

1

セコログニンに由来するインドール アルカロイドのキラル合成

東北大学薬学部薬品製造学教室

谷 口 伸 明



目 次

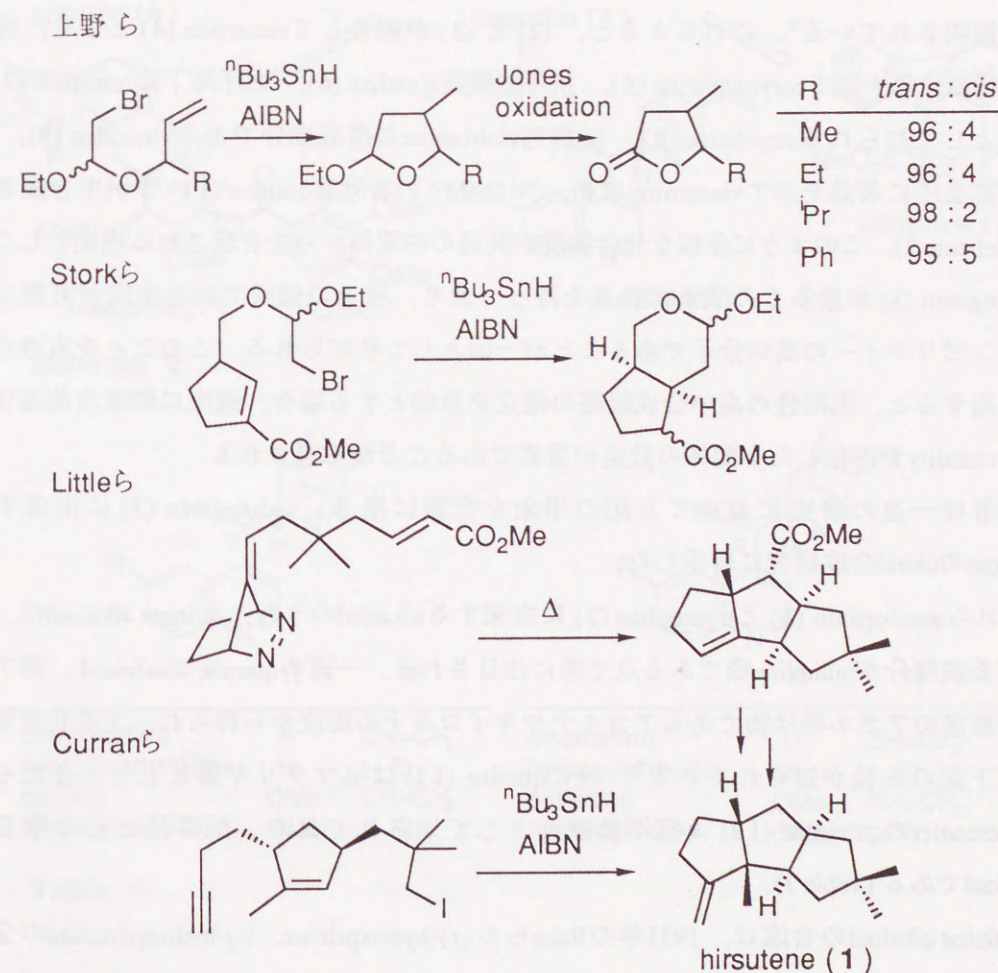
総 論	1
第一章 生合成経路を範としたQuinine Alkaloid, (+)-Hydrocinchonine及び (-)-Hydrocinchonidineの合成	13
第二章 Radical環化反応を鍵反応としたIndole AlkaloidのChiral合成	
第一節 Radical環化反応による1,2-不斉誘起を利用した <i>trans</i> 置換Lactoneの立体選択的合成	18
第二節 (-)-Dihydrocorynantheolの全合成	24
第三節 (+)-Dihydroantirrhineの合成	27
第四節 (+)-Hydrocinchonine及び (-)-Hydrocinchonidine合成中間体の Chiral合成	29
第三章 Malonic Acid Phenylmenthyl Half Ester誘導体を利用した 第四不斉中心を持つChiral Synthoneの開発とその利用	
第一節 混合酸無水物を經由する分子内Michael反応の開発と Indole Alkaloid合成への応用	31
第二節 Diastereo面選択的フッ素化による含フッ素第四 不斉中心の構築法の開発	36
第三節 Diastereo面選択的アルキル化による 含フッ素第四不斉中心の構築法の開発	40
第四節 反応機構の考察	42
結 論	45
謝 辞	46
第四章 実験の部	47
第一節 第一章の実験	48
第二節 第二章第一節の実験	54
第三節 第二章第二節の実験	62
第四節 第二章第三節の実験	67
第五節 第二章第四節の実験	71
第六節 第三章第一節の実験	75
第七節 第三章第二節及び第三節の実験	80
引用文献	92

本文中、以下の用語及び試薬は下記の様に表記した。

AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
${}^n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$	tetra- <i>n</i> -butylammonium borohydride
CA	chiral auxiliary
18-Crown-6	18-Crown-6 ether
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DIBAH	diisobutylaluminum hydride
DMAP	<i>N,N'</i> -dimethylaminopyridine
DMP	Dess-Martin periodinane
FTT	<i>N</i> -fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium trifluoromethanesulfonate
KO ₂	potassium superoxide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
SOMO	singly occupied molecular orbital
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TMSI	iodotrimethylsilane
TsN(F)Pr	<i>N</i> -fluoro- <i>N</i> -propylsulfonamide

総 論

従来の考え方が覆された際、或いは新しい方法論が確立された際には、科学は飛躍的に発展する。例えば比較的最近までradical反応は反応自体の制御が難しく、デリケートな精密有機合成に使用する事は困難とされていた。これに対し上野ら¹⁾は、radical反応による5員環形成の際の1,2-不斉誘起について検討を加え、高い*trans*選択性を報告し、またStorkら²⁾は従来非実用的とされていたradical反応による6員環形成を解決した。これらと相前後してLittleら³⁾、Curranら⁴⁾のradical反応を利用した華麗なhirsutene (1) 合成が報告され、radical反応に対する従来の常識に対し、疑問が投げ掛けられるようになった (Scheme 1)。



Scheme 1

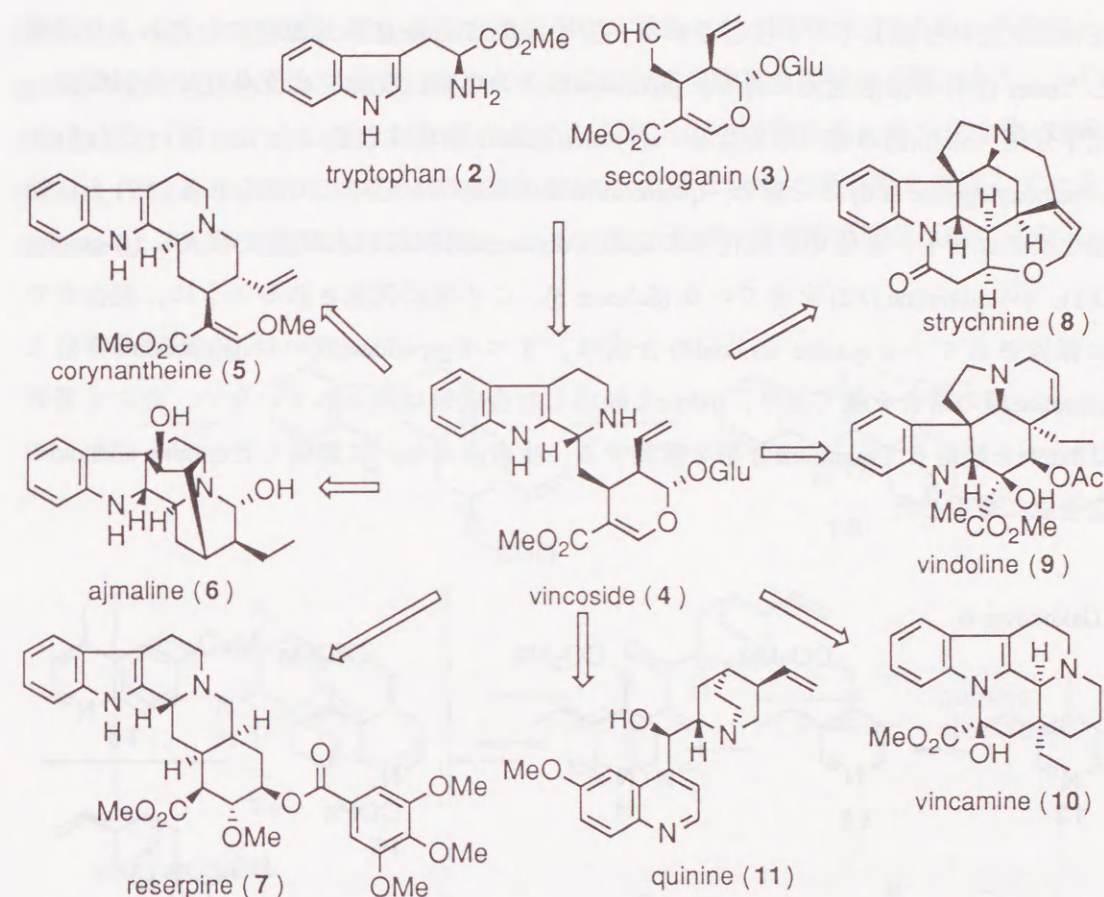
その後様々な研究⁵⁾が行なわれ、今日ではradical反応が精密有機合成において極めて重要な地位を占めることに疑問をはさむ余地はなくなった。筆者が研究を開始した時期は、丁度この揺籃期にあたり、研究上の問題点をradical反応を利用することにより解決することが出来た。また新しい反応剤の開発、更に方法論の提示は常に要求されており、全合成はこれらの有用性を実証する場として大きな意義も持っている。また、新規な天然物の発見と有機合成の発展とは、表裏一体の関係にある。自然の創りだす化合物は多岐にわたり、その多様性は人知を遥に越えており、有機化学者はこのような自然の造形に常に刺激されてきた。

さて有機天然化合物のなかでもindole alkaloidは、その複雑な化学構造と様々な生理活性と相まって古くから有機化学者の興味を集めてきた。これらは、実に膨大な種類が知られているが、精力的な生合成研究によりtryptophan (2) とsecologanin (3) に由来することが解明されている⁶⁾。これによると、(2) と (3) が縮合してvincoside (4) となり、種々の骨格転位等を経てcorynantheine (5)、抗不整脈薬ajmaline (6)、血圧降下薬reserpine (7)、猛毒として知られるstrychnine (8)、制癌剤vinblastineの構成成分であるvindoline (9)、本態性高血圧に著効を示すvincamine (10)、マラリヤの特効薬quinine (11) 等が生合成される (Scheme 2)。このように多様な化合物群が共通の中間体から生合成される理由として、secologanin (3) が数多くの酸素官能基を持っており、種々の個所で結合生成が可能なフレキシビリティの高い分子であることが一因として挙げられる。このことを有機合成に適用すると、汎用性の高い合成経路の確立を目的とする場合、適度に酸素官能基化され、chiralityを内在した中間体の設定が重要であることが示唆される。

筆者は一連の研究において上記の事象を念頭に置き、secologanin (3) に由来するalkaloidのchiral合成研究に着手した。

これらsecologanin (3) とtryptophan (2) に由来するalkaloidのうち、quinine alkaloidは、その芳香族部分がquinoline環である点で特に注目される。一連のquinine alkaloidは、南アメリカ原産のアカネ科植物であるアカキナやキイロキナの樹皮から得られ、主な化合物として下記の8種が知られている⁷⁾。特にquinine (11) は抗マラリヤ薬として、またそのdiastereomerのquinidine (12) は抗不整脈薬として知られており、医薬品として重要なalkaloidである (Table 1)。

Quinine alkaloidの合成は、1931年のRabeらの(+)-hydroquinine、(-)-hydroquinidineの全合成⁸⁾に始まるが、なかでもUskokovićら⁹⁾の報告は(-)-quinine (11)、(+)-quinidine (12) を高

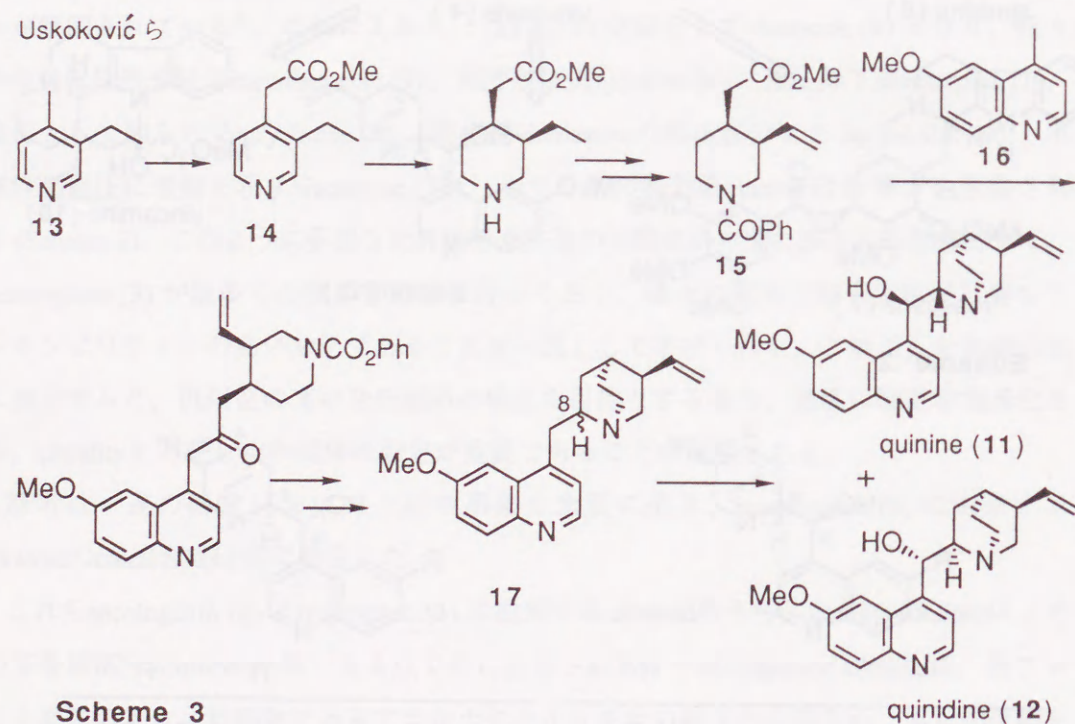


Scheme 2

	R		R'	
cinchonidine	H	CH=CH ₂	H	CH=CH ₂
hydrocinchonidine	H	Et	H	Et
quinine	OMe	CH=CH ₂	OMe	CH=CH ₂
hydroquinine	OMe	Et	OMe	Et

Table 1

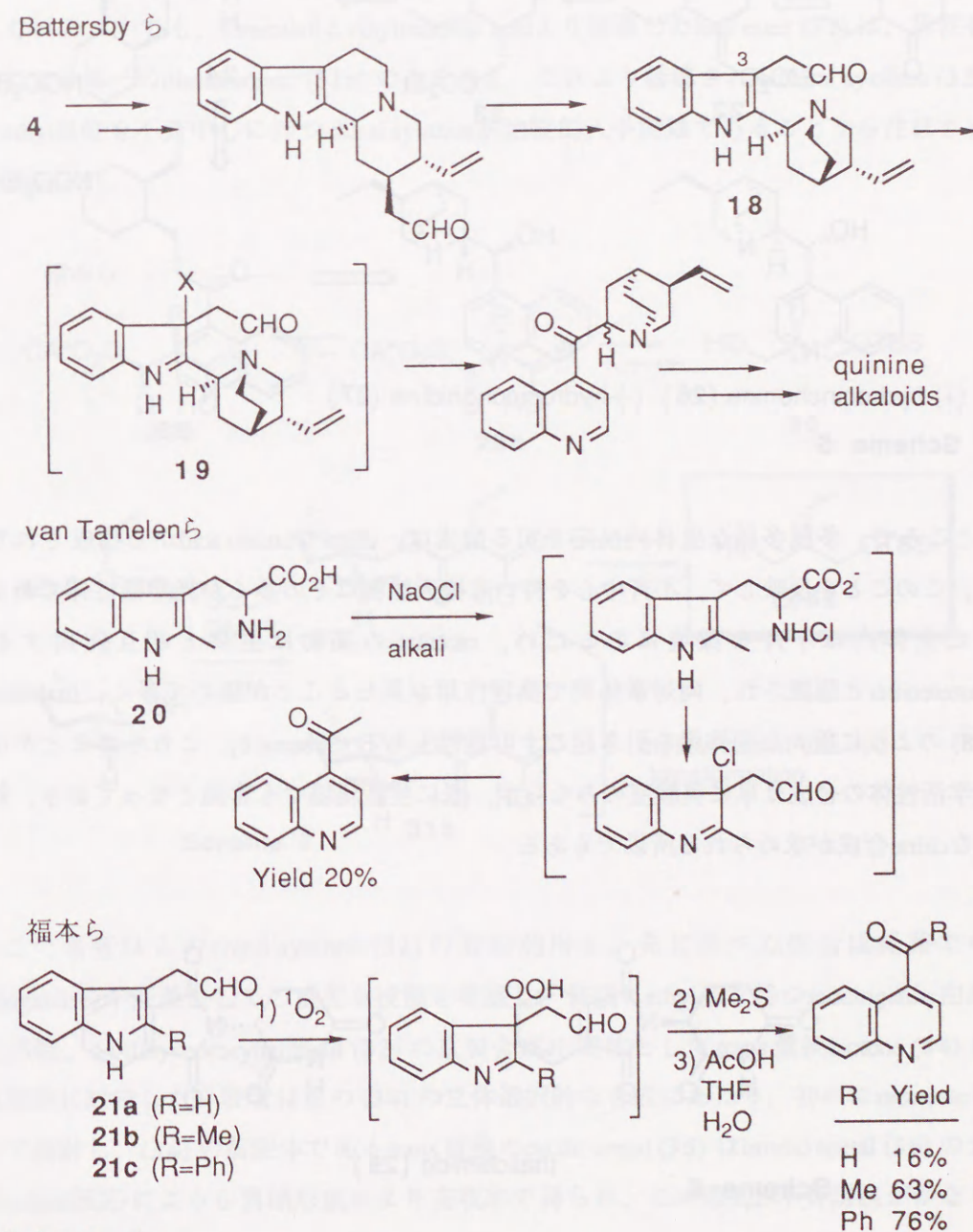
立体選択的に合成しており注目される。彼等は β -collidine (13)を原料に、これより誘導したester (14)を接触還元し、piperidine環上のC-3及びC-4位の立体化学を制御後、光学分割、olefin部の導入等を行ない (+)-meroquinine誘導体 (15)とした。次いで (15)と6-methoxyepidrine (16)との縮合、quinuclidine環の構築等を経由して得られる (17)を自動酸化反応に付し、8-位の立体化学に応じてdiastereo選択的に水酸基を導入し (-)-quinine (11), (+)-quinidine (12)を得ている (Scheme 3)。この例に代表されるように、現在までに報告されている quinine alkaloidの合成は、すべて piperidine 或いは quinuclidine 骨格と quinoline 環の結合を経ており、indoleを経由した合成例は知られていない。そこで著者は indoleを経由して quinoline 骨格を構築する、生合成ルートに類似した quinine alkaloidの全合成に着手した。



Scheme 3

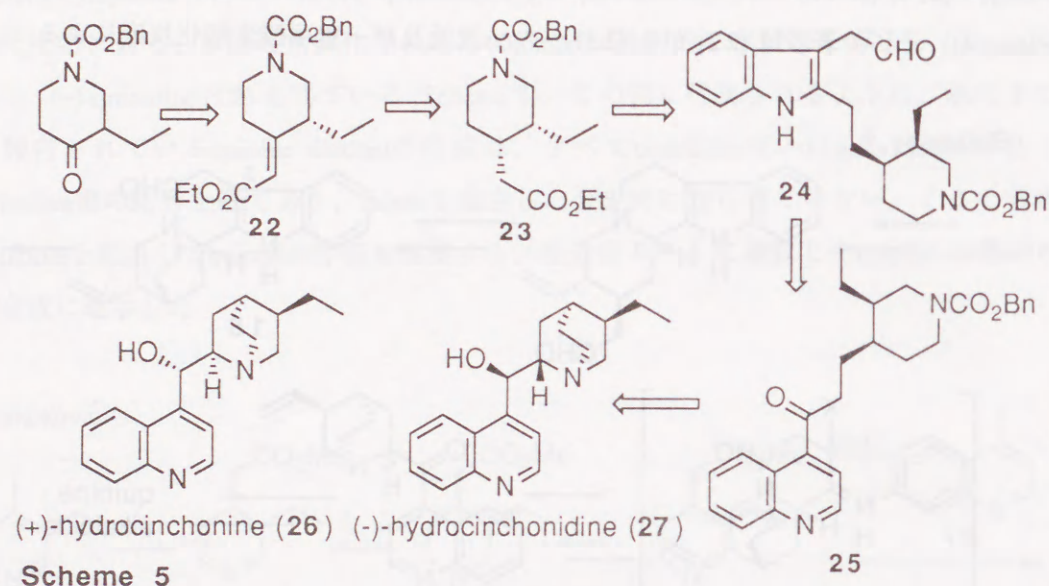
Battersby ら¹⁰⁾は、quinine alkaloidの生合成において cinchonaminal (18)の3位が酸化され indolenine (19)となり、これが開裂後、再閉環する経路を提唱しており、この生合成ルートは、合成化学的にも興味深い。このような indoleのN-C2間の開裂を経た環変換反応は、現在までに van Tamelen ら¹¹⁾と福本ら¹²⁾による2種の手法が報告されている。このうち van Tamelen らの方法は、tryptophan誘導体 (20)に対し塩基条件下 sodium hypochloriteを

作用させ、酸化的脱炭酸と環変換とを行なうものであるが、収率が20%と低く天然物合成には不適と考えられる。他方、福本らの方法は一重項酸素を用いる手法であり、2位が無置換 (21a) (R=H)の場合には低収率であるが、2位に置換基を持つ化合物 (21b) (R=Me), (21c) (R=Ph)ではそれぞれ63%, 76%と良好な収率で環変換を達成している (Scheme 4)。そこで著者は (22)から (23)への cis還元及び一重項酸素酸化反応による

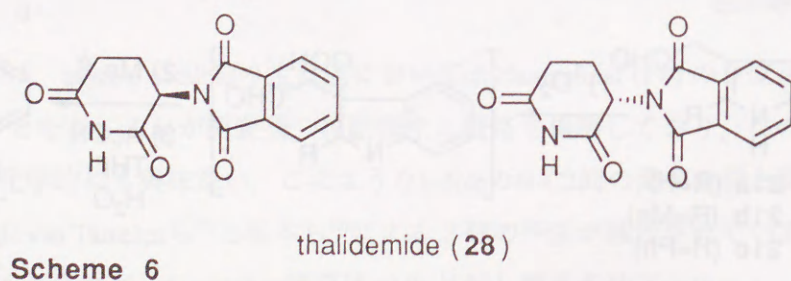


Scheme 4

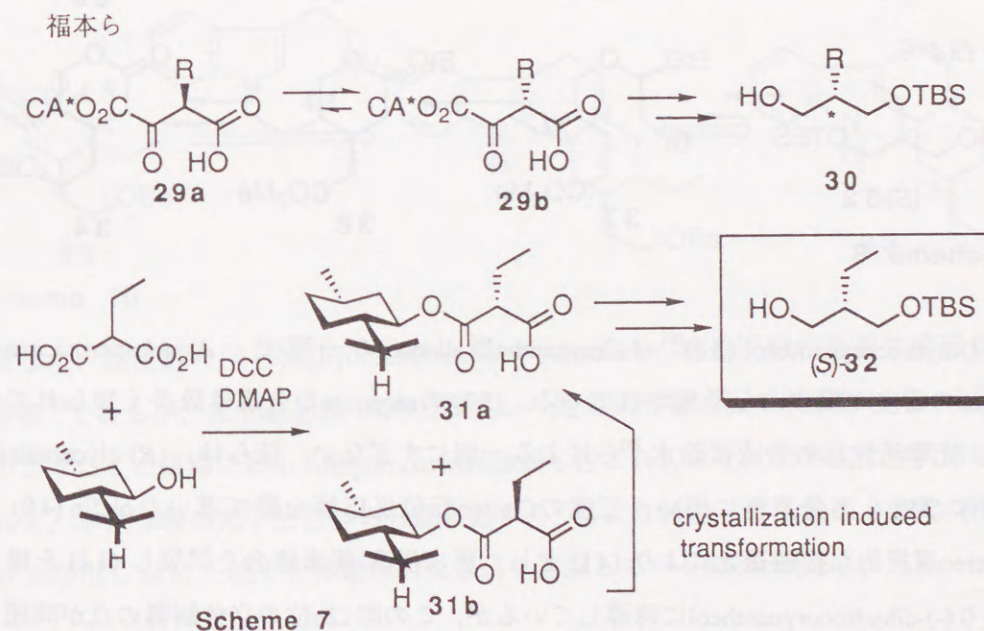
indole (24) から quinoline (25) への環変換を鍵反応にする, (+)-hydrocinchonine (26) 及び (-)-hydrocinchonidine (27) の合成を検討し, その所期の目的を達成し得た¹³⁾. この間の経過について第一章で述べる (Scheme 5).



ところで, 多種多様な生体内反応を司る酵素は, chiralな amino acid から構成されており, このことを反映して, 不斉中心を持つ有機天然物はその多くが光学活性体である. また生体内は不斉な環境にあるため, racemateの薬物は生体と相互作用すると diastereomerと認識され, 両対掌体間で薬理作用が異なることが極めて多く, thalidemide (28) のように重大な副作用を引き起こす可能性もある (Scheme 6). これらのことから, 光学活性体の合成は単に実験室のみならず, 既に生産現場でも常識となっており, 効率的な chiral 合成が求められる所以でもある.

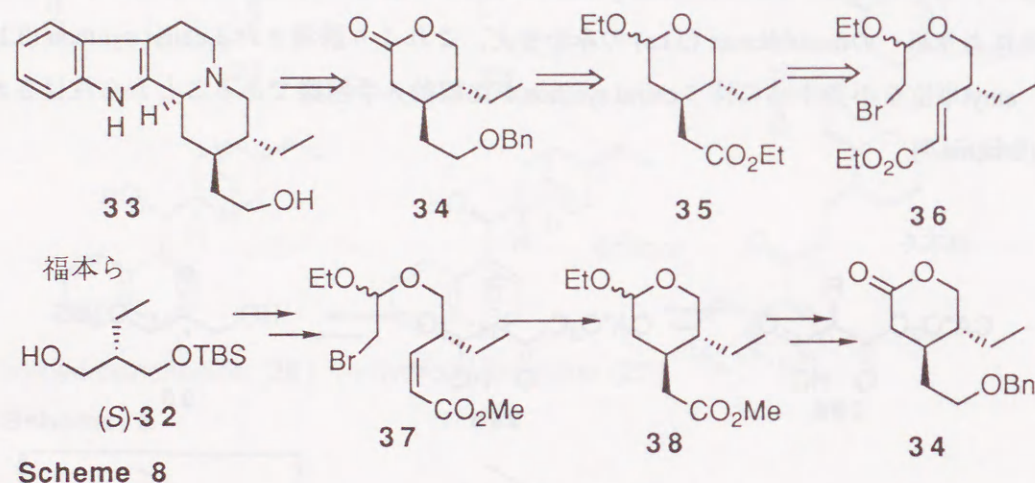


光学活性体の合成手法には (1) 光学分割, (2) 光学活性化合物の使用, (3) 不斉合成, の3種がある. この中で (2) は立体化学や光学純度が明確であるため, 確実に目的物を合成する観点から極めて有効である. そこで広範に使用可能な, chiral synthonの合成が多数報告されている. 福本ら¹⁴⁾は, 各種 malonic acid と chiral 補助剤から chiral な half ester (29) を合成し, 両 diastereomer 間の熱力学的安定性に基づく不斉誘起を検討し, 最小単位の chiral synthon として, 第3不斉中心を持つ propane-1,3-diol 誘導体 (30) の合成法を報告している. 中でも, 1-menthol と ethylmalonic acid より誘導した half ester (31) は, 異性化晶出により単一の diastereomer (31a) のみを与え, これより誘導される chiral synthon (32) は, ethyl 単位を不斉中心に持つ chiral synthon が比較的入手困難であることから注目される (Scheme 7).



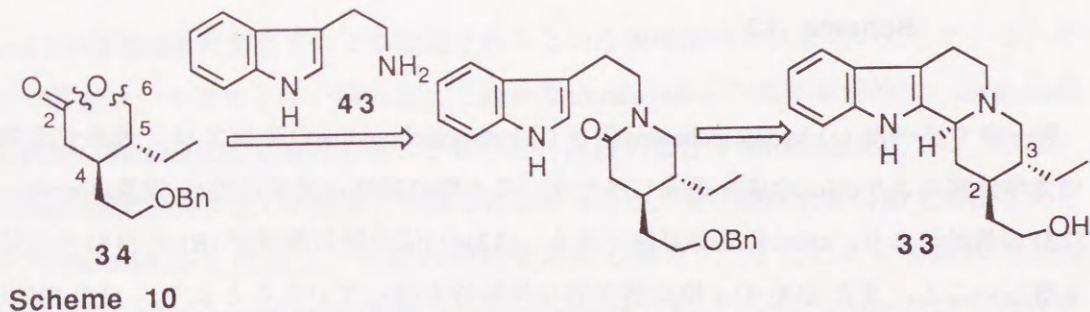
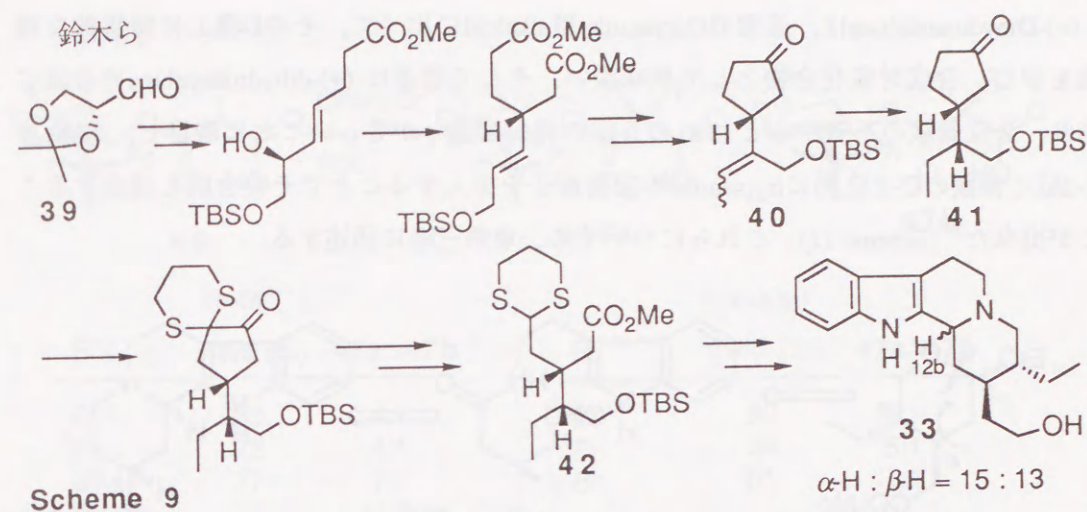
そこで著者はこの chiral synthon (32) の有効利用と, 先に述べた生合成経路での secologanin の不斉源としての重要な役割を考慮し, 側鎖に ethyl 基を持つ secologanin 由来の天然物, (-)-dihydrocorynantheol (33) の重要合成中間体として *trans* 置換 lactone (34) を合成原料に設定した. 著者はこの (34) の立体選択的な合成にあたり, 初めに racemate を用いて検討し, (34) の前駆体である *trans* 置換の cyclic acetal (35) は bromo acetal (36) の分子内 radical 反応による 6 員環形成により高収率で得られ, この際 1,2-不斉誘起がかなり

の立体選択性を持って発現することを見だし、更に (34) を用いた dihydrocorynantheol の全合成を達成した¹⁵⁾。この間の経緯について第二章第一節で述べる。この後、福本ら¹⁶⁾は chiral synthon (32) を用い、また radical 環化反応の基質を Z 型不飽和 ester (37) に変更し、高立体選択的に光学活性な cyclic acetal (38) 及び lactone (34) を合成している。そこで著者は光学活性な lactone (34) を用い、racemate と同じ経路で (-)-dihydrocorynantheol (33) の合成を行なった¹⁷⁾ (Scheme 8)。

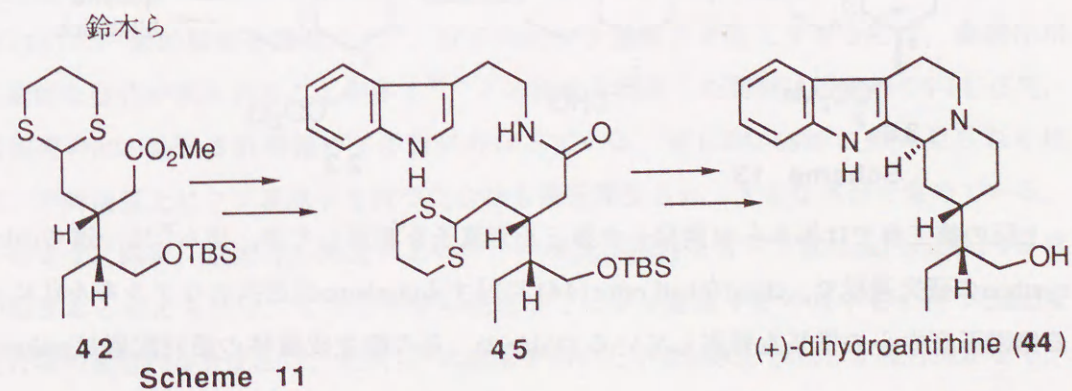


(-)-Dihydrocorynantheol (33)¹⁸⁾ は Corynanthe 型 alkaloid の一種で、*Aspidosperma marcgravianum* の樹皮や根皮から単離されている。(33) の racemate の合成は数多く知られているが¹⁹⁾、光学活性体の合成は鈴木²⁰⁾らによる一例にすぎない。彼らは、(R)-glyceraldehyde 誘導体 (39) を出発原料に用い、二度の Claisen 転位反応等を経て導いた olefin (40) を、diastereo 選択的な接触還元により (41) とし、更に炭素-炭素結合を開裂し (42) を得、これより (-)-dihydrocorynantheol に誘導しているが、この際 12b 位の立体制御の点が問題として残っている (Scheme 9)。そこで著者は dihydrocorynantheol (33) が D 環上に 3 個の不斉中心を持ち、このうち 2 位と 3 位の立体化学が、(34) の 4 位、5 位に相当することに着目し、(34) の C-2 位と C-6 位間への tryptamine (43) の窒素原子の挿入を経て (-)-dihydrocorynantheol (33) の全合成を行なった (Scheme 10)。更に立体化学の確認のため、yohimbine から dihydrocorynantheol への変換も検討した。この間の詳細については第二章第二節で述べる。

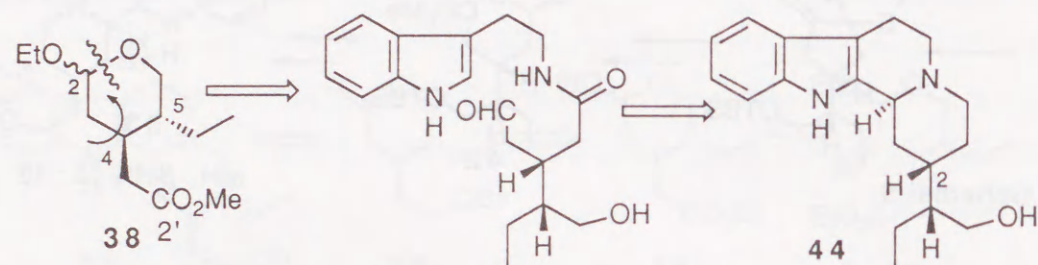
次に Corynanthe 型 alkaloid の一種で置換様式が特異な (+)-dihydroantirrhine (44) の合成を



検討した。歴史的には (+)-dihydroantirrhine は (-)-antirrhine の構造決定の過程で誘導された化合物²¹⁾であるが、*A. marcgravianum* の根皮から近年天然物として単離されている²²⁾。上述のようにこの植物には (-)-dihydrocorynantheol も含まれており、生合成上の関連が示唆される。本化合物の光学活性体の合成は鈴木ら²³⁾により報告されており、前記の中間体 (42) を利用し (45) を経て立体選択的な合成を達成している (Scheme 11)。

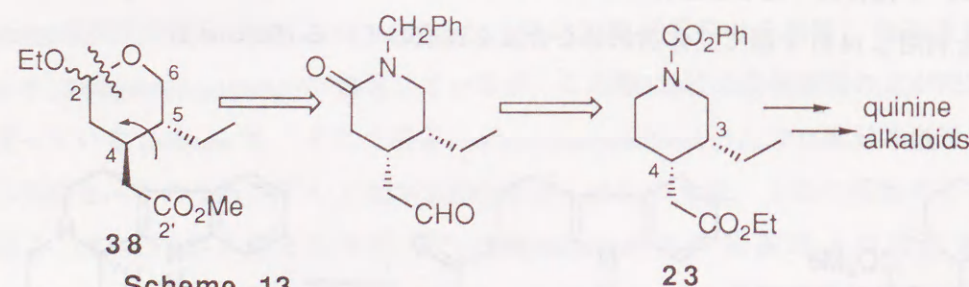


(+)-Dihydroantirrhineは、通常のCorynanthe型 alkaloid に比べて、そのD環上に特異的な構造を示し、合成対象化合物として興味深い。そこで著者は (+)-dihydroantirrhine の合成に当り、2 位側鎖の不斉中心と (38) の 5 位の絶対配置とが等しいことに着目し、(38) の C-2 位と側鎖の C-2' 位間に tryptamine の窒素原子を挿入することでその合成を達成することが出来た²⁴⁾ (Scheme 12)。これらについて第二章第三節に詳述する。



Scheme 12

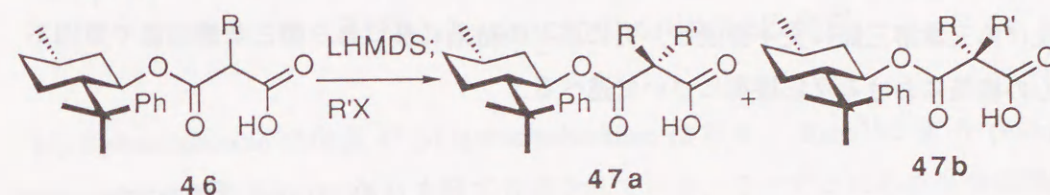
第一章で述べた (+)-hydrocinchonine 及び (-)-hydrocinchonidine の合成では、最終化合物の光学分割により chiral 合成を達成し得たが、この際の経路は光学活性 *cis* 置換 piperidine (23) の供給により、chiral 合成が可能である。(23) の 3 位の絶対配置が (*R*) で (38) の 5 位と等しいこと、また (38) の 4 位は潜在的な対称性を持っていることより、(38) の C-6 位と C-2' 間に窒素原子を挿入し、環の巻なおし等を経て *cis* 置換した piperidine (23) を合成することを骨子に合成検討を行ない、(+)-hydrocinchonine 及び (-)-hydrocinchonidine の新たな不斉合成の経路を確立した²⁴⁾ (Scheme 13)。この過程について第二章第四節に記す。



Scheme 13

上記の第二章では福本らが開発した第三不斉素子を利用したが、彼ら²⁵⁾は一連の chiral synthon の研究過程で、chiral な half ester (46) に対する diastereo 面選択的なアルキル化による第四不斉中心の構築も報告している (Table 2)。この際主成績体の絶対配置は malonic

福本ら



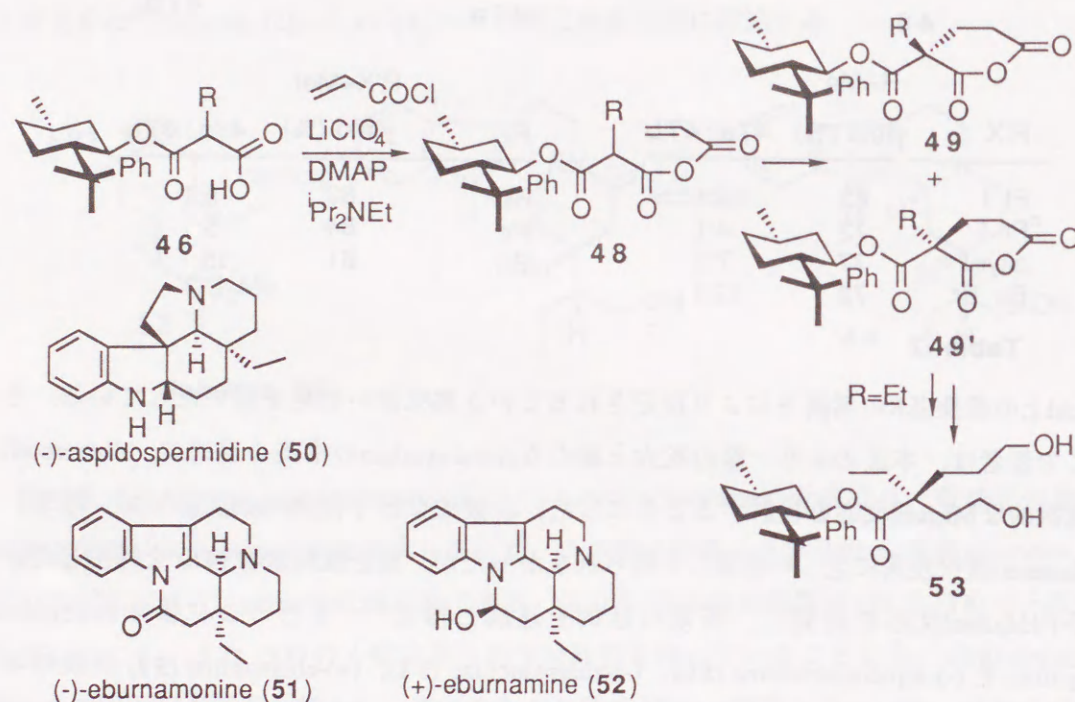
R=Me			R'X=MeI		
R'X	yield (%)	47a: 47b	R	yield (%)	47a: 47b
Et I	83	4:1	Et	80	5:1
ⁿ Pr I	72	4:1	ⁿ Pr	84	5:1
allyl I	77	7:1	Bn	61	15:1
Bn Br	72	12:1			

Table 2

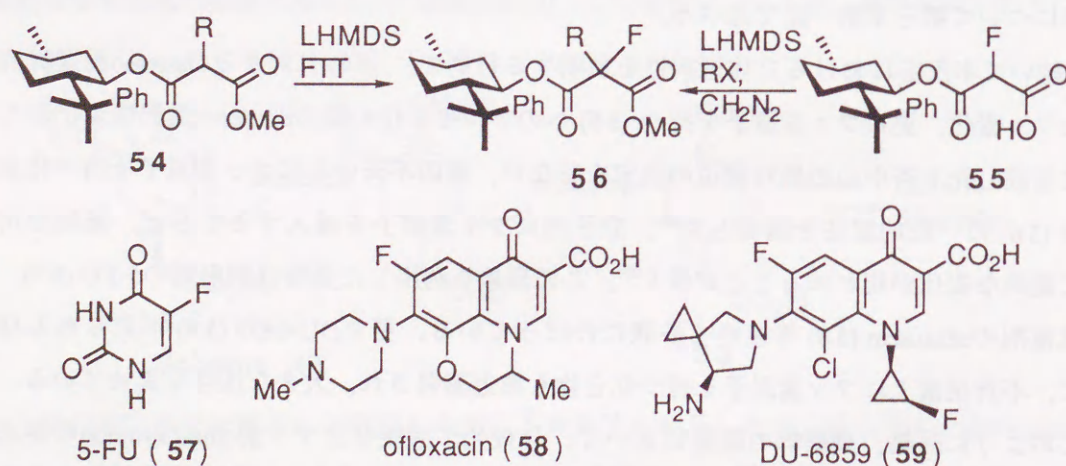
acid 上の置換基 R の嵩高さにより決定されるという興味深い知見を見いだしている。そこで著者は、本法のより一層の拡大と新たな chiral synthon の構築を目的に、diastereo 面選択的な Michael 反応を検討することにした。直接的な分子間 Michael 反応では、収率、diastereo 選択性共に乏しい結果しか得られなかったが、混合酸無水物 (48) を経由した分子内 Michael 反応を開発し、所期の目的を達成し得た²⁶⁾。またここに得られた chiral synthon を (-)-aspidospermidine (50)、(-)-eburnamonine (51)、(+)-eburnamine (52) 合成の中間体 (53)²⁶⁾に導き、その有用性を確認した。なお (-)-eburnamonine (51) には血管拡張作用があることが知られており²⁷⁾、薬学的に重要な化合物である (Scheme 14)。この間の詳細について第三章第一節で述べる。

続いて本反応における立体選択性を解明する目的で、(54) に対する diastereo 面選択的なフッ素化、更にフッ素原子を持つ (55) へのアルキル化の際の diastereo 選択性及び新たに生成した不斉中心の絶対構造の決定を行ない、第四不斉中心にフッ素原子を持つ化合物 (56) の一般的製法を開発した²⁸⁾。分子内にフッ素原子を導入するならば、薬理作用に劇的な変化が現われることが多く²⁹⁾、この現象を利用した薬物は抗癌剤の 5-FU (57)、抗菌剤の ofloxacin (58) 等極めて多数にのぼっている。更に DU-6859 (59) に見られる様に、不斉炭素上にフッ素原子を持つ化合物も最近開発され、大きな注目を集めている。このように医薬、農業等の開発において、今後光学活性な含フッ素 chiral synthon の要求が高まると考えられる。しかしながら現在までにフッ素原子を不斉中心に持つ chiral な化合物の実用的な合成法は、北爪ら³⁰⁾の酵素を用いた不斉加水分解法しか報告例がなく、

本法は有用な合成手法となりうると期待される (Scheme 15). この間の経緯は第三章第二節及び第三章第三節に夫々詳述し, 更に以上の結果に基づき, 第三章第四節で第四不斉中心の構築における反応機構について述べる.



Scheme 14



Scheme 15

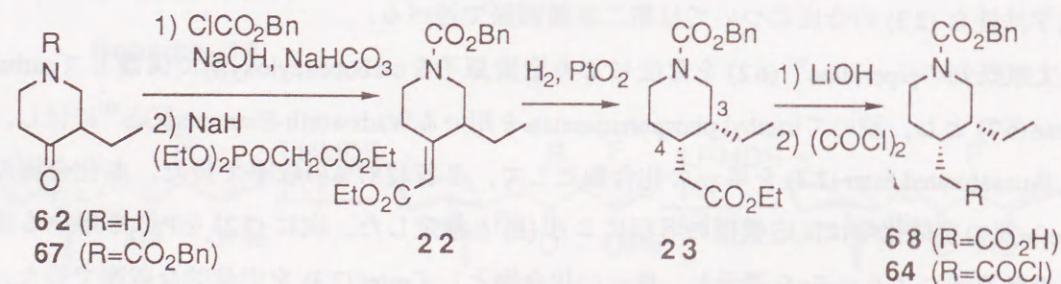
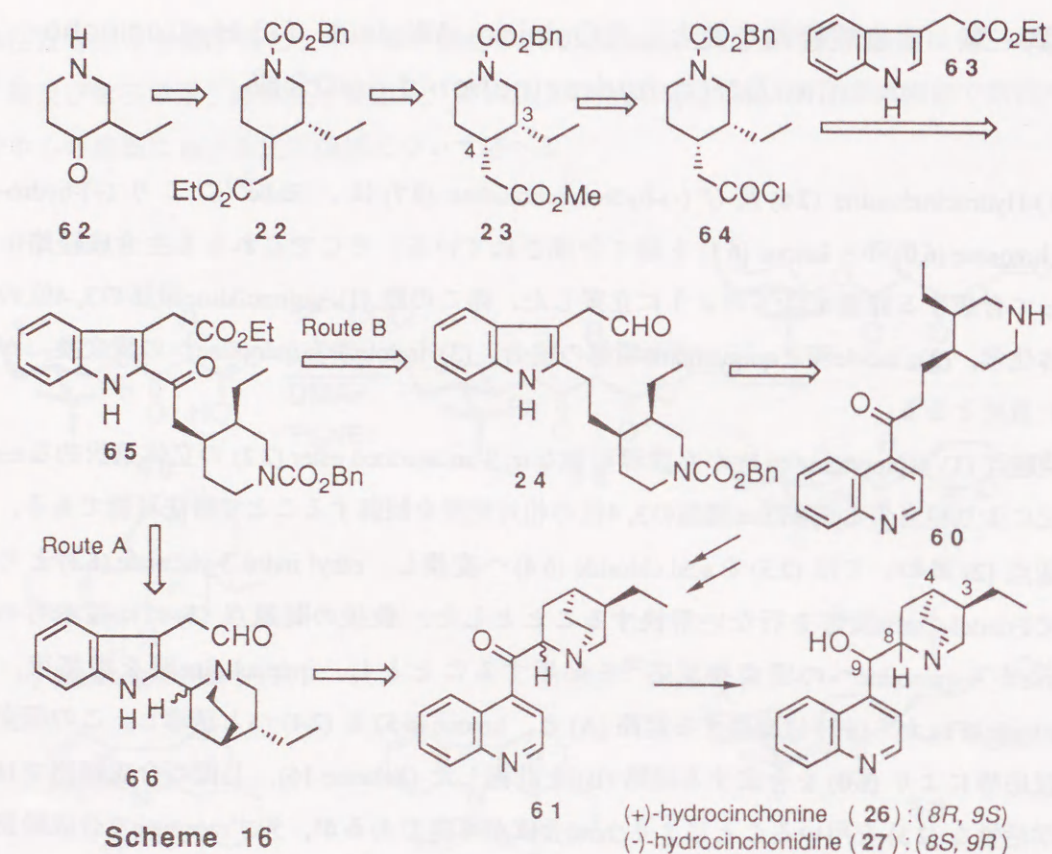
第一章 生合成経路を範としたQuinine Alkaloid, (+)-Hydrocinchonine及び(-)-hydrocinchonidineの合成

(+)-Hydrocinchonine (26) 及び (-)-hydrocinchonidine (27) は, Rabe³¹⁾により (+)-hydrocinchotoxine (60) から ketone (61) を経て合成されている. そこでこれらを生合成経路に沿って合成する計画を以下のように立案した. 尚この際 (1). quinuclidine環部の3, 4位の立体化学, (2). indole環とquinuclidine環部の結合, (3). indoleからquinolineへの環変換, が特に重要となる.

問題点 (1) はpiperidine (62) から誘導可能な α, β -unsaturated ester (22) の立体選択的なcis還元により相当するpiperidine環部の3, 4位の相対配置を制御することで解決可能である. 問題点 (2) については (23) を acid chloride (64) へ変換し, ethyl indol-3-ylacetate (63) との間でFriedel-Crafts反応を行ない解決することとした. 最後の問題点 (3) には福本らのindoleからquinolineへの環変換反応¹²⁾を応用することとし, quinuclidine環を構築後, aldehyde (66) から (61) に変換する経路 (A) と, ketone (65) を (24) へと誘導し, この環変換反応等により (60) を合成する経路 (B) を計画した (Scheme 16). 上記の合成経路では光学活性な (23) を用いることによりchiral合成が可能であるが, 先ずracemateで合成経路を確立し, 光学活性体の合成は最終段階での光学分割によって行なうこととした. 尚, 光学活性な (23) の合成については第二章第四節で述べる.

文献既知のpiperidine³²⁾ (62) を常法により窒素原子をcarbobenzyloxy基で保護してcarbamate (67) とし, 続いてtriethyl phosphonoacetateを用いるWadsworth-Emmons反応³³⁾に付し, α, β -unsaturated ester (22) を単一の化合物として, 2 行程87%の収率で得た. 本化合物のolefin部の立体化学は反応機構の考察により (E) と推定した. 次に (22) を PtO_2 を用いる常圧接触還元によりolefinを還元し, 単一の化合物としてester (23) を定量的な収率で得た. 化合物 (23) の3, 4位の相対配置は, 接触還元の一般的な傾向からcisと推定し, 最終的には天然物に変換することにより決定した. 続いて (23) を LiOH によりesterを加水分解しcarboxylic acid (68) を定量的に得, 更に $(\text{COCl})_2$ を反応させacid chloride (64) を合成した (Scheme 17).

次に ethyl indol-3-ylacetate (63) の2 位へのFriedel-Crafts反応の条件検討を行なった. Indoleは π 電子過剰系のhetero芳香族化合物であり, 強力な酸性条件では樹脂化を伴うことが懸念されたため, Lewis acidとして SnCl_4 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いて縮合反応の検討を行



Scheme 17

なった。この際反応時間が長くなると、脱carbobenzyloxy化など副反応が起き収率は低下した。最適条件はEt₂O中氷冷下にSnCl₄を5 min作用させることによって得られ、目的のketone (65) がcarboxylic acid (68) より2行程71%と良好な収率で得られた (Table 3)。

このように、indoleとpiperidine部の結合を達成し得たので、次に鍵反応の基質への変換を行なった。先ず (A) の経路に従いquinuclidine環の構築を検討した。(65) をPd-Cを用いる接触還元により窒素原子の脱保護を行ない第二amine (69) を製し、carbonyl基に対する

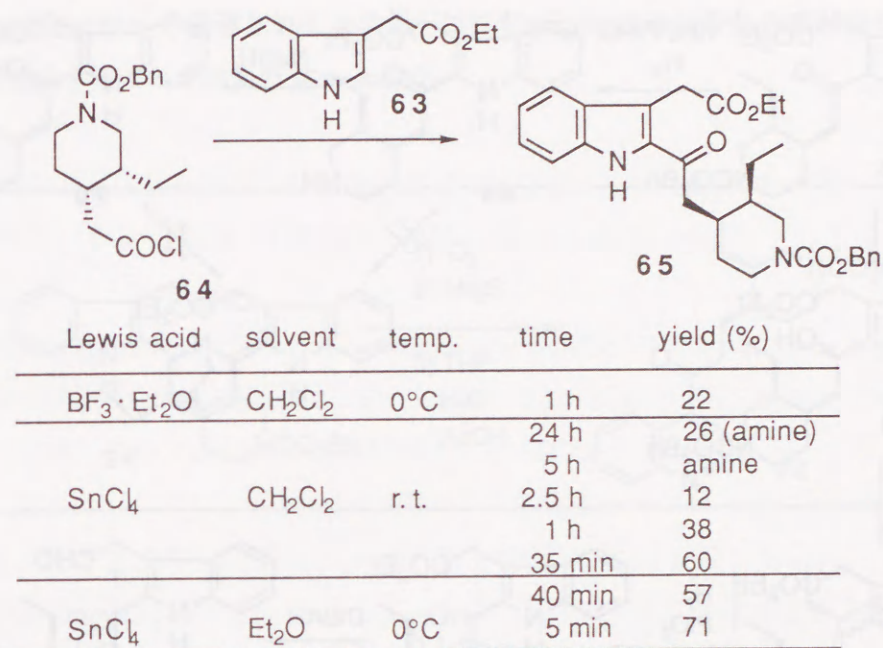
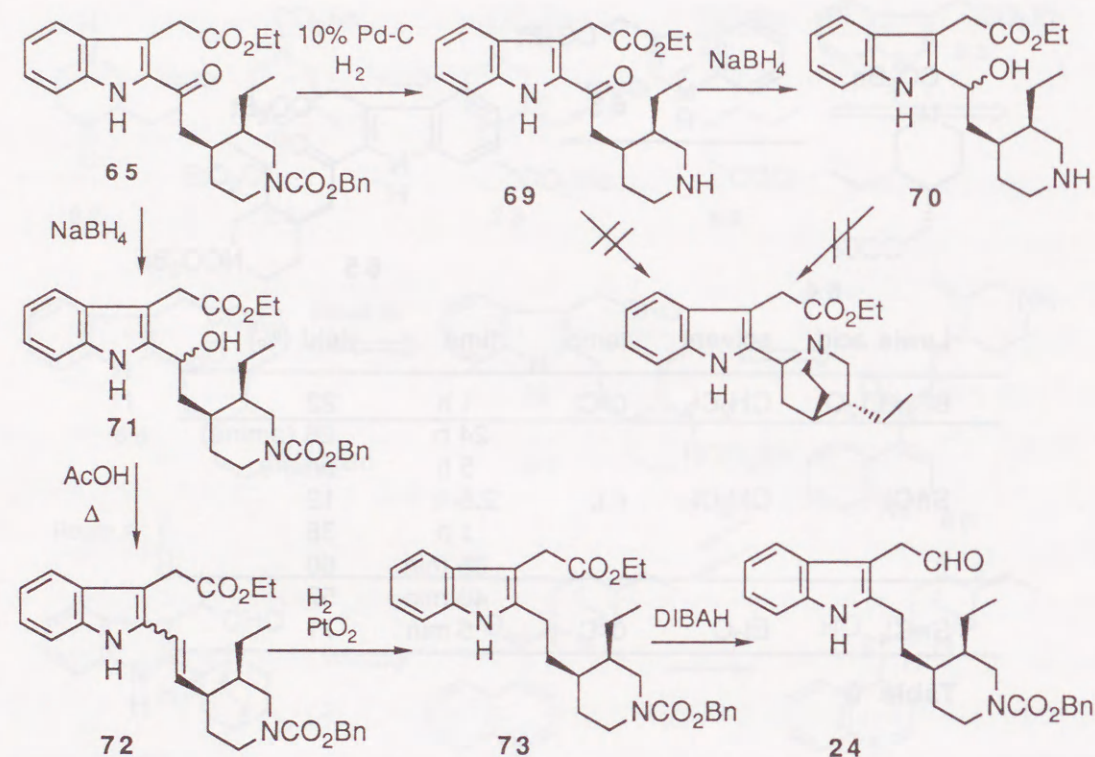


Table 3

reductive amination等によるquinuclidine環の合成を種々試みたが、閉環体を得ることはできなかった。また (69) のcarbonyl基をNaBH₄により還元してalcohol (70) とし、水酸基を活性化後、分子内置換反応によるC-N結合生成を検討したが、脱離反応が進行し、目的物は得られなかった。

そこで (B) の経路による合成研究に着手した。初めにketone (65) をNaBH₄で還元しalcohol (71) とした。本品は不安定なため、精製することなくAcOH-benzene混液 (1:4 v/v) 中加熱還流すると脱水し、olefin (72) が生成した。次いで (72) をPtO₂を用いる接触還元で付し、ester (73) をketone (65) から3行程84%の収率で得た。Ester (73) からaldehyde (24) への還元は、(73) にDIBALHをDME-CH₂Cl₂混液 (1:1 v/v) 中作用させることにより達成でき、(24) が69%の収率で得られた (Scheme 18)。

以上のようにして得られた鍵反応の基質 (24) について、indoleからquinolineへの環変換反応¹²⁾を検討した。この際光源として200 W-halogen lampを、増感剤としてRose Bengalを用い、酸素気流下光増感法により一重項酸素を発生させることにした。MeOH中-20°Cにてaldehyde (24) に一重項酸素を1 h作用させると原料が完全に消失し、引き続き同温でMe₂Sにより還元的処理を行ない、生成物を単離することなくTHF-H₂O-AcOH混液 (2:1:1 v/v) で酸処理を行なうと目的とする環変換が進行し、3行程69%の好収率でhydro-

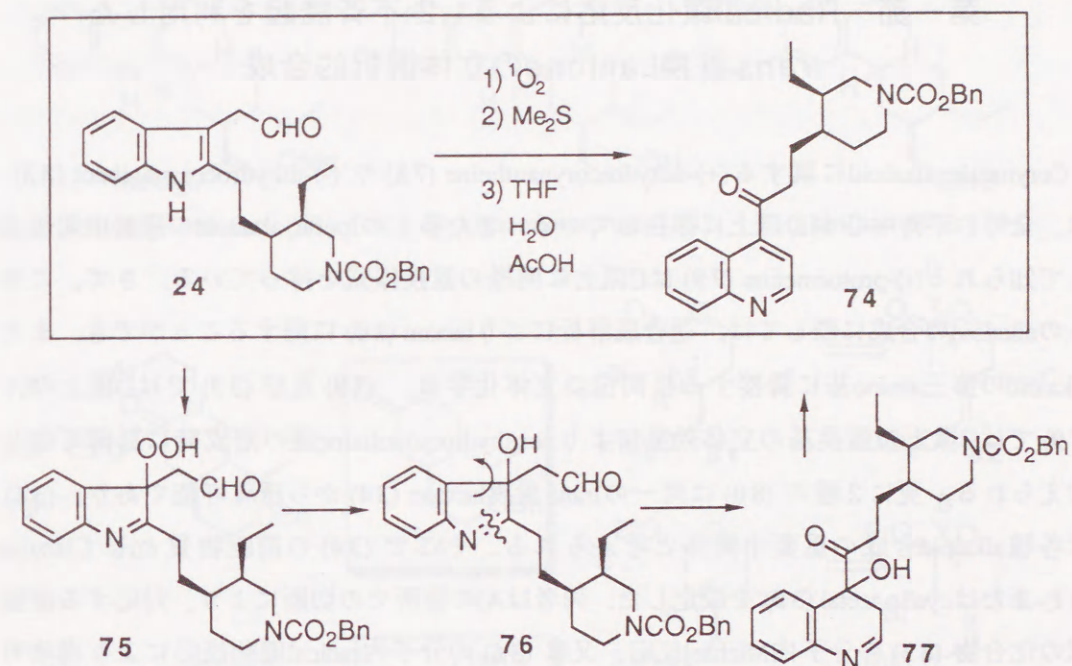


Scheme 18

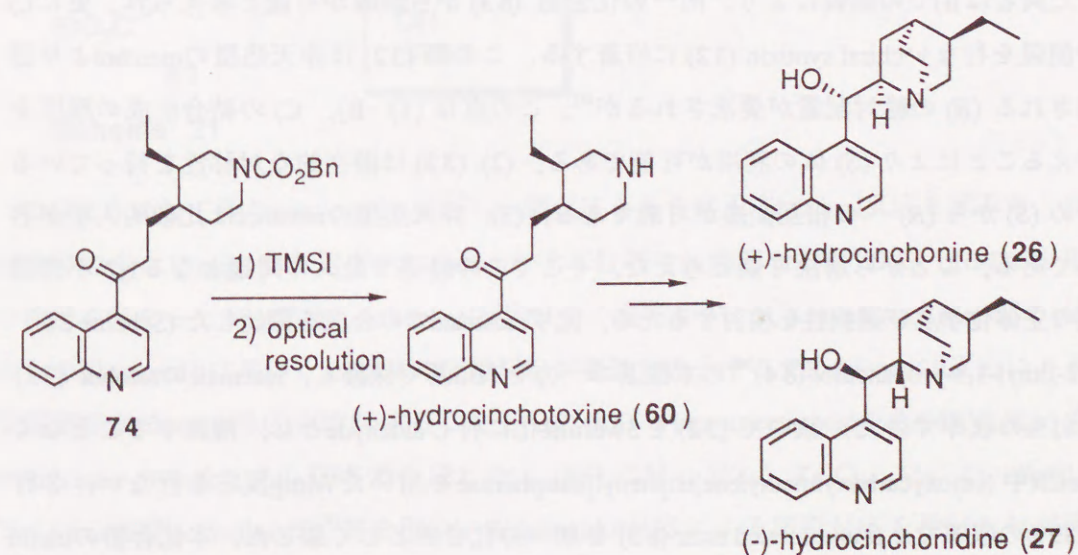
cinchotoxine誘導体 (74) を得ることに成功した。尚本反応は, indoleの3位が一重項酸素と反応しperoxide (75)となり, Me_2S によるalcohol (76)への還元, 酸性条件下でのimineの加水分解と続くaldehydeとamine間での縮合により, (77)を経由して目的のquinoline (74)が生成したものと推定されている¹²⁾(Scheme 19)。

このようにして得られたhydrocinchotoxine誘導体 (74) の窒素原子上の保護基の除去を, Jungら³⁴⁾の方法に従いMeCN中TMSIを用いて行ない(±)-hydrocinchotoxine (60)を73%の収率で製した。本品は天然物から3行程で誘導した標品³⁵⁾と比旋光度を除く諸機器スペクトルデータ及びTLC上での挙動が完全に一致した。この事実から (22) の高立体選択的な還元によりcis置換したpiperidine (23)の得られていたことが証明された。最後にamine (60)の光学分割を, 1当量の(-)-di-*p*-toluoyl-L-tartaric acidから製した塩を PrOH から再結晶を繰り返すことにより達成した。分割により得られた塩はm.p. 144-146°C. $[\alpha]_D^{26} -64.3^\circ$ ($c=0.112$, MeOH)を示し, これに10% NH_4OH 水溶液を作用させて遊離塩基とした。本品の比旋光度は $[\alpha]_D^{30} +1.15^\circ$ ($c=1.39$, EtOH)であり文献記載値[lit.³⁵⁾ $[\alpha]_D +1.0^\circ$ (EtOH)]と良く一致した。既に(+)-hydrocinchotoxine (60)は(+)-hydrocinchonine (26)及び(-)-hydro-

cinchonidine (27)へと誘導されており³¹⁾, これらquinine alkaloidの生合成経路に沿った全合成を達成することが出来た (Scheme 20)。



Scheme 19



Scheme 20

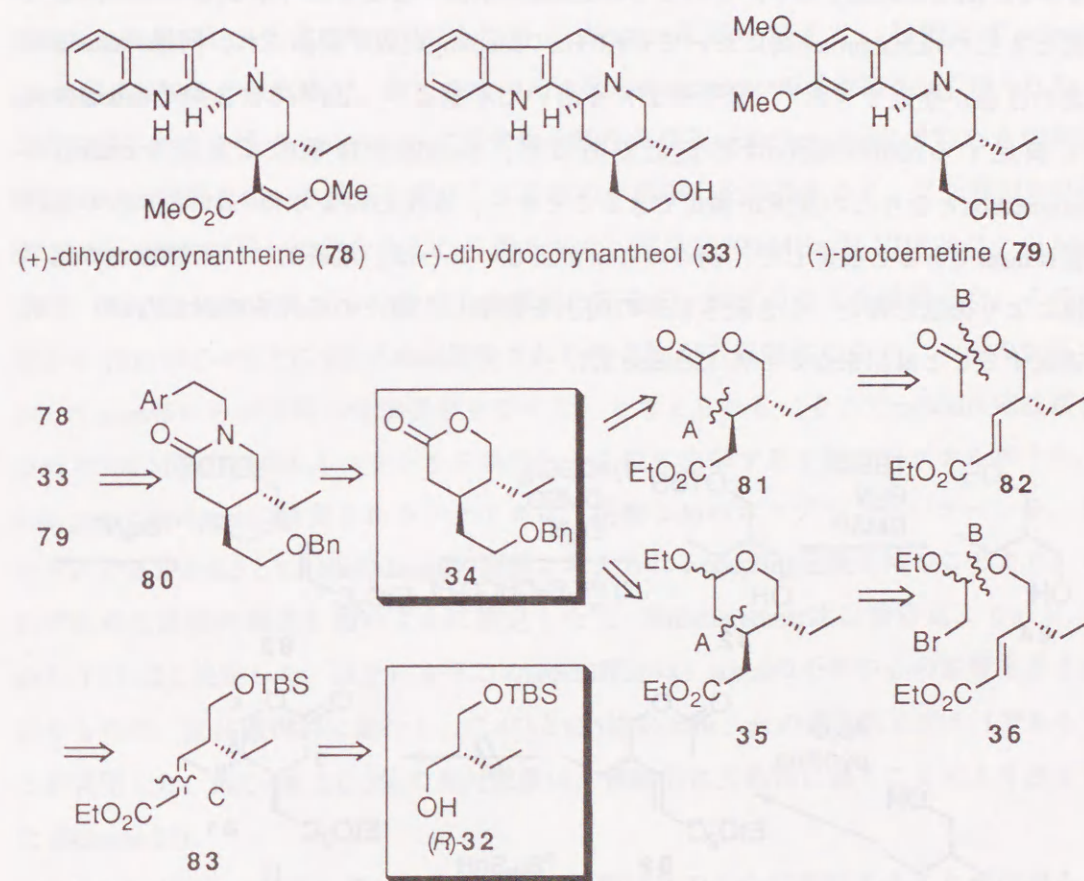
第二章 Radical環化反応を鍵反応としたIndole AlkaloidのChiral合成

第一節 Radical環化反応による1,2-不斉誘起を利用した *trans* 置換Lactoneの立体選択的合成

Corynanthe alkaloidに属する(+)-dihydrocorynantheine (78) や (-)-dihydrocorynantheol (33) は、全ての不斉中心がD環上に存在している。また多くのIpecac alkaloidの重要中間体として知られる(-)-protoemetine (79) はC環上に同様の置換様式を持っている。さて、これらのalkaloidの合成に際しては、逆合成解析によりlactam (80) に帰することができ、またalkaloidの第三amino基に隣接する核間位の立体化学は、(78) 及び (33) ではD環上の、(79) ではC環上の置換基の立体効果によりhexahydroquinolizine環の形成時に制御可能と考えられる。更に2種の(80)は同一の*trans*置換lactone (34) から誘導可能であり、(34)は各種alkaloid合成の重要中間体と考えられる。そこで(34)の前駆物質としてlactone (81) またはcyclic acetal (35)を設定した。両者はA)の箇所での切断により、対応する直鎖状の化合物 (82) の分子内Michael反応、又は(36)の分子内radical環化反応により構築可能であり、この際隣接するethyl基の付け根の不斉中心による1,2-不斉誘起が予想される。また両者はB)での開裂により、同一の化合物 (83) から誘導が可能と考えられ、更にC)で開裂を行ないchiral synthon (32) に帰着する。この際(32)は非天然型のmentholより誘導される(R)の絶対配置が要求されるが¹⁴⁾、この点は(1). B), C)の結合生成の順序を替えることにより(S)体の利用が可能である、(2). (32)は潜在的な対称性を持っているため(S)から(R)への相互変換が可能である、(3). 非天然型のmentholは比較的入手が容易である、ことから解決可能と考えた。そこでこの経路で最大の問題となる1,2-不斉誘起の立体化学及び選択性を検討するため、先ずracemateでの合成を開始した (Scheme 21)。

2-Ethyl-1,3-propanediol (84)³⁶⁾の水酸基の一方をTBS基で保護し、racemateのalcohol (32)を81%の収率で得た。続いて(32)をSwern酸化に付しaldehydeとし、精製することなくMeCN中(ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphoraneを用いたWittig反応を行ない、2行程89%の収率で α,β -unsaturated ester (83)を単一の化合物として製した。本化合物のolefin部の立体化学は、¹H-NMRにおいてolefin水素間の結合定数が15.6 Hzであることから(E)と決定した³⁷⁾。次に(83)にⁿBu₄NFを作用させて脱保護を行ないalcohol (85)を98%の収率

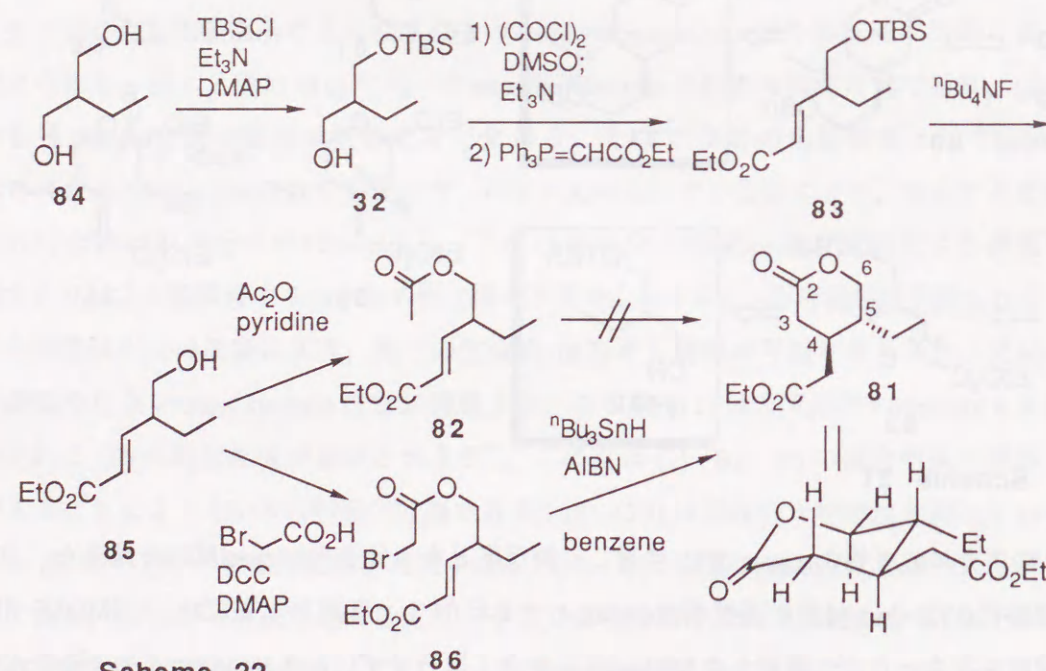
で得た。続いて(85)に対し常法によりacetyl化を行ない、72%の収率でacetate (82)を合成した。



Scheme 21

このようにして得たacetate (82)に対し、鍵反応となる分子内Michael反応を試みた。立体障害の少ないacetyl基を選択的にenolateとする目的で、塩基としてLDA, LHMDsを用い検討を行なったが、期待したMichael反応は全く進行せず、 α,β -unsaturated ester部の γ 位からの脱proton化に基づくacetyl基の脱離反応が優先した。そこでReformatskii反応による位置選択的なanion形成を検討することとし、(85)とbromoacetic acidからDCCを用いてbromo ester (86)を93%の収率で合成した。(86)に対してZn, Zn-Cu, Mg, Li, SnCl₂-ⁿBuLi-Et₂AlCl³⁸⁾, Zn-Et₂AlCl³⁹⁾等を用い、Reformatskii反応による閉環反応を検討したが目的物は得られなかった。そこで次にradical反応による閉環反応を検討した。(86)をbenzeneに溶解し、高度希釈条件下、radical開始剤としてAIBNを用いてⁿBu₃SnHによる

radical反応に付すと、目的のlactone (81) が単一の化合物として33%の収率で得られた。本品は500 MHz ^1H -NMRスペクトルにおいて、5位と6位のvicinal proton間のcoupling定数が $J=8.0\text{ Hz}$ と 4.0 Hz であり、このことはdiaxialの水素の存在を強く示唆しており、また3位と4位のvicinal proton間においても 8.0 Hz のcoupling定数が観測され、同様にdiaxialの水素の存在が推定できる³⁷⁾。分子モデルを用いた考察より、cis体では2組のdiaxialの関係を満足するconformationは不安定であるが、trans体では極めて安定なchair型のconformationとなりこの関係が満足できることから、本反応により得られた(81)の相対配置はtransであると推定した。尚このことが正しいことは、最終的には天然物への化学変換により確認し得た。引き続き収率の向上を目指し、種々の条件を検討したが、目的を達成することは出来なかった (Scheme 22)。

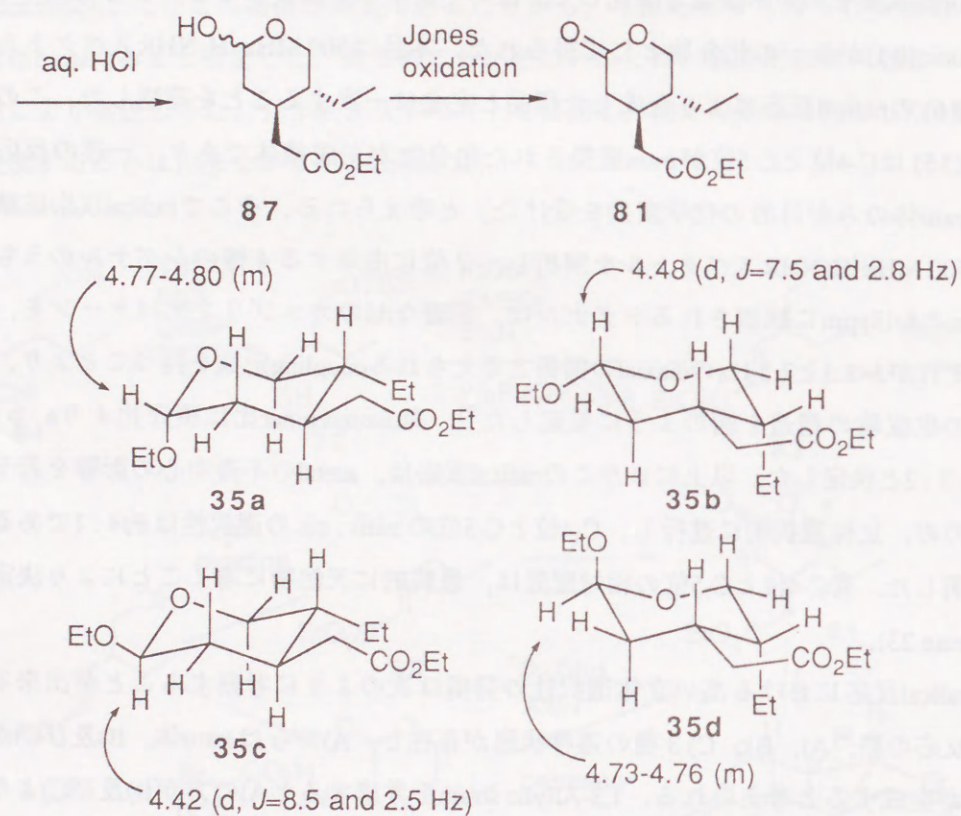
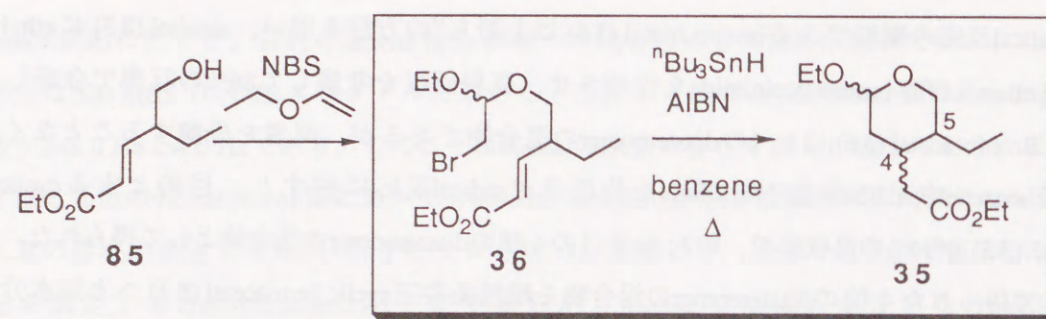


Scheme 22

一般に α,β -unsaturated esterに対するradical反応は、radicalのSOMOとolefinのLUMOとの相互作用に支配される⁴⁰⁾。 α -Bromo esterより生成するradicalは、 α 位のcarbonyl基との相互作用により、SOMOのエネルギー準位が低く、 α,β -unsaturated esterとの反応性が乏しいと考えられている。そこで基質をSOMOの準位が高い(36)に変更し、radical反応を検討することにした。

Radical反応の原料であるbromo acetal (36) は上野ら¹⁾の方法を用い、alcohol (85) にethyl vinyl ether及び*N*-bromosuccinimideを作用させ、原料回収を考慮して86%の収率で合成した。Bromo acetal (36) は1:1のdiastereomerの混合物であるが、両者を分離することなく沸騰benzene中AIBN存在下 $^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ を作用させradical反応に付すと、目的とするcyclic acetal (35) が96%の高収率で、約7:5:2:1の4種のdiastereomerの混合物として得られた。ここで得られた4種のdiastereomerの混合物を酸性条件下cyclic hemiacetal (87) へと加水分解後、Jones試薬を用い水酸基を酸化して2位の不斉中心を除去すると、2行程52%の収率でlactone (81) が単一の化合物として得られた。本品は500 MHz ^1H -NMRスペクトルにより、(86) のradical反応により合成した標品と完全に一致することを確認した。この事実から(35) はC-4位とC-5位がtrans置換された化合物が主成分体であり、一連の反応においてtrans体のみが目的の化学変換を受けた、と考えられる。そこでradical反応成績体(35) の500 MHz ^1H -NMRスペクトルを解析し、2位に由来する4個のシグナルのうち、4.42 ppmと4.48 ppmに観測されるシグナルは、明瞭なddのカップリングパターンを、またそれぞれが $J=8.5$ と 7.5 Hz のdiaxialの関係と考えられるcoupling定数を持つことより、それぞれの生成物の構造を図のように推定した³⁷⁾。尚diastereomer比は積分比よりa:b:c:d=7:1:5:2と決定した。以上によりこのradical反応は、acetalの不斉中心の影響を若干受けるものの、立体選択的に進行し、C-4位とC-5位のtrans: cisの選択性は約4:1であることが判明した。尚C-4位とC-5位の相対配置は、最終的に天然物に導くことにより決定した (Scheme 23)。

このradical反応における高い立体選択性の発現は次のように考察することが出来る。Radical反応の際、A), B), C) 3種の遷移状態が存在し、A)からはtrans体、B)及びC)からはcis体が生成すると考えられる。1,3-Allylic strainを考慮するとA)の方がB)及びC)よりも安定と考えられ、本反応においては主にA)の遷移状態を経由して反応が進行し、trans体を与えるものと説明できる。更に選択性の向上を目指し、光照射による低温でのradical環化反応⁴¹⁾を検討したが、良好な結果は得られなかった。尚その後、福本ら¹⁶⁾はより1,3-allylic strainが大きく影響する(Z)-olefin (37) についてradical反応を検討し、完全な選択性でtrans体を得ており、この事実は上記の考察を強く支持するものである (Scheme 24)。以上のようにradical反応により高立体選択的な環形成を達成できたので、cyclic acetal (35) からtrans置換lactone (34) への変換を行なった。先ずcyclic acetal (35) を LiAlH_4 により還元してalcohol (88) を製し、続いて(88) を触媒量の18-Crown-6存在下、KH及びbenzyl

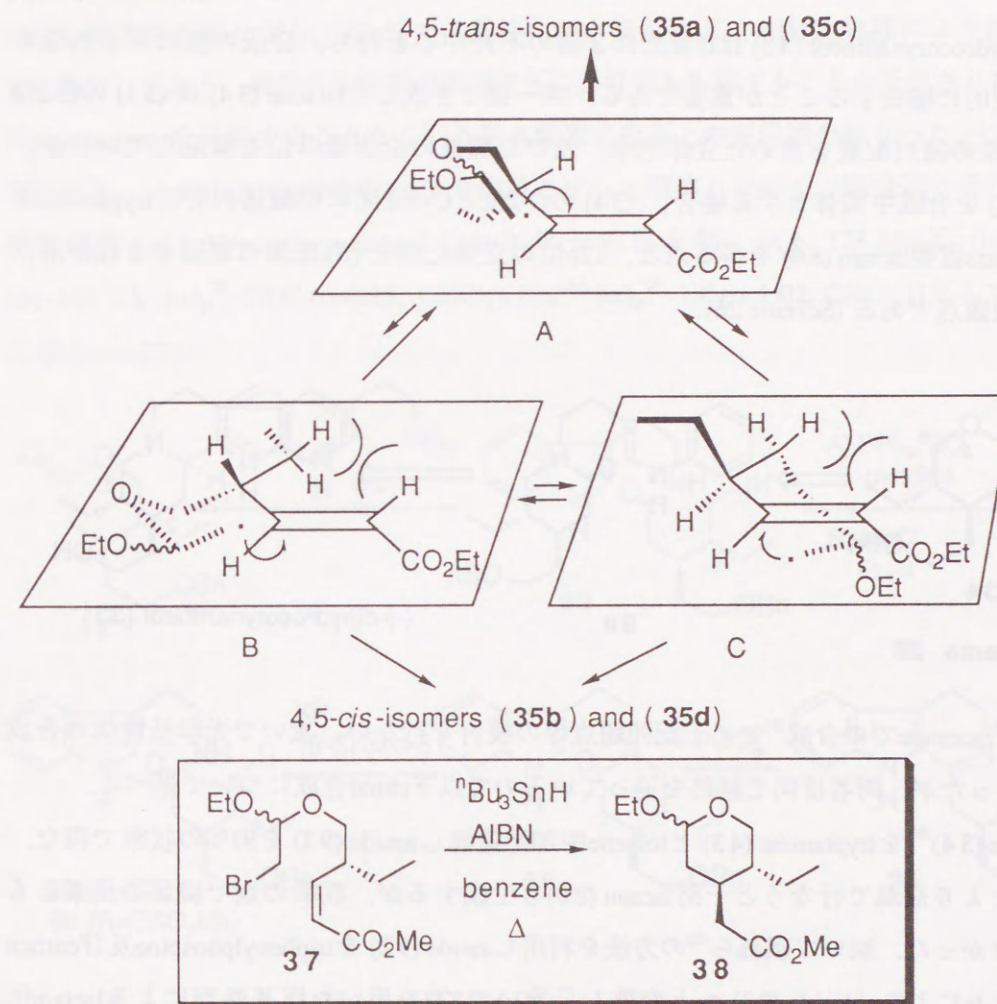


Scheme 23

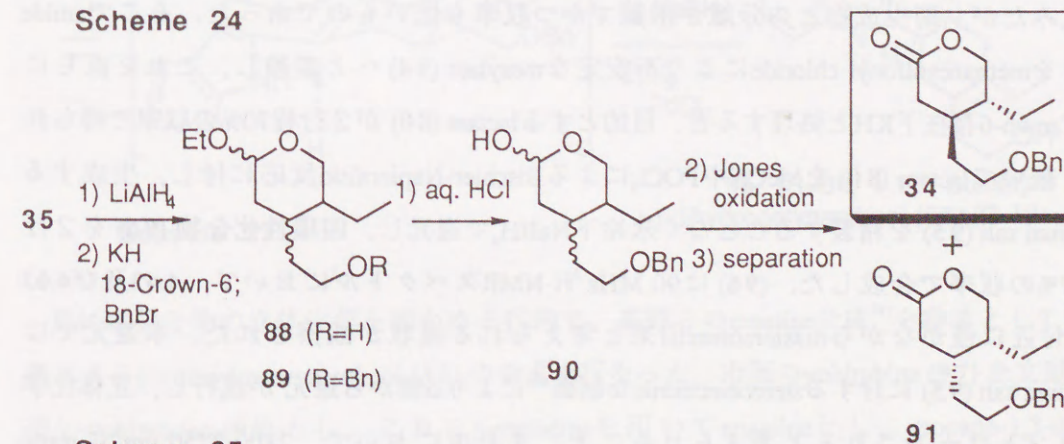
35a: 35b: 35c: 35d = 7:1:5:2

bromideを作用させbenzyl ether (89) を2行程79%の収率で得た。次いで酸性条件下acetalを加水分解して92%の収率(原料回収考慮)でcyclic hemiacetal (90)とし、引き続きJones試薬により酸化し、91%の収率でlactone (34)を異性体(91)とともに得た。その比率は4:1で前述した閉環体(35)の高分解NMRスペクトルより算出した値と良く一致している。尚trans置換lactone (34)とcis置換lactone (91)はHPLCを用いて分離することが出来た。以上のように分子内radical反応による6員環形成を検討し、この際4:1の立体選択性が発

現することを見出し、当初目的としたtrans置換lactone (34)の合成を達成することが出来た¹⁵⁾(Scheme 25)。



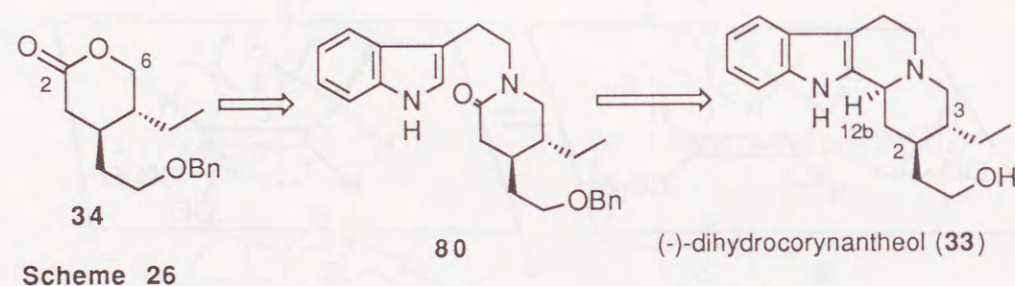
Scheme 24



Scheme 25

第二節 (-)-Dihydrocorynantheolの全合成

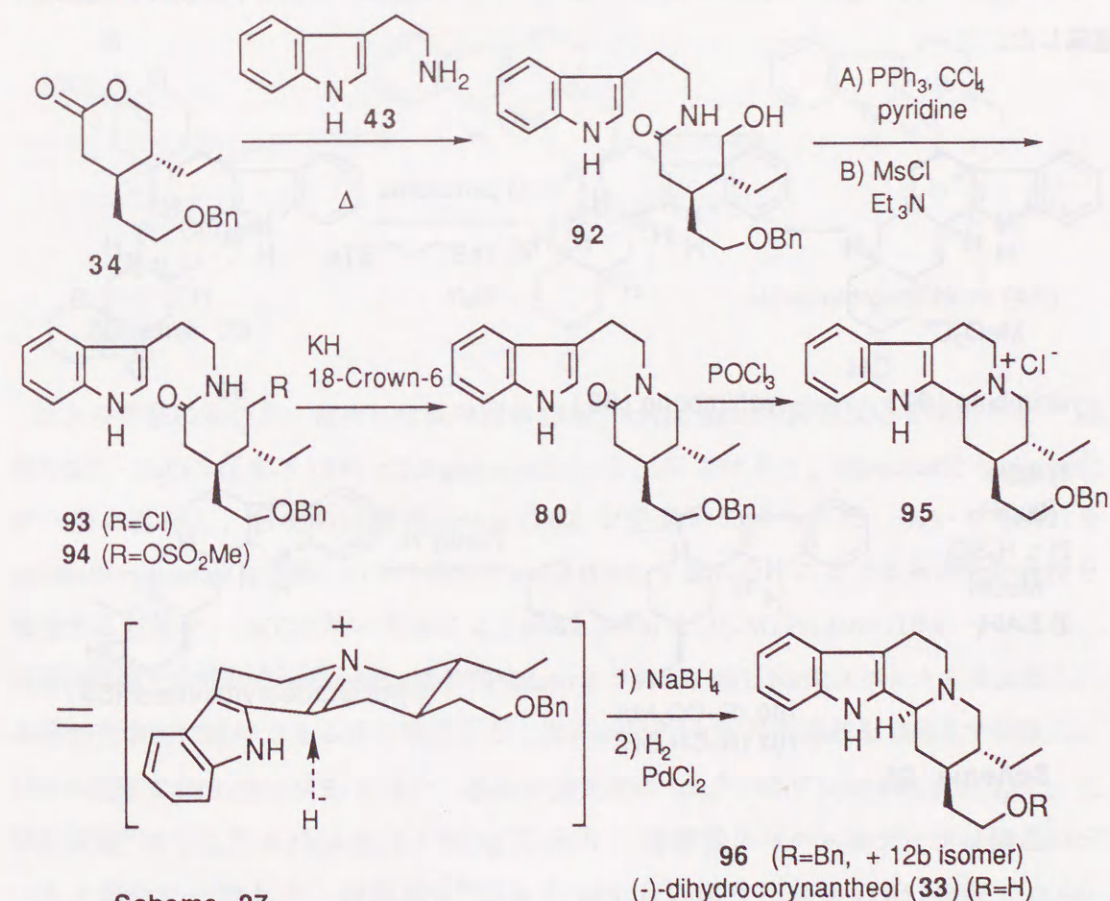
(-)-Dihydrocorynantheol (33) はD環上に3個の不斉中心を持ち、合成の際にはこれらを立体選択的に構築することが重要である。第一節で合成したlactone (34) は(33)のC-2位及びC-3位の絶対配置を含めた立体化学、及びD環部の全炭素単位を満足しているが、この(34)を合成中間体とする場合、(34)のC-2位とC-6位間に位置選択的にtryptamineを導入しtrans置換lactam (80)を得る点と、12b位の立体化学を(S)配置に制御する点が解決すべき問題点である (Scheme 26)。



尚先ずracemateでの合成¹⁵⁾にて上記問題点等の検討を行ない、次いで光学活性体の合成¹⁷⁾を行なったが、両者は同じ経路を辿っているの以下chiral合成について述べる。

Lactone (34)¹⁶⁾をtryptamine (43)とtoluene中加熱還流しamide (92)を91%の収率で得た。本反応をより高温で行なうと一部lactam (80)も生成するが、収率の点で満足の出来るものではなかった。続いて磯部ら⁴²⁾の方法を利用しamide (92)をtriphenylphosphine及びcarbon tetrachlorideによりchloride (93)へと変換し、次いでKHを用いた塩基処理によるlactam化を試みたが、副生成物との分離が困難でかつ収率も低いものであった。そこでamide (92)をmethanesulfonyl chlorideにより不安定なmesylate (94)へと変換し、これを直ちに18-Crown-6存在下KHと処理すると、目的とするlactam (80)が2行程70%の収率で得られた。続いてlactam (80)をMeCN中POCl₃によるBischler-Napieralski反応に付し、生成するiminium salt (95)を精製することなく氷冷下NaBH₄で還元し、四環性化合物(96)を2行程97%の収率で合成した。(96)は90 MHz ¹H-NMRスペクトルにおいて、4.43及び4.63 ppm付近に僅かながらdiastereomer由来と考えられる吸収が観察された。本還元ではiminium salt (95)に対するstereoelectronicな制御⁴³⁾によりα側から還元が進行し、立体化学がコントロールされると考えられること、またIRにおいて、2800-2750 cm⁻¹にtrans-

quinolizidine bandsが明瞭に観察されたことにより、主生成物の12b位の立体化学は(S)と推定した。12b位での立体選択性については満足できるものではなかったが、亀谷ら^{19a)}は反応機構は不明ながら、12b位での異性化が水素気流下でのPdCl₂処理により起こることを報告しており、最後の脱保護の段階で更に異性化も生起することが予想されたので、両diastereomerを分離することなく引き続き酸素官能基上の脱保護を行なった。(96)を水素気流下、MeOH-CHCl₃混液中PdCl₂を作用させると期待した如く、脱保護と異性化が一挙に進行し(-)-dihydrocorynantheol (33)が単一の化合物、m.p. 178-181 °C (lit.^{18a)} m.p. 181-183 °C). [α]_D²³ -20.4° (c=0.25, CHCl₃) {lit.^{18a)} [α]_D²⁷ -19° (c=1.02, CHCl₃)}として得られた (Scheme 27)。

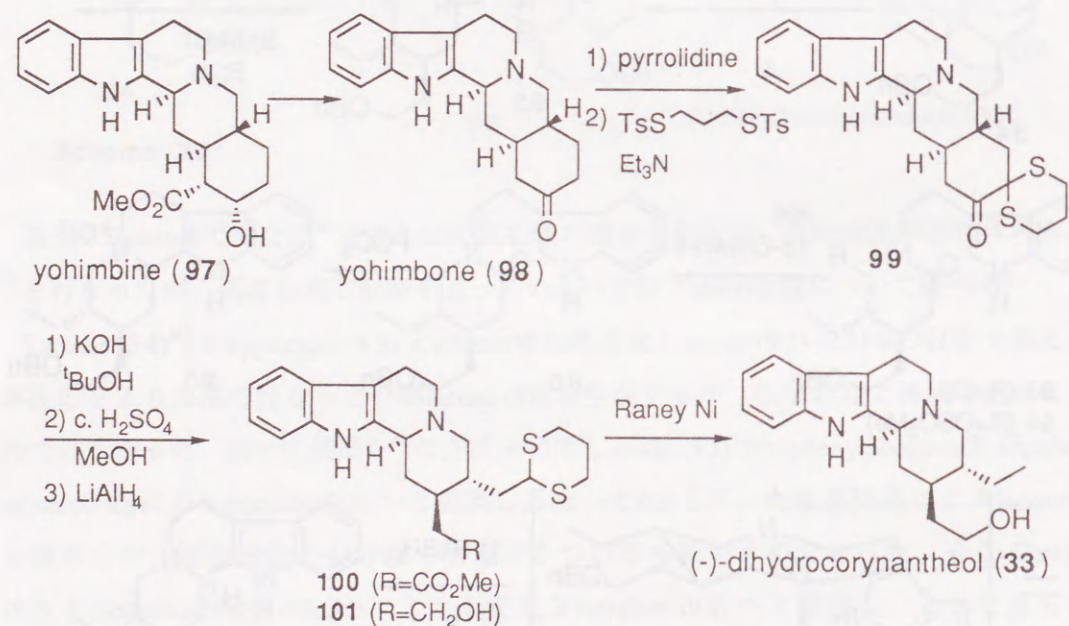


Scheme 27

更に本化合物の立体化学を確かめる目的で、高野らのemetine合成⁴⁴⁾を参考として別経路による(-)-dihydrocorynantheol (33)の合成を行なった。市販のyohimbine (97)を文献⁴⁵⁾に従いyohimbone (98)とし、これをpyrrolidineを用いてenamineとし、propane-1,3-dithiol

di(toluene-*p*-sulfonate)⁴⁶⁾と反応させ、dithioacetal (99) を (98) より97%の収率で製した。次にMarshallら⁴⁷⁾の方法に従いC-C結合を開裂し、生成するcarboxylic acidを酸性条件下でのester化反応に付し、2行程52%の収率でmethyl ester (100) へと変換した。更にmethyl ester (100) をLiAlH₄により還元し、定量的にalcohol (101) を得、最後にRaney nickel (W-2) により脱硫反応を行ない(-)-dihydrocorynantheol (33) を98%の収率で合成した (Scheme 28)。本品は先のradical反応を経由したサンプルと、諸機器スペクトルデータ、及びTLC上の挙動が完全に一致した。このことより第一節で述べたradical反応の主成績体は*trans*であり、また12b位の立体化学も (*S*) であることを確認することが出来た。

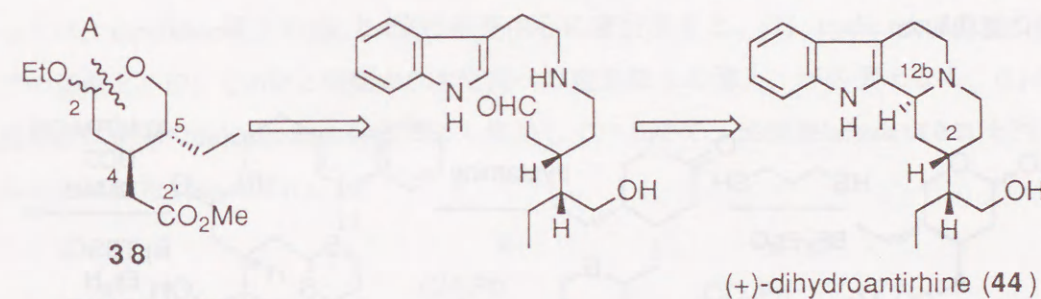
以上のように(-)-dihydrocorynantheol の2種の異なる経路による光学活性体の合成を達成した。



Scheme 28

第三節 (+)-Dihydroantirrhineの合成

(+)-Dihydroantirrhine (44) はD環上に2個、側鎖に1個の不斉中心を持っている。本化合物の全合成に際し上記の合成中間体 (38) を出発物質とするならば、(44) の側鎖と (38) のC-5位の絶対配置は一致するものの、合成中間体 (38) のA)でのC-O結合の切断と、C-2位と側鎖のC-2'位間へのtryptamine単位の導入がそれぞれ位置選択的に要求される。また12b位の立体化学は、Pictet-Spengler反応によるC環構築の際、stereoelectronicなコントロール⁴³⁾により制御可能と予想される (Scheme 29)。



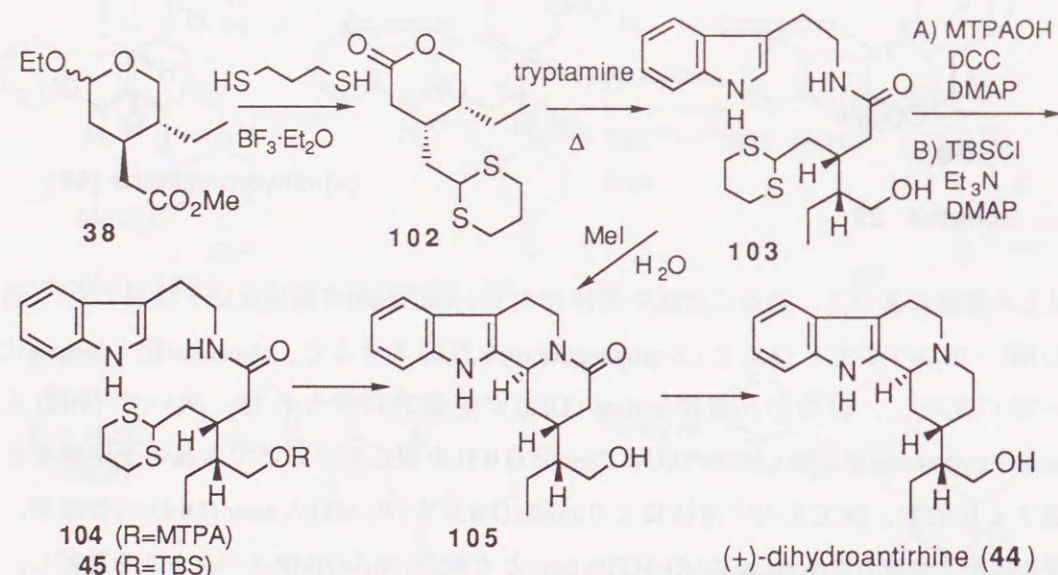
Scheme 29

以上の考察に基づき、初めに合成中間体 (38) のcyclic acetalの開環反応を検討した。過剰のBF₃・Et₂Oの存在下 (38) と1,3-propanedithiolを反応させると、thioacetal化とlactone化が一挙に進行し、目的の*cis*置換lactone (102) が定量的に得られた。次いで (102) をtoluene中tryptamineと加熱し91%の収率でamide (103) を製した。ここで本品の光学純度を確認する目的で、DCCを用い常法によりamide (103) を(*R*)-MTPA ester (104) へと導き、同様の経路で合成したracemateの(*R*)-MTPA esterとその500 MHz NMRスペクトルを比較し、本品が光学的に純粋である事を確認した。次にamide (103) の水酸基をTBS基で保護し、85%の収率でTBS ether (45) を得た。本品の旋光度は[α]_D²³ -10.1° (c=0.846, CHCl₃)で、文献記載値²³⁾は[α]_D²⁵ -6.2° (c=0.13, CHCl₃)であり、諸機器スペクトルデータは標品のデータと完全に一致した。尚鈴木ら²³⁾により (45) は四環性化合物 (105) を経て(+)-dihydroantirrhine (44) へと変換されている。

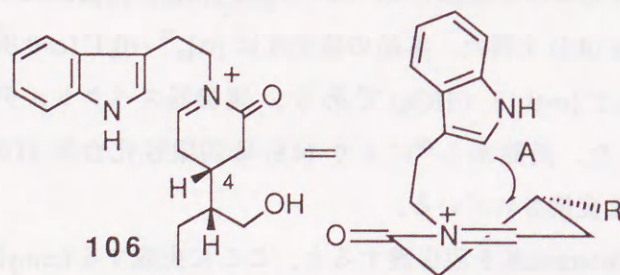
またamide (103) のthioacetal基を脱保護すると、ここに生成するformyl基がamideとの間に縮合反応をおこし、一挙に (105) の合成も可能と考えられる。そこでthioacetal (103) を高野ら⁴⁸⁾の方法に従い過剰のMeIと60 h反応させthioacetalの加水分解を行なうと、直ち

にPictet-Spengler反応も進行し、目的とした(105)とその12b位の異性体が64%の収率で7:1の混合物として得られた。HPLCにより分離した主成績体(105)の旋光度は $[\alpha]_D^{30}$ -41.3° ($c=0.103$, CHCl_3)で、文献記載値²³⁾は $[\alpha]_D^{25}$ -21.7° ($c=0.12$, CHCl_3)であり、各種機器スペクトルは標品のデータと良く一致し、(+)-dihydroantirrhineの形式合成を達成することが出来た²⁴⁾。本反応においては、amideとaldehydeから生成するiminium ion(106)は、piperidine環の4位の置換基のため下図のようなコンフォメーションが優先し、これに対しstereoelectronicなコントロール⁴³⁾によりindoleがAの方向から攻撃し、主成績体の12b位の立体化学は目的とする(S)を与えたと考察される(Scheme 30)。

以上の様に著者はcyclic acetal(38)を活用し(+)-dihydroantirrhineの新たな不斉合成経路の開発に成功した。

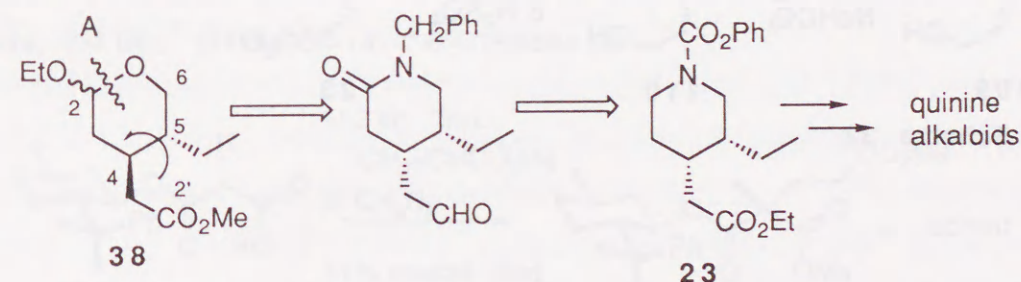


Scheme 30



第四節 (+)-Hydrocinchonine及び(-)-Hydrocinchonidine 合成中間体のChiral合成

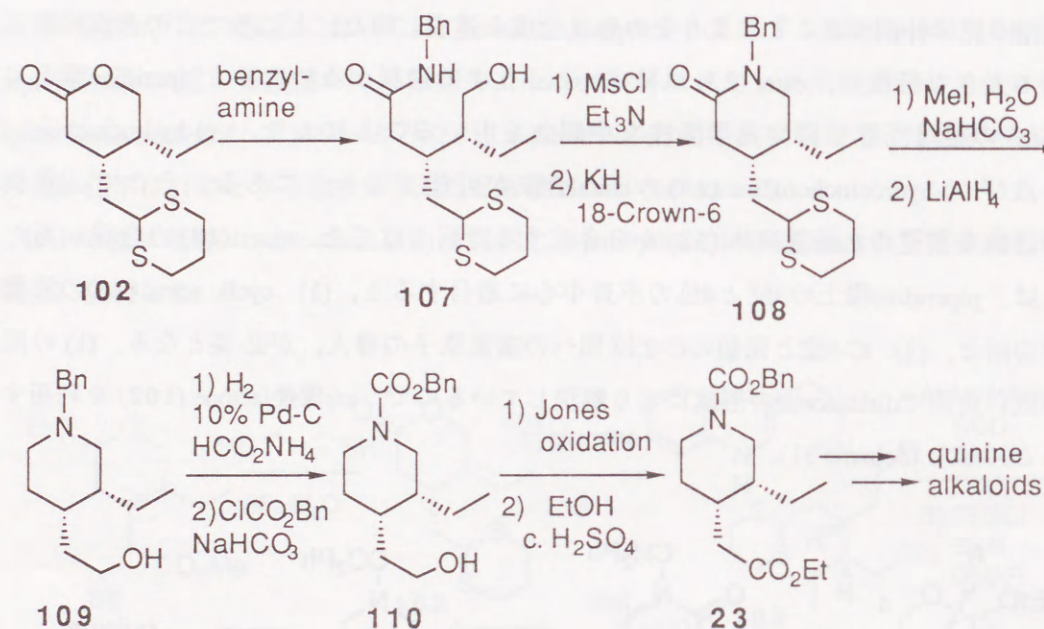
第一章で述べた(+)-hydrocinchonine(26)及び(-)-hydrocinchonidine(27)の合成では、最終段階で光学分割することによりその形式合成を達成し得た。ところでこの合成経路における大きな特徴は、ester(23)以降はepimeri化する過程がないため、piperidine環上に(3R,4S)の絶対配置を持つ光学活性な中間体を用いることにより、(+)-hydrocinchonine(26)及び(-)-hydrocinchonidine(27)のchiral合成が可能となる点にある。そこでcis置換ester(23)を前述のtrans置換体(38)から合成する計画を立てた。ester(23)の合成にあたっては、piperidine環上の3位と4位の不斉中心に着目すると、(1). cyclic acetalのA)の位置での切断と、(2). C-6位と側鎖のC-2'位間への窒素原子の導入、が必要となる。(1)の問題は既に前節でdithioacetalの形成により解決しているので、cis置換lactone(102)を利用することにした(Scheme 31)。



Scheme 31

光学活性なlactone(102)をbenzylamineとtoluene中加熱し、amide(107)を85%の収率で得た。次いで水酸基をmesylateへ変換し、精製することなく18-Crown-6存在下KHで処理し、2行程73%の収率でcis置換lactam(108)を合成した。次いで化合物(108)のthioacetal基を過剰のMeI存在下加水分解⁴⁹⁾してaldehydeとし、 LiAlH_4 によりamide及びformyl基を還元して、amine(109)を2行程70%の収率で得た。続いて化合物(109)を接触還元で付しbenzyl基を除去して第二amineへと誘導し、再び窒素原子を選択的にcarbamateとして保護し2行程61%の収率でalcohol(110)へと変換した。(110)の水酸基をJones試薬によりcarboxylic acidに酸化し、続いて酸性条件下にester化することにより、目的のcis置換ester(23) $[\alpha]_D^{26} +5.7^\circ$ ($c=0.400$, CHCl_3)を2行程84%の収率で合成した。本品の各種機器ス

ペクトルデータはracemateの標品のデータと完全に一致し、ここに (+)-hydrocinchonine (26) 及び (-)-hydrocinchonidine (27) の新たな chiral 合成経路を確立することが出来た (Scheme 32).

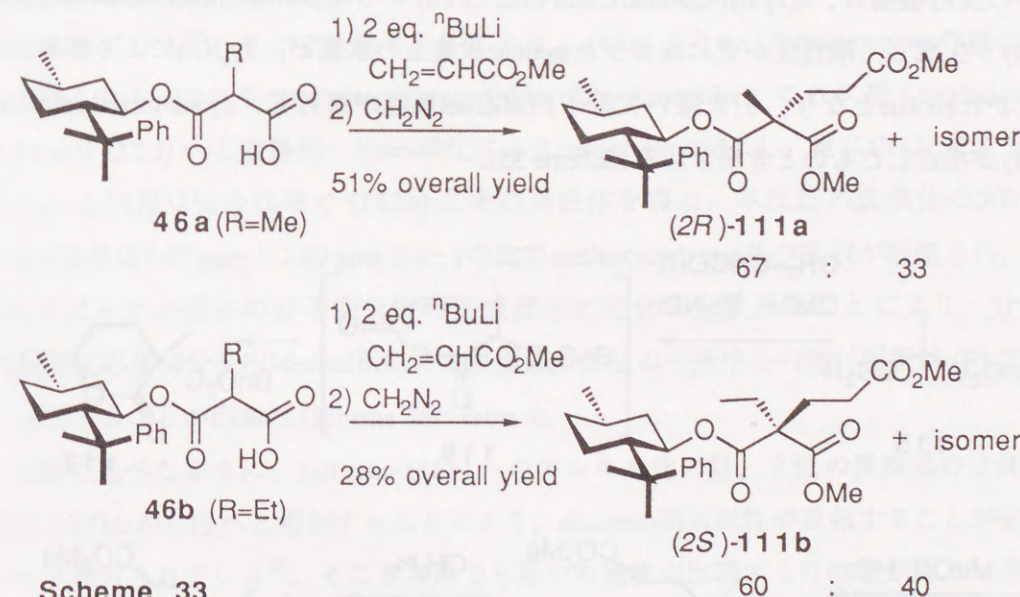


Scheme 32

第三章 Malonic Acid Phenylmenthyl Half Ester誘導体を利用した第四不斉中心を持つChiral Synthonsの開発とその利用

第一節 混合酸無水物を経由する分子内Michael反応の開発と Indole Alkaloid合成への応用

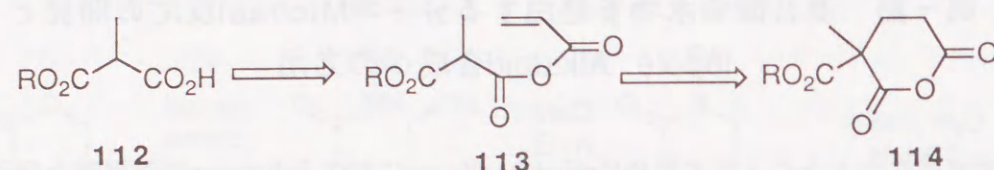
総論で述べたように、先ず初めにchiralなhalf esterに対するdiastereo面選択的な分子間Michael反応⁵⁰⁾を用いて、新たなchiral synthonの創製を検討した。Half ester (46)¹³⁾をⁿBuLiによりdianionとし、methyl acrylateをMichael acceptorとして作用させ、生成したcarboxylic acidをCH₂N₂によりmethyl ester (111)へ変換し収率及びdiastereo選択性を決定した。収率及び選択性の向上を期して塩基、反応温度、methyl acrylateの当量等について種々検討したが、収率は(46a) (R=Me)の場合は51%、(46b) (R=Et)の場合は28%で、またdiastereo選択性は(46a)では2:1、(46b)では1.5:1と低く、直接的な分子間Michael反応は実用性に乏しいことが判明した。尚それぞれの主成績体の2位の絶対配置は、後述するように(111a)では(R)、(111b)では(S)である (Scheme 33).



Scheme 33

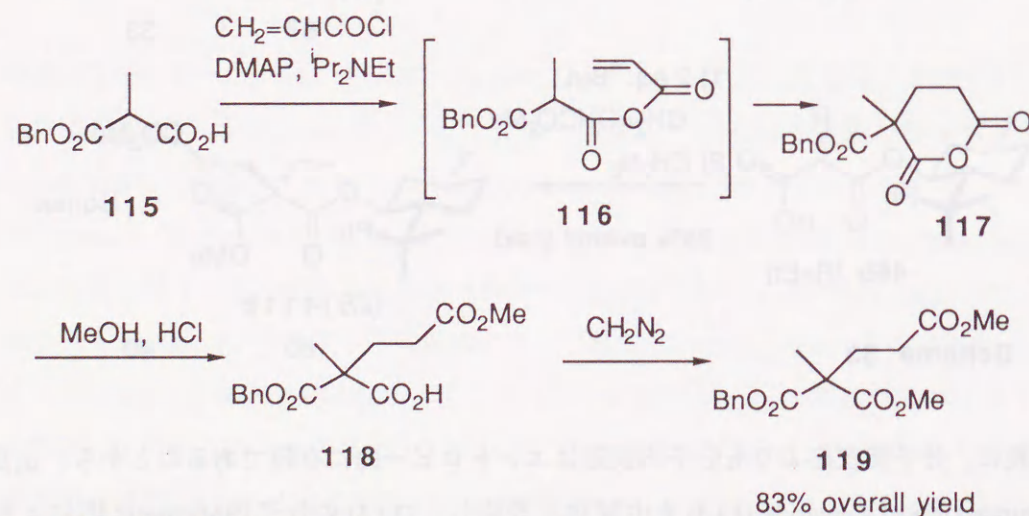
一般に、分子間反応よりも分子内反応はエントロピー的に有利であることから、 α,β -unsaturated mixed anhydride (113) を中間体に設定し、(113)の分子内Michael反応により

cyclic mixed anhydride (**114**) を得る手法を考案した。尚ここで得られる (**114**) の 3 個の carbonyl 基は、電子的な要因及び立体障害によって選択的な化学変換が期待出来る (Scheme 34)。



Scheme 34

この考察に基づきモデル化合物として benzyl alcohol と methylmalonic acid から誘導した benzyl hydrogen methylmalonate (**115**) を選び、 α,β -unsaturated mixed anhydride (**116**) を得る目的で、(**115**) を触媒量の DMAP と過剰の Pr_2NEt と共に氷冷下にて acryloyl chloride と反応させたところ、一挙に目的の cyclic mixed anhydride (**117**) を得ることに成功した。(**117**) は不安定であるため、精製することなく酸性条件下 MeOH と反応させると、cyclic anhydride の立体障害の少ない 6 位でのみ反応がおこり monocarboxylic acid (**118**) が主成績体として生成し、これを更に CH_2N_2 で処理して triester (**119**) を 3 行程 83% の高収率で得た。本反応の反応機構は、acryloyl chloride と half ester (**115**) から α,β -unsaturated mixed anhydride (**116**) が生成し、酸性度が更に高まった methine 炭素上の水素が、 Pr_2NEt により容易に引き抜かれ enolate となり、引き続いて分子内 Michael 反応が進行し、cyclic mixed anhydride (**117**) が生成したものと考察される (Scheme 35)。



Scheme 35

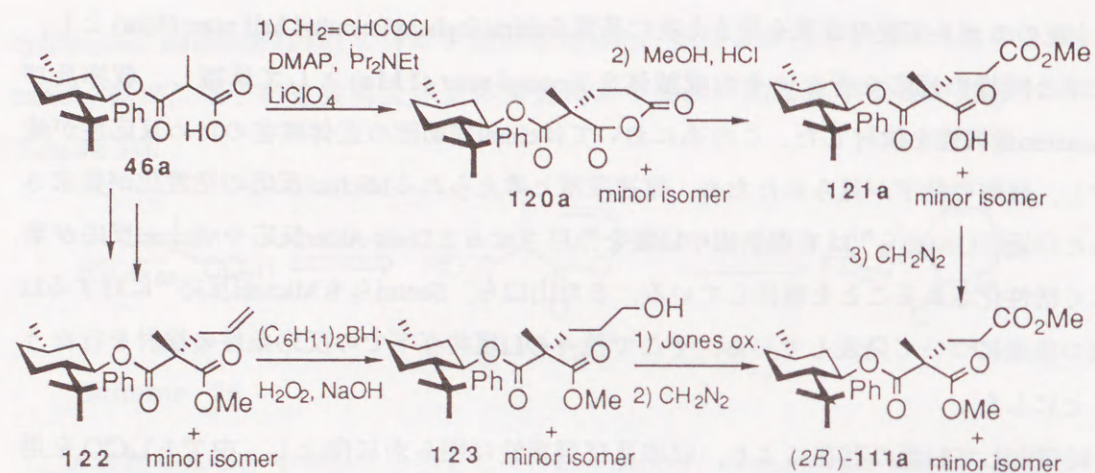
上記のモデル実験の成果を踏まえ次に基質を chiral な phenylmenthyl half ester (**46a**) とし、上述と同様の反応を行ないその成績体を dimethyl ester (**111a**) として単離し、収率及び diastereo 選択性を検討した。この系においては chiral 補助団の立体障害のため反応性が減少し、収率の低下が見られたため、律速段階と考えられる Michael 反応の活性化が要求された。近年 Grieco ら⁵¹⁾ は有機溶媒中 Li 塩を作用させると Diels-Alder 反応や Michael 反応が著しく活性化されることを報告している。また山口ら、Scettri らも Michael 反応⁵²⁾ に対する Li 塩の効果について発表している。そこで種々の Li 塩共存下での反応条件の検討を行なうことにした。

結果として Li 塩の存在により、収率及び選択性は明らかに向上し、中でも LiClO_4 を用いると収率 63%、diastereo 選択性 87:13 と最も良い結果を与えた。また DMF を溶媒に用いても、収率及び選択性の改善が見られた。新たに生成する不斉中心の立体化学は、500 MHz ^1H -NMR スペクトルにおいて 3.67 ppm と 3.69 ppm に観測される methoxycarbonyl 基の比較により、何れの場合も主成績体の相対配置は等しく、また前述の分子間 Michael 反応による主成績体と一致することを確認した。

次いで立体化学を明らかにするため (**111a**) の別途合成を以下のごとく行なった。福本らにより (**46a**) の allyl 化により得られる (**112**) の主成績体の 2 位の絶対構造は (R) と決定されている²⁾。そこで同様の条件により、(**46a**) より 4:1 の diastereomer の混合物として得られる (**122**) を dicyclohexylborane を用いた hydroboration、これに続く oxidation により alcohol (**123**) へと変換後、Jones 酸化により carboxylic acid とし、更に CH_2N_2 により ester 化し、3 行程 38% の収率で (**111a**) とその異性体を得た。本反応の成績体の 500 MHz ^1H -NMR では 3.67 ppm と 3.69 ppm に 4:1 の比で methoxycarbonyl 基の吸収が観測され、3.67 ppm のピークが前述の分子間反応の主成績体と完全に一致したことにより、分子間 Michael 反応及び分子内 Michael 反応の主成績体の 2 位の不斉中心の絶対配置は (R) であると決定することが出来た (Scheme 36) (Table 4)。

総論で述べたように、half ester (**46a**) へのアルキル化の際、2 位の置換基の立体的な高さが Me から Et へと増加することにより、diastereo 面選択性が逆転することが福本らにより報告されている²⁾。そこで本系でも同一の現象が出現する可能性があると考え、次に基質を (**46b**) としその diastereo 選択性及び成績体の立体化学について検討した。

前述の条件で (**46b**) を acryloyl chloride と反応させ (**120b**) とし、次いで酸性条件下 carboxylic acid (**121b**) へと変換後、 CH_2N_2 処理により目的とする diester (**111b**) を 3 行程



Scheme 36

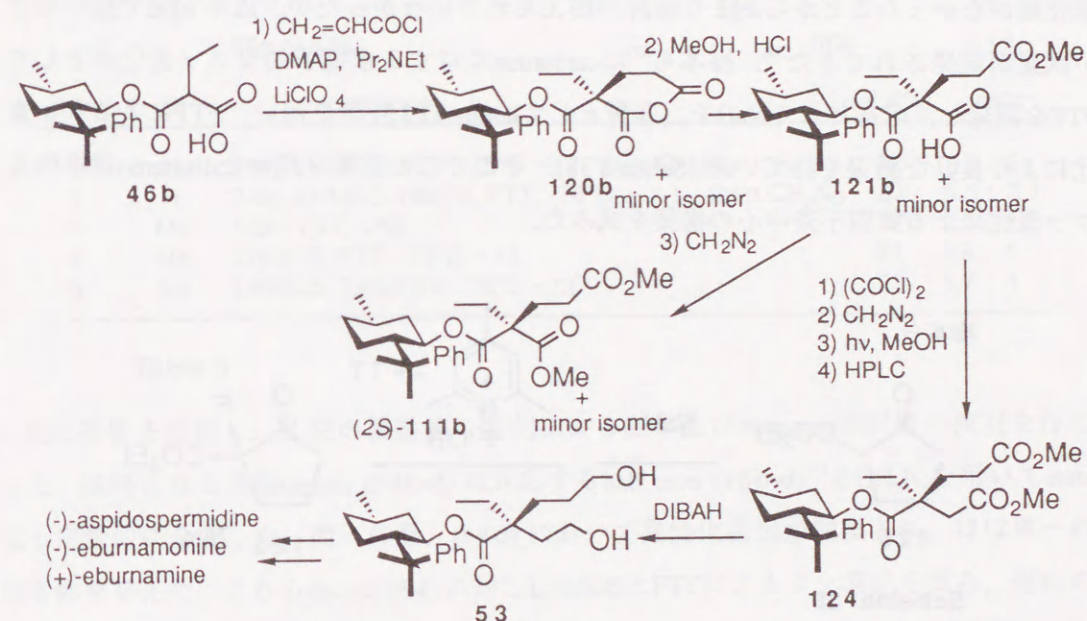
entry	conditions for the tandem reaction	yield (%)	ratio of two diastereoisomers
1	Pr_2NEt , DMAP, LiClO_4 , THF, $-10\sim 0^\circ\text{C}$, 16 h	63	87 : 13
2	Pr_2NEt , DMAP, $\text{LiBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF, $-10\sim 0^\circ\text{C}$, 16 h	58	81 : 19
3	Pr_2NEt , DMAP, LiI , THF, $-10\sim 0^\circ\text{C}$, 16 h	51	81 : 19
4	Pr_2NEt , DMAP, THF, $-10\sim 0^\circ\text{C}$, 16 h	35	75 : 25
5	Pr_2NEt , DMAP, DMF, -45°C , 16 h	52	80 : 20

Table 4 Conversion of the chiral half ester (46a) into the triester (111a) and its diastereoisomer.

65%の収率で77 : 23のdiastereomer比で得た。Ester (111b) の2位の立体化学は、本法の天然物合成への応用も合わせて検討する目的で、indole alkaloidの一種(-)-aspidospermidine, (-)-eburnamonine, (+)-eburnamineの合成中間体(53)^{25, 53)}へと変換して決定した。

上述のcarboxylic acid (121b) を $(\text{COCl})_2$ と反応させacid chlorideとし、これを CH_2N_2 と処理しdiazoketoneを製し、光照射によるArndt-Eistert反応によりC1単位を増炭し5行程41%の収率でtriesterへと誘導し、主成績体(124)をHPLCにより分離した。(124)は3個のester基を持つが、phenylmenthyl ester部は強く立体障害を受けており反応性が低下している。そこで(124)を -30°C で過剰のDIBAHにより還元しdiol (53)を80%の収率で得た。以上のようにして誘導した(53)は絶対配置が(S)の標品²⁵⁾と完全に一致した。このことより分子内Michael反応の主成績体(111b)の2位の絶対配置は(S)であることが明らかになり、

本反応においても2位の置換基がMeからEtへと嵩高くなると主成績体の立体化学が逆転することを確認することが出来た。尚これらの変換の過程で合成した(120), (121), (111)及び(124)等は、適度に酸素官能基化されたchiral synthonとして利用可能と考えられる(Scheme 37)。

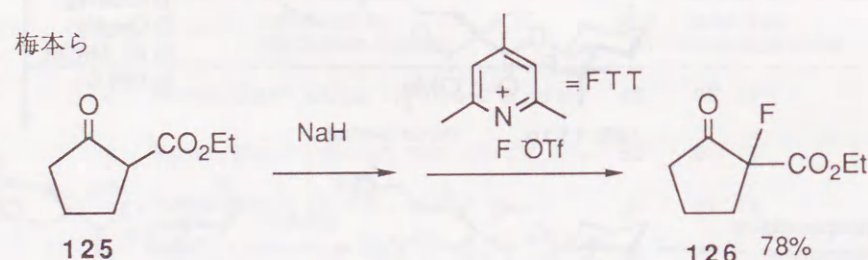


Scheme 37

以上のように、著者は新規な混合酸無水物を經由した分子内Michael反応を開発して新しい炭素炭素結合生成の手法を確立し、新たなchiral synthonを創製することが出来た。本法は安価な反応剤を用い、容易な反応操作で目的物が得られる点、malonic acidの2位の置換基の嵩高さにより主成績体の立体化学が予想可能であるという点で極めて有用な合成反応であると考えている。また(-)-aspidospermidine, (-)-eburnamonine, (+)-eburnamine合成の中間体である(53)に変換することで、これらalkaloidの新たな合成経路を開発し、chiral synthonとしての有用性を示すことに成功した。

第二節 Diastereo面選択的フッ素化による 含フッ素第四不斉中心の構築法の開発

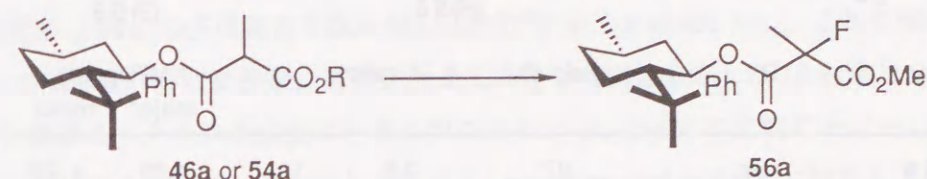
総論で述べたように, malonic acid phenylmenthyl half esterに対する, diastereo面選択的なフッ素化による第四不斉中心の構築を検討した. 従来求電子的なフッ素化は優れたフッ素化剤がなかったことからあまり検討が加えられていなかったが, 近年安定で扱いやすい試薬が開発されてきた⁵⁴⁾. 梅本ら⁵⁵⁾は carbanion に対する求電子的なフッ素化剤として FTT を開発し, 塩基として NaH を, 基質として ketone (125) 等を用い, FTT によるフッ素化により良好な結果を得ている (Scheme 38). そこでこの試薬を用いた diastereo 選択的なフッ素化による第四不斉中心の構築を試みた.



Scheme 38

この試薬を (46) で代表される本系に適用するに当り, まず初めに基質を half ester (46a)¹⁴⁾ (R=H) とし, dianion 条件下での FTT を用いたフッ素化を検討したが, half ester (46a) に対するフッ素化は収率, 選択性ともに満足のものではなかった. この理由としては FTT は求電子性が高い試薬であり, また反応条件も苛酷であると考えられたので, half ester (46a) に CH_2N_2 を作用させて diester (54a) (R=H) を合成し, anion の求核性を低下させ再度フッ素化の検討を行なった. その結果, 塩基として NaH よりも LHMDs を用いた場合に収率及び選択性がともに向上し, 目的のフッ素化体 (56a) も 87% の好収率で 3.8 : 1 の diastereomer の混合物として得ることが出来た. 梅本らは FTT は lithium enolate とは反応し難いと報告しており, このことは興味深い結果である. またフッ素化剤として Barnette⁵⁶⁾が報告した $\text{TsN}(\text{F})\text{Pr}$ を用いると, 選択性の向上は認められたが, 変換率が低くまた試薬由来の不純物と成績体の分離が困難であり, 本系への適用は断念した. 以上の反応では, 何れの場合も同一主成績体を得られており, またその 2 位の不斉中心の絶対

配置は (46a) に対するアルキル化と同様の反応機構を考察し, (R) と推定したが, その正しいことは後述する変換により確認することが出来た (Table 5).

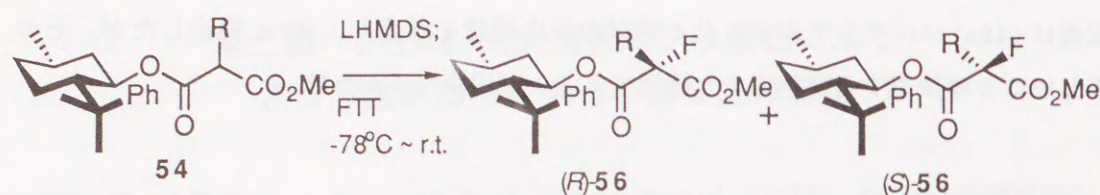


entry	R	conditions	yield(%)	ratio
1	H	2 eq. LHMDs, FTT, $-78^\circ\text{C} \sim \text{r.t.}$ then CH_2N_2	32	3 : 2
2	H	2 eq. LHMDs, HMPA, FTT, $-78^\circ\text{C} \sim \text{r.t.}$ then CH_2N_2	52	5.5 : 3.7
3	Me	NaH, FTT, 0°C	77	2.5 : 1
4	Me	LHMDs, FTT, $-78^\circ\text{C} \sim \text{r.t.}$	87	3.8 : 1
5	Me	LHMDs, $\text{TsN}(\text{F})\text{Pr}$, $-78^\circ\text{C} \sim \text{r.t.}$	21	5.7 : 1

Table 5

次に基質を変更し, 2 位の置換基の変化による収率及び diastereo 選択性の検討を行なった. 原料となる各種 diester (54b-d) は対応する half ester (46b-d)¹⁴⁾ を CH_2N_2 を用いて ester 化し定量的に合成した. 尚この際, (54d) において異性化晶出が観察され, ほぼ単一の化合物を与えた. これら diester (54) に対し LHMDs と FTT によるフッ素化を試み, 何れの場合も目的とするフッ素化体を高い収率で得ることができたが, diastereo 選択性は 2 : 1-1.5 : 1 程度であった. 成績体の 500 MHz ^1H -NMR スペクトルでは, ester の付け根の methine proton のケミカルシフトが R=Me の場合, 主成績体では 4.89 ppm と副成績体 (4.95 ppm) に比べより高磁場側に観測されたのに対し, R=Et, ^iPr , Bn の場合には主成績体の方が副成績体に比べより低磁場側に観測されていることより, R=Me の場合と R=Et, ^iPr , Bn では, 主成績体の 2 位の絶対配置が逆転していることが示唆された (Table 6).

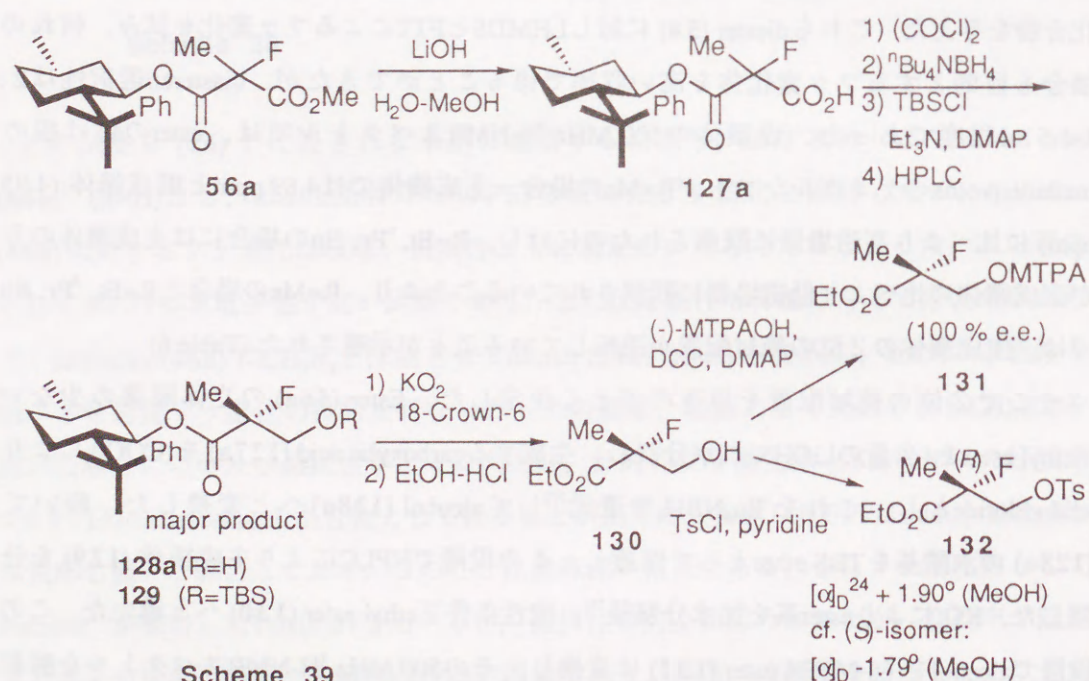
そこで 2 位の絶対配置を以下のごとく決定した. Ester (56a) の立体障害の少ない methyl ester を 1 当量の LiOH で加水分解し, 生成する carboxylic acid (127a) を $(\text{COCl})_2$ により acid chloride とし, これを $^t\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ で還元⁵⁷⁾して alcohol (128a) へと変換した. 続いて (128a) の水酸基を TBS ether として保護し, この段階で HPLC により主成績体 (129) を分離した. KO_2 により ester 基を加水分解後⁵⁸⁾, 酸性条件下 ethyl ester (130) へと導いた. この段階で alcohol を (-)-MTPA ester (131) に変換し, その 500 MHz ^1H -NMR スペクトルを解析し, 一連の変換の過程で epimerization が起きていないことを確認した. 次いで (130) を



entry	R	yield (%)	ratio	NMR (ppm)	
				major	minor
54a	Me	87	3.8 : 1	4.89	4.95
54b	Et	96	1 : 2.0	4.94	4.92
54c	ⁿ Pr	96	1 : 2.0	4.94	4.92
54d	Bn	88	1 : 1.6	4.89	4.85

Table 6

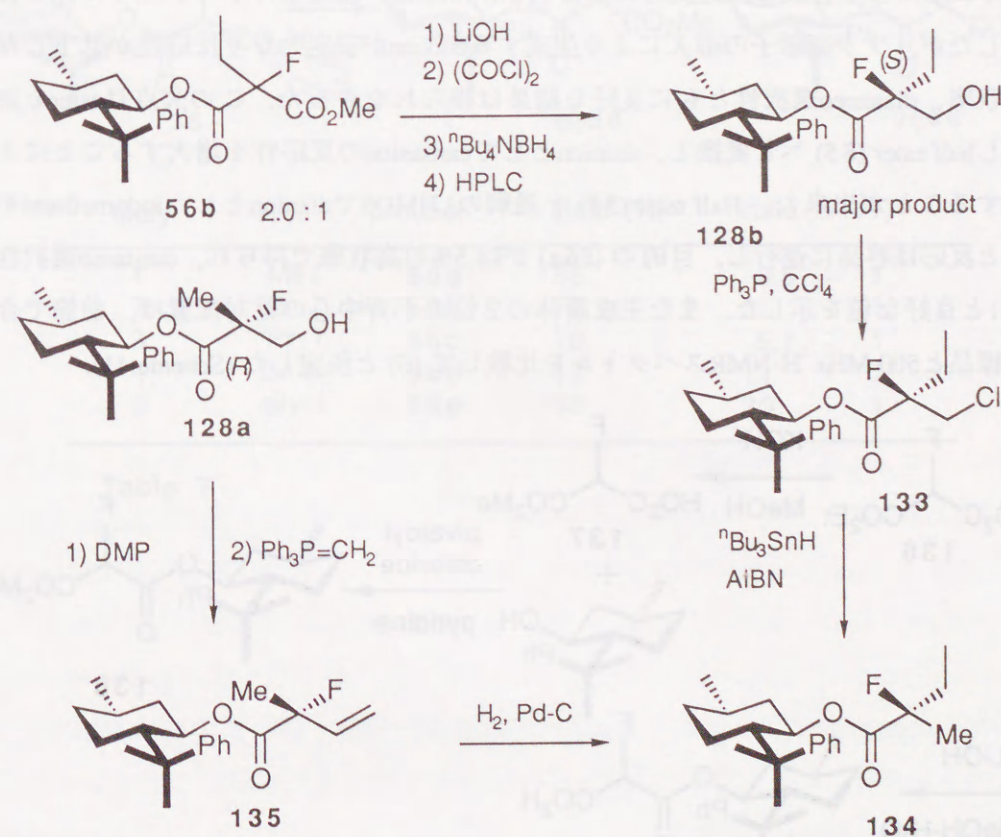
tosylate (**132**) に誘導し、本化合物の比旋光度が $+1.90^\circ$ であり、北爪らの(*S*)-体の報告値 (lit. ^{30c}) [α]_D -1.79° (91% e.e.)} と比較し、比旋光度の符号が逆であることより本品の不斉中心の絶対配置は (*R*) であること、更にフッ素化により生成した不斉中心が推定したごとく (*R*) であることが判明した (Scheme 39).



Scheme 39

一方 (**56b**) を前述と同様の方法により methoxycarbonyl 基を hydroxymethyl 基へと変換して、HPLC により主成分体 (**128b**) を分離した。次に (**128b**) の hydroxymethyl 基を chloromethyl 基へと変換し (**133**) とした後、 $^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ により還元を行ない methyl 体 (**134**) を得た。また前記の (**128a**) の主成分体を Dess-Martin 酸化⁵⁹⁾ により aldehyde とし、これを Wittig 反応により olefin (**135**) へと変換後、更に接触還元 に付して別途合成した (*2R*) 体は、前述の (**134**) と機器スペクトルが完全に一致したことにより、(**56b**) の 2 位の不斉中心の絶対配置は (*S*) であると決定した。以上の事実から phenylmenthyl half ester に対する、diastereo 面選択的なフッ素化の場合にもアルキル化の場合と同様、2 位の側鎖の立体的な高さにより、その diastereo 選択性が逆転することが明らかになった (Scheme 40).

以上のように FTT を用いた diastereo 面選択的なフッ素化により、フッ素原子を第四不斉中心に持つ chiral synthon が選択的に合成しうることを立証し、また生成する不斉中心の絶対構造も決定することが出来た。

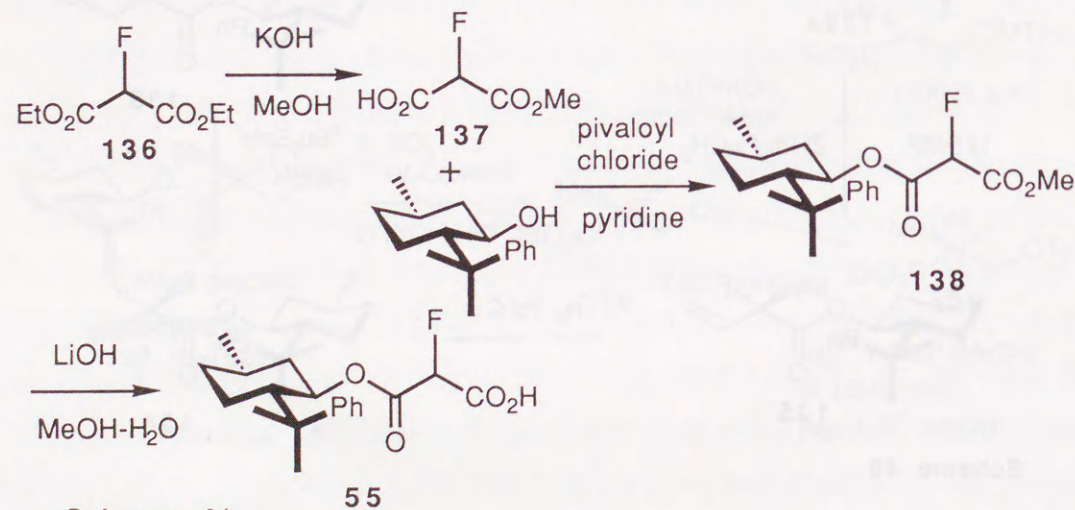


Scheme 40

第三節 Diastereo面選択的アルキル化による 含フッ素第四不斉中心の構築法の開発

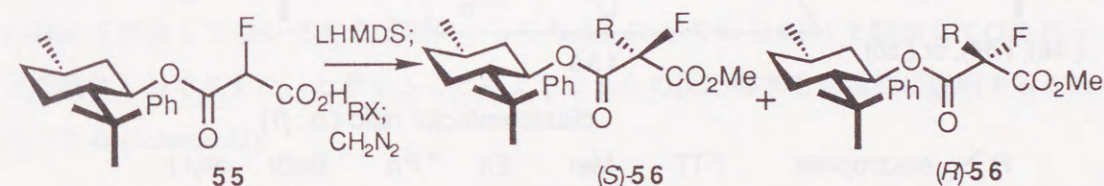
前節ではdiastereo面選択的なフッ素化によってchiral synthonを合成したが、これらのsynthonは2位にフッ素基を持つ化合物(55)へのdiastereo面選択的なアルキル化によっても合成可能と考えられる。そこでこの考察に基づき初めにfluoromalononic ester誘導体(138)の合成を検討した。Diethyl fluoromalonate(136)にMeOH中1当量のKOHを作用させると、加水分解とともにester交換が進行し、half ester(137)が定量的に得られた。続いてhalf ester(137)とphenylmentholとのester化を検討したが、フッ素原子によりcarboxylic acidの反応性が低下しているため、DCCを用いた通常のester化は進行しなかった。そこでpivaloyl chlorideを用い、mixed anhydrideを経由することにより目的のdiester(138)を高収率(87%)で得ることができた。

このようにして合成した鍵反応の基質(138)に対し、塩基条件下のアルキル化を種々検討したが、フッ素原子の導入により生成するenolateが安定となり反応性が低下したため、収率、diastereo選択性ともに良好な結果は得られなかった。この欠点はesterを加水分解しhalf ester(55)へと変換し、dianionとしてcarbanionの反応性を増大することにより解決することが出来た。Half ester(55)を過剰のLHMDSでdianionとし、iodomethaneを加えると反応は容易に進行し、目的の(56a)が88.5%の高収率で得られ、diastereo選択性は6.5:1と良好な値を示した。また主成績体の2位の不斉中心の絶対配置は、前節で合成した標品と500 MHz ¹H-NMRスペクトルを比較して(*S*)と決定した(Scheme 41)。



次にアルキル化剤として、EtI, ⁿPrI, benzyl bromide, allyl iodideを用いて同様の検討を行ない、35:1-5.7:1と高いdiastereo選択性が観察された。この際新たに生成した2位の不斉中心はR=Et, ⁿPr, Bnについては、前節で合成した標品と500MHz ¹H-NMRスペクトルを比較して(*S*)であることを確認した。またallyl体は5% Pd-Cを用いた接触還元にしてn-propyl体へと変換し、スペクトルデータを比較して主成績体の2位の絶対構造を(*S*)と決定した。またR=Et及びallylの場合、特に高いdiastereo選択性が認められたことは興味深い(Table 7)。

以上のように、fluoromalononic acidのphenylmenthyl half esterに対するdiastereo選択的なアルキル化は、高い立体選択性で進行し主成績体として何れも(2*S*)体を与え、ここに第四不斉中心にフッ素原子を持つchiral synthonの実用的な合成手法を開発することが出来た。

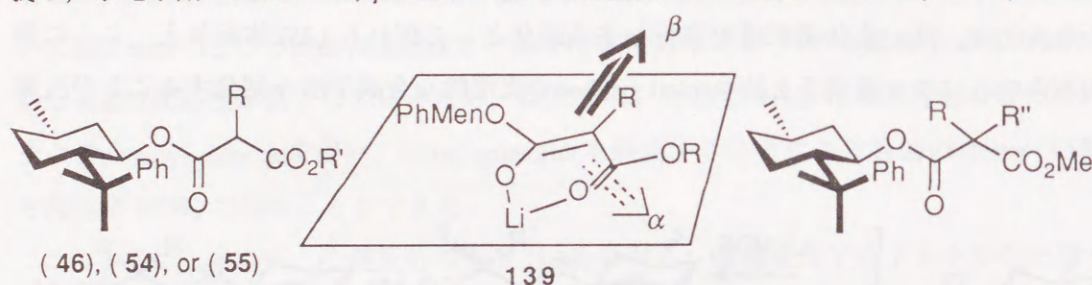


entry	R X	product	yield (%)	ratio (<i>S</i> : <i>R</i>)
1	Me I	56a	88	6.5 : 1
2	Et I	56b	73	35 : 1
3	ⁿ Pr I	56c	70	5.7 : 1
4	Bn Br	56d	12	11 : 1
5	allyl I	56e	93	30 : 1

Table 7

第四節 反応機構の考察

上述の知見と、既に報告された結果に基づき、Michael反応、アルキル化及びフッ素化における立体選択性の発現につき考察した。さてフッ素原子と炭素原子はCahn, Ingold, and Prelogの順位法則における優先準位が異なるため絶対配置のみで面選択性を論ずることはできず、予め2位に存在する置換基と導入基との関係を考慮する必要がある。そこで先ず分子間反応について考察を行ない、反応中間体のenolateを一義的に(139)と定義し、求電子剤がenolateの α , β の何れの側から接近したかを整理した^{25, 28)}(Table 7)。フッ



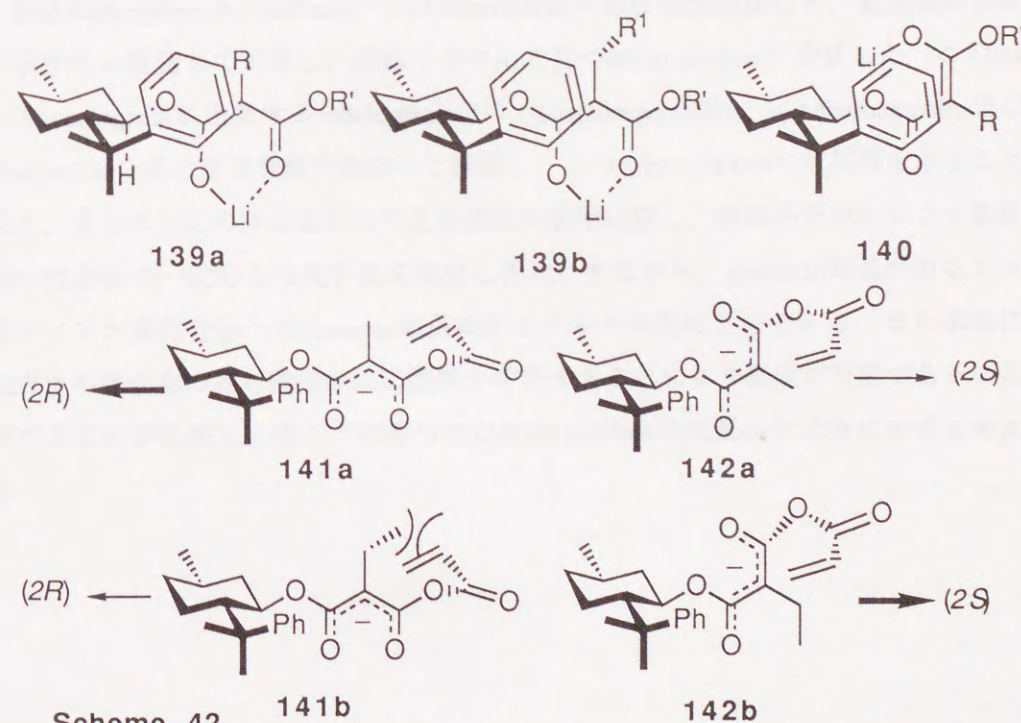
R \ electrophile	diastereofacial ratio (α : β)					
	FTT	Mel	EtI	ⁿ PrI	BnBr	allyl I
F	---	6.5:1	35:1	5.7:1	11:1	30:1
Me	3.8:1	---	4:1	4:1	12:1	7:1
Et	1:2.0	1:5				
ⁿ Pr	1:2.0	1:5				
Bn	1:1.6	1:15				

Table 7

素原子はそのvan der Waals半径が1.35Åと水素原子(=1.2Å)の次に小さいことが知られている。このことより上記の一連の選択性はhalf esterの2位の立体因子に起因し、RがF及びMeの場合とEt以上の場合で逆転していることが理解され、単一の遷移状態を考察しただけでは説明することは困難である。一般にphenylmenthyl esterはesterの付け根の水素とcarbonyl基がsynとなる conformation (139a) が安定とされており⁶⁰⁾、(139a)型のenolateではその β 側はphenyl基により遮蔽され α 側からの攻撃が優先する。また置換基Rがmethyl基より大きい場合、この置換基は β 側のphenyl基との立体反発で(139b)に示すように α 側に伸展しており α 側の反応性が低下すると考えられる。ところで、1,3-dicarbonylのenolateでは電子は非局在化しており(E), (Z)間の異性化が比較的容易であることから、

反応の遷移状態では(140)の関与の可能性がある。(140)においては、 β 側はphenyl基により遮蔽され α 側からの攻撃が優先するが、このとき分子モデルの考察より置換基Rとphenyl基との立体反発は(139)に比べ少なく、Rのconformationは固定化されていない為、Rの立体因子による影響は少ないと推定される。また共鳴構造を考慮すると(139)の方がより安定であり、更にRがフッ素原子の場合には(139a)は(140)に比べフッ素原子とcarbonyl基との間のdipole反発を解消していると判断できる。

これらのことよりmalonic acidのphenylmenthyl ester誘導体に対するdiastereo選択的な求電子反応においては、RがF又はMeの場合、電子的により安定な(139a)を経由して反応が α 側から進行し主成績体を与える。他方Rの置換基がEt以上に大きくなると、R¹による立体障害のため(139b)での反応性が低下し、相対的に(140)の寄与が高まり、これに対して α 側から反応が進行し、主成績体の立体化学が逆転するものと考えられる。また、分子内反応においてもこれと同様に(141)及び(142)の遷移状態を考え、R=Meでは(141a)を経由して(2R)体を主成績体として与え、R=Etでは(142b)を経由して(2S)体を主成績体として与えた、と考えることによりこれらの反応機構を合理的に説明することができる(Scheme 42)。



Scheme 42

以上のように、一連のmalonic acidのphenylmenthyl ester誘導体に対する求電子反応の主成績体は、2位の立体的な嵩高さに応じて推定可能であり、本法は第四不斉中心を持つ種々のchiral synthon合成に有用である。

結 論

著者はsecologaninに由来するindole alkaloidの多様性に興味を惹かれ、これらの生合成経路を考慮しつつchiral合成研究を推進した。

初めに、indoleからquinolineへの環変換反応を経て生合成されるquinine alkaloidの合成に着手し、一重項酸素酸化反応を鍵反応に用い(+)hydrocinchonine及び(-)hydrocinchonidineの従来例のない生合成類似の合成経路の開発に成功した。

次にsecologaninの構造上の特徴に着目して共通の合成中間体を設計し、これを経由したalkaloidの合成を検討した。その結果、先ずradical環化反応による6員環形成の際の1,2-不斉誘起について、そのdiastereo選択性及び生成物の立体化学を明らかにし、続いて重要合成中間体の立体選択的な合成法を確立することが出来た。ここに得られた知見を基に、既知のchiral synthonとを組み合わせ誘導したchiralな中間体を種々活用し、置換様式の異なる2種のindole alkaloid, (-)-dihydrocorynantheolの全合成及び(-)-dihydroantirrhineの形式合成を達成するとともに、quinine alkaloidの新たなchiral合成経路を例示し得た。

最後にphenylmenthyl half esterへのdiastereo面選択的なMichael反応を、混合酸無水物を経る新手法を開発して実現し、四級不斉中心を持つchiral synthonを合成した。このsynthonよりsecologaninに由来するindole alkaloidの(-)-aspidospermidine, (-)-eburnamonine及び(+)-eburnamine合成の重要合成中間体へと誘導し、このchiral synthonの有用性を示すことが出来た。また本反応の立体選択性の反応機構の解明に際し、第四不斉中心にフッ素原子を持つ化合物の一般的な合成手法を開発し得た。すなわち、diastereo面選択的なフッ素化並びにフッ素化合物へのdiastereo面選択的なアルキル化の2法である。また本法により生成する化合物の絶対構造は反応機構を考察することにより推定が可能であることを証明することが出来た。尚ここに得られたchiral synthonは医薬品合成等に有用と考えられる。

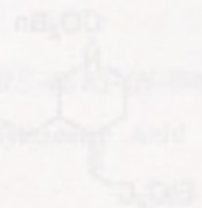
謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました東北大学薬学部教授 福本圭一郎先生に謹んで感謝致します。また本研究の実施の細部にわたり御指導、御助言を頂きました東北大学薬学部助教授 井原正隆先生に深く感謝致します。また研究の途上で様々な御助言、御協力下さいました東北大学薬学部 根本英雄博士、豊田真弘博士、永井光雄博士、野口和春博士、広谷功博士をはじめ東北大学薬学部薬品製造学教室の諸氏、徳島大学薬学部 宍戸宏造助教授に感謝致します。更に一部実験に御協力して下さいました東北大学薬学部薬品製造学教室 安井健修士、甲斐智子学士、佐藤賢学士、鈴木秋一学士に衷心より感謝致します。また核磁気共鳴スペクトル及び質量分析の測定、元素分析の労をとられました東北大学薬学部中央分析室の諸氏に御礼申し上げます。またdihydroantirrhineの合成中間体の貴重なスペクトルデータを御恵与下さいました秋田大学医学部附属病院薬剤部 鈴木敏夫先生に感謝致します。

最後に本論文を敬愛する両親谷口利策、寿に捧げます。

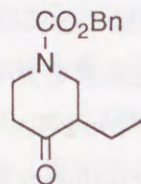
第四章 実験の部

本実験に際し各反応は特記のない限りArまたはN₂気流下で行なった。融点はYanaco微量融点測定装置を使用して測定し、全て未補正である。旋光度はJASCO DIP-340型及びJASCO DIP-370を用いて測定した。紫外線吸収スペクトルはHitachi 124型、赤外線吸収スペクトルはHitachi 260-10型及びJASCO IR-Report-100型により記録した。¹H-NMRスペクトルの測定にはJEOL PMX-60型(60 MHz)、Hitachi R-1200型(60 MHz)、JEOL FX-90A型(90 MHz)、JEOL PS-100型(100 MHz)、Hitachi R-3000型(300 MHz)及びJEOL GX-500型(500 MHz)を使用し、内部標準にはtetramethylsilaneまたはCHCl₃を用い、多重度はs (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), qu (quintet), m (multiplet) 及びbr (broad) により表示した。また低分解能質量スペクトルはHitachi M-52、高分解能質量スペクトルはJEOL JMS-01SG-2、JEOL DX-300及びJEOL DX-303により測定した。高速液体クロマトグラフィーにはGilson-HPLC system Model 302/303を使用し、紫外線吸収及び屈折率により検出した。



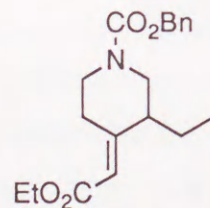
第一節 第一章の実験

(±)-*N*-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidone (67)



Piperidine 塩酸塩 (62)³²⁾ (4.26 g, 26.0 mmol) をH₂O (10 ml) に溶解し、氷冷下NaOH (1.16 g, 26.0 mmol) を加える。続いてNaHCO₃ (4.37 g, 52.3 mmol) 及びbenzene (30 ml) を加え、この溶液にbenzyl chloroformate (5.58 ml, 39 mmol) を滴下する。室温にて3.5 h攪拌後benzeneにて抽出し、有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄後MgSO₄で乾燥する。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (3:17~1:4 v/v) 溶出部より carbamate (67) (5.91g, 87%) を無色油状物として得。IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1697 (C=O). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 0.92 (3H, br t, *J*=8.0 Hz, Me), 1.10-1.90 (2H, m, CH₂Me), 2.15-2.50 (3H, m, CH₂ and CH), 3.01-4.20 (4H, m, 2 x CH₂), 5.16 (2H, s, OCH₂), 7.28-7.32 (5H, br s, Ph). MS *m/z*: 261 (M⁺). Anal. Calcd for C₁₅H₁₉NO₃: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36. Found: C, 68.60; H, 7.35; N, 4.95.

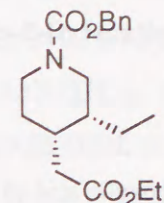
(±)-Ethyl (*N*-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidylidene)acetate (22)



Sodium hydride (60% in oil; 2.8 g, 71 mmol) を無水THF (150 ml) に懸濁させ、氷冷下triethyl phosphonoacetate (15.3 ml, 77.3 mmol) を加え、室温にて30 min攪拌する。この溶液に氷冷下上記carbamate (67) (16.8 g, 64.4 mmol) の無水THF溶液 (50 ml) を滴下する。室温で2 h攪拌し溶媒を留去後、残留物を10% NH₄Cl水溶液に注ぎCH₂Cl₂にて抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄後、MgSO₄で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂溶出部より α,β -unsaturated ester (22) (21.3 g, 100%) を無色油状物として得。IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1696 (C=O), 1650 (C=C). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (3H, br t, *J*=8.0 Hz, CHCH₂Me), 1.28 (3H, t, *J*=7.4 Hz, OCH₂Me), 1.42-3.85 (9H, m, 4 x CH₂ and CH), 4.14 (2H, q, *J*=7.4 Hz, OCH₂Me), 5.13 (2H, s, OCH₂Ph),

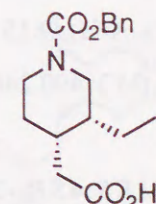
5.69 (1H, br s, CH=), 7.27-7.41 (5H, m, Ph). MS *m/z*: 331 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd for C₁₉H₂₅NO₄ (M⁺): 331.1782, Found: 331.1764.

(±)-(3*RS*,4*SR*)-Ethyl (*N*-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidyl)acetate (23)



PtO₂ (700 mg) をEtOH (100 ml) に懸濁し、水素気流下室温にて攪拌する。15 min後、上記 α,β -unsaturated ester (22) (19.6 g, 59.2 mmol) のEtOH溶液 (200ml) を加え、水素気流下室温にて14 h攪拌する。更にPtO₂ (300 mg) を追加し、6 h反応を続ける。反応終了後触媒を濾別し、濾液を濃縮して得られる残留物をアルミナ (grade III) カラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃溶出部よりester (23) (19.7 g, 100%) を無色油状物として得。IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1720 (C=O), 1684 (C=O). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 0.62-1.01 (3H, m, CHCH₂Me), 1.25 (3H, t, *J*=7.1 Hz, OCH₂Me), 1.10-1.60 (5H, m, 2 x CH₂ and CH), 2.02-2.32 (3H, m, CH₂ and CH), 2.80-3.93 (4H, m, 2 x CH₂), 4.12 (2H, q, *J*=7.1 Hz, OCH₂Me), 5.10 (2H, s, OCH₂Ph), 7.26-7.51 (5H, m, Ph). MS *m/z*: 333 (M⁺). Anal. Calcd for C₁₉H₂₇NO₄: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. Found: C, 68.52; H, 8.22; N, 3.81.

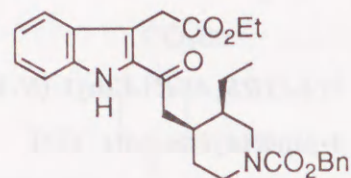
(±)-(3*RS*,4*SR*)-(N-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidyl)acetic Acid (68)



上記ester (23) (4.47 g, 13.4 mmol) をMeOH-H₂O混液 (2:1 v/v; 40 ml) に溶解しLiOH · H₂O (1.67 g, 40.2 mmol) を加え、室温にて2 h攪拌する。減圧下溶媒を留去後、得られる残留物をH₂O (150 ml) に溶解しEt₂Oにて洗浄する。水層を5% HCl水溶液で酸性にし、遊離する油状物をCHCl₃にて抽出後、MgSO₄にて乾燥する。溶媒を留去してcarboxylic acid (68) (4.09 g, 100%) を無色油状物として得。IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 2850-2600 (OH), 1695 (C=O). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 0.75-1.00 (3H, m, Me), 1.10-1.55 (5H, m, 2 x CH₂ and CH), 1.95-2.35 (3H, m, CH₂ and CH), 2.85-4.05 (4H, m, 2 x CH₂), 5.09 (2H, s, OCH₂Ph), 7.22-7.36 (5H, m, Ph), 7.70 (1H, br s, CO₂H). MS *m/z*: 305 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd

for $C_{17}H_{23}NO_4$ (M^+): 305.1626, Found: 305.1615.

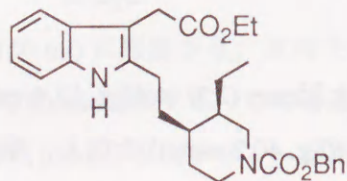
(±)-2-[(3*RS*,4*SR*)-(N-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidyl)acetyl]-3-ethoxycarbonylmethylindole (65)



上記carboxylic acid (68) (2.11 g, 6.90 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (30 ml) に $(COCl)_2$ (0.66 ml, 6.90 mmol) を加え、室温で12 h 攪拌する。無水benzene (30 ml) を加え、溶媒を留去し粗acid chloride (64) を得。IR ν max ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1798 (C=O), 1700 (C=O).

上記粗acid chloride と ethyl indol-3-ylacetate (1.68 g, 8.28 mmol) を無水 Et_2O (60 ml) に溶解し、氷冷下 $SnCl_4$ (2.46 ml, 20.7 mmol) を加える。5 min 後反応液を氷水に注ぎbenzeneにて抽出後、有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥する。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し $AcOEt-CH_2Cl_2$ (1:4 v/v) 溶出部より ketone (65) (2.39 g, 71%) を無色油状物として得。IR ν max ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3460 (NH), 1738 (C=O), 1690 (C=O). 1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.75-1.05 (3H, m, $CHCH_2Me$), 1.26 (3H, t, $J=6.9$ Hz, OCH_2Me), 1.20-1.65 (5H, m, 2 x CH_2 and CH), 2.20-2.60 (1H, m, CH), 2.75 (2H, d, $J=7.0$ Hz, $COCH_2$), 2.85-4.00 (4H, m, 2 x CH_2), 4.11 (2H, s, CH_2CO_2), 4.17 (2H, q, $J=6.9$ Hz, OCH_2Me), 5.09 (2H, s, OCH_2Ph), 7.01-7.70 (9H, m, 9 x ArH), 9.15 (1H, br s, NH). MS m/z 490: (M^+). High resolution MS m/z calcd for $C_{29}H_{34}N_2O_5$ (M^+): 490.2468, Found: 490.2474.

(±)-2-[(3*RS*,4*SR*)-2-(N-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidyl)ethyl]-3-ethoxycarbonylmethylindole (73)



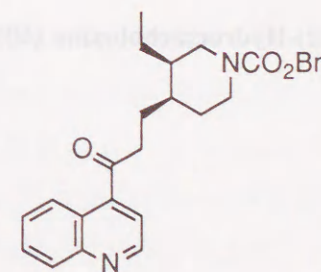
上記ketone (65) (754 mg, 1.54 mmol) を $MeOH$ (20 ml) に溶解し、 $NaBH_4$ (145 mg, 15.4 mmol) を少量ずつ加える。30 min 攪拌後溶媒を留去し、残留物に水を加え $CHCl_3$ にて抽出する。水洗後 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を留去して粗alcohol (71) を得。IR ν max ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3460 (NH), 1720 (C=O), 1690 (C=O). 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.85-1.00 (3H, m, CH_2Me), 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz, OCH_2Me), 3.65 (2H, s, CH_2CO_2), 4.06 (2H, q, $J=7.0$ Hz,

OCH_2Me), 4.70-5.10 (1H, m, $CHOH$), 5.02 (2H, s, OCH_2Ph), 6.85-7.65 (9H, m, 9 x ArH), 8.90 (1H, br s, NH).

上記alcohol (71) を $AcOH$ -benzene 混液 (1:4 v/v; 20 ml) に溶解し、4 h 加熱還流する。溶媒を減圧下留去して粗olefin (72) を得。 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.70-1.00 (3H, m, CH_2Me), 1.20 (3H, br t, $J=7.2$ Hz, OCH_2Me), 3.70 (2H, s, CH_2CO_2), 4.15 (2H, q, $J=7.2$ Hz, OCH_2Me), 5.02 (2H, s, OCH_2Ph), 6.10-6.45 (1H, m, olefinic H), 6.70-7.65 (10H, m, 9 x ArH and olefinic H), 8.55 (1H, br s, NH).

PtO_2 (63 mg) を $EtOH$ (20 ml) に懸濁し5 min 水素気流下にて活性化し、次いで上記olefin (72) の $EtOH$ 溶液 (10 ml) を加え、水素気流下室温にて2 h 攪拌する。反応終了後触媒を濾別し、濾液を濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して CH_2Cl_2 溶出部より ester (73) (617 mg, 84%) を淡黄色油状物として得。IR ν max ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3497 (NH), 1730 (C=O), 1687 (C=O). 1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.75-1.02 (3H, m, CH_2Me), 1.22 (3H, t, $J=6.9$ Hz, OCH_2Me), 1.31-1.70 (8H, m, 3 x CH_2 and 2 x CH), 2.50-3.05 (4H, m, 2 x CH_2), 3.63 (2H, s, CH_2CO_2), 3.60-3.95 (2H, m, CH_2), 4.09 (2H, q, $J=6.9$ Hz, OCH_2Me), 5.09 (2H, s, OCH_2Ph), 7.00-7.55 (9H, m, 9 x ArH), 7.96 (1H, br s, NH). MS m/z : 476 (M^+). Anal. Calcd for $C_{29}H_{36}N_2O_4$: C, 73.08; H, 7.61; N, 5.88. Found: C 73.25; H, 7.62; N, 5.40.

(±)-N-Benzyloxycarbonylhydrocinchotoxine (74)



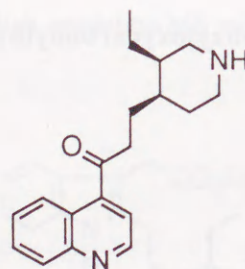
前記ester (73) (175 mg, 0.368 mmol) を無水DME-無水 CH_2Cl_2 混液 (1:1 v/v; 10 ml) に溶解し、 $-78^\circ C$ にてDIBAH溶液 (1M hexane溶液; 0.40 ml, 0.40 mmol) を滴下する。 $-78^\circ C$ にて30 min 攪拌後更にDIBAH溶液 (1M hexane溶液; 0.37 ml, 0.37 mmol) を加え、同温度にて10 min 攪拌する。反応系に $MeOH$ (0.5 ml) を加え攪拌後、反応溶液を氷冷した3% HCl 水溶液に注ぎ、 CH_2Cl_2 にて抽出を行う。有機層を水洗し無水 $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CH_2Cl_2 溶出部より aldehyde (24) (109 mg, 69%) を無色油状物として得。IR ν max ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3480 (NH),

1728 (C=O), 1690 (C=O). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 0.70-0.98 (3H, m, Me), 3.61 (2H, d, *J*=2.5 Hz, CH₂CHO), 5.02 (2H, s, OCH₂Ph), 8.03 (1H, br s, NH), 9.54 (1H, d, *J*=2.5 Hz, CHO).

本化合物は不安定なため、引き続き一重項酸素酸化反応に付す。

上記aldehyde (24) (33.3 mg, 0.0771 mmol) と Rose Bengal (10 mg) を MeOH (30 ml) に溶解し、-20℃にて酸素気流下 Pyrex filter を付した 200 W-halogen lamp を用い、光増感法による一重項酸素酸化反応を行う。1 h 後 Me₂S (1.5 ml, 20 mmol) を加え同温度にて 1 h 攪拌。溶媒を留去して得られる残留物を AcOH-H₂O-THF 混液 (1:1:2 v/v; 20 ml) に溶解し室温にて 10 h 攪拌する。溶媒を留去後得られる残留物に 10% NaOH 水溶液を加え、benzene を用いて抽出し有機層を水洗後 NaSO₄ により乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-CH₂Cl₂ (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物の hydrocinchotoxine 誘導体 (74) (23.0 mg, 69%) を得。UV *v* max (MeOH) nm (ε): 232 (11810), 238 (10650), 305 (3750), 315 (3870). IR *v* max (CHCl₃) cm⁻¹: 1690 (C=O). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 0.75-1.05 (3H, m, Me), 1.10-1.90 (8H, m, 3 x CH₂ and 2 x CH), 2.80-3.10 (4H, m, 2 x CH₂), 3.80-4.18 (2H, m, CH₂), 5.08 (2H, s, OCH₂Ph), 7.24-7.38 (5H, m, Ph), 7.40-8.30 (5H, m, 5 x ArH), 8.85-9.02 (1H, m, ArH). MS *m/z*: 430 (M⁺) *Anal.* Calcd for C₂₇H₃₀N₂O₃: C, 75.32; H, 7.02; N, 6.51. Found: C, 75.08; H, 6.86; N, 6.04.

(±)-Hydrocinchotoxine (60)



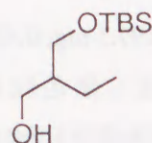
上記hydrocinchotoxine誘導体 (74) (103 mg, 0.239 mmol) を MeCN (5 ml) に溶解し、氷冷下 TMSI (0.136 ml, 0.956 mmol) を滴下し、同温度で 30 min 攪拌する。反応溶液を濃縮し、氷冷した 10% HCl 水溶液に注ぎ、Et₂O で洗浄する。水層を氷冷しながら KOH にて塩基性とし、遊離した有機物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を水洗後 K₂CO₃ で乾燥する。溶媒を濃縮して得られる油状物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、MeOH-CHCl₃ (1:5 v/v) 溶出部より (±)-hydrocinchotoxine (60) (48.4 mg, 73%) を黄色油状物として得。本品の諸機器データ及び薄層板上での挙動は標品³⁵⁾と完全に一致した。

(+)-Hydrocinchotoxine (60)

上記 (±)-hydrocinchotoxine (60) (144.5 mg, 0.488 mmol) と di-*p*-toluoyl-L-tartaric acid monohydrate (197.1 mg, 0.489 mmol) を CH₂Cl₂-Et₂O に溶解し、析出した結晶を iPrOH から再結晶を繰り返し無色粒状晶 (111 mg, 33%) を得。m.p. 144-146℃. [α]_D²⁶ -64.3° (c=0.112, MeOH). 本品を 10% NH₄OH 水溶液に加え CHCl₃ にて抽出後、K₂CO₃ で乾燥する。溶媒を留去し、(+)-hydrocinchotoxine (60) (47 mg) を無色油状物として得。[α]_D³⁰ +1.15° (c=1.39, EtOH). {lit.³⁵⁾ [α]_D +1.0° (EtOH)}. 本品の諸性質は標品³⁵⁾と完全に一致した。

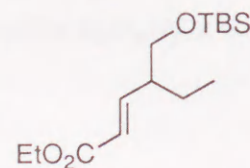
第二節 第二章第一節の実験

(±)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxymethylbutanol (32)



2-Ethylpropane-1,3-diol (**84**)³⁶⁾ (783 mg, 7.53 mmol), TBSCl (1.13 g, 7.53 mmol) 及び DMAP (10 mg, 0.082 mmol) を無水CH₂Cl₂ (30 ml) に溶解し, 氷冷下Et₃N (1.15 ml, 8.28 mmol) を滴下する. 同条件下2 h 攪拌後水洗し, Na₂SO₄にて乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-CH₂Cl₂ (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物のalcohol (**32**) (1.43 g, 81%) を得. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3500 (OH). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 0.08 (6H, s, 2 x SiMe), 0.89 (9H, s, ^tBu), 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz, CH₂Me), 1.25 (2H, qu, J=7.1 Hz, CH₂Me), 1.42-1.90 (1H, m, CH), 2.89 (1H, br s, OH), 3.55-3.89 (4H, m, 2 x OCH₂). MS m/z: 219 (M⁺+1). High resolution MS m/z calcd for C₁₁H₂₇O₂ Si (M⁺+1): 219.1780, Found: 219.1784.

(±)-Ethyl (E)-4-*tert*-Butyldimethylsiloxymethylhex-2-enoate (83)

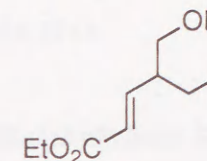


(COCl)₂ (0.29 ml, 3.35 mmol) の無水CH₂Cl₂溶液 (10 ml) に, -78℃にてDMSO (0.38 ml, 5.36 mmol) を滴下し同温度で10 min 攪拌後, alcohol (**32**) (293 mg, 1.34 mmol) の無水CH₂Cl₂溶液 (4 ml) を滴下し15 min 攪拌する. 続いてEt₃N (1.10 ml, 8.04 mmol) を滴下し, 徐々に室温まで昇温しながら1 h 攪拌する. 反応液にCH₂Cl₂を加え水洗し, Na₂SO₄で乾燥後, 溶媒を留去して粗aldehydeを得. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (6H, s, 2 x SiMe), 0.87 (9H, s, ^tBu), 1.40-1.44 (2H, m, CH₂Me), 2.20-2.25 (1H, m, CHCH₂Me), 3.85 (2H, d, J=5.6 Hz, CH₂OSi), 9.52 (1H, d, J=1.8 Hz, CHO).

上記aldehydeと(ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (606 mg, 1.74 mmol) を無水MeCN (20 ml) 中8 h 攪拌後更に8 h 加熱還流する. 溶媒を留去して得られる残留物を, シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-CH₂Cl₂ (1:19 v/v) 溶出部より無色油状物のester (**83**) (342 mg, 89%) を得. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1710 (C=O). ¹H-NMR (90 MHz,

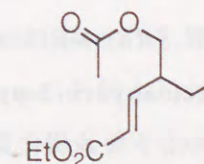
CDCl₃) δ: 0.03 (6H, s, 2 x SiMe), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz, OCH₂Me), 2.03-2.40 (1H, m, CHCH₂Me), 3.58 (2H, d, J=5.9 Hz, CH₂OSi), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH₂Me), 5.82 (1H, dd, J=15.6 and 0.4 Hz, COCH=CH), 6.82 (1H, dd, J=15.6 and 8.8 Hz, COCH=CH). MS m/z: 286 (M⁺-Me). Anal. Calcd for C₁₅H₃₀O₃Si: C, 62.89; H, 10.56. Found: C, 62.74; H, 10.75.

(±)-Ethyl (E)-4-Hydroxymethylhex-2-enoate (85)



上記ester (**83**) (1.96 g, 6.85 mmol) の無水THF溶液 (20 ml) に, 氷冷下ⁿBu₄NF (1M THF溶液; 13.7 ml, 13.7 mmol) を滴下し同温にて1 h 攪拌する. 反応溶液を氷冷した1% HCl溶液に投入し, CHCl₃抽出後Na₂SO₄で乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (7:3 v/v) 溶出部より無色油状物のalcohol (**85**) (1.16 g, 98%) を得. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3360 (OH), 1710 (C=O). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J=7.1 Hz, CH₂Me), 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz, OCH₂Me), 1.54-1.83 (1H, br s, OH), 2.09-2.59 (1H, m, CHCH₂Me), 3.43 (2H, d, J=5.9 Hz, CH₂OH), 4.20 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH₂Me), 5.90 (1H, dd, J=15.8 and 1.4 Hz, COCH=CH), 6.81 (1H, dd, J=15.8 and 8.8 Hz, COCH=CH). MS m/z: 142 (M⁺-1-Et). Anal. Calcd for C₉H₁₆O₃: C, 62.77; H, 9.36. Found: C, 62.49; H, 9.54.

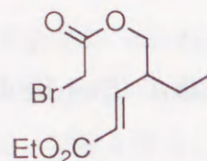
(±)-Ethyl (E)-4-Acetoxymethylhex-2-enoate (82)



上記alcohol (**85**) (400 mg, 1.65 mmol), Et₃N (0.57 ml, 4.1 mmol) 及びDMAP (10 mg, 0.034 mmol) を無水CH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し, 氷冷下acetic anhydride (0.31 ml, 3.30 mmol) を滴下後, 同温にて30 min 攪拌. 反応溶液にH₂Oを加えCH₂Cl₂抽出後Na₂SO₄で乾燥. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物のacetate (**82**) (255 mg, 72%) を得. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1735 (C=O), 1725 (C=O), 1665 (C=C). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J=7.6 Hz, CH₂Me),

1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH_2Me), 2.05 (3H, s, MeCO), 2.31-2.61 (1H, m, CHCH_2Me), 3.85-4.20 (2H, m, OCH_2CH), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2Me), 5.86 (1H, dd, $J=15.6$ and 0.7 Hz, COCH=CH), 6.78 (1H, dd, $J=15.6$ and 8.5 Hz, COCH=CH). MS m/z : 214 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 61.66; H, 8.47. Found: C, 61.61; H, 8.48.

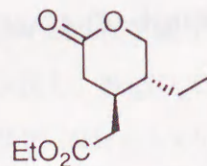
(±)-Ethyl (E)-4-Bromoacetoxymethylhex-2-enoate (86)



前記alcohol (85) (444 mg, 2.58 mmol), bromoacetic acid (377 mg, 2.71 mmol) 及び DMAP (10 mg, 0.034 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) に, 氷冷下 DCC (638 mg, 3.10 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (5 ml) を滴下し, 同温にて 2 h 攪拌. 反応溶液に Et_2O を加え沈殿をセライトを用いて濾別し, 濾液を水洗後 Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し AcOEt -hexane (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物の bromoacetate (86) (704 mg, 93%) を得. IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 1750 (C=O), 1735 (C=O), 1720 (C=O), 1660 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.8$ Hz, CH_2Me), 1.38 (3H, t, $J=7.5$ Hz, OCH_2Me), 2.30-2.73 (1H, m, CHCH_2Me), 3.80 (2H, s, BrCH_2CO), 4.19 (2H, d, $J=6.3$ Hz, OCH_2CH), 4.25 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2Me), 5.88 (1H, d, $J=16.3$ Hz, COCH=CH), 6.76 (1H, dd, $J=16.3$ and 8.9 Hz, COCH=CH). MS m/z : 293 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$: C, 45.07; H, 5.84; Br, 27.26. Found: C, 45.12; H, 5.94; Br, 27.11.

(±)-(4SR,5RS)-4-Ethoxycarbonylmethyl-5-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrone (81)

A) (86) のラジカル環化反応



上記bromo ester (86) (50.3 mg, 0.172 mmol) を無水benzene (10 ml) に溶解し, 加熱還流下これに AIBN (1 mg, 0.006 mmol) 及び $^n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (0.069 ml, 0.099 mmol) の無水benzene溶液 (20 ml) を 2 h 要して滴下する. 8 h 加熱還流後, 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し Et_2O -hexane (1:49 v/v) にてスズ化合物を溶出後, AcOEt -hexane (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物の lactone (81) (12.2 mg, 33%) を得. IR ν_{max}

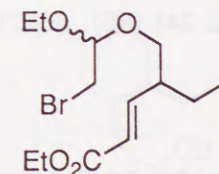
(CHCl_3) cm^{-1} : 1733 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.8$ Hz, CH_2Me), 1.27 (3H, t, $J=6.8$ Hz, OCH_2Me), 1.32-1.43 (1H, m, CHHMe), 1.52-1.60 (1H, m, CHHMe), 1.60-1.67 (1H, m, 5-H), 2.18-2.26 (1H, m, 4-H), 2.31 (1H, dd, $J=15.8$ and 8.0 Hz, 3-H or 1'-H), 2.36 (1H, dd, $J=16.5$ and 8.0 Hz, 1'-H or 3-H), 2.49 (1H, dd, $J=15.8$ and 5.8 Hz, 3-H or 1'-H), 2.71 (1H, dd, $J=16.5$ and 7.0 Hz, 1'-H or 3-H), 4.01 (1H, dd, $J=12.0$ and 8.0 Hz, 6-H), 4.16 (2H, q, $J=6.8$ Hz, OCH_2Me), 4.34 (1H, dd, $J=12.0$ and 4.0 Hz, 6-H). MS m/z : 214 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (M^+): 214.1205, Found: 214.1212.

B) cyclic acetal (35) からの変換

後述のcyclic acetal (35) (21 mg, 0.086 mmol) を 10% HCl -THF 混液 (1:2 v/v; 6 ml) に溶解し, 室温にて 2 h 攪拌後 CH_2Cl_2 にて抽出し, 飽和 NaHCO_3 水溶液及び H_2O で洗浄する. Na_2SO_4 で乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を acetone (5 ml) に溶解し, 0°C にて Jones 試薬 (0.07 ml, 0.135 mmol) を滴下する. 同温にて 2 h 攪拌後 $^i\text{PrOH}$ を加え CHCl_3 にて抽出し, 有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液, 次いで H_2O で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt -hexane (3:7 v/v) 溶出部より無色油状物の lactone (81) (10 mg, 52%) を得.

本化合物の諸スペクトルデータ及び TLC 上の挙動は上記の標品と完全に一致した.

(±)-Ethyl (E)-4-(2-Bromo-1-ethoxyethoxymethyl)-hex-2-enoate (36)

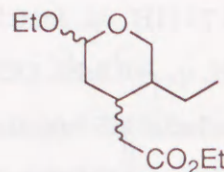


前記alcohol (85) (3.76 g, 21.9 mmol) 及び ethyl vinyl ether (10 ml, 110 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解し, -50°C にて N -bromosuccinimide (4.29 g, 24.0 mmol) を加え 12 h 攪拌後, N -bromosuccinimide (1.95 g, 11.0 mmol) を加え更に 12 h 攪拌する. 反応液を飽和 NaHCO_3 溶液及び飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, Na_2SO_4 で乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt -hexane (3:97 v/v) 溶出部より無色油状物の bromo acetal (36) (3.76 g, 67%, 原料回収考慮 86%) を得. IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 1708 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_2Me), 2.16-2.61 (1H, m, CHCH_2Me), 3.34 (2H, d, $J=5.6$ Hz, CH_2Br), 3.42-3.93 (4H, m, $2 \times \text{OCH}_2$), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2Me), 4.65 (1H, t, $J=5.6$ Hz, EtOCH), 5.88 (1H, dd, $J=15.8$ and 0.6 Hz,

COCH=CH), 6.83 (1H, dd, $J=15.8$ and 8.4 Hz, COCH=CH). MS m/z : 323 (M^+). Anal. Calcd for $C_{13}H_{23}BrO_4$: C, 48.31; H, 7.17; Br, 24.72. Found: C, 48.48; H, 7.20; Br, 24.95.

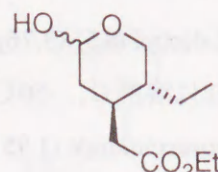
続いてAcOEt-hexane (3:7 v/v) 溶出部より原料 (85) (830 mg) を回収する.

(±)-2-Ethoxy-4-ethoxycarbonylmethyl-5-ethyl-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (35)



上記bromo acetal (36) (29 mg, 0.090 mmol), AIBN (1 mg, 0.006 mmol) 及び $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.027 ml, 0.099 mmol) を無水benzene (20 ml) に溶解し8 h加熱還流する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, Et_2O -hexane (1:49 v/v) にてスズ化合物を溶出後, AcOEt-hexane (3:97 v/v) 溶出部より無色油状物のcyclic acetal (35) (21 mg, 96%) を4種のdiastereomerの混合物として得. IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 1723 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (1.4H, $J=7.4$ Hz, CHCH_2Me), 0.88 (1H, $J=7.6$ Hz, CHCH_2Me), 0.91 (0.2H, $J=7.5$ Hz, CHCH_2Me), 0.93 (0.4H, $J=7.3$ Hz, CHCH_2Me), 1.18-1.30 (6H, m, 2 x OCH_2Me), 4.07-4.23 (2H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 4.42 (0.33H, $J=8.5$ and 2.5 Hz, 2-H), 4.48 (0.07H, $J=7.5$ and 2.8 Hz, 2-H), 4.73-4.76 (0.13H, m, 2-H), 4.77-4.80 (0.47H, m, 2-H). MS m/z : 244 (M^+). Anal. Calcd for $C_{13}H_{24}O_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 62.74; H, 9.92. Found: C, 63.15; H, 10.14.

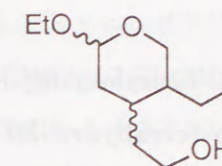
(±)-(4*SR*,5*RS*)-4-Ethoxycarbonylmethyl-5-ethyl-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ol (87)



上記cyclic acetal (35) (211 mg, 0.865 mmol) を10% HCl-THF (1:2 v/v; 3 ml) 中室温にて2 h 攪拌後 CH_2Cl_2 にて抽出する. Na_2SO_4 で乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (3:7 v/v) 溶出部より無色油状物のcyclic hemiacetal (87) (106 mg, 57%) を2種のdiastereomerの混合物として得. IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 3600 and 3370 (OH), 1730 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.72-1.04 (3H, m, CH_2Me), 1.32 (3H, t, $J=7.5$ Hz, OCH_2Me), 2.90-3.03 (1H, m, OH), 4.07 (2H, q, $J=7.5$ Hz,

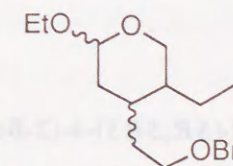
OCH_2Me), 4.62-4.90 (0.5H, m, 2-H), 5.08-5.32 (0.5H, m, 2-H). MS m/z : 216 (M^+). Anal. Calcd for $C_{11}H_{20}O_4$: C, 61.09; H, 9.32. Found: C, 60.86; H, 9.21.

(±)-2-Ethoxy-5-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (88)



LiAlH_4 (19 mg, 0.49 mmol) を無水 Et_2O (10 ml) に懸濁させ, 室温にてcyclic acetal (35) (170 mg, 0.697 mmol) の無水 Et_2O 溶液 (5 ml) を滴下する. 40 min後過剰の Et_2O を加え, H_2O (0.01 ml), 10% NaOH水溶液 (0.01 ml) 及び H_2O (0.03 ml) を順次滴下し30 min攪拌する. セライトを用いて沈殿物を濾別し, 濾液を Na_2SO_4 にて乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (3:7 v/v) 溶出部より無色油状物のalcohol (88) (130 mg, 92%) を得. IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 3600 and 3430 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.72-1.06 (3H, m, CH_2Me), 1.21 (3H, t, $J=7.4$ Hz, OCH_2Me), 2.19-2.53 (1H, br s, OH), 4.30-4.45 (0.4H, m, 2-H), 4.71-4.86 (0.6H, m, 2-H). MS m/z : 202 (M^+). Anal. Calcd for $C_{11}H_{22}O_3$: C, 65.31; H, 10.96. Found: C, 65.06; H, 11.20.

(±)-4-(2-Benzoyloxyethyl)-2-ethoxy-5-ethyl-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-pyran (89)

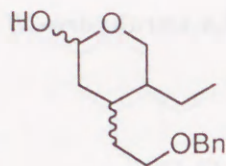


前記cyclic acetal (88) (416 mg, 1.70 mmol) と LiAlH_4 (45 mg, 1.2 mmol) を用い, 上述の方法により還元し粗alcohol (88) を得る.

18-Crown-6 (1 mg, 0.004 mmol) とKH (35% in oil; 0.25 ml, 2.21 mmol) を無水DME (10 ml) に懸濁し, 氷冷下粗alcohol (88) の無水DME溶液 (5 ml) を滴下する. 30 min後benzyl bromide (0.303 ml, 2.55 mmol) を 0°C にて滴下し, 30 min 攪拌する. 飽和 NH_4Cl 水溶液を加え反応を終了させた後濃縮する. 残留物に H_2O を加え CH_2Cl_2 にて抽出し, 有機層を水洗後無水 Na_2SO_4 にて乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (3:47 v/v) 溶出部より無色油状物のbenzyl ether (89) (393 mg, 2 行程 79%) を得. IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 2880 (CH). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3)

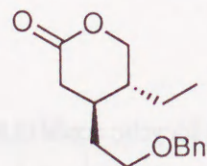
δ : 0.73-1.10 (3H, m, CH_2Me), 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz, OCH_2Me), 4.24-4.45 (0.4H, m, 2-H), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 4.69-4.82 (0.6H, m, 2-H), 7.04-7.57 (5H, m, Ph). MS m/z : 292 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 71.73; H, 9.53. Found: C, 71.59; H, 9.47.

(\pm)-4-(2-Benzyloxyethyl)-5-ethyl-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ol (90)



上記benzyl ether (89) (725 mg, 2.48 mmol) を 10% HCl-THF 混液 (1:2 v/v; 27 ml) 中室温にて 6 h 攪拌する。溶媒を濃縮し、 CH_2Cl_2 にて抽出後、有機層を水洗し Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (1:9 v/v) 溶出部より原料 (89) (72.0 mg) を回収する。続いて AcOEt-hexane (1:1 v/v) 溶出部より無色油状物の cyclic hemiacetal (90) (540 mg, 82%, 原料回収考慮 92%) を 2 種の diastereomer の混合物として得。IR ν max (CHCl_3) cm^{-1} : 3590 and 3380 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.74-1.04 (3H, m, CH_2Me), 2.85-3.12 (4H, m, 2 x OCH_2), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 4.62-4.80 (0.5H, m, 2-H), 5.28-5.32 (0.5H, m, 2-H). MS m/z : 264 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 72.69; H, 9.15. Found: C, 72.31; H, 9.26.

(\pm)-(4*SR*,5*RS*)-4-(2-Benzyloxyethyl)-5-ethyl-3,4,5,6-
tetrahydro-2-pyrone (34) 及び (\pm)-(4*RS*,5*RS*)-4-(2-
Benzyloxyethyl)-5-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrone (91)



上記cyclic hemiacetal (90) (540 mg) を acetone (15 ml) に溶解し、 0°C にて Jones 試薬 (1.5 ml, 2.31 mmol) を滴下する。同温にて 1 h 攪拌後 PrOH を加え Et_2O にて抽出し、有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、次いで H_2O で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-benzene (1:19 v/v) 溶出部より無色油状物の lactone (34) 及び (91) (368 mg, 91%) を 4:1 の混合物として得。IR ν max (CHCl_3) cm^{-1} : 1735 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.82-1.05 (3H, m, CH_2Me), 1.18-2.78 (8H, m), 3.51 (2H, $J=6.0$, CH_2OBn), 3.85-4.10 (1H, m, 6-H), 4.20-4.40 (1H, m, 6-H), 4.49

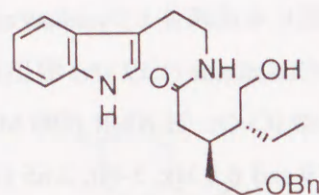
(2H, s, OCH_2Ph). MS m/z : 264 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 73.25; H, 8.45. Found: C, 43.00; H, 8.62.

更に本成績体を Dynamax microsorb Si $5\mu\text{m}$ (10 x 250 mm) を用いた HPLC により精製し、AcOEt-hexane (1:19 v/v) 溶出部より初めに *trans*-lactone (34) を得。IR ν max (CHCl_3) cm^{-1} : 1740 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2Me), 2.25 (1H, dd, $J=15.9$ and 6.8 Hz, 3-H), 2.65 (1H, dd, $J=15.9$ and 6.0 Hz, 3-H), 3.51 (2H, t, $J=5.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{O-Bn}$), 3.99 (1H, dd, $J=11.5$ and 7.7 Hz, 6-H), 4.31 (1H, dd, $J=11.5$ and 5.0 Hz, 6-H), 4.49 (2H, s, OCH_2Ph), 7.21-7.50 (5H, m, Ph). MS m/z : 262 (M^+).

引き続き溶出を行ない *cis*-lactone (91) を得。IR ν max (CHCl_3) cm^{-1} : 1740 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_2Me), 2.38 (1H, dd, $J=18.2$ and 8.6 Hz, 3-H), 2.58 (1H, dd, $J=18.2$ and 6.0 Hz, 3-H), 3.47-3.56 (2H, m, CH_2OBn), 4.25-4.28 (2H, m, 6-H), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 7.23-7.38 (5H, m, Ph).

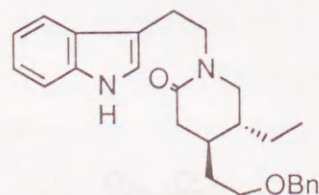
第三節 第二章第二節の実験

(+)-(3*S*,4*R*)-3-(2-Benzoyloxyethyl)-4-hydroxymethyl-N-[2-(indol-3-yl)ethyl]hexanamide (92)



光学活性な lactone (34)¹⁶⁾ (270.9 mg, 1.03 mmol) と tryptamine (412 mg, 2.57 mmol) を無水 toluene (5 ml) に溶解し 6 h 加熱還流し、溶媒を留去後、残留物を 130℃ で 3 h 加熱する。得られる成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、AcOEt-CHCl₃ (4:1 v/v) 溶出部より amide (92) (396.7 mg, 91%) を褐色油状物として得。[α]_D²⁵ +5.64° (c=4.56, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3550-3150 (OH and NH), 1660 (C=O). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0.71-1.02 (3H, m, CH₂Me), 1.97-2.28 (2H, m, CH₂CONH), 2.63-3.00 (3H, m, CH₂Ar and OH), 3.29-3.71 (6H, m, 2 x CH₂O and CH₂N), 4.40 (2H, s, OCH₂Ph), 5.81-6.10 (1H, m, NHCO), 6.90-7.65 (10H, m, 5 x ArH and Ph), 8.14-8.33 (1H, br s, NH). MS m/z: 422 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₆H₃₄N₂O₃ (M⁺): 422.2570, Found: 422.2549.

(+)-(4*S*,5*R*)-4-(2-Benzoyloxyethyl)-5-ethyl-N-[2-(indol-3-yl)ethyl]piperidin-2-one (80)

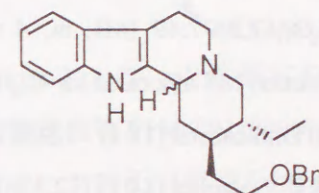


上記 amide (92) (68.6 mg, 0.162 mmol) の無水 benzene (5 ml) 溶液に 5℃ にて Et₃N (0.025 ml, 0.18 mmol) の無水 benzene 溶液 (0.25 ml) 及び methanesulfonyl chloride (0.013 ml, 0.17 mmol) の無水 benzene 溶液 (0.1 ml) を順次加え、同温にて 30 min 攪拌する。反応溶液を benzene にて希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1% HCl 水溶液、H₂O により洗浄後 Na₂SO₄ にて乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を無水 benzene を用いて 2 回共沸蒸留を行い粗 mesylate (94) を得。本品は不安定の為精製することなく次の反応に用いる。

18-Crown-6 (8.0 mg, 0.03 mmol) と KH (65 mg, 1.6 mmol) を無水 DME (5 ml) に懸濁し、氷冷下上記 mesylate (94) の無水 DME 溶液 (2 ml) をゆっくり滴下し同温度で 30 min 攪拌する。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液に注ぎ、CH₂Cl₂ にて抽出する。有機層を飽和 NaCl 水溶液にて洗浄後、Na₂SO₄ にて乾燥する。溶媒を留去して得られる成績体をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーにて精製し、acetone-benzene (3:17 v/v) 溶出部より lactam (80) (46.1 mg, 2 工程 70%) を無色油状物として得。[α]_D²⁴ +16.97° (c=2.52, CHCl₃), IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1620 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.74 (3H, t, J=7.6 Hz, CH₂Me), 2.07 (1H, dd, J=16.3 and 8.7 Hz, CHHCON), 2.53 (1H, dd, J=16.3 and 8.7 Hz, CHHCON), 2.87 (1H, dd, J=13.6 and 8.7 Hz, CHCHHNCO), 3.03 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂Ar), 3.16 (1H, dd, J=13.6 and 5.4 Hz, CHCHHNCO), 3.40-3.75 (4H, m, CH₂CH₂N and CH₂O), 4.49 (2H, s, OCH₂Ph), 7.00-7.71 (10H, m, 5 x ArH and Ph), 8.10-8.22 (1H, br s, NH). MS m/z: 404 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₆H₃₂N₂O₂ (M⁺): 404.2464, Found: 404.2473.

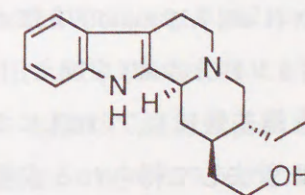
(2*R*,3*R*)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-3-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (96)



上記 lactam (80) (15.1 mg, 0.0373 mmol) の無水 MeCN (2 ml) 溶液に、蒸留した POCl₃ (0.2 ml, 2.15 mmol) を加え 2.5 h 加熱還流する。溶媒を留去後、過剰の試薬を toluene を用いて 3 回共沸蒸留し粗 iminium salt (95) を得。

上記 iminium salt (95) の MeOH (2 ml) 溶液に 0℃ にて NaBH₄ (12 mg, 0.32 mmol) を加え、同温にて 1 h 攪拌する。反応混合物を水に投入し、CHCl₃ にて抽出後、有機層を飽和 NaCl にて洗浄し K₂CO₃ にて乾燥する。溶媒を留去して得られる成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、MeOH-CHCl₃ (1:19 v/v) 溶出部より quinolizine (96) (14 mg, 97%) を黄色油状物として得。IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3480 (NH), 2800-2750 (*trans*-quinolizidine bands). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0.75-1.02 (3H, m, CH₂Me), 1.05-2.30 (8H, m), 2.35-3.28 (7H, m, CHN and 2 x NCH₂), 3.35-3.70 (2H, m, CH₂O), 4.43 (1H, d, J=12.2 Hz, OCHHPh), 4.63 (1H, d, J=12.2 Hz, OCHHPh), 6.93-7.75 (6H, m, Ph and NH). MS m/z: 388 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₆H₃₂N₂O (M⁺): 388.2515, Found: 388.2541.

(-)-(2*R*,3*R*,12*bS*)-3-Ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (Dihydrocorynantheol) (33)



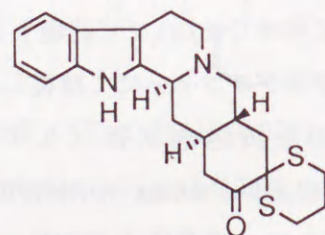
A) Quinolizine (96) の脱保護による合成

上記quinolizine (96) (14 mg, 0.036 mmol) を MeOH (2 ml) と CHCl₃ (0.4 ml) 混合溶媒に溶解後, PdCl₂ (10 mg, 0.057 mmol) を加え水素気流下 (1 atm) 室温にて 40 min 搅拌する. 反応混合物を 10% NH₄OH 水溶液に投入し, CHCl₃ にて抽出後, 有機層を飽和 NaCl にて洗浄する. K₂CO₃ にて乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, MeOH-CHCl₃ (1:24 v/v) 溶出部より (-)-dihydrocorynantheol (33) (8.3 mg, 77%) を無色鱗片状晶として得. m.p. 178-181°C (lit.^{18a} m.p. 181-183°C). $[\alpha]_D^{23}$ -20.41° (c=0.25, CHCl₃) [lit.^{18a} $[\alpha]_D^{27}$ -19° (c=1.02, CHCl₃)]. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3270 (OH) and 2800-2700 (*trans*-quinolizidine bands). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.87-0.99 (3H, m, CH₂Me), 2.56-2.78 (2H, m, CH₂N), 2.98-3.25 (3H, m, CH₂N and CHN), 3.70-3.84 (2H, m, CH₂O), 7.04-7.49 (4H, m, 4 x ArH), 7.80-7.91 (1H, br s, NH). MS m/z: 298 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₉H₂₆N₂O (M⁺): 298.2045 (M⁺), Found: 298.2044.

B) Dithioacetal (101) の脱硫反応による合成

後述のalcohol (101) (12.3 mg, 0.0305 mmol) のacetone (5 ml) 溶液にRaney nickel W-2 (1 g) を加え 18 h 加熱還流する. 触媒をセライトを用いて濾別し, 濾液を濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, MeOH-CHCl₃ (1:19 v/v) より (-)-dihydrocorynantheol (33) (8.9 mg, 98%) を油状物として得. 本品の諸機器データは, A) 法で得られた標品と完全に一致した.

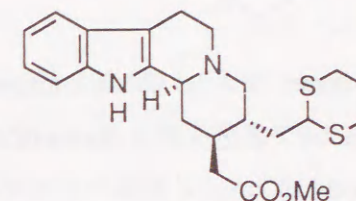
(-)-18,18-Trimethylenedithiyo-yohimban-17-one (99)



Yohimbone (98)⁴⁴) (662 mg, 2.25 mmol) と pyrrolidine (0.26 ml, 3.15 mmol) を無水 benzene 中 (30 ml) Dean-Stark 装置を付し 3 h 加熱する. 溶媒を留去して得られる粗enamineを無水 MeCN (30 ml) に溶解し, propane-1,3-dithiol di(toluene-*p*-sulfonate) (1.03 g, 2.48 mmol) と Et₃N (1 ml, 7.19 mmol) を加え, 14 h 加熱還流する. 溶媒を留去後, 残留物に CHCl₃ (5 ml) と 1.2 N HCl (5 ml) を加え, 10 min 室温にて搅拌する. 反応混合物を 10% NH₄OH 水溶液により塩基性にし, CHCl₃ にて抽出する. 有機層を水洗後, Na₂SO₄ により乾燥を行い, 溶媒を留去して得られる成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し,

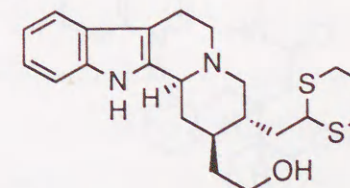
CHCl₃ 溶出部より dithioacetal (99) (868 mg, 97%) を油状物として得. $[\alpha]_D^{25}$ -25.3° (c=0.64, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3470 (NH), 1705 (C=O). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 1.22-3.91 (21H, m, 9 x CH₂ and 3 x CH), 6.91-7.56 (4H, m, 4 x ArH), 7.66-7.90 (1H, br s, NH). MS m/z: 398 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₂H₂₆N₂OS₂ (M⁺): 398.1486, Found: 398.1479.

(+)-(2*R*,3*S*,12*bS*)-Methyl {3-[(1,3-Dithian-2-yl)-methyl]-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine-2-yl}acetate (100)



上記dithioacetal (99) (555 mg, 1.39 mmol) の無水 2-methylpropan-2-ol (20 ml) 溶液に KOH (782 mg, 13.9 mmol) を加え 2.5 h 加熱還流する. 溶媒を留去後残留物を MeOH (30 ml) に溶解し, conc. H₂SO₄ (0.6 ml) を用いて酸性にし, 7 h 室温で次いで 50 °C に昇温し 3.5 h 搅拌. 反応混合物を濃縮後, 10% NH₄OH 水溶液によりアルカリ性にし, CHCl₃ を用いて抽出する. 有機層を水洗後 Na₂SO₄ により乾燥し, 溶媒を濃縮して得られる残留物を, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, AcOEt-CHCl₃ (1:19 v/v) 溶出部より ester (100) (313 mg, 52%) を黄色油状物として得. $[\alpha]_D^{26}$ +25.3° (c=0.64, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3470 (NH), 1730 (C=O). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 1.05-3.34 (21H, m, 9 x CH₂ and 3 x CH), 3.73 (3H, s, OMe), 4.03 (1H, dd, *J*=9.8 and 4.5 Hz, CHS₂), 6.93-7.54 (4H, m, 4 x ArH), 7.70-7.93 (1H, br s, NH). MS m/z: 430 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₃H₃₀N₂O₂S₂ (M⁺): 430.1749, Found: 430.1728.

(+)-(2*R*,3*S*,12*bS*)-3-[(1,3-Dithian-2-yl)methyl]-2-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (101)

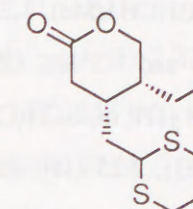


LiAlH₄ (1.8 mg, 0.047 mmol) の無水 THF (2 ml) 懸濁液に ester (100) (27 mg, 0.062 mmol) の無水 THF 溶液 (3 ml) を氷冷下に加え 30 min 搅拌する. 続いて 10% NH₄Cl 水溶液 (0.1 ml) と過剰の CHCl₃ を加え, 更に 1 h 搅拌する. 反応液をセライトを用いて濾別後, 濾液を Na₂SO₄ を用いて乾燥する. 溶媒を留去して得られる成績体をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーにて精製し, MeOH-CHCl₃ (1:99 v/v) 溶出部より alcohol (**101**) (25 mg, 100%) を黄色油状物として得. $[\alpha]_D^{25} +4.65^\circ$ ($c=0.43$, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3480 (NH), 3300 (OH). ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 1.10-3.27 (22H, m, 9 x CH₂, 3 x CH and OH), 3.51-3.88 (2H, m, CH₂OH), 3.91-4.19 (1H, m, CHS₂), 6.95-7.75 (4H, m, 4 x ArH), 8.22-8.42 (1H, br s, NH). MS m/z : 402 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₂H₃₀N₂OS₂ (M⁺): 402.1799, Found: 402.1794.

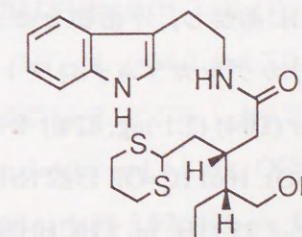
第四節 第二章第三節の実験

(-)-(4*S*,5*R*)-4-[(1,3-Dithian-2-yl)methyl]-5-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrone (**102**)



前記cyclic acetal (**38**) (272 mg, 1.12 mmol) 及び 1,3-propanedithiol (0.169 ml, 1.69 mmol) を無水CH₂Cl₂ (5 ml) に溶解し, 氷冷下 BF₃ · Et₂O (0.553 ml, 4.50 mmol) を加え室温で2.5 h 攪拌する. 反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (3:7 v/v) 溶出部より無色油状物の lactone (**102**) (290 mg, 99%) を得. 本品は更に benzene-diisopropyl ether-hexane から再結晶を行ない m.p. 65-66 °C の無色プリズム晶を得. $[\alpha]_D^{25} -1.42^\circ$ ($c=0.70$, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 2930 (CH), 1730 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH₂Me), 1.27-1.45 (2H, m, CHCH₂Me), 1.68 (1H, ddd, $J=14.5, 8.8$ and 6.2 Hz, CHCHHCH), 1.83 (1H, ddd, $J=14.5, 8.8$ and 5.0 Hz, CHCHHCH), 1.80-1.93 (2H, m, CHCH₂O and SCH₂CHH), 2.12-2.18 (1H, m, SCH₂CHH), 2.41 (1H, dd, $J=17.2$ and 8.2 Hz, COCHH), 2.43-2.51 (1H, m, COCH₂CH), 2.64 (1H, dd, $J=17.2$ and 6.0 Hz, COCHH), 2.81-2.95 (4H, m, 2 x SCH₂), 4.04 (1H, dd, $J=8.8$ and 6.2 Hz, CHS₂), 4.28 (2H, d, $J=4.9$ Hz, CH₂O). MS m/z : 260 (M⁺). Anal. Calcd for C₁₂H₂₀O₂S₂: C, 55.35; H, 7.74; S, 24.62. Found: C, 55.19; H, 7.65; S, 24.29.

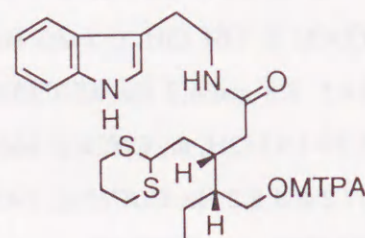
(-)-(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Dithian-2-yl)methyl]-4-hydroxy-methyl-*N*-[2-(indol-3-yl)ethyl]hexanamide (**103**)



上記 lactone (**102**) (38.4 mg, 0.147 mmol) 及び tryptamine (57.6 mg, 0.295 mmol) を無水 toluene (1 ml) に溶解し, 10 h 加熱還流する. 反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (1:1 v/v) 次いで AcOEt-hexane (4:1 v/v) を用いて溶出し, alcohol (**103**) (56.0 mg, 91%) を淡黄色油状物として得. $[\alpha]_D^{25} -10.2^\circ$ ($c=1.12$, CHCl₃). IR ν

max (CHCl₃) cm⁻¹: 3470 (NH), 3420 (OH), 2930 (CH), 1640 (C=O), 1518 (NH). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, *J*=7.8 Hz, CH₂Me), 0.97-1.08 (1H, m, CHCHHMe), 1.18-1.27 (1H, m, CHCHHMe), 1.26 (1H, br s, OH), 1.57-1.62 (1H, m, CHCH₂Me), 1.67 (1H, ddd, *J*=14.4, 9.0 and 7.2 Hz, CHCHHCH), 1.73 (1H, ddd, *J*=14.4, 7.6 and 5.7 Hz, CHCHHCH), 1.78-1.88 (1H, m, SCH₂CHH), 2.03 (1H, dd, *J*=14.4 and 4.6 Hz, COCHH), 2.04-2.11 (1H, m, SCH₂CHH), 2.25 (1H, dd, *J*=14.4 and 8.4 Hz, COCHH), 2.73-2.86 (4H, m, 2 x SCH₂), 2.99 (2H, t, *J*=7.1 Hz, ArCH₂), 3.33 (1H, dd, *J*=11.4 and 9.5 Hz, OCHH), 3.58 (1H, dd, *J*=11.4 and 4.8 Hz, OCHH), 3.63 (2H, dt, *J*=7.1 and 7.1 Hz, NCH₂CH₂), 3.98 (1H, dd, *J*=7.6 and 7.2 Hz, CHS₂), 5.82 (1H, br t, *J*=6.2 Hz, NH), 7.08 (1H, d, *J*=2.1 Hz, ArH), 7.13 (1H, t, *J*=8.1 Hz, ArH), 7.21 (1H, t, *J*=8.1 Hz, ArH), 7.38 (1H, d, *J*=8.1 Hz, ArH), 7.60 (1H, d, *J*=8.1 Hz, ArH), 8.17 (1H, br s, NH). MS *m/z*: 420 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd for C₂₂H₃₂N₂O₂S₂ (M⁺): 420.1905, Found: 420.1883.

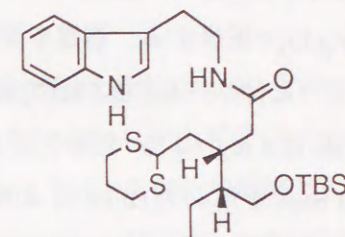
(2*R*,3*S*)-3-[(1,3-Dithian-2-yl)methyl]-2-ethyl-*N*-[2-(indol-3-yl)ethyl]carbamoylbutyl 4-[(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropionate (104)



上記alcohol (103) (1.7 mg, 0.0040 mmol), (*R*)-(+)-MTPA acid (9.5 mg, 0.040 mmol) 及び DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol) の無水CH₂Cl₂溶液 (2 ml) に, 氷冷下DCC (6.7 mg, 0.032 mmol) の無水CH₂Cl₂溶液 (1 ml) を滴下し, 室温で12 h攪拌する. 溶媒を留去後残留物を Et₂Oに溶解し, 不溶物をセライトを用いて濾別する. 濾液を濃縮して得られる残留物を シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (3:7 v/v) 溶出部よりMTPA ester (104) (2.1 mg, 82%) を無色油状物として得. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3540 (NH), 1758 (C=O), 1661 (C=O), 1522 (NH). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, *J*=7.4 Hz, CH₂Me), 1.16-1.25 (1H, m, CHCHHMe), 1.25-1.34 (1H, m, CHCHHMe), 1.46 (1H, ddd, *J*=14.0, 8.8 and 4.9 Hz, CHCHHCHS₂), 1.68 (1H, ddd, *J*=14.0, 8.8 and 4.0 Hz, CHCHHCH), 1.68-1.73 (1H, m, CHCHHMe), 1.77-1.88 (1H, m, SCH₂CHH), 1.89 (1H, dd, *J*=14.2 and 7.8 Hz, COCHH), 2.00 (1H, dd, *J*=14.2 and 5.8 Hz, COCHH), 2.05-2.12 (1H, m, SCH₂CHH), 2.75-2.86 (4H, m, 2 x SCH₂), 2.96 (2H, t, *J*=6.9 Hz, ArCH₂), 3.49 (3H, s, OMe), 3.49-3.56 (1H, m,

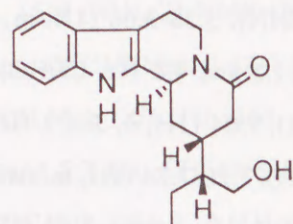
CHHN), 3.58-3.66 (1H, m, CHHN), 3.89 (1H, dd, *J*=8.8 and 4.9 Hz, CHS₂), 4.08 (1H, dd, *J*=11.5 and 4.8 Hz, CHHO), 4.32 (1H, dd, *J*=11.5 and 7.3 Hz, CHHO), 5.57-5.64 (1H, m, NH), 7.04 (1H, d, *J*=2.7 Hz, ArH), 7.14 (1H, br t, *J*=7.4 Hz, ArH), 7.21 (1H, br t, *J*=7.4 Hz, ArH), 7.20-7.24 (1H, m, ArH), 7.34-7.46 (2H, m, ArH), 7.44-7.47 (2H, m, ArH), 7.37 (1H, br d, *J*=7.6 Hz, ArH), 7.61 (1H, br d, *J*=7.6 Hz, ArH), 8.03 (1H, br s, NH). MS *m/z*: 636 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd for C₃₂H₃₉F₃N₂O₄S₂ (M⁺): 636.2303, Found: 636.2274.

(-)-(3*S*,4*R*)-4-*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl-3-[(1,3-dithian-2-yl)methyl]-*N*-[2-(indol-3-yl)ethyl]-hexanamide (45)



前記alcohol (103) (17.2 mg, 0.0409 mmol), TBSCl (10.3 mg, 0.0686 mmol) 及び DMAP (1.0 mg, 0.0082 mmol) の無水CH₂Cl₂溶液 (2 ml) に, 氷冷下Et₃N (0.024 ml, 0.172 mmol) を滴下し室温で1 h攪拌する. 反応溶液をCH₂Cl₂で希釈し飽和食塩水で洗浄後, Na₂SO₄で乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (1:4 v/v) 溶出部よりsilyl ether (45) (18.6 mg, 85%) を無色油状物として得. [α]_D²³ -10.1° (c=0.846, CHCl₃). {lit.²³ [α]_D²⁵ -6.2° (CHCl₃)}. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3450 (NH), 2940 (CH), 1654 (C=O), 1514 (NH). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.02 (6H, s, 2 x SiMe), 0.86 (9H, s, 3 x CMe), 0.89 (3H, t, *J*=7.4 Hz, CH₂Me), 1.14-1.29 (2H, m, CH₂Me), 1.47-1.54 (1H, m, CHCH₂Me), 1.66 (1H, ddd, *J*=14.1, 8.1 and 5.7 Hz, CHCHHCH), 1.76 (1H, ddd, *J*=14.1, 8.8 and 4.9 Hz, CHCHHCH), 1.79-1.88 (1H, m, SCH₂CHH), 2.05-2.12 (1H, m, SCH₂CHH), 2.09 (1H, dd, *J*=14.2 and 6.9 Hz, COCHH), 2.35 (1H, dd, *J*=14.2 and 7.0 Hz, COCHH), 2.36-2.43 (1H, m, COCH₂CH), 2.74-2.87 (4H, m, 2 x SCH₂), 2.98 (2H, t, *J*=6.8 Hz, ArCH₂), 3.49 (1H, dd, *J*=10.5 and 7.5 Hz, OCHH), 3.56 (1H, dd, *J*=10.5 and 4.8 Hz, OCHH), 3.55-3.66 (2H, m, NCH₂), 4.02 (1H, dd, *J*=8.8 and 5.7 Hz, CHS₂), 5.82-5.92 (1H, m, NH), 7.07 (1H, d, *J*=2.0 Hz, ArH), 7.12 (1H, t, *J*=8.3 Hz, ArH), 7.20 (1H, t, *J*=8.3 Hz, ArH), 7.37 (1H, d, *J*=8.3 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, *J*=8.3 Hz, ArH), 8.05 (1H, br s, NH). MS *m/z*: 534 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd for C₂₈H₄₆N₂O₂S₂Si (M⁺): 534.2771, Found: 534.2736.

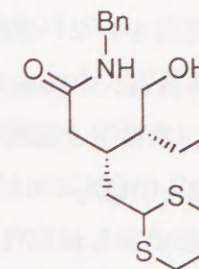
(-)-(1'R,2R,12bS)-2-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizine-4-one (105)



前記 amide (103) (19.5 mg, 0.0464 mmol), MeI (0.30 ml, 0.48 mmol) を MeCN-H₂O 混液 (4:1 v/v; 0.5 ml) 中 60h 攪拌する。反応溶液を 10% NH₄OH 水溶液に投入し, CH₂Cl₂ で抽出後 K₂CO₃ で乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-CH₂Cl₂ (4:1 v/v) 溶出部より 2 種の diastereomer の 7:1 の混合物として amide (9.2 mg, 64 %) を無色粉末として得。本品の一部は Dynamax microsorb Si 5μm (4 x 250 mm) を用いた HPLC により精製し, AcOEt 溶出部 (1 ml min⁻¹) より主成分体 (105) (retention time: 12.4 min) を無色粉末として得。[α]_D³⁰ -41.3° (c=0.103, CHCl₃). {lit.²³ [α]_D²⁵ -21.7° (CHCl₃)}. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3470 (NH), 3350 (OH), 1620 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₂Me), 1.24-1.32 (1H, m, CHHMe), 1.26 (1H, br s, OH), 1.33-1.40 (1H, m, CHCH₂OH), 1.44-1.52 (1H, m, CHHMe), 1.83-1.92 (1H, m, CH₂CH-CH₂), 2.18 (1H, ddd, J=15.8, 10.3 and 5.7 Hz, CHCHHCH), 2.30 (1H, dd, J=17.0 and 10.4 Hz, CHHCO), 2.32-2.38 (1H, m, CHCHHCH), 2.52 (1H, ddd, J=17.0, 5.9 and 1.9 Hz, CHHCO), 2.68-2.74 (1H, m, CHHCH₂N), 2.92-3.04 (2H, m, CHHCHHN), 3.72 (1H, dd, J=11.0 and 5.0 Hz, CHHOH), 3.81 (1H, dd, J=11.0 and 3.8 Hz, CHHOH), 4.94-4.98 (1H, m, CHCH₂CH), 5.00-5.05 (1H, m, CH₂CHHN), 7.11 (1H, t, J=8.0 Hz, ArH), 7.18 (1H, t, J=8.0 Hz, ArH), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz, ArH), 7.48 (1H, d, J=8.0 Hz, ArH), 8.06 (1H, br s, NH). MS m/z: 312 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₉H₂₄N₂O₂ (M⁺): 312.1838, Found: 312.1820.

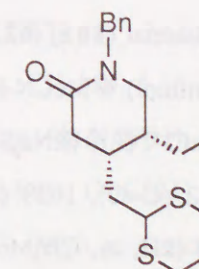
第五節 第二章第四節の実験

(-)-(3S,4R)-N-Benzyl-4-hydroxymethyl-3-[(1,3-dithian-2-yl)methyl]hexanamide (107)



前記 lactone (102) (45.9 mg, 0.176 mmol) 及び benzylamine (0.058 ml, 0.528 mmol) を toluene (1 ml) 中 16 h 加熱還流する。反応溶液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, MeOH-CHCl₃ (1:19 v/v) 溶出部より amide (107) (18.6 mg, 85%) を無色油状物として得。[α]_D²⁶ -4.73° (c=1.06, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3440 (NH), 3380 (OH), 1650 (C=O), 1515 (NH). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz, CH₂Me), 1.02-1.11 (1H, m, CHCHHMe), 1.20-1.29 (1H, m, CHCHHMe), 1.56-1.63 (1H, m, CHCH₂Me), 1.72 (1H, ddd, J=14.4, 7.5 and 6.9 Hz, CHCHHCH), 1.76 (1H, ddd, J=14.4, 8.7 and 6.4 Hz, CHCHHCH), 1.79-1.88 (1H, m, SCH₂CHH), 2.05-2.12 (1H, m, SCH₂CHH), 2.13 (1H, dd, J=14.1 and 5.5 Hz, COCHH), 2.39 (1H, dd, J=14.1 and 7.9 Hz, COCHH), 2.49-2.56 (1H, m, COCH₂CH), 2.74-2.86 (4H, m, 2 x SCH₂), 3.39 (1H, dd, J=11.4 and 8.7 Hz, OCHH), 3.58 (1H, dd, J=11.4 and 4.6 Hz, OCHH), 3.65-3.84 (1H, m, OH), 4.02 (1H, dd, J=8.7 and 6.9 Hz, CHS₂), 4.37 (1H, dd, J=15.0 and 5.7 Hz, NCHH), 4.43 (1H, dd, J=15.0 and 5.7 Hz, NCHH), 6.70 (1H, br t, J=5.7 Hz, NH), 7.23-7.34 (5H, m, Ph). MS m/z: 367 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₉H₂₉NO₂S₂ (M⁺): 367.1638, Found: 367.1645.

(-)-(4S,5R)-N-Benzyl-4-[(1,3-dithian-2-yl)methyl]-5-ethyl-2-oxopiperidine (108)

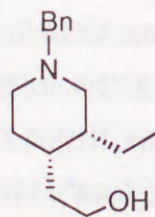


上記 amide (107) (99.2 mg, 0.270 mmol) 及び Et₃N (0.075 ml, 0.540 mmol) の無水 benzene 溶液 (5 ml) に methanesulfonyl chloride (0.023 ml, 0.297 mmol) の無水 benzene 溶液 (1 ml) を 5 °C

にて滴下し、同温で30 min 攪拌する。反応溶液をbenzeneにて希釈後飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液にて順次洗浄する。Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去後更に無水benzeneにて3回共沸蒸留を行ない粗mesylateを得。本品は不安定の為精製せず次の反応に用いる。

KH (35% in oil; 310 mg, 2.70 mmol), 18-Crown-6 (10 mg, 0.038 mmol) を無水DME (5 ml) に懸濁し、氷冷下上記粗mesylateを滴下後、室温にて30 min 攪拌する。反応溶液に飽和NH₄Clを加えCH₂Cl₂にて抽出後、抽出液を飽和NaClにて洗浄しNa₂SO₄にて乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (7:3 v/v) 溶出部より lactam (**108**) (69.0 mg, 73 %) を無色油状物として得。[α]_D²⁶ -26.8° (c=1.26, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1638 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.79 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₂Me), 1.16-1.36 (2H, m, CH₂Me), 1.60 (1H, ddd, J=15.1, 9.5 and 5.5 Hz, CHCHHCH), 1.72 (1H, ddd, J=15.1, 9.5 and 4.1 Hz, CHCHHCH), 1.74-1.82 (1H, m, CHCH₂Me), 1.82-1.92 (1H, m, SCH₂CHH), 2.10-2.17 (1H, m, SCH₂CHH), 2.32-2.39 (1H, m, COCH₂CH), 2.41 (1H, dd, J=17.6 and 6.8 Hz, COCHH), 2.52 (1H, dd, J=17.6 and 6.3 Hz, COCHH), 2.79-2.95 (4H, m, 2 x SCH₂), 2.97 (1H, dd, J=12.5 and 8.0 Hz, NCHHCH), 3.17 (1H, dd, J=12.5 and 4.8 Hz, NCHHCH), 4.07 (1H, dd, J=9.5 and 5.5 Hz, CHS₂), 4.49 (1H, d, J=14.6 Hz, NCHHAr), 4.66 (1H, d, J=14.6 Hz, NCHHAr), 7.22-7.34 (5H, m, Ph). MS m/z: 349 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₉H₂₇NOS₂ (M⁺): 349.1534, Found: 349.1542.

(+)-(3*R*,4*S*)-*N*-Benzyl-3-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidine (**109**)

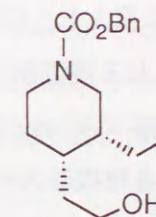


上記thioacetal (**108**) (62.8 mg, 0.0180 mmol), MeI (0.560 ml, 9.0 mmol) 及びNaHCO₃ (378 mg, 4.50 mmol) をMeCN-H₂O混液 (8:1 v/v; 4.5 ml) 中12 h 攪拌する。反応溶媒にCH₂Cl₂を加え飽和NaClで洗浄後Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去して粗aldehydeを得。IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 1722 (C=O), 1628 (C=O). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 0.70-0.95 (3H, m, CH₂Me), 0.97-1.04 (2H, m, CH₂Me), 1.55-3.40 (8H, m, 2 x CH, 3 x CH₂), 4.43 (1H, d, J=14.4 Hz, NCHHPh), 4.77 (1H, d, J=14.4 Hz, NCHHPh), 7.30 (5H, s, Ph), 9.76-9.90 (1H, m, CHO).

LiAlH₄ (13.7 mg, 0.36 mmol) を無水THF (5 ml) に懸濁し、加熱還流下、上記粗aldehyde

の無水THF溶液 (2 ml) を滴下する。23 h 加熱還流後、10% NaOH水溶液を加え、CH₂Cl₂で抽出しK₂CO₃で乾燥する。溶媒を留去後、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、MeOH-CHCl₃ (1:19 v/v) 溶出部より amine (**109**) (31.2 mg, 70%) を無色油状物として得。[α]_D²⁶ +31.6° (c=0.297, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 3350 (OH). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.82 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₂Me), 1.22-1.31 (2H, m, CH₂Me), 1.42-1.85 (6H, m), 2.25-2.90 (4H, m, 2 x NCH₂), 3.53-3.83 (5H, m, NCH₂Ph and CH₂OH), 7.30 (1H, t, J=7.2 Hz, ArH), 7.34 (2H, t, J=7.2 Hz, 2 x ArH), 7.34 (2H, d, J=7.2 Hz, 2 x ArH). MS m/z: 247 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₆H₂₅NO (M⁺): 247.1936, Found: 247.1925.

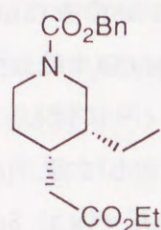
(+)-(3*R*,4*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)piperidine (**110**)



上記amine (**109**) (53.5 mg, 0.216 mmol), 10% Pd-C (60 mg) 及びammonium formate (273 mg, 4.33 mmol) をbenzene (2 ml) 中1 h 加熱還流する。反応液にbenzeneを加え10% NaOH水溶液で洗浄し、K₂CO₃で乾燥後溶媒を留去して粗amineを得。¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 0.70-1.05 (3H, m, CH₂Me), 1.05-2.10 (6H, m), 2.30-3.20 (6H, m), 3.65 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂OH).

上記成体, NaHCO₃ (54.4 mg, 0.648 mmol) をbenzene-H₂O混液 (2:1 v/v; 5 ml) に溶解し, benzyl chloroformate (0.093 ml, 0.648 mmol) を滴下後40 h 攪拌する。反応液にbenzeneを加えて水洗し, Na₂SO₄で乾燥後溶媒を留去する。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (1:1 v/v) 溶出部より alcohol (**110**) (38.7 mg, 61%) を無色油状物として得。[α]_D²⁷ +9.9° (c=0.31, CHCl₃). IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3620 and 3460 (OH), 1680 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.80-1.02 (3H, m, CH₂Me), 1.15-1.32 (2H, m, CH₂Me), 1.35-1.65 (6H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.90-3.12 (2H, m, 2 x NCHH), 3.63-3.75 (2H, m, CH₂OH), 3.82-4.07 (2H, m, 2 x NCHH), 5.09 (1H, d, J=12.8 Hz, COCHH), 5.14 (1H, d, J=12.8 Hz, COCHH), 7.28-7.36 (5H, m, Ph). MS m/z: 291 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₇H₂₅NO₃ (M⁺): 291.1835, Found: 291.1825.

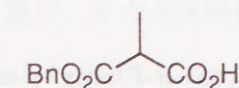
(+)-(3*R*,4*S*)-Ethyl (*N*-Benzyloxycarbonyl-3-ethyl-4-piperidyl)acetate (23)



上記alcohol (110) (7.8 mg, 0.027 mmol) のacetone溶液 (2 ml) に、氷冷下Jones試薬 (0.016 ml, 0.11 mmol) を滴下し、同温にて40 min攪拌する。¹PrOH (0.5 ml) を加えた後CH₂Cl₂で希釈し水洗する。溶媒をNa₂SO₄にて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物を、EtOH (2 ml) に溶解しconc. H₂SO₄ (0.1 ml) を加え室温で20 h攪拌する。反応溶液を氷冷下飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂を用いて抽出。有機層を水洗し、Na₂SO₄で乾燥後溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (1:5 v/v) 溶出部よりester (23) (7.5 mg, 84 %) を無色油状物として得。[α]_D²⁶ +5.7° (c=0.400, CHCl₃)。各種機器スペクトルデータは、第一章で合成した標品のデータと完全に一致した。

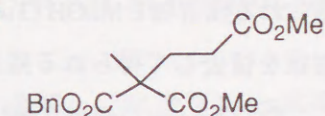
第六節 第三章第一節の実験

Benzyl Hydrogen Methylmalonate (115)



Methylmalonic acid (1.00 g, 93.2 mmol), DMAP (0.2 g, 1.64 mmol) 及び benzyl alcohol (0.86 ml, 7.96 mmol) の無水 MeCN-CH₂Cl₂ 混液 (1:2 v/v; 30 ml) に、-20℃でDCC (1.82 g, 8.84 mmol) の無水CH₂Cl₂ (10 ml) 溶液を滴下し、同温にて10 h攪拌する。反応溶液を濃縮して得られる残留物をEt₂Oに溶解し、セライトを用いて濾過後、濾液を濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、acetone-benzene (1:19 v/v) 溶出部より無色油状物としてhalf ester (115) (799 mg, 45%) を得。IR ν max (neat) cm⁻¹: 3180 (OH), 1732 (C=O). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3H, d, *J*=7.1 Hz, CHMe), 3.44 (1H, q, *J*=7.1 Hz, CHMe), 5.12 (2H, s, OCH₂Ph), 7.27 (5H, br s, Ph). MS *m/z*: 208 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd for C₁₁H₁₂O₄ (M⁺): 208.0736, Found: 208.0760.

Benzyl 2,4-Dimethoxycarbonyl-2-methylbutanoate (119)



上記half ester (115) (75 mg, 0.36 mmol), DMAP (9 mg, 0.07 mmol) 及び ¹Pr₂NEt (0.32 ml, 1.84 mmol) の無水THF溶液 (2 ml) に、氷冷下acryloyl chloride (0.045 ml, 0.55 mmol) を加え同温にて1 h攪拌する。反応溶液を10% KHSO₄水溶液に投入後、CHCl₃により抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄する。有機層をMgSO₄にて乾燥後、溶媒を留去して粗mixed anhydride (117) を得。IR ν max (neat) cm⁻¹: 1812 and 1769 (C=O), 1740 (C=O). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (3H, s, Me), 5.16 (2H, s, OCH₂Ph), 7.28 (5H, br s, Ph).

上記mixed anhydride (117) をHCl-MeOH混液 (1:4 w/v; 2 ml) に溶解し室温で12 h攪拌する。溶媒を留去して得られる残留物をAcOEtに溶解し、飽和NaCl水溶液で洗浄する。MgSO₄にて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物をMeOH (1 ml) に溶解し、室温にて過剰のCH₂N₂ (Et₂O溶液) を加え30 min放置する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物のester (119) (92 mg, 3 行程 83%) を得。IR ν max (neat) cm⁻¹: 1735 (C=O), 1732 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (3H, s, CMe), 2.20-2.24 (2H, m), 2.31-2.36 (2H,

m), 3.66 (6H, s, 2 x OMe), 5.15 (2H, s, OCH₂Ph), 7.30-7.38 (5H, m, Ph). MS m/z: 308 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₁₆H₂₀O₆ (M⁺): 308.1259, Found: 308.1260.

(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl (2*R*)-2,4-Dimethoxycarbonyl-2-methylbutanoate (111a)

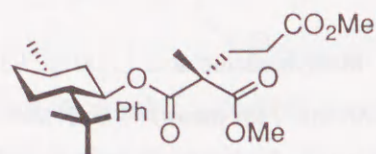
及び異性体

A) 分子内Michael反応による方法

Half ester (**46a**)¹³⁾ (59 mg, 0.18 mmol), LiClO₄ (50 mg, 0.47 mmol), DMAP (15 mg, 0.12 mmol) 及び ⁱPr₂NEt (0.12 ml, 0.69 mmol) の無水THF溶液 (5 ml) に -10 °C にて acryloyl chloride (0.05 ml, 0.62 mmol) をゆっくり加え, -10 °C から 0 °C まで徐々に昇温しながら 16 h 撹拌する. 反応溶液を CH₂Cl₂ で希釈し, 5% KHSO₄ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄する. 有機層を MgSO₄ にて乾燥後, 溶媒を留去して (**120a**) 及びその異性体を得. 化合物 (**120a**) を HCl-MeOH 混液 (1:9 w/v; 10 ml) に溶解し, 5 h 室温で撹拌する. 溶媒を留去して得られる残留物を Et₂O に溶解し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO₄ にて乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物を MeOH (3 ml) に溶解し, 過剰の CH₂N₂ (Et₂O 溶液) を加え 30 min 放置する. 溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, Et₂O-hexane (1:9 v/v) 溶出部より 2 種の diastereomer 混合物 (87:13) として diester (**111a**) 及びその異性体 (48 mg, 63%) を無色油状物として得. IR ν max (neat) cm⁻¹: 1740 (C=O), 1730 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (3H, d, *J*=7.5 Hz, CHMe), 1.24 (3H, s, Me), 1.26 (0.39H, s, Me), 1.30 (2.61H, s, Me), 1.31 (3H, s, Me), 3.67 (2.61H, s, OMe), 3.69 (0.39H, s, OMe), 3.70 (3H, s, OMe), 4.87 (0.87H, ddd, *J*=11.0, 11.0 and 4.5 Hz, CHOCO), 4.90 (0.13H, ddd, *J*=11.0, 11.0 and 4.5 Hz, CHOCO). MS m/z: 432 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₅H₃₆O₆ (M⁺): 432.2510, Found: 432.2480.

B) 分子間Michael反応による方法

Half ester (**46a**) (64.1 mg, 0.185 mmol) を無水 THF 溶液 (0.5 ml) に溶解し -78 °C にて ⁿBuLi (1.56 M hexane 溶液; 0.225 ml, 0.351 mmol) を滴下する. 同温度にて 30 min 撹拌後 methyl acrylate (0.167 ml, 1.85 mmol) をゆっくり滴下し -78 °C にて 12 h 撹拌する. 反応溶液を飽和 NH₄Cl 水溶液に投入後 CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄する. Na₂SO₄ にて乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を MeOH (3 ml) に溶解し, 過剰の CH₂N₂ (Et₂O 溶液) を加え室温で 30 min 放置する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグ



ラフィーに付し, AcOEt-hexane (1:5 v/v) 溶出部より無色油状物の diester (**111a**) 及びその異性体 (40.6 mg, 51%) を 2 種の diastereomer 混合物 (2:1) として得. 本品の 500 MHz ¹H-NMR スペクトルは diastereomer 比を除き前述のデータと一致し, また主成績体が等しいことを確認した.

C) Hydroboration-Oxidation を経る方法

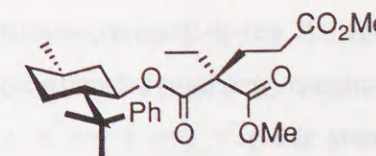
Cyclohexene (0.30 ml, 2.96 mmol) 及び BH₃ · Me₂S (2M THF 溶液; 0.5 ml, 1.0 mmol) を無水 THF (1.5 ml) 中室温で反応させ dicyclohexylborane を調製する. Olefin (**122**) (46.6 mg, 0.121 mmol) の無水 THF 溶液 (0.7 ml) に氷冷下上記 dicyclohexylborane 懸濁液を滴下し同温にて 2 h 撹拌する. MeOH (2 ml), NaOH 水溶液 (3M; 0.4 ml, 1.2 mmol) 及び H₂O₂ 水溶液 (30% w/v; 0.14 ml, 1.2 mmol) を加え 1 h 撹拌する. 反応溶液を CH₂Cl₂ で希釈し, 水洗後飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, Na₂SO₄ で乾燥する. 溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (3:7 v/v) 溶出部より無色油状物の alcohol (**123**) (18.9 mg, 39%) を 2 種の diastereomer の混合物として得. IR ν max (CHCl₃) cm⁻¹: 3370 (OH), 1710 (CO). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.85 (3H, d, *J*=6.7 Hz, CHMe), 1.24 (3H, s, CMe), 1.30 (3H, s, CMe), 1.33 (3H, s, CMe), 3.58-3.68 (2H, m, CH₂OH), 3.70 (3H, s, OMe), 4.84-4.98 (1H, m, CHOCO).

上記 alcohol (**123**) (10.2 mg, 0.0252 mmol) を acetone (1 ml) に溶解し, 氷冷下 Jones 試薬 (0.03 ml, 0.08 mmol) を滴下し, 同温にて 10 min 撹拌する. ⁱPrOH (0.2 ml) を加えた後 CH₂Cl₂ で希釈し水洗する. 有機層を Na₂SO₄ により乾燥後, 溶媒を留去して得られる残留物を MeOH に溶解し, 室温にて過剰の CH₂N₂ (Et₂O 溶液) と反応させる. 溶媒を留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt-hexane (1:5 v/v) 溶出部より無色油状物の ester (**111a**) 及びその異性体 (10.7 mg, 98%) を 2 種の diastereomer の 4:1 の混合物として得. 本品の 500 MHz ¹H-NMR スペクトルは diastereomer 比を除き前述のものと一致し, また主成績体が等しいことを確認した.

(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl (2*S*)-2-Ethyl-2,4-dimethoxycarbonylbutanoate (111b)
及び異性体

A) 分子内Michael反応による方法

Half ester (**46b**)¹³⁾ (37 mg, 0.11 mmol), LiClO₄ (25 mg, 0.24 mmol), DMAP (9 mg, 0.07

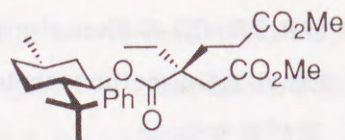


mmol) 及び Pr_2NEt (0.12 ml, 0.69 mmol) の無水THF溶液 (4 ml) に -10°C にて acryloyl chloride (0.05 ml, 0.62 mmol) をゆっくり加え、 -10°C から 0°C まで徐々に昇温しながら 16 h 撹拌する。上述と同様の後処理により (120b) 及びその異性体を得。これを HCl-MeOH 混液 (1:19 w/v; 5 ml) に溶解し 5 h 室温で撹拌する。溶媒を留去して得られる残留物を MeOH (3 ml) に溶解し、過剰の CH_2N_2 (Et_2O 溶液) を加え 30 min 放置する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 Et_2O -hexane (1:9 v/v) 溶出部より無色油状物の (111b) 及びその異性体 (31 mg, 65%) を 2 種の diastereomer の 77:23 の混合物として得。IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 1740 (C=O), 1725 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_2Me), 0.85 (3H, d, $J=7.5$ Hz, CHMe), 1.24 (3H, s, Me), 1.31 (3H, s, Me), 3.67 (0.69H, s, OMe), 3.69 (3H, s, OMe), 3.70 (2.31H, s, OMe), 4.87 (0.23H, ddd, $J=11.0$, 11.0 and 4.5 Hz, CHOCO), 4.88 (0.77H, ddd, $J=11.0$, 11.0 and 4.5 Hz, CHOCO). MS m/z 446: (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (M^+): 446.2666, Found: 446.2658.

B) 分子間Michael反応による方法

Half ester (46b) (54.9 mg, 0.158 mmol) を無水THF溶液 (1 ml) に溶解し -78°C にて $n\text{BuLi}$ (1.62 M hexane 溶液; 0.205 ml, 0.333 mmol) を滴下する。同温度にて 30 min 撹拌後、methyl acrylate (0.042 ml, 0.474 mmol) をゆっくり滴下し -78°C にて 30 min 撹拌する。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液に投入後 CH_2Cl_2 で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄する。 Na_2SO_4 にて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物を MeOH (5 ml) に溶解し、過剰の CH_2N_2 (Et_2O 溶液) を加え室温で 30 min 放置する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (1:5 v/v) 溶出部より無色油状物の (111b) 及びその異性体 (19.8 mg, 28%) を 2 種の diastereomer 混合物 (1.5:1) として得。本品の 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは diastereomer 比を除き前述のデータと一致し、また主成績体が等しいことを確認した。

(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl (2*S*)-2-Ethyl-4-methoxycarbonyl-2-methoxycarbonylmethylbutanoate (124)



Half ester (46b) (38 mg, 0.11 mmol) と acryloyl chloride (0.05 ml, 0.62 mmol) を前述と同様

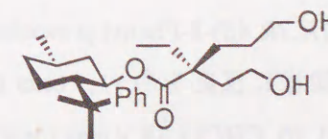
に反応させ、(120b) 及びその異性体を得。これを HCl-MeOH 混液 (1:19 w/v; 5 ml) を用い、前述と同様に酸処理を行ない粗 acid (121b) 及びその異性体へ変換する。

Oxalyl chloride (0.1 ml, 1.14 mmol) の無水benzene (1 ml) 溶液に粗 acid (121b) 及び pyridine (0.05 ml, 0.62 mmol) の無水benzene 溶液 (1 ml) を滴下し 3 h 室温にて撹拌する。反応溶液に無水benzene を加え、窒素気流下セライトを用いて濾過を行ない、濾液を留去して得られる残留物を無水benzene (2 ml) に溶解し、過剰の CH_2N_2 (Et_2O 溶液) を加え 16 h 放置する。溶媒を留去し粗 diazoketone を得。IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 2100 (C=N=N), 1720 (C=O), 1640 (C=O).

上記 diazoketone を MeOH (5 ml) に溶解し Pyrex filter を付した 400 W-高圧水銀燈を用い 0°C にて 1 h 光照射を行なう。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (7:93 v/v) 溶出部より ester (124) とその異性体 (20 mg, 5行程 41%) を無色油状物として得。

更に本成績体を Dynamax microorb Si $5\mu\text{m}$ (4 x 250 mm) を用いた HPLC により精製し AcOEt-hexane (2:23 v/v, 1 ml min^{-1}) 溶出部より主成績体 (124) を無色油状物として得。 $[\alpha]_D^{25} -13.3^\circ$ ($c=0.3$, CHCl_3). IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 1740 (C=O), 1715 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J=7.8$ Hz, CH_2Me), 0.86 (3H, d, $J=7.5$ Hz, CHMe), 1.22 (3H, s, Me), 1.34 (3H, s, Me), 2.30 (1H, d, $J=15.8$ Hz, COCHH), 2.47 (1H, d, $J=15.8$ Hz, COCHH), 3.64 (3H, s, OMe), 3.67 (3H, s, OMe), 4.85 (1H, ddd, $J=11.0$, 11.0 and 4.5 Hz, CHOCO). MS m/z : 341 ($\text{M}^+ - \text{CMe}_2\text{Ph}$). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ($\text{M}^+ - \text{CMe}_2\text{Ph}$): 341.1964, Found: 341.1981.

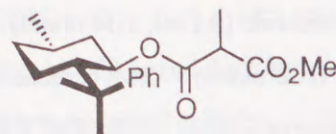
(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl (2*S*)-2-Ethyl-5-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)pentanoate (53)



上記 ester (124) (1.0 mg, 0.002 mmol) を無水DME (1.0 ml) に溶解し -30°C にて DIBAH (1M hexane 溶液; 0.02 ml, 0.02 mmol) を加え同温で 1 h 撹拌。 H_2O (0.02 ml) を加え更に 1 h 室温にて撹拌後、セライトを用いて沈殿物を濾別し、濾液を MgSO_4 にて乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、acetone-benzene (3:7 v/v) 溶出部より diol 体 (53) (0.7 mg, 80%) を無色油状物として得。本品の各種スペクトルデータは標品²⁹⁾のデータと完全に一致した。

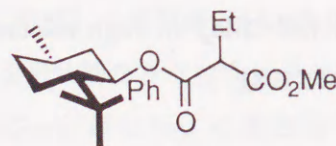
第七節 第三章第二節及び第三節の実験

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl
Methylmalonate (54a)



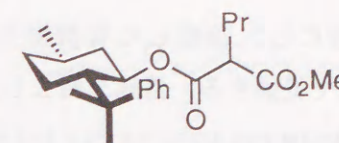
(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl hydrogen methylmalonate¹³⁾ (100 mg, 0.03 mmol) の MeOH 溶液 (5 ml) に、室温で過剰の CH₂N₂ (Et₂O 溶液) を加え 30 min 放置する。溶媒を留去後残留物を Et₂O に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl にて洗浄後 MgSO₄ にて乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、AcOEt-hexane (1:19 v/v) 溶出部より ester (54a) (104 mg, 95%) を無色油状物として得。[α]_D²¹ +18.76° (c=1.13, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 1750 (C=O), 1730 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 and 0.87 [3H (1.5:1), each d, J=5.6 Hz, 1-Me], 1.18 (1.2H, d, J=7.5 Hz, CHMe), 1.21 (3H, s, 8-Me), 1.23 and 1.24 [3H (1.5:1), each s, 8-Me], 1.31 (1.8H, d, J=5.4 Hz, CHMe), 2.58 (0.6H, q, J=5.4 Hz, CHMe), 2.99 (0.4H, q, J=7.5 Hz, CHMe), 3.64 and 3.73 [3H (1.5:1), each s, OMe], 4.82 and 4.86 [1H (1:1.5), each ddd, J=10.7, 10.7 and 4.2 Hz, 3-H], 7.16-7.19 (1H, m, ArH), 7.21-7.32 (4H, m, 4 x ArH). MS m/z: 346 (M⁺). High resolution MS m/z calcd for C₂₁H₃₀O₄ (M⁺): 346.2142, Found: 346.2123.

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl
Ethylmalonate (54b)



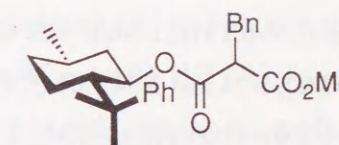
(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl hydrogen ethylmalonate¹³⁾ (212 mg, 0.61 mmol) を上記と同様に反応を行い、ester (54b) (219 mg, 99%) を無色油状物として得。[α]_D²³ -5.49° (c=1.20, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 1748 (C=O), 1726 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.85 and 0.87 [3H (1.5:1), each d, J=2.4 Hz, 1-Me], 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz, CH₂Me), 1.22 and 1.31 (each 3H, each s, 8-Me), 1.74-1.78 (2H, m, CH₂Me), 2.55 (0.6H, t, J=7.9 Hz, CHCH₂), 2.80 (0.4H, dd, J=8.8 and 6.7 Hz, CHCH₂), 3.65 and 3.72 [3H (1.5:1), each s, OMe], 4.81 and 4.85 [1H (1:1.5), each ddd, J=12.1, 12.1 and 4.9 Hz, 3-H], 7.12-7.18 (1H, m, ArH), 7.20-7.32 (4H, m, 4 x ArH). MS m/z: 360 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₂H₃₂O₄: C, 73.30; H, 8.95. Found: C, 72.95; H, 9.04.

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl
Propylmalonate (54c)



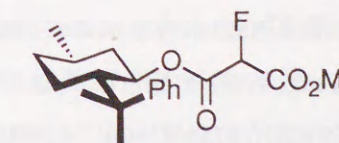
(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl hydrogen propylmalonate¹³⁾ (216 mg, 10.6 mmol) を上記と同様に反応を行い、ester (54c) (215 mg, 96%) を無色油状物として得。IR ν max (neat) cm⁻¹: 1755 (C=O), 1720 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.65 (0.6H, t, J=7.0 Hz, CHCH₂), 2.88 (0.4H, dd, J=8.0 and 6.2 Hz, CHCH₂), 3.65 and 3.71 [3H (1.2:1), each s, OMe], 4.81 and 4.85 [1H (1:1.2), each ddd, J=10.3, 10.3 and 4.4 Hz, 3-H], 7.17-7.19 (1H, m, ArH), 7.22-7.35 (4H, m, 4 x ArH). MS m/z: 374 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₃H₃₄O₄: C, 73.76; H, 9.15. Found: C, 73.72; H, 9.16.

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl
Benzylmalonate (54d)



(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl hydrogen benzylmalonate¹³⁾ (230 mg, 0.56 mmol) を上記と同様に反応を行い、ester (54d) (219 mg, 93%) を無色油状物として得。本品は数日放置することによりプリズム晶を形成する。m.p. 62-63°C. [α]_D²⁵ -6.29° (c=0.26, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 1748 (C=O), 1730 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.85 (3H, d, J=6.5 Hz, 1-Me), 1.12 and 1.17 (each 3H, each s, 8-Me), 3.00-3.07 (3H, m, CHCH₂Ph), 3.61 and 3.67 [3H (97:3), each s, OMe], 4.81 (1H, ddd, J=11.0, 11.0 and 4.6 Hz, 3-H), 7.10-7.31 (10H, m, 10 x ArH). MS m/z: 422 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₇H₃₄O₄: C, 76.74; H, 8.11. Found: C, 76.79; H, 8.07.

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl
Fluoromalonate (138)

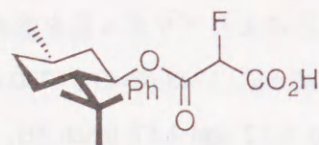


Diethyl fluoromalonate (136) (400 mg, 2.25 mmol) の MeOH (8 ml) 溶液に KOH (85%, 148 mg, 2.25 mmol) の MeOH (8 ml) 溶液をゆっくり滴下し、室温にて 2 h 攪拌する。溶媒を留去後、残留物を水に溶解し Et₂O-hexane (1:1 v/v) で洗浄する。水層を氷冷下 10% HCl を用

いて酸性にし、遊離した有機物をAcOEtにより抽出後、有機層を飽和NaClで洗浄しMgSO₄にて乾燥する。溶媒を留去してhalf ester (**137**) (307 mg, 100%) を無色油状物として得。¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ: 3.93 (3H, s, OMe), 5.39 (1H, d, *J*=49.0 Hz, CHF), 8.15 (1H, s, CO₂H). 本品は精製せず次の反応に用いる。

(-)-8-Phenylmenthol (50 mg, 0.22 mmol) と上記half ester (**137**) (44 mg, 0.32 mmol)の無水pyridine溶液 (1 ml) に0℃にてpivaloyl chloride (0.05 ml, 0.37 mmol) を滴下後、徐々に室温まで昇温させながら5 h 攪拌する。反応溶液にbenzeneを加え、10% KHSO₄水溶液及び飽和NaCl水溶液で順次洗浄後、MgSO₄により乾燥する。溶媒を留去後得られる成績体をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、AcOEt-hexane (7:93 v/v) 溶出部よりester (**138**) (69 mg, 87%) を無色油状物として得。[α]_D²⁷ +12.05° (c=1.17, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 1799 (C=O), 1757 (C=O), 1739 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 and 0.89 [3H (5:2), each d, *J*=6.1 Hz, 1-Me], 1.22 and 1.26 [3H (5:2), each s, 8-Me], 1.31 and 1.32 [3H (2:5) each s, 8-Me], 3.74 and 3.84 [3H (5:2), each s, OMe], 4.06 and 4.78 [1H (5:2), each d, *J*=48.0 Hz, CHF), 4.91-5.02 (1H, m, 3-H), 7.17-7.26 (1H, m, ArH), 7.27-7.44 (4H, m, 4 x ArH). MS *m/z*: 350 (M⁺). High resolution MS *m/z* calcd for C₂₀H₂₇FO₄ (M⁺): 350.1892, Found: 350.1894.

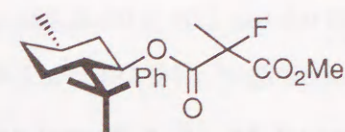
(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl Hydrogen Fluoromalonate (**55**)



上記ester (**138**) (244 mg, 0.67 mmol) のEtOH溶液 (6 ml) にLiOH · H₂O (28 mg, 0.66 mmol) 水溶液を室温に加え、同温にて30 min 攪拌する。溶媒を留去して得られる残留物をH₂O (7 ml) に溶解し、Et₂O (20 ml) で洗浄後、Et₂O層を飽和NaHCO₃水溶液で3回抽出する。合わせた水層を氷冷下10% HCl水溶液により酸性にし、AcOEtにより抽出する。有機層を飽和NaCl水溶液により洗浄後MgSO₄を用いて乾燥し、溶媒を留去してhalf ester (**55**) (251 mg, 99%) を無色油状物として得。[α]_D²⁷ +6.85° (c=1.01, CHCl₃). IR ν max (neat) cm⁻¹: 3255 (OH), 1755 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 and 0.89 [3H (1:2.5), each d, *J*=7.0 Hz, 1-Me], 1.22 and 1.32 (each 3H, each s, 8-Me), 4.03 and 4.69 [1H (2.5:1), each d, *J*=48.0 Hz, CHF], 4.95 and 4.97 [1H (1:2.5), each ddd, *J*=12.0, 12.0 and 5.5 Hz, 3-H], 5.42 (1H, br s, OH), 7.12-7.16 (1H, m, ArH), 7.23-7.30 (4H, m, 4 x ArH). High resolution MS *m/z* calcd for C₁₉H₂₅FO₄ (M⁺): 336.1735, Found: 336.1759.

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl

Fluoro(methyl)malonate (**56a**)



A) フッ素化による方法

上記ester (**54a**) (25 mg, 0.072 mmol) の無水THF溶液 (2 ml) に-78℃にてLHMDS (1M THF溶液; 0.11 ml, 0.11 mmol) を滴下する。同温で30 min 攪拌後、FTT⁵⁴) (31 mg, 0.11 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら15 h 攪拌する。反応溶液にbenzeneを加え、5% KHSO₄水溶液、飽和NaCl水溶液にて順次洗浄後、MgSO₄にて乾燥する。溶媒を留去後、得られる成績体をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、AcOEt-hexane (1:19 v/v) 溶出部より2種のdiastereomerの混合物 (3.8:1) として無色油状物のester (**56a**) (22.5 mg, 87%) を得。IR ν max (neat) cm⁻¹: 1753 (C=O). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.84 and 0.85 [3H (3.8:1), each d, *J*=6.6 Hz, 1-Me], 1.24 and 1.26 [3H (1:3.8), each s, 8-Me], 1.30 and 1.31 [3H (3.8:1), each s, 8-Me], 1.56 and 1.69 [3H (1:3.8), each d, *J*=23.0 Hz, CFMe], 3.80 and 3.81 [3H (1:3.8), each s, OMe], 4.89 and 4.95 [1H (3.8:1), each ddd, *J*=11.1, 11.0 and 4.0 Hz, 3-H], 7.18-7.20 (1H, m, ArH), 7.23-7.26 (4H, m, 4 x ArH). MS *m/z*: 364 (M⁺). High resolution MS *m/z*: calcd for C₂₁H₂₉FO₄ (M⁺): 364.2048, Found: 364.2068.

B) アルキル化による方法

上記half ester (**55**) (55 mg, 0.16 mmol) の無水THF溶液 (2 ml) に-78℃にてLHMDS (1M THF溶液; 0.49 ml, 0.49 mmol) を滴下後、30 min 同温にて攪拌する。MeI (0.051 ml, 0.82 mmol) を-78℃にて加え、混合溶液を-78℃から室温まで徐々に昇温しながら更に16 h 攪拌する。反応溶液にAcOEtを加え、10% HCl水溶液、飽和NaCl水溶液により洗浄後、MgSO₄により乾燥する。溶媒留去後、得られる残留物をMeOHに溶解し、過剰のCH₂N₂ (Et₂O溶液) を加え30 min 放置する。溶媒を留去後、残留物をEt₂Oに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液及び飽和NaClにより洗浄後MgSO₄にて乾燥。溶媒を留去後得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、AcOEt-hexane (7:93 v/v) 溶出部よりdiastereomerの混合物 (1:6.5) として無色油状物のester (**56a**) (52.7 mg, 88%) を得。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.84 and 0.85 [3H (1:6.5), each d, *J*=6.6 Hz, 1-Me], 1.24 and 1.26 [3H (6.5:1), each s, 8-Me], 1.30 and 1.31 [3H (1:6.5), each s, 8-Me], 1.56 and 1.69 [3H (6.5:1), each d, *J*=23.0 Hz, CFMe], 3.80 and 3.81 [3H (6.5:1), each s, OMe], 4.89 and 4.95 [1H (1:6.5), each ddd, *J*=11.1, 11.1 and 4.0 Hz, 3-H]. 他のスペクトルデータはA法により得られたものと

一致した。

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl

Ethyl(fluoro)malonate (56b)

A) フッ素化による方法

上述のA法と同様, ester (54b) (400 mg, 1.11 mmol) にLHMDS (1M THF溶液; 2.22 ml, 2.22 mmol) 及びFTT (802 mg, 2.76 mmol) を作用させ, 1:2のdiastereomerの混合物として無色油状物のester (56b) (403 mg, 96%) を得. IR ν_{\max} (neat) cm^{-1} : 1752 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 and 0.86 [3H (1:2), each d, $J=6.1$ Hz, 1-Me], 0.95 and 1.00 [3H (2:1), each t, $J=7.3$ Hz, CH_2Me], 1.26 and 1.28 [3H (2:1), each s, 8-Me], 3.82 (3H, s, OMe), 4.92 and 4.94 [1H (1:2), each ddd, $J=8.0, 8.0$ and 4.3 Hz, 3-H], 7.18-7.19 (1H, m, ArH), 7.26-7.31 (4H, m, 4 x ArH). MS m/z : 378 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FO}_4$ (M^+): 378.2207, Found: 378.2235.

B) アルキル化による方法

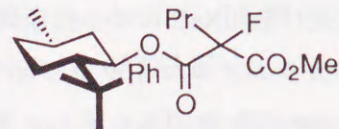
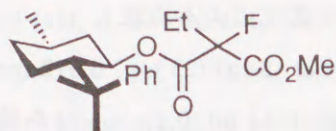
上記のB法と同様の反応操作により half ester (55) (50 mg, 0.15 mmol) にLHMDS (1M THF溶液; 0.45 ml, 0.45 mmol) 及びiodoethane (0.06 ml, 0.74 mmol) を作用させた後, 過剰の CH_2N_2 によりester化を行い, 無色油状物のdiester (56b) (41 mg, 73%) を1:35のdiastereomerの混合物として得. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 and 0.86 [3H (1:35), each d, $J=6.1$ Hz, 1-Me], 0.95 and 1.00 [3H (35:1), each t, $J=7.3$ Hz, CH_2Me], 1.26 and 1.28 [3H (35:1), each s, 8-Me], 4.92 and 4.94 [1H (1:35), each ddd, $J=8.0, 8.0$ and 4.3 Hz, 3-H]. 他のスペクトルデータはA法により得られたものと一致した。

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl

Fluoro(propyl)malonate (56c)

A) フッ素化による方法

上述のA法と同様, ester (54c) (173 mg, 0.46 mmol) にLHMDS (1M THF溶液; 0.92 ml, 0.92 mmol) 及びFTT (334 mg, 1.15 mmol) を作用させ, 1:2のdiastereomerの混合物として無色油状物のester (56c) (173 mg, 96%) を得. IR ν_{\max} (neat) cm^{-1} : 1752 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 and 0.86 [3H (2:1), each d, $J=6.7$ Hz, 1-Me], 0.94 and 0.97 [3H (2:1), each t, $J=7.9$ Hz, CH_2Me], 1.26 and 1.27 [3H (2:1), each s, 8-Me], 1.30 and 1.32 [3H (1:2), each s,



8-Me], 3.81 (3H, s, OMe), 4.92 and 4.94 [1H (1:2), each ddd, $J=10.2, 10.2$ and 4.9 Hz, 3-H], 7.14-7.19 (1H, m, ArH), 7.25-7.31 (4H, m, 4 x ArH). MS m/z : 392 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FO}_4$ (M^+): 392.2361, Found: 392.2384.

B) アルキル化による方法

上記のB法と同様の反応操作により half ester (55) (63 mg, 0.19 mmol) にLHMDS (1M THF溶液; 0.56 ml, 0.56 mmol) 及びiodopropane (0.09 ml, 0.93 mmol) を作用させた後, 過剰の CH_2N_2 によりester化を行い, 1:5.7のdiastereomerの混合物として無色油状物のester (56c) (51.5 mg, 70%) を得. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 and 0.86 [3H (5.7:1), each d, $J=6.7$ Hz, 1-Me], 0.94 and 0.97 [3H (5.7:1), each t, $J=7.9$ Hz, CH_2Me], 1.26 and 1.27 [3H (5.7:1), each s, 8-Me], 1.30 and 1.32 [3H (1:5.7), each s, 8-Me], 4.92 and 4.94 [1H (1:5.7), each ddd, $J=10.2, 10.2$ and 4.9 Hz, 3-H]. 他のスペクトルデータはA法により得られたものと一致した。

C) Allyl ester (56e) の還元による方法

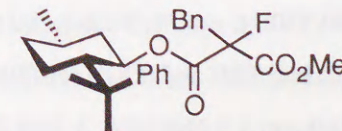
後述のester (56e) (20 mg, 0.05 mmol) をMeOH (5 ml) に溶解し, H_2 (1 atm) 気流下5% Pd-C (50 mg) とともに室温で10 h攪拌を行う. 反応液をセライトを用いて濾過後, 濾液を留去する. 残留物を Et_2O に溶解し, 5% KHSO_4 水溶液, 飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和 NaCl 水溶液により洗浄後 MgSO_4 で乾燥する. 溶媒を留去後得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し, AcOEt-hexane (1:19 v/v) 溶出部より1:30のdiastereomerの混合物として無色油状物のester (56c) (20 mg, 99%) を得. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 and 0.86 [3H (30:1), each d, $J=6.7$ Hz, 1-Me], 0.94 and 0.97 [3H (30:1), each t, $J=7.9$ Hz, CH_2Me], 1.26 and 1.27 [3H (30:1), each s, 8-Me], 1.30 and 1.32 [3H (1:30), each s, 8-Me], 4.92 and 4.94 [1H (1:30), each ddd, $J=10.2, 10.2$ and 4.9 Hz, 3-H]. 他のスペクトルデータはA法により得られたものと一致した。

Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl

Benzyl(fluoro)malonate (56d)

A) フッ素化による方法

上述のA法と同様, ester (54d) (101 mg, 0.24 mmol) にLHMDS (1M THF溶液; 0.48 ml, 0.48 mmol) 及びFTT (152 mg, 0.52 mmol) を作用させ, 1:1.6のdiastereomerの混合物として無色油状物のester (56d) (94 mg, 88%) を得. IR ν_{\max} (neat) cm^{-1} : 1752 (C=O). $^1\text{H-NMR}$



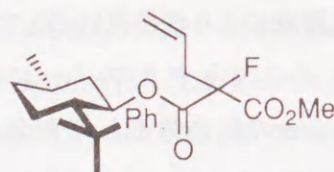
(500 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (3H, d, $J=8.0$ Hz, 1-Me), 3.21 (0.62H, dd, $J=23.0$ and 19.0 Hz, CHHP), 3.33 (0.62H, dd, $J=27.5$ and 19.0 Hz, CHHP), 3.37 (0.38H, dd, $J=25.4$ and 15.6 Hz, CHHP), 3.40 (0.38H, dd, $J=25.4$ and 15.6 Hz, CHHP), 3.74 and 3.77 [3H (1.6:1), each s, OMe], 4.85 and 4.89 [1H (1:1.6), each ddd, $J=10.9$, 10.9 and 4.7 Hz, 3-H), 7.13-7.32 (10H, m, 10 x ArH). MS m/z : 440 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 70.72; H, 7.69. Found: C, 70.80; H, 7.49.

B) アルキル化による方法

上記のB法と同様の反応操作により half ester (**55**) (40 mg, 0.12 mmol) に LHMDs (1M THF溶液; 0.36 ml, 0.36 mmol) 及び benzyl bromide (0.07 ml, 0.59 mmol) を作用させた後、過剰の CH_2N_2 により ester化を行い、1:11の diastereomerの混合物として無色油状物の ester (**56d**) (7 mg, 12%) を得。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.21 (0.92H, dd, $J=23.0$ and 19.0 Hz, CHHP), 3.33 (0.92H, dd, $J=27.5$ and 19.0 Hz, CHHP), 3.37 (0.08H, dd, $J=25.4$ and 15.6 Hz, CHHP), 3.40 (0.08H, dd, $J=25.4$ and 15.6 Hz, CHHP), 3.74 and 3.77 [3H (11:1), each s, OMe], 4.85 and 4.89 [1H (1:11), each ddd, $J=10.9$, 10.9 and 4.7 Hz, 3-H]. 他のスペクトルデータは A法により得られたものと一致した。

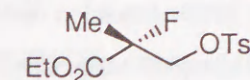
Methyl (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl

Allyl(fluoro)malonate (**56e**)



上記のB法と同様の反応操作により half ester (**55**) (50 mg, 0.15 mmol) に LHMDs (1M THF溶液; 0.45 ml, 0.45 mmol) 及び allyl bromide (0.1 ml, 1.2 mmol) を作用させた後、過剰の CH_2N_2 により ester化を行い、1:30の diastereomerの混合物として無色油状物の ester (**56e**) (54 mg, 93%) を得。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (3H, d, $J=7.2$ Hz, 1-Me), 1.25 and 1.27 [3H (30:1), each s, 8-Me], 1.31 and 1.32 [3H (1:30), each s, 8-Me], 2.60-2.82 (2H, m, $\text{CFCH}_2\text{CH=}$), 3.80 and 3.81 [3H (30:1), each s, OMe], 4.91 and 4.94 [1H (1:30), each ddd, $J=10.9$, 10.9 and 4.8 Hz, 3-H], 5.18-5.21 (2H, m, CH=CH_2), 5.68-5.77 (1H, m, CH=CH_2), 7.15-7.19 (1H, m, ArH), 7.25-7.32 (4H, m, 4 x ArH). MS m/z : 390 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FO}_4$ (M^+): 390.2204, Found: 390.2184.

Ethyl (2*R*)-2-Fluoro-2-methyl-3-*p*-tolylsulfonyl-oxypropionate (**132**)



上記A法により 3.8:1の diastereomerの混合物として得られた ester (**56a**) (59 mg, 0.16 mmol) の MeOH溶液 (6 ml) に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13.6 mg, 0.32 mmol) の水溶液 (2 ml) を加え室温にて 15 h 攪拌する。AcOHを少量加えた後、溶媒を留去して得られる残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、5% KHSO_4 で洗浄する。水層を CH_2Cl_2 にて抽出し、合わせた有機層を飽和 NaCl で洗浄後、 MgSO_4 により乾燥する。溶媒を留去し carboxylic acid (**127a**) (50 mg, 89%) を高粘性油状物として得。本品は精製せずに次の反応に用いる。

上記 carboxylic acid (**127a**) (50 mg, 0.14 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液に $(\text{COCl})_2$ (0.1 ml, 1.15 mmol) を加え、室温にて 12 h 攪拌後更に 1 h 加熱還流する。溶媒を留去して得られる acid chloride を無水 CH_2Cl_2 (3 ml) に溶解し、 -78°C にて $^t\text{Bu}_4\text{NBH}_4^{57)}$ (60 mg, 0.233 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液をゆっくり滴下する。同温にて 30 min 攪拌後 CH_2Cl_2 を加え、有機層を 5% NaOH 水溶液、5% citric acid 水溶液及び飽和 NaCl 水溶液により洗浄後、 MgSO_4 により乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、AcOEt-hexane (1:4 v/v) 溶出部より 3.8:1の diastereomerの混合物として無色油状物の alcohol (**128a**) (33 mg, 3 行程 67%) を得。本品の一部は Dynamax microsilb Si 5 μm (10 x 250 mm) を用いた HPLC により精製し、AcOEt-hexane (3:17 v/v) 溶出部 (4 ml min^{-1}) より主成分体を得。 $[\alpha]_D^{25} -0.35^\circ$ ($c=0.45$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 and 1.36 (each 3H, each s, 8-Me), 1.40 (3H, d, $J=22.0$ Hz, CFMe), 1.88 (1H, ddd, $J=8.2$, 6.0 and 2.0 Hz, OH), 3.59 (1H, ddd, $J=16.2$, 11.9 and 6.0 Hz, CHHOH), 3.65 (1H, ddd, $J=23.8$, 11.9 and 8.2 Hz, CHHOH), 4.93 (1H, ddd, $J=10.0$, 10.0 and 5.1 Hz, 3-H), 7.16-7.20 (1H, m, ArH), 7.28-7.35 (4H, m, 4 x ArH).

上記 alcohol (**128a**) (35 mg, 0.104 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (2 ml) に TBSCl (31 mg, 0.208 mmol), DMAP (5 mg, 0.041 mmol) 及び Et_3N (0.1 ml, 0.718 mmol) を加え、室温で 6 h 攪拌する。反応液に benzene を加え 6% KHSO_4 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和 NaCl 水溶液により洗浄後、 MgSO_4 により乾燥する。溶媒を留去後得られる成分体をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、 Et_2O -hexane (3:97 v/v) 溶出部より 3.8:1の diastereomerの混合物として無色油状物の TBS ether (46 mg, 98%) を得。本品は Dynamax microsilb Si 5 μm (4 x 250 mm) を用いた HPLC により精製し、AcOEt-hexane (1:49 v/v) 溶出部 (1 ml min^{-1}) よ

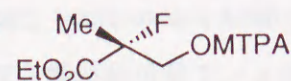
り主成績体 (**129**) (retention time: 8.0 min) を無色油状物として得. $[\alpha]_D^{24} -3.45^\circ$ ($c=1.10$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J=20.0$ Hz, CFMe), 3.68 (1H, dd, $J=18.0$ and 12.0 Hz, CFCHHOTBS), 3.82 (1H, dd, $J=26.0$ and 12.0 Hz, CFCHHOTBS), 4.90 (1H, ddd, $J=10.0$, 10.0 and 5.0 Hz, 3-H).

尚本品はHPLCにより分離したalcohol (**128a**) の主成績体より同様に誘導した化合物と一致した. 次いで副成績体 (retention time: 9.6 min) を無色油状物として得. $[\alpha]_D^{25} -17.82^\circ$ ($c=0.46$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J=21.0$ Hz, CFMe), 3.69 (1H, dd, $J=17.0$ and 11.0 Hz, CFCHHOTBS), 3.83 (1H, dd, $J=25.0$ and 11.0 Hz, CFCHHOTBS), 4.94 (1H, ddd, $J=10.0$, 10.0 and 5.0 Hz, 3-H).

上記ester (**129**) (11 mg, 0.026 mmol) を KO_2 (7 mg, 0.099 mmol) 及び 18-Crown-6 (9 mg, 0.033 mmol) と benzene 中 (1 ml) 室温にて 6 h 攪拌する. 溶媒を N_2 気流により留去した後, 残留物を H_2O (5 ml) に溶解し Et_2O にて洗浄する. 水層を 5% KHSO_4 水溶液を用いて酸性にし, CH_2Cl_2 により抽出後 MgSO_4 で乾燥する. 溶媒を留去後得られる粗carboxylic acidを HCl-EtOH (10% w/v; 1 ml) に溶解し, 室温にて 15 h 攪拌後 1 h 加熱還流する. 溶媒を N_2 気流により留去し, 得られる残留物を CH_2Cl_2 に溶解する. 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液により洗浄後, MgSO_4 により乾燥し, 溶媒を留去して粗hydroxy ester (**130**) を得. 続いて (**130**) を室温にて *p*-toluenesulfonyl chloride (50 mg, 0.26 mmol) 及び DMAP (5 mg, 0.04 mmol) とともに無水pyridine 中 (0.5 ml) 6 h 攪拌する. Pyridine を N_2 気流により留去後, 残留物を benzene に溶解し, 5% KHSO_4 水溶液, 飽和 NaHCO_3 により洗浄し MgSO_4 を用いて乾燥する. 溶媒を留去して, 得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し, AcOEt-hexane (3:17 v/v) 溶出部より tosylate (**132**) [5.7 mg, (**129**) から 3 行程 72%] を無色油状物として得. $[\alpha]_D^{24} +1.90^\circ$ ($c=0.21$, MeOH) [lit. 30c] (*S*)-isomer (91% e.e.): $[\alpha]_D -1.79^\circ$ ($c=1.34$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2Me), 4.22 (1H, dd, $J=17.0$ and 11.0 Hz, CFCHHOTs), 4.32 (1H, dd, $J=23.0$ and 11.0 Hz, CFCHHOTs), 7.37 and 7.82 (each 2H, each d, each $J=6.0$ Hz, 4 x ArH). MS m/z : 304 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$ (M^+): 304.0780, Found: 304.0781.

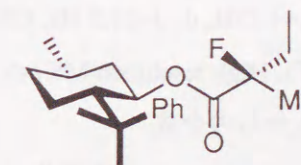
Ethyl (2*R*)-2-Fluoro-2-methyl-3-[(2*S*)-(3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropionyloxy)propionate] (**131**)

上記ester (**130**) (5.0 mg, 0.064 mmol), (-)-(*S*)-MTPA (15 mg, 0.064 mmol) 及び DMAP (1



mg, 0.008 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (1 ml) に溶解し, 0°C にて DCC (13.6 mg, 0.066 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (1 ml) を滴下する. 反応溶液を 15 h 室温にて攪拌後, hexane を加えセライトを用いて濾過を行い, 濾液を 5% KHSO_4 , 飽和 NaHCO_3 , 飽和 NaCl により順次洗浄後 MgSO_4 を用いて乾燥する. 溶媒を留去後得られる成績体を, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, AcOEt-hexane (1:19 v/v) 溶出部より (*S*)-MTPA ester (**131**) (5.1 mg, 85%) を無色油状物として得. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2Me), 1.60 (3H, d, $J=21.0$ Hz, CFMe), 4.22 (2H, q, $J=7.0$ Hz, CH_2Me), 4.57 (1H, dd, $J=18.0$ and 12.0 Hz, CFCHHOMTPA), 4.64 (1H, dd, $J=24.0$ and 12.0 Hz, CFCHHOMTPA). MS m/z : 366 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_5$ (M^+): 366.1089, Found: 366.1091.

(1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenyl-*p*-menthan-3-yl
(2*R*)-2-Fluoro-2-methylbutyrate (**134**)



A) (**56b**) からの合成

上述のA法により 1:2 の diastereomer の混合物として得られる diester (**56b**) (403 mg, 1.07 mmol) を前記のように $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (135 mg, 3.21 mmol) にて加水分解を行い carboxylic acid (227 mg, 65%) を得. これを上記のように $(\text{COCl})_2$ (0.63 ml, 6.96 mmol) 及び $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$ (358 mg, 1.39 mmol) を用いて順次反応を行った後, 粗成績体をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し, AcOEt-hexane (1:4 v/v) 溶出部より alcohol (179 mg, 74%) を得. 本品は Dynamax microsil Si 5 μm (10 x 250 mm) を用いた HPLC により更に精製し, AcOEt-hexane (3:17 v/v) 溶出部 (4 ml min^{-1}) より主成績体 (**128b**) を無色油状物として得. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (3H, d, $J=7.1$ Hz, 1-Me), 0.92 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2Me), 1.27 and 1.38 (each 3H, each s, 8-Me₂), 3.69-3.84 (2H, m, CH_2OH), 4.90 (1H, ddd, 12.0, 12.0 and 4.5 Hz, 3-H), 7.15-7.19 (1H, m, ArH), 7.23-7.30 (4H, m, 4 x ArH).

上記の alcohol (**128b**) (13 mg, 0.037 mmol) 及び PPh_3 (50 mg, 0.192 mmol) を無水 CCl_4 (2 ml) に溶解し, 10 h 加熱還流を行う. 反応液に hexane を加えセライトを用いて濾過後, 濾液を水洗し, MgSO_4 により乾燥する. 溶媒を留去後得られる成績体をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し, $\text{Et}_2\text{O-hexane}$ (1:19 v/v) 溶出部より chloride (**133**) (13.7 mg, 100%) を無色油状物として得. IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 1754 (C=O), 1723 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, d, $J=6.5$ Hz, 1-Me), 1.27 and 1.39 (each 3H, each s, 8-Me₂), 3.74

(1H, dd, $J=22.3$ and 12.3 Hz, CFCHHCl), 3.54 (1H, dd, $J=16.3$ and 12.3 Hz, CFCHHCl), 4.78 (1H, ddd, $J=11.0$, 11.0 and 4.5 Hz, 3-H). MS m/z : 370 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $C_{21}H_{30}ClFO_2(M^+)$: 370.1887 and 368.1916, Found: 370.1862 and 368.1930.

上記chloride (**133**) (13.7 mg, 0.037 mmol), AIBN (3 mg, 0.018 mmol) 及び Bu_3SnH (0.1 ml, 0.37 mmol) を無水benzene (2 ml) 中6 h加熱還流を行う。 CCl_4 (1 ml) を加え更に1 h加熱還流後、室温にて10% NH_4OH と攪拌する。有機層を水洗後 $MgSO_4$ を用いて乾燥し、溶媒を留去後得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、 Et_2O -hexane (1:19 v/v) 溶出部より fluoride (**134**) (10.3 mg, 83%) を無色油状物として得。 $[\alpha]_D^{24}$ -6.81° ($c=0.88$, $CHCl_3$). IR ν max (neat) cm^{-1} : 1750 (C=O), 1722 (C=O). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.86 (3H, d, $J=6.8$ Hz, 1-Me), 0.92 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2Me), 1.27 and 1.36 (each 3H, each s, 8-Me₂), 1.44 (3H, d, $J=21.5$ Hz, CFMe), 4.89 (1H, ddd, $J=11.0$, 11.0 and 4.5 Hz, 3-H). MS m/z : 334 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $C_{21}H_{31}FO_2(M^+)$: 334.2306, Found: 334.2308.

B) (**128a**) からの合成

前記alcohol (**128a**) の主成績体 (25 mg, 0.074 mmol) 及び DMP^{59} (41 mg, 0.097 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (2 ml) 中室温にて10 h攪拌する。飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 ml) 及び $Na_2S_2O_3$ (10 mg) を加え、更に10 min攪拌する。反応液をpentane-hexane (1:1 v/v) で抽出し、有機層を飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄後、無水 $MgSO_4$ により乾燥する。溶媒を留去後得られる成績体をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、 $AcOEt$ -hexane (3:17 v/v) 溶出部より aldehyde (22 mg, 89%) を無色油状物として得。 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.15 (1H, d, $J=7.2$ Hz, CFCHO). MS m/z : 334 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $C_{20}H_{27}FO_3(M^+)$: 334.1943, Found: 334.1951.

$MePPh_3Br$ (64 mg, 0.179 mmol) の無水THF (2 ml) 懸濁液に $0^\circ C$ にて $LHMDS$ (1M THF溶液; 0.15 ml, 0.15 mmol) を滴下し、室温にて30 min攪拌する。生成したylideの溶液を上記 aldehyde (20 mg, 0.059 mmol) の無水THF溶液 (2 ml) に室温で加え、反応溶液を30 min攪拌後、5% $KHSO_4$ 水溶液に注ぐ。これを Et_2O -hexane (1:1 v/v) で抽出し、有機層を飽和 $NaCl$ で洗浄後 $MgSO_4$ を用いて乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、 Et_2O -hexane (1:19 v/v) 溶出部より olefin (**135**) (12.9 mg, 65%) を無色油状物として得。 MS m/z : 332 (M^+). High resolution MS m/z calcd for $C_{21}H_{29}FO_2(M^+)$: 332.2150, Found: 332.2143.

上記Olefin (**135**) (12 mg, 0.036 mmol) 及び10% $Pd-C$ (30 mg) を $AcOEt$ (2 ml) 中水素気流下

10 h室温にて攪拌する。反応溶液をセライトを用いて濾過後、濾液を濃縮して得られる残留物をhexane- Et_2O (1:1 v/v) に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 及び飽和 $NaCl$ 水溶液により洗浄後、 $MgSO_4$ を用いて乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し Et_2O -hexane (1:24 v/v) より ester (**134**) (12 mg, 99%) を無色油状物として得。本品の500 MHz 1H -NMRはA法により(**56b**) から誘導した化合物の 1H -NMRと一致した。

引用文献

- 1) a) Y. Ueno, K. Chino, M. Watanabe, O. Moriya, and M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5564; b) *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1986**, 1351.
- 2) G. Stork, R. Mook, Jr., S. A. Biller, and S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 3741.
- 3) R. D. Little and G. W. Muller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2744.
- 4) D. P. Curran and D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1448; b) *idem*, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3943.
- 5) a) C. P. Jasperse, D. P. Curran, and T. L. Fevig, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237; b) B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds," Pergamon Press, Oxford, 1986.
- 6) a) 坂井進一郎, "天然物化学," 三橋博, 田中治, 野副重男, 永井正博 編, 南江堂, 東京, 1985, p. 278; b) 大石武, "天然物化学," 大石武 編, 朝倉書店, 東京, 1987, p. 35; c) A. I. Scott, "Alkaloids," ed. by K. Wiesner, London, Baltimore, 1973, p. 105.
- 7) W. Solomon, "Chemistry of the Alkaloids," ed. by S. W. Pelletier, van Nostrand Reinhold Company, New York, 1970, p. 301.
- 8) a) P. Rabe, *Ber.*, **1911**, *44*, 2088; b) P. Rabe, W. Hunstenburg, A. Schultze, and G. Volger, *Ber.*, **1931**, *64*, 2487.
- 9) M. R. Uskoković, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, and J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 571; J. Gutzwiller and M. R. Uskoković, *ibid.*, **1978**, *100*, 576.
- 10) A. R. Battersby and R. J. Parry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 30; *idem*, *ibid.*, **1971**, 31.
- 11) E. E. van Tamelen and V. B. Haarstad, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 390.
- 12) M. Ihara, K. Noguchi, K. Fukumoto, and T. Kametani, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2109.
- 13) a) M. Ihara, N. Taniguchi, K. Noguchi, K. Fukumoto, and T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 573; b) *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 1277.
- 14) a) M. Ihara, M. Takahashi, N. Taniguchi, K. Fukumoto, and T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 619; b) M. Ihara, M. Takahashi, N. Taniguchi, K. Yasui, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 897.
- 15) M. Ihara, N. Taniguchi, K. Fukumoto, and T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1438.
- 16) a) M. Ihara, K. Yasui, N. Taniguchi, K. Fukumoto, and T. Kametani, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4963; b) M. Ihara, K. Yasui, N. Taniguchi, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1469.
- 17) M. Ihara, N. Taniguchi, K. Yasui, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2771.
- 18) a) B. Gilbert, L. D. Antonaccio, and C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 4702; b) C. Vamvacas, W. V. Philipsborn, E. Schlittler, H. Schmid, and P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **1957**, *40*, 1793.
- 19) a) T. Kametani, N. Kanaya, H. Hino, S.-P. Huang, and M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 3168; b) S. Takano, K. Masuda, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 887; c) B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, and S. Tollari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1984**, 1237; d) S. Takano, K. Shibuya, M. Takahashi, S. Hatakeyama, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1981**, *16*, 1125; e) T. Fujii, S. Yoshifuji, and H. Ito, *ibid.*, **1977**, *7*, 149; f) R. T. Brown, M. F. Jones, and M. Wingfield, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 847.
- 20) T. Suzuki, E. Sato, K. Unno, and T. Kametani, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 1584.
- 21) a) S. R. Johns, J. A. Lamberton, and J. L. Occolowitz, *Aust. J. Chem.*, **1967**, *20*, 1463; b) Y. K. Sawa and H. Matumura, *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 5319; c) T. Kimura and Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, *17*, 296; d) E. Wenkert, P. W. Sprague, and R. L. Webb, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4305; e) L. Chevolot, H.-P. Husson, and P. Potier, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2491; f) J. Ficini, A. Guingant, and J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1318.
- 22) G. M. T. Robert, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, and H. Jacquemin, *J. Nat. prod.*, **1983**, *46*, 694.
- 23) T. Kametani, T. Suzuki, E. Sato, M. Nishimura, and K. Unno, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1201.
- 24) N. Taniguchi, M. Ihara, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **1992**, *33*, 545.

- 25) a) M. Ihara, M. Takahashi, H. Niitsuma, N. Taniguchi, K. Yasui, and K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5413; b) M. Ihara, K. Yasui, N. Taniguchi, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1017; c) M. Ihara, M. Takahashi, N. Taniguchi, K. Yasui, H. Niitsuma, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 525.
- 26) M. Ihara, N. Taniguchi, S. Suzuki, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 976.
- 27) "The Merck Index," 11th eds., ed. by S. Budavari, Merck & CO., Inc., Rahway, 1989, p. 547.
- 28) M. Ihara, T. Kai, N. Taniguchi, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2357; M. Ihara, N. Taniguchi, T. Kai, K. Sato, and K. Fukumoto, *ibid.*, **1992**, 221.
- 29) 熊懷稜丸, 有合化, **1984**, 42, 786.
- 30) a) T. Kitazume, T. Sato, and N. Ishikawa, *Chemistry Lett.*, **1984**, 1811; b) T. Kitazume, K. Murata, and T. Ikeya, *J. Fluorine Chem.*, **1986**, *31*, 143; c) T. Kitazume, T. Sato, T. Kobayashi, and J. T. Lin, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1003; d) J. T. Lin, T. Yamazaki, and T. Kitazume, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3211.
- 31) a) P. Rabe and K. Kindler, *Ber.*, **1918**, *51*, 1360; b) A. Kaufmann and P. Haensler, *ibid.*, **1917**, *50*, 702.
- 32) G. Stork and S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1053.
- 33) a) W. S. Wardsworth, Jr. and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733; b) *idem.*, *Org. Synth.*, **1965**, *45*, 44.
- 34) M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 315.
- 35) a) A. Kaufmann and M. Huber, *Ber.*, **1913**, *46*, 2913; b) P. Rabe, *Leibigs Ann. Chem.*, **1932**, 492, 242.
- 36) S. Searles, Jr., R. G. Nickerson, and W. K. Witsiepe, *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 1839.
- 37) a) R. M. Silverstein, G. C. Bassler, and T. C. Morrill, "有機化合物のスペクトルによる同定法," 4th eds., 東京化学同人, 東京, 1983, p. 168; b) E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, and T. Clerc, "Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds," 2nd eds. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- 38) S. Matsubara, N. Tsuboniwa, Y. Morizawa, K. Oshima, and H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1984**, *57*, 3242.

- 39) K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7705.
- 40) I. Fleming, "フロンティア軌道法入門," 講談社, 東京, 1978, p. 208.
- 41) G. Stork and N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2321.
- 42) M. Isobe, N. Fukami, and T. Goto, *Chemistry Lett.*, **1985**, 71.
- 43) P. Deslongchamps, "Stereochemical Effects in Organic Chemistry," Pergamon Press, Oxford, 1983, p. 209.
- 44) S. Takano, M. Sasaki, H. Kanno, K. Shishido, and K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4169.
- 45) a) J. D. Albright and L. Goldman, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1107; b) *idem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2416.
- 46) a) R. B. Woodward, I. J. Pachter, and M. L. Scheinbaum, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1137; b) S. Takano, K. Hiroya, and K. Ogasawara, *Chemistry Lett.*, **1983**, 255.
- 47) J. A. Marshall and D. E. Seitz, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1814.
- 48) a) S. Takano, M. Takahashi, and K. Ogawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4282; b) S. Takano, S. Hatakeyama, and K. Ogawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6414.
- 49) M. Fetizon and M. Jurion, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 382.
- 50) Review: a) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo, *Org. React.*, **1959**, *10*, 179; b) D. A. Oare and C. H. Heathcock, "Stereochemistry of the Base-Promoted Michael Addition Reaction," eds by E. L. Eliel and S. H. Wilen, John Wiley and Sons, Inc., New York, p. 227; c) P. Perlmutter, "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis," Pergamon Press, Oxford, 1992.
- 51) a) P. A. Grieco, *Aldrichimica Acta*, **1991**, *24*, 59; b) P. A. Grieco, R. J. Cooke, K. J. Henry, and J. M. VanderRoest, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4665.
- 52) a) R. Antonioletti, F. Bonadies, E. S. Monteagudo, and A. Scettri, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5373; b) M. Yamaguchi, N. Yokota, and T. Minami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1088; c) S. Kanemasa, O. Uchida, and E. Wada, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4411.
- 53) a) M. Node, H. Nagasawa, and K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7901; b) *idem.*, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 517.
- 54) a) J. T. Welch, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3123; b) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*,

505.

- 55) a) T. Umemoto and K. Tomita, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3271; b) T. Umemoto, K. Kawada, and K. Tomita, *ibid*, **1986**, 27, 4465; c) 梅本照雄, 有合化, **1992**, 50, 338.
- 56) W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 452.
- 57) D. J. Raber and W. C. Guida, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 690.
- 58) J. San Filippo, Jr., L. J. Romano, C.-I. Chern, and J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 586.
- 59) a) D. B. Dess and J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277; b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155.
- 60) a) W. Oppolzer, C. Robbiani, and K. Büttig, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 2015; b) D. F. Taber, J. F. Mack, A. L. Rheingold, and S. J. Geib, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3831.

