結果について述べる。

第四節 強配位性単座配位子を用いた Ullmann 型 C-O カップリング反応の確立

前節において述べた検討を通じて、過剰量の強配位性単座配位子を用いる Ullmann 型 C-O カップリング反応の至適条件を明らかにすることができた。そこで本節では、本反応を実用的な合成手法として確立することを目的として、至適条件下での反応の基質一般性について検討することにした。

そこでまず、アリールヨード **120** と種々のアルコール **139a-e** との間の C-O カップリング反応について検討した(**Table 2-4-1**)。その結果、いずれのアルコールを基質として用いた場合にも、高収率で望みのエーテル化合物 **140a-e** を与えることが明らかになった。また、この際の反応収率を Buchwald らが報告している二座配位子を用いる反応条件下での収率と比較したところ、特に鎖状の第二級アルコール **139d** および **139e** を基質として用いた場合に飛躍的な収率の改善が認められることが明らかとなった。

Table 2-4-1

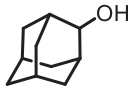
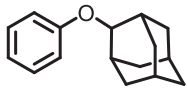
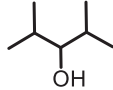
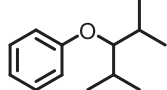
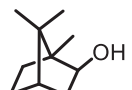
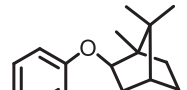
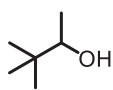
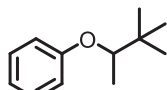
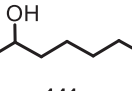
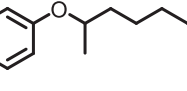
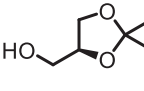
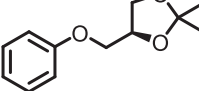
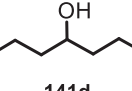
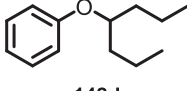
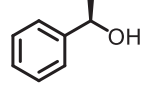
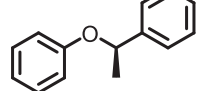
$\text{R OH} + \text{120} \xrightarrow[\text{18 hr}]{\text{Condition, toluene, 140 }^\circ\text{C}}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> 139a-e R OH </div> <div style="text-align: center;"> 120  </div> <div style="text-align: center;"> 140a-e  </div> </div>					
R OH (1.0 eq.)	 139a	 139b	 139c	 139d	 139e
Condition A	81%	50%	57%	26%	22%
Condition B	91%	80%	81%	91%	98%

Condition A (Buchwald's condition): CuI (0.1 eq.), 1,10-phenanthroline(**L1**) (0.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.0 eq.)

Condition B (Our developed condition): CuI (0.1 eq.), 4-pyrroridinopyridine(**L8**) (1.2 eq.), K₃PO₄ (2.0 eq.)

そこで、さらに幅広い種類のアルコール **141a-h** を基質として用い、芳香環上に置換基をもたないフェニルヨードとの C-O カップリング反応を試みたところ、この場合にも高収率で望みのカップリング体を得ることができた(**Table 2-4-2**)。

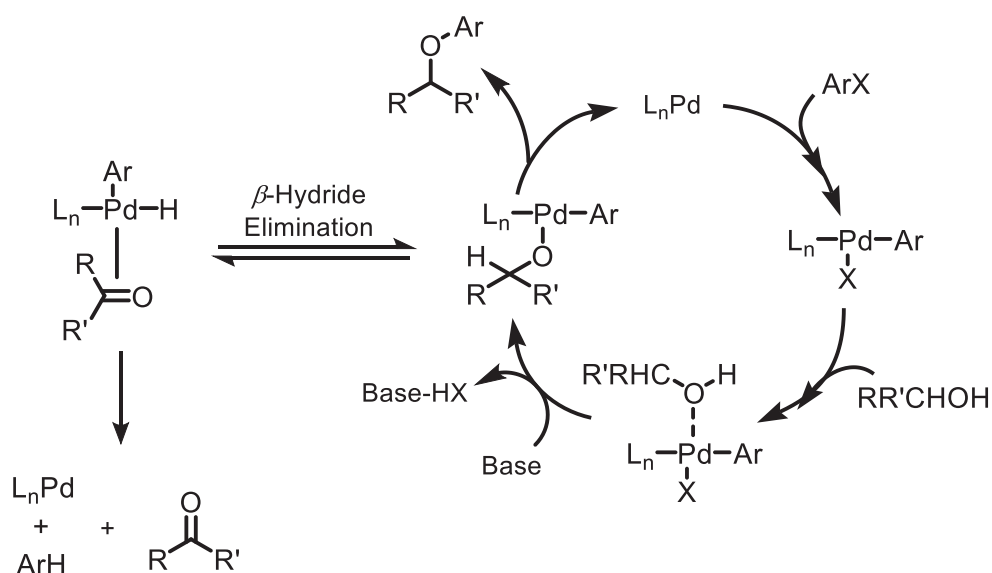
Table 2-4-2

$\text{R OH} + \text{C}_6\text{H}_5\text{I} \xrightarrow[\text{toluene, 140 } ^\circ\text{C, 18hr}]{\text{CuI (0.1eq), K}_3\text{PO}_4\text{ (2.0eq), 4-pyrrolidinopyridine (1.2eq)}} \text{C}_6\text{H}_5\text{OR}$							
141a-j				142a-j			
Entry	ROH	Product	Yield	Entry	ROH	Product	Yield
1			97%	5			73% (3%) ^a
	141a	142a			141e	142e	
2			83%	6			85% (9%) ^a
	141b	142b			141f	142f	
3			93% (26%) ^a	7			87%
	141c	142c			141g	142g	
4			92% (19%) ^a	8			90%
	141d	142d			141h 99% ee	142h 99% ee	

^a Reactions conducted using the phen ligand; CuI (10 mol%), L2 (20 mol%), Cs₂CO₃ (200 mol%), toluene, 140 °C, 18 h.

また、光学活性な第二級アルコール **141h** を基質として用いる反応においては、出発物の光学純度を損なうことなく、望みのエーテル化合物 **142h** を得ることができた。これまでに Buchwald らによって報告されているパラジウム触媒を用いる C-O カップリング反応では、光学活性な第二級アルコールから活性種であるパラジウムアルコキシドが生じた際に、 β -ヒドリド脱離によるケトンの生成と逆反応であるヒドリド還元による第二級アルコールの再生が一部進行することにより、目的とするエーテル化合物の光学純度が低下する場合のあることが報告されている⁴⁴ (Figure 2-4-1)。今回筆者が開発した Ullmann 型 C-O カップリング反応において、このような光学純度の低下が認められないことは、本反応を医薬品等の生物活性物質の合成に用いる際の大きな利点になるものと考えている。

Figure 2-4-1



以上に述べたように、ヨウ化銅(I)に対して過剰量の 4-pyrrolidinopyridine (**L8**) を配位子として用いることにより、幅広い種類の第二級アルコールから高収率で望みのエーテル化合物を得ることのできる新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応を確立することに成功した。これにより、Buchwald らの方法において指摘されていた、鎖状の第二級アルコールや嵩高い第二級アルコールを用いた際の収率低下の問題を解決することができた。そこで次節では、このような過剰量の強配位性単座配位子を用いた場合に発現する Ullmann 型 C-O カップリング反応の促進効果について、機構的な観点からの考察を述べる。

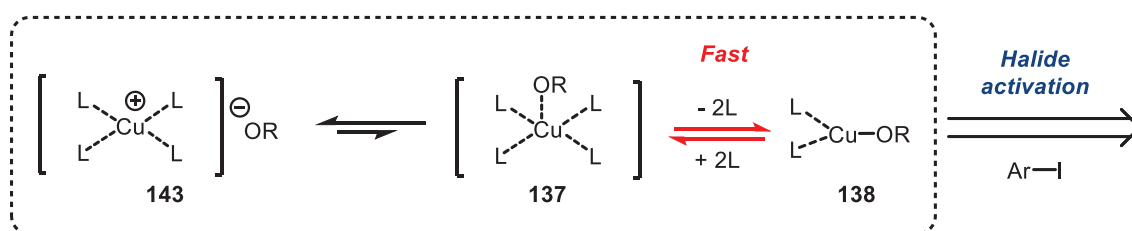
第五節 過剰量の強配位性単座配位子による反応促進効果に関する機構的考察

前節では、幅広い種類の第二級アルコールに適用可能な新しい Ullmann C-O カップリング反応を確立することができた。この反応では、触媒量のヨウ化銅(Ⅰ)に対して 4-pyrrolidinopyridine (**L8**) のような強配位性単座配位子を過剰量用いることにより、従来の反応条件下では認められないような顕著な反応促進効果が発現する。そこで、このような効果が発現する理由について、Ullmann C-O カップリング反応の機構の観点から以下のように考察した。

まず、Buchwald らの二座配位子を用いる条件と比較して反応速度が顕著に増大する理由については、銅原子からの単座配位子の速い解離を通じて、活性種である三配位型銅アルコキシド錯体 **138** の形成が促進されたことによるものと考えた(Scheme 2-5-1)。特に嵩高い第二級アルコールを基質とする反応においては、四配位型カチオン錯体 **143** からの銅-酸素結合の形成が遅いことが予想されるため、立体障害の少ないアルコールを基質として用いた場合と比較して、五配位型銅アルコキシド錯体 **137** の平衡濃度は低くなることが予想される⁴⁵。その上、五配位型銅アルコキシド錯体 **137** からの配位子の解離が遅くなれば、律速段階であるハライドアクティベーションの活性種である三配位型銅アルコキシド錯体 **138** の平衡濃度はさらに低いものとなり、反応全体の速度に大きな悪影響をもたらすものと考えた。したがって、五配位型銅アルコキシド錯体 **137** からの配位子の解離速度は極めて重要であり、この点において単座配位子がもたらす効果は大きいものと結論した。

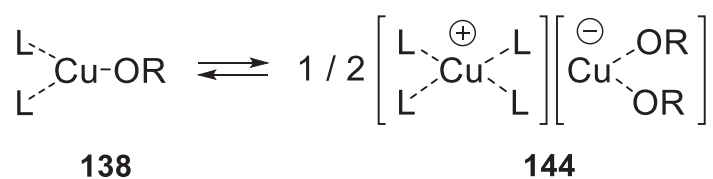
また、配位力の強い配位子において、より強力な反応促進効果が観測されたことについては、三配位型銅アルコキシド錯体 **138** の電子密度の大きさにより説明できるものと考えた。すなわち、強配位性の単座配位子により、電子密度の高い三配位型銅アルコキシド錯体 **138** が生成することにより、アリールヨードに対するハライドアクティベーションが進行しやすくなっているものと考察した。第二節において述べたように、ハライドアクティベーションの正確な反応機構は未だ明らかにされていないが、これまでに有力視されている IAT (Iodine Atom Transfer) を初めとした、SET (Single Electron Transfer)、 σ -Bond Methathesis、Oxidative Addition – Reductive Elimination のいずれの機構を経由して反応が進行すると仮定した場合にも、銅原子の電子密度が高いことは反応の進行にとって有利に働くものと推測される。

Figure 2-5-1



一方、反応全体の律速段階がハライドアクティベーションであることを考慮すると、この段階において立体障害等の要因により三配位型銅アルコキシド錯体 **138** の消費が遅くなった場合には、Hartwigらによって報告されている錯体の二量化を契機とした不均化反応 (Scheme 2-5-2) により、分極型銅ジアルコキシド錯体 **144** が一部生成することが予想される。

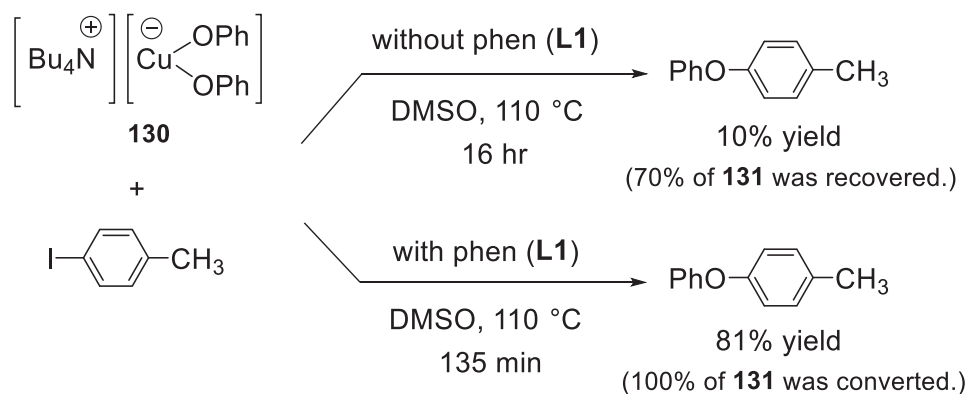
Scheme 2-5-2



このような分極型銅ジアルコキシド錯体 **144** は反応溶媒に極めて溶解しにくいと推測されるので、結果的に触媒の失活を招き、収率の低下を引き起こす可能性が考えられる。

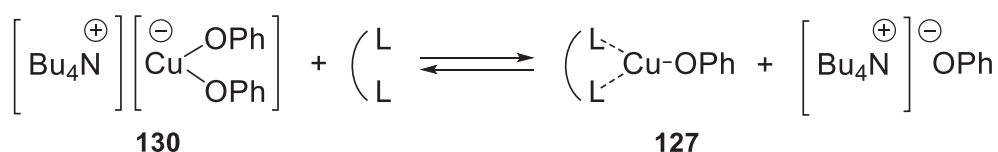
一方で Hartwig らは、このような分極型銅ジアルコキシド錯体の反応性について、興味深い実験結果を報告している (Scheme 2-5-3)。ここでは、三配位型銅アルコキシド錯体に変化する可能性のない分極型銅ジアルコキシド錯体 **130** を合成し、これに配位子の非存在下でアリールヨードを作用させた場合には、対応する C-O カップリング反応がほとんど進行しないのに対して、二座配位子である 1,10-phenanthroline (**L1**) を添加して反応を試みた場合には、良好な収率で対応するエーテル化合物が得られている。

Scheme 2-5-3



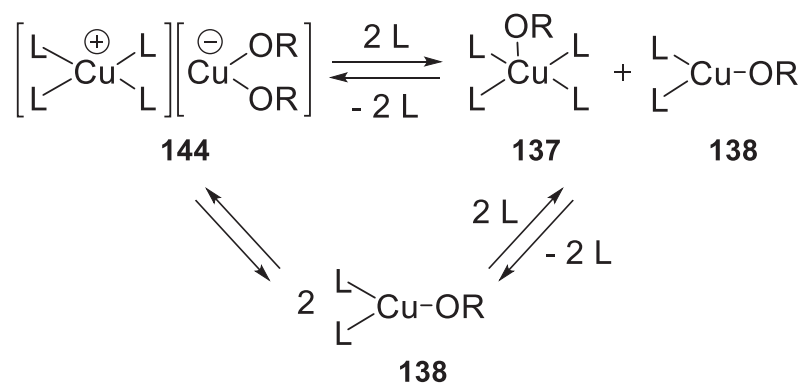
このことは、分極型銅ジアルコキシド錯体 **130** の銅原子に対して配位子が作用することにより、ハライドアクティベーションの活性種である三配位型銅アルコキシド錯体 **127** が生成する反応経路が存在することを示している (Scheme 2-5-4)。

Scheme 2-5-4



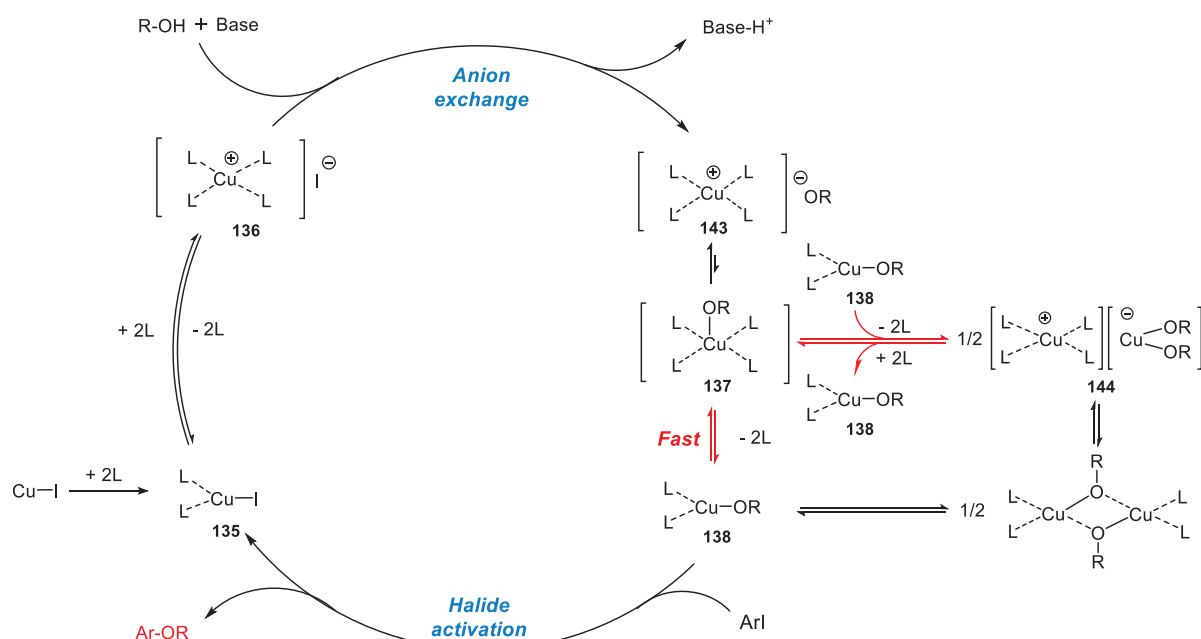
以上に述べた知見に基づき、筆者が確立した単座配位子を過剰量用いる反応条件下において、三配位型銅アルコキシド錯体 **138** と分極型銅ジアルコキシド錯体 **144** との間に生じる平衡関係について、次のように考えた(Scheme 2-5-5)。

Scheme 2-5-5



ここでは、2 当量の単座配位子が分極型銅ジアルコキシド錯体 **144** の陰電荷を帯びた銅原子に配位することにより、三配位型銅アルコキシド錯体 **138** と五配位型銅アルコキシド錯体 **137** が生じるものと考えられる。さらに、五配位型銅アルコキシド錯体 **137** から 2 当量の単座配位子が解離することにより、もう 1 分子の三配位型銅アルコキシド錯体 **135** が生成することが推測される。これは、過剰量の単座配位子が存在することにより、もともと平衡関係にある分極型銅ジアルコキシド錯体 **144** と三配位型銅アルコキシド錯体 **138** との間に新たな反応経路が生じることを意味している。このような反応経路の存在により、立体障害等の要因によってハライドアクティベーションの速度が低下した場合にも、分極型銅ジアルコキシド錯体 **144** の生成による触媒の不活化が抑制され、触媒サイクルが円滑に進行することにより、結果として反応収率が向上したものと考えた(Figure 2-5-2)。

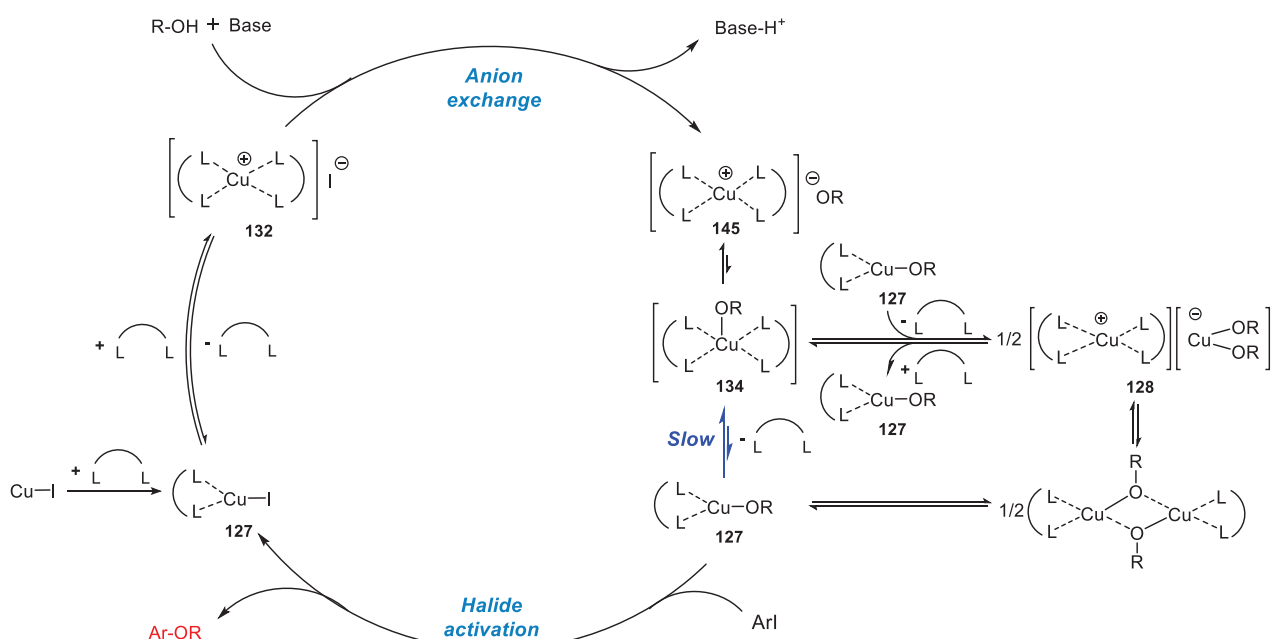
Figure 2-5-2



また、二座配位子を過剰量用いた場合に反応促進効果が発現しない理由については、次のように考察した。第二節においても述べたように、二座配位子はキレーション効果によって銅原子からの解離が起こりにくいことから、活性種である三配位型の銅アルコキシドの形成が単座配位子と比べて律速になっているものと考えている。一方、分極型銅ジアルコキシド錯体 **128** に対して過剰量の二座配位子が配位することにより、

より、活性種である三配位型の銅アルコキシド錯体 **127** が再生する経路も有利になることが予想されるが、分極型銅ジアルコキシド錯体 **128** は三配位型の銅アルコキシド錯体 **127** の生成を経由して生じることが推測される。その為、二座配位子を過剰量用いた場合に反応促進効果が発現しなかった理由については、元来、律速となっている五配位型の銅錯体 **134** から銅アルコキシド錯体 **127** の生成段階が、過剰の二座配位子の効果によって妨げられることにより、結果として収率が低下したものと考えた(**Figure 2-5-3**)。

Figure 2-5-3



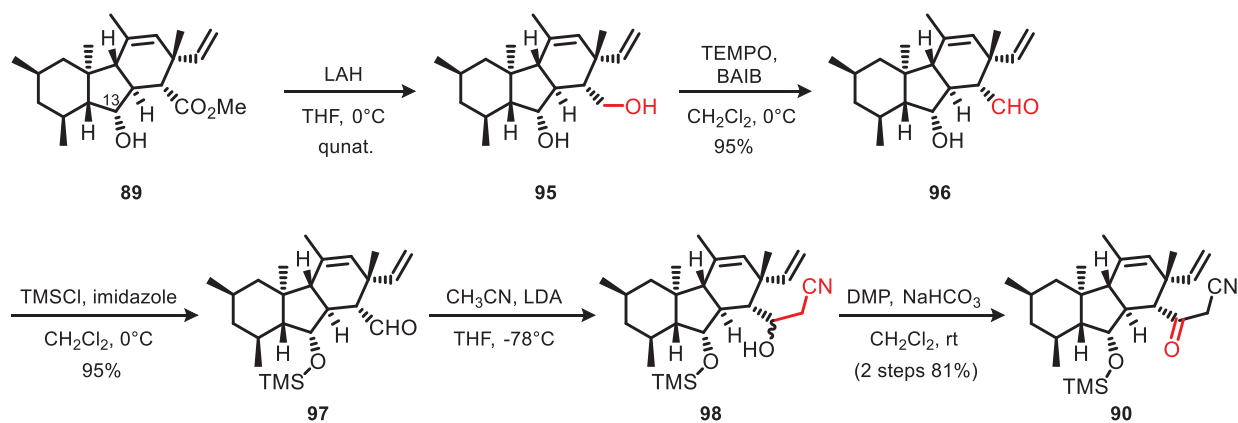
以上に述べたように、筆者は未だ明確なものとされていない Ullmann 型 C-O カップリング反応の活性種生成機構に着目し、様々な観点からの実験と考察を重ねた結果、Buchwald らによって報告されている Ullmann 型 C-O カップリング反応と比べて、嵩高い第二級アルコールを基質として用いた場合にも良好な収率でカップリング反応を進行させることのできる新たな反応条件の開発に成功した。

そこで次節では、以上の検討により確立した新たな Ullmann 型 C-O カップリング反応を用いて、GKK1032A₂ (**2**)の 13 員環構築について検討を行ったので、その詳細を述べることにする。

第六節 新規 Ullmann 型 C-O カップリング反応を利用した 13 員環構築の検討

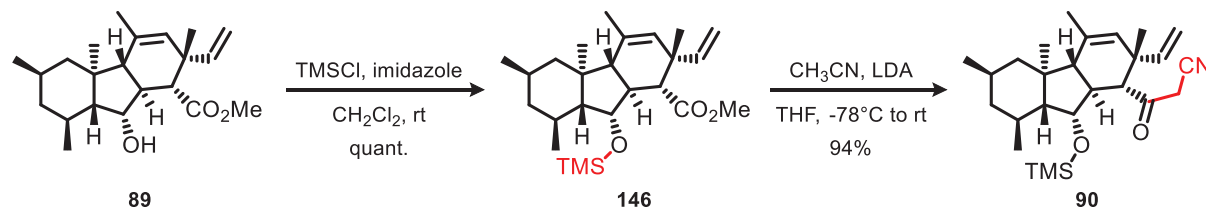
前節において述べた検討により、GKK1032A₂ (**2**)の 13 員環構築を志向した Ullmann 型 C-O カップリング反応の新たな条件を確立することができた。ここで筆者は、Knoevenagel 縮合反応に必要なケトニトリル **56** の合成法に関して一部改良を行うことにした。これまで当研究室においては、ヒドロキシエステル **89** を、一旦ジオール **95** に導いた後、一級水酸基選択的な酸化反応と続くアセトニトリルとのアルドール反応を経由してケトニトリル **90** を得ていた(Scheme 2-6-1)。本合成ルートはいずれの段階も高収率ではあるものの、効率的な合成ルートであるとは言い難いものであった。そこで筆者は、Claisen 縮合反応を利用することにより、ヒドロキシエステル **89** からケトニトリル **90** への誘導をさらに短工程化できるものと考えた。すなわち ヒドロキシエステル **89** の C13 位に置換している 2 級水酸基を TMS 基で保護した後、エステル部位に対してアセトニトリル由来のエノラートを作用させることにより、望みのケトニトリル **90** に導くことができるものと考えた。

Scheme 2-6-1



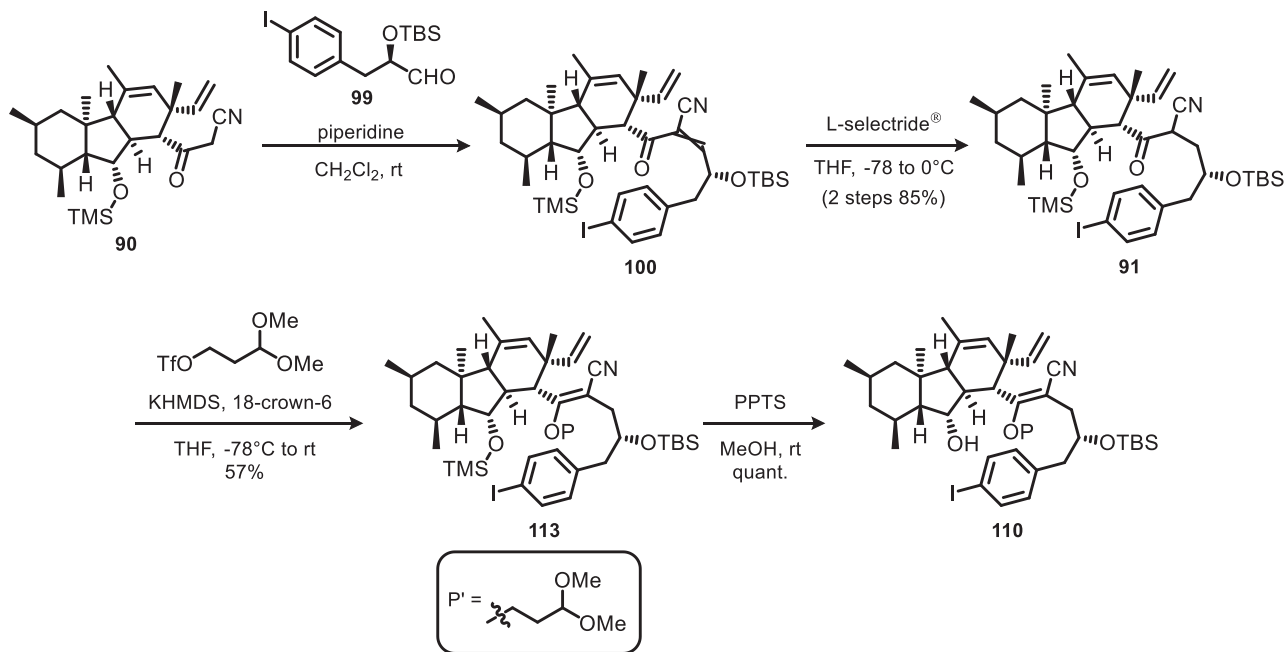
そこで、ヒドロキシエステル **89** に対して塩基性条件下で TMSCl を作用させることによりシロキシエステル **146** に導いた後、アセトニトリル由来のエノラートとの Claisen 縮合反応を試みた。その結果、高収率かつ短工程で望みのケトニトリル **90** を得ることのできる合成ルートを確立することができた(Scheme 2-6-2)。

Scheme 2-6-2



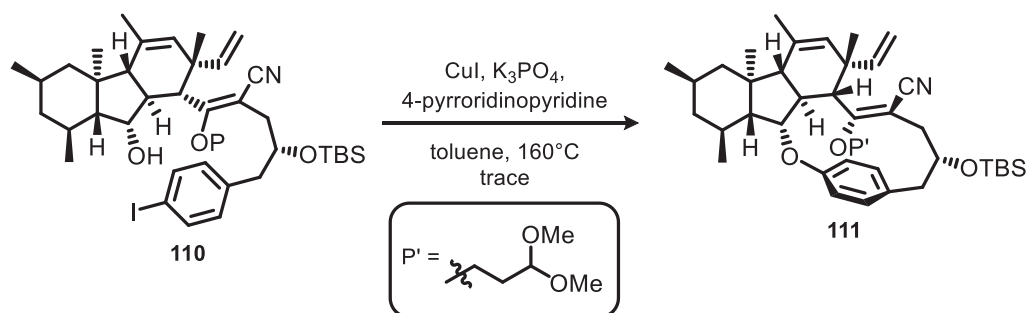
以上の検討により、ケトニトリル **90** を従来よりも短工程で合成することのできるルートを確立することができたので、小手らによって確立された合成手法に従って 13 員環化反応前駆体の合成を行った(Scheme 2-6-3)。先の合成により得られたケトニトリル **90** と、別途合成したシロキシアルデヒド **99** とを Knoevenagel 縮合反応により連結した後、L-selectride を用いた 1,4-還元反応を行うことにより、ケトニトリル **91** を合成した。得られた **91** に対して、3,3-ジメキシトリフラートをを用いたエノールエーテル化反応と TMS 基の脱保護反応を順次行うことにより、望みの環化前駆体 **110** へと導いた。

Scheme 2-6-3



以上の合成により得られた前駆体 **110** を用いて、先に確立した新しい条件下で分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応による 13 員環構築を試みた。しかしながら、予期に反して望みの環化体 **111** の収率は反応改良前と同様の結果となり、原料の回収率も非常に低いものとなった(Scheme 2-6-4)。

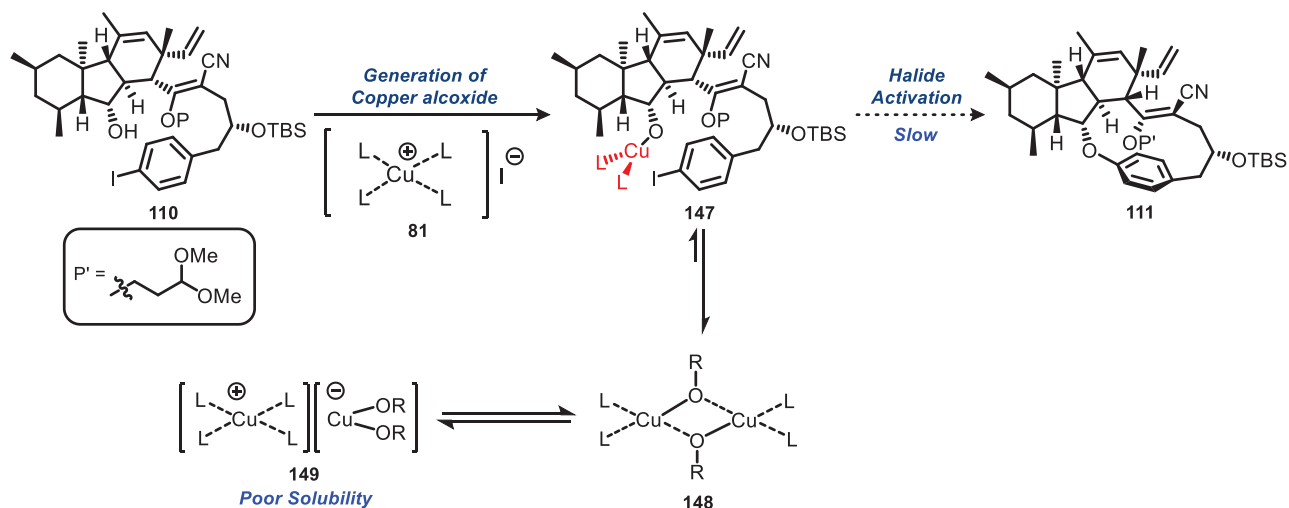
Scheme 2-6-4



このように、前節までに確立した新しい Ullmann C-O カップリング反応を利用した場合においても、GKK1032A₂ (**2**)型 13 員環を収率良く構築することは困難であった。このような結果を与えた原因について、筆者は次のように考察した。

筆者は本研究において、GKK1032A₂ の C13 位に置換している水酸基が、立体的に込み合っているデカヒドロフルオレン骨格のα面側に配置されていることにより、13 員環化反応の収率が Hirsutellone B (**9**)の際と比べて大幅に低下しているという推論の下、この問題点を解決すべく検討を行ってきた。このようなアルコールの立体障害に関する課題については、嵩高い第二級アルコールを用いた分子間カップリング反応において強配位性の単座配位子を用いることにより、反応の活性種である三配位型銅アルコキシドの形成を促進することを通じて解決できたものと考えている。このような単座配位子の反応促進効果に関しては、GKK1032A₂ の 13 員環化反応においても同様に発揮され、以下に示す三配位型銅アルコキシド錯体 **147** の形成を促進しているものと推測している。しかしながら、高度に歪んだ 13 員環を形成するハライドアクティベーションの段階が分子間反応のそれと比べて進行しにくくなっていることにより、三配位型銅アルコキシド錯体 **147** から不溶性の分極型錯体 **149** への移行が進行した結果、環化体の収率が低く、なおかつ原料の回収率も悪いという実験結果を与えたものと考察した。

Figure 2-6-1



以上の実験結果を踏まえて筆者は、GKK1032A₂ (2) の 13 員環化反応の収率が Hirsutellone B (9) の際と比べて大幅に低下する原因は、13 員環構造に内包される歪みの大きさの違いにあり、これによって GKK1032A₂ (2) の 13 員環を形成する際の遷移状態の活性化エネルギーの方が大きくなっていることによるものと推測した。したがって、GKK1032A₂ (2) の 13 員環化反応を円滑に進行させるためには、遷移状態の安定化を通じて活性化エネルギーを低下させるためのさらなる工夫が必要になるものと考えた。そこで筆者は、エノールエーテル部位とベンゼン環部位との間に生じる π - π 相互作用に再度着目し、この相互作用をこれまで以上に増強させるという新たな戦略に転換することにした。この際、高温条件を必要とする Ullmann 型 C-O カップリング反応では、 π - π 相互作用によって生じる安定化が打ち消されてしまうため、十分な効果を発揮させることは困難であると結論付けた。そこで筆者は、より低温の条件下でアリールエーテル結合を形成することのできる反応を利用することにより、上述の問題点を解決することを考えた。

以上の考察に基づき、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応に代わる全く新しい 13 員環構築法を確立するべく、検討を開始することにした。次章にてその詳細を述べる。

第三章 η^6 -アレーン型クロム錯体を用いた芳香族求核置換反応による 13 員環構築法の開発と GKK1032A₂ の全合成

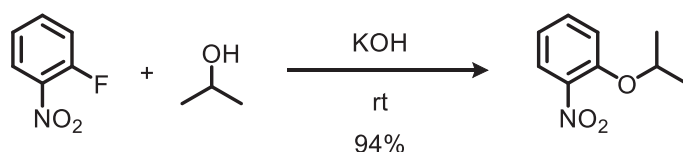
第一節 η^6 -アレーン型クロム錯体を利用した 13 員環構造の構築

前章において述べたように、筆者らが新たに開発した Ullmann 型 C-O カップリング反応をもってしても、GKK1032A₂ (2) の 13 員環構造を収率良く構築することは困難であることが明らかとなった。これは、Ullmann 型 C-O カップリング反応の高い反応温度条件下においては、エノールエーテル構造とベンゼン環部位との間に生じる π - π 相互作用の寄与が未だ十分に発揮されていないことによるものと推測した。

そこで筆者は、より穏和な条件下でアリールエーテル結合を形成することのできる芳香族求核置換反応を利用することにより、この問題を解決することを考えた。

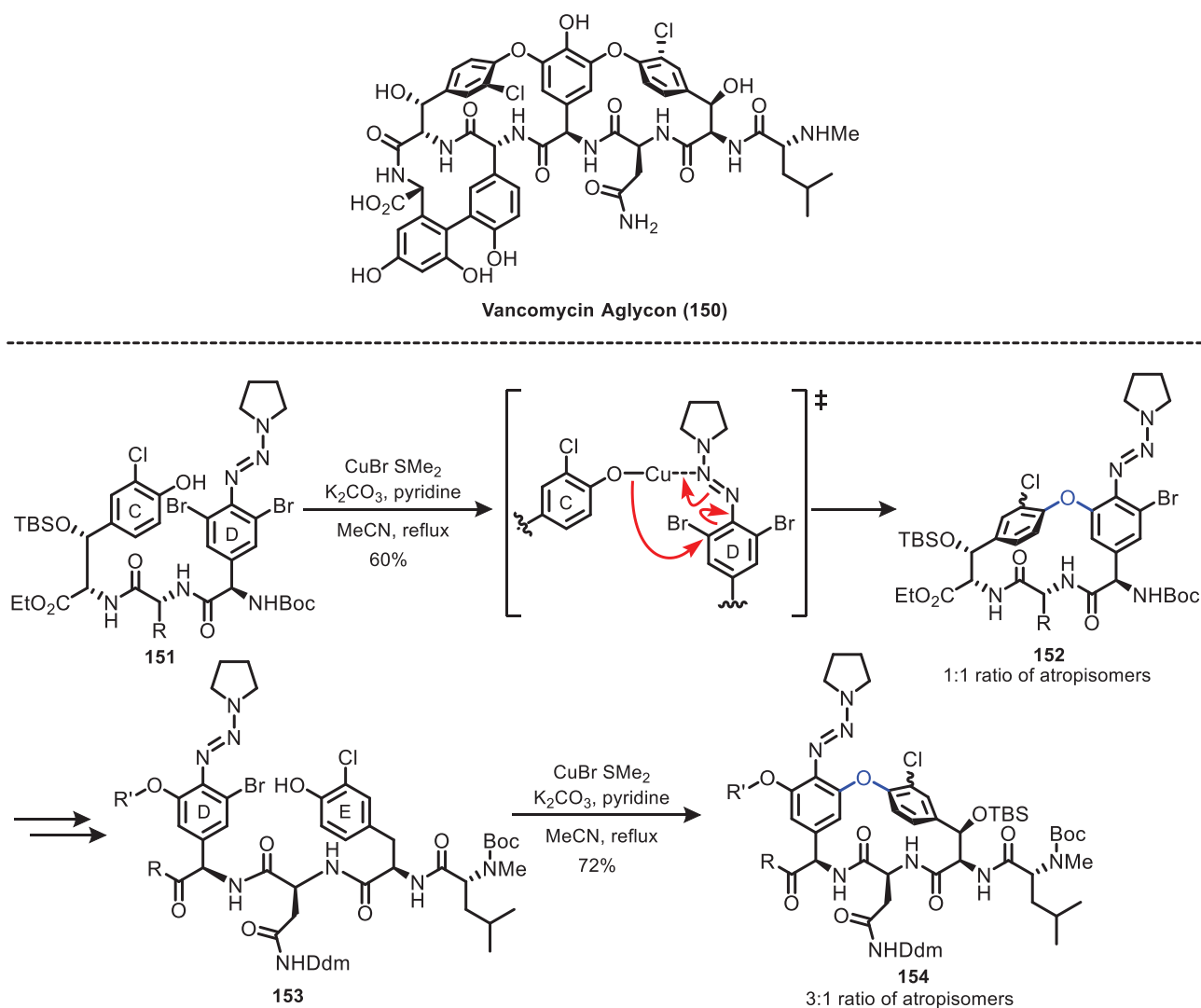
芳香族求核置換反応は、互いに共役した位置に電子求引性基と脱離基を併せ持つ芳香族化合物に対して、求核剤を作用させる付加-脱離型の反応であり、一般に室温程度の穏和な条件下で進行することが知られている⁴⁶(Scheme 3-1-1)。

Scheme 3-1-1



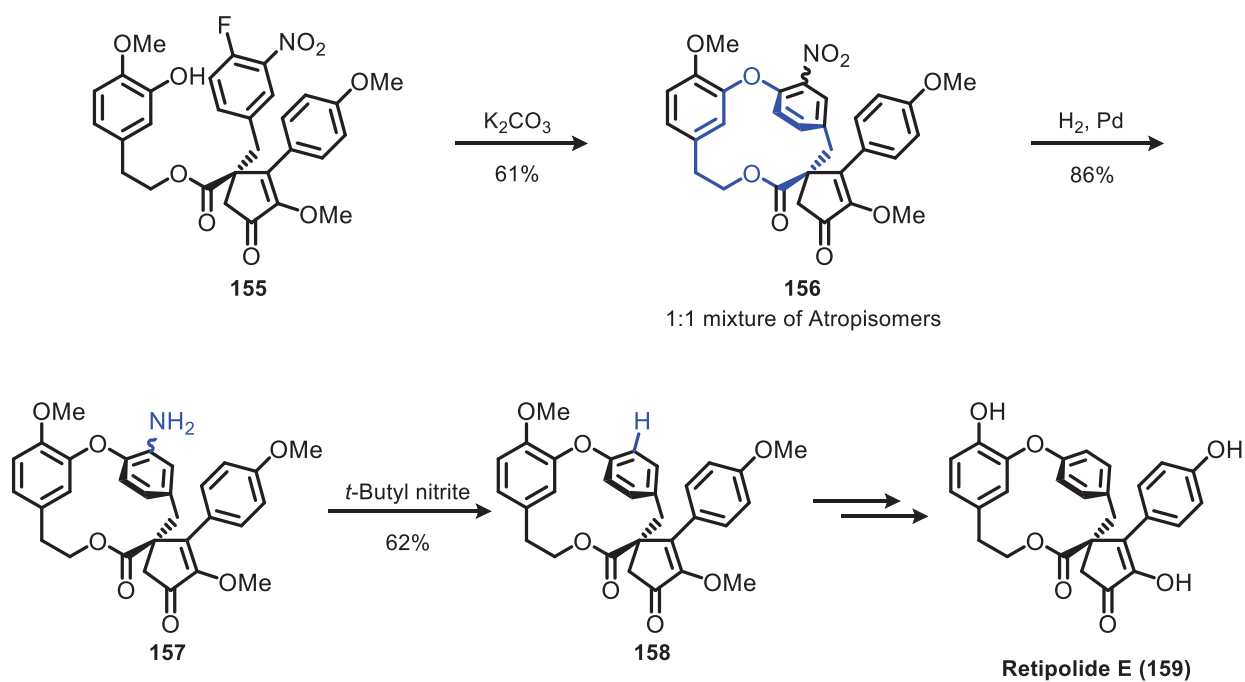
大員環構造を持つ天然化合物の全合成において、このような付加脱離型の芳香族求核置換反応が利用された例についても、これまでに幾つか報告されている。例えば、1997 年に Nicolaou らは、抗生物質 Vancomycin のアグリコン部位の合成において、トリアゼン構造を導入した環化前駆体に対して、2 度の分子内芳香族求核置換反応を利用することにより、Vancomycin の C/D/E 環部位の連結を行っている⁴⁷(Scheme 3-1-2)。ここでは、トリアゼンの中央部に位置する窒素原子に対して、銅アルコキシドが配位することにより反応点同士が接近し、環化反応の進行が有利になっているものと推測されている。このように、芳香族求核置換反応を進行させる上で重要な働きを担っているトリアゼン構造については、環化反応後の還元によりアミノ基に変換された後、Vancomycin アグリコンの水酸基の導入に活用されている。

Scheme 3-1-2



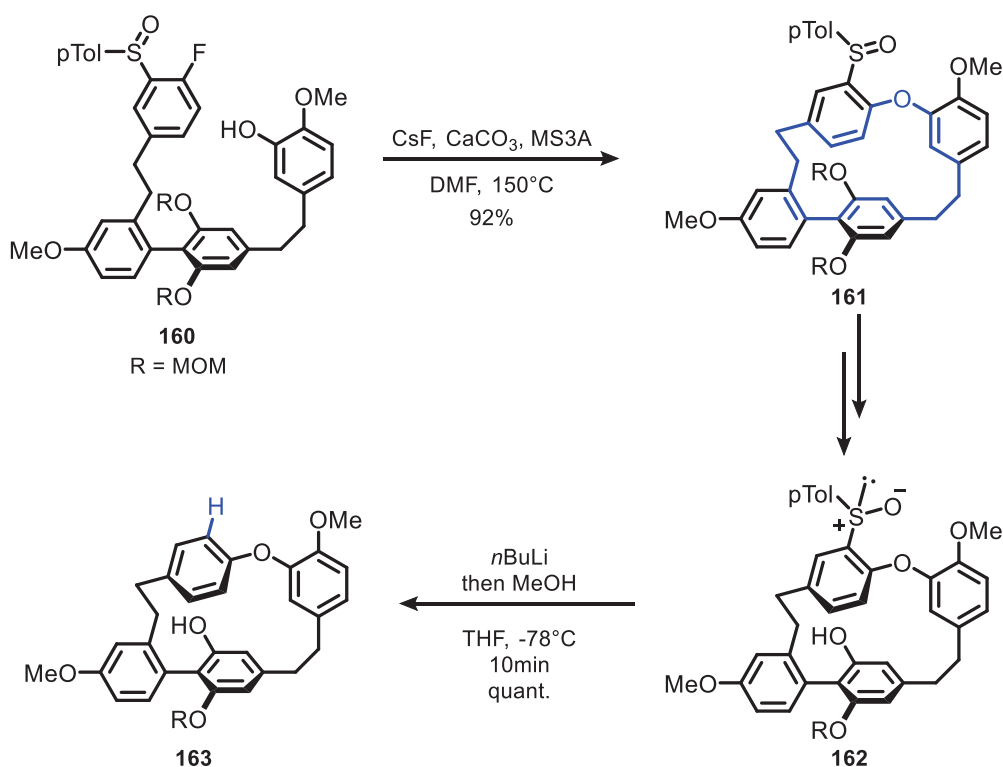
また、2007 年に Steglich らは Retipolide E (**159**)の全合成において、ビフェニルエーテル構造をもつ 14 員環の構築を達成している⁴⁸(Scheme 3-1-3)。この際、芳香族求核置換反応のために導入されたニトロ基は、接触水素化によってアミンへと変換された後、亜硝酸 *t*-ブチルを作用させることによって除去されている。

Scheme 3-1-3



さらに、2013 年に東京工業大学の鈴木らは、アリールスルホキシドに対する分子内芳香族求核置換反応置換反応により、大員環状エーテルの構築を達成している⁴⁹。また、この際に電子求引性基として用いられているスルホキシド基については、芳香環のリチオ化反応の際に脱離基として利用することができるので、環化体にブチルリチウムを作用させた後、通常のクエンチ操作を行うだけで容易に除去することができる⁵⁰(Scheme 3-1-4)。

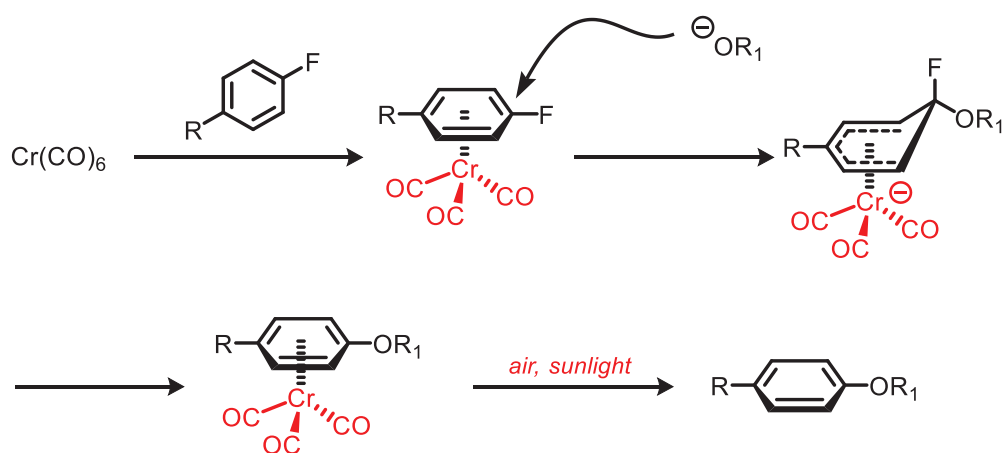
Scheme 3-1-4



このように、ハロゲン原子と電子求引性基とを併せもつ基質を利用した芳香族求核置換反応は、GKK1032A₂ (**2**)の13員環構築にも有効な手法となることが期待される。しかしながら、この反応を歪みの大きな13員環エーテルの構築に利用するためには、酸素求核剤の付加段階における遷移状態を安定化するような、何らかの別の工夫を加えることが必要になるものと考えた

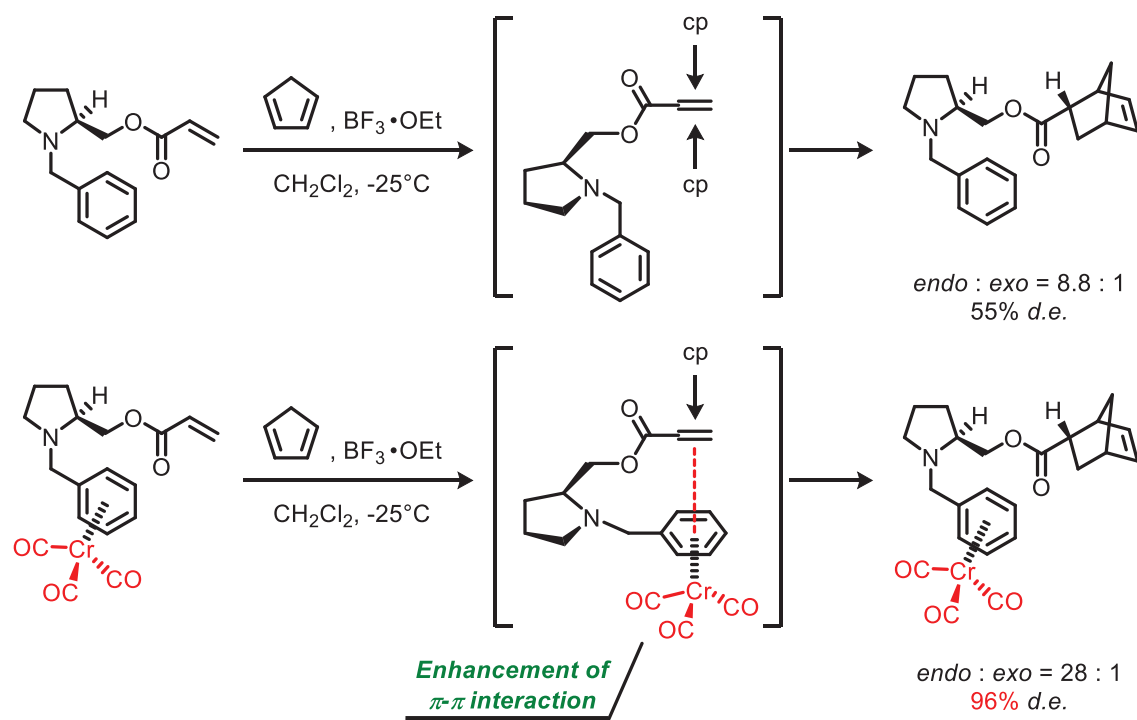
そこで筆者は、 η^6 -アレーン型クロム錯体を用いる芳香族求核置換反応に着目した⁵¹(Figure 3-1-1)。一般に、芳香族化合物とヘキサカルボニルクロムを適切な溶媒中で加熱すると、三分子の一酸化炭素と芳香環との間で配位子交換が起こり、 η^6 -アレーン型クロム錯体が生じることが知られている。このような錯体において、トリカルボニルクロム基は電子求引性基として役割を果たすことから、芳香環上にハロゲン原子が存在する場合には、付加脱離型の芳香族求核置換反応が進行することが知られている。この際、置換生成体のトリカルボニルクロム基は光照射下での分子状酸素による酸化反応により、容易に除去することが可能である⁵²。

Figure 3-1-1



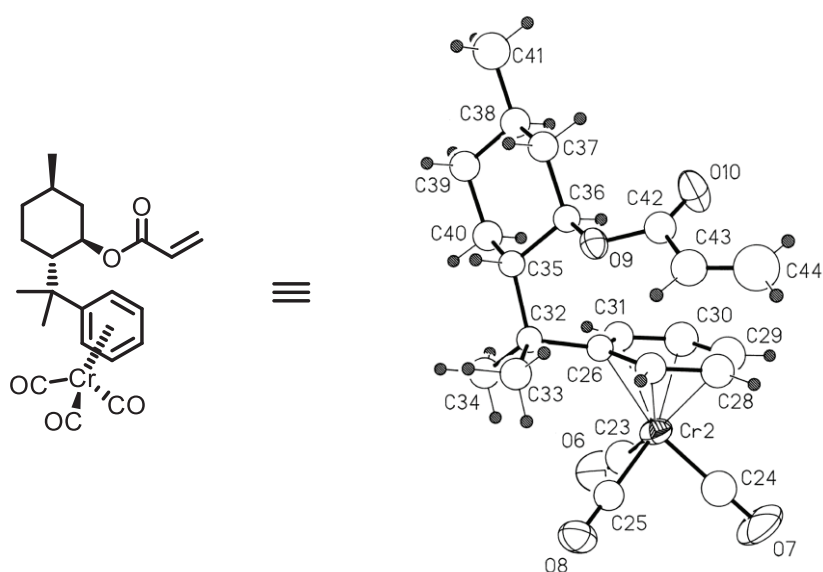
また、このような η^6 -アレーン型クロム錯体は、他の π 電子系との間で π - π 相互作用を生じることが知られている⁵³。1997年にJonesらは、このような π - π 相互作用を有機合成反応における立体選択性の発現に利用しうることを初めて報告した。ここでは、下図に示すような分子内に芳香環をもつキラルなジエノフィルとシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応において、芳香族部位をあらかじめ η^6 -アレーン型クロム錯体としておくことにより、反応におけるジアステレオ選択性および $endo$ 選択性が顕著に向上することが明らかにされている^{53a-d}(Figure 3-1-2, Scheme 3-1-5)。

Scheme 3-1-5



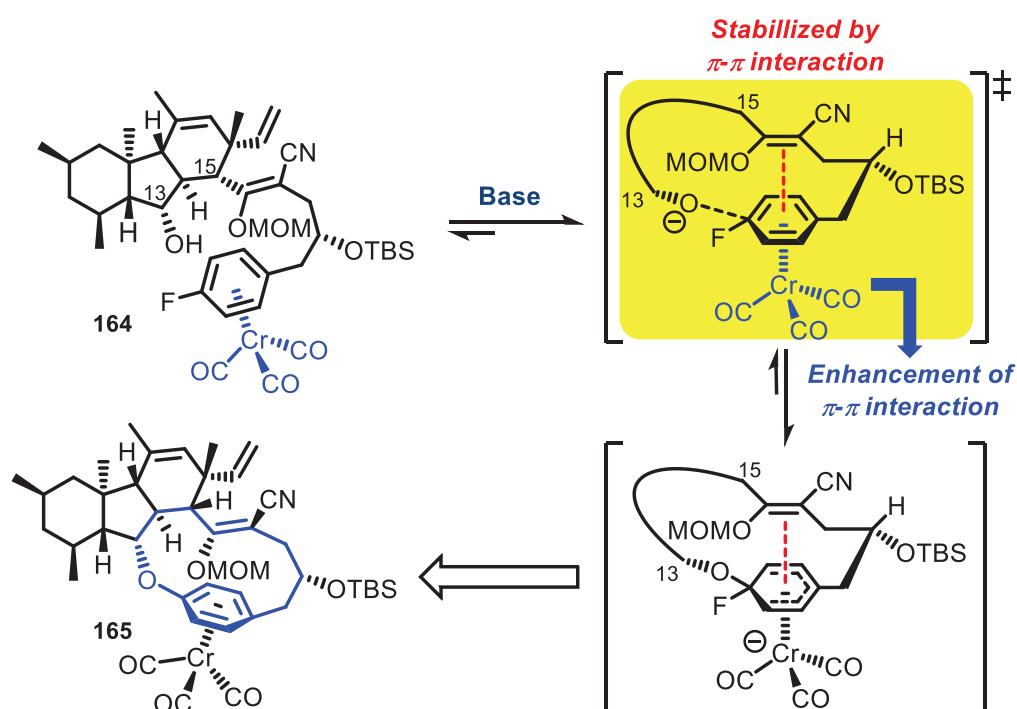
さらに1999年にJonesらは、X線結晶構造解析を通じて、実際に η^6 -アレーン型クロム錯体とジエノフィル部位との間に π - π 相互作用が形成されていることを実証することにも成功している^{53e}

Figure 3-1-2



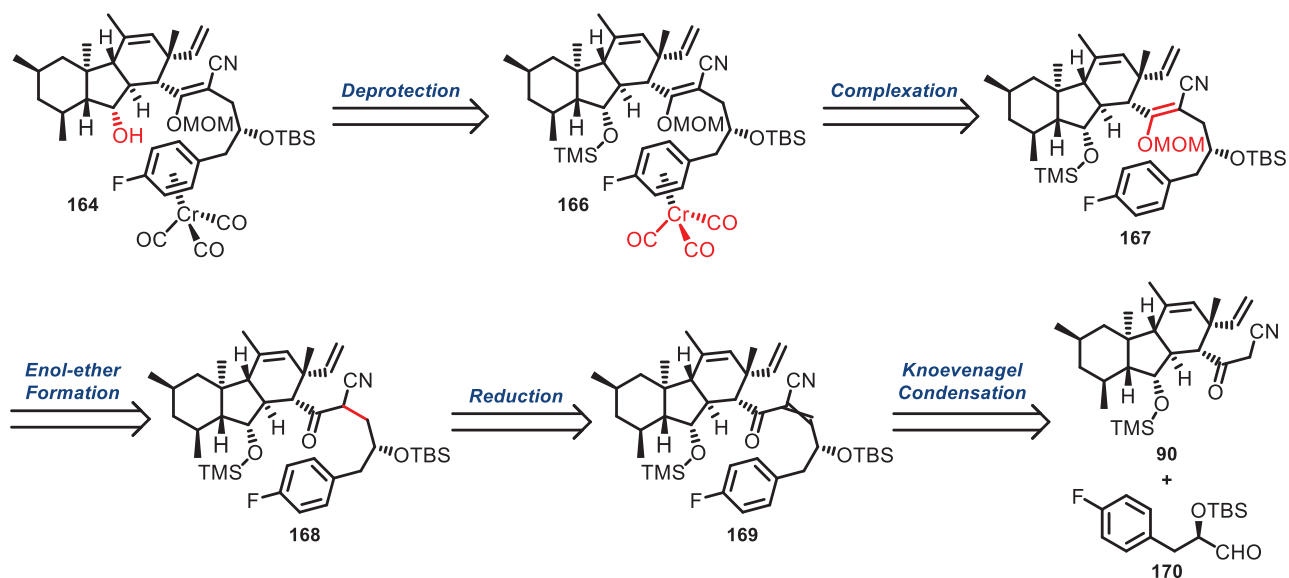
以上に述べた知見に基づき、筆者は η^6 -アレーン型クロム錯体の芳香族求核置換反応を GKK1032A₂ (2)の歪みの大きな 13 員環エーテルの構築に利用すべく、次のような合成計画を立案した(Figure 3-1-3)。すなわち、下図に示すようなエノールエーテル部位と η^6 -アレーン型クロム錯体部位とを併せもつ環化前駆体 **164** を得ることができれば、これら 2 つの部位の間で強固な π - π 相互作用が形成され、付加脱離型反応における付加段階の遷移状態が安定化されることにより、環化成績体 **165** をより与えやすくなるものと期待した。

Figure 3-1-3



この際に必要となる環化前駆体 **164** については、前章において合成したケトニトリル **90** と、別途合成したシロキシアルデヒド **167** とを Knoevenagel 縮合反応により連結した後、さらに数工程の官能基変換を経て得られる中間体 **170** に対して、ヘキサカルボニルクロムを作用させることにより合成できるものと考えた(Figure 3-1-4)。

Figure 3-1-4

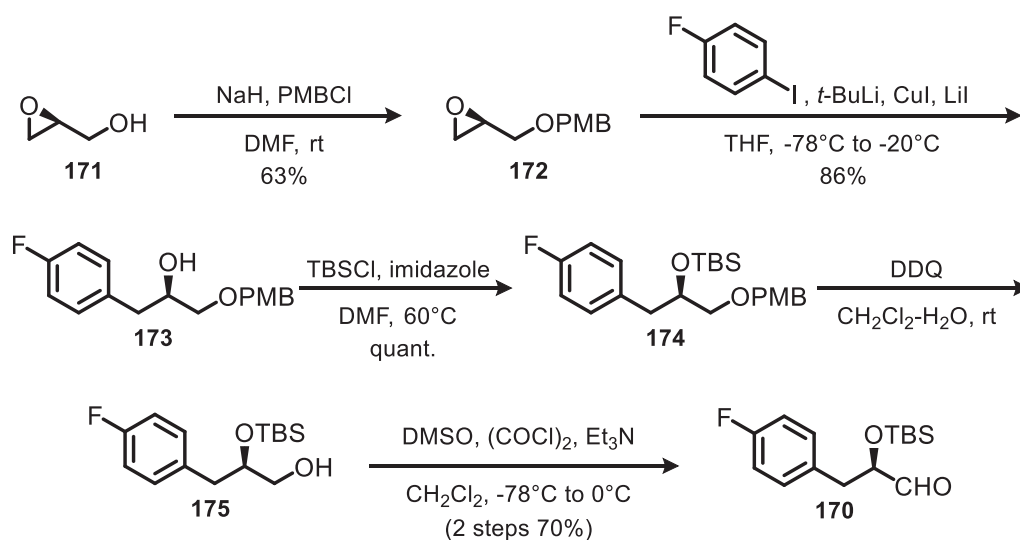


以上の合成戦略に基づき、まずは錯化前駆体となる中間体 **167** の合成に取り組んだ。次節において、その詳細について述べることとする。

第二節 錯化前駆体の合成と錯体化反応

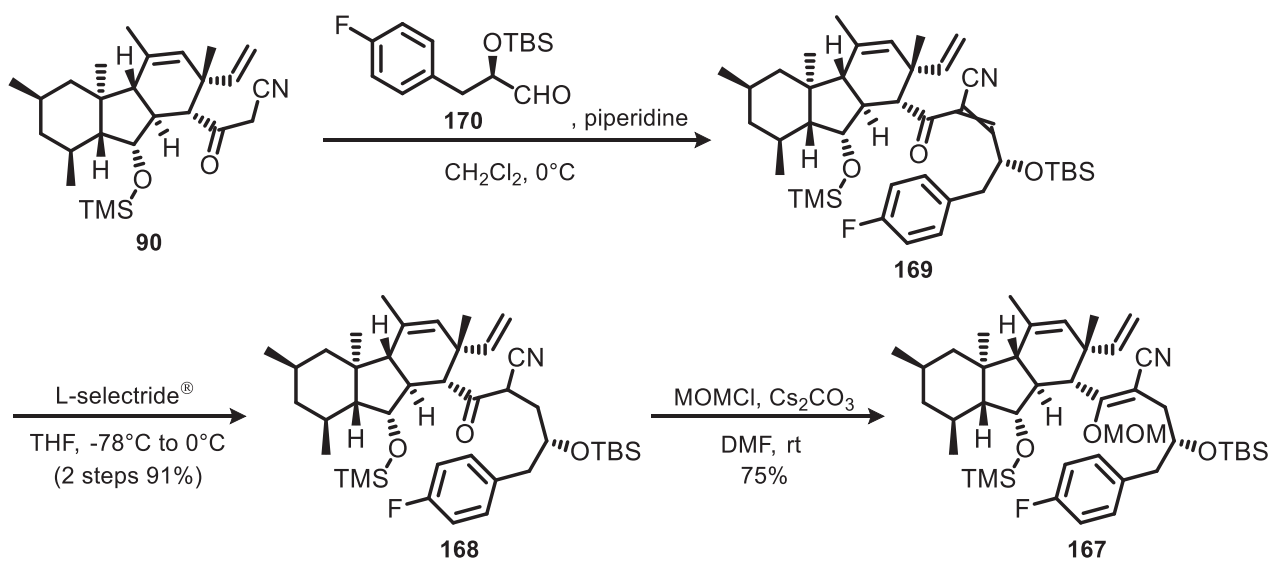
前節において述べた合成戦略に基づき、まずは芳香環部位を導入する際のフラグメントとなるアルデヒド **170** の合成を行った。入手容易な(*S*)-グリシドール **171** を出発原料として用い、これに塩基性条件下で PMBCl を作用させることにより、エーテル保護体 **173** を合成した⁵⁴。これに塩基性条件下で 4-フルオロヨードベンゼン由来の有機銅試薬を作用させることにより、エポキシド部位に 4-フルオロフェニル基が導入されたアルコール **175** を得た⁵⁵。続いて、生じた二級水酸基を TBS 基で保護した後、DDQ を作用させることにより PMB 基を除去した。このようにして得られた第一級アルコール **175** に対して Swern 酸化反応を行うことにより、望みのアルデヒド **170** を合成することができた (Scheme 3-2-1)。

Scheme 3-2-1



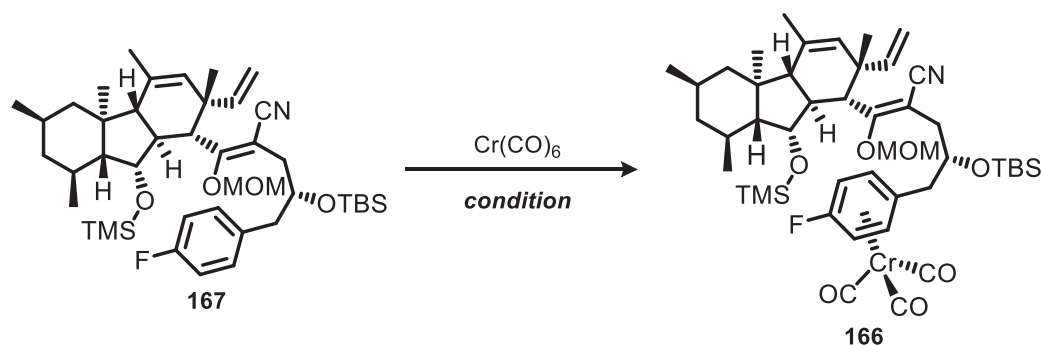
このようにして得られたアルデヒド **170** と先に合成したケトニトリル **90** との Knoevenagel 縮合反応を行うことにより、 α,β -不飽和ケトニトリル **169** を得た。続いて、L-selectride®を作用させて二重結合部位を選択的に還元した後、塩基性条件下で MOMCl を作用させる条件下でエノールエーテル化反応を行うことにより、望みの錯化前駆体 **167** に導くことができた (Scheme 3-2-2)。

Scheme 3-2-2



以上の検討により得られた錯化前駆体 **167** にヘキサカルボニルクロムを作用させることにより、 η^6 -アレーン型クロム錯体 **166** への誘導を試みた⁵⁶。しかしながら、いずれの場合にも望みの錯体 **166** は得られず、反応系が複雑化する結果となった (Table 3-2-1)。

Table 3-2-1



Entry	Condition	Temp.	Result
1	Bu ₂ O:THF=9:1	140°C	NR
2	Bu ₂ O:THF=9:1	160°C	complex mixture
3	1,4-dioxane	160°C	complex mixture

一般にフルオロベンゼンのような電子密度の低い芳香族化合物では、ヘキサカルボニルクロムへの配位が進行しにくいことにより、 η^6 -アレーン型クロム錯体の形成速度が小さくなることが知られている⁵⁷。このことから、錯化前駆体 **167** の分子内に存在する他の二重結合部位が π -リガンドとなり、これらの二重結合部位に対してヘキサカルボニルクロムが優先的に作用して錯体を形成することにより、反応系が複雑化したものと考察した。

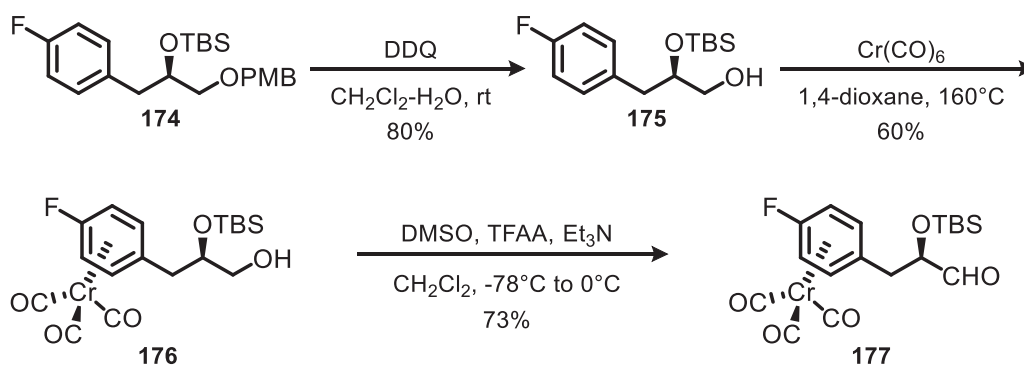
以上に述べた検討の結果から、 π -リガンドとなりうる二重結合部位を複数個所有している錯化前駆体 **167** に対して、芳香環部位選択的にヘキサカルボニルクロムを作用させて η^6 -アレーン型クロム錯体に導くことは困難であると判断した。そこで、あらかじめ芳香環部位を錯体化したアルデヒドを用いて、これをデカヒドロフルオレン骨格に導入することにより、望みの 13 員環化前駆体 **164** を得る新たな合成ルートについて検討することにした。次節において、その詳細について述べることとする。

第三節 13 員環化反応前駆体の合成

前節における検討により、13 員環構築の直前の段階で η^6 -アレーン型クロム錯体に導く合成ルートを実現することは困難であることが明らかとなった。そこで、あらかじめ芳香環部位を錯体化したアルデヒドを合成することができれば、これをデカヒドロフルオレン骨格に導入することにより、望みの 13 員環化反応前駆体 **99** を得ることができるものと考えた。

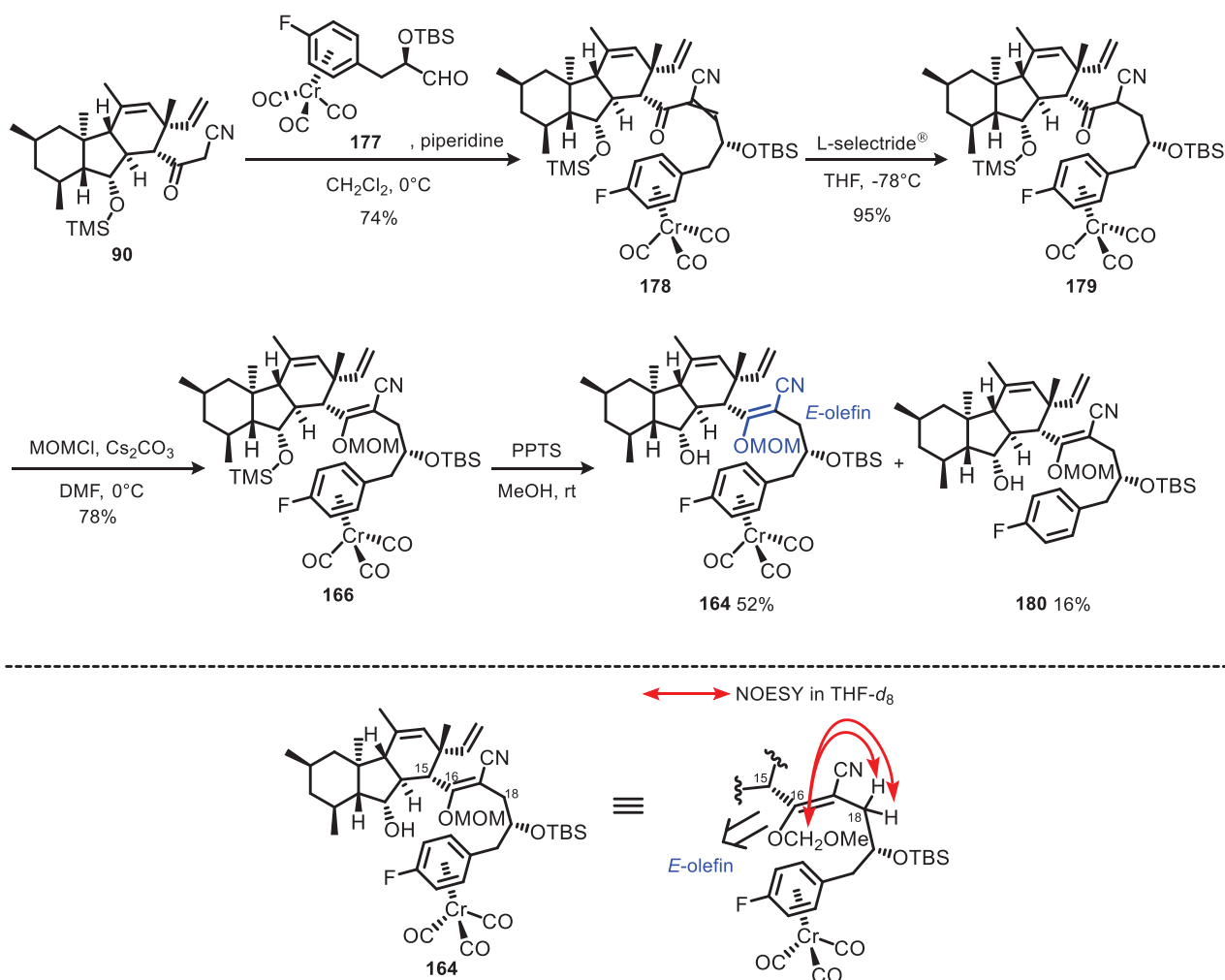
そこで、先に合成したアルデヒド **170** の前駆体であるアルコール **175** に対して、ジオキサン溶媒中、160℃でヘキサカルボニルクロムを作用させる標準的な条件下で錯体化を試みた。その結果、望みの η^6 -アレーン型クロム錯体 **176** を中程度の収率で得ることができた。さらに、無水トリフルオロ酢酸を用いた Swern 酸化反応を行うことにより、⁵⁸ 芳香環部位が錯体化されたアルデヒド **177** に導くことができた (Scheme 3-3-1)。

Scheme 3-3-1



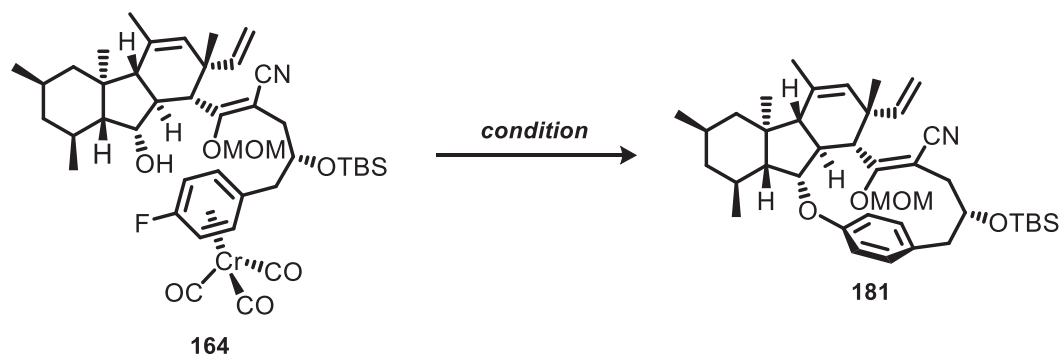
左記の検討により得られたアルデヒド **177** に対して、デカヒドロフルオレン骨格を有するケトニトリル **90** を作用させる Knoevenagel 縮合反応を試みたところ、対応する α,β -不飽和ケトニトリル **1178** を良好な収率で得ることができた。これに対して、L-Selectride[®]を作用させることにより二重結合部位を還元した後、炭酸セシウム存在下で MOMCl を作用させるエノールエーテル化反応、メタノール溶媒中で PPTS を作用させる条件下での TMS 基の除去反応を順次行うことにより、望みの 13 員環化前駆体 **164** を得ることができた (Scheme 3-3-2)。この環化前駆体 **164** のエノールエーテル部位における幾何異性に関しては、MOM 基のメチレンプロトンと C18 位プロトンとの間に相関が確認されたことから、*E* 体であると決定した。

Scheme 3-3-2



以上の検討により、望みの環化前駆体 **164** を合成することができたので、分子内芳香族求核置換反応による13員環の構築について検討することにした。ここではまず、 η^6 -アレーン型クロム錯体を利用した芳香族求核置換反応において、最も一般的に用いられている反応条件下で反応を試みることにした。すなわち、THF 溶媒中で水素化ナトリウムを塩基として用いる条件下で反応を試みた。しかしながら、予期に反して加熱還流する条件下においても、望みの環化反応は全く進行しないことが明らかとなった。そこでアルコキシドイオンの求核性を向上させることを目的として、反応溶媒を DMF に代えて再度反応を試みたところ、この場合には一転して η^6 -アレーン型クロム錯体の分解(脱錯体化)のみが優先的に進行する結果となった。そこで、脱錯体化の起こりにくい条件下で **naked** なアルコキシドイオンを発生させることを目的として、THF 溶媒中で水素化ナトリウムと 18-crown-6 を組み合わせ用いる条件下で反応を試みた⁵⁹ その結果、極めて低収率ではあるものの、望みの環化体 **181** を得ることができた(**Table 3-3-1**)。

Table 3-3-1



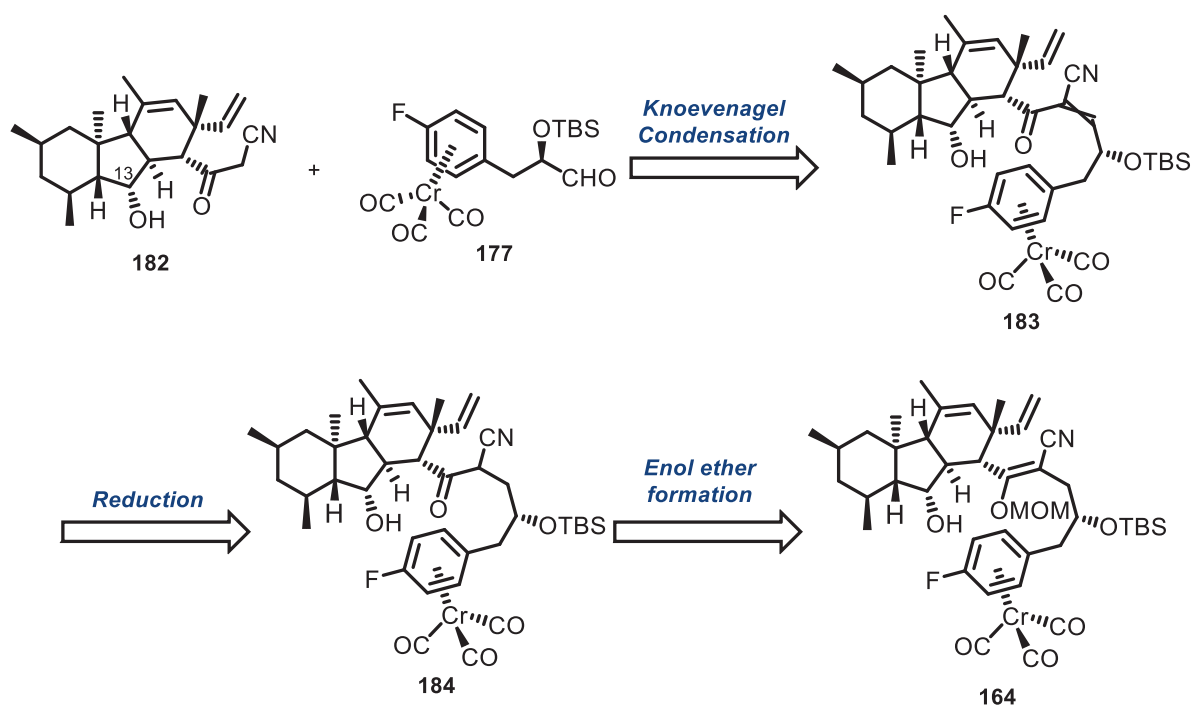
entry	condition	result
1	NaH, THF, reflux	not obtained
2	NaH, DMF, 60°C	decomplexation
3	NaH(2eq), 18-crown-6(2eq), THF, reflux then air, sunlight	2 steps 10%

このようにして、 η^6 -アレーン型クロム錯体を利用した分子内芳香族求核置換反応により、GKK1032A₂ (**2**) の高度に歪んだ 13 員環構造を構築しうることを明らかにすることができた。しかしながら、その環化反応の収率は極めて低いものであることに加えて、環化前駆体 **164** に導くまでの一部の工程において脱錯体化が進行するため、それに伴って全収率が低下することが解決すべき問題として残された。そこで筆者は、環化前駆体 **164** のより効率的な合成法を確立するとともに、環化反応の収率を改善することを目的として、さらなる検討を行うことにした。

第四節 GKK1032A₂ の不斉全合成

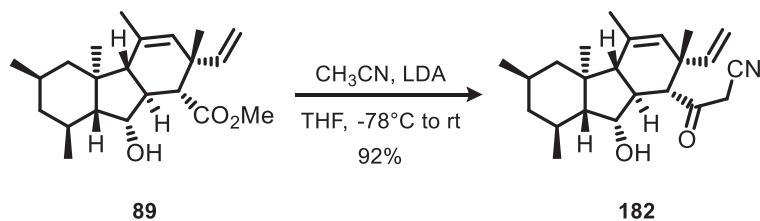
前節では、デカヒドロフルオレン骨格の C13 位に存在する二級水酸基が TMS 基で保護された中間体 **90** を経由する環化前駆体 **164** の合成について述べた。しかしながら、この合成経路では、TMS 基を除去する工程において顕著に脱錯体化が進行するため、望みの環化前駆体 **164** を収率良く得ることは困難であった。そこで筆者は、5 員環上の C13 位の水酸基が TMS 基で保護されていないケトニトリル **182** に対して Claisen 縮合反応を行った後、Knoevenagel 縮合による η^6 -アレーン型クロム錯体の導入、1,4-還元反応および MOM エノールエーテル化反応を順次を行うことができれば、望みの環化前駆体 **164** を収率良く得ることが可能になるものと考えた (Figure 3-4-1)。

Figure 3-4-1



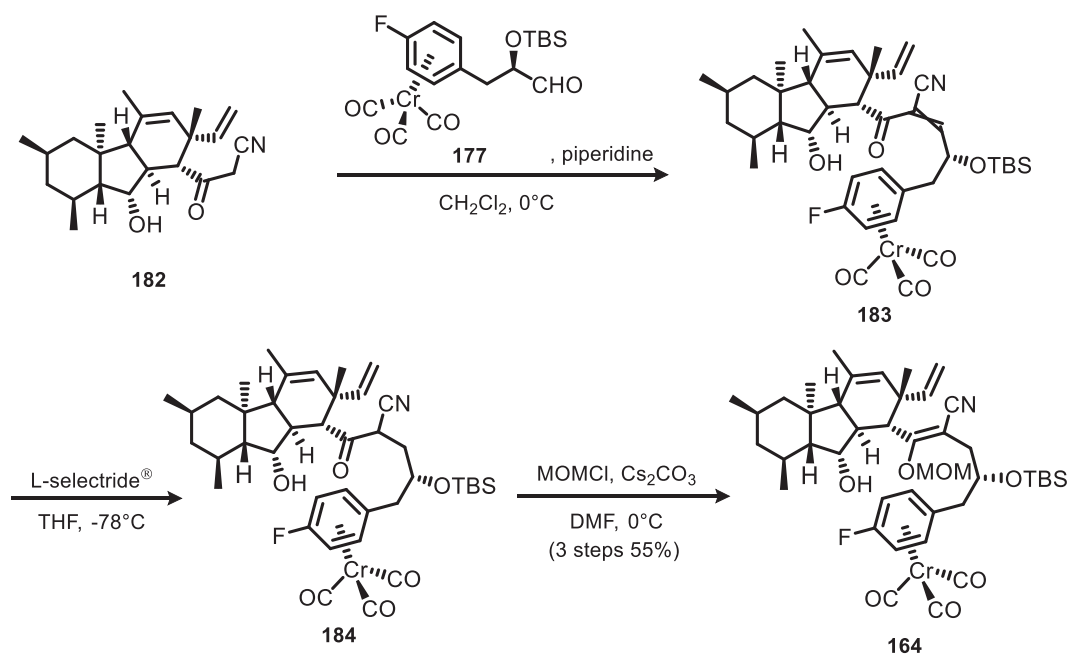
そこでまず、デカヒドロフルオレン骨格を有するヒドロキシエステル **89** に対して、アセトニトリル由来のエノラートを作用させる Claisen 縮合反応を試みたところ、この場合にも高収率で望みのケトニトリル **182** を得ることができた (Scheme 3-4-1)。

Scheme 3-4-1



このようにして得られたケトニトリル **182** に対して、塩基性条件下でアルデヒド **177** との Knoevenagel 縮合反応を行った後、L-Selectride®を用いた 1,4-還元反応に付したところ、この場合にも目的物である η⁶-アレーン型クロム錯体の導入されたケトニトリル **182** を得ることができた。さらに、塩基性条件下で MOMCl を作用させる条件下でエノールエーテル化を行うことにより、望みの環化前駆体 **164** に導くことができた (Scheme 3-4-2)。以上の検討により、従来の合成経路よりも遥かに高収率で望みの環化前駆体 **164** を得ることのできる新たな合成ルートを確認することに成功した。

Scheme 3-4-2



このようにして得られた環化前駆体 **164** を用いて、前節において見出した条件下で 13 員環化反応を試みたところ、予期に反してこの場合には望みの環化反応は全く進行しないことが明らかとなった。そこで、塩基である水素化ナトリウムを大過剰量(40~80 当量)用いる条件下で反応を試みたところ、この場合には前節における反応とほぼ同程度の収率で望みの環化体 **181** を再現性よく与えることが明らかとなった (Table 3-4-1)。

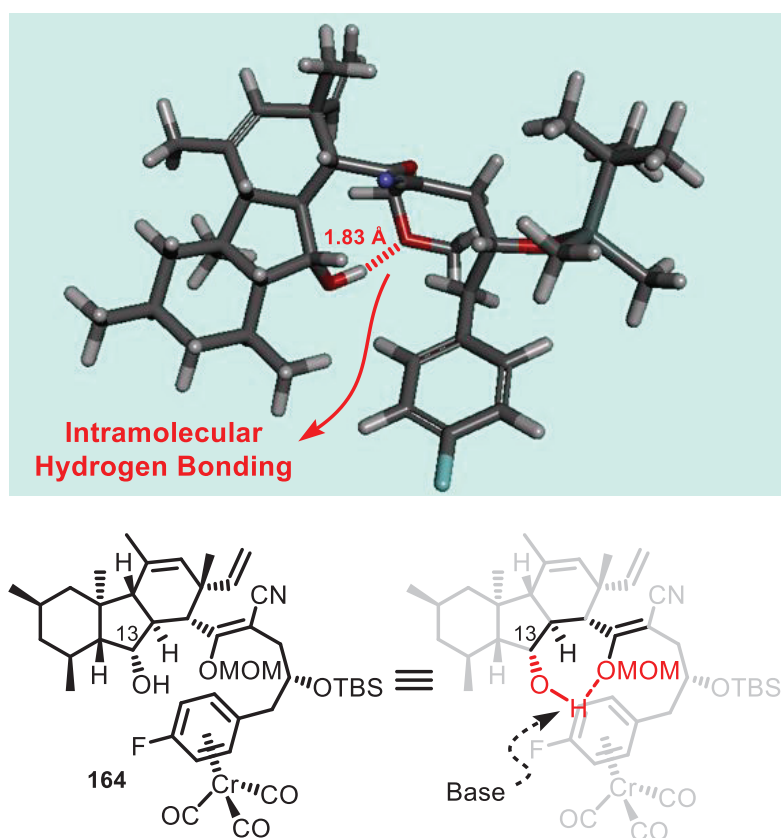
Table 3-4-1

entry	condition	result
1	NaH (2eq), 18-crown-6 (2eq), THF, reflux then air, sunlight	N.R.
2	NaH (10eq), 18-crown-6 (10eq), THF, reflux then air, sunlight	2 steps 7%
3	NaH (40eq), 18-crown-6 (40eq), THF, reflux then air, sunlight	2 steps 10%
4	NaH (80eq), 18-crown-6 (80eq), THF, reflux then air, sunlight	2 steps 12%

このように、塩基の使用量が少ない条件下において反応の再現性が得られない理由については、環化前駆体 **164** の C13 位に存在する第二級水酸基の低い反応性に基づくものと推測した。これは、先に確立した環化前駆体 **164** の新しい合成経路において、C13 位の水酸基を保護せずに反応を行った場合にも、収率の低下がほとんど認められなかったことから強く示唆されるものと考えた。

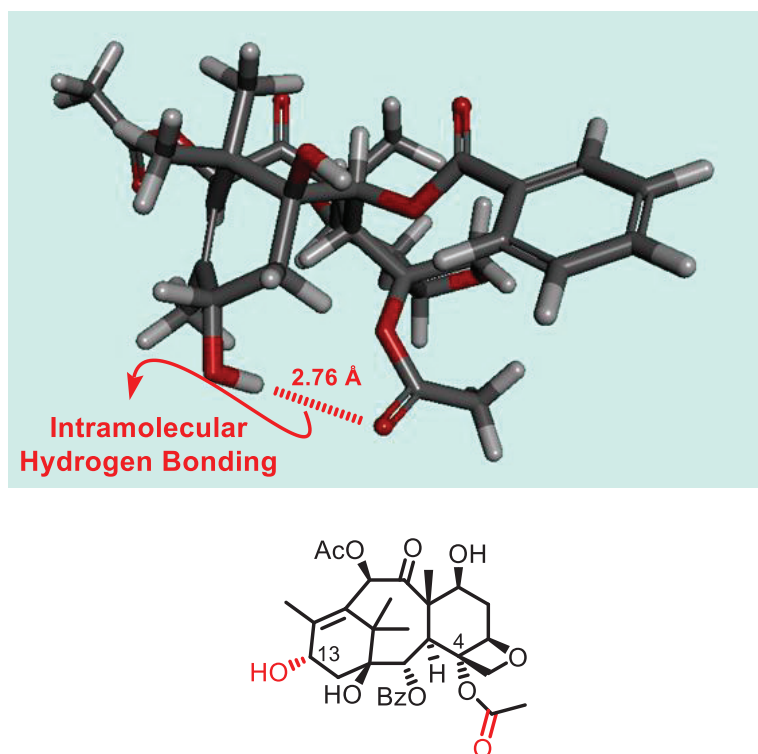
このような C13 位の第二級水酸基の低い反応性については、この水酸基がデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在しており、深刻な立体障害を受けていることによるものと考えられるが、ここで筆者はもう 1 つの要因として、周辺に存在する他の官能基との分子内水素結合による影響を考えた。すなわち、C13 位水酸基のプロトンが、近傍に存在するエノールエーテル部位の酸素原子との間で強固な分子内水素結合を形成していることにより、塩基による水酸基の脱プロトン化が起こりにくくなっているものと推測した(**Figure 3-4-2**)。

Figure 3-4-2



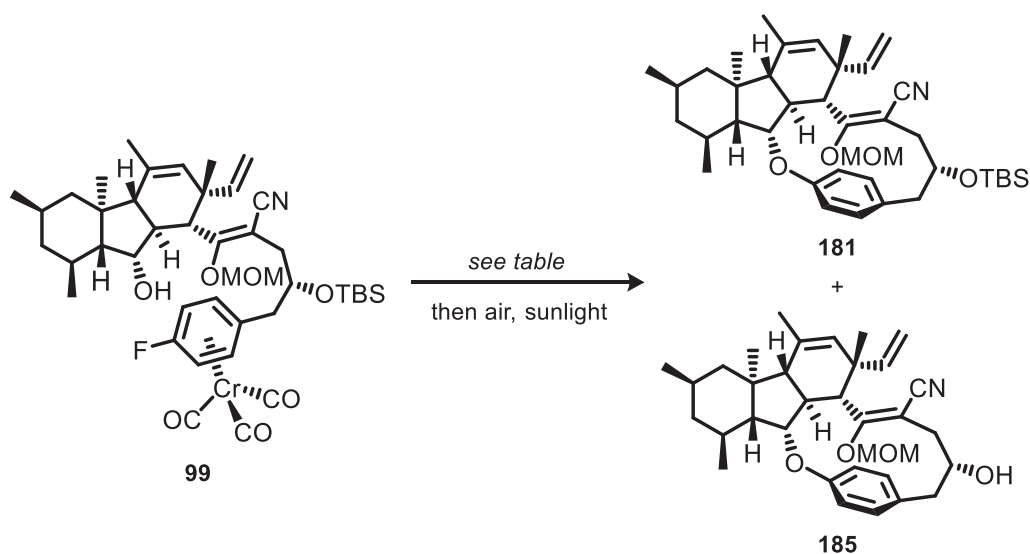
このような分子内水素結合に由来する水酸基の反応性低下については、taxol の全合成における最終段階においても報告されている。ここでは、C13 位に存在する水酸基のプロトンが、C4 位のアセトキシ基との間で分子内水素結合を形成することにより、水酸基の反応性が低下しているものと推測されている⁶⁰(Figure 3-4-3)。

Figure 3-4-3



ここで筆者は、水素化ナトリウムよりもさらに塩基性が高く、かつ **naked** なヒドライドイオンを提供しうる水素化カリウムを反応に用いれば、このようなヒドライドイオンの高い求核性により、エノールエーテル部位の酸素原子との分子内水素結合が解除され、C13 位水酸基からのアルコキシドイオンの生成がより円滑に進行するものと考えた。そこで、大過剰量(80 当量)の水素化カリウムを作用させる条件下で 13 員環化反応を試みたところ、この場合は室温条件下で速やかに反応が進行し、望みの 13 員環化体 **181** を高収率で得ることができた。この際、TBS 基が脱落した 13 員環化体 **185** も一部副生することが明らかとなった。これは 13 員環化反応が進行した後に、ヒドライドイオンの求核攻撃によって TBS 基の脱落が進行したと推測されたことから、水素化カリウムの使用量を 40 当量として再度反応を試みた結果、脱 TBS 体 **185** の生成を完全に抑制することができた(Scheme 3-4-3)。

Scheme 3-4-3



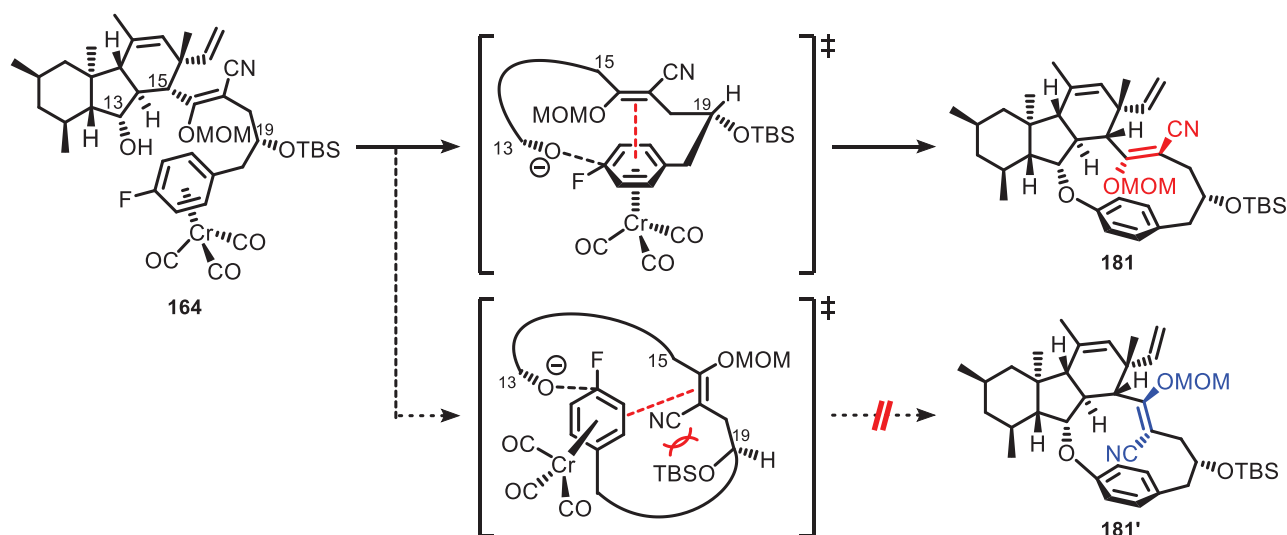
Entry	Condition	result
1	KH (80 eq), THF, rt	181 (86%), 185 (10%)
2	KH (40 eq), THF, rt	181 (91%)

以上に述べた検討を通じて、GKK1032A₂ (**2**)の高度に歪んだ 13 員環構造を高収率で構築する手法を確立することができた。また、これは筆者らの知る限りにおいて、 η^6 -アレーン型クロム錯体の芳香族求核置換反応を利用して大環状エーテル化合物を合成した初めての例である。

そこで筆者は、上述の反応によって得られた 13 員環化体 **181** を最終目的物である GKK1032A₂ (**2**)に導く工程について、さらに検討を行うことにした。

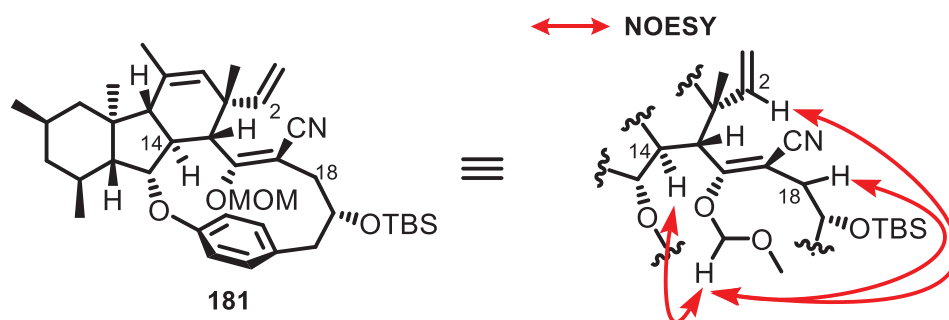
先に得られた 13 員環化体 **181** から GKK1032A₂ (**2**)を得るにあたっては、13 員環化体 **181** のエノールエーテル部位に関する立体化学が極めて重要である。すなわち、筆者は 13 員環化体 **181** を得るにあたって、19 位の不斉炭素原子の立体化学が *R* 配置の前駆体 **164** を用いて反応を行っている。筆者が第一章第三節で述べた 13 員環化反応における遷移状態モデル(スタッキングモデル)を利用して、13 員環化体 **181** のエノールエーテル部位に関する立体化学について考えると、MOM 基がデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に存在する環化体 **181** が得られたものと予想される(Figure 3-4-4)。

Figure 3-4-4



そこで、環化体 **181** の NOESY スペクトルの解析を通じてこの点を精査したところ、MOM 基のメチレンプロトンと C2 位および C14 位のプロトンとの間に NOE 相関が観測されたことから、エノールエーテル部位に置換している MOM 基は、予期した通りデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に配置されていることが明らかとなった(**Figure 3-4-5**)。また、MOM 基のメチレンプロトンと C18 位プロトンとの間に相関が確認されたことから、13 員環化体のエノールエーテル部位は *E* 体の幾何異性を保持していることが明らかとなった。

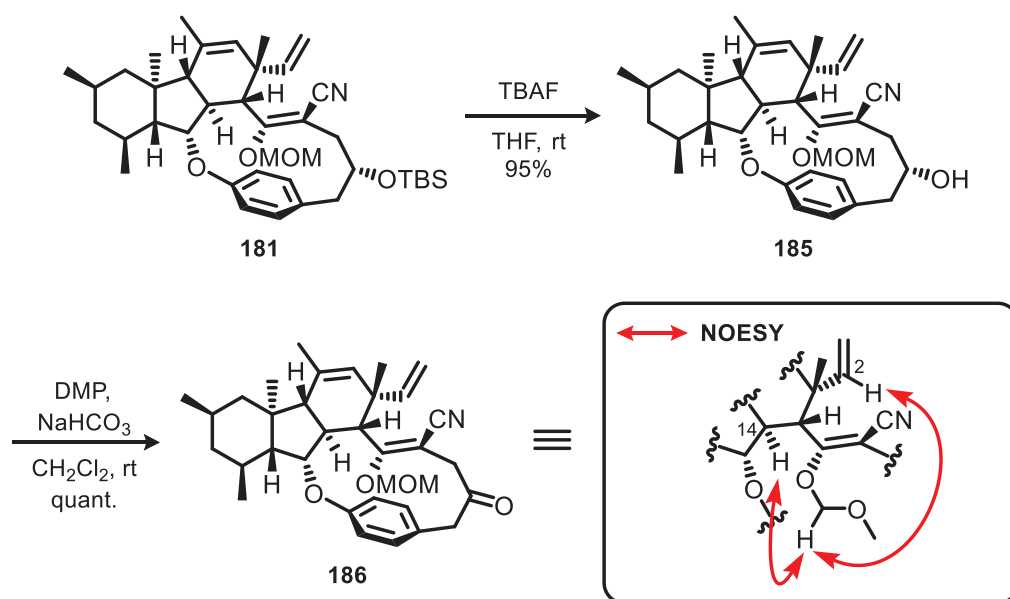
Figure 3-4-5



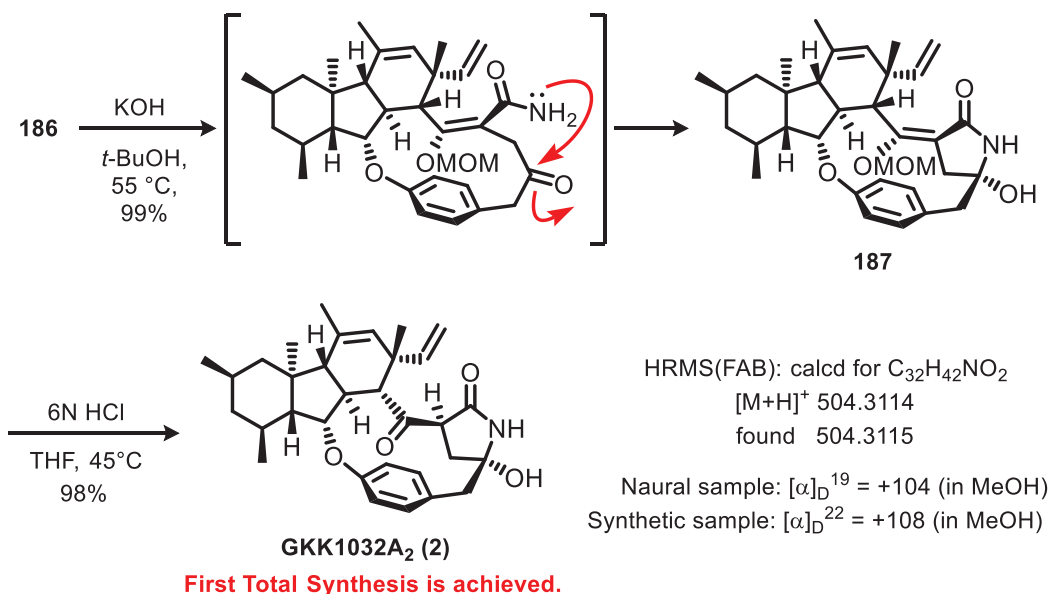
このことから、芳香族求核置換反応による 13 員環化においても、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応の際と同様な遷移状態モデルに基づき、芳香環部位とエノールエーテル部位が C19 位の TBS 基とニトリル基との立体反発を避けるような遷移状態を経由して反応が進行することにより、望みの面選択性で環化反応が進行していることが明らかとなった。これにより、後に行う官能基変換を通じて不斉回帰型の反応プロセスを経由することにより、GKK1032A₂ (**2**)の γ -ヒドロキシラクタム構造についても立体選択的に構築できる可能性が示唆された。

そこで、GKK1032A₂ (**2**)の全合成を達成すべく、さらなる官能基変換を試みた(Scheme 3-4-4, 3-4-5)。先に合成した環化体 **181** の TBS 基を除去した後、生じた水酸基の酸化反応を行うことにより、ケトニトリル **186** を得た。このケトニトリル **186** についても、NOESY スペクトルの解析を通じた立体化学の精査を行ったところ、MOM 基のメチレンプロトンと、C2 位および C14 位のプロトンとの間に相関が確認されたことから、MOM 基はデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に位置していることが明らかとなった。そこでさらに、ケトニトリル **186** に対して *tert*-ブタノール中で過剰量の水酸化カリウムを作用させる条件下でニトリル基のアミド基への変換を試みたところ、生じたアミド基の窒素原子と C19 位ケトンとの分子内閉環反応までもが一挙に進行し、対応する γ -ヒドロキシラクタム **187**を得ることができた。この際、アミド基の窒素原子による求核攻撃は、予期した通り C19 位ケトンの β 面側からのみ進行し、望みの立体化学を有する γ -ヒドロキシラクタム **187** を単一のジアステレオマーとして与えた。最後に、酸性条件下で MOM 基の除去を試みたところ、エノールエーテル部位の脱保護が進行した最終生成物を得ることができた。得られた最終生成物の各種スペクトルは、北海道大学の及川英秋教授を通じて協和発酵キリン株式会社からご提供いただいた GKK1032A₂ (**2**)のものと極めて良い一致を示した。これにより、GKK1032A₂ (**2**)の初となる不斉全合成を達成することができた。

Scheme 3-4-4



Scheme 3-4-5

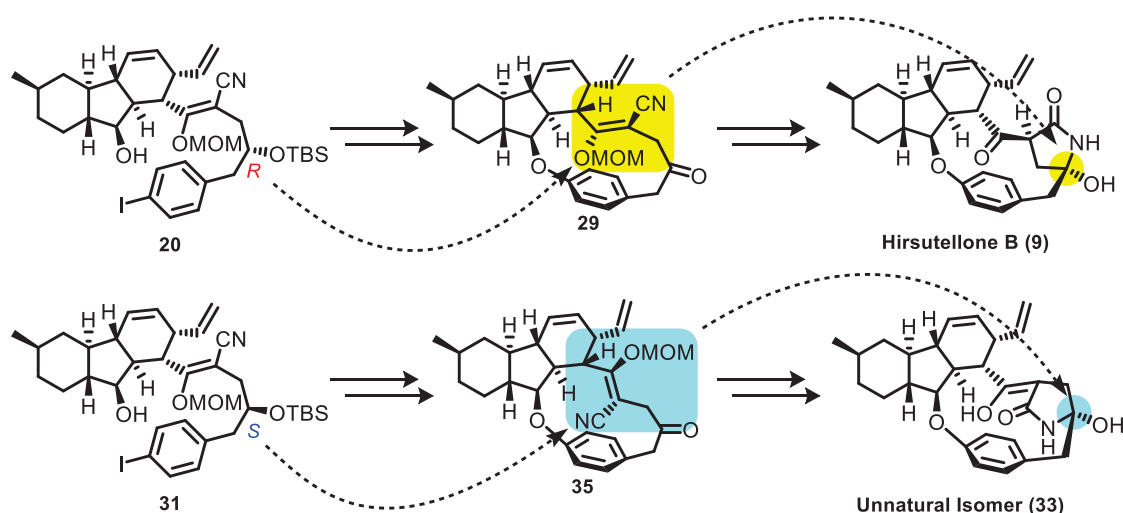


このようにして、筆者らの研究グループにおいて 10 年以上の期間をかけて行われてきた GKK1032A₂ (2) の全合成研究に終止符を打つことができた。また、筆者が Hirsutellone B (9) の全合成研究を通じて見出した不斉回帰型の反応プロセスは、13 員環部位の立体構造が若干異なる GKK1032A₂ (2) の合成においても同様に成立し、望みの立体化学を有する γ-ヒドロキシラクタムを完全な立体選択性をもって構築できることが明らかとなった。また、今回筆者が開発した η⁶-アレーン型クロム錯体の分子内芳香族求核置換反応による 13 員環構築法は、従来の分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応による方法と比較して、遥かに穏和な条件下で円滑に進行することから、デカヒドロフルオレン骨格をもつ天然由来生物活性物質のうち、未だ全合成の達成されていない Pyrrocidine A (6) や Embellicine A (13) などの合成研究に取り組むにあたっても、極めて有効な合成手法になるものと期待している。

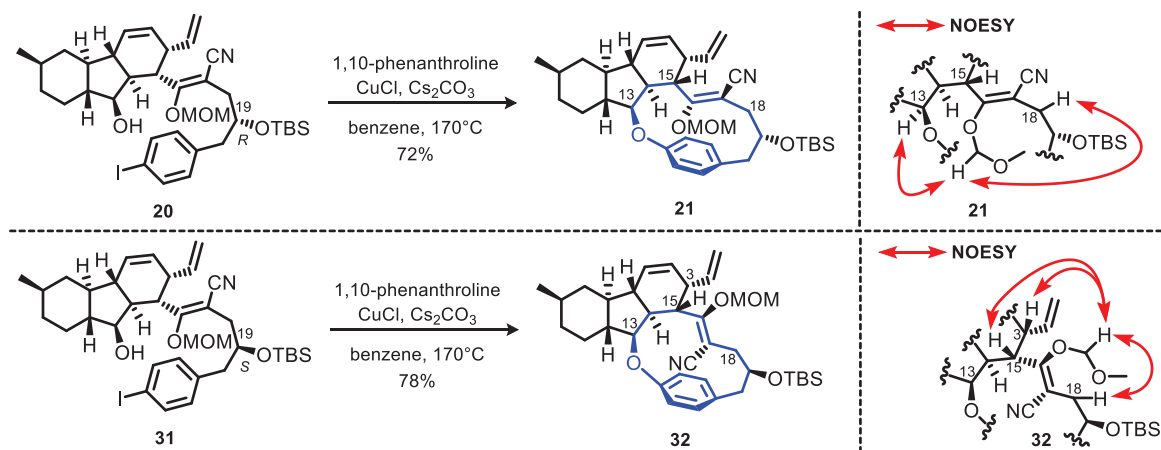
総括

本論文は、分子内にデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の不斉全合成を目的として研究を行った結果について述べたものである。

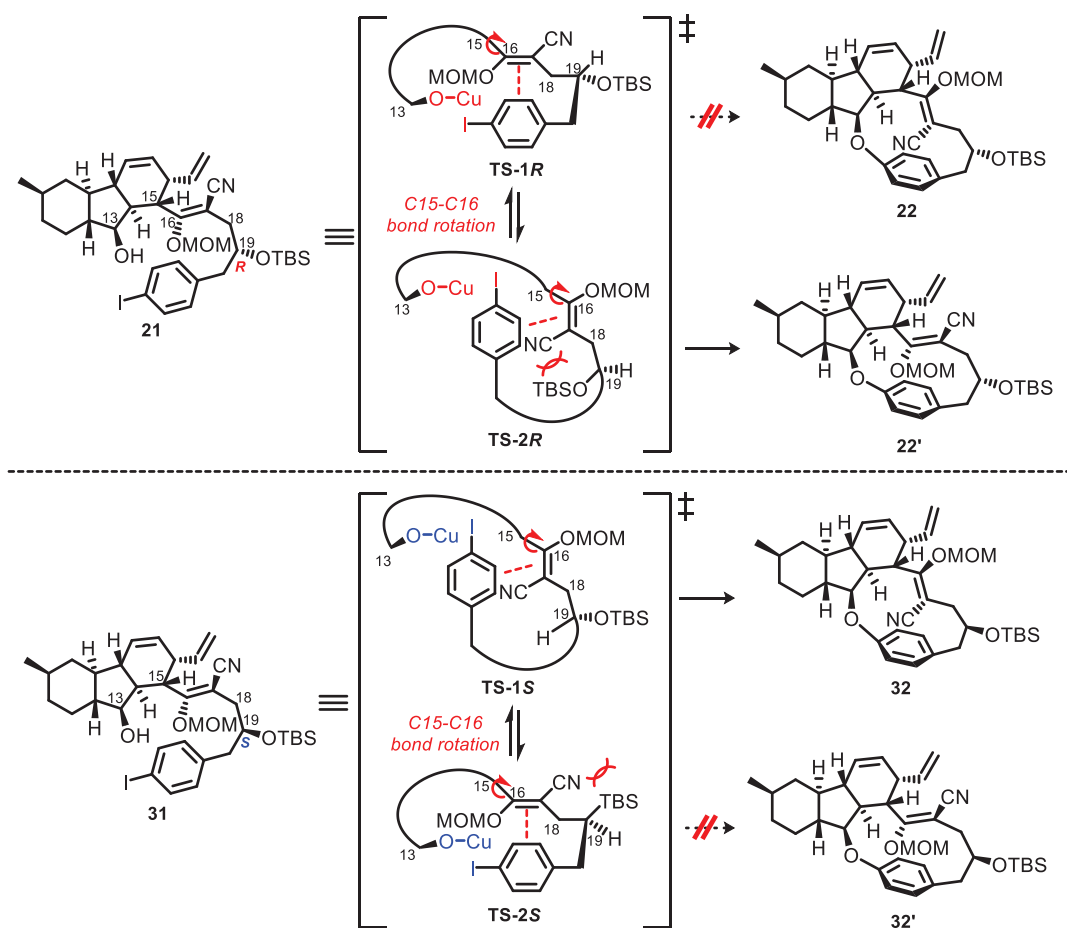
筆者はまず、Hirsutellone 類の非天然型異性体の合成において見出された不斉回帰型の反応プロセスが成立する機構を明らかにするべく、検討を開始した。当研究室によって見出された不斉回帰型の反応プロセスは、13 員環化反応前駆体の C19 位の立体化学の違いにより、数工程の官能基変換を通じて導かれる γ -ヒドロキシラクタムの γ 位が異なる最終成績体を、それぞれ一義的に得ることのできる方法である。



そこで筆者は、このような Hirsutellone 類の非天然型異性体が生成する機構を解明することを目的として、環化反応以降の中間体の立体化学について詳細な検討を行うことにした。まず、C19 位が *R* 配置の環化前駆体と *S* 配置の前駆体を合成した後、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を行うことにより二種類の環化成績体を得た。これらの環化体の立体化学について、NOESY スペクトルを用いた精査を行ったところ、C19 位が *R* 配置の前駆体からは、エノールエーテル部位に置換している MOM がデカヒドロフルオレン骨格の α 面側に配置されている環化体を得られ、*S* 配置の前駆体は MOM 基が β 面側に配置されている環化体を与えることが明らかとなった。



次いで筆者は、分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応を用いた 13 員環構築において、このようなエノールエーテル部位の面選択性が発現する機構について考察を行うことにした。ここではまず、13 員環化反応前駆体の立体配座解析を通じて、エノールエーテル部位の回転障害が面選択性を発現する主たる要因となっていないことを明らかにした。一方、環化反応において特定の遷移状態を安定化しうる要因として、環化前駆体中のエノールエーテル部位と芳香環部位の π - π スタッキングに基づく相互作用について考察した結果、環化前駆体の C19 位の立体化学によっては、ニトリル基と C19 位の TBSO 基との立体反発が生じることにより、 π - π スタッキングによる遷移状態の安定化が打ち消される場合がありうることを見出し、この反応における面選択性の発現を合理的に説明することができた。

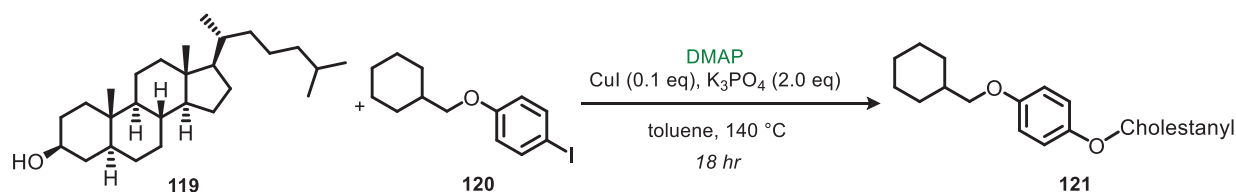


以上の考察は、エノールエーテル部位とベンゼン環部位との π - π 相互作用が分子内 Ullmann 型 C-O カップリング反応における遷移状態の安定化に大きく寄与していることを示しており、その寄与が環化の際の面選択性を決定する要因となっていることを明確にしたことは、合成化学上極めて重要な研究成果であると考えている。

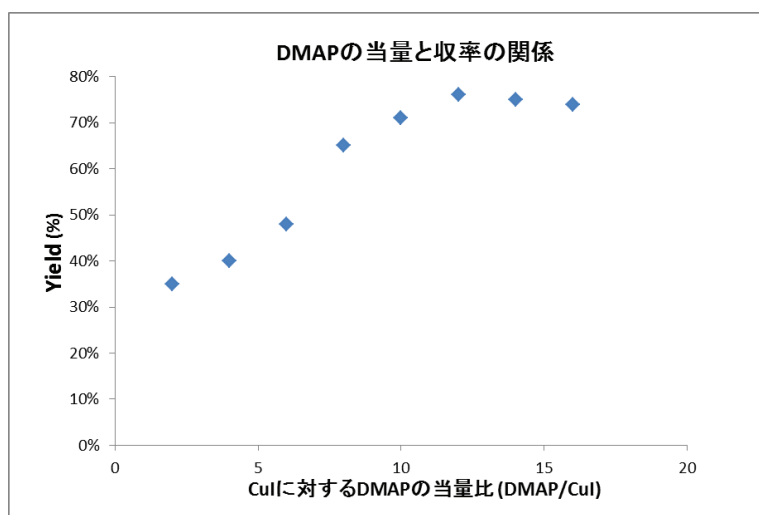
続いて筆者は、Hirsutellone B (9)の全合成において得られた知見に基づき、より複雑な化学構造をもつ GKK1032A₂ (2)の全合成を達成すべく検討を行った。

ここではまず、GKK1032A₂の C13 位に置換している水酸基が、立体的に込み合っているデカヒドロフルオレン骨格のα面側に配置されていることにより、13 員環化反応の収率が Hirsutellone B (9)の際と比べて大幅に低下しているという推論の下、この問題点を解決すべく検討を行った。そこで筆者は、現在 Ullmann 反応について提唱されている反応機構の観点から、収率向上に向けた方策を練ることにした。

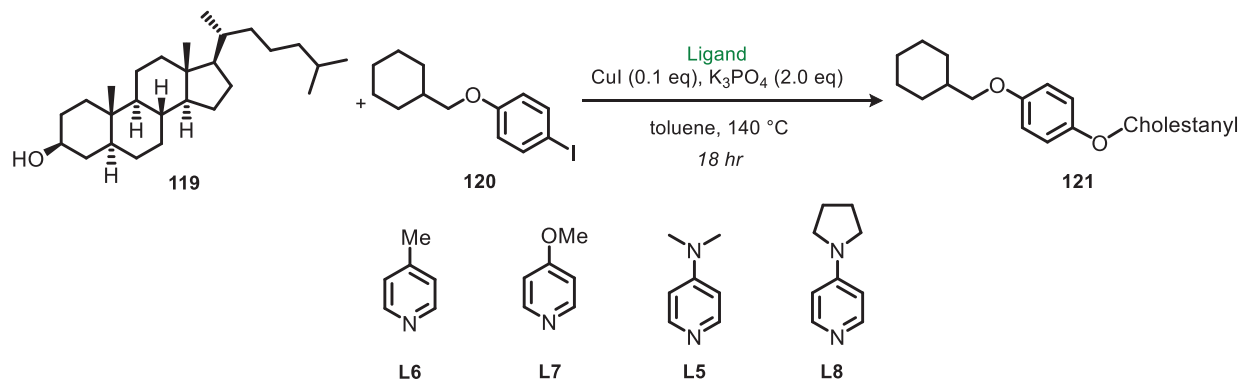
以上の方策に従って検討を行った結果、リガンドとして過剰量の DMAP を用いることにより、C-O カップリング反応の収率が飛躍的に向上することを新たに見出した。この反応促進効果は 12 当量の DMAP を用いる条件下で最大となることも明らかとなった。



Entry	DMAP	Yield
1	0.2 eq	35%
2	0.4 eq	40%
3	0.6 eq	48%
4	0.8 eq	65%
5	1.0 eq	71%
6	1.2 eq	76%
7	1.4 eq	75%
8	1.6 eq	74%
9 ^a	1.2 eq	NR


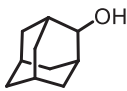
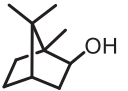

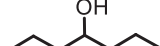


さらに、DMAP のようなピリジン型の単座配位子を種々用いて検討を行った結果、4-pyrrolidinopyridine (**L8**)を用いた場合に最も良好な結果を与えることが明らかとなった。



entry	Ligand	Yield
1	4-methylpyridine (L6)	36%
2	4-methoxypyridine (L7)	58%
3	DMAP (L5)	76%
4	4-pyrrolidinopyridine (L8)	83%

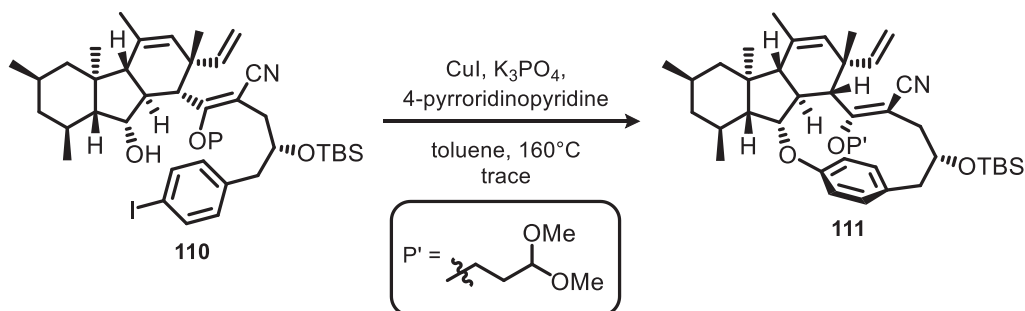
以上の検討により見出した最適な条件を用いて、種々のアルコール **139a-e** と、パラ位に酸素原子を有するアリールエーテル **120** との Ullmann 型 C-O カップリング反応を試みた。その結果、いずれの場合においても高収率で望みのカップリング体 **139a-e** を得ることができた。特に、Buchwald-Ullmann 型エーテル化反応において低収率であることが指摘されている鎖状構造を持つ第二級アルコールを基質とする反応において、飛躍的な収率の改善を実現することができた。

$\text{R OH} + \text{120} \xrightarrow[\text{18 hr}]{\text{Condition, toluene, 140 } ^\circ\text{C}}$ 140a-e					
R OH (1.0 eq.)					
Condition A	81%	50%	57%	26%	22%
Condition B	91%	80%	81%	91%	98%

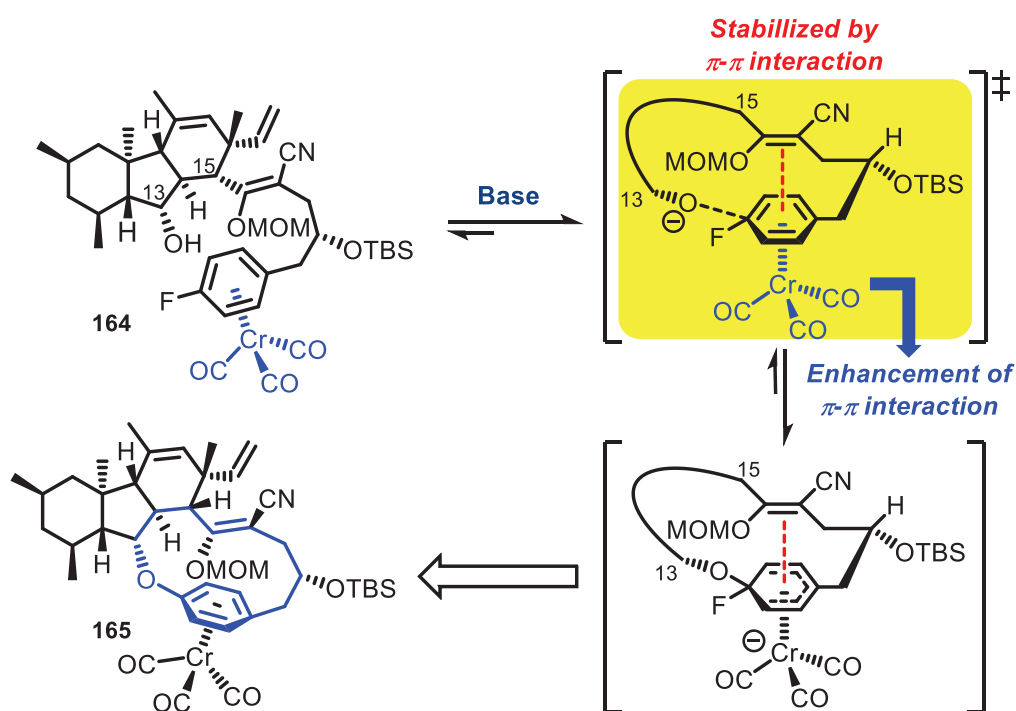
Condition A (Buchwald's condition): CuI (0.1 eq.), 1,10-phenanthroline(L1) (0.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.0 eq.)

Condition B (Our developed condition): CuI (0.1 eq.), 4-pyrroridinopyridine(L8) (1.2 eq.), K₃PO₄ (2.0 eq.)

以上の検討により、嵩高い第二級アルコールを基質として用いた場合においても、高収率で望みのカップリング体を得ることのできる反応条件を開発することができた。そこで、当研究室において確立された GKK1032A₂ (**2**) のデカヒドロフルオレン骨格を有するケトニトリルまでの合成ルートを一部改良しつつ、13 員環化反応前駆体の合成を行い、先に確立した条件下で 13 員環化反応を試みた。しかしながら、今回新たに確立した方法では、13 員環化反応の収率を向上させることはできなかった。以上の結果から、GKK1032A₂ (**2**) の 13 員環化反応を収率良く進行させるためには、環化反応の進行にとって重要な π - π 相互作用を最大限に発揮させるための更なる工夫が必要であるものと考察した。

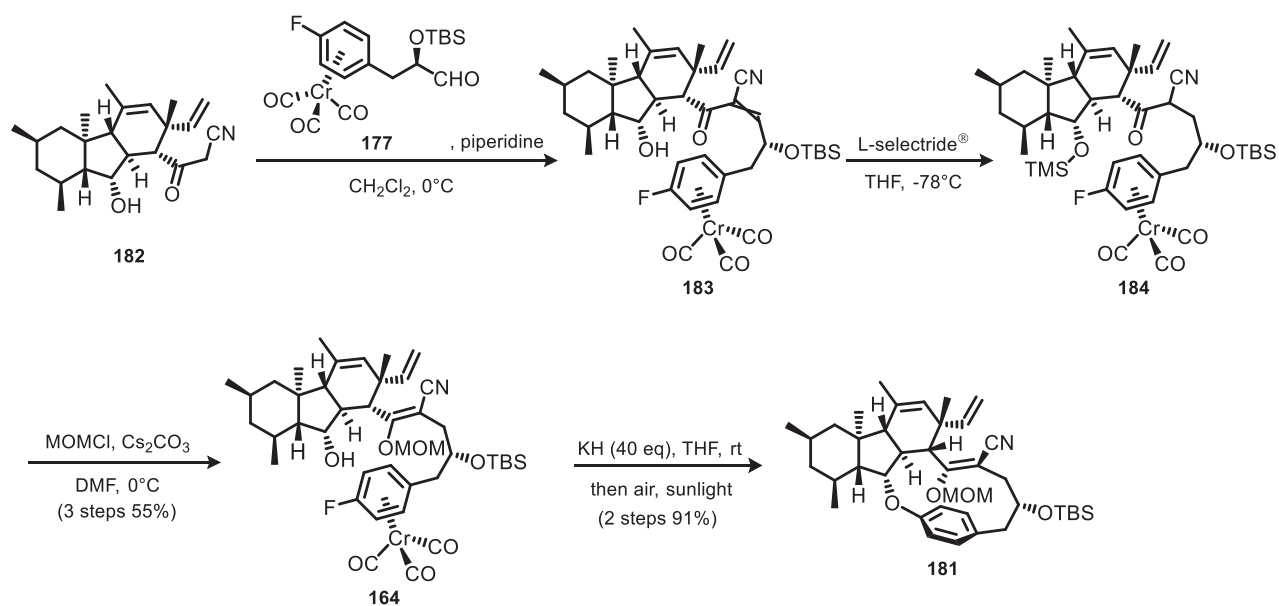


そこで筆者は、 η^6 -アレーン型クロム錯体を利用した芳香族求核置換反応を用いる新たな合成計画を立案した。すなわち、以下のようなエノールエーテルとトリカルボニルクロム基を併せ持つ環化前駆体 **99** を得ることができれば、錯体化された芳香環とエノールエーテル部位との間で強固な π - π 相互作用が形成され、付加脱離型反応における遷移状態が安定化されることにより、歪みの大きな環化成績体 **165** をより与えやすくなるものと期待した。

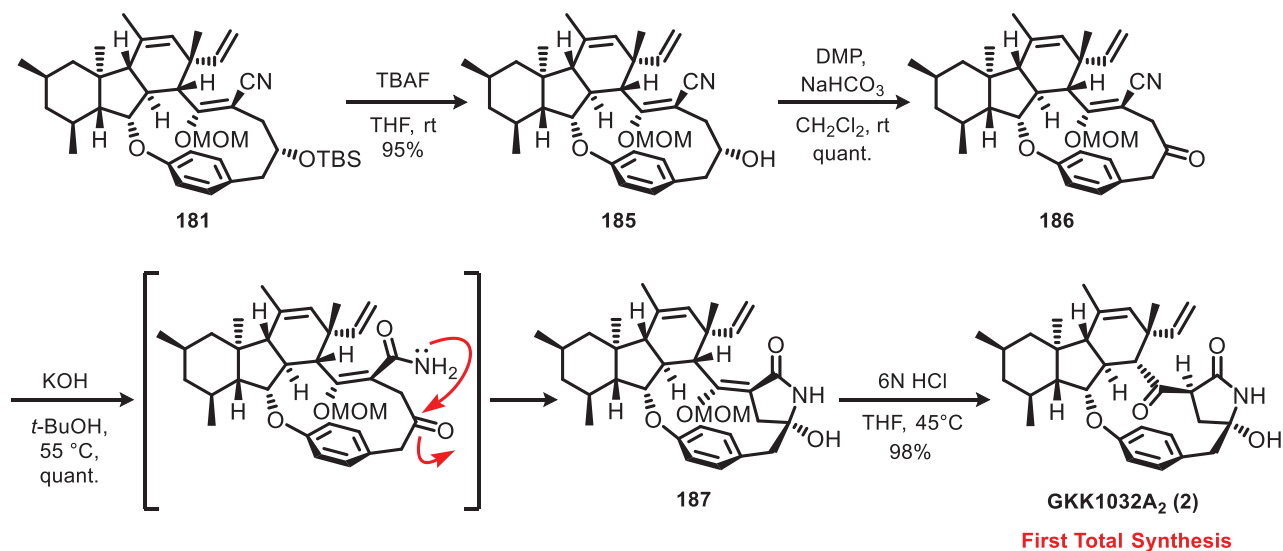


以上の合成戦略に基づき、錯体化されたアルデヒド **177** を下部フラグメントとして用い、これをデカヒドロフルオレン骨格と連結した後、数工程の官能基変換を行うことにより、望みの環化前駆体 **164** を得ることができた。続いて、このようにして得られた環化前駆体 **164** を用いて分子内芳香族求核置換反応を試みた。その結果、40 当量の水素化カリウムを大作用させる条件下において、環化反応は室温で進行し、望みの 13 員環化体 **115** を高収率で得ることに成功した。

これは、当研究室で達成された Hirsutellone B (**9**)の全合成研究の中で行われた分子内 Ullmann 反応を利用した 13 員環化反応の収率を大きく上回る結果であり、ここに GKK1032A₂ (**2**)が有する高度に歪んだ 13 員環構造を直接的かつ高収率で構築するための、極めて有効な手法を確立することができた。



さらに、得られた環化体を用いて合成を進めた結果、4 工程の官能基変換を経て望みの最終目的物を合成することができた。得られた最終物の $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ は、北海道大学の及川英秋教授を通じてご提供いただいた天然物の GKK1032A₂ (2) と良い一致を示した。



以上に述べたように、筆者はデカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の全合成を目的として研究を行った結果、Hirsutellone 類の非天然型類縁体の合成において見出された不斉回帰型の反応プロセスが成立する機構を明らかにすることができた。

また、過剰量の強配位性単座配位子を用いる新しい Ullmann 型 C-O カップリング反応を開発することにより、従来は困難であった嵩高い第二級アルコールを用いた場合にも、良好な収率で望みのカップリング体を得ることのできる合成手法を確立した。

さらに、GKK1032A₂の高度に歪んだ 13 員環構造を高収率で構築することのできる新たな方法を開発することにより、C13 位のアリールエーテル結合が α に置換している類縁化合物と、 β に置換している化合物の 13 員環構造を良好な収率で構築することのできる二種類の合成法が確立された。序論でも述べたように、デカヒドロフルオレン骨格を有する天然物の全合成研究は、これまでに多くの研究グループによって報告されてきたが、筆者らの研究グループのように、C13 位が α または β に置換した 13 員環構造を高収率で構築した例は未だ報告されていない。さらに、このような新たな 13 員環構築法の確立を通じて、GKK1032A₂の初となる不斉全合成を達成することができた。これらの研究成果は、合成化学上有用な知見を数多く含むものであるとともに、今後、デカヒドロフルオレン骨格を有する天然由来生物活性物質の作用機序の解明に大きく寄与するものであると考えている。

実験の部

赤外吸収スペクトル(IR)

JASCO FT/IR-410 型赤外分光分析計を用いて、油状試料は NaCl 窓板を用いた直接法(neat)により、固体試料は KBr 法(KBr)により測定した。または、Perkin-Elmer 100 FT-IR spectrometer を用いて、ATR 法(ATR)により測定した。

核磁器共鳴スペクトル(NMR)

^1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルは、JEOL JNM-AD400 あるいは Bruker DRX-600 を用いて、特に指定がない限り重クロロホルム溶液で測定した。

化学シフトは、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として、測定値を δ 値(ppm)で表記した。また、シグナルの分裂様式には次の略号を使用した。

s = singlet(一重線)、d = doublet(二重線)、t = triplet(三重線)、q = quartet(四重線)、m = multiplet(多重線)、br = broad(幅広)

質量スペクトル(Mass)

Hitachi M-80 二重収束質量分析器あるいは SHIMADZU LCMS-2010EV を用いて、特に記載しない限り直接導入法によりイオン化電圧 70eV で測定した(ESI 法)。高分解能 Mass(HRMS)スペクトルは、内部標準として PFIC あるいは *n*-テトラコンタンを用いて、Hitachi datalyzer 003 system によりオンライン電算機処理を行った。

または、Applied Biosystems API QSTAR pulsar I を用いて測定した(ESI 法)。高分解能 Mass(HRMS)スペクトルは、内部標準としてポリエチレングリコールを用いた。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

GL Science 社製 PU614 型高速液体クロマトグラフポンプユニット、UV620 型紫外可視検出器、CO 630 N-10 型カラムオーブン、DG 660-2 デガッシングユニットを用いて測定した。

比旋光度 ($[\alpha]_D$)

比旋光度は、JASCO P-1030 型旋光計を用いて測定した。

生成物の分離

・カラムクロマトグラフィー

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、(株) 関東化学製シリカゲル 60N (球状、中性) を用いて行った。

・プレパラティブ TLC

プレパラティブ TLC は、(株) 和光純薬工業製ワコーゲル[®] B-5F を用いて行った。

・薄層クロマトグラフィー

分析用薄層クロマトグラフィーは、MERCK TLC プレート シリカゲル 60F₂₅₄ を用いた。

溶媒の精製

それぞれ以下に示す方法により蒸留した。

・テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル (Et₂O)

金属ナトリウムとベンゾフェノンを加えて蒸留したものを、すぐに用いた。

・ジクロロメタン (CH₂Cl₂)

予め五酸化二リンにより蒸留しておいたものを、水素化カルシウムを加えて改めて蒸留したものをすぐに用いた。

・ベンゼン

金属ナトリウムとベンゾフェノンを加えて蒸留し、MS4A を加えて保存したものを用いた。

- トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)、シクロヘキサン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、キシレン

水素化カルシウムを加えて蒸留し、MS4Aを加えて保存したものを用いた。

- トリエチルアミン(Et_3N)

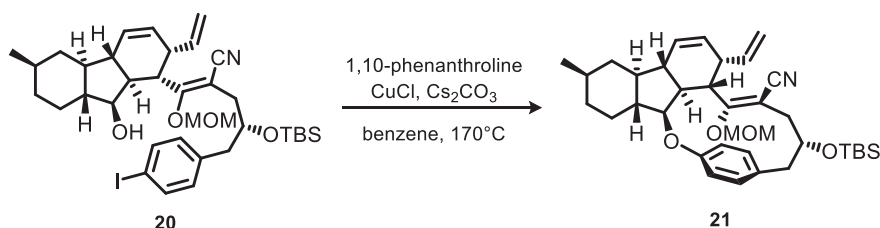
水素化カルシウムを加えて蒸留し、水酸化カリウムを加えて保存したものを用いた。

- メタノール(MeOH)

水素化カルシウムを加えて蒸留し、MS3Aを加えて保存したものを用いた。

第一章

Macrocycle (21)



アルゴン雰囲気下、封管に塩化銅(9.9 mg, 0.10 mmol)、1,10-フェナントロリン(36.0 mg, 0.20 mmol)、炭酸セシウム(326 mg, 1.0 mmol)を加え、原料(7.2 mg, 0.010 mmol)の無水ベンゼン溶液(5.0 mL)を加え、170℃にて2時間攪拌した。反応溶液を室温に放冷し、シリカゲルを充填した溶出管を用いてろ過を行った。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で精製し、目的の環化体 **21** を淡黄色油状物として 4.2 mg 得た。(収率 72%)

$[\alpha]_D^{23} = +186$ ($c = 0.08$, CHCl_3);

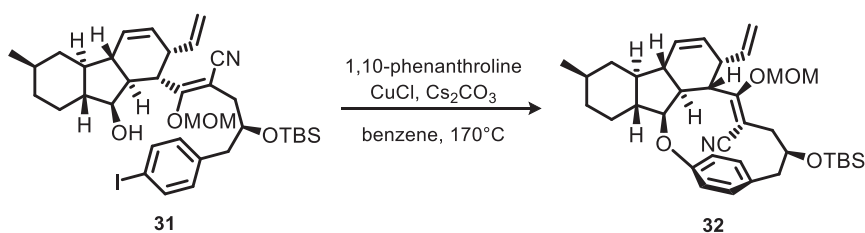
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2951, 2926, 2856, 1725, 1485, 1456, 1372, 1249, 1064, 1025, 1007, 949, 922, 835, 775, 748, 513 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.07$ (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.46 (1H, s), 4.89 (2H, dt, $J = 20.0, 9.1$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.28 (1H, s), 2.88 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.39 (3H, dt, $J = 24.2, 8.1$ Hz), 2.13-1.92 (2H, m), 1.69-1.46 (9H, m), 0.98-0.83 (17H, m), 0.17 (3H, s), 0.14 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.1, 158.0, 138.2, 130.1, 129.7, 129.5, 128.9, 127.2, 120.9, 119.3, 115.9, 98.0, 83.6, 73.5, 57.4, 55.3, 49.5, 46.4, 46.2, 45.3, 44.3, 43.5, 37.9, 36.4, 36.0, 33.1, 29.7, 29.5, 25.9, 25.8, 22.5, 18.1, -4.6, -4.7$ ppm;

HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 590.3666, found 590.3665.

Macrocycle (32)



アルゴン雰囲気下、封管に塩化銅(9.9 mg, 0.10 mmol)、1,10-フェナントロリン(36.0 mg, 0.20 mmol)、炭酸セシウム(376 mg, 1.0 mmol)を加え、原料(7.0 mg, 0.0097 mmol)の無水ベンゼン溶液(5.0 mL)を加え、170℃にて2時間攪拌した。反応溶液を室温に放冷し、シリカゲルを充填した溶出管を用いてろ過を行った。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で精製し、目的の環化体 **32** を淡黄色油状物として 4.5 mg 得た。(収率 78%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +107.4$ ($c = 0.46$, CHCl_3)

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2952, 2926, 2856, 2205, 1605, 1506, 1462, 1240, 1154, 1048, 1002, 903, 836, 776, 407$ cm^{-1} ;

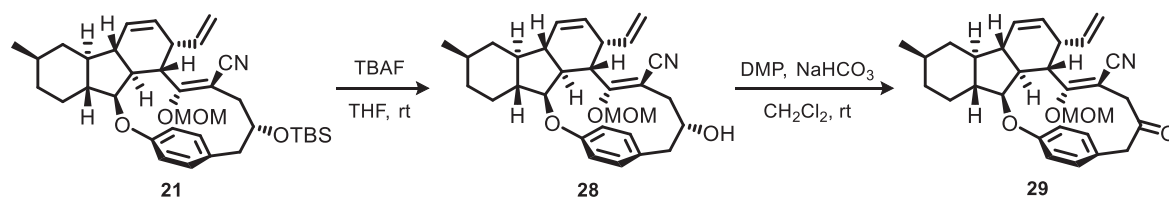
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.14$ (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.70 (1H, ddd, $J = 16.9, 10.0, 7.1$ Hz), 5.41 – 5.37 (1H, m), 5.28 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.85 (1H, dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.86 – 3.80 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.22 (1H, dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz), 3.14 (1H, br), 2.99 (1H, dd, $J = 11.2, 5.2$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 15.4, 10.7$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 12.2, 10.7$ Hz), 2.20 (1H, dd, $J = 12.0, 2.9$ Hz), 2.06 (1H, dt, $J = 11.2, 1.7$ Hz), 1.97 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 1.92 – 1.84 (2H, m), 1.74 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 1.45 – 1.39 (2H, m), 1.14 – 1.03 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.93 (15H, s), 0.93 – 0.86 (1H, m), 0.85 – 0.79 (1H, m) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.3, 160.7, 137.4, 131.2, 128.9, 128.6, 127.2, 120.2, 119.9, 119.2, 116.6,$

93.6, 89.7, 89.3, 73.9, 56.9, 55.2, 48.4, 47.7, 46.5, 46.4, 44.9, 43.7, 38.0, 36.2, 35.9, 32.6, 29.7, 28.8, 26.1, 25.9, 22.5, 18.1, -4.7, -4.8 ppm;

HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{51}NO_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 612.3485, found 612.3488.

Ketonitrile (29)



アルゴン雰囲気化、原料(2.0 mg, 0.0034 mmol)の無水 THF (0.5 ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオライド(0.068 mL, 0.068 mmol, 1.0 M in THF)を加え、室温にて一時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、前反応の粗生成物の CH_2Cl_2 溶液 (2.0 mL)に DMP(7.6 mg, 0.018 mmol)を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈した後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。PTLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として 1.4 mg 得た。(収率 2 steps 90%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +169$ ($c = 0.08$, CHCl_3);

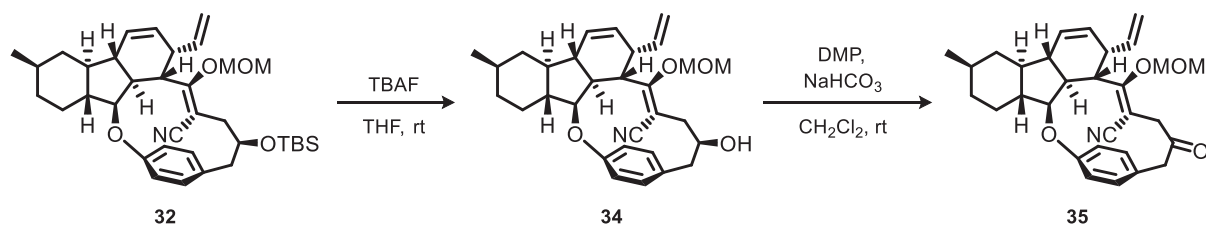
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2928, 2854, 2205, 1616, 1485, 1255, 1249, 1064, 1025, 1007, 949, 922, 835, 775, 748, 513$ cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.15\text{-}7.11$ (1H, m), 7.10 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.34 (1H, s), 4.88 (2H, dt, $J = 19.7, 9.1$ Hz), 4.67-4.62 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.63 (3H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 2.94 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 2.67 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 2.15 (2H, s), 1.99 (1H, s), 1.60-1.39 (7H, m), 0.99-0.85 (5H, m) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 204.1, 169.3, 159.1, 137.7, 132.0, 130.1, 128.7, 127.2, 125.8, 122.2, 120.2, 118.1, 116.4, 98.3, 85.6, 83.9, 57.6, 55.4, 50.9, 49.7, 46.4, 45.9, 45.0, 43.2, 41.7, 37.9, 36.4, 33.1, 29.5, 22.5 ppm.

HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.2644, found 474.2644.

Ketonitrile (35)



アルゴン雰囲気化、原料(4.0 mg, 0.0068 mmol)の無水 THF(1.0 ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液(0.136 mL, 0.136 mmol, 1.0 M)を加え、室温にて一時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、前反応の粗生成物の CH_2Cl_2 溶液 (4.0 mL)に DMP(78.0 mg, 0.184 mmol)を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈した後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、表題化合物を 16.1 mg 得た。(収率 2 steps 93%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +151.6 (c = 0.166, \text{CHCl}_3);$

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3020, 2948, 2916, 2851, 2207, 1708, 1603, 1505, 1455, 1241, 1153, 1110, 1052, 1011, 962, 918, 819, 725, 549, 452, 403, 395 \text{ cm}^{-1};$

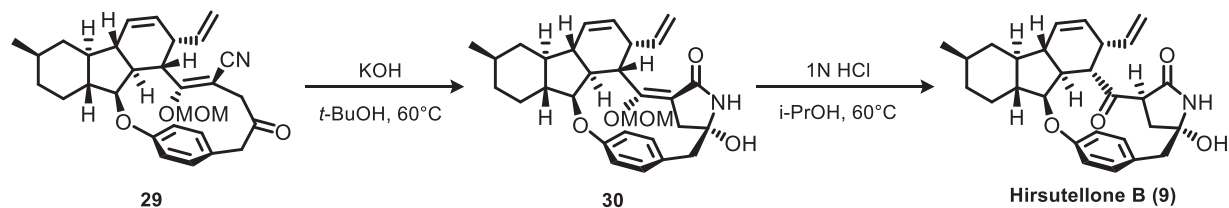
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.29$ (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.65 (1H, ddd, $J = 16.8, 9.5, 7.3$ Hz), $5.40\text{--}5.36$ (1H, m), 5.23 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), $4.87\text{--}4.83$ (3H, m), 3.64 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.12 (1H, br), 3.08 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 11.5, 5.4$ Hz), 2.48 (1H, d,

$J = 13.9$ Hz), 2.21–2.17 (1H, m), 2.08 (1H, dt, $J = 11.0, 2.0$ Hz), 1.99–1.84 (3H, m), 1.64–1.59 (1H, m), 1.47–1.37 (1H, m), 1.13–1.07 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.94–0.77 (3H, m) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.4, 166.0, 161.6, 136.9, 132.5, 129.4, 128.6, 127.3, 125.6, 121.1, 120.9, 119.4, 117.0, 93.3, 88.8, 84.8, 57.2, 55.2, 51.9, 48.0, 47.6, 46.7, 46.6, 43.1, 42.3, 38.0, 36.0, 32.6, 28.8, 22.5$ ppm;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 496.2464, found 496.2468.

Hirsutellone B (9)



アルゴン雰囲気化、原料(4.3 mg, 0.0091 mmol)の無水 *t*-ブタノール (2.0 ml)溶液に、1 粒の水酸化カリウムを加え、60℃にて一時間撹拌した。反応溶液に1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、前反応の粗生成物の *i*-プロパノール溶液(1.0 mL)に、1 規定塩酸(1.0 mL)を加え、60℃にて終夜撹拌した。反応溶液に1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣を PTLC(酢酸エチル only)で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として 3.5 mg 得た。(収率 2 steps 85%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +247$ ($c = 0.07$, MeOH);

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3407, 3256, 2948, 2912, 1705, 1667, 1608, 1509, 1301, 1240, 1091, 1055, 997, 926, 728, 775, 748, 513 \text{ cm}^{-1}$;

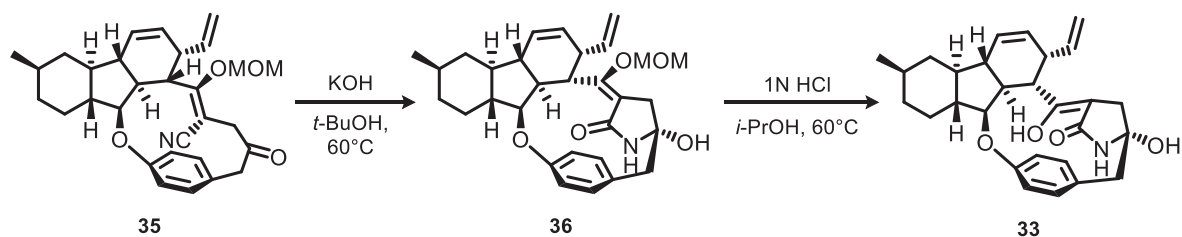
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.10$ (1H, dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 5.91 (1H, br), 5.81 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.34 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.9, 2.1$ Hz), 5.22 (1H, dt, $J = 17.1, 9.6$ Hz), 4.88 (1H, dd, $J = 16.9, 1.2$ Hz), 4.86 (1H, m), 4.84 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J = 11.0, 5.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 12.3, 3.7$ Hz), 2.86 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 15.0, 3.7$ Hz), 2.47 (1H, br), 2.15 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.94 (1H, dd, $J =$

14.8, 12.6 Hz), 1.85 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.48 (1H, dt, $J = 4.6, 11.5$ Hz), 1.43 (1H, m), 1.40 (1H, dq, $J = 3.5, 12.5$ Hz), 1.12 (1H, dq, $J = 3.8, 12.5$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.90 (1H, m), 0.82 (1H, dq, $J = 2.4, 11.1$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.9, 171.9, 158.3, 137.3, 131.7, 131.4, 128.7, 127.4, 127.2, 121.8, 121.6, 116.4, 89.0, 84.6, 55.7, 53.9, 49.9, 48.9, 47.2, 46.7, 44.0, 42.4, 38.0, 36.5, 34.6, 33.1, 29.4, 22.5$ ppm;

HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.2488, found 448.2489.

Unnatural Isomer of Hirsutellones (33)



アルゴン雰囲気化、原料(1.1 mg, 0.0017 mmol)の無水 *t*-BuOH(2.0 ml)溶液に、2 粒の水酸化カリウムを加え、60℃にて五時間攪拌した。反応溶液を室温に放冷し、1 規定の塩酸水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、前反応の粗生成物のイソプロパノール溶液 (1.0 mL)に 1 規定の塩酸水溶液(1.0 mL)を加えて 60℃にて 30 分攪拌した。反応溶液を室温に放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を PTLC (酢酸エチル only)で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として 1.0 mg 得た。(収率 2 steps 80%)

$[\alpha]_D^{22} = +22.1 (c = 0.07, \text{CHCl}_3)$;

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3276, 3016, 2923, 2854, 1721, 1670, 1632, 1505, 1448, 1411, 1276, 1238, 1103, 1055, 978, 907, 807, 736, 385 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.37$ (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.55 (1H, ddd, $J = 10.0, 7.6, 2.4$ Hz), 5.41–5.37 (1H, m), 4.94 (1H, dd, $J = 10.0, 1.4$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.68 (1H, t-like, $J = 3.2$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.61–2.60 (1H, br), 2.54 (1H, dd, $J = 11.7, 6.8$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.20 (1H, t, 11.7 Hz), 2.14 (1H,

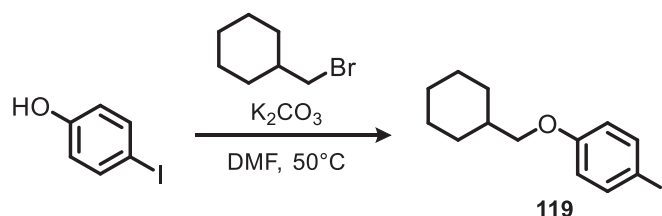
d, $J = 14.4$ Hz), 2.13–2.11 (1H, m), 2.00 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 1.84 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.69 (1H, t, $J = 11.5$ Hz), 1.43–1.34 (2H, m), 1.19–1.11 (1H, m), 1.01–0.92 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.92–0.81 (2H, m) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.1, 164.2, 158.6, 137.4, 132.6, 129.6, 129.0, 128.3, 124.2, 118.9, 116.4, 100.2, 90.6, 84.2, 56.5, 51.1, 46.9, 44.5, 41.6, 41.0, 38.6, 38.0, 36.7, 33.3, 29.7, 29.6, 22.6$ ppm;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{OSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 470.2302, found 470.2301.

第二章

1-(cyclohexylmethoxy)-4-iodobenzene (119)



アルゴン雰囲気下、*p*-ヨードフェノール(9.3 g, 42 mmol)の DMF 溶液(50 mL)に炭酸カリウム(9.7g, 70mmol)、ブロモメチルシクロヘキサン(4.9 mL, 35 mmol)、を順次加えた後、50°Cで終夜撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、ヘキサン:酢酸エチル= 4 : 1 で抽出を行ない、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し表題化合物 を 7.7 g 得た。(収率 70%)

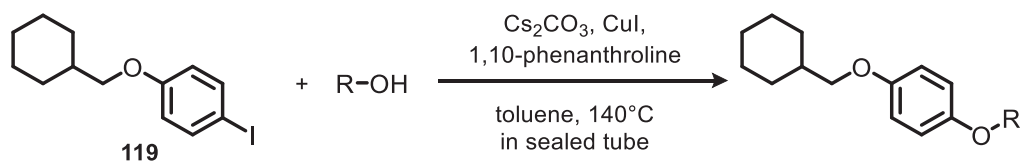
IR (ATR) ν_{max} = 2921, 2851, 1586, 1485, 1282, 1242, 1174 cm^{-1} ;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.67 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, d, J = 6.0 Hz), 1.86-1.83 (2H, m), 1.81-1.74 (3H, m), 1.72-1.68 (1H, m), 1.33-1.25 (2H, m), 1.23-1.67 (1H, m), 1.07-1.00 (2H, m) ppm;

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 159.2, 138.1, 116.9, 82.3, 73.6, 37.6, 2.8, 26.5, 25.8 ppm;

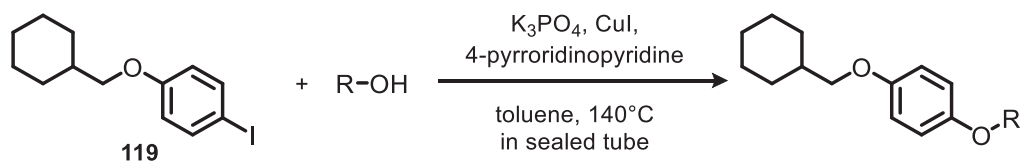
LRMS (ESI) m/z : 317.10 [M+H⁺].

一般操作 A (Buchwald's condition)



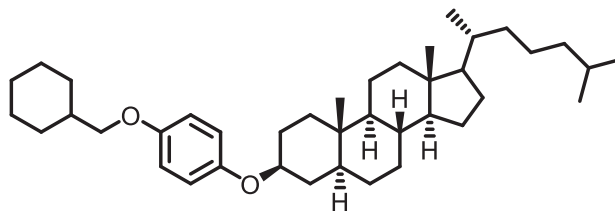
封管に炭酸セシウム(326 mg, 1.0 mmol)を加え、減圧下加熱乾燥を行った後、アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.05 mmol)、1,10-phenanthroline (36.0 mg, 0.10 mmol)、原料 (158 mg, 0.5 mmol)を順次加えた。これを減圧乾燥した後、アルコール(0.5 mmol)とトルエン溶媒(0.5 mL)を順次添加し、 140°C で 18 時間加熱した。反応溶液を室温に放冷し、シリカゲルを充填した溶出管を用いてろ過を行った。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン = 10:1)で精製し、目的のカップリング体を得た。

一般操作 B (Our developed condition)



封管にリン酸カリウム(191 mg, 0.9 mmol)を加え、減圧下加熱乾燥を行った後、アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅(I) (8.6 mg, 0.045 mmol)、4-ピロリジノピリジン (36.0 mg, 0.54 mmol)、原料 (158 mg, 0.45 mmol)を順次加えた。これを減圧乾燥した後、アルコール(0.45 mmol)とトルエン溶媒(0.45 mL)を順次添加し、 $140^\circ C$ で18時間加熱した。反応溶液を室温に放冷し、シリカゲルを充填した溶出管を用いてろ過を行った。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン = 10:1)で精製し、目的のカップリング体を得た。

(5*S*',8*R*',9*S*',10*S*',13*R*',14*S*')-3-(4-(cyclohexylmethoxy)phenoxy)-10,13-dimethyl-17-((*R*')-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthrene (121)



121

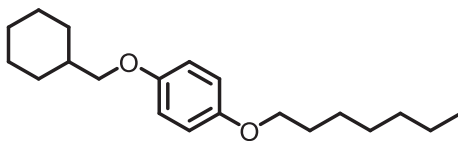
IR (ATR) ν_{max} = 2926, 2852, 1506, 1468, 1380, 1231, 1038, 816 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.83 (2H, d, J = 9.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.06-4.01 (1H, m), 3.70 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.99-1.95 (2H, m), 1.88-1.85 (2H, m), 1.84-1.80 (1H, m), 1.78-1.75 (4H, m), 1.74-1.65 (3H, m), 1.60-1.49 (4H, m), 1.45-0.97 (25H, m), 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.88 (3H, d, J = 3.0 Hz), 0.87 (3H, d, J = 2.4 Hz), 0.85 (3H, s), 0.67 (3H, s), 0.66 (1H, m) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 153.7, 151.7, 117.7, 115.2, 78.1, 74.1, 56.5, 56.3, 54.4, 44.9, 42.6, 40.0, 39.5, 37.8, 37.0, 36.2, 35.8, 35.7, 35.5, 34.6, 32.1, 29.9, 28.7, 28.3, 28.2, 28.0, 26.6, 25.8, 24.2, 23.8, 22.8, 22.6, 21.3, 18.7, 12.3, 12.1 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 577.46 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

1-(cyclohexylmethoxy)-4-(heptyloxy)benzene (139a)



139a

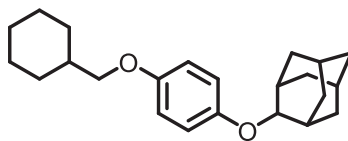
IR (ATR) ν_{max} = 2922, 2853, 1507, 1468, 1390, 1229, 1037, 822 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.81 (4H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.86 (2H, m), 1.78-1.73 (5H, m), 1.69 (1H, m), 1.44 (2H, m), 1.37-1.23 (8H, m), 1.21 (1H, m), 1.04 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 153.4, 153.1, 115.4, 115.4, 74.2, 68.7, 37.8, 31.8, 30.0, 29.4, 29.1, 26.6, 26.0, 25.8, 22.6, 14.1 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 327.23 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

2-(4-(cyclohexylmethoxy)phenoxy)adamantine (139b)



139b

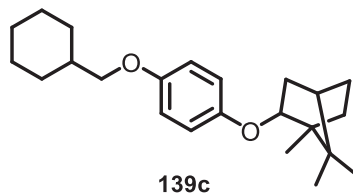
IR (ATR) ν_{max} = 2902, 2850, 1503, 1467, 1448, 1382, 1365, 1282, 1224, 1209, 1100, 1082, 1224, 1209, 1100, 1082, 11049, 1016, 962, 939, 819, 796, 774, 76, 516 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.29 (1H, s), 3.71 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (2H, d, J = 12.0 Hz), 2.14 (2H, s), 1.91-1.87 (6H, m), 1.80-1.69 (8H, m), 1.54 (2H, d, J = 12 Hz), 1.31 (2H, m), 1.22 (1H, m), 1.09-1.02 (2H, m) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 153.5, 151.4, 117.6, 115.2, 80.6, 74.1, 37.8, 37.5, 36.4, 31.5, 31.4, 29.9, 27.4, 27.3, 26.5, 25.8 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 363.20 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(4*R*′)-2-(4-(cyclohexylmethoxy)phenoxy)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptanes (139c)



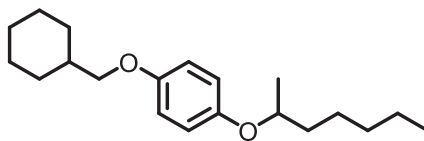
IR (ATR) ν_{max} = 2922, 2852, 1504, 1468, 1389, 1225, 1064, 820 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 3.6, 7.2 Hz), 3.71 (1H, d, J = 6.0 Hz), 1.89-1.85 (3H, m), 1.80-1.70 (7H, m), 1.61 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.16-1.02 (4H, m), 1.08 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.89 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 153.1, 152.1, 116.2, 115.3, 85.1, 74.2, 49.2, 46.9, 45.3, 39.4, 37.8, 34.3, 29.9, 27.4, 26.6, 25.8, 20.3, 20.2, 11.8 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 365.23 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

1-(cyclohexylmethoxy)-4-(heptan-2-yloxy)benzene (139d)



139d

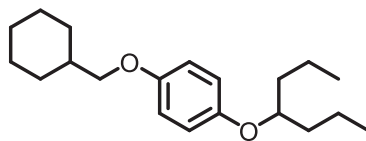
IR (ATR) ν_{max} = 2923, 2853, 1504, 1467, 1449, 1376, 1283, 1224, 1117, 1080, 1027, 991, 952, 894, 820 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.83 (4H, d, J = 0.6 Hz), 4.20 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.88 (2H, m), 1.80-1.70 (5H, m), 1.57-1.52 (1H, m), 1.50-1.44 (1H, m), 1.43-1.37 (1H, m), 1.35-1.20 (7H, m), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 153.5, 152.1, 117.4, 115.3, 75.0, 74.1, 37.8, 36.5, 31.8, 29.9, 26.6, 25.8, 25.3, 22.6, 19.8, 14.0 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 305.21 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

1-(cyclohexylmethoxy)-4-(heptan-2-yloxy)benzene (139e)



139e

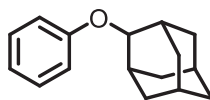
IR (ATR) ν_{max} = 2923, 2853, 1503, 1466, 1379, 1224, 1120, 1027, 991, 820, 767, 520 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.82 (4H, d, J = 2.4 Hz) 4.11 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.88 (2H, m), 1.80-1.76 (3H, m), 1.72 (1H, m), 1.68-1.62 (2H, m), 1.60-1.54 (2H, m), 1.52-1.35 (4H, m), 1.31 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.06 (2H, dq, J = 3.0, 12.6 Hz), 0.94 (6H, t, J = 7.2 Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 153.4, 152.6, 117.3, 115.3, 78.7, 74.1, 37.8, 36.2, 29.9, 26.6, 25.8, 18.6, 14.2 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 327.25 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

2-phenoxyadamantane (142a)



142a

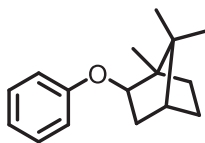
IR (ATR) ν_{max} = 2902, 2852, 1598 1585, 1492, 1382, 1236, 1168, 1100, 1048, 1026, 1011, 939, 749, 690 cm^{-1} ;

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.93-6.89 (3H, m), 4.40 (1H, s), 2.19-2.15(4H, m), 1.90-1.85 (4H, m), 1.76-1.751.52 (4H, m), (2H, m) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 157.7, 129.3, 120.3, 116.2, 79.4, 37.5, 36.4, 31.5, 31.5, 27.3, 27.3 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 229.16 $[\text{M}+\text{H}^+]$

1,7,7-trimethyl-2-phenoxybicyclo[2.2.1]heptanes (142b)



142b

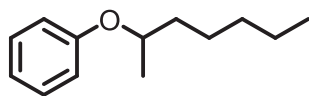
IR (ATR) ν_{max} = 2951, 2877, 1599, 1585, 1494, 1454, 1389, 1370, 1312, 1243, 1190, 1169, 1108, 1063, 1009, 972, 750, 690 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.24 (2H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.84 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 7.2, 3.6 Hz), 1.87-1.80 (2H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.62-1.58 (1H, m), 1.15-1.08 (2H, m), 1.06 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.87 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 158.0, 129.3, 120.0, 115.4, 84.4, 49.2, 47.0, 45.3, 39.5, 34.2, 27.4, 20.3, 20.1, 11.8 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 253.10 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(heptan-4-yloxy)benzene (142c)



142c

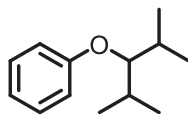
IR (ATR) ν_{max} = 2930, 2859, 1598, 1586, 1493, 1456, 1377, 1298, 1240, 1173, 1118, 1028, 951, 881, 749, 690 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.26 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.92-6.87 (3H, m), 4.35 (1H, m), 1.76-1.70 (1H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 1.49-1.27 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 158.2, 129.4, 120.4, 115.9, 73.8, 36.5, 31.8, 25.2, 22.6, 19.8, 14.0 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 193.16 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

((2,4-dimethylpentan-3-yl)oxy)benzene (142e)



142e

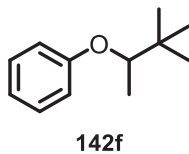
IR (ATR) ν_{max} = 2961, 2930, 2874, 1597, 1491, 1470, 1386, 1369, 1286, 1239, 1168, 1099, 1026, 1001, 973, 749, 690 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (2H, dd, J = 9.0, 7.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 6.0, 5.4 Hz), 2.01 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.93 (6H, d, J = 6.6 Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 161.1, 129.3, 119.9, 115.6, 87.3, 30.7, 20.1, 17.8 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 193.15 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

((3,3-dimethylbutan-2-yl)oxy)benzene (142f)



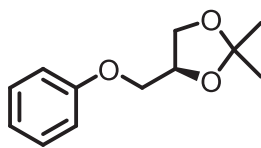
IR (ATR) ν_{max} = 2958, 1600, 1586, 1493, 1376, 1243, 1171, 1108, 1085, 1008, 924, 751, 691 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (2H, m), 6.91 (3H, m), 4.01 (1H, q, J = 6.0 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.99 (9H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 158.9, 129.4, 120.2, 115.9, 81.2, 35.1, 25.9, 14.1 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 179.21 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

2,2-dimethyl-4-(phenoxymethyl)-1,3-dioxolane (142g)



142g

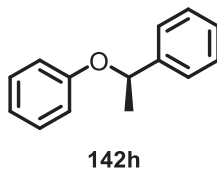
IR (ATR) ν_{max} = 2977, 1600, 1489, 1455, 1368, 1247, 1205, 1153, 1073, 1048, 998, 896, 836, 758, 693, 512 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.28 (2H, dd, J = 9.0, 7.2 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J = 8.4, 6.6 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 9.6, 6.0 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 8.4, 6.0 Hz), 1.47 (3H, s), 1.41 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 158.5, 129.5, 121.1, 114.5, 109.7, 74.0, 68.7, 66.9, 26.8, 25.4 ppm;

LRMS (ESI) m/z : 209.10 $[\text{M}+\text{H}^+]$

(*R*)-(+)-(1-phenoxyethyl)benzene (142h)



$[\alpha]_D^{24} = +3.53$ ($c = 0.24$ in CH_3Cl);

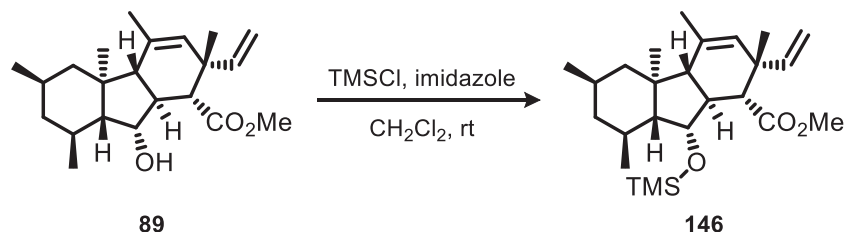
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3029, 2979, 1598, 1586, 1493, 1449, 1239, 1172, 1083, 1028, 931, 752, 699 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37$ (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.32 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.18 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.88 - 6.85 (3H, m), 5.30 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 1.63 (3H, d, $J = 6.0$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.0, 143.3, 129.3, 128.6, 127.4, 125.5, 120.6, 115.9, 75.9, 24.5$ ppm;

LRMS (ESI) m/z : 199.12 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Methyl-(1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluorene-1-carboxylate (146)



アルゴン雰囲気下、原料(43 mg, 0.124 mmol)の無水ジクロロメタン(2.5 ml)溶液を 0 °C に冷却した。これにイミダゾール(42 mg, 0.62 mmol)を加えた後、トリメチルシリルクロライド(0.04 ml, 0.31 mmol)を滴下し、0 °C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム加え反応を停止させた後、ジクロロメタンで抽出を行い、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、標題化合物を無色油状物として 52 mg 得た。(収率 quant.)

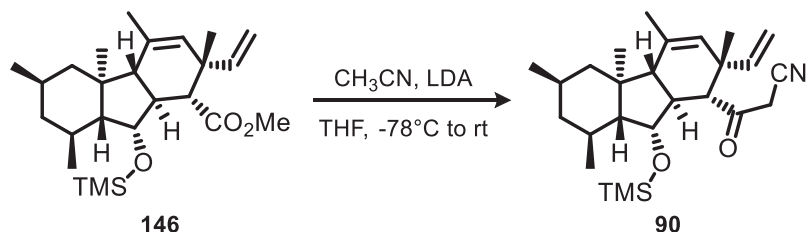
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +103.88$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2949, 2925, 2910, 2838, 1744, 1455, 1434, 1406, 1391, 1375, 1357, 1721, 1256, 1246, 1170, 1149, 1128, 1109, 1078, 1041, 1029, 920, 881. 842, 819, 752, 695 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) $\delta = 5.84$ (1H, dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz), 4.94 (1H, dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 3, 1.2$ Hz), 3.91 (1H, dd, $5.4, 3$ Hz), 3.66 (6H, s), 2.50 (1H, d, $J = 12$ Hz), 2.32 (1H, td, $J = 11.4, 3$ Hz), $1.86\text{--}1.84$ (1H, m), 1.78 (3H, s), $1.74\text{--}1.61$ (4H, m), 1.20 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.85 (6H, dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz), 0.72 (1H, t, $J = 12$), 0.65 (1H, dd, $J = 10.8, 6.0$), 0.51 (1H, m), 0.07 (9H, s);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.9, 143.1, 136.5, 130.4, 113.5, 62.6, 59.6, 57.1, 51.3, 51.0, 49.6, 45.3, 45.0, 42.5, 27.7, 26.6, 26.5, 22.9, 21.3, 20.1, 15.9, 0.6$;

3-Oxo-3-((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluoren-1-yl)propanenitrile (90)



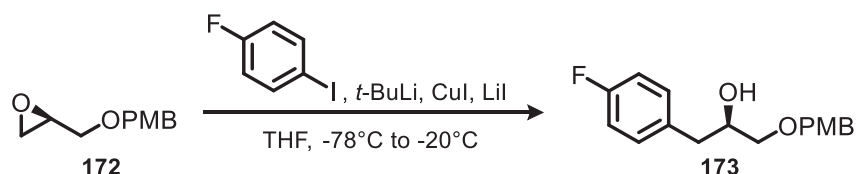
アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(0.107 ml, 0.762 mmol)を無水 THF(2 ml)で溶液とし、0 °C に冷却して攪拌した。これに 1.49[M]の *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(0.47 ml, 0.7 mmol)を滴下して 30 分間攪拌した。反応溶液を-78 °C に冷却し、アセトニトリル(0.033 ml, 0.635 mmol)を滴下し、30 分間攪拌した。次に原料(53 mg, 0.127 mmol)の無水 THF 溶液(1.2 ml)を滴下し、30 分間攪拌し、0 °C に昇温し、さらに 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として 50 mg 得た。(収率 93%)

IR (ATR) ν_{max} = 2949, 2911, 2838, 1728, 1455, 1375, 1247, 1112, 1080, 1002, 908, 876, 838, 734, 689 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.77 (1H, dd, J = 17.3, 10.4 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 11.6, 1.2 Hz), 4.97 (1H, dd, J = 17.3, 1.2 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 1.4, 1.4 Hz), 3.81 (1H, dd, 5.8, 3.4 Hz), 3.50 (2H, d, 3.6 Hz), 2.86 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.37 (1H, td, J = 11.4, 3.4 Hz), 1.86–1.83 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.75–1.62 (4H, m), 1.25 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.85 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.83 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.73–0.62 (2H, m), 0.55–0.45 (1H, m), 0.07 (9H, s);
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 198.0, 142.0, 130.1, 114.5, 113.6, 72.9, 62.9, 62.6, 59.1, 52.2, 49.3, 45.1, 42.1, 35.3, 27.6, 27.0, 26.4, 22.7, 21.2, 20.2, 15.7, 0.5;

ESI-MS (positive): 450 $[M+Na]^+$.

第三章

(*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-2-ol (173)



アルゴン雰囲気化、1-フルオロ-4-ヨードベンゼン(0.71ml, 6.18mmol)の無水 THF(25 ml)溶液を-78 °C に冷却し、これに 1.62[M]の *t*-ブチルリチウム-ペンタン溶液(5.62 ml, 9.27 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。これにヨウ化銅(590 mg, 3.09 mmol)とヨウ化リチウム(414 mg, 3.09 mmol)の無水 THF(10 ml)溶液を加え、-78 °C でさらに 20 分間攪拌した後、-20 °C に昇温した。-20 °C にて原料(400 mg, 2.06 mmol)の無水 THF(溶液 6 ml)を滴下し、0 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 505 mg 得た。(収率 86%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.69$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3445, 2862, 1611, 1508, 1246, 1219, 1174, 1097, 1033, 815 \text{ cm}^{-1}$;

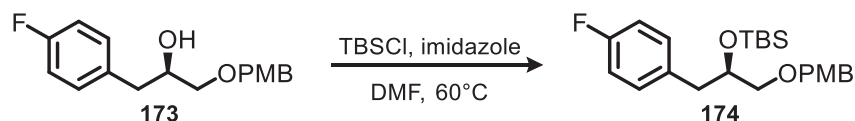
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.25$ (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19 (2H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 6.97 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.47 (2H, d, $J = 4.2$ Hz) 3.99 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.31 (1H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 162.3, 160.7, 159.3, 133.7, 133.7, 130.7, 130.6, 129.9, 129.4, 115.1, 115.0, 113.8, 73.0, 72.9, 71.2, 55.2, 38.9$ ppm;

^{19}F NMR (375 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = -65.8$ ppm;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1216, found 313.1213.

(R)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorophenyl)propan-1-ol (174)



アルゴン雰囲気化、原料(245 mg, 0.86 mmol)の無水ジクロロメタン(17 ml)溶液を 0 °C に冷却した。これに 2,6-ルチジン(0.2 ml, 1.72 mmol)を加えた後、TBSOTf(0.3 ml, 1.29 mmol)を滴下し、0 °C で 15 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出を行い、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 350 mg 得た。
(収率 quant)

$[\alpha]_D^{22} = +18.43$ ($c = 0.32$, CHCl_3);

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2856, 1612, 1509, 1463, 1361, 1302, 1247, 1221, 1172, 1157, 1096, 1037, 1005, 832, 776, 504, 397 \text{ cm}^{-1}$;

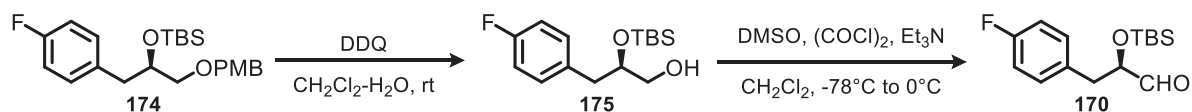
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.26$ (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (2H, dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz), 6.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.45 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.38 (1H, dd, $J = 9.6, 4.8$, Hz), 3.30 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz), 0.81 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.25 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 162.4, 160.7, 159.2, 134.5, 131.3, 131.2, 130.4, 129.3, 114.8, 114.6, 113.8, 73.6, 73.0, 72.6, 55.3, 40.4, 25.8, 18.1, -4.8, -5.2$ ppm;

^{19}F NMR (375 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = -65.6$ ppm;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.2081, found 427.2083.

(*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorophenyl)propanal (170)



アルゴン雰囲気化、原料(350 mg)の無水ジクロロメタン(7.9 ml)溶液に対し、水(0.41 ml)を加え、室温で攪拌した。これに 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン(296 mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させた後、ジクロロメタンで抽出を行い、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣を生成すること無く次の反応に使用した。

アルゴン雰囲気下、無水ジクロロメタン(6 ml)中にオキザリルクロライド(0.09 ml, 1.0 mmol)を加え-78 °C に冷却し、無水 DMSO(0.092 ml, 1.31 mmol)を滴下し、20 分間攪拌した。これに前反応の粗生成物の無水ジクロロメタン(2.7ml)溶液を滴下し、30 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン(0.42 ml, 3.05 mmol)を加え、-78 °C で 30 分間攪拌した後、0 °C まで昇温し 30 分間攪拌した。反応溶液に水を加え反応を停止させジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 172 mg 得た。(収率 70%)

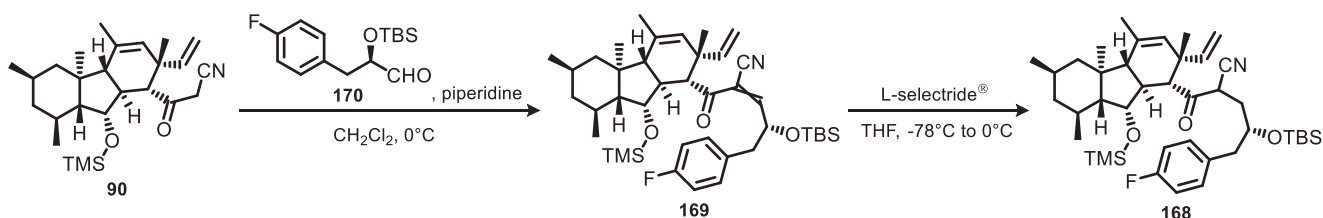
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +131.8$ ($c = 0.4$, CHCl₃).

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2953, 2860, 2800, 1737, 1602, 1511, 1472, 1254, 1223, 1158, 1111, 1042, 1006, 946, 835, 778, 715, 447, 404 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.63$ (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.16 (2H, dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz), 6.97 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.09 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 13.8, 4.2$), 0.84 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.23 (3H, s);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 203.49, 162.67, 161.05, 132.46, 132.44, 131.30, 131.26, 115.16, 115.01, 78.80, 38.24, 25.62, 18.07, -5.09, -5.42;

(4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluorene-1-carbonyl)pentanenitrile (168)



アルゴン雰囲気化、原料(87 mg, 0.20 mmol)の無水ジクロロメタン(20 ml)溶液に、 α -シロキシアルデヒド (172 mg, 0.61 mmol)、触媒量のピペリジンを順次加え、0 °C にて終夜撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製すること無く次の反応に使用した。

アルゴン雰囲気下、前反応の粗生成物の無水 THF(20 ml)溶液を-78 °C に冷却し、L-selectride®(0.26 ml, 0.265 mmol, 1.02[M] in THF)を滴下した。その後、0 °C に昇温し 30 分間撹拌した。反応溶液にメタノールを加えて反応を停止させ酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 131 mg 得た。(収率 2 steps 91%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.9$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

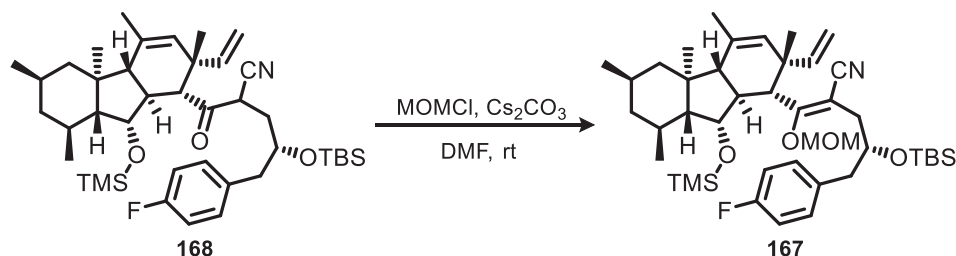
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2950, 2928, 2958, 1731, 1601, 1510, 1471, 1461, 1406, 1390, 1974, 1331, 1290, 1256, 1248, 1224, 1198, 1158, 1103, 1082, 1030, 1003, 962, 952, 938, 920, 879, 836, 776, 756, 700 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.17$ (0.6H, m), 7.11 (1.4H, m), 6.97 (2H, m), 5.75 (1H, dd, $J = 17.4, 10.2$ Hz), 5.02 (0.7H, dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz), 4.97 (0.3H, dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 4.92 (0.7H, dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 4.72 (0.3H, s), 4.70 (0.7H, s), 4.05 (1H, m), 3.79 (0.7H, dd, $J = 5.4, 3$ Hz), 3.68 (0.3H, dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz), 3.62

(0.7H, dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 3.58 (0.3H, dd, $J = 10.2, 4.2$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.9-2.8 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz), 2.38, (1H, td, $J = 10.2, 3$ Hz), 1.83-1.55 (10H, m), 1.25-1.22 (4H, m), 0.94 (3H, s), 0.87-0.7 (16H, m), 0.51 (1H, m), 0.07 (3H, s), 0.01 (9H, s), -0.07 (3H, s);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.3, 200.2, 162.6, 160.9, 142.2, 137.3, 137.1, 131.2, 131.1, 130.9, 130.4, 130.2, 117.5, 115.4, 115.3, 115.2, 115.0, 113.8, 72.9, 70.2, 62.5, 62.2, 62.0, 59.9, 59.1, 52.5, 52.4, 49.4, 45.9, 45.4, 45.1, 43.9, 43.7, 42.2, 34.4, 27.7, 27.0, 26.5, 25.8, 22.8, 21.3, 20.0, 17.9, 15.8, 0.5, -4.3, -4.6, -4.7, -5.0$;

(*R,E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-((methoxymethoxy)((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluoren-1-yl)methylene)pentanenitrile (167)



アルゴン雰囲気化、原料(91 mg, 0.13 mmol)の無水 DMF(5.6 ml)溶液に、炭酸セシウム(427 mg)を加え、室温にて一時間攪拌した。これに MOMCl(0.05 ml, 0.66 mmol)を加え、30 分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 72 mg 得た。(収率 75%)

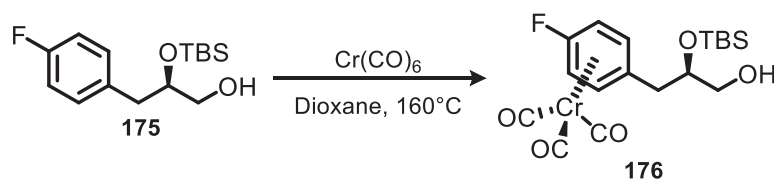
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +60.08$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2950, 2928, 2858, 1731, 1601, 1510, 1461, 1410, 1374, 1248, 1224, 1158, 1098, 1069, 1040, 1012, 985, 946, 908, 895, 881, 837, 809, 776, 751, 701 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.13$ (2H, dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz), 6.77 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz), 4.96 (1.5H, m), 4.93 (0.5H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.90 (0.5H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.87 (1.5H, m), 4.68 (1H, s), 4.16 (1H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 5.4, 3$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.17 (1H, d, $J = 11.4$), 2.78 (2H, ddd, $J = 26.4, 13.8, 6$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 15, 8.4$ Hz), 2.36 (1H, dt, $J = 13.8, 3$ Hz), 2.27, (1H, dd, $J = 15, 4.8$ Hz), 1.84-1.56 (10H, m), 1.27-1.25 (4H, m), 0.97 (3H, s), 0.89-0.71 (14H, m), 0.53 (1H, m), 0.09 (3H, s), 0.01 (9H, s), -0.02 (3H, s);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 173.5, 162.5, 160.9, 123.8, 136.0, 133.6, 133.7, 131.3, 131.1, 131.0, 120.3, 115.1, 114.9, 110.9, 100.8, 97.8, 72.2, 71.4, 62.4, 61.4, 57.5, 52.2, 49.3, 46.1, 45.1, 43.5, 42.9, 35.7, 31.6, 27.7, 26.6, 25.9, 25.8, 22.8, 22.6, 21.3, 20.4, 17.9, 15.9, , 14.1, 0.7, -4.3, -4.7;

(*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorophenyl)propan-1-ol- η^6 -arene chromium complex (176)



アルゴン雰囲気下、原料(110 mg)の 1,4-ジオキサン(3.9 ml)溶液中に、ヘキサカルボニルクロム(85 mg)を加え、減圧下、凍結乾燥による脱気を行った。その後、反応溶液を封管中で 160°C にて 3 時間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したエリュート管を通じることによりろ過し、減圧下濃縮後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)を用いて精製を行い、表題化合物を黄色油状物質として 96 mg 得た。
(収率 60%)

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3420, 2930, 1968, 1877, 1533, 1478, 1255, 1224, 1103, 828, 777, 665, 623, 532, 470\text{ cm}^{-1}$;

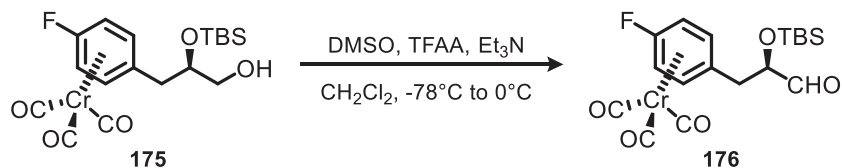
^1H NMR (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = 5.87\text{--}5.78$ (4H, m), 3.89–3.87 (1H, m), 3.82 (1H, dd, $J = 6.0, 5.4\text{ Hz}$), 3.56–3.52 (1H, m), 3.44–3.41 (1H, m), 2.59 (1H, dd, $J = 13.2, 3.6\text{ Hz}$), 2.33 (1H, dd, $J = 13.2, 8.4\text{ Hz}$), 0.87 (9H, s), 0.04 (3H, s), -0.49 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = 147.9, 146.2, 106.8, 98.2, 96.8, 82.5, 82.3, 82.1, 82.0, 75.1, 66.5, 40.2, 26.6, 18.9, -4.0, -4.2\text{ ppm}$;

^{19}F NMR (375 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = -83.4\text{ ppm}$;

HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FO}_5\text{SiCr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.0860, found 420.0861.

(*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-fluorophenyl)propanal- η^6 -arene chromium complex (177)



アルゴン雰囲気下、DMSO のジクロロメタン(40 ml)溶液を-78 °C に冷却した。そこに無水トリフルオロ酢酸 (0.2 ml, 1.38 mmol)を滴下し、5 分間攪拌した。さらに原料(230 mg, 0.55 mmol)の無水ジクロロメタン(11 ml) 溶液を滴下した。30 分間攪拌した後、トリエチルアミン(0.38 ml, 2.75 mmol)を加え、室温に昇温した。水を加え反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ベンゼン=10:1→1:1)で精製を行い、表題化合物を 170 mg 得た。(収率 73%)

IR (ATR) ν_{\max} = 2931, 1970, 1881, 1736, 1533, 1479, 1375, 1255, 1225, 1112, 939, 838, 779, 665, 623, 532 cm^{-1} ;

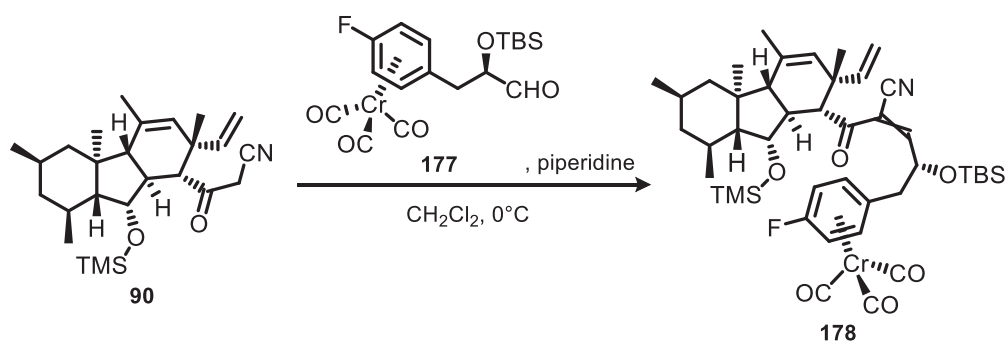
¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 9.65 (1H, d, J = 0.6 Hz), 5.96-5.94 (1H, m), 5.84-5.77 (3H, m), 4.37 (1H, ddd, J = 8.4, 4.2, 0.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.8, 4.2 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.8, 8.4 Hz), 0.90 (9H, s), 0.06 (3H, s), -0.06 (3H, s) ppm;

¹³C NMR (150 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 202.6, 148.1, 146.3, 104.9, 98.1, 96.8, 82.2, 81.9, 79.4, 37.9, 26.6, 19.1, -4.2, -4.4 ppm;

¹⁹F NMR (375 MHz, (CD₃)₂CO) δ = -82.9 ppm;

HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₃FO₅SiCr [M+H]⁺ 418.0704, found 418.0701.

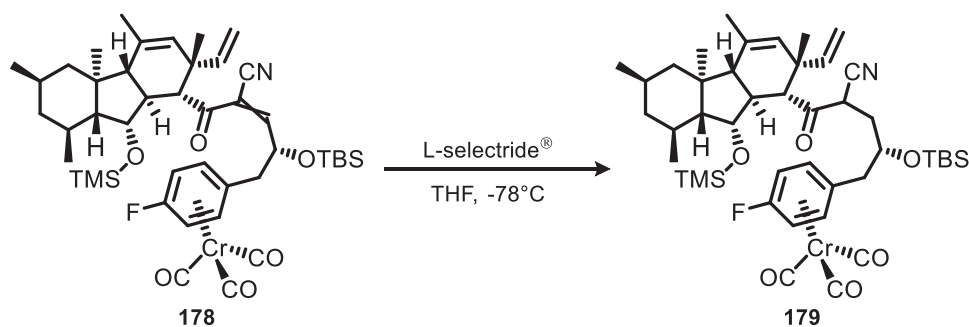
(R)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluorene-1-carbonyl)pent-2-enenitrile- η^6 -arene chromium complex (178)



アルゴン雰囲気化、原料(77 mg, 0.18 mmol)の無水ジクロロメタン(20 ml)溶液に、 α -シロキシアルデヒド(150 mg, 0.36 mmol)、触媒量のピペリジンを順次加えた。この反応系を減圧下、凍結乾燥を三回行うことにより脱気を行った後、0°C にて終夜撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ベンゼン=4:1)で精製し、表題化合物を黄色油状物として 111 mg 得た。(収率 74%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.29 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 17.2, 10.8 Hz), 5.42-5.30 (4H, m), 5.04 (1H, dd, J = 10.2, 1.2 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 17.4, 1.2 Hz), 4.73-4.67 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 5.4, 3 Hz), 3.39 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.46-2.42 (3H, m), 1.84-1.56 (10H, m), 1.27-1.25 (4H, m), 0.97 (3H, s), 0.89-0.71 (14H, m), 0.53 (1H, m), 0.09 (3H, s), 0.01 (9H, s), -0.02 (3H, s).

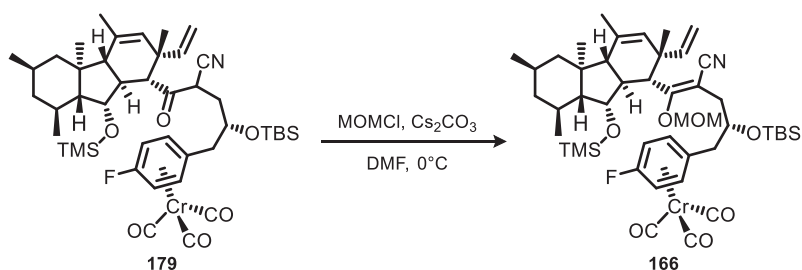
(4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluorene-1-carbonyl)pentanenitrile- η^6 arene chromium complex (179)



アルゴン雰囲気化、原料(111 mg, 0.13 mmol)の無水 THF(13 ml)溶液に L-selectride®(0.18 ml, 0.19 mmol, 1.02[M] in THF)を滴下した。その後、0 °C に昇温し 30 分間攪拌した。反応溶液にメタノールを加えて反応を停止させ酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を黄色油状物として 106 mg 得た。(収率 95%)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.75 (1H, dd, J = 17.4, 10.2 Hz), 5.45-5.33 (4H, m), 5.02 (0.7H, dd, J = 10.8, 1.8 Hz), 4.97 (0.3H, dd, J = 16.8, 1.2 Hz), 4.92 (0.7H, dd, J = 16.8, 1.2 Hz), 4.72 (0.3H, s), 4.70 (0.7H, s), 4.05 (1H, m), 3.79 (0.7H, dd, J = 5.4, 3 Hz), 3.68 (0.3H, dd, J = 6, 3.6 Hz), 3.62 (0.7H, dd, J = 11.4, 4.2 Hz), 3.58 (0.3H, dd, J = 10.2, 4.2 Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.9-2.8 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 2.38, (1H, td, J = 10.2, 3 Hz), 1.83-1.55 (10H, m), 1.25-1.22 (4H, m), 0.94 (3H, s), 0.87-0.7 (16H, m), 0.51 (1H, m), 0.07 (3H, s), 0.01 (9H, s), -0.07 (3H, s).

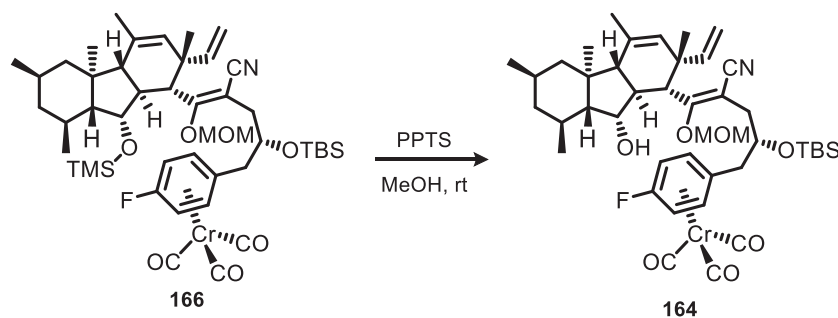
(*R,E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-((methoxymethoxy)((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-9-((trimethylsilyl)oxy)-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluoren-1-yl)methylene)pentanenitrile- η^6 arene chromium complex (166)



アルゴン雰囲気化、原料(35 mg, 0.042 mmol)の無水 DMF(4.2 ml)溶液に、炭酸セシウム(137 mg)を加え、室温にて一時間攪拌した。これに MOMCl(0.016 ml, 0.021 mmol)を加え、30 分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 32 mg 得た。(収率 78%)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.08 (1H, dd, J = 17.4, 10.8), 5.43 (1H, m), 5.36-5.33 (3H, m), 4.96 (1H, dd, J = 10.8, 1.8 Hz), 4.91 (2H, m), 4.82 (1H, d, J = 6 Hz), 4.68 (1H, s), 4.05 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 6, 3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.18 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 15, 7.2 Hz), 2.47-2.37 (3H, m), 2.27 (1H, dd, J = 13.8, 7.2 Hz), 1.84-1.56 (10H, m), 1.27-1.25 (4H, m), 0.97 (3H, s), 0.89-0.71 (14H, m), 0.53 (1H, m), 0.09 (3H, s), 0.01 (9H, s), -0.02 (3H, s).

(*R,E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-(((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-hydroxy-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluoren-1-yl)(methoxymethoxymethylene)pentanenitrile- η^6 arene chromium complex (164)



アルゴン雰囲気化、原料(60 mg, 0.067 mmol)の無水メタノール(6.7 ml)溶液を減圧下凍結乾燥を行うことにより脱気を行った。脱気を行った後に PPTS を加え、0 °C にて終夜撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加える事で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製することで、表題化合物を黄色油条物質として 28 mg 得た。(収率 52%)

IR (ATR) ν_{max} = 3581, 2928, 2208, 1972, 1892, 1702, 1605, 1533, 1478, 1375, 1225, 1151, 1086, 1004, 941, 828, 777, 665, 625 cm^{-1} ;

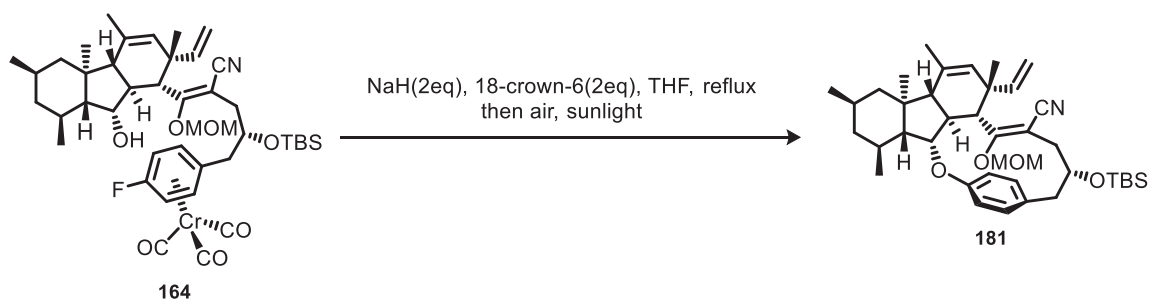
¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 5.96 (1H, dd, *J* = 17.4, 10.2 Hz), 5.85-5.82 (3H, m), 5.78 (1H, m), 5.15 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.04 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz), 4.82 (1H, s), 4.16 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.14 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 2.77 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz), 2.66 (1H, dd, *J* = 15.0, 6.6 Hz), 2.57 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.2 Hz), 2.44 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz), 2.36 (1H, ddd, *J* = 12.0, 11.4, 4.8 Hz), 1.91 (1H, dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz), 1.80 (3H, s), 1.79-1.72 (4H, m), 1.26 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.99 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.91 (9H, s), 0.89-0.83 (3H, m), 0.88 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.57 (1H, q, *J* = 12.0 Hz), 0.14 (3H, s), -0.02 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = 233.9, 172.9, 147.9, 146.1, 145.3, 137.1, 132.5, 121.4, 114.0, 106.1, 100.8, 98.0, 97.9, 96.7, 96.7, 82.6, 82.5, 82.3, 82.2, 73.3, 72.2, 62.8, 60.3, 58.2, 57.8, 52.2, 50.1, 48.0, 46.8, 44.0, 42.7, 36.3, 32.7, 29.2, 28.2, 27.7, 26.9, 23.7, 23.6, 22.3, 20.7, 19.0, 16.5, 14.7, -3.8 ppm;

^{19}F NMR (375 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = -83.1 ppm;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{FNO}_7\text{SiCrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 824.3426, found 824.3420.

Macrocycle (181)



アルゴン雰囲気化、原料(6.2 mg, 0.00623 mmol)の無水 THF(2.1 ml)溶液に、水素化ナトリウム(20 mg, 0.5 mmol)と 18-crown-6(130mg, 0.5 mmol)を加え、80 °C に昇温し、10 分間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加える事で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製すること無く次の反応に用いた。

前反応で得られた残渣をジクロロメタン溶液とし、終夜攪拌した。TLC 上で完全に脱錯体化が進行したことを確認した後、減圧下濃縮を行い、PTLC(ベンゼン)により精製を行うことで表題化合物を 0.6 mg 得た。

(収率 12%)

$[\alpha]_D^{22} = +27.12$ ($c = 0.19$, CHCl_3);

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2951, 2201, 1601, 1508, 1462, 1238, 1164, 1075, 1009, 914, 838 \text{ cm}^{-1}$;

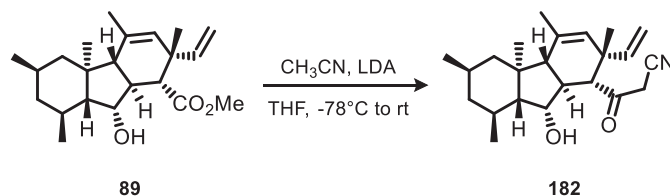
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.15$ (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz), 5.60 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz), 5.44 (1H, s), 4.98 (1H, dd, $J = 17.4, 0.6$ Hz), 4.89 (1H, dd, $J = 10.8, 0.6$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 4.12 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.26 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 10.8, 10.2$ Hz), $2.45\text{--}2.41$ (1H, m), 2.38 (1H, dd, $J = 12.6, 10.2$ Hz), 2.04 (1H, dd, $J = 14.2, 1.2$ Hz), $1.97\text{--}1.81$ (4H, m), 1.92 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.14 (3H, s), 1.09 (1H, dd, $J =$

11.4, 7.8 Hz), 0.93 (9H, s), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (1H, t-like, $J = 12.0$ Hz), 0.65 (1H, q-like, $J = 12.0$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.0, 158.0, 144.7, 137.4, 132.1, 130.1, 130.0, 128.7, 123.4, 120.4, 110.9, 96.7, 92.6, 89.7, 76.2, 72.7, 61.0, 57.0, 55.7, 53.2, 49.3, 49.0, 45.4, 44.9, 43.3, 41.2, 36.3, 31.6, 28.5, 28.0, 27.2, 25.9, 22.8, 20.5, 19.6, 18.1, 16.1, -4.6, -4.7$ ppm;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 646.4292, found 646.4285.

3-((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-hydroxy-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluoren-1-yl)-3-oxopropanenitrile (182)



アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(0.107 ml, 0.762 mmol)を無水 THF(2 ml)で溶液とし、0 °C に冷却して攪拌した。これに 1.49[M]の *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(0.47 ml, 0.7 mmol)を滴下して 30 分間攪拌した。反応溶液を-78 °C に冷却し、アセトニトリル(0.033 ml, 0.635 mmol)を滴下し、30 分間攪拌した。次に原料(53 mg, 0.127 mmol)の無水 THF 溶液(1.2 ml)を滴下し、30 分間攪拌し、0 °C に昇温し、さらに 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として 50 mg 得た。(収率 92%)

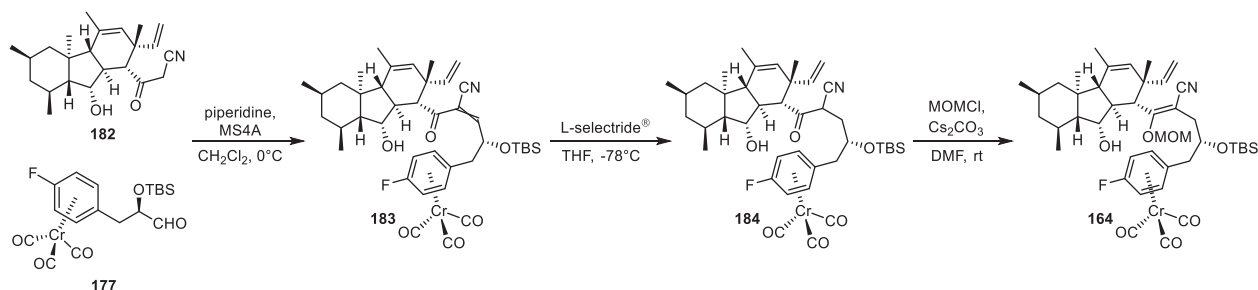
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +162.8$ ($c = 0.40$, CHCl_3);

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3568, 2947, 2921, 2869, 1711, 1626, 1454, 1377, 1325, 1239, 1160, 1120, 1069, 927, 853, 766, 695 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.70$ (1H, dd, $J = 17.4, 10.2$ Hz), 5.17 (1H, dd, $J = 10.2, 1.2$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz), 4.77 (1H, s), 3.85 (1H, d, $J = 19.8$ Hz), 3.78 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.8, 2.4$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 19.8$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 2.32 (1H, ddd, $J = 12.0, 11.4, 3.2$ Hz), 2.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.89 (1H, dd, $J = 12.6, 3.6$ Hz), 1.79 (3H, s), $1.78\text{--}1.73$ (3H, m), 1.67 (1H, dd, $J = 11.4, 0.6$ Hz), 1.30 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (1H, dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz), 0.76 (1H, t-like, $J = 12.0$ Hz), 0.55 (1H, q-like, $J = 13.2$) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 201.3, 141.5, 136.4, 130.4, 115.8, 114.0, 72.4, 63.5, 61.3, 60.0, 49.7, 48.8, 45.3, 44.7, 42.3 33.7, 31.5, 27.8, 26.8, 26.6, 22.7, 22.6, 21.4, 19.8, 15.4, 14.1 ppm;
HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 378.2409, found 378.2408.

(4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-((1*R*,2*S*,4*aS*,4*bS*,6*R*,8*S*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-hydroxy-2,4,4*b*,6,8-pentamethyl-2-vinyl-2,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-1*H*-fluorene-1-carbonyl)pentanenitrile (164)



アルゴン雰囲気化、原料(10 mg, 0.028 mmol)の無水ジクロロメタン(0.56 ml)溶液に、 α -シロキシアルデヒド(25 mg, 0.056 mmol)、触媒量のピペリジンを順次加えた。この反応系を減圧下、凍結乾燥を三回行うことにより脱気を行った後、0°C にて 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製すること無く次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、前反応で得られた粗生成物の無水 THF(2.8 ml)溶液を-78 °C に冷却し、L-selectride®(0.056 ml, 0.056 mmol, 1.0M in THF)を滴下し、30 分攪拌した。メタノールを滴下し反応を停止させ、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下濃縮後、得られたを精製すること無く次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気化、前反応で得られた粗生成物の無水 DMF(1.7 ml)溶液に、炭酸セシウム(55 mg)を加え、室温にて一時間攪拌した。これに MOMCl(0.0065 ml, 0.085 mmol)を加え、30 分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 11.6 mg 得た。(収率 3 steps 55%)

IR (ATR) ν_{\max} = 3581, 2928, 2208, 1972, 1892, 1702, 1605, 1533, 1478, 1375, 1225, 1151, 1086, 1004, 941, 828, 777, 665, 625 cm^{-1} ;

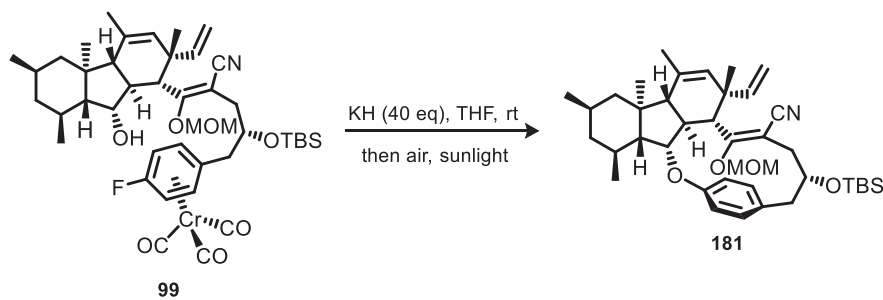
^1H NMR (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = 5.96 (1H, dd, J = 17.4, 10.2 Hz), 5.85-5.82 (3H, m), 5.78 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.12 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 10.2, 1.8 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 17.4, 1.8 Hz), 4.82 (1H, s), 4.16 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.77 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.4, 6.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 15.0, 6.6 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 13.8, 4.2 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 14.4, 7.2 Hz), 2.36 (1H, ddd, J = 12.0, 11.4, 4.8 Hz), 1.91 (1H, dd, J = 12.0, 3.0 Hz), 1.80 (3H, s), 1.79-1.72 (4H, m), 1.26 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.91 (9H, s), 0.89-0.83 (3H, m), 0.88 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.57 (1H, q, J = 12.0 Hz), 0.14 (3H, s), -0.02 (3H, s) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = 233.9, 172.9, 147.9, 146.1, 145.3, 137.1, 132.5, 121.4, 114.0, 106.1, 100.8, 98.0, 97.9, 96.7, 96.7, 82.6, 82.5, 82.3, 82.2, 73.3, 72.2, 62.8, 60.3, 58.2, 57.8, 52.2, 50.1, 48.0, 46.8, 44.0, 42.7, 36.3, 32.7, 29.2, 28.2, 27.7, 26.9, 23.7, 23.6, 22.3, 20.7, 19.0, 16.5, 14.7, -3.8 ppm;

^{19}F NMR (375 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = -83.1 ppm;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{FNO}_7\text{SiCrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 824.3426, found 824.3420.

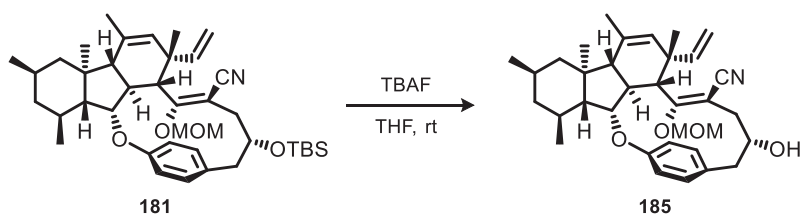
Macrocycle (181)



アルゴン雰囲気化、水素化カリウム (70.0 mg、1.76 mmol)の無水 THF (1.0 ml)溶液に、原料 (17.6 mg、0.022 mmol)と無水 THF (2.6 mL)を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加える事で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで洗浄した。減圧下濃縮後、得られた残渣を精製すること無く次の反応に用いた。

前反応で得られた残渣をジクロロメタン溶液とし、終夜攪拌した。TLC 上で完全に脱錯体化が進行したことを確認した後、減圧下濃縮を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 12.2 mg 得た。(収率 86%、2 steps)

(11*S*,13*R*,14*aS*,14*bS*,17*S*,18*R*,18*aS*,19*S*,19*aR*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-8-(methoxymethoxy)-11,13,14*a*,15,17-pentamethyl-17-vinyl-12,13,14,14*a*,14*b*,17,18,18*a*,19,19*a*-decahydro-11*H*-2-oxa-1(9,8)-fluorena-3(1,4)-benzenacyclooctaphan-7-ene-7-carbonitrile (185)



アルゴン雰囲気化、原料(4.4 mg, 0.0068 mmol)の無水 THF (0.6 ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオライド(0.068 mL, 0.068 mmol, 1.0 M in THF)を加え、室温にて一時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 3.6 mg 得た。(収率 95%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +20.31$ ($c = 0.12$, CHCl_3);

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3440, 2923, 2203, 1598, 1507, 1455, 1237, 1164, 1046 \text{ cm}^{-1}$;

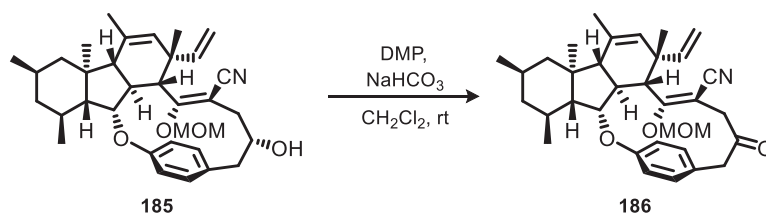
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.18$ (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz), 5.59 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz), 5.43 (1H, s), 4.97 (1H, dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz), 4.87 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 4.19 (1H, m), 3.53 , (3H, s), 3.40 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 15.0, 10.2$ Hz), 2.43 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.4, 4.8$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 12.0, 10.2$ Hz), 2.04 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.00 , (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 1.97 - 1.94 (2H, m), 1.92 (3H, t-like, $J = 1.2$ Hz), 1.85 - 1.82 (2H, m), 1.18 (3H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.14 (3H, s), 1.09 (1H, dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.83 (1H, t-like, $J = 12.0$ Hz), 0.64 (1H, q-like, $J = 12.0$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.6, 158.1, 144.7, 137.5, 131.7, 130.1, 128.6, 123.4, 120.5, 120.4, 111.0,$

96.7, 92.4, 89.7, 76.2, 72.1, 61.0, 56.9, 55.8, 53.1, 49.3, 48.9, 45.4, 44.2, 43.3, 41.2, 35.6, 28.5, 28.0, 27.2, 22.8, 20.5, 19.6, 16.1 ppm;

HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{46}NO_4$ $[M+H]^+$ 532.3427, found 532.3424.

Ketonitrile (186)



アルゴン雰囲気化、原料(3.6 mg, 0.0068 mmol)の無水 CH_2Cl_2 (0.6 ml)溶液に、炭酸水素ナトリウム (17 mg, 0.204 mmol)とDMP (14.4 mg, 0.034 mmol)を加え、室温にて一時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 3.5 mg 得た。(収率 quant.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +69.44$ ($c = 0.18$, CHCl_3);

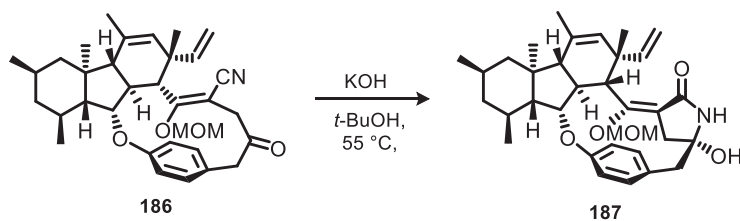
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2923, 2206, 1713, 1592, 1507, 1456, 1237, 1164, 1084, 1009, 962, 915, 755 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.21$ (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz), 5.45 (1H, s), 4.95 (1H, dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 4.87 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.49 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.54 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 2.47 (1H, ddd, $J = 13.2, 9.0, 4.8$ Hz), 2.04 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 1.97-1.91 (2H, m), 1.93 (3H, t-like, $J = 1.2$ Hz), 1.86-1.82 (2H, m), 1.19 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.13 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.11 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.84 (1H, t-like, $J = 12.0$ Hz), 0.65 (1H, q-like, $J = 12.0$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.8, 169.9, 159.2, 144.4, 137.9, 131.6, 130.8, 128.2, 127.1, 123.8, 120.9, 118.7, 111.2, 96.6, 89.3, 89.1, 76.2, 60.9, 57.2, 55.0, 53.0, 51.6, 49.0, 48.8, 45.4, 43.3, 41.3, 40.6, 28.7, 28.0, 27.2, 22.6, 20.6, 19.6, 16.0$ ppm;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.3270, found 530.3268.

(15*R*,31*S*,33*R*,34*aS*,34*bS*,37*S*,38*R*,38*aS*,39*S*,39*aR*,*E*)-15-hydroxy-2-(methoxymethoxy)-31,33,34*a*,35,37-pentamethyl-37-vinyl-32,33,34,34*a*,34*b*,37,38,38*a*,39,39*a*-decahydro-31*H*-4-oxa-1(3,5)-pyrrolidina-3(8,9)-fluorena-5(1,4)-benzenacyclohexaphan-12-one (187)



アルゴン雰囲気化、原料(7.0 mg, 0.0013 mmol)の無水 *t*-ブタノール (13.0 ml)溶液に、1 粒の水酸化カリウムを加え、55℃にて一時間攪拌した。反応溶液に1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 7.0mg 得た。(収率 99%)

$[\alpha]_D^{22} = +105.83$ ($c = 0.09$, CHCl_3);

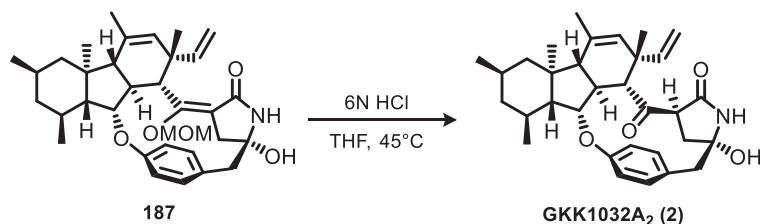
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3302, 2923, 1674, 1623, 1506, 1454, 1367, 1297, 1239, 1223, 1155, 1119, 1100, 1060, 1009, 959, 869, 755, 647 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.05$ (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.01 (2H, t-like, $J = 1.2$ Hz), 6.76 (1H, dt, $J = 13.2, 1.2$ Hz), 5.72 (1H, s), 5.55 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz), 5.51 (1H, s), 4.80 (1H, dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 18.0, 1.2$ Hz), 2.88 (2H, dd, $J = 17.4, 12.6$ Hz), 2.67 (1H, m), 2.54, ddd, $J = 16.2, 7.8, 4.8$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.06 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 1.95 (1H, dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz) 1.91 (3H, t-like, $J = 1.2$ Hz), 1.90-1.79 (3H, m), 1.16 (3H, s), 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), (1.10 (3H, s), 1.10-1.08 (1H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (1H, t-like, $J = 12.0$ Hz), 0.63 (1H, q-like, $J = 12.0$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 163.1, 159.0, 146.4, 136.4, 131.9, 130.8, 128.8, 128.1, 121.7, 119.2, 108.4, 106.9, 94.8, 89.1, 87.4, 76.2, 61.0, 56.5, 53.2, 48.9, 48.9, 48.6, 46.3, 45.5, 42.9, 42.1, 41.1, 28.0, 27.8, 27.2, 22.8, 22.6, 20.7, 19.6, 16.0, 14.1 ppm;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 548.3376, found 548.3380.

GKK1032A₂ (2)



アルゴン雰囲気化、原料(4.5 mg, 0.008 mmol)の THF 溶液(0.8 mL)に、6 規定塩酸(0.4 mL)を加え、45℃にて 30 分間攪拌した。反応溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣を PTLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物を無色油状物として 4.0mg 得た。(収率 98%)

$[\alpha]_D^{22} = +108.38$ ($c = 0.036$, MeOH);

IR (ATR) $\nu_{\max} = 3264, 2924, 1689, 1608, 1506, 1455, 1375, 1227, 1092, 1010, 756 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.14$ (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.64 (1H, s), 5.42 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz), 4.91 (1H, s), 4.89 (1H, dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 3.52 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 12.0, 5.4$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 18.0, 1.2$ Hz), 2.88 (2H, dd, $J = 17.4, 12.6$ Hz), 2.67 (1H, m), 2.54 , ddd, $J = 16.2, 7.8, 4.8$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.06 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 1.95 (1H, dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz), 1.91 (3H, t-like, $J = 1.2$ Hz), 1.90 - 1.79 (3H, m), 1.16 (3H, s), 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.10 (3H, s), 1.10 - 1.08 (1H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (1H, t-like, $J = 12.0$ Hz), 0.63 (1H, q-like, $J = 12.0$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 163.1, 159.0, 146.4, 136.4, 131.9, 130.8, 128.8, 128.1, 121.7, 119.2, 108.4, 106.9, 94.8, 89.1, 87.4, 76.2, 61.0, 56.5, 53.2, 48.9, 48.9, 48.6, 46.3, 45.5, 42.9, 42.1, 41.1, 28.0, 27.8, 27.2,$

22.8, 22.6, 20.7, 19.6, 16.0, 14.1 ppm;

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.3114, found 504.3115.

引用文献

序論

- 1) a) Koizumi, F.; Hasegawa, A.; Ando, K.; Ogawa, T.; Hara, M.; Yoshida, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 2001247574 A 20010911, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 209979.
- b) Becker, J.; Liermann, J. C.; Opatz, T.; Anke, H.; Thines, E. *J. Antibiot.* **2012**, 65, 99.
- c) Qadar, M. M.; Kumar, N. S.; Jayasinghe, L.; Fujimoto, Y. *Med. Aromat. Plants* **2015**, 5, 1.
- d) Rodrigues, A. J. M.; Reyes, F.; Martin, J.; Yopez, J. P.; Barrios, M. L.; Couttolenc, A.; Espinoza, C.; Trigos, A.; Martin, V. S.; Norte, M.; Fernandez, J. J. *Mar. Drugs* **2014**, 12, 5503.
- 2) Omura, S.; Komiyama, H.; Hayashi, M.; Masuma, R.; Fukami, A. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 2002255969 A 20020911, 2002; *Chem. Abstr.* **2002**, 137, 231476.
- 3) a) He, H.; Yang, H. Y.; Bigelis, R.; Solum, E. H.; Greenstein, M.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1633.
- b) Uesugi, S.; Fujisawa, N.; Yoshida, J.; Watanabe, M.; Dan, S.; Yamori, T.; Shiono, Y.; Kimura, K. *J. Antibiot.* **2016**, 69, 133.
- c) Wicklow, D. T.; Poling, S. M. *Phytopathology* **2009**, 99, 109.
- d) Bigelis, R.; He, H. Yang, H. Y.; Chang, L. P.; Greenstein, M. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, 33, 815.
- e) Ear, A.; Amand, S.; Blanchard, F.; Blond, A. Dubost, L.; Buisson, D.; Nay, B. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3662.
- f) Shiono, Y.; Kosukegawa, A.; Koseki, T.; Murayama, T.; Kwon, E.; Uesugi, S.; Kimura, K. *Phytochem. Lett.* **2012**, 5, 91.
- 4) a) Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Tebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 577.
- b) Isaka, M.; Prathumpai, W.; Wongsap, P.; Tanticharoen, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2815.

- 5) Shiono, Y.; Shimanuki, K.; Hiramatsu, F.; Koseki, T.; Murayama, T.; Fujisawa, N.; Kimura, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6050.
- 6) Stien, D.; Casella, T. M.; Espindola, L. S. *Phytochemistry* **2013**, *96*, 370.
- 7) Ebrahim, W.; Aly, A. H.; Wray, V.; Mandi, A.; Teiten, M. H.; Gaascht, F.; Orlikova, B.; Kassack, M. U.; Lin, W.; Diederich, M.; Kurtan, T.; Debbab, A.; Proksch, P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2991.
- 8) a) Wijeratne, E. M. K.; He, H.; Franzblau, S. G.; Hoffman, A. M.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1860.
- b) Deshaies, R. J. *BMC Biol.* **2014**, *12*, 94.
- c) Chapman, E.; Maksim, N.; Cruz, F.; Clair, J. J. L. *Molecules* **2015**, *20*, 3027.
- 9) Tadano, K. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 623.
- 10) a) Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044.
- b) Kawashima, A.; Yoshimura, Y.; Sakai, N.; Kamigoori, K.; Mizutani, T.; Omura, S. *Jpn. Pat. Appl.* **1990**, JP 02062859 A 19900302.
- c) Lam, T. Y. K.; Hensens, O. D.; Ransom, R.; Giacobbe, R. A.; Poloshhook, J.; Zink, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1481.
- d) Kakeya, H.; Kageyama, S.; Nie, L.; Onose, R.; Okada, G.; Beppu, T.; Norbury, C. J.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 850.
- e) Yang, Y.; Lu, C.; Chen, M.; Chen, K.; Wu, Y.; Wu, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6985.
- f) Sheo, B. S.; Michael, A. G.; Jones, E. T.; Gerald, F. B.; Robert, A. G.; Lucia, H.; Siobhan, S.; David, L. W.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7040.
- g) Suzuki, S.; Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawai, K.; Yaguchi, T.; Udagawa, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 768.
- h) West, R. R.; Ness, J. V.; Varming, A.; Rassing, B.; Biggs, S.; Gasper, S.; Mckerman, P. A.; Piggott, J. J. *Antibiot.* **1996**, *49*, 967.
- i) Kontnik, R.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4149.

11) For the synthetic study of GKK1032A₂ see;

- a) Arai, M.; Ui, H.; Omura, S.; Kuwajima, I. *Synlett* **2005**, 1691.
- b) Asano, M.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2005**, 1539.
- c) Asano, M.; Inoue, M.; Watanabe, K.; Abe, H.; Katoh, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6942.
- d) Uchiro, H.; Kato, R.; Sakuma, Y.; Takagi, Y.; Arai, Y.; Hasegawa, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6242.
- e) Nagai, S.; Yamagishi, Y.; Shimizu, Y.; Takao, K.; Tadano, K. *Heterocycles*, **2015**, *90*, 819.

12) For the synthetic study of Pyrrocidine A see;

- a) Abdelkafi, H.; Evanno, L.; Deville, A.; Dubost, L.; Chiraroni, A.; Nay, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2789.
- b) Tanaka, R.; Ohishi, K.; Takanashi, N.; Nagano, T.; Suizu, H.; Suzuki, T.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4886.

13) For the total synthesis of Hirsutellone B see;

- a) Nicolaou, K. C.; Sariah, D.; Wu, T. R.; Zhan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6870.
- b) Uchiro, H.; Kato, R.; Arai, Y.; Hasegawa, M.; Kobayakawa, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6268.
- c) Nicolaou, K. C.; Sun, Y.; Sariah, D.; Zhan, W.; Wu, T. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5708.

14) For the synthetic study of Hirsutellone B see;

- a) Tilley, S. D.; Reber, K. P.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701.
- b) Huang, M.; Huang, C.; Liu, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2797.
- c) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022.
- d) Huang, M.; Song, L.; Liu, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2504.
- e) Halvorsen, G. T.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2072.
- f) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Carson, C. A.; Sorensen, E. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*,

9584.

g) Song, L.; Huang, C.; Huang, M.; Liu, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3603.

h) Li, X-W.; Ear, A.; Roger, L.; Riache, N.; Deville, A.; Nay, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16393.

15) Oikawa, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3552.

16) Li, X.; Ear, A.; Nay, B. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 765.

第一章

- 17) 東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻 長谷川 大樹氏 博士論文 (2007 年度)
- 18) 東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻 小早川 優氏 修士論文 (2009 年度)
- 19) 東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻 加藤 諒氏 博士論文 (2012 年度)
- 20) 東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻 馬場 基彰氏 修士論文 (2010 年度)
- 21) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973.
- 22) For examples of central-to-axial chirality transfer, see:
- a) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3259.
- b) Rawal, V. H.; Florjancic, A. S.; Singh, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8985.
- c) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842.
- d) Vorogushin, A. V.; Wuiff, W. D.; Hansen, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6512.
- 23) For examples of axial-to-central chirality transfer, see:
- a) Campolo, D.; Gastaldi, S.; Roussel, C.; Bertrand, M. P.; Nechab, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8434.
- b) Gu, Z.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4224.
- 24) For examples of axial-to-axial chirality transfer, see:
- a) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249.
- b) Liu, H.; Feng, W.; Kee, C. W.; Leow, D.; Loh, W.; Tan, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3373.
- 25) For examples of axial-to-helical chirality transfer, see:
- a) Nakano, K.; Hidehira, Y.; Takahashi, T.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136.
- b) Rasmusson, T.; Martyn, L. J. P.; Chen, G.; Lough, A.; Oh, M.; Yudin, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7009.

- c) Tanaka, K.; Suzuki, H.; Osuga, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4465.
- 26) For examples of central-to-planar chirality transfer, see:
- a) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trotter, B. W.; Katz, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704.
- b) Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773.
- c) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10451.
- d) Burns, N. Z.; Krylova, I. N.; Hannoush, R. N.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9172.
- 27) a) Kawabata, T.; Fuji, K. *Top. Stereochem.* **2003**, *23*, 175.
- b) Watanabe, H.; Kawakami, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5346, and references cited therein.
- 28) a) Janiak, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3885.
- b) Mishra, B. K.; Sathyamurthy, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6.
- c) Singh, N. J.; Min, S. K.; Kim, D. Y.; Kim, K. S. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 515.
- 29) For examples of π - π stacking interaction for construction of macrocycle; see
- a) Collins, S. K.; El-Azizi, Y.; Schmitzer, A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6397-6408.
- b) El-azizi, Y.; Schmitzer, A.; Collins, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 968-973.
- 30) a) Pornpakakul, S.; Roengsumran, S.; Deechangvipart, S.; Petsom, A.; Muangsin, N.; Ngamrojanavanich, N.; Sriubolmas, N.; Chaichit, N.; Ohta, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 651.
- b) 東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻 塩野崎 宣裕氏 博士論文 (2012 年度)
- c) 東京理科大学大学院薬学研究科薬学専攻 岩村 直輝氏 修士論文 (2012 年度)
- d) Shionozaki, N.; Iwamura, N.; Tanaka, R.; Makino, K.; Uchiro, H. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 1243.

第二章

- 31) Knoevenagel, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596.
- 32) 東京理科大学大学院薬学研究科薬科学専攻 小手 俊明氏 修士論文 (2013 年度)
- 33) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382.
- 34) Mckillop, A.; Howarth, B. D.; Kobylecki, R. J. *Synth. Commun.* **1074**, 4, 35
- 35) Keegstra, M. A.; Peters, T. H. A.; Brandsma, L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3633.
- 36) a) Boger, D. L.; Sakya, S. M.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4205.
- b) Boger, D. L.; Yohannes, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1427.
- 37) a) Ziegler, F. E.; Fowler, K. W.; Shinha, N. D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 31, 2767.
- b) Wipf, P.; Jung, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3530.
- c) Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615.
- d) Banwell, M. G.; Lupton, D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 213.
- 38) Altman, R. A.; Shafir, A.; Choi, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 284.
- 39) Jones, G. J.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6205.
- 40) Tye, J. W.; Weng, Z.; Giri, R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2185.
- 41) a) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 856.
- b) Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2942.
- c) Whitesides, G. M.; Kendall, P. E. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3718.
- d) Whitesides, G. M.; Fischer, W. F.; Jr.; San Filippo, J., Jr.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4871.
- e) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7783.
- f) Cohen, T.; Cristea, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 748.
- g) Cohen, T.; Lewarchik, R. J.; Tarino, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7753.
- h) Cohen, T.; Wood, J.; Dietz, A. G., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3555.
- 42) Niu, J.; Zhou, H.; Li, Z.; Xu, J.; Hu, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7814.

- 43) Wong, K.; Ku, S.; Yen, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5051.
- 44) Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8146.
- 45) a) Gagne, R. R.; Allison, J. L.; Gall, R. S.; Koval, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 99, 7170.
- b) Gagne, R. R.; Allison, J. L.; Ingle, D. M. *Inorg. Chem.* **1979**, 10, 2767.
- c) Sakurai, T.; Kimura, M.; Nakahara, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2976.
- d) Goodwin, J. A.; Wilson, L. J.; Stanbury, D. M.; Scott, R. A.; *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 42.

第三章

- 46) For example; Carrol, W. R.; Zhao, C.; Smith, M. D.; Pellechia, P. J.; Shimizu, D. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4320.
- 47) a) Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708.
b) Nicolaou, K. C.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Li, H.; Ramanjulu, J. M.; Takayanagi, M.; Koumbis, A. E.; Bando, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714.
- 48) Ingerl, A.; Justus, K.; Hellwig, V.; Steglish, W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6548.
- 49) Takiguchi, H.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10472.
- 50) For example, see;
a) Arroyo, Y.; Tejedor, M. A. S.; Alonso, I.; Ruano, J. L. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4534.
b) Arroyo, Y.; Meana, A.; Tejedor, M. A. S.; Alonso, I.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 764.
c) Noland, W. E.; Kedrowski, B. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2109.
- 51) For example, see;
a) Beswick, P. J.; Widdowson, D. A. *Synthesis*, **1985**, 492.
b) Uemura, M.; Nishimura, H.; Minami, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5403.
c) Davies, S. G.; Hume, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2673.
c) Djukic, J. P.; Munch, F. R.; Rose, E.; Simon, F. *Organometallics* **1995**, *14*, 2027.
d) Paramahamsan, H.; Pearson, A. J.; Pinkerton, A. A.; Zhurova, E. A. *Organometallics*, **2008**, *27*, 905.
- 52) For example, see;
a) Zalis, S.; Farrell, I. R.; Vlcek, A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4580.
a) Buttero, P. D.; Molteni, G.; Papagni A.; Pilati, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 971.
b) Clark, I. P.; George, M. W.; Greetham, G. M.; Harvey, E. C.; Long, C.; Manton, J. C.; Pryce, M. T. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11425.

- 53) a) Li, J.; Xie, L.; Guzel, M.; Heaton, S. B.; Ma, D.; Kallmerten, A. E.; Jones, G. B. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5459.
- b) Jones, G. B.; Guzel, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4695.
- c) Jones, G. B.; Chapman, B. J.; Mathews, J. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2928.
- d) Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synlett* **1997**, 439.
- e) Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475.
- f) Chapman, B. J.; Jones, G. B.; Pennington, W. T. *J. Chem. Cryst.* **1999**, *29*, 383.
- g) Anson, C. E.; Creaser, C. S.; Stephenson, G. R. *Spectrochimica Acta Part A* **1996**, *52*, 1183.
- h) Bland, W. J.; Davis, R.; Durrant, J. L. A. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *234*, C20.
- i) Kobayashi, H.; Kobayashi, M.; Kaizu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1222.
- j) Kobayashi, H.; Kobayashi, M.; Kaizu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3109.
- 54) Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4046.
- 55) Wang, W.; D'Andrea, S. V.; Freeman, J. P.; Szmuszkowicz, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2914.
- 56) For example, see;
- a) Heppert, J. A.; Morgenstern, M. A.; Scherubel, D. M.; Takusagawa, F.; Shaker, M. R. *Organometallics*, **1988**, *7*, 1715.
- b) Ricci, P.; Kramer, K.; Cambeiro, X. C.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13258.
- 57) Semmelhack, M. F.; Chlenov, A.; Ho, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7759.
- 58) Braish, T. F.; Saddler, J. C.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3647.
- 59) Watanabe, T.; Tanaka, Y.; Shoda, R.; Sakamoto, R.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152.
- 60) a) Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. C.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624.
- b) Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917.

謝辞

本研究の全過程を通して終始情熱溢れる御指導御鞭撻を賜り、研究者として、人として成長する上で大切な事を御教示頂きました恩師 東京理科大学薬学部 内呂 拓実教授に深甚なる謝意を表すと共に、今後の御健康と益々の発展を祈念致します。

本論文の副査をして頂き、論文作成にあたり適切な御助言を賜りました東京理科大学 薬学部 青木 伸教授、望月 正隆教授、和田 猛教授、羽田 紀康教授に感謝の意を表します。

GKK1032類のスペクトルデータを御提供いただいた北海道大学理学部 及川 英秋 教授、並びに協和発酵キリン株式会社の皆様にここに記して御礼申し上げます。

核磁気共鳴スペクトルの測定について御指導いただきました東京理科大学薬学部 核磁気共鳴分析室 澤邊 紀子 女史、並びに質量スペクトルを測定していただきました東京理科大学薬学部 質量分析室 長谷川 富喜子 女史に深謝致します。

研究室において終始有意義な討論をして頂いた東京理科大学薬学部 坪郷 哲助教授に感謝致します。

本研究の礎を築いて頂きました長谷川 大樹博士 (エーザイ株式会社)、佐久間 慶和修士 (田辺三菱製薬株式会社)、高木 陽平修士 (塩野義製薬株式会社)、唐牛 夕輝修士 (エーザイ株式会社)、馬場 基彰修士 (佐藤製薬株式会社)、千葉 雅史修士 (花王株式会社)に尊敬の意を表すと共に、ここに改めて御礼申し上げます。

研究を行うにあたり、研究に対する姿勢や基礎的な技術について御指導御助言を頂きました加藤 諒博士 (大鵬薬品工業株式会社)、並びに塩野崎 宣裕博士 (富山化学工業株式会社)に深く感謝致します。

本学修士課程中のみならず、修了後においても公私に渡り叱咤・激励してくださり、あらゆる面で支えて頂きました荒井 良和修士 (アスピオファーマ株式会社)、北野 浩之修士 (大日本住友製薬株式会社)、齊藤 貴文修士 (元日清食品ホールディングス株式会社) 岩村 直輝修士 (武田薬品工業株式会社)、長谷川 幹修士 (田辺三菱製薬株式会社)に衷心より御礼申し上げるとともに、皆様のこれから益々の発展と御活躍を祈念しております。

本学修士課程において、共に切磋琢磨し合った川島 祐史修士 (株式会社富士薬品)、小手 俊明修士 (日本新薬株式会社)、栢原 順平修士 (花王株式会社)、金澤 優貴修士 (沢井製薬株式会社)、荻原 達也修士 (佐藤製薬株式会社)、永田 大貴学士 (明治製菓ファルマ株式会社)に感謝致します。

共同研究者として終始御協力頂きました千村 瑞季修士 (中外製薬株式会社)、桑野 友紀修士 (日産化学工業株式会社)、青木 翔太郎修士 (信越化学工業株式会社)、稲垣 謙介修士 (花王株式会社)、近江 一太学士、重国 真侑修士、羽野 里奈子修士、栗原 康貴学士、早川 友樹修士、小幡 裕人修士、平川 明啓学士には研究室生活において大変お世話になりました。ここに改めて感謝を申し上げるとともに、今後の研究の発展を期待しております。

最後に、本研究を行うにあたり深い理解と惜しめない協力をして頂き、経済的、精神的に支えて頂きました家族に心から感謝致します。