



Title	Laurallene の不斉全合成
Author(s)	岡田, 拓
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第13709号
Issue Date	2019-06-28
DOI	10.14943/doctoral.k13709
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/90102
Type	theses (doctoral)
File Information	Taku_Okada.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文

Laurallene の不斉全合成

岡田 拓

北海道大学

2019

目 次

序論	p.1
第一章 アルコキシ置換反応の条件最適化	p.8
第二章 Laurallene の不斉全合成 I : 分岐エーテルの合成	p.21
第三章 Laurallene の不斉全合成 II	p.36
文献	p.51
謝辞	p.55

序 論

海中に生息する動植物は、高い塩濃度、高圧力、低酸素濃度、暗状態といった特別な環境により、地上の生物とは異なる代謝経路を有するよう進化してきた。特に藻類や無脊椎動物のような外骨格を持たない種は、他生物による寄生や捕食を免れるために生物毒性を示す様々な二次代謝産物を生産する¹⁾。

このうち紅藻ソゾ属 (*Laurencia*) の海藻は、側鎖にエンインまたはブロモアレン構造を有する中員環ハロエーテル化合物を生産し、C₁₅ アセトゲニン類化合物と呼ばれている。その特徴的な構造は天然物化学者の興味を惹き、これまでに 200 種類以上の C₁₅ アセトゲニン類化合物が単離、構造決定されている (図 1)^{1,2)}。これら

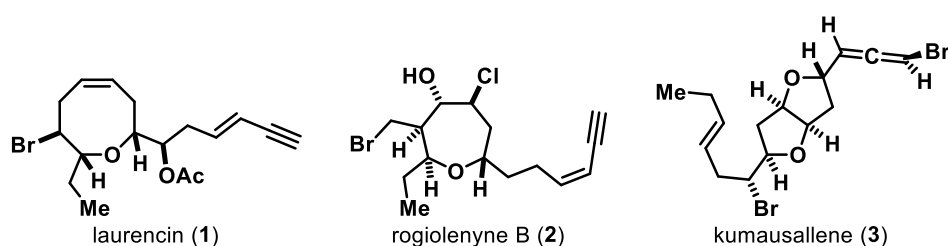
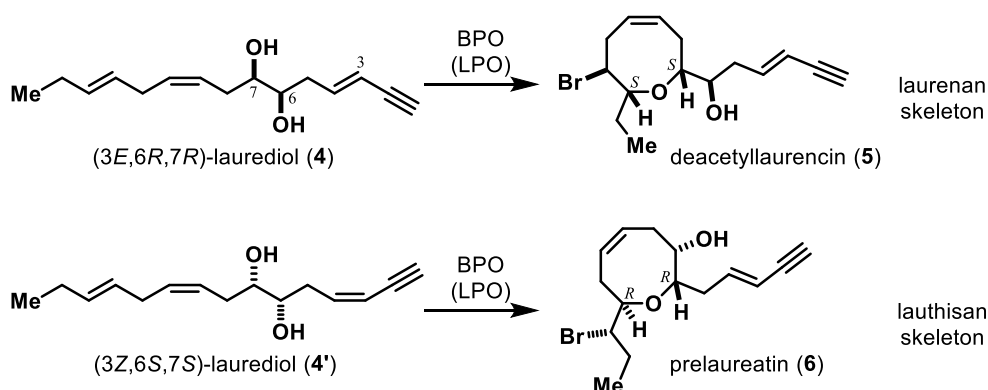


Fig. 1 Examples of C₁₅ acetogenins

二次代謝産物のうち 8 員環ブロモエーテルが大部分を占めており、*S, S* の立体配置をもつローレンン骨格型および *R, R* の立体配置をもつローチサン骨格型に分類される (スキーム 1)。村井らは、これらの骨格がブロモペルオキシダーゼ (BPO) と呼ばれるハロゲン酸化酵素によって、幾何異性体の関係にある 2 種類の化合物 laurediol (4 または 4') から生合成される経路を提唱している。彼らは類似の酸化酵素であるラクトペルオキシダーゼ (LPO) を用いた実験で、この生合成仮説を確かめている^{3,4)}。更に、4 または 4' から生合成された化合物 deacetyl laureatin (5) および prelaureatin (6) は生体内で更なる修飾を受け、種々の C₁₅ アセトゲニン類化合物へと導かれることが明らかにされた。

一方で C₁₅ アセトゲニン類化合物の生物活性研究は発展途上であり、報告例は少ない。この理由の一つとして C₁₅ アセトゲニン類化合物を天然から十分量単離でき



Scheme 1 Biosyntheses of laurenan and lauthisan type compounds

ないという背景があり、そもそも生物活性試験を行えないケースが多いと推測されている^{2a)}。例外的に黒沢，鈴木らは紅藻ソゾ中の C_{15} アセトゲニン類化合物およびその他の含ハロゲン二次代謝産物に対する制ガン，抗菌，抗カビ，殺虫作用などに関する生物活性試験を行ったが，期待したほどの活性物質は見出されなかった⁵⁾。一方，Falkenbergらは総説の中で、生物活性が報告された紅藻ソゾ由来の C_{15} アセトゲニン類化合物十数例についてまとめており，微生物に対する抗菌活性を示す例が多いと述べている^{2a)}。また，(Z)-laureatin (7) および(Z)-isolaureatin (8) は，天然から比較的豊富に得られ，蚊幼虫に対する比較的強力な殺虫作用を示すという報告がある (図 2)⁶⁾。これらの結果から C_{15} アセトゲニン類化合物は，外敵からの

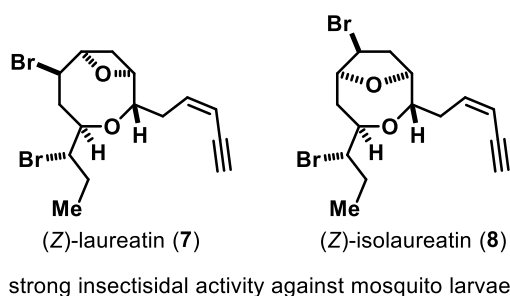
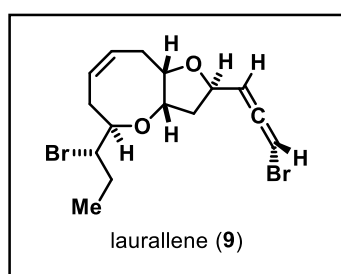


Fig. 2 C_{15} acetogenins including biological activity

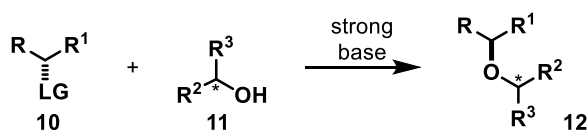
防御に加えて何らかの機能を有すると推察されるが，研究サンプルが少ないため，紅藻ソゾ類におけるこれら二次代謝産物の生物化学的意味については未解明である。以上のように， C_{15} アセトゲニン類化合物の研究では研究試料の不足が障害となっており，ここに有機合成化学による天然物全合成の意義を見出すことができる。



Laurallene (**9**) は 1979 年に本学の福沢と黒沢によってウラソゾ (*Laurencia Nipponica* Yamada) から単離、構造決定されたローチサン型化合物であり、ナミハダニに対する殺虫作用を示す^{7,8)}。構造上の特徴として環外にキラルなブロモアレン部位を持つ 2,9-dioxabicyclo-

[6.3.0]undecene (8,5-縮環エーテル) 骨格が挙げられ、C₁₅ アセトゲニン類化合物の中でもユニークな存在として有機合成化学者の注目を集めてきた。しかし **1** や **6** のようなモノエーテル化合物と比べて⁹⁾、縮環エーテル化合物に関する合成研究はその複雑性から立ち遅れている。**9** に関しては、Crimmins¹⁰⁾、鈴木¹¹⁾、Kim¹²⁾らの 3 グループによる全合成報告と、武田らによる形式全合成¹³⁾が報告されているのみである。

Laurallene (**9**) の合成では、以下の 3 つの課題が予想される：(1) エントロピー、エンタルピーの両面で不利な 8 員環エーテルの合成、(2) 縮環エーテル構造に起因する酸化度の高い 4 連続不斉中心の構築、(3) キラルブロモアレン側鎖の導入である。(1) の課題に関しては、閉環メタセシス反応 (RCM) やラジカル環化反応といった信頼性の高い中員環構築法がこの 20 年ほどで発展しており、比較的達成しやすいと考えられる¹⁴⁾。同様に (3) の課題について、S_N2' 反応を用いた立体特異的なブロモアレン構築法が既に確立している¹⁵⁾。したがって、縮環エーテル中の立体化学制御が **9** を効率的に全合成するための最重要課題となる (課題 2)。エーテル結合に隣接する不斉中心を構築する最も直接的かつ標準的な方法は、第二級脱

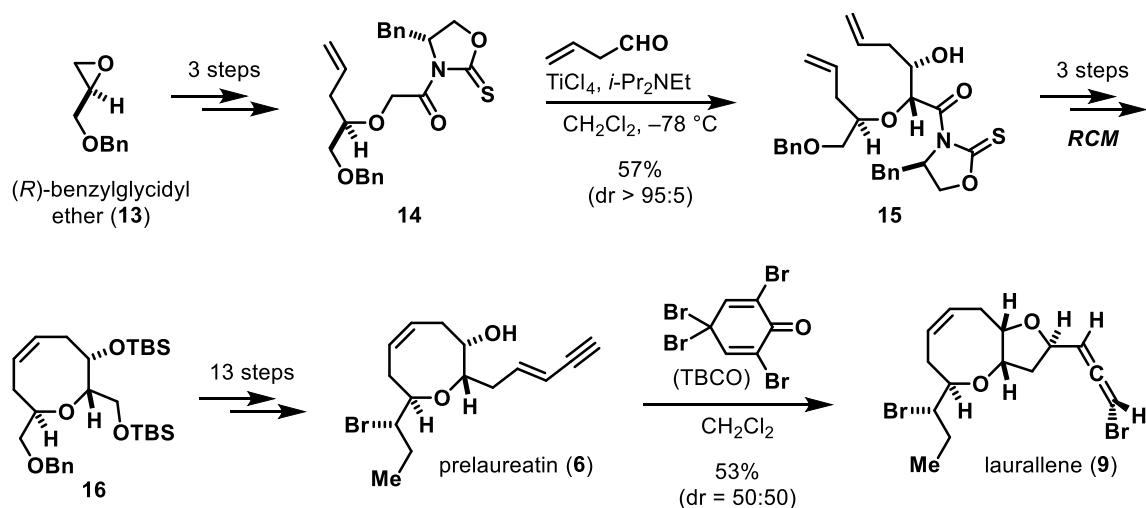


Scheme 2 Williamson ether synthesis

離基を有するアルカン **10** の第二級アルコール **11** による置換反応である (スキーム 2)。本反応は Williamson エーテル合成として知られているが、求核性の低いアルコールそれ自体を用いることができないため、金属アルコキシドへの変換が必要である。そのため反応条件が強塩基性となり、官能基共存性が低く、E2 脱離反応が

併発するなど、天然物の全合成への応用は制限されている。そこで様々な手法による縮環エーテル構造の構築が試みられてきた。

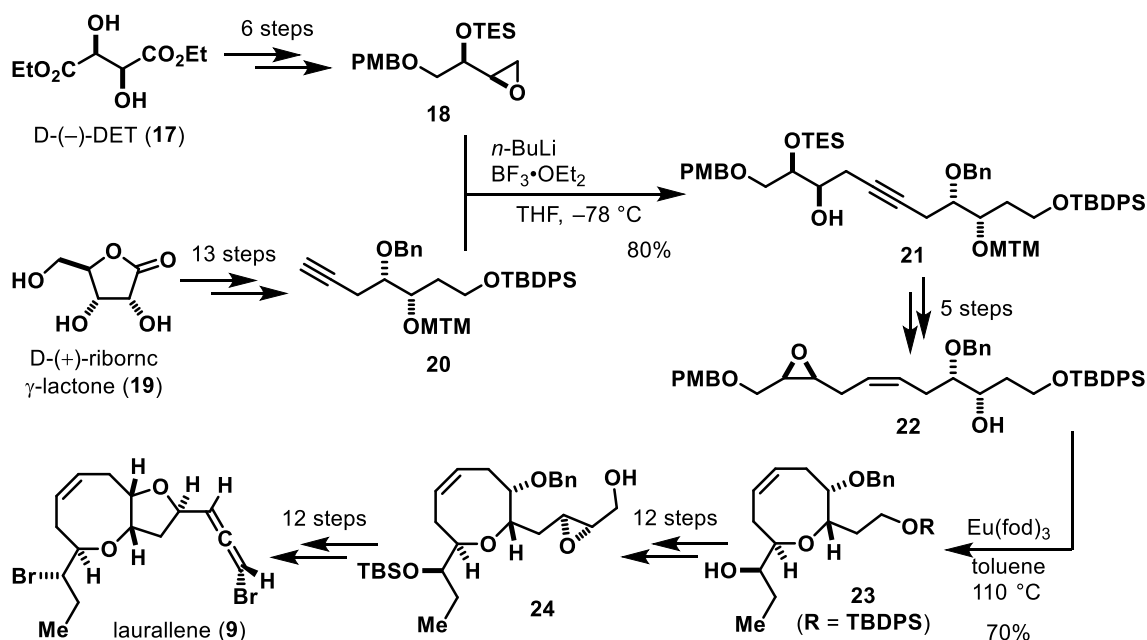
Laurallene (**9**)の初の全合成を達成した Crimmins らは、グリコール酸エステルを用いた不斉 aldol 反応によってエーテル結合周りに不斉点を導入している (スキーム 3)¹⁰。すなわち(*R*)-benzylglycidyl ether (**13**) から 3 工程で合成したキラルなオ



キサゾリジンチオン (**14**) と 3-butenal との不斉アルドール反応によって、3連続不斉中心をもつジエン (**15**) を高いジアステレオ比で合成した。閉環メタセシス反応を含む 3 工程で 8 員環エーテル (**16**) へと変換した後、13 工程で **9** の生合成前駆体である prelaureatin (**6**) へと導いた。最終工程も生合成仮説に則り、ブロモエーテル環化反応によって 5 員環エーテルとブロモアレン部位を一挙構築することで、laurallene (**9**) の全合成を達成した。なお、最終工程で得られたブロモアレンのジアステレオマーは HPLC によって分離している。Crimmins らは合成序盤で複数の不斉点を迅速に導入しているが、最後の不斉点導入に必要な基質 **6** の合成に工程数を要している。

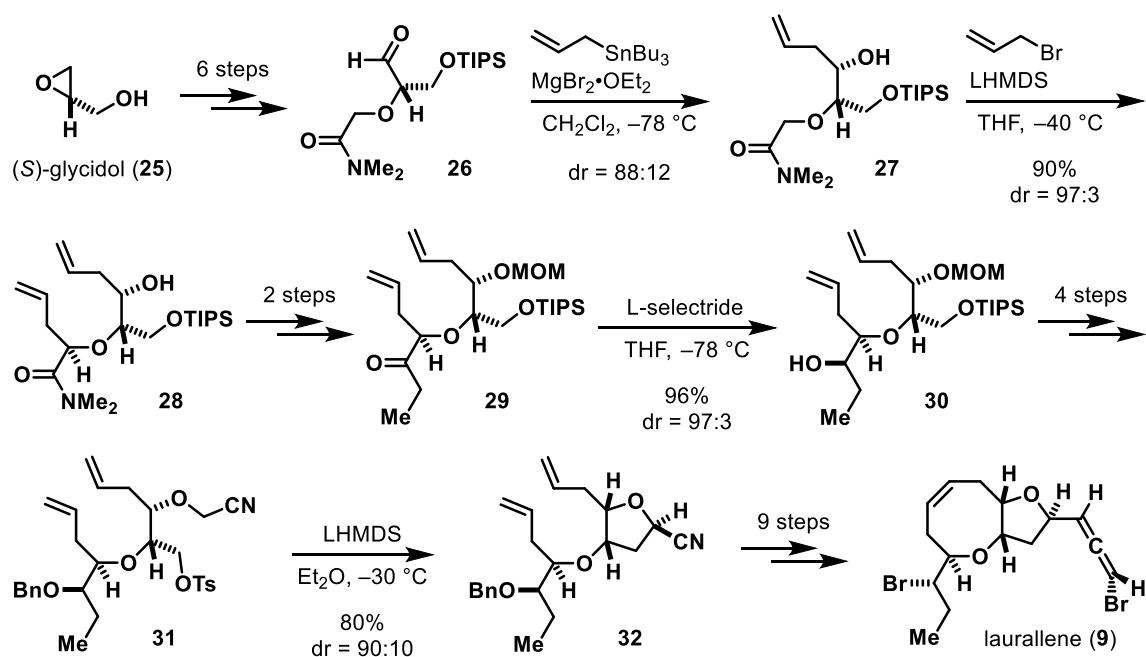
一方、新潟大学の鈴木らは **9** に存在する不斉中心の大部分をキラルプール法で導入している (スキーム 4)¹¹。D-(-)-DET (**17**) から合成した光学活性エポキシド **18** に対して、D-(+)-ribonic γ -lactone (**19**) から誘導した光学活性なアセチレン **20** を置換させることで、直鎖アルコール **21** を合成した。更に 5 工程の変換で laurediol (**4'**) のミミックとなるアルコール **22** を合成し、独自に開発した立体特異的 8-*exo*

環化反応¹⁶⁾の条件を適用することで、8員環エーテル**23**を高収率で合成した。ここから12工程で残りの不斉点構築の起点となるエポキシド**24**へと変換し、更に12工程で**9**へと導いた。鈴木らは生合成を模倣した鍵反応により難易度の高い8員環化を達成しているが、鍵中間体に複数の保護基を使用する必要があり、その着脱に多くの工程数を割いている。



Scheme 4 Synthesis of 9 by Suzuki group

Kim らは原料に含まれる1つの不斉点を足掛かりとして基質制御による立体選択的反応を繰り返すことで、残り全ての不斉点を導入している(スキーム5)¹²⁾。(S)-glycidol (**25**)から誘導したアルデヒド**26**に対して、Keckアリル化反応の条件を適用し、立体選択的に第二級アルコール**27**を合成した。続いて**27**から調製したアミドエノラートの分子内キレーションを利用した化学選択的アリル化反応によって、新たな不斉中心を有するジエン**28**へと変換した。L-selectrideによるケトン**29**から**30**への立体選択的還元を経て、ニトリル**31**へと導いた。**31**から調製したニトリルアニオンによる分子内置換は、基質制御によって高立体選択的に5員環化合物**32**を与えた。最後に8員環化とブロモアレン部位の構築を行い、laurallene (**9**)を合成した。彼らは綿密な基質設計により全ての立体選択的反応を高収率かつ高選択性で実現しているが、基質制御に必要な官能基、保護基を揃えるために工程数を

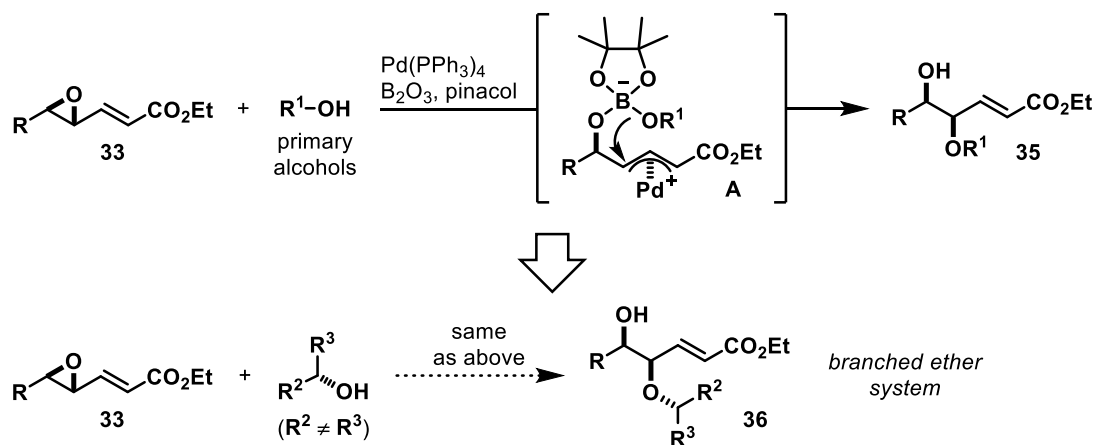


Scheme 5 Synthesis of 9 by Kim group

要している。

以上 3 グループは独自の合成戦略を展開し、最長直線経路 21~44 工程で **9** の不斉合成を達成している。しかし縮環エーテルの構築に大部分の工程を裂いており、その効率性には改善の余地が残されている。

著者の所属研究室では、パラジウム触媒を用いたエポキシ不飽和エステルの立体特異的アルコキシ置換反応を報告している (スキーム 6)¹⁷⁾。γ,δ-エポキシ-α,β



Scheme 6 Pd-catalyzed alkoxy substitution of primary or secondary alcohols

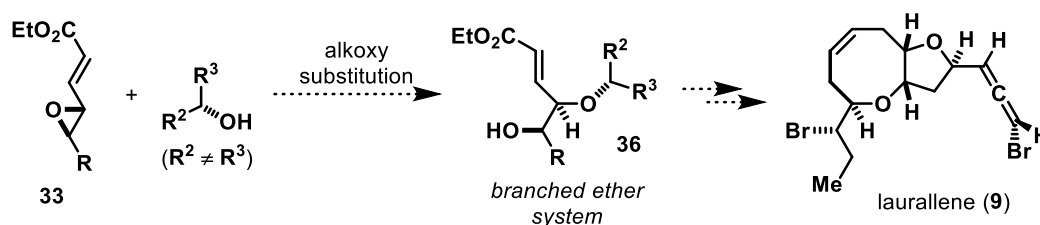
一不飽和エステル **33** に対し、パラジウム触媒存在下、酸化ホウ素、ピナコール、および第一級アルコールを作用させると、 γ 位にアルコキシ基を導入することができる。本反応は、ホウ素アート錯体部位を含む π -アリルパラジウム中間体 **A** を經由して進行するため、トランスのエポキシドからはシン体のアルコキシ置換体 **35** が立体特異的に得られる。もし第一級アルコールの代わりにキラルな第二級アルコールを用いることができれば、3つの連続する不斉中心を含む分岐エーテルが一挙構築され、laurallene (**9**) の縮環エーテル部位を合成する強力なツールとなり得る。原料となるエポキシドや第二級アルコールは、例えばキラルプール法や不斉エポキシ化、不斉還元などを用いることで、容易に合成することが可能である。加えて、本反応は温和な中性条件下で進行するため官能基許容性が高く、幅広い縮環エーテル系化合物の合成へ展開できると考えられる。

このような背景のもと、筆者は第二級アルコールを用いたエポキシ不飽和エステルアルコキシ置換反応を鍵とする laurallene (**9**) の不斉全合成を計画した。本学位論文では、その研究成果について述べる。第一章では、第二級アルコールを用いたアルコキシ置換反応の条件最適化について記す。第二章では、最適化したアルコキシ置換反応の条件を利用した、**9** の分岐エーテル部位構築について述べる。第三章では、分岐エーテル化合物から laurallene (**9**) までの合成について記述する。

第一章

アルコキシ置換反応の条件最適化

序論で述べた第二級アルコールのアルコキシ置換反応¹⁷⁾によって生成する分岐エーテル **36** は, laurallene (**9**) の 8 員環エーテルおよびブロモプロピル側鎖構築の足掛かりとなる (スキーム 7)。本章では laurallene (**9**) 合成への応用を念頭に置き,

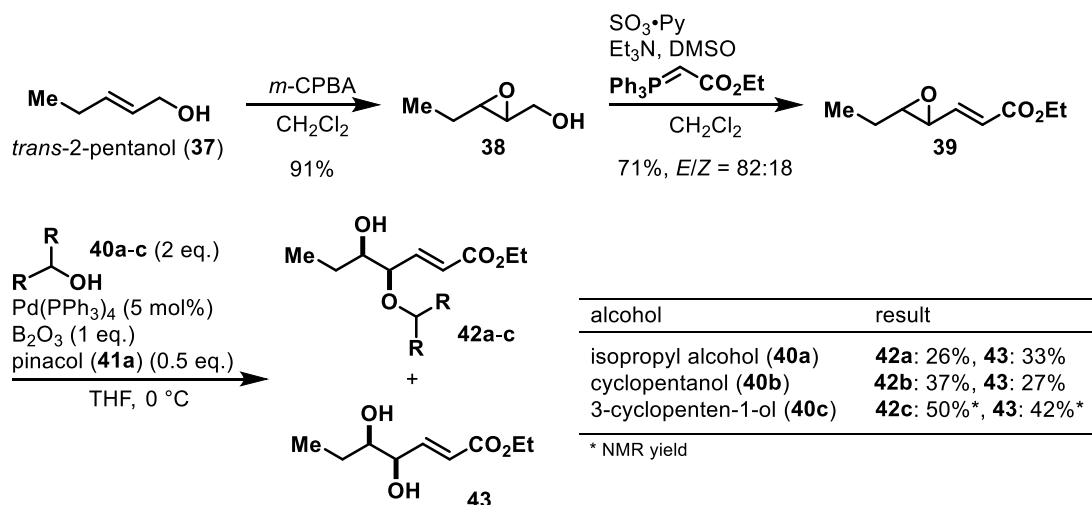


Scheme 7 Synthetic strategy for laurallene (**9**) from branched ether **36**

アルコキシ置換反応の条件を第二級アルコールにも適用できるように最適化した過程について述べる。

本反応のオリジナル条件では, 種々の第一級アルコールを高収率かつ高立体選択的に置換しているが, 第二級アルコールに関する検討は行われていない。そこで最初に, 単純な第二級アルコールを用いてどの程度アルコキシ置換反応が進行するかを評価した (スキーム 8)。市販の *trans*-2-pentanol (**37**) に *m*-CPBA を作用させてエポキシ化し, 酸化と Wittig 反応をワンポットで行うことでトランス体のエポキシ不飽和エステル **39** を合成した¹⁸⁾。続いて **39** を原料として isopropyl alcohol (**40a**) のアルコキシ置換反応を行なったところ, 目的の置換体 **42a** はわずか 26% しか得られず, シン体のジオール **43** が副生した。続いて **40a** よりも立体的に小さい環状アルコール cyclopentanol (**40b**) と 3-cyclopenten-1-ol (**40c**) を用いて反応を行なうと, 対応するアルコキシ置換体の収率は向上した。

このことから, 反応中間体である π -アリルパラジウム **B** において, ホウ素上の pinacol (**41a**) と第二級アルコールとの立体反発がホウ素アート錯体 **C** の形成を妨



Scheme 8 Preparation of epoxy unsaturated ester **39** and its alkoxy substitutions with secondary alcohols **40a-c**

げ、収率低下を招いていると予想した (図 3)。この想定をもとに、立体反発軽減

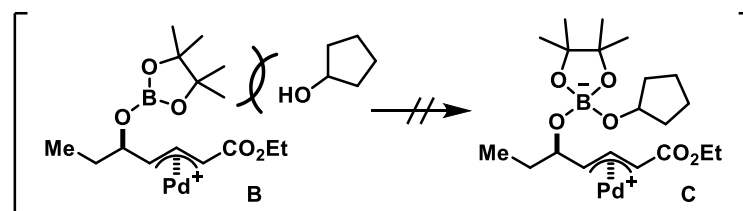
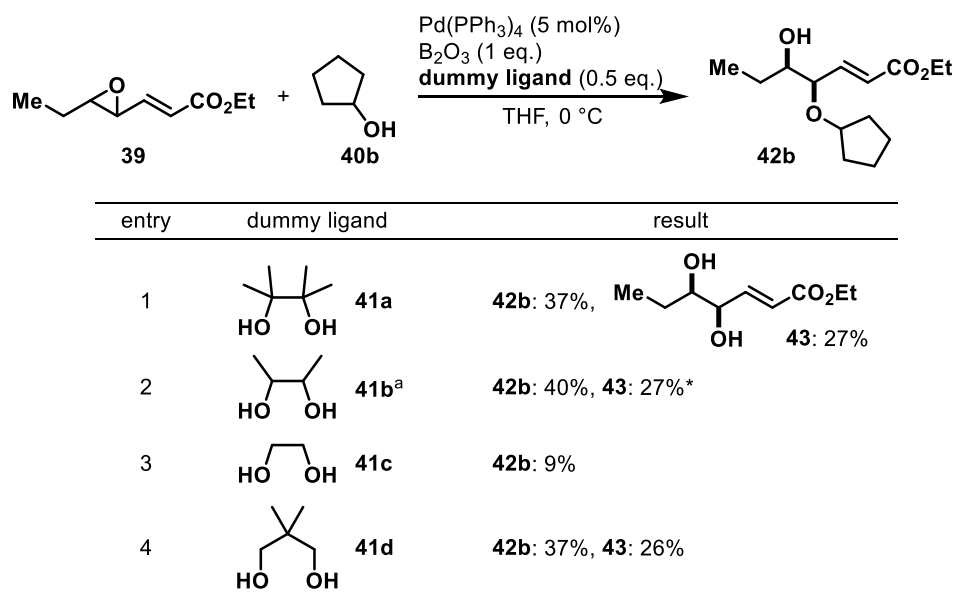


Fig. 3 Plausible steric repulsion between pinacol and secondary alcohol

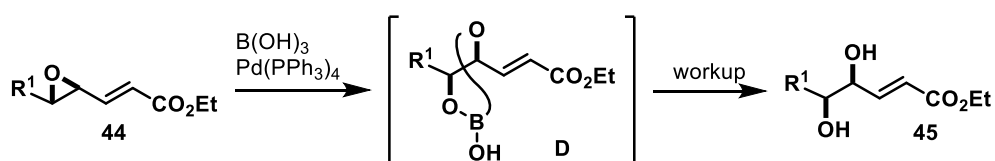
のためダミーリガンドを小さいものに変更して検討したところ、アルコキシ置換体 **42b** の収率が若干向上した (表 1, entry 2)。しかし ethylene glycol (**41c**) を用いると、ダミーリガンド自体が第一級アルコールとして置換するため、目的物の収率は著しく低下した (entry 3)。この結果から 2,3-butanediol (**41b**) を最適なダミーリガンドとしたが、収率は改善の余地があるため、異なる方策を考える必要があった。そこで副生成物のジオール **43** に注目した。

筆者の所属研究室では、エポキシ不飽和エステルに対してパラジウム触媒存在下、ホウ酸を作用させると、立体特異的ヒドロキシ置換反応が進行することを報告している (スキーム 9)¹⁹。筆者の実験系においても、反応系中で発生したホウ酸によ

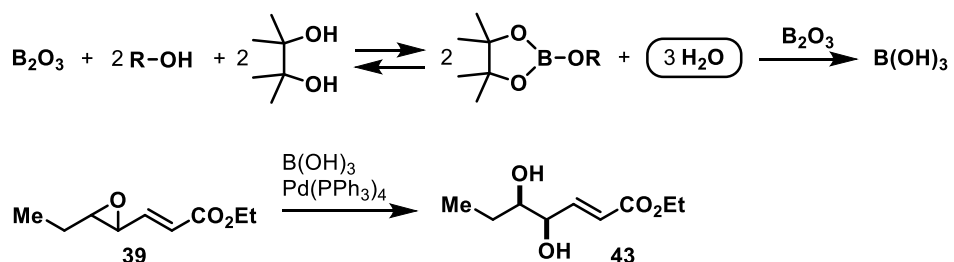
Table 1 Effects of dummy ligands in the alkoxy substitution of 39



^a mixture of stereoisomers, * NMR yield



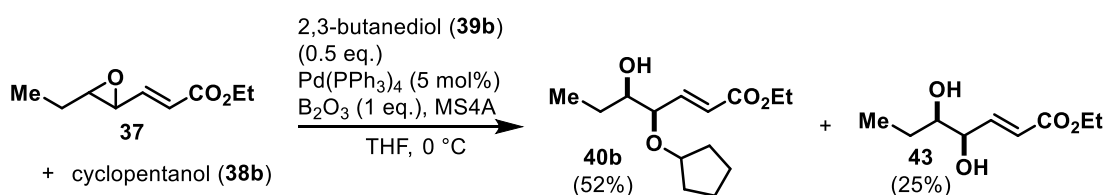
Scheme 9 Hydroxy substitution with B(OH)₃



Scheme 10 Generation of B(OH)₃ in situ and the hydroxy substitution of 39

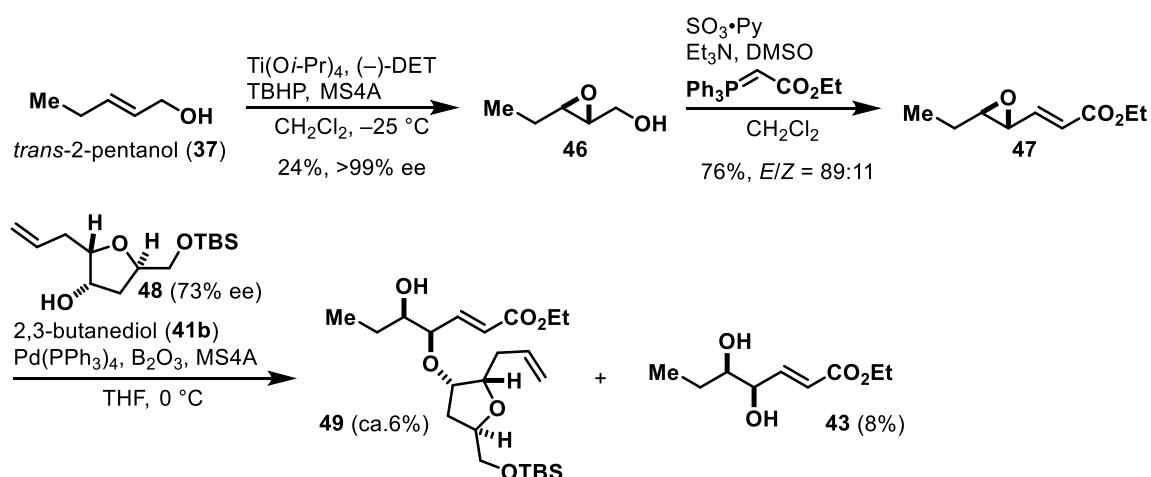
って同様のヒドロキシ置換反応を引き起こし、ジオール **43** が副生しているのではないかと考えた (スキーム 10)。アルコキシ置換反応で使用する酸化ホウ素、第二

級アルコール，および pinacol (**39a**) は，反応溶媒中で混合ホウ酸エステルと水との平衡関係にある。系内で発生した水は，未反応の酸化ホウ素と反応してホウ酸を与え，**39** のヒドロキシ置換反応が起こっていると想定した。以上の考察から，**43** の副生を防ぐためには発生する水を除去すればよい。そこで乾燥剤としてモレキュラーシーブス 4A を添加したところ，cyclopentanol (**40b**) の置換は収率 52% まで向上した (スキーム 11)。



Scheme 11 Alkoxy substitution of **37** in the presence of MS4A

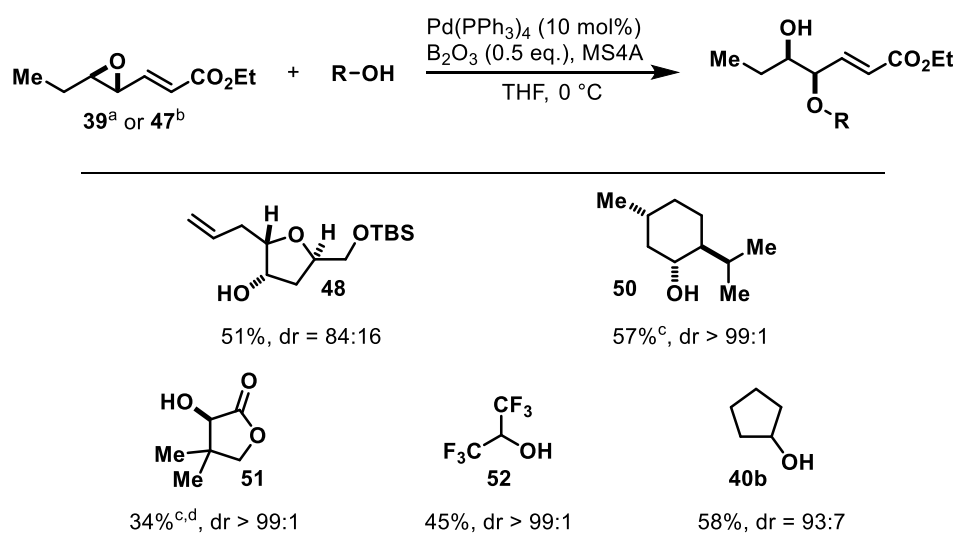
最後に，嵩高い第二級アルコールを用いて更なる条件最適化を行った結果，ダミリガンドの添加が反応の進行を妨げていることを明らかにした。まず *trans*-2-pentanol (**37**) の香月－Sharpless 不斉エポキシ化反応²⁰)によって光学活性エポキシアルコール **46** を合成し，酸化と Wittig 反応のワンポット反応¹⁸)を経て，エポキシ不飽和エステル **47** を得た (スキーム 12)。**47** に対して，別途合成した光学



Scheme 12 Preparation of optically active epoxy unsaturated ester **47** and its alkoxy substitution with **48**

活性な嵩高い第二級アルコール **48**²¹⁾ のアルコキシ置換反応を行なったところ、立体障害のためか目的物 **49** はほとんど得られなかった。表 1 の考察から、ダミーリガンドが置換するため、2,3-butanediol (**41b**) をこれ以上小型化することは難しい。そこでダミーリガンドそれ自体を添加しないことで、立体反発を十分に軽減できるのではないかと期待した。その結果、良好な収率で嵩高い第二級アルコール **48** を置換することに成功した (表 2)。本条件は種々の第二級アルコールに適用可能で

Table 2 The alkoxy substitution under the optimized conditions



^aRacemic substrate **39** was used for alcohols **52** and **40b**. ^bOptically active substrate **47** was used for alcohols **48**, **50**, and **51**. ^cNMR yield. ^d83% ee of **47** was used.

あり、Williamson エーテル合成法の適用が難しい D-(−)-pantolactone (**51**) や、求核性の低い hexafluoro-2-isopropanol (**52**) の置換にも適用できる。またダミーリガンドの除去も不要であり、実験操作や後処理も簡便である。

以上、本章では第二級アルコールを用いたアルコキシ置換反応の条件最適化について検討した。オリジナル条件下では第二級アルコールの置換は低収率に留まっていたが、ダミーリガンドとアルコールとの立体反発、および反応系中で発生する水により反応が阻害されることを突き止めた。更に、ダミーリガンドを使用せず、乾燥剤の存在下で反応を行なうことで嵩高い二級アルコールを良好な収率で置換できることを見出した。

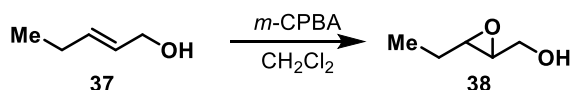
Experimental section

General information

All reactions were carried out in an oven-dried round-bottomed flask with an appropriate number of necks or test tube under an argon atmosphere. All vessels were first evacuated by a rotary pump and then flushed with argon prior to use. Reaction progresses were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.21–0.27 mm E. Merck Silica gel (60F-254) plates. The developed TLC plates were visualized by UV-light (254 nm) irradiation and by phosphomolybdic acid or ceric ammonium molybdate stains. Products were purified by flash column chromatography using Kanto Chemical Co. Silica Gel 60N (particle size 0.040–0.100 mm, neutral) or by preparative TLC on 0.36–0.53 mm E. Merck Silica gel (60F-254). Diethyl ether (Et₂O) and tetrahydrofuran (THF) were distilled from sodium benzophenone ketyl. Anhydrous acetonitrile (MeCN), 1,2-dichloroethane, dichloromethane (CH₂Cl₂), *N,N*-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), ethanol (EtOH), isopropyl alcohol (*i*-PrOH), methanol (MeOH), and toluene were purchased from Kanto Chemical Co. Triethylamine (Et₃N) was distilled from over CaH₂ under argon and stored with NaOH (pellets). Boric oxide (B₂O₃), LiCl, and LiBr were dried by heating the commercially available reagents at 80 °C for 3 h under high vacuum prior to use. All other reagents were obtained from common commercial sources and used without additional purification unless otherwise noted.

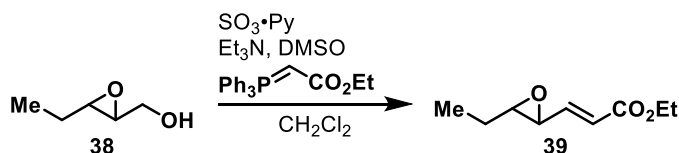
¹H NMR spectral data were recorded on a JEOL ECA-500 spectrometer (500 MHz) in deuterated solvents. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) by reference to the residual solvent signal (δ_{H} 7.26 in CDCl₃), and signals are expressed as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), septet (sep), multiplet (m), and broad (br). Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). ¹³C NMR spectral data were recorded on a JEOL ECA-500 spectrometer (125 MHz) in deuterated solvents by reference to the residual solvent signal (δ_{C} 77.0 in CDCl₃ and δ_{C} 49.0 in CD₃OD). NMR yield was determined by ¹H NMR using pyrazine as an internal standard (δ_{H} 8.64 in CDCl₃). High-resolution mass (HRMS) spectral data were recorded on JEOL JMS-T100GCV or JEOL JMS-SX102A instruments at the GC-MS & NMR Laboratory, Faculty of Agriculture, Hokkaido

University. Infrared (IR) spectral data were recorded on a JASCO FT/IR-4100 spectrophotometer with an ATR unit. Optical rotations were recorded on a JASCO P-2200 digital polarimeter. Melting points were determined on an AS ONE ATM-02 apparatus. Enantiomeric excesses (ee) were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) analysis on a HITACHI ELITE LaChrom system with a HITACHI L-2455 diode array detector.



Racemic epoxy alcohol 38. A solution of commercially available *trans*-2-pentanol (**37**) (1.53 mL, 15.0 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was treated with *m*-CPBA (65% w/w, 3.98 g, 15.0 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2.3 h at room temperature, and then quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (3 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (60 mL). After diluted with Et₂O (60 mL), the mixture was stirred vigorously for 30 min. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (4 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (SiO₂, Et₂O only) afforded epoxy alcohol **38** (1.38 g, 13.6 mmol, 91%) as a colorless oil.

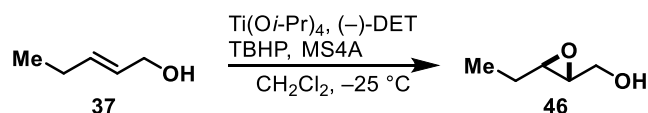
38: R_f 0.22 (hexane/EtOAc = 2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 2.96–2.92 (m, 2H), 1.79–1.67 (br, 1H), 1.66–1.54 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H).



Racemic epoxy unsaturated ester 39. A solution of racemic *trans*-epoxy alcohol **38** (319 mg, 3.2 mmol), DMSO (3.2 mL), and Et₃N (2.6 mL, 18.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled at 0 °C and treated with SO₃·Py (1.5 g, 9.5 mmol) and Ph₃P=CHCO₂Et (1.7 g, 4.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h and then quenched with H₂O (10 mL). The mixture was vigorously stirred at room temperature, and then diluted with Et₂O (90 mL). After the layers were separated, the organic layer was successively washed with H₂O (2 × 20 mL), 5% aqueous KHSO₄ (2 × 20 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (2 × 20 mL), and brine (2 × 20 mL). After dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 5:1) afforded as a 82:18 *E/Z* mixture of racemic epoxy unsaturated ester

39 (383 mg, 2.25 mmol, 71%) as a yellow oil.

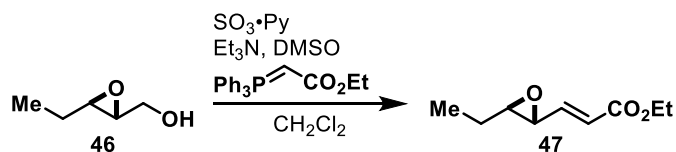
The characterization data of **39** are described in the experimental section of chapter 2.



Optically active epoxy alcohol 46. A mixture of freshly activated MS4A powder (6 g), CH₂Cl₂ (130 mL) and (-)-DET (5.65 mL, 33 mmol) was treated with Ti(O-*i*Pr)₄ (8.85 mL, 30 mmol) at -25 °C. After the reaction mixture was stirred at -25 °C for 1 h, a solution of commercially available *trans*-2-pentanol (**37**) (3.05 mL, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added over 30 min. After the reaction mixture was stirred at -25 °C for 0.5 h, TBHP (4 M in toluene, 11.3 mL, 45 mmol) was added over 35 min. The reaction mixture was stirred at -25 °C for 20 h and quenched with 10% aqueous tartaric acid containing 30% FeSO₄·7H₂O (170 mL) at -20 °C. The mixture was vigorously stirred at room temperature for 1 h, further 10% aqueous tartaric acid (50 mL) was added. After the mixture was stirred for 1 h, the precipitates were filtered off through a pad of Celite and the filter cake was washed CH₂Cl₂. The filtrate was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (280 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure, and treated with 30% aqueous NaOH (70 mL). The mixture was vigorously stirred at 0 °C for 1 h and then extracted with Et₂O (2 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 5:1) afforded optically active epoxy alcohol **46** (0.72 g, 7.11 mmol, 24%, >99% ee) as a colorless oil. Enantiomeric excess of **46** was determined by comparison of the optically rotation with literature data.

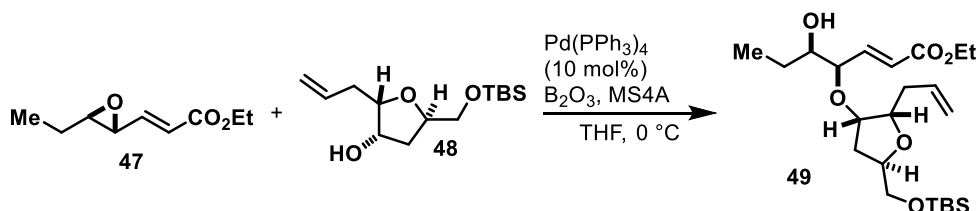
46: [α]_D²⁴ +52.7 (c 1.26, CHCl₃) [lit.(enantiomer of **46**)¹ [α]_D²² -45.6 (c 1.31, CHCl₃)]. The other characterization data of **46** are described in the experimental section of chapter 2.

(1) Mori, K.; Sano, S.; Yokoyama, Y.; Bando, M.; Kido, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1135–1141.



Optically active epoxy unsaturated ester 47. According to the procedure for racemic epoxy unsaturated ester **39**, optically active epoxy alcohol **46** (0.70 g, 6.87 mmol, >99% ee) was converted to a 89:11 *E/Z* mixture of optically active epoxy unsaturated ester **47** (0.89 g, 5.23 mmol, 76%) as a yellow oil.

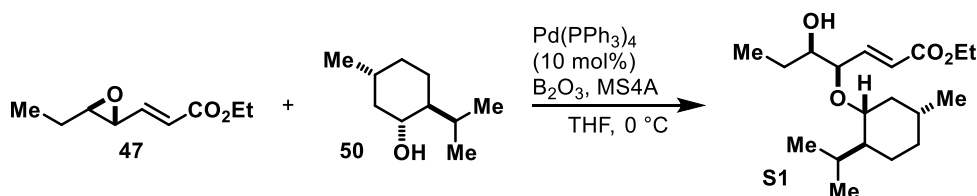
The characterization data of **47** are described in the experimental section of chapter 2.



Branched ether 49. A mixture of alcohol **48** (164 mg, 0.60 mmol, 73% ee), anhydrous B_2O_3 (13.9 mg, 0.20 mmol), and freshly activated MS4A powder (91 mg) in THF (1.2 mL) was stirred at room temperature for 4 h, then **47** (47.7 μL , 0.3 mmol, >99% ee, *E/Z* = 89:11) was added. After the mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19.4 mg, 0.02 mmol) and THF (0.3 mL) was added, and the mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. Further $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.2 mg, 0.01 mmol) was added, and the mixture was stirred for 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was filtered through a pad of silica gel by aid of EtOAc , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/ EtOAc = 11:1) followed by preparative TLC (hexane/ EtOAc = 2.5:1) afforded a 84:16 mixture of branched ether **49** (55.4 mg, 0.13 mmol, 43%) and the diastereomer (10.6 mg, 0.024 mmol, 8%) as a light yellow oil.

49: R_f 0.59 (hexane/ EtOAc = 2:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.91–6.85 (dd, J = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 6.11–6.06 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.91–5.78 (m, 1H), 5.20–5.14 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.13–5.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.25–4.17 (m, 3H), 4.10–4.06 (m, 1H), 4.00–3.96 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 6.0, 4.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 6.0, 3.5 Hz,

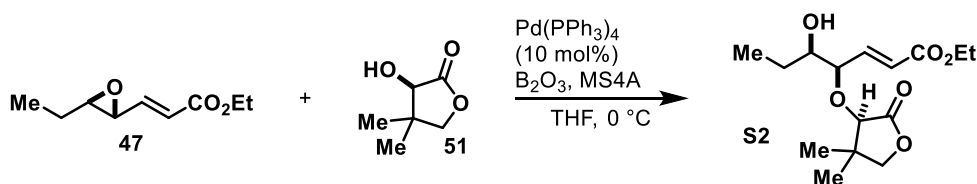
1H), 3.50–3.44 (m, 1H), 2.50–2.45 (m, 2H), 2.01–1.88 (m, 2H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.44–1.35 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).



Branched ether S1. A mixture of alcohol **50** (93.8 mg, 0.60 mmol, >99% ee), anhydrous B_2O_3 (11.5 mg, 0.17 mmol), and freshly activated MS4A powder (91 mg) in THF (1.2 mL) was stirred at room temperature for 6 h, then **47** (47.7 μ L, 0.30 mmol, >99% ee, $E/Z = 89:11$) was added. After the mixture was cooled to 0 °C, $Pd(PPh_3)_4$ (16.7 mg, 0.014 mmol) and THF (0.3 mL) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 5 h. Additional $Pd(PPh_3)_4$ (11.4 mg, 0.010 mmol) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 13 h. Further $Pd(PPh_3)_4$ (16.4 mg, 0.014 mmol) was added, and stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. The resulting mixture was filtered through a pad of silica gel by aid of EtOAc, and concentrated *in vacuo*. The residue was further filtered through a silica gel column (SiO_2 , hexane/EtOAc = 18:1) to give the crude branched ether **S1** (57% NMR yield).

Analytically pure branched ether **S1** was obtained as a colorless oil by purification of the above crude mixture by preparative TLC.

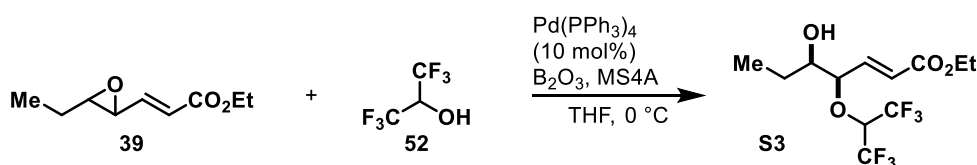
S1: R_f 0.69 (hexane/EtOAc = 2:1); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (dd, $J = 15.8, 8.9$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.26–4.16 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.43 (td, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.07 (td, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.64 (brs, 1H, OH), 2.21 (dddd, $J = 13.8, 6.9, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.65–1.60 (m, 2H), 1.51 (dq, $J = 14.9, 7.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.41–1.34 (m, 1H), 1.32–1.26 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.23–1.17 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.94–0.84 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85–0.75 (m, 2H), 0.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).



Branched ether S2. A mixture of D-(–)-pantolactone (**51**) (78.3 mg, 0.60 mmol, >99% ee), anhydrous B₂O₃ (10.9 mg, 0.14 mmol), and freshly activated MS4A powder (95 mg) in THF (1.5 mL) was stirred at room temperature for 8 h, then **47** (42.4 μL, 0.30 mmol, 83% ee, *E/Z* = 91:9) was added. After the mixture was cooled to 0 °C, Pd(PPh₃)₄ (34.7 mg, 0.03 mmol) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The resulting mixture was filtered through a pad of silica gel by aid of EtOAc, and concentrated *in vacuo*. The residue was further filtered through a silica gel column (SiO₂, hexane/EtOAc = 5:1) to give the crude branched ether **S2** (34% NMR yield) as a yellow oil.

Analytically pure branched ether **S2** was obtained by purification of the above crude mixture by preparative TLC (hexane/EtOAc = 1:1).

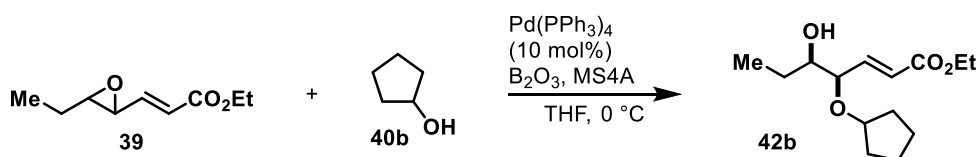
S2: R_f 0.13 (hexane/EtOAc = 2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 9.8, 6.3, 3.5, 1H), 1.57 (dq, *J* = 7.5, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 1.43 (ddq, *J* = 15.1, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).



Branched ether S3. A mixture of hexafluoro-2-isopropanol (**52**) (63.2 μL, 0.60 mmol), anhydrous B₂O₃ (9.4 mg, 0.14 mmol), and freshly activated MS4A powder (93 mg) in THF (1.5 mL) was stirred at room temperature for 4 h, then **39** (46.0 μL, 0.30 mmol, *E/Z* = 89:11) was added. After the mixture was cooled to 0 °C, Pd(PPh₃)₄ (34.7 mg, 0.03 mmol) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 5 h. The resulting mixture was filtered through a pad of silica gel by aid of EtOAc, and concentrated *in vacuo*. The residue was

purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 12:1) afforded branched ether **S3** (46.1 mg, 0.14 mmol, 45%) as a colorless oil.

S3: R_f 0.46 (hexane/EtOAc = 2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (dd, *J* = 16.0, 8.6 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.22–4.17 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.66–3.62 (m, 1H), 2.20 (brs, 1H, OH), 1.61–1.53 (m, 1H), 1.44 (dq, *J* = 16.6, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).



Branched ether 42b. A mixture of cyclopentanol (**40b**) (54.4 μL, 0.60 mmol), anhydrous B₂O₃ (10.3 mg, 0.15 mmol), and freshly activated MS4A powder (92 mg) in THF (1.0 mL) was stirred at room temperature for 4 h, then **39** (44.8 μL, 0.30 mmol, *E/Z* = 93:7) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 45 min. After the mixture was cooled to 0 °C, Pd(PPh₃)₄ (17.1 mg, 0.015 mmol) and THF (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 17 h. Additional Pd(PPh₃)₄ (10.0 mg, 0.009 mmol) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 3 h. Further Pd(PPh₃)₄ (6.3 mg, 0.005 mmol) was added, and stirred at 0 °C for 1 h. The resulting mixture was filtered through a pad of silica gel by aid of EtOAc, and concentrated *in vacuo*. The residue was further filtered through a silica gel column (SiO₂, hexane/EtOAc = 9:1) afforded a 93:7 mixture of branched ether **42b** (41.2 mg, 0.16 mmol, 54%) and the diastereomer (3.1 mg, 0.01 mmol, 4%).

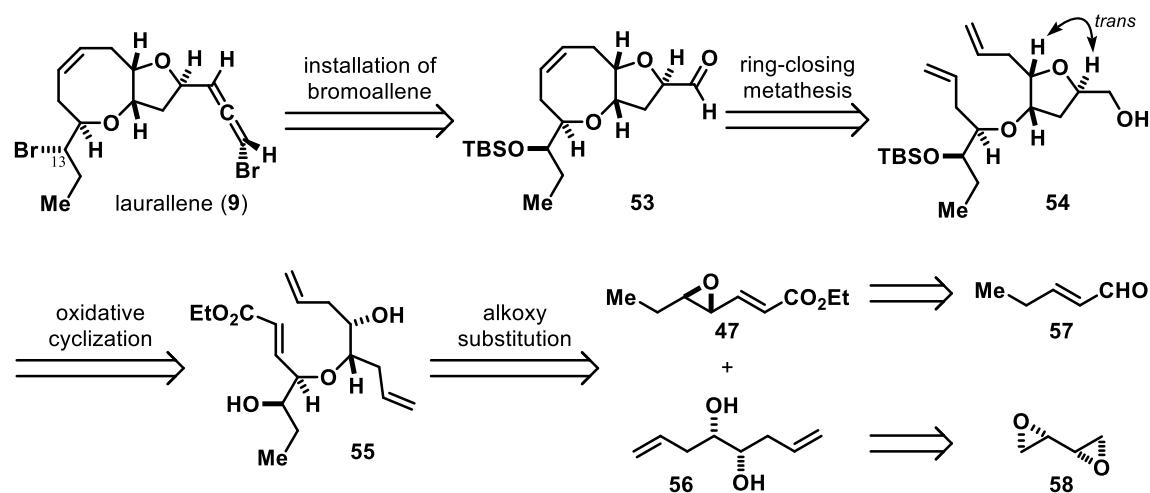
42b: R_f 0.52 (hexane/EtOAc = 2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (dd, *J* = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.21 (qd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 2H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.78–1.63 (m, 6H), 1.58–1.49 (m, 3H containing OH), 1.41 (dq, *J* = 14.7, 7.3, 7.3 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

第二章

Laurallene の不斉全合成 I : 分岐エーテルの合成

第二章, 第三章では, C₁₅ アセトゲニン類化合物 laurallene (**9**) の不斉全合成について述べる。本章では, 第一章で最適化した第二級アルコールのアルコキシ置換反応を利用した, **9** の分岐エーテル部位構築について記述する。

スキーム 13 に laurallene (**9**) の逆合成解析を示す。まず, 反応性の高い C13 位

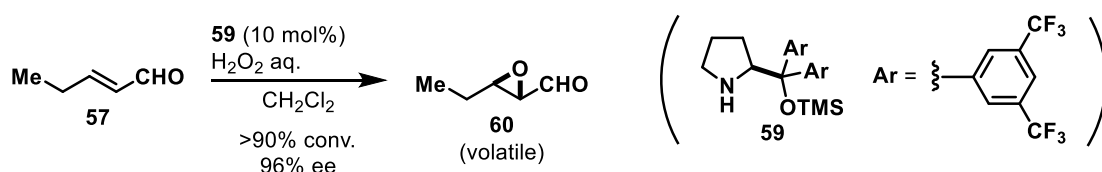


Scheme 13 Retrosynthetic analysis of laurallene (**9**)

の臭素とブロモアレン部位は, 合成終盤に二環性アルデヒド **53** から順に導入することとした。**53** の 8 員環エーテルは, ジエン **54** の閉環メタセシス反応によって合成する。更に **54** の 2,5-トランス置換 THF 環は, 向山らによるコバルト触媒を用いた酸化的エーテル環化反応²²⁾によって立体選択的に構築できると考えた。THF 環構築に必須の分岐エーテル **55** は, 第一章で最適化したアルコキシ置換反応の条件を用いて, 光学活性エポキシ不飽和エステル **47** と光学活性 C₂ 対称ジオール **56** から合成する計画である。なお, 対称ジオールを用いることで, 未反応水酸基の保護が不要となり工程の短縮化が期待される。エポキシエステル **47** は, 市販の *trans*-2-pentenal (**57**) に対する不斉エポキシ化反応を経て得られるものとし, ジオ

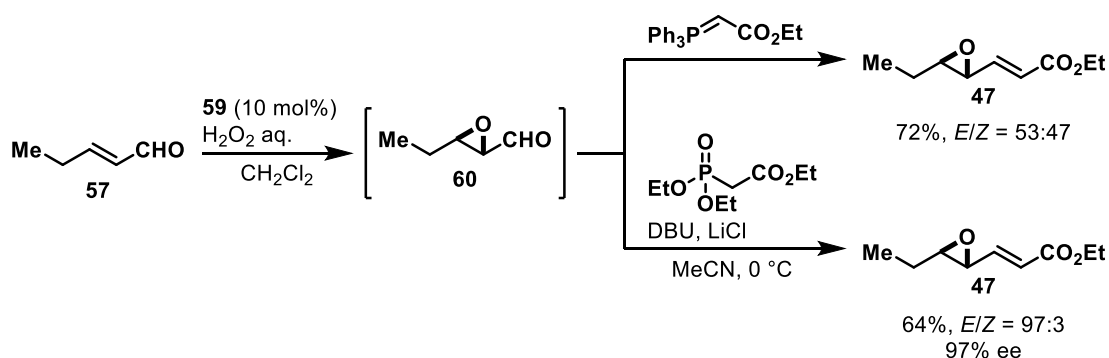
ール **56** は市販の(*S,S*)-ジエポキシド **58** から導く。

始めに、アルコキシ置換反応の原料となる光学活性エポキシエステル **47** の合成を検討した。**47** は、第一章において *trans*-2-pentanol (**37**) から香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応を経て合成しているが、高揮発性の中間体を経るため、**37** から 2 工程で 18% しか得られず、改善の必要があった (第一章, スキーム 12)。そこで Jørgensen らが報告している不斉エポキシ化反応に着目した (スキーム 14)²³⁾。彼



Scheme 14 Asymmetric epoxidation by Jørgensen group

らは、不飽和アルデヒド **57** に対して、キラルなピロリジン触媒 **59** 存在下、過酸化水素を作用させることで不斉エポキシ化が進行し、光学活性なエポキシアルデヒド **60** を高収率かつ高エナンチオ選択性で合成している。**60** は揮発性かつシリカゲルに不安定な化合物のため、粗生成物を対応するアルコールへ還元後単離している。筆者は **58** の不斉エポキシ化完結後にワンポットで Wittig 反応を行なうことで、目的のエポキシ不飽和エステル **47** へと実質 1 工程で導けるのではないかと考えた。実際にワンポット反応を行なった結果、目的物 **47** を 72% の高収率で得られたものの、幾何選択性がほとんど発現しなかった (スキーム 15)。一方、Wittig 反応の代

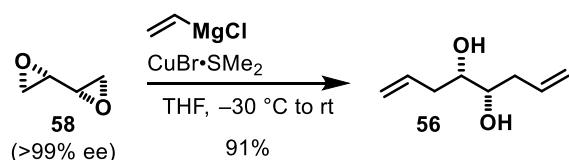


Scheme 15 One-pot synthesis of optically active epoxy ester **47**

わりに、正宗-Roush 条件²⁴⁾の Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いてワンポット

反応を行なったところ、収率 64%、 $E/Z = 97:3$ 、97% ee の高い幾何選択性かつエナンチオ選択性で **47** を得ることができた。なお、本反応は 50 mmol 以上の大スケールにも適用可能である。

続いて、 C_2 対称ジオール **56** を合成した (スキーム 16)。市販の(*S,S*)-ジエポキシ

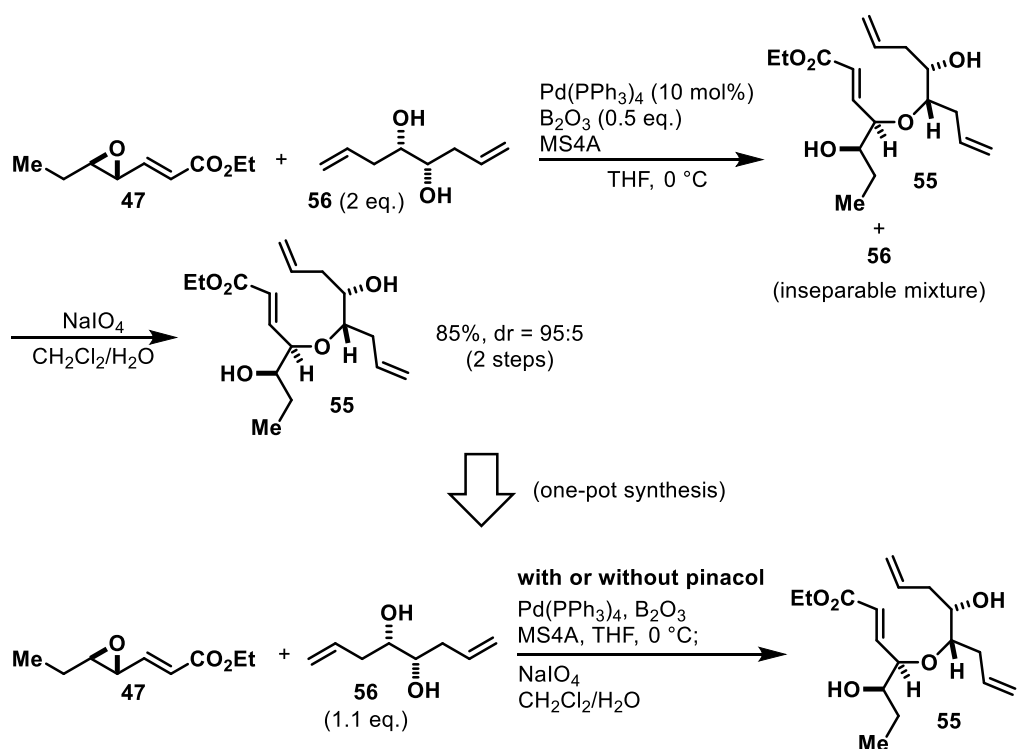


Scheme 16 Synthesis of optically active diol **56**

シド **58**²⁵⁾に対して、臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体存在下、ビニルグリニャール試薬を作用させることで、位置選択的なエポキシド開環反応が進行し、ジオール **56** を 91% の収率で得た²⁶⁾。

キラルな両セグメント **47** と **56** が合成できたので、これらのアルコキシ置換反応を行なった (スキーム 17)。第一章で最適化した条件を適用したところ、高収率で目的のアルコキシ置換体 **55** を与えた。しかし過剰に用いた *vic*-ジオール **56** が目的物 **55** と分離できなかった。そこで混合物を、水-ジクロロメタン溶媒中、過ヨウ素酸ナトリウムで処理したところ、ジオール **56** の酸化開裂反応が進行し、アルコキシ置換体 **55** を 2 工程 85% ($dr = 95:5$) の収率で得た。一方で、過剰に用いた C_2 対称ジオール **56** を回収できず、1 工程余計に費やしてしまうため非効率的であった。そこで酸化開裂をワンポット反応で行い、更にジオール **56** を 1.1 当量まで減らした結果、収率に変化はなかったが、ジアステレオ比が低下した (entry 1)。そこでオリジナルの条件と同様に pinacol (**39a**) を添加したところ、ジアステレオマーの副生を抑えることができた (entry 2)。また反応を 15 mmol までスケールアップしても問題なく進行した (entry 3)。

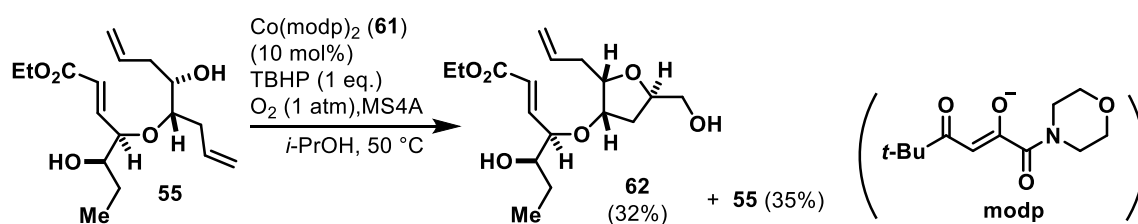
次に分岐エーテル **55** の環化反応について検討した。**55** に対して、向山らの報告したコバルト触媒 **61** を用いる酸化的エーテル環化反応の条件²²⁾を適用したところ、目的の THF 環化体 **62** は 32% しか得られず、コバルト錯体の除去も困難であった (スキーム 18)。Pagenkopf らは本反応について、反応性および反応系からの分離に優れた第二世代コバルト触媒 **63** を報告している²⁷⁾。そこで触媒 **63** を用いて **55** の酸



entry	condition	result
1	no pinacol	55 : 83%, dr = 87:11:2 (0.2–0.5 mmol scales)
2	pinacol (0.5 eq.)	55 : 81%, dr > 99:1

3	pinacol (0.5 eq.)	55 : 75%, dr = 96:4 (15 mmol scale)

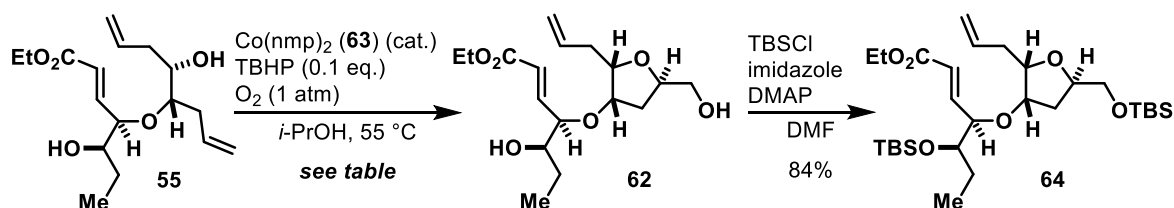
Scheme 17 Alkoxy substitution of optically active fragments 47 and 56



Scheme 18 Oxidative cyclization of 55 with Co(modp)_2

化的エーテル環化反応を行なうと、単一の立体化学で環化体 **62** が 48% 生成した (表 3, entry 1)。反応中にコバルト触媒の失活が示唆されたため、触媒量を増やし、2 回に分けて加えたところ、収率は 58% まで向上した (entry 2)。反応直前に活性化

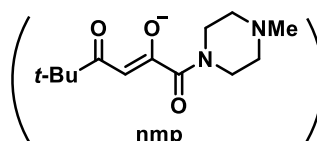
Table 3 Optimization of oxidative cyclization of **55** with $\text{Co}(\text{nmp})_2$



entry	63	reaction time	results
1	10 mol%	17 h	62 : 48%, 55 : 13%
2	20 mol%	17 h	62 : 58%, 55 : 0%
3	10 mol% ^a	17 h	62 : 52%, 55 : 28%
4	20 mol% ^a	7 h	62 : 48%, 55 : trace

^a $\text{Co}(\text{nmp})_2$ (**63**) was pre-activated by TBHP. See ref. 28.

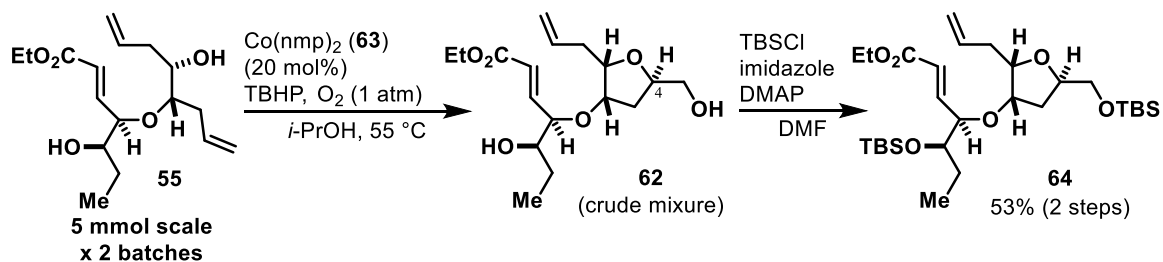
* All attempts were carried out on 0.05 mmol scale.



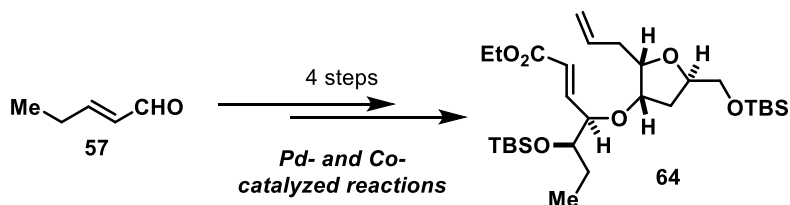
させたコバルト触媒 **63**²⁸⁾を用いると、収率は52%まで向上し、原料回収率も向上した (entry 3)。なお、回収した原料を再び環化反応の条件に付したところ、コバルト残渣の影響のためか反応は進行しなかった。そこで entry 4 では、全ての原料を消費させるため活性化コバルト触媒 **63** の量を増やしたが、目的物の収率は低下した。以上の結果より、原料は回収されないものの環化体 **62** の収率が一番良いため、entry 2 を最適条件として用いることとした。なお、環化体はコバルト残渣存在下シリカゲルカラムクロマトグラフィー中に少量分解する傾向が見られたため、精製は手早く行う必要がある。続いて **62** の2つの水酸基を TBS 基で保護することによって、*bis*-TBS エーテル **64** を84%の収率で合成した。

次に、本環化反応を 10 mmol 規模までスケールアップしたところ、原料 **56** から *bis*-TBS エーテル **64** まで2工程、53%の収率で得られた (スキーム 19)。なお、規模拡大による攪拌効率の低下を防ぐため、環化反応は 5 mmol 規模の反応を2箇所で行い、環化体 **62** を粗生物のまま次の反応に用いた。新たに形成された C4 位の立体化学は、**62** の NOE 相関によって確認した²⁹⁾。

以上、本章では市販の *trans*-2-pentenal (**57**) から出発し、5つの連続不斉中心を有する分岐エーテル **64** をわずか4工程で合成した (スキーム 20)。光学活性なエポキシ不飽和エステル **47** と C_2 対称ジオール **56** のアルコキシ置換反応が、複数の



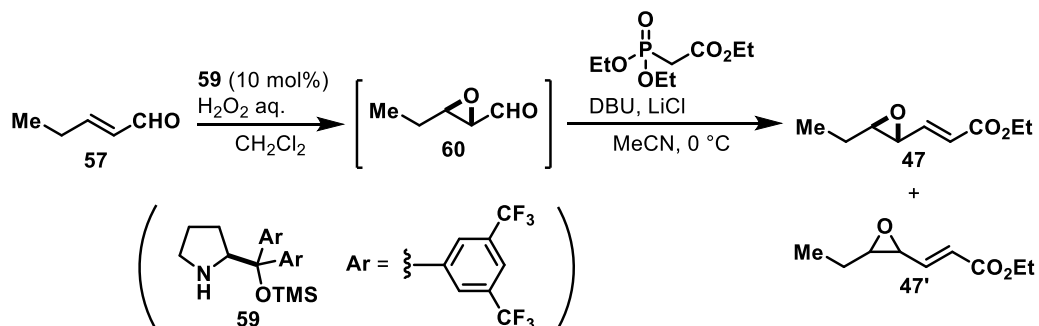
Scheme 19 Conversion of 55 into TBS-ether 64 on a 10 mmol scale



Scheme 20 Summary of chapter 2

不斉中心を有する分岐エーテル構造の迅速な構築に重要な役割を果たしている。また、**47** の合成と、アルコキシ置換反応による **55** の合成でワンポット反応³⁰⁾を導入することにより、更なる工程数の短縮を実現した。

Experimental section



Optically active epoxy unsaturated ester 47: Freshly purified *trans*-2-pentenal (**57**) (2.83 mL, 27.6 mmol) was dissolved in a solution of diarylprolinol silyl ether **59** (97% purity, 1.70 g, 2.76 mmol) in CH₂Cl₂ (77 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. Aqueous H₂O₂ (30%, 5.10 mL, 49.7 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred at room temperature for 22 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and a solution of anhydrous LiCl (2.11 g, 49.7 mmol), ethyl diethylphosphonoacetate (10.0 mL, 50.0 mmol), and DBU (6.20 mL, 41.5 mmol) in MeCN (276 mL) was added over 25 min via cannula. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 35 min, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (80 mL). After the layers were separated, H₂O (50 mL) was added into the aqueous layer to dissolve white precipitate generated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (120 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 30:1 to 20:1) to afford a 97:3 mixture of epoxy unsaturated ester **47** (3.01 g, 17.7 mmol, 64%, 97% ee) and *cis*-epoxy ester **47'** (0.09 g, 0.53 mmol, 2%) containing **59** (0.13 g, 0.20 mmol) as a yellow oil.

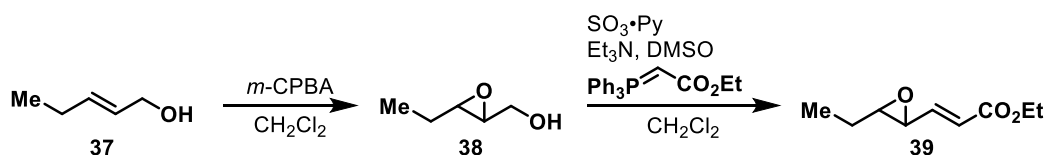
Analytically pure unsaturated ester **47** was obtained as a colorless oil by purification of the above mixture by preparative TLC (SiO₂, developed twice by hexane/EtOAc = 5:1).

47: R_f = 0.37 (hexane/EtOAc = 5:1); [α]_D²⁵ +1.32 (c 0.62, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 2.88 (td, *J* = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 1.68–1.63 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 144.8, 123.5,

62.4, 60.6, 56.0, 25.0, 14.2, 9.7; IR (ATR) ν 2974, 2973, 2878, 1717, 1656, 1465, 1446, 1368, 1301, 1266, 1254, 1233, 1185, 1141, 1043, 977, 886, 852 cm^{-1} ; HRMS (FI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 170.0943, found: 170.0950.

Purification of trans-2-pentenal (57)

Commercially available *trans*-2-pentenal (**57**) (25 mL, yellow oil) was dissolved in Et_2O (150 mL) and the solution was washed successively with 10% aqueous NaHCO_3 (2×20 mL) and H_2O (20 mL). After the organic layer was dried over MgSO_4 , most of Et_2O was removed by evaporation. The residual mixture was purified by distillation to afford pure **57** as a colorless oil (21 mL, bp 125–128 $^\circ\text{C}$).



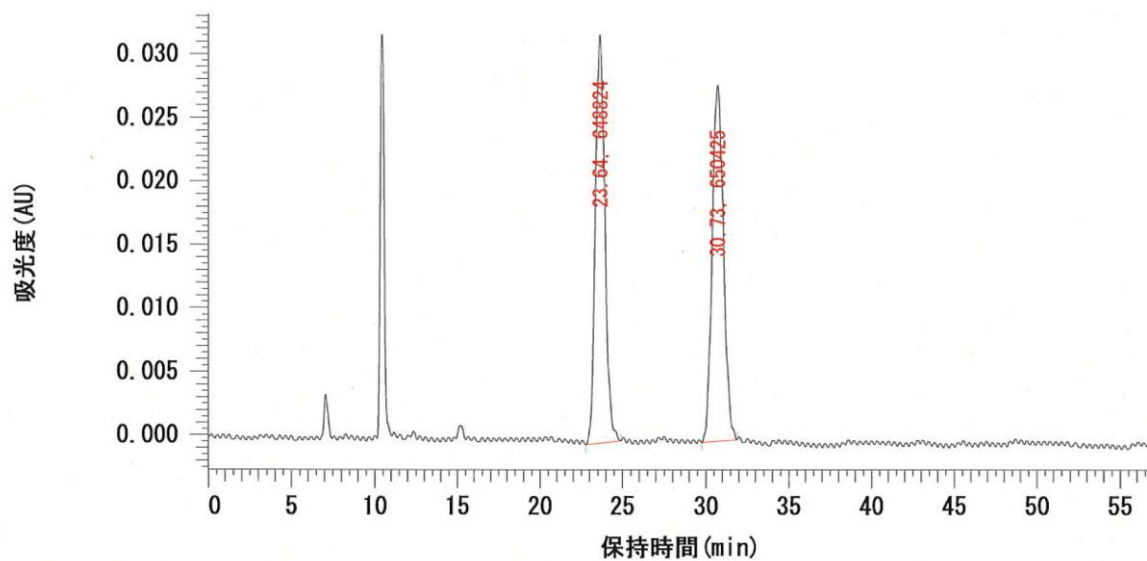
Racemic epoxy unsaturated ester 39: *m*-CPBA (70% purity, 247 mg, 1.0 mmol) was added to a solution of *trans*-2-pentenol (**37**) (95% purity, 0.11 mL, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.3 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.0 mL), and the resulting mixture was stirred vigorously for 10 min. After the layers were separated, the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (1.0 mL), and dried through a pad of MgSO_4 by aid of dry CH_2Cl_2 (2.7 mL). To the resulting filtrate (i.e., a solution of **38** in ca. 6.0 mL of CH_2Cl_2) were added DMSO (1.0 mL) and Et_3N (0.52 mL, 1.5 mmol). After the mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (470 mg, 3.0 mmol) and (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (531 mg, 1.5 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 40 min, and then the resulting pale orange mixture was quenched by H_2O (2.0 mL). The mixture was stirred vigorously for 10 min. After the layers were separated, the organic layer was washed successively with 5% aqueous KHSO_4 (2.0 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (2.0 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/ EtOAc = 30:1) to **39** (79.1 mg, 0.47 mmol, 47% for

2 steps) as a colorless oil.

Determination of the enantiomeric purity of 47

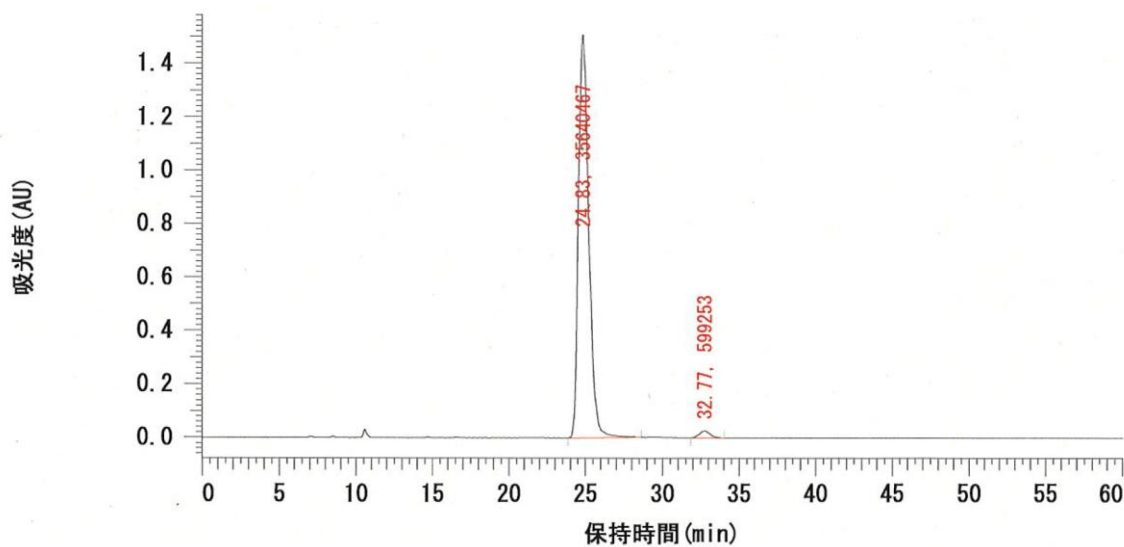
Enantiomeric excess of **47** was determined by HPLC analysis with a chiral column (Chiralcel[®] OD-H, hexane/*i*-PrOH = 99.5:0.5, 0.5 mL/min; 220 nm), t_R (major) = 24.8 min, t_R (minor) = 32.8 min. Copies of HPLC spectra are shown in the next page.

Racemic epoxy unsaturated ester 39

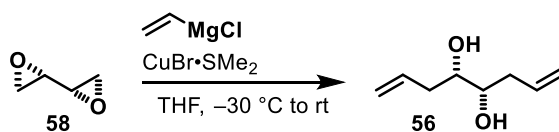


NO	RT	面積	面積%
1	23.64	648824	49.938
2	30.73	650425	50.062
		1299249	100.000

Optically active epoxy unsaturated ester 47



NO	RT	面積	面積%
1	24.83	35640467	98.346
2	32.77	599253	1.654
		36239720	100.000



Diol 56: This diol was prepared according to the Koert's procedure.² CuBr·SMe₂ (237 mg, 1.15 mmol) was added to a THF solution of vinylmagnesium chloride (1.07 M, 150 mL, 160 mmol) at -40 °C. The mixture was warmed to -30 °C and stirred at this temperature for 25 min. To the resulting dark brown mixture was added dropwise a solution of (*S,S*)-diepoxybutane (**58**)³ (97% purity, 4.90 g, 55.2 mmol) in THF (80 mL) over 20 min via cannula at -30 °C. After addition of further CuBr·SMe₂ (236 mg, 1.15 mmol), the reaction mixture was warmed to -20 °C and stirred at this temperature for 40 min. Further CuBr·SMe₂ (249 mg, 1.21 mmol) was added at -20 °C, the resulting mixture was stirred at 0 °C for 35 min, and then at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with a 9:1 mixture of saturated aqueous NH₄Cl and 37% aqueous NH₃ (100 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 1 h. The biphasic mixture was diluted with EtOAc (100 mL), H₂O (20 mL), and 37% aqueous NH₃ (50 mL), and stirred vigorously for 30 min. After the layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 10:1 to 1:1) to afford diol **56** (7.14 g, 50.2 mmol, 91%) as a white solid.

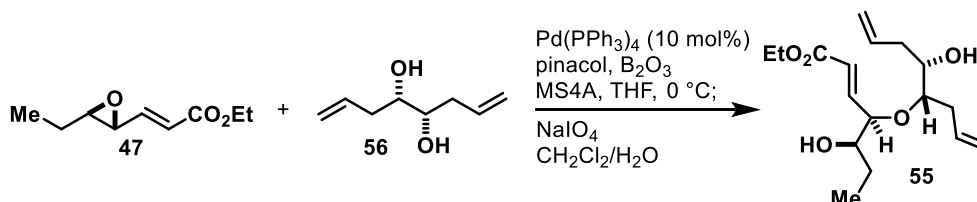
56: mp 47–48 °C [lit.⁴ 42.0–44.0 °C]; *R_f* = 0.38 (hexane/EtOAc = 1:1); [α]_D²⁶ -41.3 (c 1.01, EtOH) [lit.(enantiomer of **11**)⁵ [α]_D²² +42.4 (c 0.83, EtOH)]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.90–5.82 (m, 2H), 5.19–5.14 (m, 4H), 3.58–3.52 (m, 2H), 2.40–2.33 (m, 2H), 2.30–2.24 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, OH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.4, 118.1, 72.7, 38.2; IR (ATR) ν 3276, 3079, 2937, 2912, 2892, 1642, 1455, 1442, 1094, 1038, 992, 948, 909, 682 cm⁻¹; HRMS (FI) calcd for C₈H₁₅O₂ [M+H]⁺: 143.1072, found: 143.1075.

(2) Koert, U.; Stein, M.; Wagner, H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1170–1180.

(3) (a) Robbins, M. A.; Devine, P. N.; Oh, T, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 101. (b) Vanhessche, K. P. M.; Wang, Z.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3469–3472.

(4) Wang, J.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3703–3706.

(5) Fujioka, H.; Matsunaga, N.; Kitagawa, H.; Nagatomi, Y.; Kondo, M.; Kita, Y. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 2117–2120.

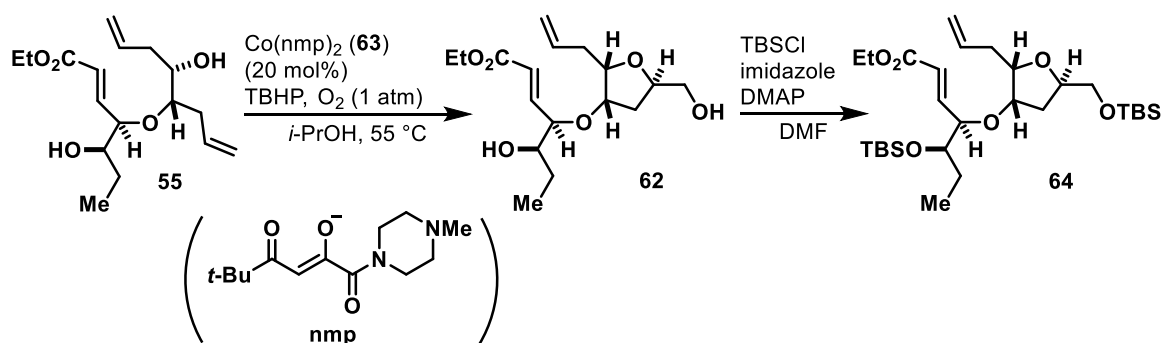


Branched ether 55: A 97:3 mixture of epoxy unsaturated ester **47** (97% ee) and *cis*-epoxy ester **47'** (2.67 g, 15.0 mmol) in THF (75 mL) were added freshly activated MS4A powder (4.50 g), pinacol (0.887 g, 7.50 mmol), diol **56** (2.35 g, 16.5 mmol), and anhydrous B₂O₃ (0.525 g, 7.54 mmol). After stirred at room temperature for 3 h, the white suspension was cooled to 0 °C, and Pd(PPh₃)₄ (1.74 g, 1.51 mmol) was added. The resulting orange suspension was stirred at 0 °C for 25 min, then H₂O (38 mL) and NaIO₄ (6.42 g, 30.0 mmol) were added. The mixture was stirred vigorously at room temperature for 45 min, and filtered through a pad of silica gel (SiO₂, 15 g) by aid of EtOAc (350 mL). After the layers were separated, the organic layer was washed with H₂O (3 × 50 mL), then the combined aqueous layers were extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 10:1 to 9:1) to afford a 96:4 mixture of branched ether **55** (3.49 g, 11.2 mmol, 75%) and the diastereomer (0.14 g, 0.45 mmol, 3%) as an orange oil.

Analytically pure branched ether **55** was obtained as a colorless oil by purification of the above mixture by preparative TLC (SiO₂, hexane/EtOAc = 1:1).

55: R_f = 0.44 (hexane/EtOAc = 1:1); [α]_D²³ +5.4 (c 0.74, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.88–5.74 (m, 2H), 5.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.42–3.39 (m, 2H containing OH), 2.73 (brs, 1H, OH), 2.39–2.33 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.54–1.50 (m, 1H), 1.36 (ddq, *J* = 14.9, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* =

6.9 Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 145.2, 134.1, 133.7, 123.6, 118.4, 117.8, 84.4, 82.8, 75.5, 72.6, 60.6, 37.5, 36.2, 25.5, 14.2, 9.6; IR (ATR) ν 3394, 3077, 2979, 2935, 2906, 2878, 1718, 1655, 1642, 1368, 1277, 1228, 1174, 1071, 1038, 979, 914 cm^{-1} ; HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.2015, found: 313.2012.



Bis-TBS ether 64: Branched ether **55** (1.61 g, 5.0 mmol) was dissolved in *i*-PrOH (50 mL), then $\text{Co}(\text{nmp})_2$ (**63**) (0.28 g, 0.5 mmol)⁶ and nonane solution of TBHP (5.5 M, 91 μL , 0.5 mmol) were added to the solution. After the reaction flask was purged with O_2 , the mixture was warmed to 55 $^\circ\text{C}$ and stirred at this temperature for 5 h under O_2 atmosphere (1 atm, balloon). Further $\text{Co}(\text{nmp})_2$ (0.28 g, 0.5 mmol) was added to the reaction mixture, and stirred at the same temperature for 10.3 h under O_2 atmosphere. The resulting dark green solution was cooled to room temperature, and the reaction flask was purged with argon. After addition of iodomethane (0.62 mL, 10.0 mmol), the mixture was stirred at room temperature for 16.3 h. A second batch of **55** (1.61 g, 5.0 mmol) was processed identically and simultaneously. The resulting brown mixtures were combined and concentrated in *vacuo*. The residue was dissolved in H_2O (150 mL) and CH_2Cl_2 (150 mL), and then the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4×150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and concentrated in *vacuo*. Due to its instability, the crude cyclic ether **62** was immediately used for the next step without purification.

The above crude cyclic ether **62** (ca. 10.0 mmol), imidazole (6.89 g, 100.0 mmol), and DMAP (0.31 g, 2.5 mmol) were dissolved in DMF (50 mL), and to the solution was added

TBSCl (7.54 g, 50.0 mmol) at 0 °C. After stirred at room temperature for 10 h, the resulting mixture was cooled to 0 °C. After addition of EtOH (2.92 mL), the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) at 0 °C. The aqueous layer was saturated with NaCl (solid) and then extracted with EtOAc (6 × 80 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 50:1) to afford bis-TBS ether **64** (2.97 g, 5.33 mmol, 53% for 2 steps) as a colorless oil.

64: R_f = 0.29 (hexane/EtOAc = 10:1); [α]_D²⁵ +58.5 (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (dd, *J* = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 6.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.27–4.16 (m, 3H), 4.02 (brs, 1H), 3.95–3.92 (m, 2H), 3.67 (dd, *J* = 10.6, 3.7 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 2.46–2.37 (m, 2H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.56 (dq, *J* = 15.0, 7.3, 2.9 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25–1.17 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 146.2, 135.3, 122.0, 116.5, 81.8, 80.5, 79.9, 77.6, 74.1, 65.5, 60.3, 34.1, 33.8, 25.9, 25.8, 24.9, 18.3, 18.0, 14.2, 10.5, –4.4, –4.6, –5.3, –5.4; IR (ATR) ν 2955, 2929, 2896, 2857, 1721, 1472, 1463, 1297, 1254, 1173, 1107, 1074, 1049, 1005, 987, 834, 774 cm⁻¹; HRMS (FD) calcd for C₂₉H₅₇O₆Si₂ [M+H]⁺: 557.3694, found: 557.3681.

Analytically pure cyclic ether **62** was obtained as a colorless oil by purification of the above crude cyclization product by preparative TLC (SiO₂, EtOAc only).

62: R_f = 0.41 (EtOAc only); [α]_D²⁵ +0.84 (c 0.85, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 16.0, 1.1 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 4.24–4.17 (m, 2H), 4.10–4.09 (m, 1H), 3.99 (td, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.49–3.44 (m, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.38–2.02 (br, 2H, OH), 1.98 (ddd, *J* = 13.5, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.7, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.55 (dq, *J* = 14.9, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 1.42–1.33 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 145.6, 135.0, 123.9, 117.1, 82.5, 81.7, 80.7, 77.5, 75.0, 64.6, 60.7, 34.3, 33.7, 25.4, 14.2, 9.9; IR (ATR) ν 3423, 2962,

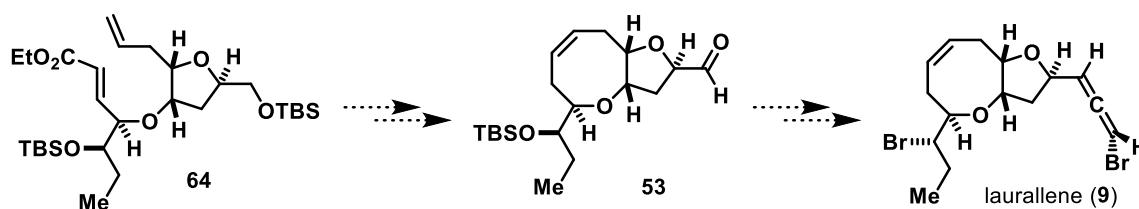
2925, 2876, 1715, 1656, 1463, 1441, 1368, 1298, 1275, 1175, 1099, 1037, 979, 915 cm^{-1} ;
HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1964, found: 329.1948.

(6) Palmer, C.; Morra, N. A.; Stevens, A. C.; Bajtos, B.; Machin, B. P.; Pagenkopf, B. L.
Org. Lett. **2009**, *11*, 5614–5617.

第三章

Laurallene の不斉全合成 II

本章では、第二章で合成した分岐エーテル **64** から laurallene (**9**) への変換について述べる。残された課題は、8員環エーテルの構築およびキラルなブロモアレン側鎖の導入である (スキーム 21)。



Scheme 20 Synthetic plan toward laurallene (**9**) from branched ether **64**

まず、8,5-縮環エーテル構造の構築を行った (スキーム 21)。Bis-TBS エーテル **64** を DIBAL-H で還元すると、対応する第一級アリルアルコール **65** が 93% の収率で得られた。続いて Movassaghi らが報告した還元的シグマトロピー転位反応³¹⁾により、アリルアルコール **65** を末端オレフィン **66** へと変換した。本反応では、まず光延条件により *N*-イソプロピリデン-*N'*-アリアルヒドラジン試薬 (IPNBSh) が置換される (中間体 E)。続けてトリフルオロエタノール水溶液を加え攪拌することにより、系内でジアゼン **F** が調製され、続く分子内シグマトロピー転位によって末端オレフィン **66** が得られる。なお、途中の酸性水溶液処理によって第一級 TBS 基のみ選択的に除去された。シリル基の除去は後に必要な工程であったため、この副反応は laurallene (**9**) の合成に有利に働いた。また、藤原らの報告を参考に、基質の二重結合の還元を防ぐためスカベンジャーとして、過剰量の 1-hexene を加えた³²⁾。

続いてジエン **66** の閉環メタセシス反応について検討した (表 4)。まず Grubbs 2nd 触媒および Hoveyda-Grubbs 2nd 触媒で反応を行なったところ、目的の環化体 **67** がそれぞれ 60%、67% の収率で得られた。Entry 3 で Nolan 型のルテニウム触媒

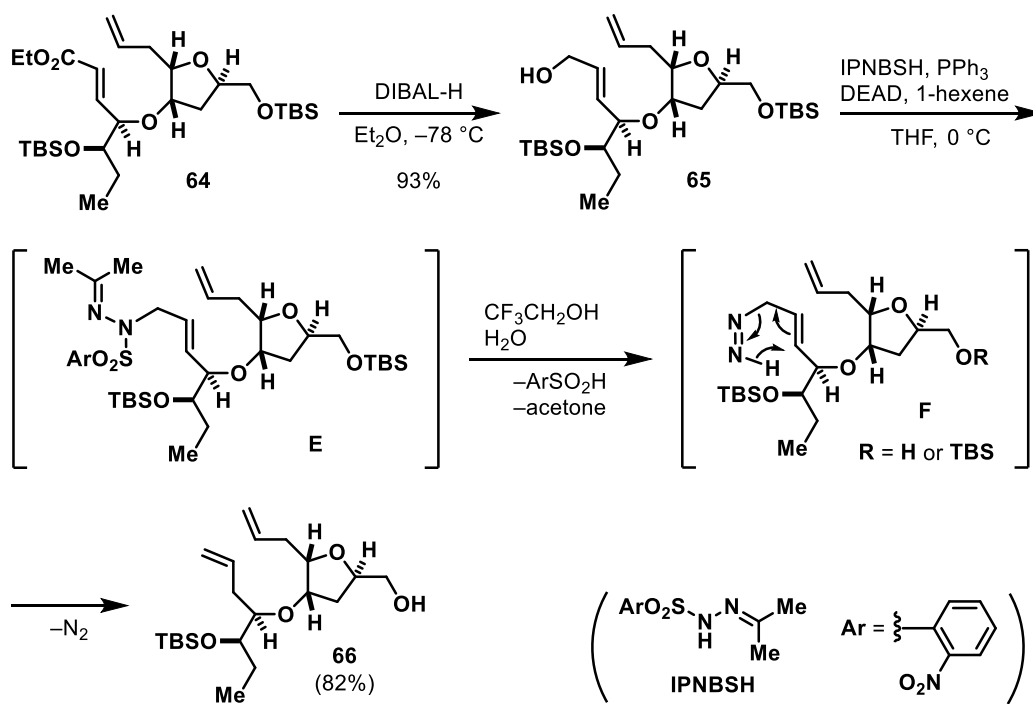
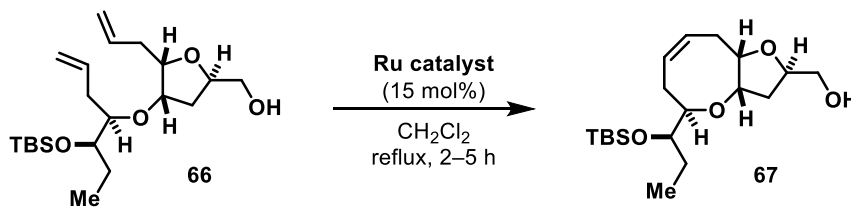
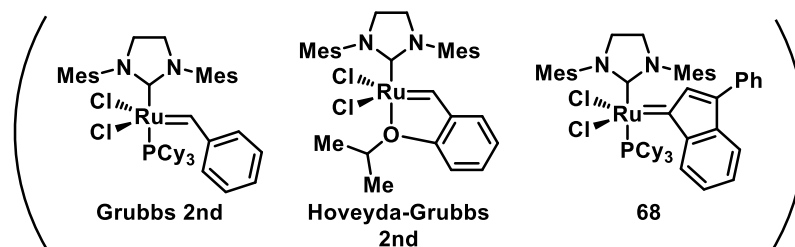


Table 4 Ring-closing metathesis of 66



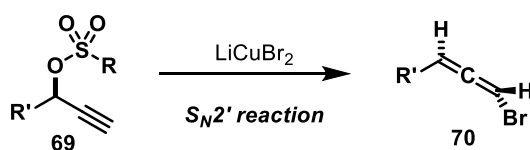
entry	Ru catalyst	result (67)
1	Grubbs 2nd	60%
2	Hoveyda-Grubbs 2nd	67%
3	68	73%
4	68^a	96%

^aReaction time was extended to 20 h.



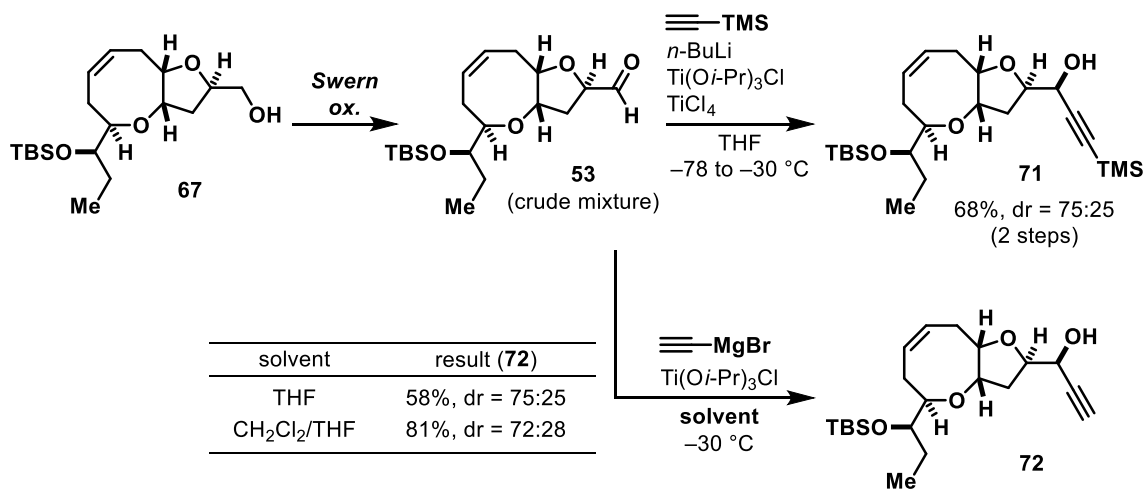
68 を用いると更に収率が向上したため、反応時間を 20 時間まで延ばしたところ、96%の高収率で 8,5-縮環エーテル **67** を得ることに成功した (entry 4)。

次の合成課題は、ブロモアレン部位の構築である。ブロモアレン構築の最も信頼性の高い方法は、スルホン酸エステル **69** に対するブロモクプラート (LiCuBr₂) のアンチ-S_N2'反応である (スキーム 22)¹⁵。Laurallene (**9**) の合成にも本手法を用いることにし、必要となるスルホン酸エステルの合成を行なった。



Scheme 22 General strategy for preparation of bromoallene

まず第一級アルコール **67** の Swern 酸化反応によってアルデヒド **53** を得た (スキーム 23)。**53** は容易に水和物を形成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによ

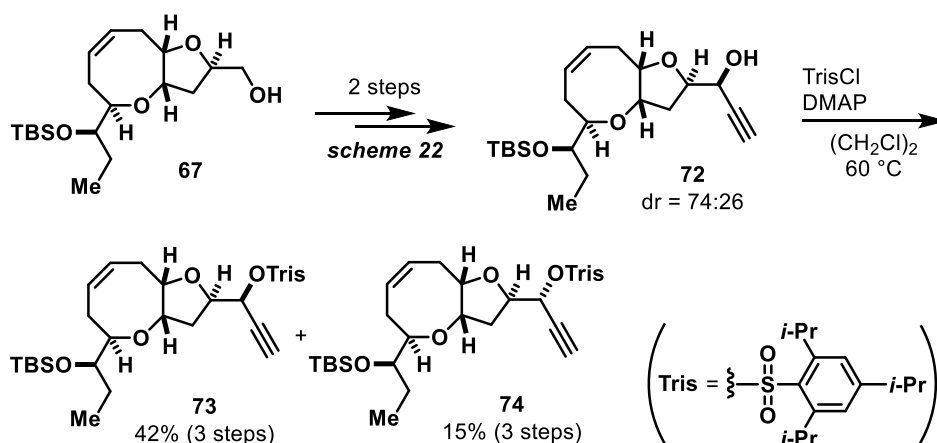


Scheme 23 Optimization of propargyl alcohol synthesis

る精製が困難であったため、非水条件の後処理³³⁾を行い、粗生成物を直ちに次の反応へ用いた。Overman らの報告³⁴⁾を参考に、TMS アセチレンから調製した嵩高いアルキニルチタン試薬をアルデヒド **53** に付加させたところ、2 工程 68%、dr = 75:25 の立体選択性でプロパルギルアルコール **71** を合成した。TMS アセチレンの

付加は高立体選択的に進行するものの、末端の TMS 基の除去が必要であり非効率である。そこでエチニルグリニャール試薬の付加を検討した。THF 中ではアセチリドの溶解性が悪いためか、収率と立体選択性は不十分であった。そこで溶解性向上のため CH₂Cl₂ との混合溶媒を試したところ、収率が 81% に向上した。合成した **72** は粗生成物の時点で高純度であり、そのまま次の反応へ用いた。エチニル基を高収率かつ立体選択的に付加させることができたため、従来法の TMS アセチレンの付加と比べて 1 工程短縮できた。

アセチリド付加の条件を見出したので、スルホン酸エステルを合成した (スキーム 24)。最適化した条件で合成した **72** は、ジアステレオマーの分離が困難だった

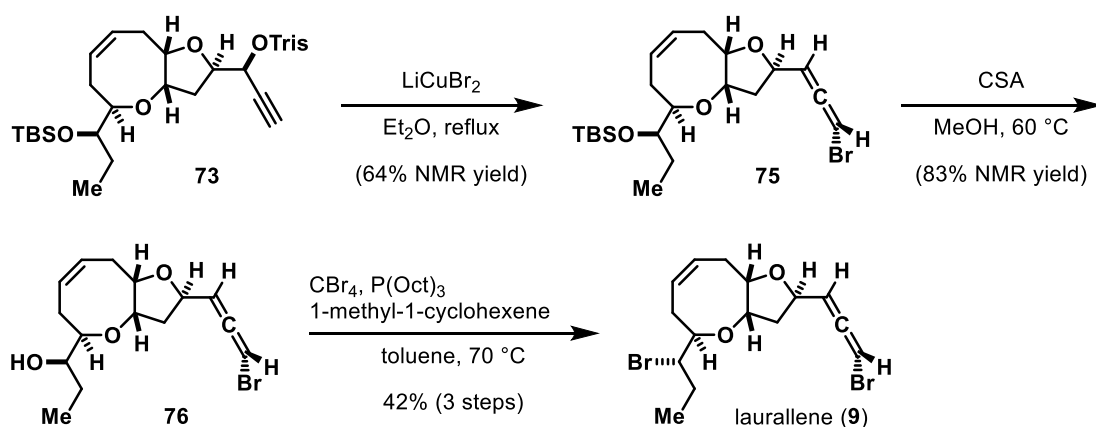


Scheme 24 Synthesis of propargyl sulfonate ester **73**

ため、混合物のまま嵩高いスルホン酸エステルへと変換した。この段階で両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取 PTLC によって分離した。そして望む異性体 **73** を 3 工程 42% の収率、**73** の C3 位エピマー体 **74** を 3 工程 15% の収率で得た。

スルホン酸エステル **73** を手に入れたので、ブロモアレン化を経て laurallene (**9**) への変換を行った (スキーム 25)。73 に対して、エーテル中³⁵⁾、臭化リチウムと臭化銅 (I) から調製したブロモクプラート (LiCuBr₂) を作用させると、アンチ-S_N2' 反応が進行し、ブロモアレン **75** が生成した。続いて第二級 TBS 基をメタノール中、カンファースルホン酸処理により除去した。最後に、第二級水酸基の立体反転を伴う臭素への置換を行った³⁶⁾。1-methyl-1-cyclohexene 存在下³⁷⁾、基質を四

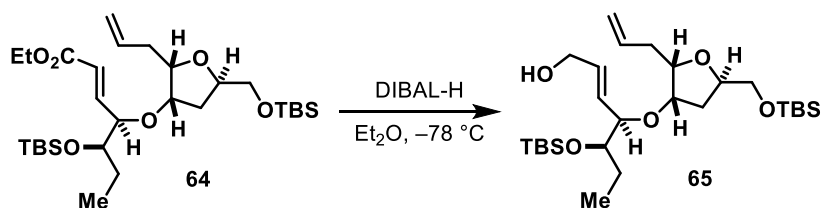
臭化炭素およびトリオクチルホスフィンで処理することにより、反応は円滑に進行し、最終化合物 **9** を 3 工程、42% の収率で合成した。得られた laurallene は、比旋光度および、 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR の各スペクトルデータが天然のものと一致した。



Scheme 25 Completion of the total synthesis of laurallene (**9**)

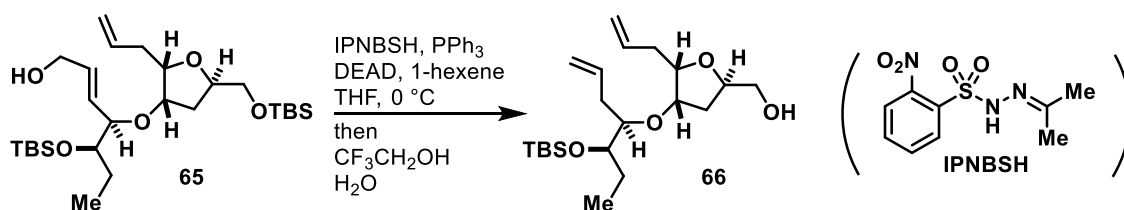
以上、筆者は市販の *trans*-2-pentenal (**57**) から最長直線経路 13 工程、総収率 3.3% (平均収率 77%) で laurallene (**9**) の不斉全合成を達成した。合成序盤のアルコキシ置換反応により 4 つの不斉点導入後、コバルト触媒を用いた酸化的エーテル環化反応と閉環メタセシス反応を経て 8,5-縮環エーテル構造を効率的に合成した。また、保護基の使用を抑え、ワンポット反応を利用する合成戦略をとることで、全体の工程数を短縮することができた。アルコキシ置換反応の原料となるエポキシ不飽和エステルや第二級アルコールは光学活性なものが入手容易なため、筆者のアプローチは、分岐エーテル部位を有する様々な C_{15} アセトゲニン類化合物に対して有効である。

Experimental section



Allyl alcohol 65: A hexane solution of DIBAL-H (1.02 M, 20.5 mL, 20.9 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of bis-TBS ether **64** (2.91 g, 5.22 mmol) in Et₂O (17.4 mL) over 5 min, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The resulting mixture was quenched by slow addition of EtOAc (15 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and stirred at the same temperature for 15 min. A mixture of saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and saturated aqueous Rochelle salt (15 mL) was added, and the biphasic mixture was stirred vigorously at room temperature for 1.5 h. After the layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O ($3 \times 40\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 15:1 to 6:1) to afford allyl alcohol **65** (2.49 g, 4.83 mmol, 93%) as a colorless oil.

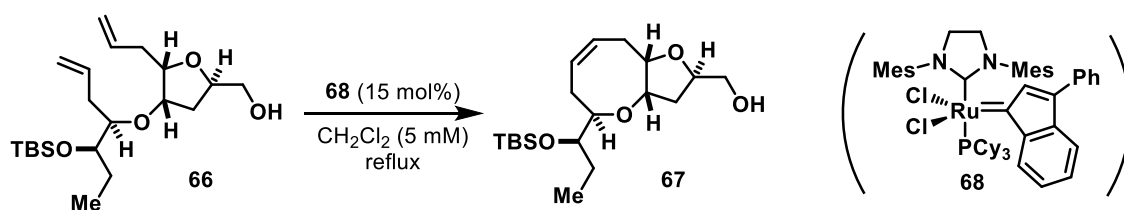
65: $R_f = 0.57$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{29} +36.0$ (c 0.89, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.91–5.80 (m, 2H), 5.75 (dd, $J = 16.0, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J = 17.2\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 1H), 4.23–4.20 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H), 4.01 (brs, 1H), 3.92 (td, $J = 6.3, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (t, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.9, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.63–3.61 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.9, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 2.41 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 1.99 (dd, $J = 13.2, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.91 (ddd, $J = 12.9, 8.0, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 1.59 (dq, $J = 14.3, 7.2, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 1.31 (t, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H, OH), 1.28–1.22 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (m, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 131.4, 129.2, 116.4, 81.8, 81.5, 79.1, 77.5, 74.6, 65.6, 63.3, 34.6, 33.8, 25.92, 25.86, 24.6, 18.3, 18.1, 10.5, $-4.3, -4.6, -5.3, -5.4$; IR (ATR) ν 3441, 2954, 2928, 2885, 2856, 1471, 1463, 1254, 1103, 1062, 1004, 833, 773 cm^{-1} ; HRMS (FD) calcd for C₂₇H₅₅O₅Si₂ [M+H]⁺: 515.3588, found: 515.3585.



Terminal diene 66: Allyl alcohol **65** (1.61 g, 3.00 mmol) was dissolved in THF (75 mL), then Ph₃P (1.73 g, 6.60 mmol) and 1-hexene (10.1 mL, 90.0 mmol) were added at room temperature. Immediately after addition of IPNBSh⁷ (1.54 g, 5.99 mmol), DEAD (2.2 M toluene solution, 2.73 mL, 6.00 mmol) was added dropwise over 5 min at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 15 min, a 1:1 mixture of H₂O and CF₃CH₂OH (75 mL) was added at 0 °C. The resulting biphasic mixture was stirred at room temperature for 20 h under argon atmosphere. After diluted with H₂O (50 mL) and Et₂O (50 mL), the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 10:1 to 3:1) to afford terminal diene **66** (0.95 g, 2.47 mmol, 82%) as a colorless crystal.

66: mp 47–48 °C; R_f = 0.37 (hexane/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁶ +64.8 (c 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.88–5.77 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.25–4.24 (m, 1H), 3.98 (brs, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.74–3.72 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.47 (dt, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.45–2.35 (m, 3H), 2.08–1.98 (m, 3H containing OH), 1.77 (ddd, *J* = 12.9, 9.2, 3.4 Hz, 1H), 1.65–1.58 (m, 1H), 1.31 (ddq, *J* = 15.1, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 137.9, 136.5, 117.1, 116.9, 83.1, 82.1, 79.7, 79.3, 74.6, 65.4, 35.0, 34.7, 34.3, 26.3, 24.7, 18.9, 11.7, –4.2, –4.3; IR (ATR) ν 3443, 3077, 2955, 2929, 2896, 2857, 1642, 1472, 1463, 1437, 1384, 1361, 1255, 1104, 1053, 1005, 912, 866, 834, 773, 664 cm⁻¹; HRMS (FD) calcd for C₂₁H₄₁O₄Si [M+H]⁺: 385.2774, found: 385.2765.

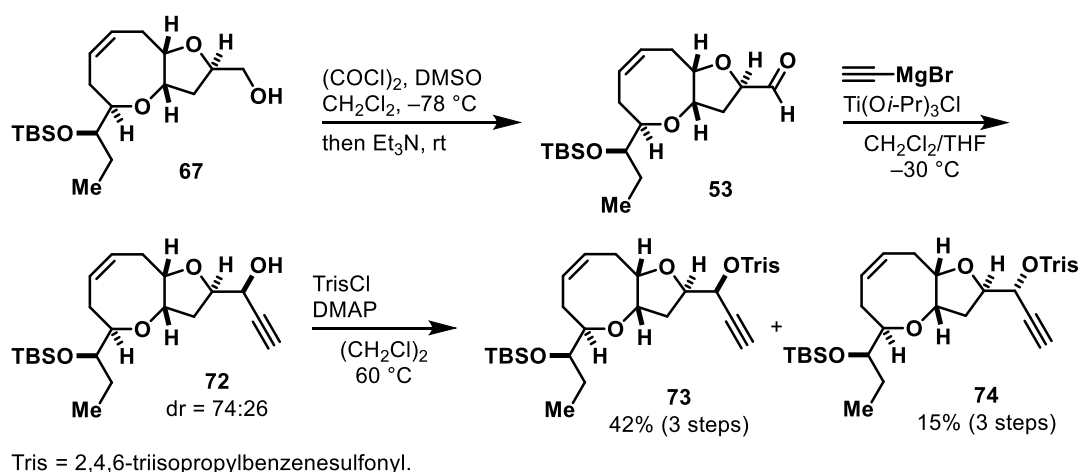
(7) Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838–1841.



Oxocene 67: Terminal diene **66** (0.77 g, 2.00 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (400 mL), then ruthenium catalyst **68** (0.19 g, 0.20 mmol) was added. After the mixture was refluxed for 6 h, further catalyst **68** (0.10 g, 0.10 mmol) was added, and the reaction mixture was refluxed for 14 h. To the mixture was added DMSO (1.07 mL, 15.0 mmol),⁸ and the resulting mixture was stirred at room temperature for 14 h under air. The mixture was concentrated in *vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 5:1 to 3:1) to afford oxocene **67** (0.68 g, 1.92 mmol, 96%) as a brown oil.

67: $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} -3.12$ (c 0.79, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.76–5.69 (m, 2H), 4.85–4.84 (m, 1H), 4.30–4.29 (m, 1H), 4.16–4.14 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.66–3.63 (m, 1H), 3.56 (brs, 1H), 3.47–3.42 (m, 1H), 2.61 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.09–2.05 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.87 (brs, 1H, OH), 1.71 (ddq, $J = 14.3, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.50 (ddq, $J = 13.8, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 0.92 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 129.7, 128.2, 83.6, 78.7, 78.6, 78.5, 76.6, 65.7, 36.2, 30.7, 30.2, 27.6, 26.4, 18.9, 10.5, –4.1, –4.5; IR (ATR) ν 3446, 2953, 2928, 2895, 2883, 2856, 1462, 1254, 1143, 1076, 1058, 1004, 834, 774 cm⁻¹; HRMS (FD) calcd for C₁₉H₃₇O₄Si [M+H]⁺: 357.2461, found: 357.2445.

(8) Ahn, Y. M.; Yang, K.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411–1413.



Trisylate 73: To a solution of oxalyl chloride (210 μL , 2.45 mmol) in CH_2Cl_2 (21.4 mL) was slowly added DMSO (215 μL , 3.00 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred at this temperature for 30 min, a solution of oxocene **67** (428 mg, 1.20 mmol) in CH_2Cl_2 (5.3 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1.5 h. Et_3N (670 μL , 4.81 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, then the mixture was warmed to room temperature and stirred at this temperature for 20 min. The mixture was diluted with dry Et_2O (40 mL, dried with MgSO_4 before use), and stirred vigorously for 1 min. The resulting white suspension was quickly filtered through a pad of Celite by aid of dry Et_2O , and concentrated in *vacuo*. The crude aldehyde **53** was immediately used for the next step without purification.

To a solution of $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_3\text{Cl}$ (1.0 M in hexane, 3.60 mL, 3.60 mmol) in CH_2Cl_2 (5.7 mL) was added dropwise over 5 min ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 9.60 mL, 4.80 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was warmed to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred at this temperature for 1 h. A solution of the crude aldehyde **53** (ca. 1.20 mmol) in CH_2Cl_2 (16.9 mL) was transferred into the acetylide mixture at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ via cannula, and the resulting brown solution was stirred at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ for 45 min. After warmed to room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (60 mL). To the biphasic mixture was added CH_2Cl_2 (40 mL), and the mixture was filtered through a pad of Celite by aid of CH_2Cl_2 (120 mL). After the layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated in *vacuo* to give the crude propargyl alcohols **72** as a diastereomeric mixture (dr = 74:26 at the C3

position). This crude mixture was used for the next step without purification.

To a solution of the crude propargyl alcohols **72** (ca. 1.20 mmol) in (CH₂Cl)₂ (24 mL) were added DMAP (0.56 g, 4.58 mmol) and TrisCl (97% purity, 1.12 g, 3.59 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h, then cooled to room temperature. After the resulting mixture was diluted with H₂O (30 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL), the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/CH₂Cl₂ = 1.5:1 to 0:1) and then by preparative TLC (SiO₂, developed twice by CH₂Cl₂) to afford trisylate **73** (322.9 mg, 0.499 mmol, 42 % for 3 steps) and its C3-epimer **74** (119.7 mg, 0.185 mmol, 15% for 3 steps) both as colorless syrups.

73: R_f = 0.46 (hexane/EtOAc = 5:1) or R_f = 0.26 (CH₂Cl₂/Et₂O = 100:1); [α]_D²⁶ +3.84 (c 0.81, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 2H), 5.75–5.65 (m, 2H), 5.20–5.19 (m, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.44 (td, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 4.14 (sep, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.05–4.03 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 6.3, 3.5 Hz, 1H), 2.90 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.55–2.49 (m, 2H), 2.31–2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.18–2.10 (m, 3H), 1.67 (ddq, *J* = 14.4, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 1.47 (ddq, *J* = 14.1, 7.1, 7.1 Hz, 1H), 1.28–1.23 (m, 18H), 0.91 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 150.6, 130.8, 129.2, 126.8, 123.5, 84.2, 77.9, 77.2, 77.1, 77.03, 75.0, 71.5, 35.3, 34.2, 29.7, 29.1, 28.6, 26.4, 25.9, 24.7, 24.6, 23.6, 18.0, 10.1, –4.3, –4.7; IR (ATR) ν 2957, 2929, 2858, 1600, 1463, 1379, 1349, 1254, 1178, 1073, 936, 906, 834, 754, 667, 562 cm⁻¹; HRMS (FD) calcd for C₃₆H₅₈O₆SSi [M]⁺: 646.3723, found: 646.3741.

74: R_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 5:1) or R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/Et₂O = 100:1); [α]_D²⁴ –11.1 (c 0.87, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 2H), 5.76–5.65 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.41 (td, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (sep, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.06–4.04 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.57–3.54 (m, 1H), 2.90 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.58–2.48 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.14–2.09 (m, 2H), 1.67 (ddq, *J* = 14.3, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 1.48 (ddq, *J* = 13.9, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 1.27–1.24 (m, 18H), 0.91 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 150.7, 130.5, 129.2, 126.8, 123.6, 83.5, 77.2, 77.1, 76.7, 75.0, 71.1, 35.6, 34.2, 29.7, 29.1,

28.7, 26.5, 25.9, 24.7, 24.6, 23.6, 18.0, 10.2, -4.3, -4.7 (one ^{13}C peak was undetected due to overlapping with other peaks); IR (ATR) ν 3310, 2957, 2929, 2858, 1734, 1600, 1566, 1463, 1426, 1379, 1350, 1257, 1178, 1074, 938, 834, 803, 754, 666, 565 cm^{-1} ; HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 647.3802, found: 647.3804.

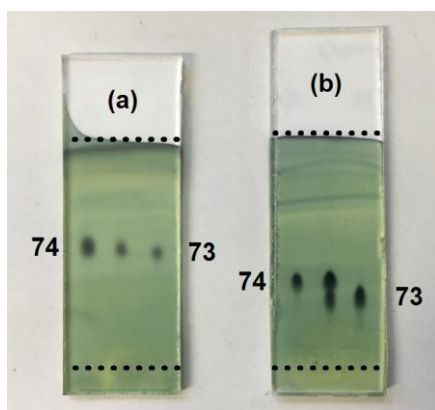
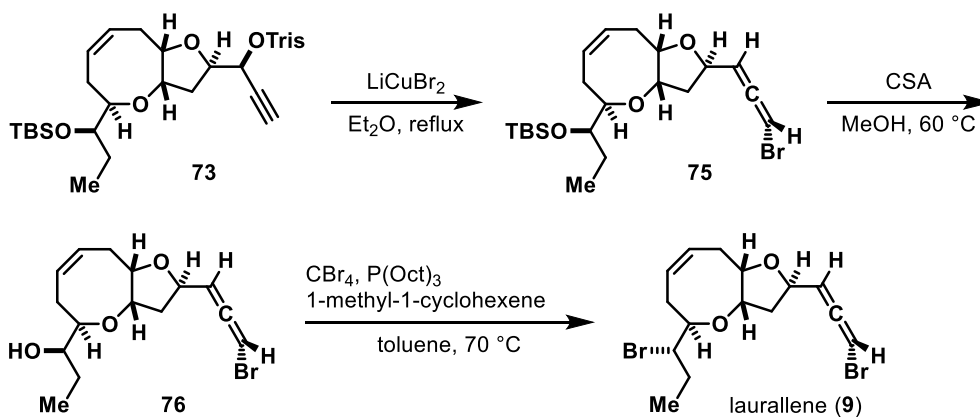


Figure S1. Developed TLC of trisylate **73** and the C3-epimer **74**. (a) developed by hexane/EtOAc = 5:1. (b) developed by $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 100:1.



Laurallene (9): CuBr (457.6 mg, 3.19 mmol) and anhydrous LiBr (277.9 mg, 3.20 mmol) were vigorously stirred in Et_2O (12.8 mL) at room temperature for 45 min to form a 0.25 M deep purple Et_2O solution of LiCuBr_2 . To a solution of trisylate **73** (100.3 mg, 0.155 mmol) in Et_2O (5.2 mL) was added the Et_2O solution of LiCuBr_2 solution (0.25 M, 6.2 mL, 1.55 mmol) and the mixture was refluxed for 5 h. The resulting mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and 37% aqueous NH_3 (2 mL), and stirred vigorously for 20 min. After the layers were separated, the

aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered through a pad of Celite, and concentrated in *vacuo*. The residue was further filtered through a silica gel column (SiO₂, hexane/EtOAc = 30:1) to give the crude bromoallene **75** (64% NMR yield). The crude compound was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the above crude bromoallene **75** in MeOH (4.6 mL) was added (–)-CSA (6.3 mg, 0.027 mmol). After stirred at 50 °C for 13 h, the mixture was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL) at room temperature. EtOAc (10 mL) and H₂O (5 mL) were added to the mixture, then the resulting biphasic mixture was separated to organic and aqueous layers. After the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 5 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was filtered through a silica gel column (SiO₂, hexane/EtOAc = 5:1 to 3:1) to give the crude secondary alcohol **76** (83% NMR yield). The crude compound was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the above crude secondary alcohol **76** in toluene (1.25 mL) were added 1-methyl-1-cyclohexene (73.9 μL, 0.625 mmol), CBr₄ (83.3 mg, 0.251 mmol), and P(Oct)₃ (>85% purity, 263 μL, 0.501 mmol). After stirred at room temperature for 30 min, the mixture was stirred at 70 °C for 1.5 h. The resulting mixture was cooled to room temperature, then concentrated in *vacuo*. The residue was filtered through a silica gel column (SiO₂, hexane/EtOAc = 30:1 to 20:1) and then purified by preparative TLC (SiO₂, developed twice by hexane/Et₂O = 5:1) to afford laurallene (**9**) (25.5 mg, 0.065 mmol, 42% for 3 steps) as a colorless crystal.

9: mp 51–53 °C [lit. (natural product)⁹ mp 53–54 °C]; R_f = 0.41 (hexane/EtOAc = 5:1); [α]_D²² +159.6 (c 0.94, CHCl₃) [lit.(natural product)⁹ [α]_D +173.6 (c 1.13, CHCl₃); lit.(Kim's synthesis)¹⁰ [α]_D²⁶ +159.1 (c 0.24, CHCl₃)]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.84–5.75 (m, 2H), 5.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.86–4.83 (m, 1H), 4.25–4.21 (m, 1H), 4.15–4.05 (m, 3H), 2.72 (ddd, *J* = 15.5, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 2.66–2.57 (m, 2H), 2.33 (ddd, *J* = 13.8, 6.3, 4.6 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 9.7, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 2.06 (ddd, *J* = 12.8, 6.4, 6.4 Hz, 1H), 2.02–1.97 (m, 1H), 1.78 (ddq, *J* = 14.9, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.0, 129.5, 127.4, 102.7, 82.9, 79.8, 74.3, 73.5,

73.4, 57.8, 39.4, 30.5, 29.3, 28.1, 11.2; IR (ATR) ν 3060, 3029, 2977, 2930, 2878, 2850, 1960, 1740, 1457, 1434, 1319, 1188, 1118, 1063, 1049, 927, 646 cm^{-1} ; HRMS (FD) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}^{79}\text{Br}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 389.9830, found: 389.9831.

(9) Fukuzawa, A.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2797–2800.

(10) Kim, M. J.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20178–20188.

Table S1. Comparison of ^1H NMR spectra of synthetic laurallene (**9**) by Crimmins, Kim, and our groups.

Carbon No.	^1H NMR		
	Chemical shifts in ppm [multiplicity, J (Hz)]		
	Crimmins ^a	Kim ^b	This Synthesis ^c
1	6.05 (dd, 5.6, 2.0)	6.07 (dd, 5.6, 1.8)	6.07 (d, 5.7)
2	—	—	—
3	5.44 (t, 5.6)	5.46 (t, 5.5)	5.46 (t, 5.4)
4	4.82 (dddd, 7.2, 7.2, 5.4, 2.0)	4.86–4.82 (m)	4.86–4.83 (m)
5	2.13 (ddd, 12.8, 6.8, 3.2) 2.04 (ddd, 13.2, 6.6, 5.6)	2.15 (ddd, 10.3, 7.0, 3.2) 2.06 (ddd, 12.8, 6.4, 6.4)	2.15 (ddd, 9.7, 6.9, 2.9) 2.06 (ddd, 12.8, 6.4, 6.4)
6	4.21 (ddd, 6.2, 3.2, 3.2)	4.24 (ddd, 6.3, 3.5, 3.5)	4.25–4.21 (m)
7	4.14–4.03 (m)	4.15–4.05 (m)	4.15–4.05 (m)
8	2.65–2.55 (m) 2.31 (ddd, 13.4, 5.8, 4.0)	2.66–2.57 (m) 2.33 (ddd, 14.0, 6.2, 4.5)	2.66–2.57 (m) 2.33 (ddd, 13.8, 6.3, 4.6)
9	5.83–5.72 (m)	5.85–5.73 (m)	5.84–5.75 (m)
10	5.83–5.72 (m)	5.85–5.73 (m)	5.84–5.75 (m)
11	2.70 (ddd, 15.4, 7.2, 2.8) 2.65–2.55 (m)	2.72 (ddd, 15.6, 7.2, 2.8) 2.66–2.57 (m)	2.72 (ddd, 15.5, 7.4, 2.6) 2.66–2.57 (m)
12	4.14–4.03 (m)	4.15–4.05 (m)	4.15–4.05 (m)
13	4.14–4.03 (m)	4.15–4.05 (m)	4.15–4.05 (m)
14	2.01–1.94 (m) 1.76 (ddq, 15.0, 7.6, 7.6)	2.02–1.96 (m) 1.77 (dddd, 14.8, 14.8, 7.4, 7.4)	2.02–1.97 (m) 1.78 (ddq, 14.9, 7.4, 7.4)
15	1.07 (t, 7.2)	1.09 (t, 7.2)	1.09 (t, 7.2)

a) Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473. 400 MHz (CDCl_3).

b) Kim, M. J.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20178. 400 MHz (CDCl_3).

c) 500 MHz (CDCl_3 , δ_{H} 7.26)

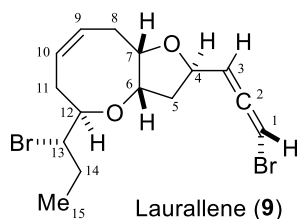


Table S2. Comparison of ^{13}C NMR spectra of natural and synthetic laurallene (**9**) by Crimmins, Kim, and our groups.

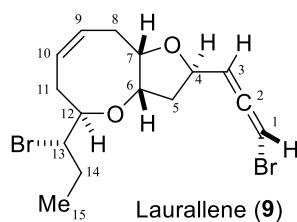
Carbon No.	^{13}C NMR Chemical shifts in ppm			
	Natural (multiplicity) ^a	Crimmins ^b	Kim ^c	This Synthesis ^d
1	74.1 (d)	74.3	74.3	74.3
2	201.3 (s)	201.0	201.0	201.0
3	102.9 (d)	102.7	102.7	102.7
4	73.8 (d)	73.5	73.5	73.5
5	39.6 (t)	39.4	39.4	39.4
6	73.5 (d)	73.4	73.4	73.4
7	83.0 (d)	82.9	82.9	82.9
8	29.6 (t)	29.3	29.3	29.3
9	129.4 (d)	129.5	129.5	129.5
10	127.5 (d)	127.4	127.4	127.4
11	30.7 (t)	30.5	30.5	30.5
12	79.9 (d)	79.8	79.8	79.8
13	58.3 (d)	57.8	57.9	57.8
14	28.3 (t)	28.1	28.1	28.1
15	11.2 (q)	11.2	11.2	11.2

a) Fukuzawa, A.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2797. Measurement conditions were not provided.

b) Crimmins, M. T.; Tabet, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5473. 100 MHz (CDCl_3).

c) Kim, M. J.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20178. 100 MHz (CDCl_3).

d) 125 MHz (CDCl_3 , δ_{H} 77.0)



文 献

- (1) 総説: Zhou, Z.; Menna, M.; Cai, Y.; Guo, Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1543–1596.
- (2) 総説: (a) Wanke, T.; Phillips, A. C.; Zatelli, G. A.; Vieira, L. F. O.; Lhullier, C.; Falkenberg, M. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2015**, *25*, 569–587.; (b) Wang, B.; Gloer, J. B.; Ji, N.; Zhao, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3632–3685.
- (3) (a) Fukuzawa, A.; Aye, M.; Nakamura, M.; Tamura, M.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 1287–1290.; (b) Fukuzawa, A.; Aye, M.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1990**, 1579–1580.
- (4) Ishihara, J.; Shimada, Y.; Kanoh, N.; Takasugi, Y.; Fukuzawa, A.; Murai, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8371–8382.
- (5) 黒沢悦郎, 鈴木稔 *化学と生物* **1983**, *21*, 23–32.
- (6) Watanabe, K.; Umeda, K.; Miyakado, M. *Agric. Biol. Hem.* **1989**, *53*, 2513–1515.
- (7) Fukuzawa, A.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2797–2800.
- (8) Laurallene (9) 120 ppm はナミハダニに対して 40.5% の殺虫力を有する: 福沢晃夫, 黒沢悦郎 *天然有機化合物討論会講演要旨集* **1979**, 611–618.
- (9) 総説: (a) Fujiwara, K. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Kiyota, H., Ed.; Springer: Berlin, 2006; Vol. 5, pp 97–148. 最近の合成例: (b) Lin, R.; Cao, L.; West, F. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 552–555. (c) Kim, H. S.; Kim, T.; Ahn, J.; Yun, H.; Lim, C.; Jang, J.; Sim, J.; An, H.; Surh, Y.; Lee, J.; Suh, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1997–2005.
- (10) Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473–5476.
- (11) Saitoh, T.; Suzuki, T.; Sugimoto, M.; Hagiwara, H.; Hoshi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3175–3178.
- (12) Kim, M. J.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20178–20188.
- (13) Sasaki, M.; Hashimoto, A.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1803–1806.
- (14) 総説: (a) Kleinke, A. S.; Webb, D.; Jamison, T. F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6999–7018.; (b) Chattopadhyay, S. K.; Karnakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919–3952.; (c) Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*,

9349–9403.

(15) (a) Montury, M.; Goré, J. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 873–879.; (b) Elsevier, C. J.; Vermeer, P.; Gedanken, A.; Runge, W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 364–367.; (c) Wang, J.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3703–3706.

(16) Saitoh, T.; Suzuki, T.; Onodera, N.; Sekiguchi, H.; Hagiwara, H.; Hoshi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2709–2712.

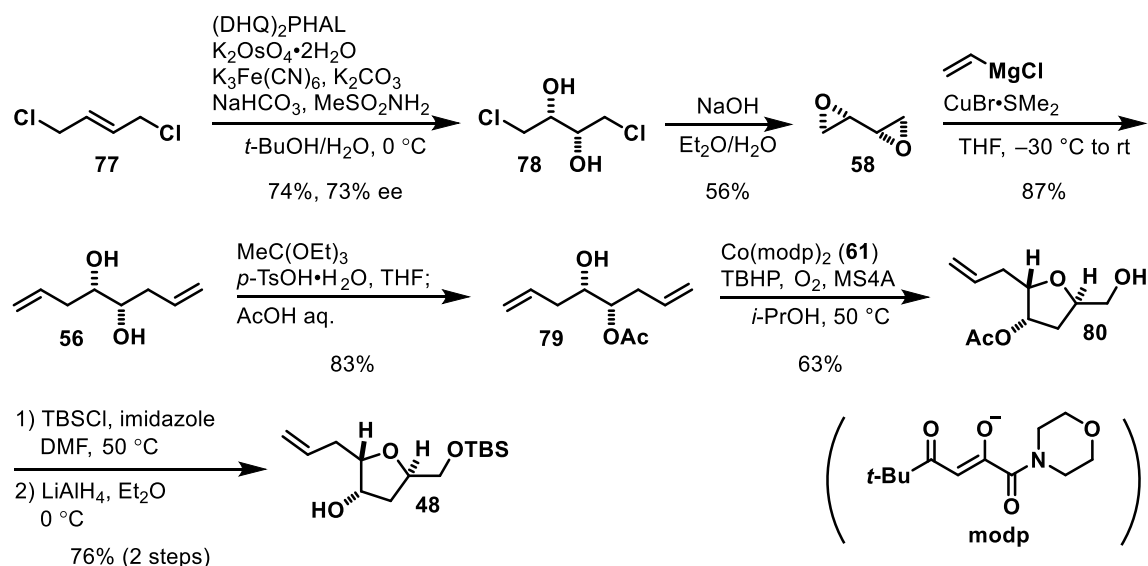
(17) Yu, X.; Yoshimura, F.; Ito, F.; Sasaki, M.; Hirai, A.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 750–754.

(18) Crisóstomo, F. R. P.; Carrillo, R.; Martín, T.; García-Telado, F.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099–10101.

(19) Yu, X.; Hirai, A.; Miyashita, M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 764–765.

(20) Hill, J. G.; Sharpless, K. B.; Exon, C. M.; Regenye, R. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1990**, *7*, 461–466.

(21) 光学活性 5 員環アルコール **48** は、市販の *trans*-1,4-dichloro-2-butene (**77**) から、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を経て 7 工程で合成された: Vanhessche, K. P. M.; Wang, Z.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3469–3472.



(22) Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 67–70.

(23) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem.*

Soc. **2005**, *127*, 6964–6965

(24) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.

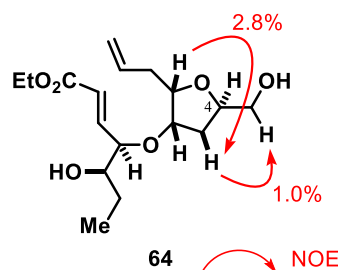
(25) キラルなジエポキシド **58** は市販である。また以下の原料から合成できる。酒石酸からの合成: (a) Robbins, M. A.; Devine, P. N.; Oh, T., *Org. Synth.* **1999**, *76*, 101. *trans*-1,4-dichloro-2-butene (**77**) から Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を経る合成: ref. 21 を参照せよ。

(26) Koert, U.; Stein, M.; Wagner, H. *Chem. - Eur. J.* **1997**, *3*, 1170–1180.

(27) Palmer, C.; Morra, N. A.; Stevens, A. C.; Bajtos, B.; Machin, B. P.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5614–5617.

(28) コバルト触媒 (**63**) の事前活性化は以下の手順で行った: $\text{Co}(\text{nmp})_2$ (**63**) was stirred with TBHP (1.4 eq) in *i*-PrOH at 55 °C for 1 h, then solvent was removed, and the residual solid was dried under high vacuum for 5 min, see. Morra, N, A.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8632–8644.

(29) 化合物 **64** の NOE 相関 (500MHz, CDCl_3) を以下に示す。



(30) Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880.

(31) Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838–1841.

(32) (a) Fujiwara, K.; Kawamura, N.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2009, *50*, 1236–1239.; (b) Sato, T.; Fujiwara, K.; Nogoshi, K.; Goto, A.; Domon, D.; Kawamura, N.; Nomura, Y.; Sato, D.; Tanaka, H.; Murai, A.; Kondo, Y.; Akiba, U.; Katoono, R.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 703–726 .

(33) Paquette, L. A.; Oplinger J. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2953–2959.

(34) Grese, T. A.; Hutchinson, K. D.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2468–2477.

(35) Jian, Y.; Wu, Y. *Synlett* **2009**, 3303–3306.

(36) Matsumura, R.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; Hoshi, T. Ando, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1543–1546.

(37) Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4345–4348.

謝 辞

本学位論文は、筆者が北海道大学大学院 総合化学院 博士後期課程在籍中に、北海道大学大学院 理学研究院化学部門教授 谷野圭持先生の御指導のもと行った研究成果についてまとめたものである。本研究の遂行にあたり、主任指導教員として終始有益な御助言を戴いた谷野圭持先生に深く感謝の意を表す。

直接の御指導を戴いた北海道大学大学院 理学研究院化学部門助教(現 静岡県立大学薬学部 准教授) 吉村文彦先生，並びに，有意義な御助言を戴いた北海道大学大学院 理学研究院化学部門准教授 鈴木孝洋先生，同助教 池内和忠先生に感謝の意を表す。

本学位論文の審査委員を務めて戴いた北海道大学 理学研究院化学部門教授 鈴木孝紀先生，同教授 及川英秋先生，北海道大学大学院 工学研究院応用化学部門教授 伊藤肇先生に感謝の意を表す。

また，有益な御討論を戴いた研究室メンバーに感謝する。

本研究の遂行にあたり，資金援助を戴いた北海道大学「物質科学フロンティアを開拓する Ambitious リーダー育成プログラム」に感謝する。

最後に，研究への理解と，時に叱咤激励を戴いた両親に深く感謝の意を表す。