

Title	生物活性を有する含ヘテロスピロ型天然有機化合物の合成研究：(+)-Talaromycin A, (-)-Talaromycin B 及び(-)-Sibirineの不斉合成
Author(s)	前崎, 直容
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3067946
rights	
Note	

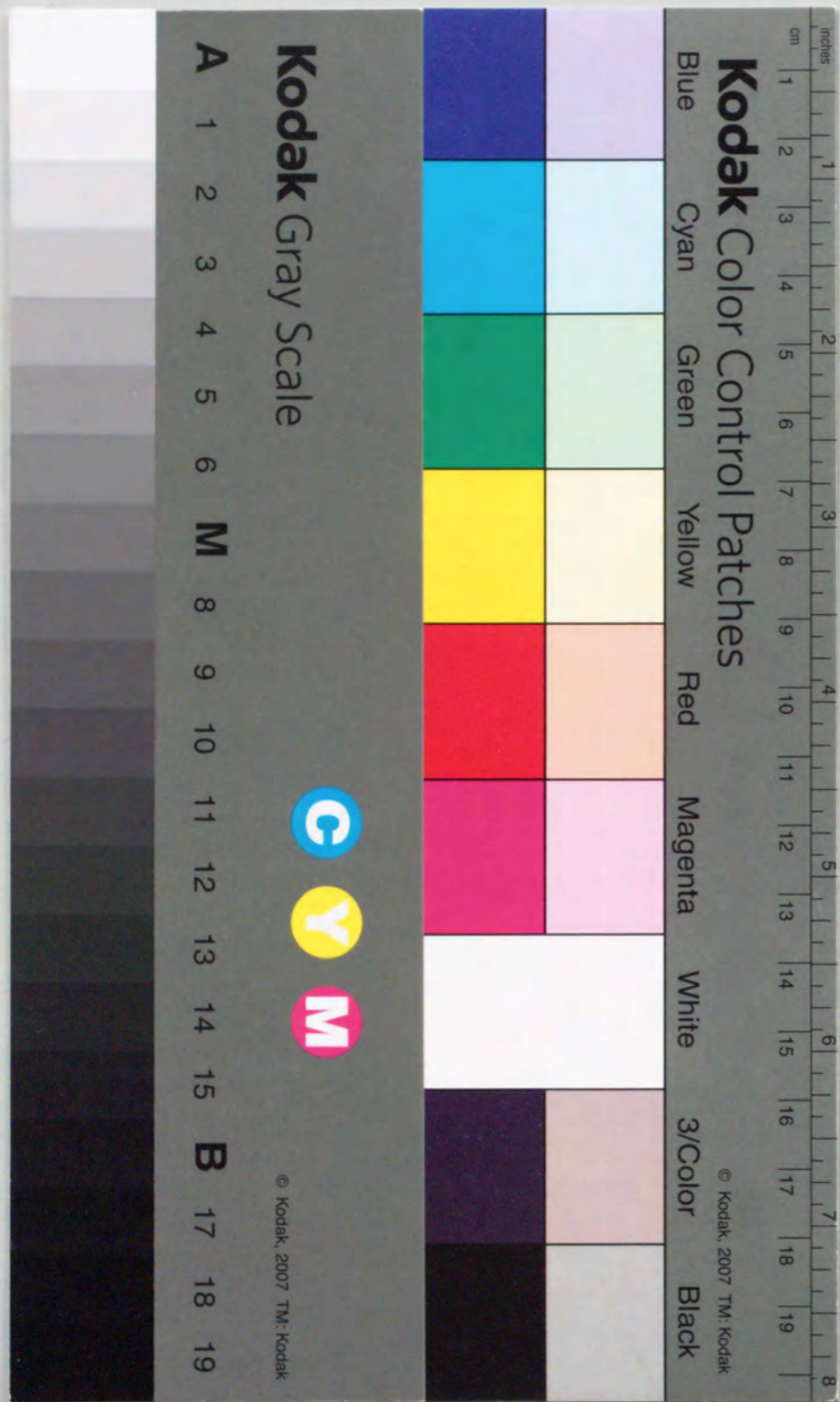
Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

生物活性を有する含ヘテロスピロ型
天然有機化合物の合成研究：
(+)-Talaromycin A, (-)-Talaromycin B及び
(-)-Sibirine の不斉合成

前 崎 直 容



①

生物活性を有する含ヘテロスピロ型

天然有機化合物の合成研究：

(+)-Talaromycin A, (-)-Talaromycin B及び

(-)-Sibirineの不斉合成

前 崎 直 容

目 次

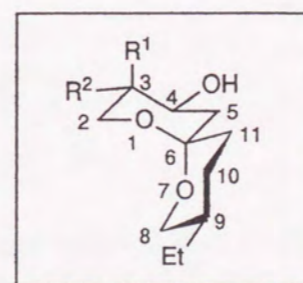
緒 論	1
本 論	5
第一章 (+)-Talaromycin A 及び(-)-Talaromycin B の不斉全合成	5
第一節 アセタールの不斉開裂反応の検討： モデル化合物での検討	7
第二節 アセタールの不斉開裂反応： 中間体[(3S)- 33]の合成	10
第三節 キレーションにより制御されたスピロ閉環反応	11
第四節 (+)-Talaromycin A (8) の合成	13
第五節 (-)-Talaromycin B (9) の合成	15
第二章 (-)-Sibirine の不斉全合成	17
第一節 不斉付加型Pummerer 反応の検討	17
第二節 (-)-Sibirine (13) の合成	20
結 論	24
謝 辞	26

第三章 実験の部	27
第一節 第一章第一節の実験	27
第二節 第一章第二節の実験	31
第三節 第一章第三節の実験	35
第四節 第一章第四節の実験	36
第五節 第一章第五節の実験	39
第六節 第二章第一節の実験	42
第七節 第二章第二節の実験	46
引用文献	53

緒 論

天然にはヘテロ原子を含むスピロ化合物が多数存在し、その中には昆虫フェロモン作用、神経毒作用、抗菌活性などの興味深い生物活性を示すものが多く知られており (Fig. 1, 2)、多くの合成化学者の標的化合物となっている。これらは、スピロ中心に不斉炭素を有しており、種々の構築法が報告されている。¹⁻⁶⁾ 著者らはスピロ環を有する天然有機化合物の不斉合成研究の一環として、K⁺イオンの流出阻害により、筋機能不全を引き起こす talaromycin A, B 及び、神経毒作用を有する histrionicotoxin との構造的類似性のため注目されている sibirine を標的化合物として選び、その全合成を行なった。

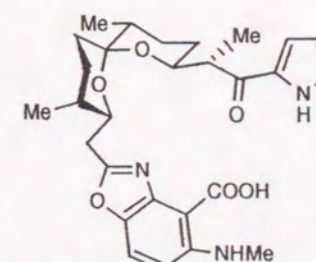
Dioxaspiro Type



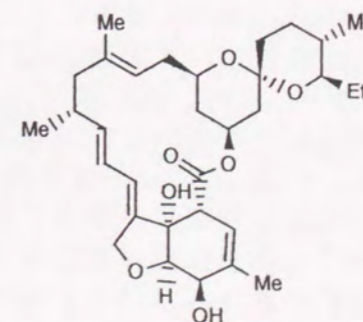
talaromycin A
 $R^1=CH_2OH, R^2=H$
 talaromycin B
 $R^1=H, R^2=CH_2OH$
 (筋機能阻害作用)



1,7-dioxaspiro[5.5]undecane
 (昆虫フェロモン作用)



calcimycin
 (抗菌作用)



milbemycin A₄
 (抗菌作用, 殺虫作用)

Fig. 1

Azaspiro Type

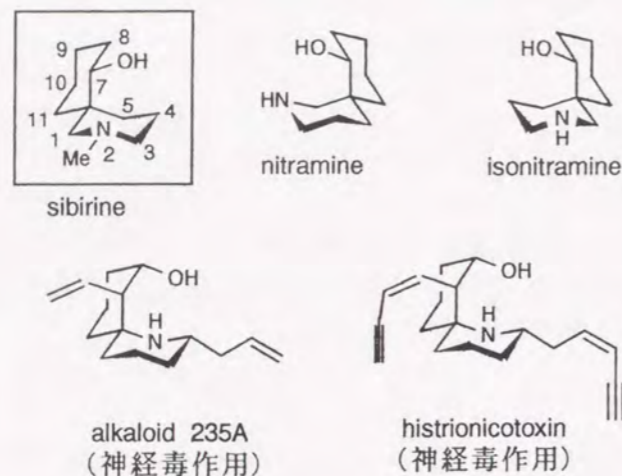


Fig. 2

Talaromycinの合成研究に関しては、熱力学的に安定な talaromycin Bは古くより合成が手掛けられており比較的多くの報告があるのに対して、不安定な talaromycin Aの合成例は talaromycin Bに比べて少ない。¹⁾

著者は、talaromycinが、対称性の良いケトテトラオール(1)へと逆合成できることに着目し、光学活性なスルフィニル基を利用したプロキラル1,3-グリコールの区別反応を基軸とする(+)-talaromycin A(8)及び(-)-talaromycin B(9)の不斉合成を計画した。不斉補助基として光学活性なスルフィニル基を選んだのは以下の理由による。1) スルフィニル基は、硫黄原子上が、トリル基、酸素原子、孤立電子対といった立体的にも立体電子的にも極端に異なる性質を持つ基で置換されているため高い不斉誘起が期待される。⁷⁾ 2) 分極した酸素原子は金属イオンのキレーションを受け易く、キレーションを介した不斉誘起が可能である。3) ラセミ化が起こりにくい安定な不斉源である。⁸⁾ 4) 高純度のものを容易に得る方法論が確立されている。⁹⁾ 5) 硫黄原子の多様な反応性により種々の官能基に変換が可能であるとともに温和な条件下除去できる等である。

Chart 1に、合成経路の概要を示す。

2を原料とし、最初のプロキラル1,3-グリコールを分子内アセタール化と選択的なアセタール開裂反応により区別し、3位にS配置のヒドロキシメチル基を構築した(2→4)(第一章第一・二節)。

第二のプロキラル1,3-グリコールの識別は、選択的な分子内アセタール化反応によって行なった(5→7)。即ち、水酸基のビニルスルホキシドへの共役付加反応は、安定なカルバニオン(6)を経て進行するため、pro-Rのヒドロキシメチル基が選択的にビニルスルホキシドのsi面側から攻撃し、スルフィニル基のα位へのプロトネーションも選択的に起こるため、5, 6, 9位の3つの不斉点が一挙に構築された。以上のようにして(+)-talaromycin A及び(-)-talaromycin Bの共通の合成中間体となる7を合成した(第一章第三節)。

7よりアセタール部分の巻き直しと4位への位置及び立体選択的な水酸基の導入を行ない(+)-talaromycin A(第一章第四節)及び(-)-talaromycin Bへ導いた(第一章第五節)。

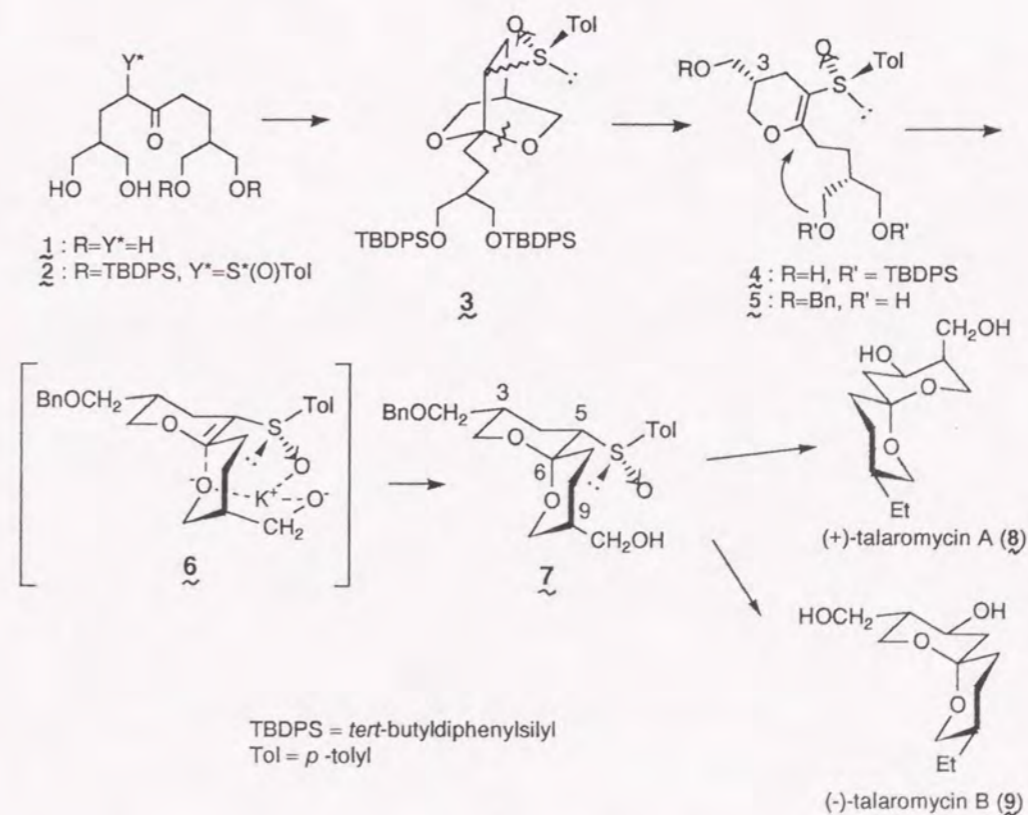


Chart 1

一方、sibirineは、スピロ中心が合成の困難な不斉四級炭素であり、一つの連続する不斉炭素を有している。この部分をいかに立体選択的に構築するかが合成上の問題点であり、不斉合成例は少ない。^{5 d-f)}

著者は不斉四級炭素を構築するための新手法としてビニルスルホキシドに対するアリルマグネシウムブロミドの付加型Pummerer反応を見いだした(第二章第一節)。

さらに、本法を光学活性なビニルスルホキシド(**10**)に適用し、高立体選択的(96% e.e.)に不斉四級炭素を構築することに成功した(**10** → **11**)。続いて、7位の水酸基を立体選択的に導入し(84% d.e.)、(-)-sibirine(**13**)の不斉全合成を完了した(第二章第二節)(Chart 2)。

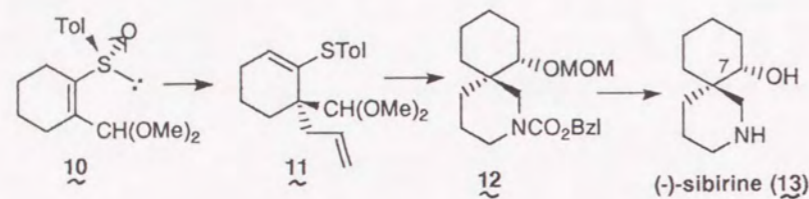


Chart 2

第一章 (+)-Talaromycin A 及び(-)-Talaromycin Bの不斉全合成

1960年ロンドン近郊で飼育されていた10数万羽の七面鳥が突然死亡するという事件が発生し、その原因がカビ(*Aspergillus flavus*)の毒性代謝産物であることが発見された事件を端緒として、カビ毒の研究が世界的な規模で行なわれるようになった。Talaromycinは、家畜の飼料となる鶏のワラ床より発見されたカビ(*Talaromyces stipitatus*)の毒性代謝産物であり、talaromycin A~Fの類縁体が発見されている。¹⁾ これらのうち比較的産生量の多い(-)-talaromycin Aと(-)-talaromycin Bについては、1982年、Lynnらにより単離構造決定され、^{1 a, b)} さらに絶対配置はSmithらの不斉全合成によって確認された。^{1 h)} その構造は1,7-dioxaspiro[5.5]undecane骨格を有し、K⁺イオンの流出を抑制することにより筋肉の機能障害を引き起こすことが明らかとなった。

注1) SmithらはEvans法^{1 0)}を利用した(-)-talaromycin A, Bの初めての不斉全合成に成功した(Chart 3)。^{1 h)}

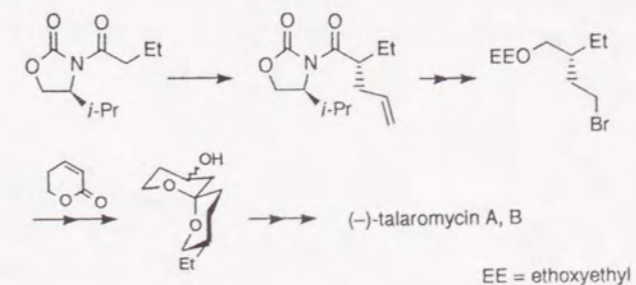


Chart 3

EE = ethoxyethyl

Talaromycinの生合成経路についてはChart 4に示すようなpolyketideを前駆体とする経路が推定されている。^{1c)}

著者はtalaromycin類の一般的合成法の確立を目指し、その合成に着手した。

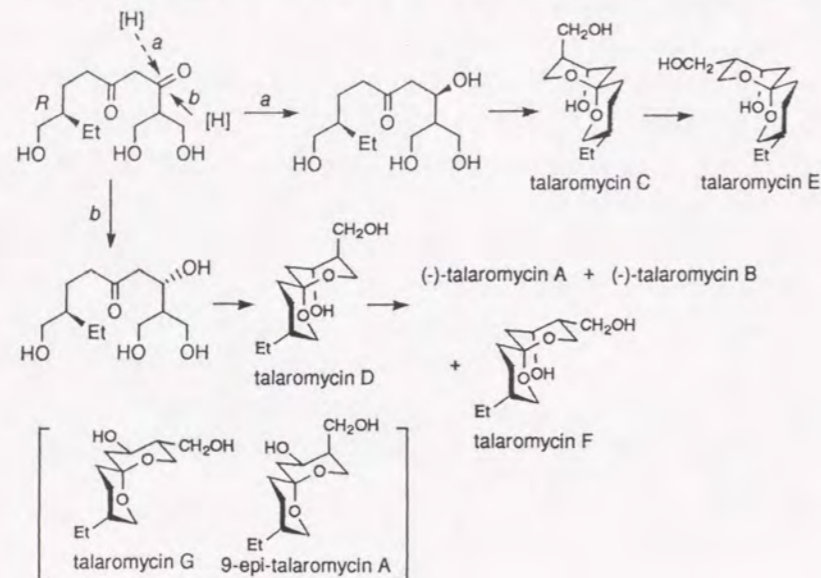


Chart 4

Talaromycinの構造は、一見複雑に見えるが、4位の水酸基を除き、9位のエチル基をヒドロキシメチル基に置き換えると、対称性の良いケトテトラオール体(1)となる。この物質は分子内に2つのプロキラル1,3-グリコール部分を有しており、分子全体としては、 σ 対称性を持つ興味ある物質である。2つのプロキラル1,3-グリコールを区別し、かつ、スピロ中心の立体化学を適切に制御できれば、この化合物はtalaromycin A, Bを含む全てのジアステレオマーの共通の出発原料となりうると考えられる。以上の観点から、著者は1に立体を制御するための不斉補助基としてスルフィニル基を導入した化合物(2)を出発原料として選んだ。スルフィニル基はジオキサスピロ骨格構築後の4位水酸基導入の足掛かりとしても役立つものと考えた(Chart 5)。

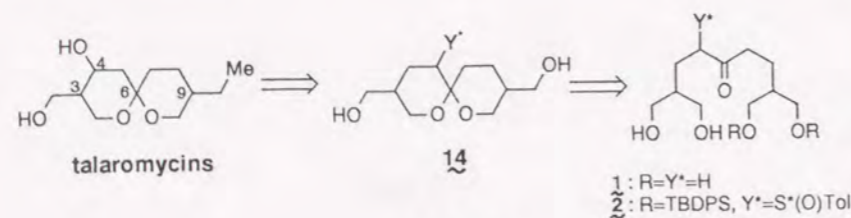


Chart 5

第一節 アセタールの不斉開裂反応の検討:モデル化合物での検討

プロキラル1,3-グリコールの不斉認識は、有用性の高い不斉合成素子を生み出す手法として有機合成上重要な研究領域のひとつである。^{11,12)}しかし、その多くは酵素法に依存しており、化学的手法の報告例は少なかった。著者はtalaromycinの3位の不斉を構築するためChart 6に示す合成戦略を立てた。即ち、反応点と不斉点を接近させるためにプロキラル1,3-グリコールを一旦ビスクロアセタールへと変換し、選択的にアセタールを開裂させる方法である。そこで基礎検討としてモデル化合物(R=Me)を用いて開裂反応の検討を行なった。

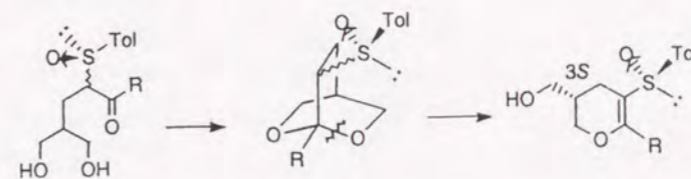


Chart 6

反応に用いたビスクロアセタール体(22)は以下のようにして合成した(Chart 7)。塩基性条件下、15¹³⁾より合成したヨード体(17)を、18¹⁴⁾のアシル化により合成したケトスルホキシド(19)と反応させ20とし、¹⁵⁾これを脱保護の後、ZnCl₂により分子内縮合させたところ、ビスクロアセタール体(22)が得られた(7S/7R = 3.6/1)。

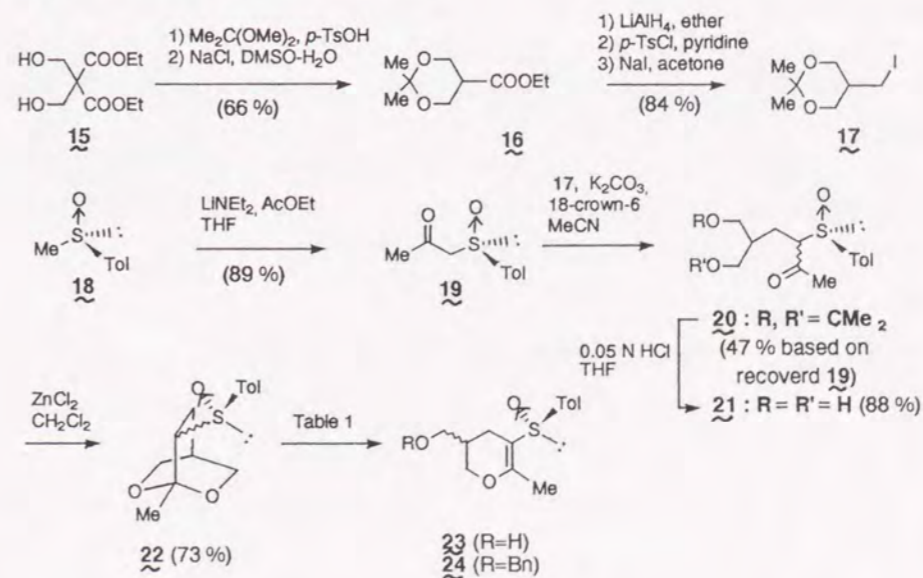
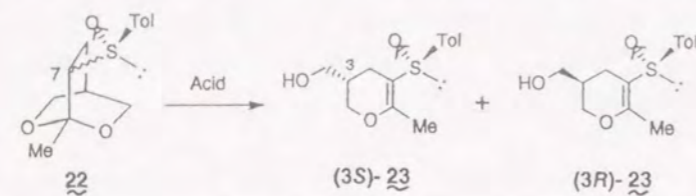


Chart 7

22を用いてその開裂反応を検討した。その結果、トリフルオロ酢酸を用いたときに3*S*体が主成績体として得られた。興味深いことに塩化アルミニウムを用いたときには、選択性が逆転し、3*R*体が主成績体となった (Table 1)。

Table 1: Diastereoselective Acetal Cleavage of the Bicyclic Acetal (**22**)



Substrate	CF ₃ COOH ^a		AlCl ₃	
	Yield (%)	Ratio (3 <i>S</i> :3 <i>R</i>) ^b	Yield (%)	Ratio (3 <i>S</i> :3 <i>R</i>) ^b
22 ^c	78	2.7:1	90	1:2.5
(7 <i>S</i>)- 22	79	2.4:1	90	1:2.9
(7 <i>R</i>)- 22	76	3.7:1	84	1.2:1

a The trifluoroacetate formed was hydrolyzed, and the yield and the ratio were calculated.

b The diastereomeric ratio was determined by HPLC as the benzyl ether (**24**).

c The diastereomeric mixture (7*S*/7*R*=3.6/1)

成績体の立体化学はベンジルエーテル(**24**)とした後、¹H-NMRスペクトルにより推定した。5位スルフィニル基と3位メチル基とのA^(1,3)歪を考慮すると、**24**はスルフィニル基の孤立電子対がC5-C6二重結合と同一平面内に位置するコンフォメーションをとっているものと考えられる (Fig. 3)。

従って、3位のメチンプロトンが芳香環の遮蔽効果により高磁場シフトしたものを3*S*体 (δ 1.86-2.22)、スルフィニル酸素の非遮蔽効果により低磁場シフトしたものを3*R*体 (δ 2.13-2.60) と考えた。

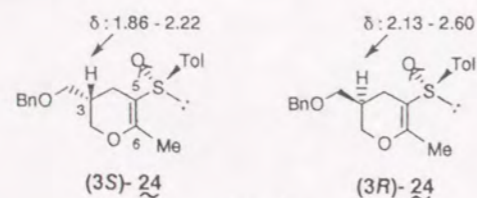


Fig. 3

次に**22**のジアステレオマーを分離し、^{注2)}各々について開裂反応を調べたが、選択性は混合物の結果と大きな差は認められなかった。

注2) これらの構造については modified neglect of diatomic overlap, parametric method 3 (MNDOPM3)法¹⁶⁾により計算した7*S*体と7*R*体の最安定化構造と¹H-NMRスペクトルの比較により推定した。即ち、最安定化構造から、7*S*体においては7位のメチンプロトンは芳香環の遮蔽効果を受け、8αプロトンはスルフィニル酸素の非遮蔽効果を受けることが予想され、一方、7*R*体においては7位のメチンプロトンはスルフィニル酸素の非遮蔽効果を受け、8βプロトンは芳香環の遮蔽効果を受けることが予想される。Fig. 4に示すように主成績体及び副成績体の¹H-NMRスペクトルは、それぞれ(7*S*)-**22**及び(7*R*)-**22**の予想結果と良い一致を示したことから主成績体を(7*S*)-**22**、副成績体を(7*R*)-**22**と推定した。

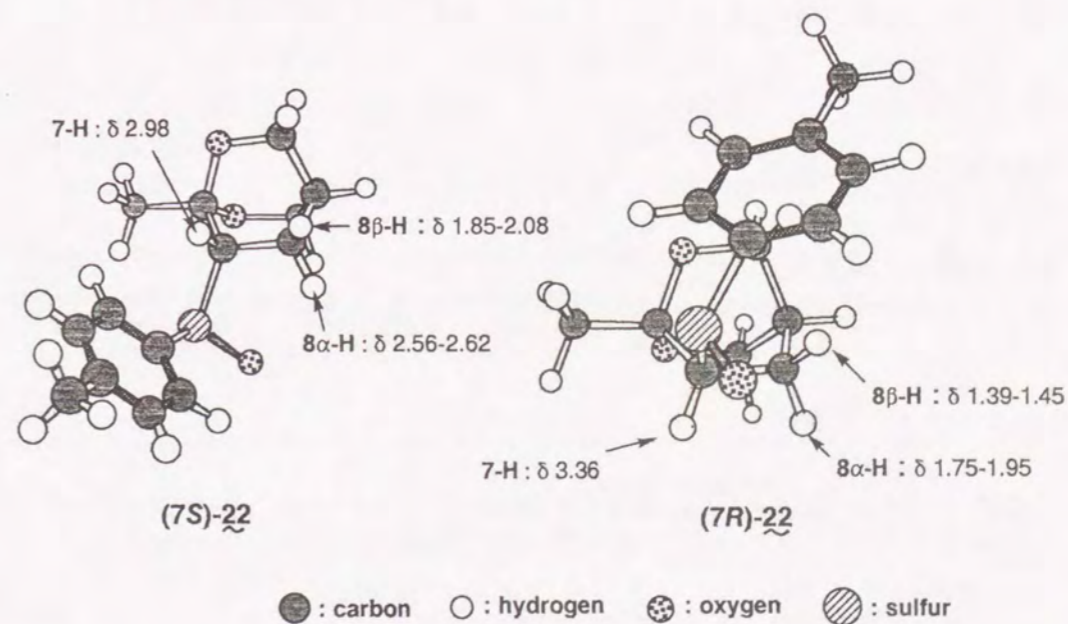


Fig. 4

第二節 アセタールの不斉開裂反応: 中間体[(3S)-33]の合成

前節で開発したアセタールの不斉開裂反応を応用して(+)-talaromycin A及び(-)-talaromycin Bの共通中間体である(3S)-33の合成を行なった。ビスクロアセタール体(3)は以下のように合成した。文献既知のアルデヒド(25)¹⁷⁾より数工程を経て合成された29に18のリチウム塩を反応させ、30を得、これを水酸基の酸化、アルキル化を経て32へ導いた。脱アセトニド化の後、ZnCl₂で処理したところ、ビスクロアセタール体(3)が得られた(7S/7R=2/9)。3をトリフルオロ酢酸で処理したところ、モデル実験の結果と同様に3S体が主成績体として得られた。4をベンジル化した後に分離し、(3S)-33が66%の収率で得られた(Chart 8)。

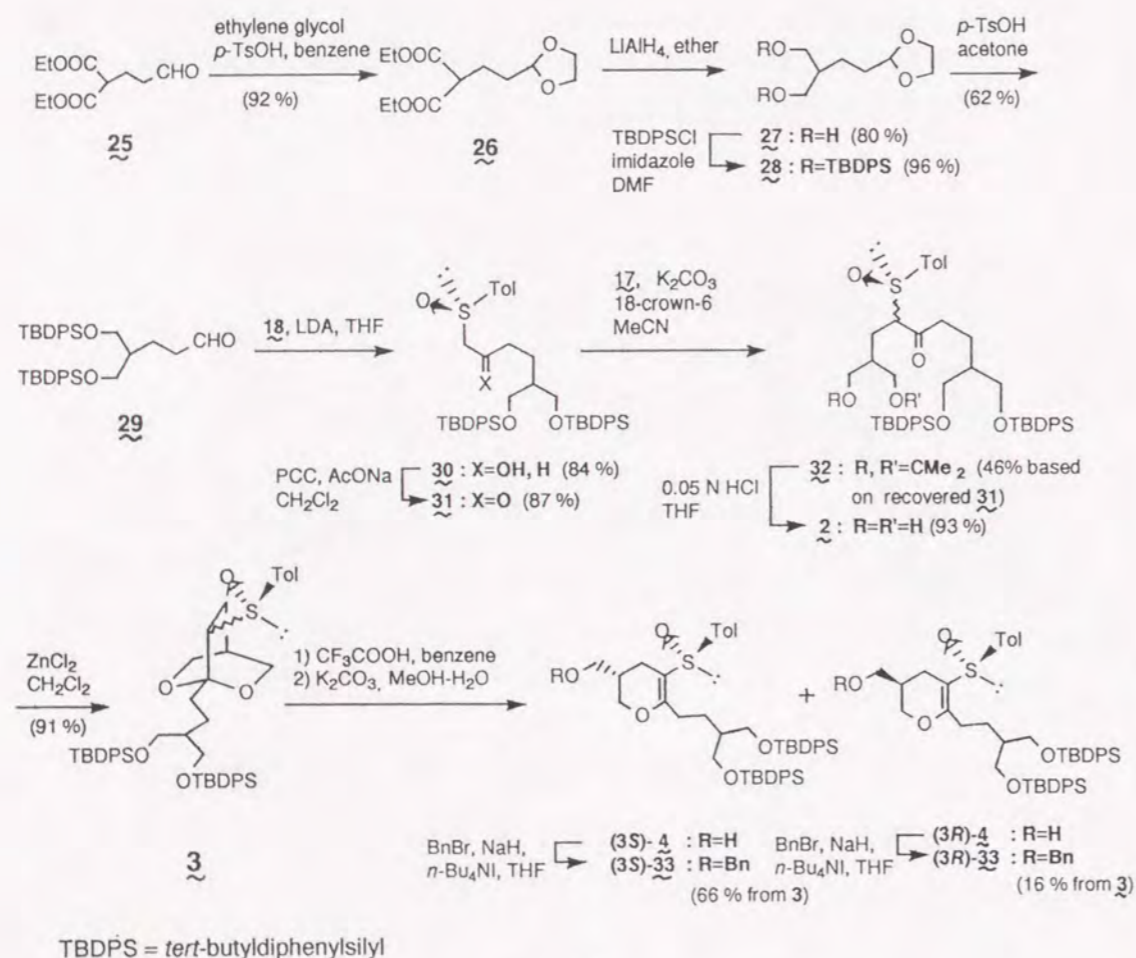


Chart 8

第三節 キレーションにより制御されたスピロ閉環反応

当研究室では、アルコール体(34)が塩基処理により、ビニルスルホキシドの*si*面側よりジアステレオ選択的に閉環し、36を与えることを見出している(Chart 9)¹⁸⁾

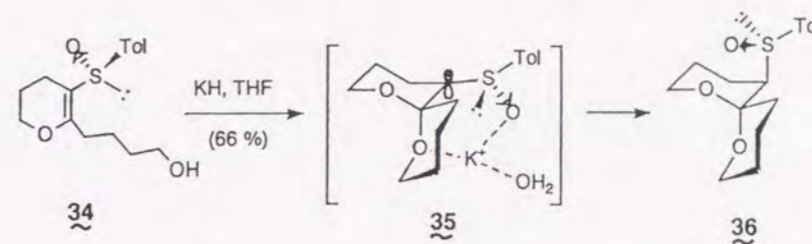


Chart 9

グリコール体(5)においても*si*面選択的な閉環反応が進行すると考えると、6のようなキレーションが形成されることにより *pro-R* のヒドロキシメチル基が選択的に攻撃し、熱力学的に不安定なアキシアルヒドロキシメチル基を有するジオキサスピロ体が優先的に得られると考えられる。第一節に述べたプロキラル1,3-グリコールの区別法は一旦アセタール化した後、開裂を行なう段階的なものであったが、本法は直接アセタール化をすることにより区別を行なうものである。

(3S)-33を脱シリル化後、KHで処理したところ、ジオキサスピロ体(7)が単一の成績体として得られた。スルフィニル基の立体配置については¹H-NMRスペクトルにおいて5位のメチンプロトンの結合定数が $J=12.5, 5.2$ Hzであったことからエクアトリアル配置であると決定した(Chart 10)^{注3)}

注3) この結果は、34がアキシアル配置のスルフィニル基を与えたのとは対照的である。両者の違いは次のように考えた。34の閉環反応はカルバニオン(35)を経て進行すると考えられるが、水分子がカリウムイオンに配位することにより、プロトネーションはスルフィニル酸素の側より進行し、36を与えると考えられる。これに対し、5においては、37のように、アルコキシ基がカリウムイオンに配位するため、水分子は立体障害の小さいβ側より接近し、7を与えたものと考えられる。

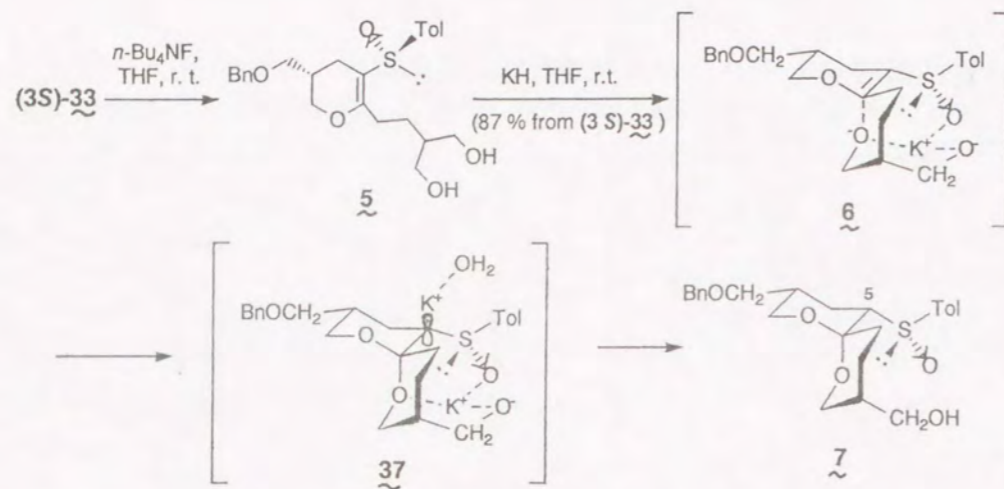


Chart 10

第四節 (+)-Talaromycin A (8)の合成

共通中間体(7)を用いて天然物の合成を行なった。

7をトシル化、スルフィニル基の熱脱離、トシレートのエチル基への変換を経て40とし、これを、酸触媒によって異性化させ、41とした(41/40 = 3.2/1)。41への異性化はエチル基と水素との1,3-ジアキシャル相互作用及び、ベンジロキシメチル基と隣接オレフィニックプロトンとのA^(1,2)歪の緩和により進行したと考えられる。得られた41を過剰のトリフルオロ酢酸で処理することにより、目的物(42b)及び副成体(42a)を得た。

成体体の構造は、42a,bの¹H-NMRスペクトルにおいて4位のプロトンが42aではJ=11.0, 11.0, 4.9 Hzの結合定数を、42bではW_{1/2}=20.0 Hzの半値幅を示すことより推定した。^{注4)}

注4) 選択性に関しては、以下のように考えている。本反応はS_N2型のC—O結合の開裂反応と、熱力学的に安定なアセタール体への再閉環¹⁹⁾によって進行していると考えられ、経路a,bの2つが考えられるが、3位のベンジロキシメチル基の存在により、1位酸素原子へのプロトン化が促進され、トリフルオロ酢酸のsyn攻撃によって、42bを優先的に与えたものと思われる(Chart 11)。しかし、オキソニウム中間体(Fig. 5)を経る経路も考えられ、詳細は不明である。

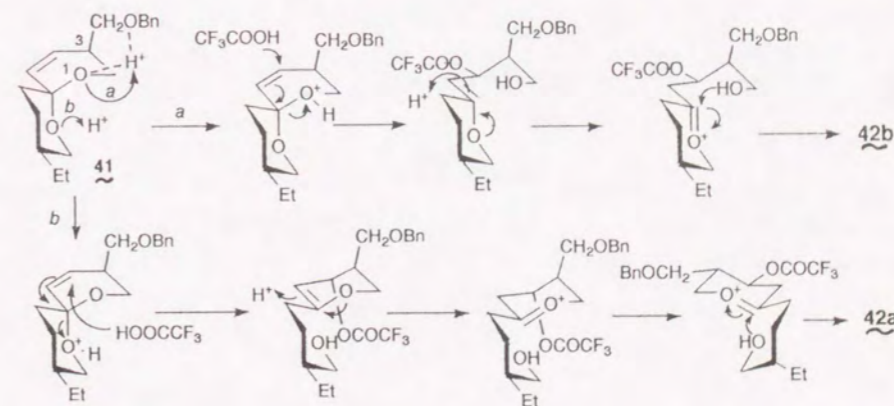


Chart 11

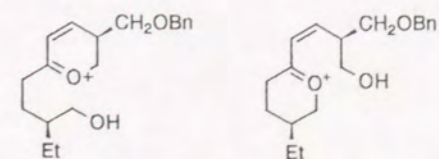


Fig. 5

42bを脱ベンジル化し、(+)-talaromycin A (8)へ導くことができた。
 得られた合成品は¹H-NMRスペクトルが標品と一致し、比旋光度の絶対値が(-)-talaromycin Aの文献値と良い一致を示した[[α]_D²² +115.0° (lit.^{1 b)} [α]_D²⁰ -110.2° for 91-93 % e.e.]]. Talaromycin Aは酸により、talaromycin Bに異性化することが報告されている¹⁾ので、(+)-talaromycin Aの合成により、(+)-talaromycin Bの形式合成も同時に達成することができた(Chart 12)。

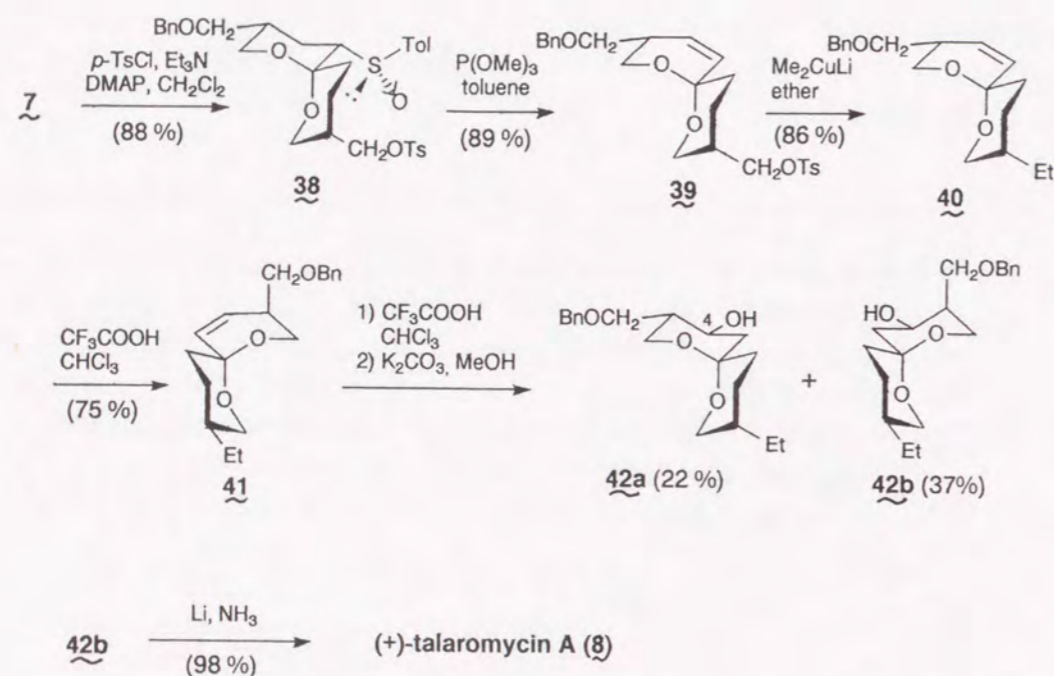


Chart 12

第五節 (-)-Talaromycin B (9)の合成

前節に述べたように(-)-talaromycin Aは酸処理により容易に、(-)-talaromycin Bへと異性化することが知られており、7において同様の異性化が進行すると考えた。実際に7は*p*-トルエンスルホン酸存在下、43へと異性化した。その選択性は43/7 = 1.6/1にとどまった。これはスルフィニル基と9位ヒドロキシメチル基との水素結合により、7が安定化されたためであると考えられる。得られた43を(+)-talaromycin Aの場合と同様にして、46へ導いた。4位への酸素官能基の導入はオキシマーキュレーション^{2 0)}により行なった。その結果、位置及び立体選択的に水合が起こり、望ましい立体化学をもつ成績体(47)を優先的に与えた。47の立体化学は¹H-NMRにおいて二級水酸基の付け根のプロトンがδ 4.00 (1H, td, *J* = 10.3, 5.2 Hz)のシグナルを示すことにより決定した。^{注5)}

注5) 位置及び立体選択性は次のように考えられる。48のように水銀イオンは7位酸素原子へキレーションすることにより、オレフィンのα側から立体選択的に接近し、続いてアセトイオンが*anti*攻撃するため、β側より酸素官能基が導入されたと考えられる。一方、位置選択性に関しては、1位と7位の2つの酸素原子の誘起効果により二重結合がスピロ中心側に分極していることによる電子的な要因と立体的な要因により、アセトイオンの攻撃は4位で起こり、47を与えたと考えられる(Chart 13)。^{2 1)}

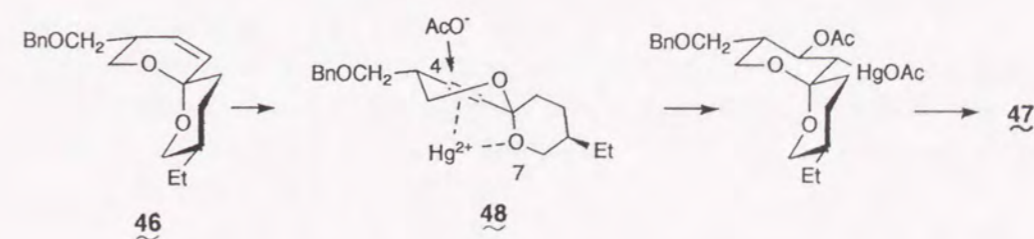


Chart 13

最後に、**47**をBirch還元により脱ベンジル化し、(-)-talaromycin B (**9**)へと導いた。得られた合成品は¹H-NMRスペクトルが標品と一致し、比旋光度が文献値と良い一致を示した[[α]_D²³ -90.30° (lit.^{1 h)} [α]_D²⁰ -84.1° for 91-93 % e.e.]] (Chart 14)。

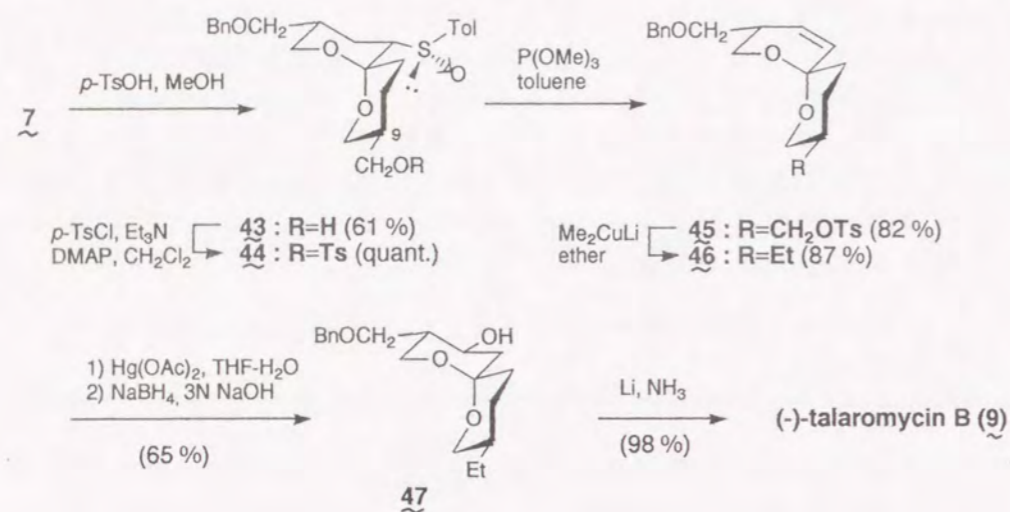


Chart 14

第二章 (-)-Sibirineの不斉全合成

Sibirineは旧ソビエト、キルギス産の植物、*Nitraria sibirica*から単離されたアルカロイド^{5 a-c)}であり、ユニークな2-azaspiro[5.5]undecane骨格を有している。現在のところ生物活性の報告はないが、ピロリジンアルカロイドの多くが生理活性を有すること、神経毒作用を示すhistrionicotoxinと類似の構造を持つこと、比較的簡単な構造を持つアザスピロ化合物に生物活性の報告があること^{2 2)}などから、合成化学上だけでなく生理学上の観点からも興味を持たれている天然物である。

合成上の問題となるのは連続する不斉中心、とりわけスピロ炭素である不斉四級炭素の構築をいかに立体選択的に行なうかである。

我々は、新規な付加型Pummerer反応^{2 3, 2 4)}により、四級炭素の構築が可能であることを見出し、これを光学活性なビニルスルホキシドに適用することにより高選択的にsibirineのスピロ炭素を構築し、その不斉全合成に成功した。

第一節 不斉付加型Pummerer反応の検討

ヘテロ求核体(アミン、アルコールなど)は光学活性なビニルスルホキシドに対しジアステレオ選択的に共役付加し、不斉構築の有効な手段となっている。^{7 e-h)}一方、炭素求核体は、マロネート陰イオンなどの例外を除いては反応性が乏しいことが知られている。^{7 i)}

この点を克服するため二つの方法が開発されている。その一つは、ケトンやエステル等の他の電子吸引基によりオレフィンを活性化するものであり、^{7 j)}もう一つの方法は、付加型Pummerer反応^{2 4)}と呼ばれるもので、スルホキシドの酸素原子に親電子試薬を反応させβ位の親電子性を高める手法である。

我々はビニルスルホキシド(**49**)とアリルマグネシウムブロミドの新規な付加型Pummerer反応を見出した。即ち、ビニルスルホキシドはジカチオン等価体として反応し、ジアリル体(**50**)やビニルスルフィド体(**51**)を与えることが明らかとなった(Chart 15)。

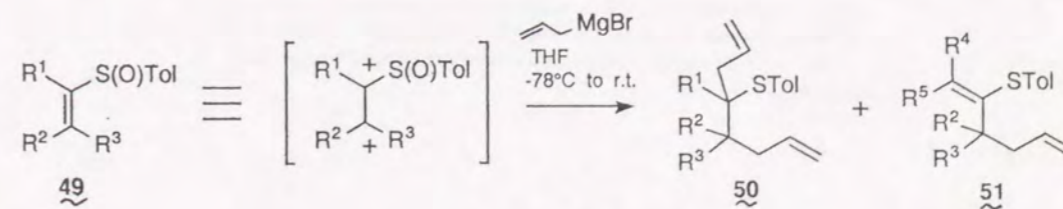


Chart 15

(*E*)-1-(*p*-Toluenesulfinyl)propene (**49b**)は6当量のアリルマグネシウムブロミドと-78°Cで反応し、モノアリル体(**52**)とともに副成績体としてジアリルスルフィド体(**50b**)を与えた。一方、-78°Cで試薬を加えた後、室温まで昇温した場合には**50b**のみが得られることを見出した(Chart 16)。

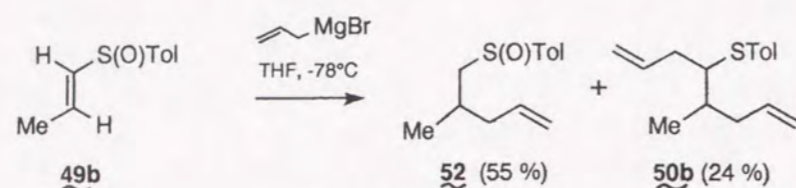
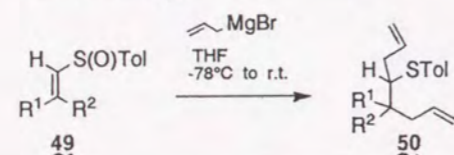


Chart 16

著者はビニルスルホキシドにおける新しい炭素-炭素結合形成反応に興味を持ち、種々の鎖状ビニルスルホキシドに対する付加型Pummerer反応を検討したところ、いずれもジアリル体(**50**)を良好な収率で与えることが明らかになった(Table 2)。

Table 2 The Pummerer-type Reaction of the Acyclic Vinylic Sulfoxides (**49**)



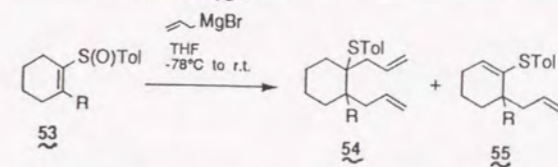
Compound (49)	Yield (%) ^a		
	R ¹	R ²	
a	H	H	44
b	Me	H	85 ^b
c	H	Me	87 ^c
d	Ph	H	78 ^b
e	H	Ph	78 ^c

a The stereochemistry of the diastereoisomers was not determined.
b The ratio of diastereoisomers measured by ¹H NMR spectroscopy (500 MHz) was 3 : 2. c The ratio of diastereoisomers measured by ¹H NMR spectroscopy (500 MHz) was 1 : 1.

次に、天然物合成への応用を考慮して、環状ビニルスルホキシドのひとつである、六員環化合物 (**53**)について検討した。

付加型Pummerer反応は、立体障害が大きいβ位二置換のビニルスルホキシドである**53**においても収率良く進行し、本反応が四級炭素の構築に利用できることが明らかとなった。成績体としてはジアリル体(**54**)とビニルスルフィド体(**55**)が得られるが、**55**の割合は、β位の置換基(R)が高高い程増加した(Table 3)。

Table 3 The Pummerer-type Reaction of the Cyclic Vinylic Sulfoxides (**53**)



Compound (53)	Yield (%) ^a	Ratio 54 : 55 ^b
R		
a H	80	81 : 19 (6 : 5)
b Me	78	54 : 46 (2 : 1)
c CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	88	39 : 61 (2 : 1)
d CHMe(OMe)	83	33 : 67 (-)

a The stereochemistry of the products was not determined. The two compounds could be separated by silica gel chromatography.
b Determined by 500 MHz ¹H NMR spectroscopy.

反応機構は以下のように考えられる。ビニルスルホキシドはアリルマグネシウムブロミドとスルホニウム中間体(**57**)を形成し、^{2,3)}さらにもう一分子のビニルマグネシウムブロミドが、求核体または塩基として反応しジアリル体あるいはビニルスルフィド体を与えたものと思われる。β位の置換基が高高い環状ビニルスルホキシドで、ビニルスルフィドの割合が増すのはβ位の置換基の立体障害のためGrignard試薬のスルホニウム部分への接近が妨げられ、経路 a よりも経路 b で反応が進行したためと考えられる(Chart 17)。

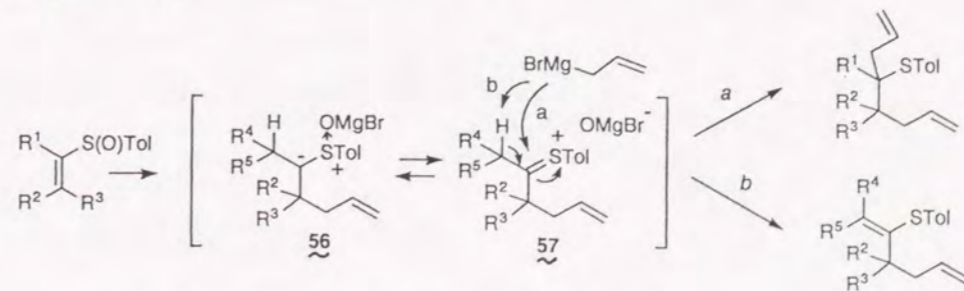


Chart 17

第二節 (-)-Sibirine (13)の合成

次に、付加型Pummerer反応の成績体のひとつであるビニルスルフィド体を用いた天然物合成への応用として、(-)-sibirineの不斉合成を行なった。

(-)-sibirineの四級炭素の構築に前述の付加型Pummerer反応を用いた。ビニルスルホキシドのβ位の置換基としてはビニルスルフィドの割合を増すことと、後の官能基変換を考慮して、高高いアセタールを選んだ。また、光学活性なスルフィニル基を用いることにより求核体の攻撃方向を制御し、スピロ炭素の不斉を構築しようと考えた。

58²⁵⁾をジメチルアセタール化した後、*n*-ブチルリチウムでリチオ化し、(-)-menthyl (S)-*p*-toluenesulfinate (59)²⁶⁾と反応させ、光学活性なスルホキシド(10)を合成した。これをアリルマグネシウムブロミドと反応させたところ、ビニルスルフィド体(11; 60%)とジアリル体(61; 23%)が得られた。

ビニルスルフィド体(11)の光学純度は以下のようにして決定した。11を脱アセタール化、NaBH₄還元し、アルコール体(63)に導いた。

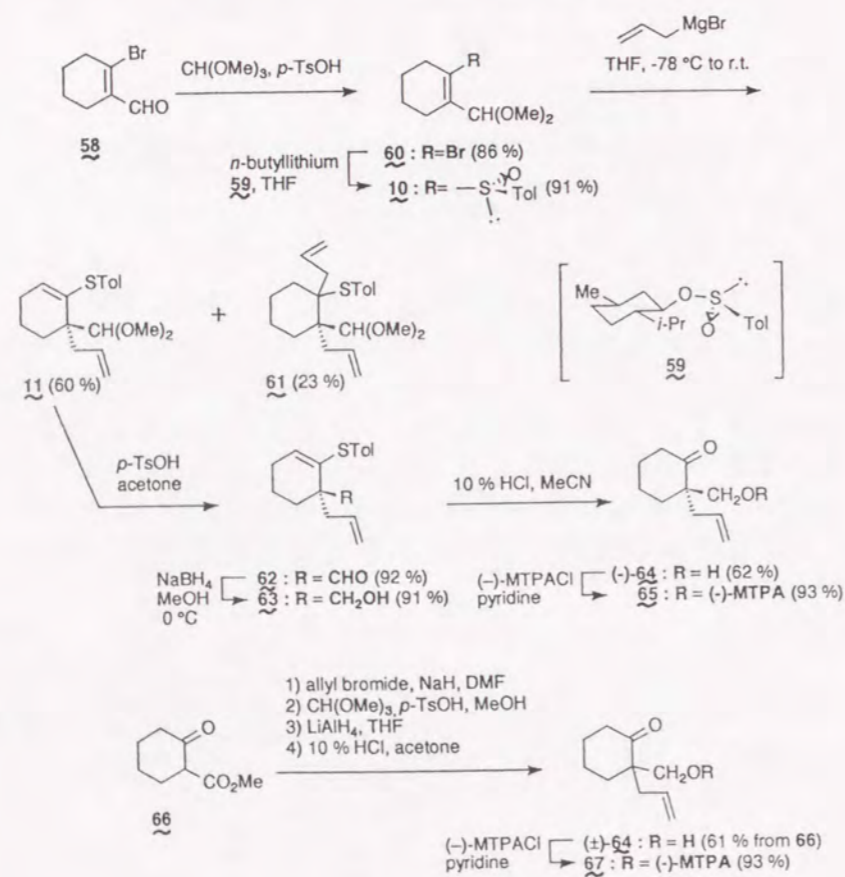


Chart 18

63のビニルスルフィド部分を酸加水分解した後、(-)- α -メトキシ- α -トリフルオロメチルフェニル酢酸(MTPA)エステル(65)に誘導し、ケトエステル体(66)²⁷⁾より合成したラセミ体(64)の(-)-MTPAエステルとガスクロマトグラフィーを比較することにより96% e.e.であることを確認した(Chart 18)。

この反応の立体選択性は次のように説明できる。即ち、アリルマグネシウムブロミドはスルホキシドとアセタールの両酸素原子に配位して反応するものと考えられる(Fig. 6)。二つのキレート中間体のうち、69はトリル基とアセタールのA^(1,3)歪のために不安定であり、反応は安定な68を経由して進行し、S配置を持つ四級炭素が形成されたものと考えられる。

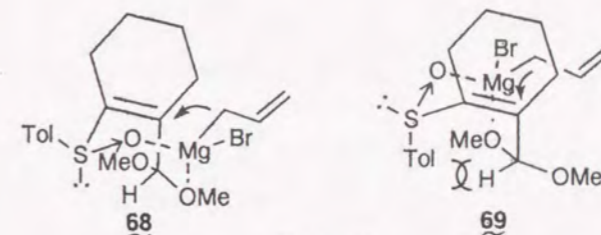
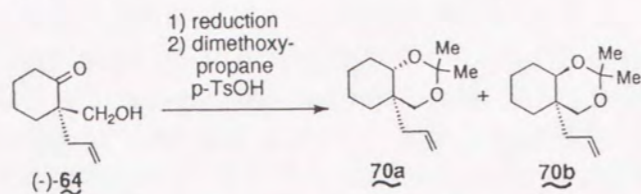


Fig. 6

続いて、(-)-sibirine (13)の7位水酸基を構築するため64の還元反応を検討した結果、いずれの条件においても70aが主成績体となったが、-78 °CでZn(BH₄)₂により還元したとき高選択的に還元が起こることが明らかとなった(84% d.e.) (Table 4)。

なお還元成績体の比率は、ジオールをアセトニド体(70)に導きガスクロマトグラフィーにより決定した。水酸基の立体配置は、¹H-NMRスペクトルにおいて α 位のプロトンのシグナルが70aで δ 3.68 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz)、70bで δ 3.75 (1H, m, *W*_{1/2} = 6 Hz)のシグナルを示すことより決定した。

Table 4 Diastereoselective Reduction of Ketol [(-)-64]



Conditions	Yield (%) ^a	Ratio 70a : 70b ^b
NaBH ₄ , MeOH, 0 °C	97	81 : 19
NaBH ₄ , MeOH, -78 °C	96	88 : 12
LiAlH ₄ , THF, -78 °C	98	84 : 16
DIBAL, THF, -78 °C	72	75 : 25
Zn(BH ₄) ₂ , THF, -78 °C	95	92 : 8

a Isolated yield. b Determined by gas chromatography.

70aが選択的に得られたのは、64の還元反応においてFig. 7に示す様なキレーションによりアリル基が疑アキシャルに固定された結果、ヒドライドの攻撃がアリル基の反対側から起きたためと考えられる。

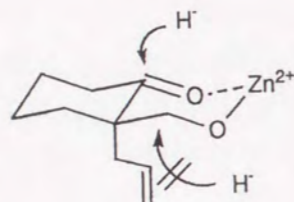


Fig. 7

次に、主成績体70aを、ヒドロボレーション、メシル化、アジド化により、アジド体(73)へ導いた。73を、接触還元条件下、アジド基の還元と脱アセトニド化を同時に行ない74とし、続いて、カルバメート化、一級アルコールのメシル化、二級アルコールの保護により、カルバメート体(76)へと誘導した。76を0 °Cで水素化カリウムと処理して閉環し、カルバメートの還元、脱保護の後、(-)-sibirine (13)へと導くことができた。得られた合成品は各種スペクトルデータが(+)-sibirineの標品と一致し、比旋光度の絶対値が文献値と良い一致を示した $[\alpha]_D^{21} -23.35^\circ$ (lit.^{5a}) $[\alpha]_D -22.5^\circ$ (Chart 19)。

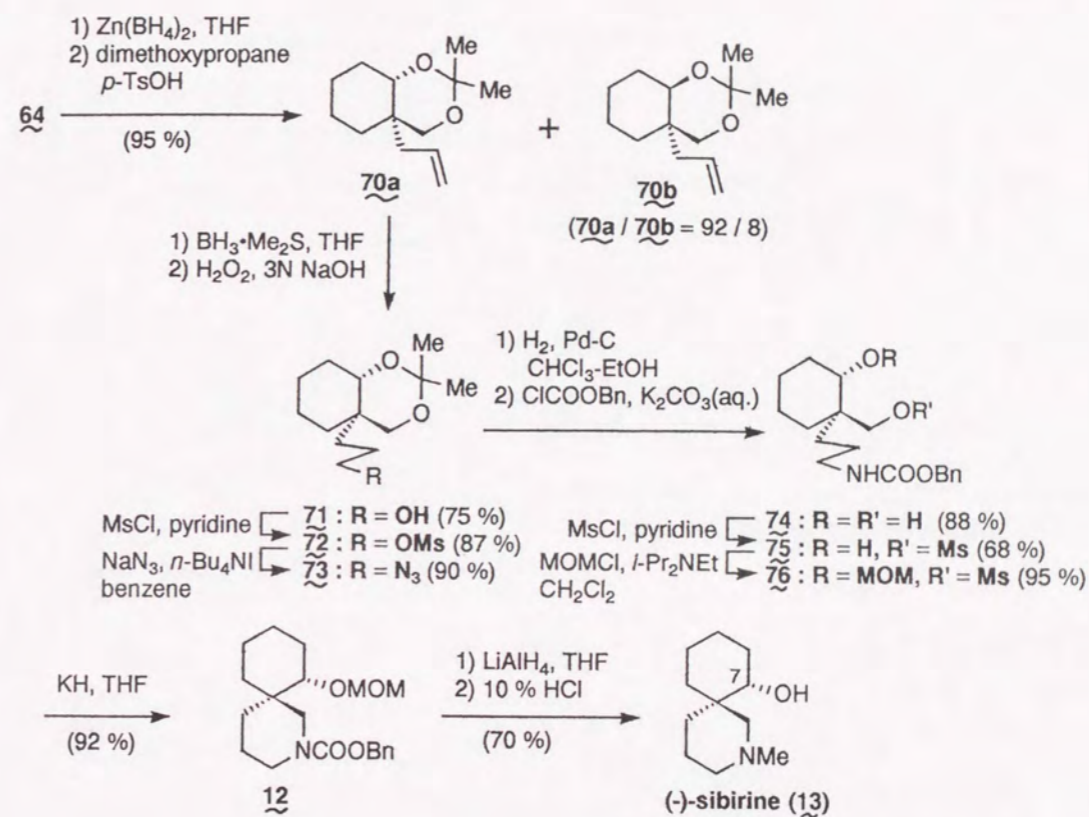
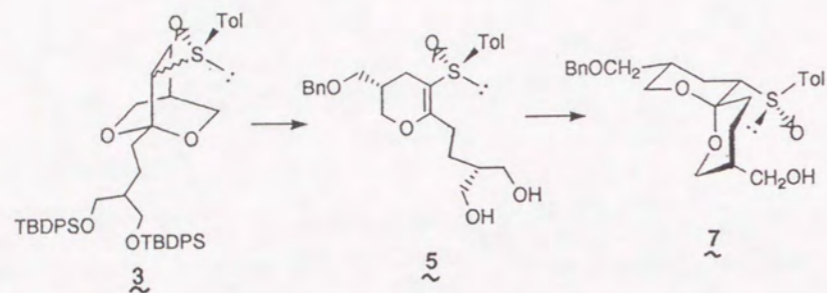


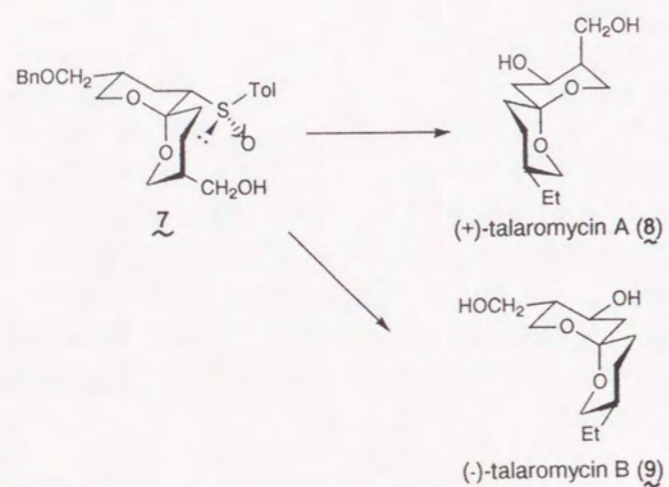
Chart 19

結 論

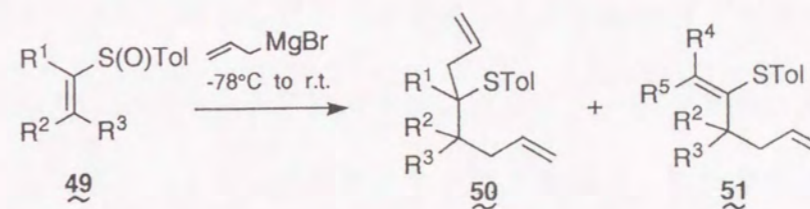
1) スルフィニル基の不斉を利用した二種類の分子内プロキラル1,3-グリコール区別反応及び、ジアステレオ選択的なジオキサスピロ環形成反応により、(+)-talaromycin A 及び(-)-talaromycin Bの鍵中間体(7)を立体選択的に合成することに成功した。



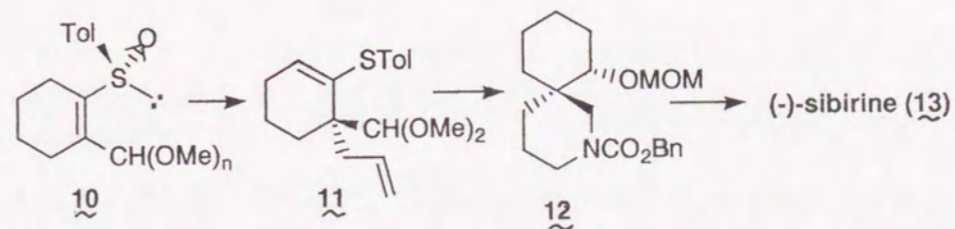
2) 7を用いて、(+)-talaromycin A 及び(-)-talaromycin Bの不斉全合成に成功した。



3) ビニルスルホキシドに対し、アリルマグネシウムブロミドが新規な付加型Pummerer反応を起こすことを見出した。



4) 光学活性なビニルスルホキシドへの付加型Pummerer反応を利用して、(-)-sibirineの不斉全合成に成功した。



謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました岩田宙造教授に心から感謝いたします。また有益な御助言と御指導を頂きました今西 武教授に感謝いたします。また実験に際し御協力を頂きました服部浩二修士、藤田昌宏修士、盛谷恭典修士、杉山憲司修士、井崎仁史修士、車田寿樹修士、福山秀宣学士、種々御便宜を頂きました田中徹明助教授、内田秀治博士（現摂南大学薬学部助教授）、宮下和之博士、竹本佳司博士の他、大阪大学薬学部薬品製造学教室の諸氏に感謝いたします。

(-)-Talaromycin A, BのCI-MSスペクトル、¹H-NMRスペクトルデータを御供与頂きましたChicago大学のD. G. Lynn教授、(+)-sibirineのCI-MSスペクトル、¹H-及び¹³C-NMRスペクトルデータを御供与頂きましたRensselaer Polytechnic InstituteのA. G. Schultz教授に深謝致します。

また分子軌道計算を行なって頂きました高木達也博士、元素分析及び質量分析スペクトルを行なって頂きました元井律子技官、千原容子技官並びに藤原久美子技官に感謝いたします。

第三章 実験の部

融点(mp)はすべて未補正である。

融点は柳本微量融点測定器を用いて測定した。

赤外線吸収(IR)スペクトルは、日立260-10型分光光度計を用いて測定した。

水素核磁気共鳴(¹H-NMR)スペクトルは、日立R-22型(90MHz)、日本電子FX-90Q型(90MHz)、JNM-GX500型(500MHz)を用い、テトラメチルシランを内部標準として測定した。

炭素核磁気共鳴(¹³C-NMR)スペクトルは、日本電子FX-90Q型(22.5MHz)を用い、テトラメチルシランを内部標準として測定した。

分裂様式の記載は、singlet, doublet, triplet, quartet, multipletをそれぞれs, d, t, q, mと略す。

質量分析(MS)スペクトルは、日本電子JMS-D300型及び島津CGMS-QP1000型を用いて測定した。化学イオン化法質量分析(CI-MS)スペクトルは、日本電子JMS-D300型を用い、反応ガスはイソブタンを用いて測定した。

高分解能質量分析(HI-MS)スペクトルは、日本電子JMS-D300型を用いて測定した。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、Waters Associates Chromatography Pump 600A型、検出器としてDifferential Refractometer R401型、カラムはμ-Porasil (3.9mm X 30cm) X 2を用いて行なった。ガスクロマトグラフィー(GC)は、島津GC-8A、島津GC-4CMを用いて行なった。

カラムクロマトグラフィーの吸着剤としては、とくに述べないかぎりMerck Kieselgel 60を用いた。Preparative TLC (PTLC)には、Merck Kieselgel 60 PF₂₅₄を用いた。

抽出液は無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒の留去は減圧下行なった。

第一節 第一章第一節の実験

5-Ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (16)

ジオール体(15)¹⁹⁾(15.0 g, 68.1 mmol)の2,2-ジメトキシプロパン(50.0 ml, 0.41 mol)溶液に触媒量の*p*-トルエンスルホン酸(10 mg, 0.053 mmol)を加え室温で5時間攪拌した。生成するメタノールを留去し、エーテルを加えて、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を蒸留し、アセトニド体(15.7 g, 89%)を得た。

無色油状物： bp 98-105 °C/4 mmHg. Anal. Calcd for C₁₂H₂₀O₆ : C, 55.37; H, 7.75. Found: C, 55.17; H, 7.88. IR (CCl₄): 1730 cm⁻¹. ¹H-NMR (CCl₄) δ: 1.30 (6H, t,

$J=7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 4.17 (4H, q, $J=7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (4H, s, 4-H and 6-H). CI-MS m/z (%): 261 ($M^+ + 1$, 100).

上記アセトニド体 (8.00 g, 30.7 mmol)、水 (1.1 ml, 61.0 mmol)、塩化ナトリウム (1.80 g, 31.0 mmol)、ジメチルスルホキシド (60 ml)の混合物を 180°C で 24 時間加熱した。冷却後、飽和食塩水 (100 ml)を加え、エーテルで抽出した。有機層を 5 回飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を蒸留し、**16** (4.29 g, 74 %)を得た。

無色油状物 : bp $88^\circ\text{C}/6$ mmHg. Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 57.43; H, 8.57. Found: C, 57.19; H, 8.69. IR (CCl_4): 1740 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (3H, s, 2- CH_3), 1.41 (3H, s, 2- CH_3), 2.70 (1H, m, 5-H), 3.91 (4H, d, $J=7.0$ Hz, 4 and 6-H), 4.70 (2H, q, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$). CI-MS m/z (%): 189 ($M^+ + 1$, 100).

5-Iodomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (17)

水素化リチウムアルミニウム (0.80 g, 21.0 mmol)を無水エーテル (100 ml)に懸濁しておき、 0°C で攪拌しながら、化合物(**16**) (4.00 g, 21.3 mmol)の無水エーテル (50 ml)溶液を加え、室温で 5 時間攪拌した。飽和ロッシェル塩水溶液を加え、終夜攪拌した後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下留去して得られる粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。データ用サンプルは蒸留により精製した。

無色油状物 : bp $105^\circ\text{C}/4$ mmHg. Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 57.51; H, 9.65. Found: C, 57.30; H, 9.88. IR (CCl_4): $3640, 3460\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 1.33 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.60-1.85 (1H, m, 5-H), 3.50 (2H, d, $J=7.5$ Hz, CH_2OH), 3.62 (2H, dd, $J=11.0, 5.0$ Hz, 4 and 6- H_{ax}), 3.89 (2H, dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, 4 and 6- H_{eq}). CI-MS m/z (%): 147 ($M^+ + 1$, 100).

上記アルコール体の無水ピリジン (5 ml)に溶液に氷冷下 *p*-トルエンスルホンクロリド (3.99 g, 21.0 mmol)を加え、室温で 3 時間攪拌した。氷冷下、飽和重曹水を加え、エーテルで抽出し、水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

無色針状晶 : mp $57-58^\circ\text{C}$ (EtOH). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: C, 55.98; H, 6.71; S, 10.68. Found: C, 55.95; H, 6.72; S, 10.64. IR (CCl_4): $1600, 1360, 1175\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 1.22 (3H, s, CH_3), 1.32 (3H, s, CH_3), 1.87 (1H, ddd, $J=7.0, 4.5, 3.5$ Hz, 5-H), 2.44 (3H, s, Ar- CH_3), 3.57 (2H, dd, $J=12.0, 4.5$ Hz, 4 and 6- H_{ax}), 3.89 (2H, dd, $J=12.0, 3.5$ Hz, 4 and 6- H_{eq}), 4.08 (2H, d, $J=7.0$ Hz, CH_2OTs), 7.25 (2H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H). CI-MS m/z (%): 301 ($M^+ + 1$, 100).

上記トシレート体とヨウ化ナトリウム (6.3 g, 42.0 mmol)の無水アセトン (50 ml)溶液を 50°C で 12 時間加熱した。溶媒を留去して得られる粗生成物をエーテルと水にあげ、有機層を水洗後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (benzene)で精製し、**17**

(4.56 g, 84 % from **16**)を得た。

無色油状物 : bp $98-100^\circ\text{C}/10$ mmHg. Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2$: C, 32.83; H, 5.12. Found: C, 32.52; H, 5.07. IR (CCl_4): $1200, 1130, 1080, 1050\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 1.33 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 1.80-2.20 (1H, m, 5-H), 3.17 (2H, d, $J=7.0$ Hz, CH_2I), 3.59 (2H, dd, $J=12.0, 6.0$ Hz, 4- H_{ax} and 6- H_{ax}), 3.89 (2H, dd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 4- H_{eq} and 6- H_{eq}). MS m/z (%): 241 ($M^+ - \text{CH}_3$, 55), 141 (CH_2I , 8.3).

(*Rs*)-1-Methyl-2-*p*-tolylsulfinyl-1-ethanone (19)

窒素気流下、 -78°C でジエチルアミン (1.33 ml, 13.2 mmol)の無水テトラヒドロフラン (THF) (30 ml)溶液に *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液) (8.87 ml, 13.2 mmol)を加え、氷冷下、30 分間攪拌した。 -78°C で (*Rs*)-メチルトリルスルホキシド(**18**)¹⁴⁾ (1.02 g, 6.60 mmol)の無水 THF (15 ml)溶液を滴下し、 -40°C で 40 分間攪拌した。酢酸エチル (1.33 ml, 13.2 mmol)の無水 THF (15 ml)溶液を滴下し、1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水洗後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt = 1 : 2)で精製し、**19** (1.15 g, 89 %)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{26} +216.70^\circ$ ($c=2.00$, CHCl_3). IR (CHCl_3): $1715, 1600, 1500, 1050\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s, COCH_3), 2.38 (3H, s, Ar- CH_3), 3.82 (2H, s, 2-H), 7.26 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, Ar-H). MS m/z (%): 196 (M^+ , 18), 139 (100), 91 (25). High MS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: 196.0556. Found: 196.0543.

(*Rs*)-1-Methyl-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-5-yl)methyl-2-*p*-tolylsulfinyl-1-ethanone (20)

化合物(**19**) (804 mg, 4.10 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g, 12.3 mmol)、18-crown-6 (528 mg, 2.05 mmol)の無水アセトニトリル (15 ml)溶液にヨード体(**17**) (2.00 g, 8.20 mmol)の無水アセトニトリル (5 ml)溶液を加え、 $35-40^\circ\text{C}$ で 12 時間攪拌した。冷却後、反応液をエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt = 1 : 2)で精製し、**20** (343 mg, 47 % based on the recovered **19**)と原料(**19**) (365 mg, 45 %)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{29} +45.42^\circ$ ($c=1.10$, CHCl_3). IR (CHCl_3): $1715, 1600, 1500, 1050\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.54-1.98 (3H, m, 2- CH_2CH), 2.06, 2.14 (total 3H, s, Ar- CH_3), 2.38 (3H, s, COCH_3), 3.35-3.97 (5H, m, $2\times\text{OCH}_2$ and 2-H), 7.15-7.48 (4H, m, Ar-H). MS m/z (%): 309 ($M^+ - \text{CH}_3$, 0.33), 139 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}$, 61).

(*Rs*)-1-Methyl-7-*p*-tolylsulfinyl-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane (22)

化合物(**20**) (421 mg, 1.30 mmol)の無水 THF (10 ml)溶液に 0.05 N 塩酸 (2.00 ml, 0.10 mmol)を加え、室温で 6 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、減圧下

THFを留去した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で精製し、**21** (325 mg, 88 %)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{22} +103.13^\circ$ ($c=2.23$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3380, 1730, 1600, 1500, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-2.40 (3H, m, 2- CH_2CH), 1.74 (3H, s, COCH_3), 2.40 (3H, s, Ar- CH_3), 3.30-4.10 (5H, m, 2x OCH_2 and 2-H), 7.20-7.57 (4H, m, Ar-H).

化合物(**21**) (51 mg, 0.18 mmol)の無水塩化メチレン(2 ml)溶液に氷冷下、塩化亜鉛(491 mg, 3.60 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =1:2)で精製し、(7S)-**22** (35 mg, 73 %)と(7R)-**22** (10 mg, 21 %)を得た。

(7S)-**22** (無色粉末): mp 116-117 $^\circ\text{C}$ (hexane-benzene). $[\alpha]_D^{23} +246.40^\circ$ ($c=0.63$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1600, 1500, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.08 (2H, m, 4-H and 8-H), 1.63 (3H, s, 1- CH_3), 2.40 (3H, s, Ar- CH_3), 2.56-2.62 (1H, m, 8-H), 2.98 (1H, dd, $J=4.9, 11.6$ Hz, 7-H), 3.78-4.28 (4H, m, 3-H and 5-H), 7.25 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H). MS m/z (%): 267 ($\text{M}^+ +1$, 0.12), 127 (100). High MS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 266.0975. Found: 266.0974.

(7R)-**22** (無色粉末): mp 99-100 $^\circ\text{C}$ (hexane-benzene). $[\alpha]_D^{23} +31.24^\circ$ ($c=0.83$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1600, 1500, 1060 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.45 (1H, m, 8-H), 1.66 (3H, s, 1- CH_3), 1.75-1.95 (2H, m, 4-H and 8-H), 2.42 (3H, s, Ar- CH_3), 3.36 (1H, dd, $J=4.9, 11.0$ Hz, 7-H), 3.72-4.27 (4H, m, 3-H and 5-H), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H). MS m/z (%): 267 ($\text{M}^+ +1$, 0.17), 127 (100). High MS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 266.0975. Found: 266.0955.

(Rs)-3-Benzoyloxymethyl-3,4-dihydro-6-methyl-5-p-tolylsulfinyl-2H-pyran (24)

(Procedure A)

化合物(**22**) (27 mg, 0.10 mmol)の無水ベンゼン(2 ml)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸(0.075 ml, 1.00 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷-飽和重曹水にあけ、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をメタノール-水(2 ml)に溶かし、氷冷下炭酸カリウム(14 mg, 0.10 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧下、メタノールを留去し、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC(hexane-AcOEt =1:2)で精製し、**23** (21 mg, 78 %)を得た。

(Procedure B)

化合物(**22**) (17 mg, 0.06 mmol)の無水THF(2 ml)溶液に、氷冷下塩化アルミニウム(85 ml, 0.64 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷-飽和

重曹水にあけ、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC(hexane-AcOEt =1:2)で精製し、**23** (15 mg, 90 %)を得た。

無色油状物: IR (CHCl_3): 3360, 1640, 1600, 1500, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.82 (1H, m, 3-H), 1.87-2.17 (2H, m, 4-H), 2.25 (3H, s, 6- CH_3), 2.40 (3H, s, Ar- CH_3), 3.23-3.66 (2H, m, 2-H), 3.88-4.40 (2H, m, CH_2OH), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H).

窒素気流下、60%水素化ナトリウム(8.5 mg, 0.21 mmol)を無水THF(5 ml)に懸濁しておき、氷冷下、化合物(**23**) (37.9 mg, 0.14 mmol, 3S/3R=2.7/1)の無水THF(2 ml)溶液を滴下し、1時間攪拌した。臭化ベンジル(0.033 ml, 0.28 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。含水エーテルで過剰の水素化ナトリウムを分解し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =2:1)で精製し、(3R)-**24** (14.2 mg, 28 %)と(3S)-**24** (31.1 mg, 61 %)を得た。

(3R)-**24** (無色油状物): $[\alpha]_D^{25} +11.51^\circ$ ($c=0.30$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1635, 1600, 1500, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13-2.60 (3H, m, 3-H and 4-H), 2.29 (3H, s, 6- CH_3), 2.42 (3H, s, Ar- CH_3), 2.13-2.49 (2H, m, 2-H), 3.58-3.80 (1H, m, CH_2OBn), 4.24-4.62 (1H, m, CH_2OBn), 4.66 (2H, s, OCH_2Ph), 7.24-7.57 (9H, m, Ar-H). MS m/z (%): 339 ($\text{M}^+ -\text{OH}$, 0.04), 91 (100).

(3S)-**24** (無色油状物): $[\alpha]_D^{25} +41.15^\circ$ ($c=0.62$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1640, 1600, 1500, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-2.22 (3H, m, 3-H and 4-H), 2.27 (3H, s, 6- CH_3), 2.38 (3H, s, Ar- CH_3), 3.29-3.88 (2H, m, 2-H), 3.61-3.64 (2H, m, CH_2OBn), 4.45 (2H, s, OCH_2Ph), 7.07-7.50 (9H, m, Ar-H). MS m/z (%): 356 (M^+ , 0.04), 91 (100).

第二節 第一章第二節の実験

4,4-Bis(ethoxycarbonyl)butanal Ethylene Acetal (26)

化合物(**25**)¹⁷⁾ (57.5 g, 0.22 mol)とエチレングリコール(24.7 ml, 0.44 mol)を無水ベンゼン(150 ml)に溶かし、*p*-トルエンスルホン酸(10 mg, 0.053 mmol)を加えてDean-Stark trapで生成する水を除きながら24時間加熱還流した。冷却後、反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を蒸留し、**26** (63.7 g, 92 %)を得た。

無色油状物: bp 144 $^\circ\text{C}/5$ mmHg. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 55.37; H, 7.75. Found: C, 55.07; H, 7.85. IR (CCl_4): 1755, 1735, 1370 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 1.24 (6H, d, $J=7.0$ Hz, 2x CH_2CH_3), 1.40-1.75 (2H, m, 2-H), 1.75-2.05 (2H, m), 3.26 (1H, t, $J=7.0$ Hz, 4-H), 3.70-3.95 (4H, m, ethylene acetal), 4.14 (4H, q, $J=7.0$ Hz, 2x CH_2CH_3), 4.74 (1H, t, $J=4.0$ Hz, 1-H). CI-MS m/z (%): 261 ($\text{M}^+ +1$, 100).

4,4-Bis(tert-butyl)diphenylsiloxymethyl)butanal Ethylene Acetal (28)

水素化リチウムアルミニウム (1.50 g, 39.0 mmol) を無水エーテル (200 ml) に懸濁しておき、0 °C で攪拌しながら、化合物(26) (4.00 g, 21.3 mmol) の無水エーテル (50 ml) 溶液を加え、室温で15時間攪拌した。飽和ロッシェル塩水溶液を加え、終夜攪拌した後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下留去して得られる粗生成物を蒸留し、**27** (63.7 g, 92 %) を得た。

無色油状物 : bp 178 °C/0.08 mmHg. IR (CHCl₃): 3600, 3450 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16-2.07 (5H, m), 3.59-3.77 (4H, m, CH₂OH), 3.77-3.99 (4H, m, ethylene acetal), 4.81 (1H, t, J=4.5 Hz, 1-H).

化合物(27) (1.75 g, 9.93 mmol) とイミダゾール (2.90 g, 42.0 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (DMF) (6 ml) 溶液に、氷冷下 tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (5.20 g, 20.0 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を水とエーテルにあげ、有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (benzene) で精製し、**28** (6.20 g, 96 %) を得た。

無色粉末 : mp 67.5-69.0 °C (EtOH-acetone). Anal. Calcd for C₄₀H₅₂O₄Si₂ : C, 73.57; H, 8.03. Found: C, 73.37; H, 8.08. IR (CCl₄): 1590, 1480, 1115 cm⁻¹. ¹H-NMR (CCl₄) δ : 1.03 (18H, s, 2xSi-t-Bu), 1.40-1.60 (4H, m, 2-H and 3-H), 1.60-1.80 (1H, m, 4-H), 3.60-3.90 (8H, m, CH₂O), 4.68 (1H, br t, J=4.0 Hz, 1-H), 7.10-7.40 (12H, m, Ar-H), 7.40-7.70 (8H, m, Ar-H). MS m/z (%): 595 (M⁺-C₄H₉, 4.8).

4,4-Bis(tert-butyl)diphenylsiloxymethyl)butanal (29)

化合物(28) (1.98 g, 3.03 mmol) のアセトン (200 ml) 溶液に氷冷下、p-トルエンスルホン酸 (200 mg, 1.05 mmol) を加え、50 °C で8時間攪拌した。飽和重曹水溶液を加え、アセトンを留去した後、エーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-benzene = 1 : 1) で精製し、**29** (1.14 g, 62 %, 92 % based on the recovered **28**) と原料 (**28**) (0.71 g, 36 %) を得た。

無色油状物 : IR (CCl₄): 1730, 1480, 1120 cm⁻¹. ¹H-NMR (CCl₄) δ : 1.05 (18H, s, 2xSi-t-Bu), 1.50-1.80 (3H, m, 3-H and 4-H), 2.16 (2H, dt, J=6.0, 2.0 Hz, 2-H), 3.69 (4H, d, J=5.0 Hz, CH₂O), 7.10-7.40 (12H, m, Ar-H), 7.40-7.70 (8H, m, Ar-H). MS m/z (%): 593 (M⁺-CH₃, 0.8).

(Rs)-5,5-Bis(tert-butyl)diphenylsiloxymethyl)-2-hydroxy-1-(p-tolyl)sulfinyl-pentane (30)

ジイソプロピルアミン (0.24 ml, 1.70 mmol) の無水 THF (7 ml) 溶液に窒素気流下、-78 °C で n-ブチルリチウム (1.55 M in hexane; 1.10 ml, 1.70 mmol) を滴下

し、30分間攪拌した後、-40 °C で化合物(18) (241 mg, 0.82 mmol) の無水 THF (7 ml) 溶液を滴下し、-20 °C で30分間攪拌した。化合物(29) (500 mg, 0.82 mmol) の無水 THF (7 ml) 溶液を滴下し、-78 °C で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt = 3 : 2) で精製し、**30** (527 mg, 84 %) を得た。

無色油状物 : [α]_D¹⁰ +33.8° (c=3.29, CHCl₃). Anal. Calcd for C₄₆H₅₈O₄SSi₂ : C, 72.40; H, 7.66. Found: C, 72.49; H, 7.71. IR (CHCl₃): 3400, 1600, 1480, 1130, 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (18H, s, 2xSi-t-Bu), 1.22-1.47 (4H, m, 3-H and 4-H), 1.60-1.80 (1H, m, 5-H), 2.40 (3H, s, ArCH₃), 2.50-2.90 (2H, m, 1-H) 3.60-3.79 (4H, m, 2xCH₂O), 3.91-4.21 (1H, m, 2-H), 7.50-7.68 (24H, m, Ar-H). CI-MS m/z (%): 763 (M⁺+1, 0.6).

(Rs)-5,5-Bis(tert-butyl)diphenylsiloxymethyl)-1-(p-tolyl)sulfinyl-2-pentanone (31)

化合物(30) (2.35 g, 3.08 mmol) の無水メチレンクロリド (100 ml) 溶液に室温でクロロクロム酸ピリジニウム (PCC) (994 mg, 4.61 mmol) と酢酸ナトリウム (379 mg, 4.62 mmol) を加え、12時間攪拌した。反応液をエーテル (200 ml) で希釈し、フロリジルでろ過し、ろ液を減圧下、濃縮して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、**31** (2.05 g, 87 %) を得た。

無色油状物 : [α]_D¹⁰ +47.3° (c=3.29, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1710, 1600, 1480, 1110 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (18H, s, 2xSi-t-Bu), 1.45-1.76 (3H, m, 4-H and 5-H), 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz, 3-H), 2.38 (3H, s, ArCH₃), 3.55 (1H, d, J=15.0 Hz, 1-H), 3.76 (1H, d, J=15.0 Hz, 1-H), 3.69 (4H, d, J=6.0 Hz, 2xCH₂O), 7.11-7.73 (24H, m, Ar-H). MS m/z (%): 745 (M⁺-CH₃, 0.7), 703 (M⁺-C₄H₉, 0.5), 135 (100).

(Rs)-1,1-Bis(tert-butyl)diphenylsiloxymethyl)-7,7-bis(hydroxymethyl)-5-(p-tolyl)sulfinyl-4-heptanone (2)

化合物(31) (865 mg, 1.14 mmol) の無水アセトニトリル (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (550 mg, 3.98 mmol), 18-crown-6 (174 mg, 0.66 mmol) を加え、更にヨード体(17) (1.50 g, 5.90 mmol) の無水アセトニトリル (5 ml) 溶液を加え、35 °C で12時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt = 2 : 1) で精製し、更にローバーカラムクロマトグラフィー (Lobar column: Merck LiChroprep Si 60, hexane-AcOEt = 3 : 1) で精製し、**32** (324 mg, 32 %, 46 % based on the recovered **31**) と原料(31) (264 mg, 31 %) を得た。

無色油状物 : [α]_D¹⁰ +16.3° (c=2.39, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1730, 1600, 1480, 1115, 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (18H, s, 2xSi-t-Bu), 1.33 (6H, s, C(CH₃)₂),

1.28-1.88 (6H, m), 2.22 and 2.31 (total 3H, each s, Ar-CH₃), 2.20-2.40 (2H, m, 3-H), 3.15-4.10 (9H, m, 4xCH₂O and 5-H), 7.00-7.70 (24H, m, Ar-H).

化合物(32) (280 mg, 0.32 mmol)の無水THF (8 ml)溶液に0.05 N塩酸(2.00 ml, 0.10 mmol)を加え、50 °Cで5時間攪拌した。冷却後、飽和重曹水を加え、減圧下THFを留去した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt = 1 : 1 → AcOEt)で精製し、**2** (250 mg, 93 %)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{10} +26.0^\circ$ ($c=0.96$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400, 1725, 1585, 1470, 1110, 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (18H, s, 2xSi_t-Bu), 1.40-2.12 (6H, m, C(CH₃)₂), 2.30 (2H, t, $J=6.5$ Hz, 3-H), 2.36 (3H, s, Ar-CH₃), 3.30-3.80 (9H, m), 7.00-7.70 (24H, m, Ar-H). MS m/z (%): 734 (M⁺-C₈H₁₈, 0.04), 91 (C₇H₇, 100).

(3S, Rs)-3-Benzyloxymethyl-6-[3,3-bis(tert-butyl)diphenylsiloxyethyl]propyl]-3,4-dihydro-3-hydroxymethyl-5-(p-tolyl)sulfinyl-2H-pyran[(3S)-33] 及び **(3R, Rs)-3-Benzyloxymethyl-6-[3,3-bis(tert-butyl)diphenylsiloxyethyl]propyl]-3,4-dihydro-3-hydroxymethyl-5-(p-tolyl)sulfinyl-2H-pyran [(3R)-33]**

化合物(2) (2.60 g, 3.07 mmol)の無水塩化メチレン(52 ml)溶液に室温で、塩化亜鉛(400 mg, 76 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt = 1 : 1)で精製し、**3** (2.23 g, 91 %, 7S/7R=2/9)と**4** (220 mg, 9 %, 3S/3R=9:1)を得た。

(7S)-**3** (無色油状物): IR (CHCl₃): 1600, 1480, 1120, 1080, 1060 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (18H, s, 2xSi_t-Bu), 1.33-2.14 (8H, m), 2.36 (3H, s, Ar-CH₃), 2.61 (1H, m, 7-H), 3.23-4.18 (8H, m, 4xCH₂O), 7.10-7.78 (24H, m, Ar-H).

(7R)-**3** (無色油状物): IR (CHCl₃): 1600, 1480, 1120, 1080, 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (18H, s, 2xSi_t-Bu), 1.33-2.14 (8H, m), 2.32 (3H, s, Ar-CH₃), 2.89 (1H, dd, $J=4.0, 11.0$ Hz, 7-H), 3.23-4.18 (8H, m, 4xCH₂O), 7.10-7.78 (24H, m, Ar-H).

化合物(3) (2.17 g, 2.61 mmol, 7S/7R=2/9)の無水ベンゼン(108 ml)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸(2.10 ml, 27 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和重曹水で中和後、エーテルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をメタノール-水(1 : 1)(216 ml)に溶かし、氷冷下炭酸カリウム(2.17 g, 15.7 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。減圧下、メタノールを留去し、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で精製し、**4** (2.01

g, 93 %, 3S/3R=17/4)を得た。

無色油状物 : IR (CHCl₃): 3400, 1630, 1475, 1115 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (18H, s, 2xSi_t-Bu), 1.50-2.10 (6H, m), 2.10-2.60 (2H, m, 4-H), 2.34 (3H, s, Ar-CH₃), 3.20-4.00 (8H, m, 4xCH₂O), 7.10-7.70 (24H, m, Ar-H). MS m/z (%): 814 (M⁺-H₂O, 0.6), 91 (Tol, 100).

窒素気流下、60 %水素化ナトリウム(973 mg, 40.5 mmol)をヘキサンで3回洗浄した後、無水THF (36 ml)に懸濁しておき、氷冷下、化合物(4) (2.01 g, 2.42 mmol, 3S/3R=17/4)の無水THF (10 ml)溶液を滴下した。次に、臭化ベンジル(1.64 ml, 13.8 mmol)とヨウ化テトラブチルアンモニウム (437 mg, 1.18 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。含水エーテルで過剰の水素化ナトリウムを分解し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt = 1 : 2)で精製した後、更にローバーカラムクロマトグラフィー(Lobar column: Merck LiChroprep Si 60, hexane-AcOEt = 1 : 1)で精製し、(3S)-**33** (1.58 g, 71 %)と(3R)-**33** (369 mg, 17 %)を得た。

(3S)-**33** (無色油状物) : $[\alpha]_D^{10} -4.1^\circ$ ($c=2.18$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1635, 1600, 1495, 1025 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (18H, s, 2xSi_t-Bu), 1.40-1.95 (4H, m), 1.95-2.20 (2H, m, 4-H), 2.34 (3H, s, Ar-CH₃), 2.40-2.70 (2H, m, 6-CH₂), 3.10-3.40 (2H, m, 2-H), 3.65-3.85 (4H, br s, 2xCH₂O), 3.92 (2H, d, $J=4.0$ Hz, CH₂OBn), 4.40 (2H, s, CH₂OPh), 7.00-7.70 (29H, m, Ar-H).

(3R)-**33** (無色油状物) : $[\alpha]_D^{10} -20.6^\circ$ ($c=1.46$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1630, 1590, 1115, 1025 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (18H, s), 1.40-2.70 (8H, m, 2xSi_t-Bu), 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 3.00-3.40 (2H, m, 2-H), 3.53 (1H, dd, $J=9.0, 11.0$ Hz, CH₂OBn), 3.60-3.85 (4H, br s, 2xCH₂O), 4.17 (1H, br d, $J=11.0$ Hz, CH₂OBn), 4.35 (2H, s, OCH₂Ph), 7.00-7.70 (29H, m, Ar-H).

第三節 第一章第三節の実験

(3S, Rs)-3-Benzyloxymethyl-6-[3,3-bis(hydroxymethyl)propyl]-3,4-dihydro-3-hydroxymethyl-5-(p-tolyl)sulfinyl-2H-pyran (5)

氷冷下、(3S)-**27** (65 mg, 0.07 mmol)の無水THF (1.5 ml)溶液に1Mフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム無水THF溶液(0.3 ml, 0.30 mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(AcOEt-MeOH=4 : 1)で精製し、**5** (31 mg, quant.)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{15} +10.2^\circ$ ($c=2.44$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3400, 1630, 1080, 1025 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.90 (4H, m), 1.90-2.20 (2H, m, 4-H), 2.36 (3H, s, Ar-CH₃), 2.50-3.00 (2H, m, 6-CH₂), 3.10-3.85 (8H, m, 4xCH₂O), 3.97 (2H, d, $J=4.0$ Hz, CH₂OBn), 4.36 (2H, s, OCH₂Ph), 6.90-7.50 (9H, m, Ar-H). MS m/z (%): 444 (M⁺, 0.7),

426 ($M^+ - H_2O$, 0.3), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $C_{25}H_{32}O_6S$: 444.1969. Found: 444.1969.

(3S,5S,6R,9R,9S)-3-Benzylloxymethyl-9-hydroxymethyl-5-(*p*-tolyl)sulfinyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (7)

窒素気流下、0 °Cで**5** (31 mg, 0.07 mmol)の無水THF (3 ml)溶液を水素化カリウム (c.a.28 mg, 0.7 mmol)の無水THF (5 ml)懸濁液に加え、室温で2時間攪拌した。冷却下、含水エーテルを加え、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (ether)で精製し、**7** (27 mg, 87%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{16} +96.9^\circ$ ($c=1.65$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3400, 1496, 1453, 1082, 1038 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10-2.30 (8H, m), 2.37 (3H, s, $ArCH_3$), 3.27 (2H, d, $J=6.0$ Hz, CH_2OH), 3.30-4.10 (7H, m, $2xCH_2O$ and 5-H), 4.40 (2H, s, OCH_2Ph), 7.10-7.50 (9H, m, Ar-H). MS m/z (%): 444 (M^+ , 0.6), 426 ($M^+ - H_2O$, 0.2), 305 ($M^+ - C_7H_7SO$, 100). High MS Calcd for $C_{25}H_{32}O_6S$: 444.1967. Found: 444.1956.

第四節 第一章第四節の実験

(3S,6R,9S)-3-Benzylloxymethyl-9-(*p*-tosyloxy)methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]-undec-4-ene (39)

氷冷下、化合物**7** (148 mg, 0.33 mmol)とトリエチルアミン (0.09 ml, 0.65 mmol)とジメチルアミノピリジン (20.5 mg, 0.17 mmol)の無水メチレンクロリド (15 ml)溶液に

-

トルエンシルホニルクロリド (95.2 mg, 0.50 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。氷片を加えた飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt = 1 : 1)により精製し、**38** (176 mg, 88%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{14} +47.0^\circ$ ($c=1.17$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 1600, 1500, 1365, 1175, 1095, 1085, 1040 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10-2.50 (9H, m), 2.27 (3H, s, $S(O)C_6H_5CH_3$), 2.37 (3H, s, $S(O)_2C_6H_5CH_3$), 3.23 (2H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2OBn), 3.10-3.90 (4H, m, 2-H and 8-H), 4.17 (1H, dd, $J=10.0$, 6.0 Hz, CH_2OTs), 4.38 (1H, br d, $J=10.0$ Hz, CH_2OTs), 4.38 (2H, s, OCH_2Ph), 7.00-7.50 (11H, m), 7.80 (2H, d, $J=8.5$ Hz). CI-MS m/z : 599 ($M^+ + 1$).

化合物**38** (32.2 mg, 0.05 mmol)の無水トルエン (3 ml)溶液に亜リン酸トリメチル (0.03 ml, 0.25 mmol)を加え、封管中150 °Cで8時間加熱した。冷却後、反応液を氷片を加えた飽和重曹水にかけ、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt = 3 : 1)により精製し、**39** (22.0 mg, 89%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{19} -62.8^\circ$ ($c=0.75$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 1655, 1600, 1500, 1400,

1363, 1174, 1095, 1075, 1033 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20-2.20 (5H, m), 2.44 (3H, s, $Ar-CH_3$), 2.50-2.90 (1H, m, 3-H), 3.10-4.10 (6H, m, CH_2OBn , 2-H, and 8-H), 4.18 (2H, d, $J=7.5$ Hz, CH_2OTs), 4.27 (2H, s, OCH_2Ph), 5.52 (1H, dd, $J=10.0$, 3.0 Hz, 4-H), 5.80 (1H, dd, $J=10.0$, 1.0 Hz, 5-H), 7.25 (5H, s, Ar-H), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.76 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H). MS m/z (%): 458 (M^+ , 1.0), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $C_{25}H_{30}O_6S$: 458.1763. Found: 458.1769.

(3S,6R,9S)-3-Benzylloxymethyl-9-ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-4-ene (40)

窒素気流下、ヨウ化第一銅 (163 mg, 0.85 mmol)を無水エーテル (4 ml)に懸濁しておき、-20 °Cでメチルリチウム (1.46 M) エーテル溶液 (1.17 ml, 1.71 mmol)を10分間かけて滴下した。10分後、-30 °Cで化合物**39** (85.8 mg, 0.19 mmol)の無水エーテル (4 ml)溶液を加え、2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt = 4 : 1 \rightarrow 3 : 2)により精製し、**40** (48.5 mg, 86%)を得、原料**39** (4.9 mg, 5.7%)を回収した。

無色油状物: $[\alpha]_D^{13} -81.2^\circ$ ($c=0.48$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 1655, 1496, 1455, 1400, 1160, 1110, 1077, 1025 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (3H, t, $J=6.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.00-2.30 (7H, m), 2.50-2.90 (1H, m, 3-H), 3.20-4.10 (6H, m, CH_2OBn , 2-H, and 8-H), 4.49 (2H, s, OCH_2Ph), 5.68 (1H, dd, $J=10.5$, 2.0 Hz, 4-H), 5.84 (1H, br d, $J=10.5$ Hz, 5-H), 7.31 (5H, s-like, Ar-H). MS m/z (%): 302 (M^+). High MS Calcd for $C_{19}H_{26}O_3$: 302.1882. Found: 302.1905.

(3S,6S,9S)-3-Benzylloxymethyl-9-ethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-4-ene (41)

氷冷下、化合物**40** (37.5 mg, 0.12 mmol)の無水クロロホルム (1 ml)溶液にトリフルオロ酢酸 (0.005 ml, 0.06 mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt = 10 : 1)により精製し、**41** (28.2 mg, 75%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{21} -39.76^\circ$ ($c=0.84$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 1655, 1175, 1125, 1080, 1010 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.89 (3H, t, $J=5.5$ Hz, CH_2CH_3), 0.90-1.80 (10H, m), 2.00-2.40 (1H, m, 3-H), 3.47 (2H, d, $J=8.0$ Hz, CH_2OBn), 3.20-3.60 (2H, m, 8-H), 3.81 (1H, br d, $J=11.5$ Hz, 2- H_{eq}), 4.00 (1H, dd, $J=11.5$, 3.5 Hz, 2- H_{ax}), 4.52 (1H, d, $J=10.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.54 (1H, d, $J=10.8$ Hz, CH_2Ph), 5.66 (1H, br d, $J=10.0$ Hz, 5-H), 5.89 (1H, br dd, $J=10.0$, 4.5 Hz, 4-H), 7.33 (5H, s-like, Ar-H). MS m/z (%): 302 (M^+ , 4.2), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $C_{19}H_{26}O_3$: 302.1879. Found: 302.1866.

(3S,4S,6R,9R)-3-hydroxymethyl-9-ethyl-4-hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]-undecane (42a)及び(3S,4R,6S,9S)-3-hydroxymethyl-9-ethyl-4-hydroxy-1,7-

dioxaspiro[5.5]undecane (42b)

氷冷下、化合物(41) (30.0 mg, 0.10 mmol)の無水クロロホルム(1 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(0.08 ml, 1.00 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt = 19 : 1)によりほぼ分離し、低極性成分(15.1 mg)と極性成分(8.9 mg)を得た。

氷冷下、極性成分(8.9 mg)の無水メタノール(1 ml)溶液に攪拌しながら、炭酸カリウム(2.8 mg, 0.02 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をクロロホルムと水にあけ、有機層を分離し、水層よりクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt = 4 : 1)により精製し、**42a** (6.8 mg, 22 % from **41**)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{24} -73.40^\circ$ ($c=0.30$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3490, 1090, 1070, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.35 (1H, dd, $J=11.6, 11.6$ Hz), 1.30-1.60 (3H, m, CH_2CH_3 and 10-H_{ax}), 1.57 (1H, ddd, $J=12.9, 12.9, 5.3$ Hz, 11-H_{ax}), 1.60-1.80 (1H, m, 9-H_{eq}), 1.67 (1H, ddd, $J=13.5, 13.5, 4.3$ Hz, 3-H_{ax}), 1.96 (1H, ddd, $J=12.5, 4.9, 4.9$ Hz, 11-H_{eq}), 1.90-2.05 (1H, m, 10-H_{eq}), 2.08 (1H, dd, $J=12.8, 5.5$ Hz, 5-H_{eq}), 3.36 (1H, dd, $J=11.6, 11.6$ Hz, 2-H_{ax}), 3.45-3.60 (2H, m, 8-H_{ax}), 3.60 (1H, dd, $J=11.6, 4.9$ Hz, 8-H_{eq}), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 3.1$ Hz, 2-H_{eq}), 3.99 (1H, ddd, $J=11.0, 11.0, 4.9$ Hz, 4-H_{ax}), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 7.20-7.40 (5H, m, Ar-H). MS m/z (%): 320 (M^+ , 0.8), 302 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 1.9), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 320.1985. Found: 320.1959.

氷冷下、低極性成分(15.1 mg)の無水メタノール(1 ml)溶液に攪拌しながら、炭酸カリウム(4.7 mg, 0.04 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をクロロホルムと水にあけ、有機層を分離し、水層よりクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt = 4 : 1)により精製し、**42b** (11.6 mg, 37 % from **41**)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{24} +71.60^\circ$ ($c=0.50$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3480, 1185, 1165, 1070, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.40-1.25 (2H, m, CH_2CH_3), 1.37 (1H, dddd, $J=12.8, 12.0, 12.0, 3.7$ Hz, 10-H_{ax}), 1.40-1.50 (1H, m, 9-H_{ax}), 1.49 (1H, ddd, $J=12.8, 12.8, 4.3$ Hz, 11-H_{ax}), 1.55-1.65 (2H, m, 5-H_{ax} and 10-H_{eq}), 1.66 (1H, ddd, $J=12.8, 3.7, 3.1$ Hz, 11-H_{eq}), 1.89 (1H, dd, $J=13.4, 4.9$ Hz, 5-H_{eq}), 2.25-2.37 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.19 (1H, dd, $J=11.0, 11.0$ Hz, 8-H_{ax}), 3.52 (1H, ddd, $J=11.0, 4.3, 1.8$ Hz, 8-H_{eq}), 3.56 (1H, dd, $J=11.6, 1.8$ Hz, 2-H_{eq}), 3.69 (1H, dd, $J=9.2, 6.1$ Hz, 12-H), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 2.7$ Hz, 2-H_{ax}), 4.00 (1H, dd, $J=9.2, 9.2$ Hz, CH_2OBn), 4.20-4.34 (1H, m, $W_{1/2}=20$ Hz, 4-H_{ax}), 4.50 (2H, s, OCH_2Ph), 7.29-7.36 (5H, m, Ar-H). MS m/z (%): 320 (M^+ , 0.6), 302 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2.9), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 320.1988. Found: 320.2004.

(+)-Talaromycin A (8)

窒素気流下、液体アンモニア(約5 ml)に化合物(**43b**) (6.8 mg, 0.02 mmol)の無水THF (1 ml)を加え、 -78°C で金属リチウム(8 mg, 1.1 gram atom)を加え、1時間攪拌した。塩化アンモニウム粉末を加え、アンモニアを留去した。残留物に水を加え、エーテルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー [Merck Aluminium oxide 90 (0.063-0.200 mm), ether-MeOH = 19 : 1]により精製し、**8** (4.8 mg, 98.0 %)を得た。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{22} +115.0^\circ$ ($c=0.16$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3450, 1185, 1100, 1065, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.07-1.23 (2H, m, CH_2CH_3), 1.38 (1H, dddd, $J=12.2, 12.2, 12.2, 4.3$ Hz, 10-H_{ax}), 1.41-1.48 (1H, m, 9-H_{ax}), 1.51 (1H, ddd, $J=12.2, 12.2, 4.3$ Hz, 11-H_{ax}), 1.56-1.65 (1H, m, 10-H_{eq}), 1.66-1.23 (1H, m, 11-H_{eq}), 1.72 (1H, dd, $J=11.9, 12.8$ Hz, 5-H_{ax}), 1.89 (1H, dd, $J=12.8, 5.5$ Hz, 5-H_{eq}), 2.11-2.17 (1H, m, 3-H_{eq}), 3.19 (1H, dd, $J=11.0, 11.0$ Hz, 8-H_{ax}), 3.52 (1H, ddd, $J=11.0, 4.3, 1.8$ Hz, 8-H_{eq}), 3.58 (1H, dd, $J=11.6, 1.5$ Hz, 2-H_{eq}), 3.75 (1H, dd, $J=11.6, 3.1$ Hz, 2-H_{ax}), 3.80 (1H, dd, $J=11.0, 4.6$ Hz, 12-H), 4.21 (1H, dd, $J=11.0, 8.5$ Hz, CH_2OH), 4.41 (1H, ddd, $J=11.9, 5.5, 5.5$ Hz, 4-H_{ax}). MS m/z (%): 230 (M^+ , 3.6), 213 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 6.3), 200 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 3.3), 126 (100). High MS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 230.1519. Found: 230.1534.

第五節 第一章第五節の実験

(3S,6R,9S)-3-Benzoyloxymethyl-9-(p-tosyl)oxymethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]-undec-4-ene (45)

氷冷下、化合物(**7**) (160 mg, 0.42 mmol)の無水メタノール(16 ml)溶液にトルエンスルホン酸(80 mg, 0.42 mmol)を加え、8時間加熱還流した。冷却後、飽和重曹水で中和し、溶媒を留去した。残留物をクロロホルムに溶かし、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (ether-MeOH = 19 : 1)により精製し、**43** (98 mg, 61 %)を得、原料(**7**) (62 mg, 39 %)を回収した。

無色油状物 : $[\alpha]_D^{14} +93.7^\circ$ ($c=0.98$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3400, 1497, 1453, 1240, 1037 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.70 (9H, m), 2.36 (3H, s, Ar- CH_3), 3.25 (2H, d, $J=5.0$ Hz, CH_2OH), 3.43 (2H, d, $J=6.0$ Hz, CH_2OBn), 3.30-3.70 (2H, m, 2-H_{ax} and 8-H_{ax}), 3.69 (1H, dd, $J=11.0, 3.0$ Hz, 8-H_{eq}), 3.93 (1H, dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, 2-H_{eq}), 4.38 (2H, s, OCH_2Ph), 7.00-7.50 (9H, m, Ar-H). MS m/z (%): 444 (M^+ , 0.4), 426 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.4).

氷冷下、化合物(**43**) (98 mg, 0.22 mmol)とトリエチルアミン(0.06 ml, 0.43 mmol)とジメチルアミノピリジン(13.6 mg, 0.11 mmol)の無水塩化メチレン

(10 ml)溶液に *p*-トルエンシルホニルクロリド(63.1 mg, 0.33 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。氷片を加えた飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt=1:3)により精製し、**44** (132 mg, quant.)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{14} +59.7^\circ$ ($c=1.32$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1600, 1495, 1458, 1361, 1174, 1095, 1038 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-2.70 (9H, m), 2.38 (3H, s, $\text{S(O)}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$), 2.43 (3H, s, $\text{S(O)}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$), 3.26 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CH_2OBn), 3.20-3.90 (4H, m), 3.88 (2H, d, $J=6.5\text{ Hz}$, CH_2OTs), 4.40 (2H, s, OCH_2Ph), 7.00-7.50 (11H, m, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$, Ar-H). MS m/z (%): 583 (M^+-CH_3 , 1.4).

化合物(**44**) (131 mg, 0.22 mmol)の無水トルエン(13 ml)溶液に亜リン酸トリメチル(0.13 ml, 1.10 mmol)を加え、封管中150 $^\circ\text{C}$ で10時間加熱した。冷却後、反応液を氷片を加えた飽和重曹水にあげ、水層をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**45** (82.0 mg, 82%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{13} -46.1^\circ$ ($c=0.82$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1655, 1600, 1498, 1459, 1400, 1361, 1180, 1100, 1090, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.20 (5H, m), 2.43 (3H, s, Ar- CH_3), 2.50-2.90 (1H, m, allylic H), 3.10-4.10 (6H, m, 2-H and 8-H), 3.84 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CH_2OTs), 4.47 (2H, s, OCH_2Ph), 5.57 (1H, dd, $J=10.0$, 2.0 Hz, 4-H), 5.82 (1H, br d, $J=10.0\text{ Hz}$, 5-H), 7.20-7.40 (7H, m, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$, Ar-H). MS m/z (%): 458 (M^+ , 0.7), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$: 458.1760. Found: 458.1740.

(3S,6R,9R)-3-Benzylloxymethyl-9-ethyl-1,7-dioxaspiro-[5.5]undec-4-ene (46)

窒素気流下、ヨウ化第一銅(156 mg, 0.82 mmol)を無水エーテル(4 ml)に懸濁しておき、-20 $^\circ\text{C}$ でメチルリチウム(1.46 M)エーテル溶液(1.12 ml, 1.64 mmol)を20分間かけて滴下した。10分後、-30 $^\circ\text{C}$ で化合物(**45**) (82.0 mg, 0.18 mmol)の無水エーテル(4 ml)溶液を加え、40分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**46** (46.9 mg, 87%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{13} -77.6^\circ$ ($c=0.47$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1660, 1658, 1498, 1455, 1402, 1365, 1162, 1085, 1025 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.0\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1.00-1.90 (7H, m), 2.50-2.90 (1H, m, allylic H), 3.38 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2-H and 8-H), 3.40-3.70 (2H, m, 2- H_{eq} and 8- H_{eq}), 3.67 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$, CH_2OBn), 3.84 (1H, dd, $J=5.0$, 10.0 Hz, CH_2OBn), 4.46 (2H, s, OCH_2Ph), 5.58 (1H, dd, $J=10.0$, 2.5 Hz, 4-H), 5.79 (1H, br d, $J=10\text{ Hz}$, 5-H), 7.26 (5H, s-like, Ar-H). MS m/z (%): 302 (M^+ , 0.7), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 302.1879. Found: 302.1869.

(3S,4S,6R,9R)-3-Benzylloxymethyl-9-ethyl-4-hydroxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (47)

氷冷下、化合物(**46**) (46.9 mg, 0.16 mmol)の無水THF(1 ml)溶液に酢酸第二水銀(247 mg, 0.78 mmol)の水(4 ml)溶液を加え、室温で30分間攪拌した。3 N水酸化ナトリウム水溶液(0.78 ml)を加え、続いて3 N水酸化ナトリウム水溶液(0.78 ml)に溶かした水素化ホウ素ナトリウム(14.7 mg, 0.39 mmol)を加えた。水層を食塩で飽和させた後、THFで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**47** (32.2 mg, 65%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{14} -69.7^\circ$ ($c=0.29$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3500, 1162, 1090, 1030, 985 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1.09-1.20 (2H, m, CH_2CH_3), 1.41 (1H, dd, $J=11.0$, 12.8 Hz, 5- H_{ax}), 1.20-1.70 (5H, m, 9- H_{ax} , 10-H, and 11-H), 1.90-2.20 (1H, m, 3- H_{ax}), 2.00 (1H, dd, $J=5.2$, 13.1 Hz, 5- H_{eq}), 3.18 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$, 8- H_{ax}), 3.31 (1H, t, $J=11.3\text{ Hz}$, 2- H_{ax}), 3.47-3.55 (3H, m, CH_2OBn and 8- H_{eq}), 3.57 (1H, dd, $J=11.3$, 4.6 Hz, 2- H_{eq}), 4.00 (1H, dt, $J=10.3$, 5.2 Hz, 4- H_{ax}), 4.53 (2H, s, OCH_2Ph), 7.20-7.40 (5H, m, Ar-H). MS m/z (%): 320 (M^+ , 0.5), 302 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$, 1.3), 291 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$, 0.1), 91 (C_7H_7 , 100). High MS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 320.1987. Found: 320.1987.

(-)-Talaromycin B (9)

窒素気流下、液体アンモニア(約60 ml)に化合物(**48**) (29.0 mg, 0.09 mmol)の無水THF(1 ml)を加え、-40 $^\circ\text{C}$ で金属リチウム(12 mg, 1.7 gram atom)を加え、5時間攪拌した。塩化アンモニウム粉末を加え、アンモニアを留去した。残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をPTLC (ether-MeOH=20:1)により精製し、**9** (20.4 mg, 98%)を得た。

無色鱗片状晶: mp 136-138 $^\circ\text{C}$ (hexane-benzene). $[\alpha]_D^{23} -90.3^\circ$ ($c=0.78$, CHCl_3). IR (KBr): 3350, 1380, 1186, 1084, 1074, 1058, 1045, 1035 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1.10-1.20 (2H, m, CH_2CH_3), 1.45 (1H, dd, $J=12.2$, 11.6 Hz, 5- H_{ax}), 1.20-1.80 (5H, m, 9- H_{ax} , 10-H, and 11-H), 1.80-1.90 (1H, m, 3-H), 2.00 (1H, dd, $J=12.5$, 5.3 Hz, 5- H_{eq}), 3.19 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$, 8- H_{ax}), 3.31 (1H, t, $J=11.6\text{ Hz}$, 2- H_{ax}), 3.51 (1H, dd, $J=11.0$, 2.4 Hz, 8- H_{eq}), 3.59 (1H, dd, $J=11.6$, 4.9 Hz, 2- H_{eq}), 3.72 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$, CH_2OH), 4.07 (1H, dt, $J=10.7$, 5.2 Hz, 4- H_{ax}). MS m/z (%): 230 (M^+ , 1.9), 212 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$, 0.7), 200 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{O}$, 2.5), 147 (100). High MS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 230.1516. Found: 230.1513.

4-Methyl-5-(*p*-tolyl)sulfinylpent-1-ene (52)及び5-Methyl-4-(*p*-tolylthio)octa-1,7-diene (50b)

窒素気流下、-78 °Cで**49b** (94 mg, 0.52 mmol)の無水THF(3 ml)溶液にアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (3.13 ml, 3.13 mmol)を加え、3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30:1 → 3:1)により精製し、**50b** (31 mg, 24%)と**52** (63 mg, 55%)を得た。

無色油状物(**52**): IR (CHCl₃): 1640, 1035, 1090 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (3H, d, *J*=6.2 Hz, 4-CH₃), 1.08-2.68 (5H, m), 2.40 (3H, s, Ar-CH₃), 4.88-5.12 (2H, m, 1-H), 5.40-6.00 (1H, m, 2-H), 7.30 (2H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-H), 7.51 (2H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 222 (M⁺, 1.4), 106 (M⁺-O, 8.3), 140 (C₇H₇SO, 100). High MS Calcd for C₁₃H₁₈OS: 222.1075. Found: 222.1068.

無色油状物(**50b**): IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (6/5H, d, *J*=6.7 Hz, 5-CH₃), 1.01 (9/5H, d, *J*=6.7 Hz, 5-CH₃), 1.58-2.46 (5H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 2.95-3.21 (1H, m, 4-H), 4.83-5.20 (4H, m, 1-H and 8-H), 5.41-6.10 (2H, m, 2-H and 7-H), 7.07 (2H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 246 (M⁺, 31), 124 (C₇H₇S, 91), 81 (100). High MS Calcd for C₁₅H₂₂S: 246.1439. Found: 246.1436.

付加型Pummerer反応の一般手順 (Table 2, 3)

典型的な反応操作を以下に示す。窒素気流下、-78 °Cでビニルスルホキシド体(0.30 mmol)の無水THF(3 ml)溶液にアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (1.80 ml, 1.80 mmol)を加え、室温で6~12時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

4-(*p*-Tolylthio)octa-1,7-diene (50a)

49a (93 mg, 0.52 mmol)の無水THF(5 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (3.13 ml, 3.13 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30:1)により精製し、**50a** (40 mg, 44%)を得た。

無色油状物: IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-2.48 (6H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 3.48 (1H, m, 4-H), 4.65-5.20 (4H, m, 1-H and 8-H), 5.40-6.20 (2H, m, 2-H and 7-H), 7.07 (2H, d, *J*=7.5 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, *J*=7.5 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 191 (M⁺-C₃H₅, 77), 124 (C₇H₇S, 100). High MS Calcd for C₁₅H₂₀S: 232.1286. Found:

5-Methyl-4-(*p*-tolylthio)octa-1,7-diene (50b)

49b (70 mg, 0.39 mmol)の無水THF(5 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (2.32 ml, 2.32 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30:1)により精製し、**50b** (80 mg, 85%)を得た。

無色油状物: IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (6/5H, d, *J*=6.7 Hz, CH₃), 1.01 (9/5H, d, *J*=76.7 Hz, CH₃), 1.58-2.46 (5H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 2.95-3.21 (1H, m, 4-H), 4.38-5.20 (4H, m, 1-H and 8-H), 5.41-6.10 (2H, m, 2-H and 7-H), 7.07 (2H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 246 (M⁺, 31), 124 (C₇H₇S, 91), 81 (100). High MS Calcd for C₁₅H₂₂S: 246.1439. Found: 246.1436.

5-Methyl-4-(*p*-tolylthio)octa-1,7-diene (50c)

49c (44 mg, 0.25 mmol)の無水THF(4 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (1.47 ml, 1.47 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30:1)により精製し、**50c** (53 mg, 87%)を得た。

無色油状物: IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (1/2H, d, *J*=7.3 Hz, CH₃), 1.00 (1/2H, d, *J*=6.7 Hz, CH₃), 1.72-2.58 (5H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 2.95-3.22 (1H, m, 4-H), 4.82-5.20 (4H, m, 1-H and 8-H), 5.41-6.20 (2H, m, 2-H and 7-H), 7.07 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 246 (M⁺, 13), 124 (C₇H₇S, 84), 81 (100). High MS Calcd for C₁₅H₂₂S: 246.1439. Found: 246.1418.

5-Phenyl-4-(*p*-tolylthio)octa-1,7-diene (50d)

49d (38 mg, 0.16 mmol)の無水THF(3 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (0.94 ml, 0.94 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30:1)により精製し、**50d** (38 mg, 78%)を得た。

無色油状物: IR (CHCl₃): 1645 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-3.04 (5H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 3.26 (4/5H, dt, *J*=7.9, 4.9 Hz, 4-H and 5-H), 3.33 (6/5H, dt, *J*=6.7, 4.3 Hz, 4-H and 5-H), 4.88-5.11 (4H, m, 1-H and 8-H), 5.53-5.90 (2H, m, 2-H and 7-H), 7.09-7.37 (9H, m, Ar-H). MS *m/z* (%): 308 (M⁺, 13), 177 (100). High MS Calcd for C₂₁H₂₄S: 308.1599. Found: 308.1599.

5-Phenyl-4-(*p*-tolylthio)octa-1,7-diene (50e)

49e (104 mg, 0.41 mmol)の無水THF (6 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミ

ド(1M エーテル溶液) (2.59 ml, 2.59 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30 : 1)により精製し、**50e** (103 mg, 78 %)を得た。

無色油状物 : IR (CHCl₃): 1645 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-3.04 (5H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 3.26 (1H, dt, *J*=7.9, 4.9 Hz, 4-H and 5-H), 3.33 (1H, dt, *J*=6.7, 4.3 Hz, 4-H and 5-H), 4.88-5.11 (4H, m, 1-H and 8-H), 5.53-5.90 (2H, m, 2-H and 7-H), 7.09-7.37 (9H, m, Ar-H). MS *m/z* (%): 308 (M⁺, 13), 177 (100). High MS Calcd for C₂₁H₂₄S: 308.1597. Found: 308.1597

1,2-Diallyl-1-(*p*-tolylthio)cyclohexane (54a)及び6-Allyl-1-(*p*-tolylthio)-cyclohex-1-ene (55a)

53a (68 mg, 0.31 mmol)の無水THF(3 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (1.85 ml, 1.85 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =30 : 1→3 : 1)により精製し、**54a**と**55a**の混合物 (69 mg)を得た。

無色油状物 (**54a/55a**=81/19) : IR (CHCl₃): 1635 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87-3.15 (m), 4.96-5.15 (m, vinyl H), 5.63-5.79 (m, vinyl-H), 5.97 (t, *J*=4.3 Hz, vinyl H), 6.01-6.08 (m, vinyl H), 7.07-7.39 (m, Ar-H).

54a : MS *m/z* (%): 286 (M⁺, 6.5), 124 (C₇H₇S, 100). High MS Calcd for C₁₉H₂₆S : 286.1755. Found: 286.1768.

55a : MS *m/z* (%): 244 (M⁺, 100), 124 (C₇H₇S, 21). High MS Calcd for C₁₆H₂₀S : 244.1285. Found: 244.1285.

1,2-Diallyl-2-methyl-1-(*p*-tolylthio)cyclohexane (54b)及び6-Allyl-6-methyl-1-(*p*-tolylthio)cyclohex-1-ene (55b)

53b (90 mg, 0.38 mmol)の無水THF(5 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (2.30 ml, 2.30 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane)により精製し、**54b**と**55b**の混合物 (84 mg)を得た。

無色油状物 (**54b/55b**=54/46) : IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92-2.71 (m), 2.30 (s, allylic CH₃), 2.32 (s, Ar-CH₃), 5.03-5.15 (m, vinyl H), 5.59 (t, *J*=4.3 Hz, vinyl H), 5.74-5.94 (m, vinyl H), 6.22-6.36 (m, vinyl H), 7.07-7.43 (m, Ar-H).

54b : MS *m/z* (%): 300 (M⁺, 6.1), 135 (M⁺-C₇H₇S, 100). High MS Calcd for C₂₀H₂₈S : 300.1912. Found: 300.1929.

55b : MS *m/z* (%): 258 (M⁺, 77), 156 (M⁺-C₇H₇S, 100). High MS Calcd for C₁₇H₂₂S : 258.1442. Found: 258.1450.

2-(3-Butenyl)-1,2-diallyl-2-methyl-1-(*p*-tolylthio)cyclohexane (54c)及び

6-Allyl-6-(3-butenyl)-1-(*p*-tolylthio)cyclohex-1-ene (55c)

53c (105 mg, 0.38 mmol)の無水THF(5 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (2.30 ml, 2.30 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane)により精製し、**54c**と**55c**の混合物 (105 mg)を得た(**54c/55c**=39/61)。分析用データはローバーカラムクロマトグラフィー(hexane)により精製した。

54c (無色油状物) : IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24-2.64 (16H, m), 2.33 (3H, s, Ar-CH₃), 4.94-5.14 (6H, m, vinyl H), 5.80-5.90 (1H, m, vinyl H), 5.99-6.07 (1H, m, vinyl H), 6.17-6.26 (1H, m, vinyl H), 7.07 (2H, d, *J*=7.9 Hz Ar-H), 7.42 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 340 (M⁺, 2.3), 175 (M⁺-C₇H₇S, 100). High MS Calcd for C₂₃H₃₂S : 340.2225. Found: 340.2223.

55c (無色油状物) : IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24-2.48 (12H, m), 2.33 (3H, s, Ar-CH₃), 4.91-5.07 (4H, m, vinyl H), 5.51 (1H, t, *J*=4.3 Hz, vinyl H), 5.77-5.87 (2H, m, vinyl H), 7.11 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H), 7.32 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 298 (M⁺, 61), 257 (M⁺-C₃H₅, 100). High MS Calcd for C₂₀H₂₆S : 298.1755. Found: 298.1757.

1,2-Diallyl-2-(1-methoxy)ethyl-1-(*p*-tolylthio)cyclohexane (54d)及び6-Allyl-6-(1-methoxy)ethyl-1-(*p*-tolylthio)cyclohex-1-ene (55d)

53d (94 mg, 0.34 mmol)の無水THF(4 ml)溶液とアリルマグネシウムブロミド(1M エーテル溶液) (2.02 ml, 2.02 mmol)より得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt =20 : 1)により精製し、**54d** (27 mg, 23 %)と**55d** (46 mg, 46 %)を得た。

54d (無色油状物) : IR (CHCl₃): 1630, 1100 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (2H, d, *J*=6.4 Hz, CHCH₃), 1.28 (1H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CH), 1.10-2.80 (8H, m), 2.33 (3H, s, Ar-CH₃), 3.21 (1H, s, OCH₃), 3.22 (2H, s, OCH₃), 3.90 (1H, q, *J*=6.4 Hz, CH₂OMe), 6.94-5.05 (4H, m, vinyl H), 5.80-6.50 (2H, m, vinyl H), 7.08 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.44 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 344 (M⁺, 14), 329 (M⁺-CH₃, 32), 285 (100). High MS Calcd for C₂₂H₃₂OS : 344.2174. Found: 344.2174.

55d (無色油状物) : IR (CHCl₃): 1650, 1100 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, s, CHCH₃), 1.20-2.50 (6H, m), 2.32 (3H, s, Ar-CH₃), 3.24 (3H, s, OCH₃), 3.60 (1H, q, *J*=6.1 Hz, CH₂OMe), 5.00-5.20 (2H, m, vinyl H), 5.70 (1H, dt, *J*=4.0 Hz, vinyl H), 5.65-5.90 (1H, m, vinyl H), 7.10 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, *J*=7.9 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 302 (M⁺, 100), 270 (M⁺-CH₃O, 29). High MS Calcd for C₁₉H₂₆OS : 302.1704. Found: 302.1700.

(Rs)-2-(p-tolyl)sulfinylcyclohexene-1-carbaldehyde Dimethyl Acetal (10)

化合物(58)²⁵⁾ (21.4 g, 133 mmol)のオルトギ酸メチル(50 ml)溶液に

-トルエンスルホン酸(500 mg, mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、エーテルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を蒸留し、**60** (22.9 g, 86%)を得た。

無色油状物: bp 75-82 °C/2 mmHg. IR (CHCl₃): 1610, 1070 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51-1.78 (4H, m, 4-H and 5-H), 2.02-2.33 (2H, m, 3-H and 6-H), 2.33-2.67 (2H, m, , 3-H and 6-H), 3.38 (6H, s, 2xOCH₃), 5.13 (1H, s, anomeric H).

窒素気流下、-78 °Cで*n*-ブチルリチウム(1.6 Mヘキサン溶液)(13.8 ml, 21.7 mmol)に化合物(**60**) (32.0 g, 18.8 mmol)を加え1.5時間攪拌した。-78 °Cでその溶液を化合物(**59**)²⁶⁾ (5.60 g, 18.8 mmol)の無水THF (50 ml)溶液に滴下し、15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**10** (5.01 g, 91%)を得た。

無色粉末: mp 49.0 °C (hexane). [α]_D²⁴ -202.3° (c=0.90, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₆H₂₂SO₃: C, 65.29; H, 7.53; S, 10.87. Found: C, 65.24; H, 7.55; S, 10.79. IR (CHCl₃): 1610, 1040, 1080 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18-2.00 (4H, m, 4-H and 5-H), 2.17-2.61 (4H, m, 3-H and 6-H), 2.38 (3H, s, Ar-CH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.47 (3H, s, OCH₃), 5.62 (1H, s, anomeric H), 7.24 (2H, d, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.44 (2H, d, J=7.5 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 294 (M⁺, 0.2), 277 (M⁺-O, 100), 139 (C₇H₇SO, 2.5), 91 (C₇H₇, 100). High MS Calcd for C₁₆H₂₂O₃S: 294.1290. Found: 284.1275.

(1S)-1-Allyl-2-(p-tolyl)thio-1-cyclohexenecarbaldehyde Dimethyl Acetal (11) 及び 1,2-Diallyl-2-(p-tolyl)thiocyclohexanecarbaldehyde Dimethyl Acetal (61)

窒素気流下、-78 °Cで化合物(**10**) (300 mg, 10.2 mmol)の無水THF (6 ml)溶液にアリルマグネシウムブロミド(1.0 Mエーテル溶液) (6.12 ml, 6.12 mmol)を滴下し、室温で6時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=50:1)により精製し、**61**のジアステレオマー(低極性成分; 63 mg, 17%, 極性成分; 22 mg, 6%)と**11** (195 mg, 60%)を得た。

11 (無色油状物): [α]_D²⁵ -26.91° (c=0.94, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1640, 1070 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-2.55 (8H, m), 2.33 (3H, m, Ar-CH₃), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 4.44 (1H, s, anomeric H), 4.90-5.24 (2H, m, vinyl H), 5.62-6.10 (1H, m, vinyl H), 5.75 (1H, t, J=4.0 Hz, 3-H), 7.11 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, J=8.0

Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 318 (M⁺, 100), 286 (M⁺-CH₃O, 87). High MS Calcd for C₁₉H₂₆O₂S: 318.1653. Found: 318.1675.

61 (低極性成分, 無色油状物): [α]_D²⁰ 16.12° (c=0.89, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1635 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-2.00 (8H, m), 2.10 (1H, dd, J=12.5, 6.9 Hz, allylic H), 2.37 (3H, s, Ar-CH₃), 2.59-2.70 (3H, m, allylic H), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.53 (3H, s, OCH₃), 4.72 (1H, s, anomeric H), 4.91-4.99 (4H, m, vinyl H), 5.90-6.22 (2H, m, vinyl H), 7.09 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 360 (M⁺, 2.5), 124 (C₇H₇S, 24), 75 (100).

61 (極性成分, 無色油状物): [α]_D²⁰ 35.28° (c=0.69, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1635 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15-1.72 (8H, m), 2.30-3.16 (4H, m, allylic H), 2.33 (3H, s, Ar-CH₃), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.51 (3H, s, OCH₃), 4.17 (1H, s, anomeric H), 4.95-5.21 (4H, m, vinyl H), 6.00-6.35 (2H, m, vinyl H), 7.07 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 360 (M⁺, 3.6), 124 (C₇H₇S, 10), 75 (100).

(1S)-1-Allyl-2-(p-tolyl)thio-2-cyclohexene-1-carbaldehyde (62)

化合物(**11**) (99 mg, 0.31 mmol)のアセトン (10 ml)溶液に

-トルエンスルホン酸 (10 mg, 0.053 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=30:1)により精製し、**62** (78 mg, 92%)を得た。

無色油状物: [α]_D²⁵ -94.89° (c=0.95, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1720, 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.67 (8H, m), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 4.92-5.23 (2H, m, vinyl H), 5.49-5.97 (1H, m, vinyl H), 5.86 (1H, t, J=4.0 Hz, 3-H), 7.05 (2H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 9.67 (1H, s, CHO). MS *m/z* (%): 272 (M⁺, 100), 124 (C₇H₇S, 64). High MS Calcd for C₁₇H₂₀OS: 272.1237. Found: 272.1236.

[(1S)-1-Allyl-2-(p-tolyl)thio-2-cyclohexene-1-yl]methanol (63)

氷冷下、化合物(**62**) (146 mg, 0.54 mmol)のメタノール (5 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム 24 mg, 0.64 mmol)を加え、30分間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=10:1)により精製し、**63** (134 mg, 91%)を得た。

無色油状物: [α]_D²⁷ +8.41° (c=1.25, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3580, 1645 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32-2.15 (8H, m), 2.30 (3H, s, Ar-CH₃), 3.41 (1H, d, J=11.0 Hz, CH₂OH), 3.75 (1H, d, J=11.0 Hz, CH₂OH), 4.90-5.18 (2H, m, vinyl H), 5.54-6.02 (1H, m, vinyl H), 5.67 (1H, t, J=4.0 Hz, 3-H), 7.06 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H). MS *m/z* (%): 274 (M⁺, 39), 81 (100). High MS Calcd for C₁₇H₂₂OS: 274.1389. Found: 274.1388.

[(1S)-1-Allyl-2-oxocyclohexyl]methanol (64)

化合物(63) (60 mg, 0.22 mmol)のアセトニトリル (3 ml)溶液に10%塩酸 (1 ml)を加え、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=4:1)により精製し、(-)-64 (23 mg, 62%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{27} -93.38^\circ$ ($c=1.13$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3580, 1700, 1640 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-2.66 (10H, m), 3.27-3.73 (2H, m, CH_2OH), 4.92-5.22 (2H, m, vinyl H), 5.46-5.94 (1H, m, vinyl H). MS m/z (%): 168 (M^+ , 2.0), 81 (100). High MS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 168.1147. Found: 168.1142.

[(1S)-1-Allyl-2-oxocyclohexan-1-yl]methyl (-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetate (65)

氷冷下、化合物(64) (35 mg, 0.21 mmol)のピリジン (2 ml)溶液に(-)- α -メトキシ α -(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド (106 mg, 0.42 mmol)を加え、30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、65 (75 mg, 93%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{25} -64.90^\circ$ ($c=0.99$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1745, 1750 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-2.62 (10H, m), 3.51 (3H, s, OCH_3), 4.27 (1H, d, $J=9.6$ Hz, OCH_2), 4.42 (1H, d, $J=9.6$ Hz, OCH_2), 4.82-5.18 (2H, m, vinyl H), 5.24-5.90 (1H, m, vinyl H), 7.18-7.71 (5H, m, Ar-H). MS m/z (%): 384 (M^+ , 1.1), 150 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$, 100). High MS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{F}_3$: 384.1548. Found: 384.1548.

(±)-(1-Allyl-2-oxocyclohexan-1-yl)methanol (64)

氷冷下、60%水素化ナトリウム (92 mg, 2.30 mmol)の無水DMF (2 ml)懸濁液に化合物(66)²⁷ (300 mg, 1.92 mmol)を加え、30分間攪拌した後、アリルプロミド (0.20 ml, 2.30 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。10%塩酸で酸性にし、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去して、アリル体 (329 mg)を得た。

上記アリル体 (1.10 g), オルトギ酸メチル (5.00 ml, 45.7 mmol), *p*-トルエンスルホン酸 (50 mg, 0.26 mmol)をメタノール (5 ml)に溶かし、終夜加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去し、ジメチルアセタール体 (1.37 g)を得た。これを、無水THF (30 ml)に溶かし、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (424 mg, 11.2 mmol)を加えた。1時間後、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、ろ過した。乾燥後、溶媒を留去し、アルコール体 (1.06 g)を得た。

これを、アセトン (20 ml)に溶かし、10%塩酸 (20 ml)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=4:1)により精製し、(±)-64 (661 mg, 61% from 66)を得た。(±)-64のスペクトルデータは(-)-64と一致した。

(1-Allyl-2-oxocyclohexan-1-yl)methyl (-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetate (67)

氷冷下、化合物[(±)-64] (35 mg, 0.21 mmol)のピリジン (2 ml)溶液に(-)- α -メトキシ α -(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド (106 mg, 0.42 mmol)を加え、30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、67 (75 mg, 93%)を得た。

(1S,6S)-1-Allyl-4,4-dimethyl-3,5-dioxabicyclo[5.5.0]decane (70a)及び (1S,6R)-1-Allyl-4,4-dimethyl-3,5-dioxabicyclo[5.5.0]decane (70b)

窒素気流下、-78 °Cで化合物[(-)-64] (28 mg, 0.17 mmol)の無水THF (2 ml)溶液に水素化ホウ素亜鉛 (1.45 Mエーテル溶液) (1.14 ml, 0.083 mmol)を加え、15分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物に2,2-ジメトキシプロパン (2 ml, 16.3 mmol)と*p*-トルエンスルホン酸 (5 mg, 0.03 mmol)を加え、終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=100:3)により精製し、70aと70bの混合物 (33 mg, 95%, 70a/70b=92/8)を得た。分析用サンプルはローバーカラムクロマトグラフィーにより精製した。

70a(無色油状物): $[\alpha]_D^{26} -21.69^\circ$ ($c=1.10$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1640 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76-0.82 (1H, m), 1.32-1.57 (6H, m), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.47 (3H, s, CH_3), 1.81-1.87 (1H, m), 2.21-2.25 (1H, m, allylic H), 2.67-2.71 (1H, m, allylic H), 3.38 (1H, d, $J=11.0$ Hz, 2-H), 3.60 (1H, d, $J=11.0$ Hz, 2-H), 3.68 (1H, dd, $J=11.3, 4.6$ Hz, 6-H), 5.08-5.14 (2H, m, vinyl H), 5.76-5.83 (1H, m, vinyl H). MS m/z (%): 210 (M^+ , 1.3), 195 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 45), 81 (100). High MS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 210.1619. Found: 210.1619.

70b(無色油状物): IR (CHCl_3): 1640 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75-2.57 (10H, m), 1.41 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.20 (1H, d, $J=6.0$ Hz, 2-H), 3.75 (1H, br s, 6-H), 3.76 (1H, d, $J=6.0$ Hz, 2-H), 4.86-5.18 (2H, m, vinyl H), 5.47-6.10 (1H, m, vinyl H). MS m/z (%): 210 (M^+ , 1.5), 195 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 62), 93 (100), 81 (79). High MS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 210.1619. Found: 210.1617.

3-[(1S,6S)-4,4-Dimethyl-3,5-dioxabicyclo[5.5.0]decane-1-yl]propanol (71)

窒素気流下、0 °Cで化合物(70a) (740 mg, 3.52 mmol)の無水THF(5 ml)溶液にボランジメチルスルフィド錯体(BMS) (10.0 Mエーテル溶液) (1.06 ml, 10.6 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に氷を加え過剰のボランを処理し、続いて3 N水酸化ナトリウム水溶液(0.40 ml, 1.20 mmol)と30%過酸化水素水(0.44 ml, 4.31 mmol)を加え室温で終夜攪拌した。クロロホルムで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**71** (525 mg, 75%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{22} -5.05^\circ$ ($c=0.95$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3450 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67-2.11 (12H, m), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 3.26-3.89 (5H, m, CH_2OH , 2-H and 6-H). MS m/z (%): 213 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 50), 71(100). High MS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3$: 213.1491. Found: 213.1491.

3-[(1S,6S)-4,4-Dimethyl-3,5-dioxabicyclo[5.5.0]decane-1-yl]propyl Methanesulfonate (72)

氷冷下、化合物(71) (3.75 g, 16.4 mmol)の無水ピリジン(20 ml)溶液にメタンスルホンクロリド (1.52 ml, 19.7 mmol)を加え、1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**72** (4.36 g, 87%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{24} -3.28^\circ$ ($c=0.94$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1360, 1180 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62-2.22 (12H, m), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.46 (3H, s, CH_3), 3.02 (3H, s, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$), 3.30-3.80 (3H, m, 2-H and 6-H), 4.01-4.42 (2H, m, CH_2OMs). MS m/z (%): 291 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 48), 108(100). High MS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}$: 291.1246. Found: 291.1249.

3-[(1S,6S)-1-(3-Azido)propyl-4,4-dimethyl-3,5-dioxabicyclo[5.5.0]decane (73)

化合物(72) (4.36 g, 14.3 mmol)のベンゼン(20 ml)溶液にアジ化ナトリウム (3.70 g, 57.0 mmol)とヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.50 g, 0.14 mmol)を加え、終夜加熱還流した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下、濃縮して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (benzene-ether=5:1)により精製し、**73** (3.25 g, 90%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{22} -22.77^\circ$ ($c=1.36$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 2100 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56-2.22 (12H, m), 1.41 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 3.04-3.78 (5H, m, CH_2N_3 , 2-H, and 6-H). MS m/z (%): 238 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 210 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{N}_2$, 100). High MS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 238.1556. Found: 238.1563.

Benzyl N-[3-[(1S,2S)-(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl)cyclohexyl]propyl]-carbamate (74)

化合物(73) (381 mg, 1.51 mmol)のエタノール(20 ml)溶液にパラジウム炭素 (45 mg)とクロロホルム(1 ml)加え、3気圧で接触還元を行なった。1時間後触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して得られる粗生成物を塩化メチレン (5 ml)に溶かし、氷冷下、カルボベンゾキシクロリド (0.26 mg, 1.82 mmol)、飽和炭酸カリウム水溶液 (5 ml)を加えて、室温で終夜攪拌した。クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=1:1)により精製し、**74** (468 mg, 96%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{19} +0.64^\circ$ ($c=1.02$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3450, 1710 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.44-2.00 (12H, m), 3.00-4.00 (7H, m, CH_2N , CH_2OH , and 2-H), 5.04 (2H, s, OCH_2Ph), 5.27 (1H, m, NHCOO), 7.28 (5H, m, Ar-H). MS m/z (%): 321 (M^+ , 0.33), 108 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$, 100). High MS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 321.1940. Found: 321.1942.

Benzyl N-[3-[(1S,2S)-(1-Methanesulfonyloxymethyl-2-hydroxy)cyclohex-1-yl]propyl]carbamate (75)

氷冷下、化合物(74) (189 mg, 0.59 mmol)の無水ピリジン(10 ml)溶液にメタンスルホンクロリド (0.05 ml, 0.71 mmol)を加え、1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=1:1)により精製し、**75** (160 mg, 68%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{22} +5.55^\circ$ ($c=1.02$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3450, 1720, 1380, 1180 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-2.22 (12H, m), 3.00 (3H, s, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$), 2.89-3.37 (2H, m, CH_2N), 3.67 (1H, br s, 2-H), 3.98 (1H, d, $J=9.6$ Hz, CH_2OMs), 4.27 (1H, d, $J=9.6$ Hz, CH_2OMs), 4.91 (1H, br s, NHCOO), 5.09 (2H, s, OCH_2Ph), 7.29 (5H, s, Ar-H). MS m/z (%): 399 (M^+ , 1.5), 108 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$, 100). High MS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$: 399.1713. Found: 399.1707.

Benzyl N-[3-[(1S,2S)-(1-Methanesulfonyloxymethyl-2-methoxymethoxy)-cyclohex-1-yl]propyl]carbamate (76)

化合物(75) (79 mg, 0.20 mmol)の無水塩化メチレン(5 ml)溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.051 ml, 0.30 mmol)とクロロメチルメチルエーテル (0.022 ml, 0.30 mmol)を加え、終夜攪拌した。クロロホルムを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt=3:1)により精製し、**76** (83 mg, 95%)を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{21} +9.83^\circ$ ($c=0.91$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1720, 1360, 1180 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-2.00 (12H, m), 2.96 (3H, s, S(O)₂CH₃), 2.90-3.62 (1H, m, 2-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 4.02 (1H, d, J=9.4 Hz, CH₂N), 4.15 (1H, d, J=9.4 Hz, CH₂N), 4.56 (1H, d, J=7.0 Hz, CH₂OMs), 4.62 (1H, d, J=7.0 Hz, CH₂OMs), 5.02 (2H, br s, OCH₂OMe), 5.06 (2H, s, OCH₂Ph), 7.29 (5H, s, Ar-H). MS *m/z* (%): 443 (M⁺, 0.038), 91 (C₇H₇, 100). High MS Calcd for C₂₁H₃₃NO₇S: 443.1975. Found: 443.1957.

Benzyl (6S,7S)-7-Methoxymethoxy-2-azaspiro[5.5]undecane-3- carbamate (12)

窒素気流下、0 °Cで水素化カリウム(7.8 mg, 0.19 mmol)の無水THF(10 ml)懸濁液に化合物(76) (8.6 mg, 0.019 mmol)の無水THF(2 ml)溶液を加え、40 °Cで5時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt =3:1)により精製し、12 (6.2 mg, 92%)を得た。

無色油状物 : [α]_D²²+48.32° (c=0.99, CHCl₃). IR (CHCl₃): 1690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67-2.01 (12H, m), 2.87-3.89 (5H, m, 1-H, 3-H, and 7-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.53 (1H, d, J=6.4 Hz, OCH₂OMe), 4.68 (1H, d, J=6.4 Hz, OCH₂OMe), 5.10 (2H, s, OCH₂Ph), 7.31 (5H, s, Ar-H). MS *m/z* (%): 347 (M⁺, 0.25), 302 (M⁺-C₇H₇, 15.7), 91 (C₇H₇, 100). High MS Calcd for C₂₀H₂₉NO₄: 347.2097. Found: 347.2097.

(-)-sibirine (13)

窒素気流下、0 °Cで化合物(12) (92 mg, 0.26 mmol)の無水THF(3 ml)溶液に水素化リチウムアルミニウム(10 mg, 0.26 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。飽和ロッシェル塩水溶液を加え、不溶物をろ別し、溶媒を留去して得られる粗生成物に10%塩酸を加えて2日間攪拌した。塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH =80:1)により精製し、13 (15 mg, 70%)を得た。

無色油状物 : [α]_D²¹-23.35° (c=0.75, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3200 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88-2.25 (15H, m), 2.22 (3H, s, NCH₃), 2.59 (1H, d, J=11.6 Hz, NCH₂), 2.79 (1H, br s, NCH₂), 3.60 (1H, dd, J=11.3, 3.4 Hz, 7-H). ¹³C-NMR (22.5 MHz, CDCl₃) δ: 20.49, 23.14, 24.44, 27.80, 29.59, 37.12, 46.55, 56.51, 70.00, 80.46. MS *m/z* (%): 183 (M⁺, 33), 70 (100). High MS Calcd for C₁₂H₂₁NO : 183.1623. Found: 183.1623.

引用文献

- 1) For isolation of talaromycins, see; a) D. G. Lynn, N. J. Phillips, W. C. Hutton, J. Shabanowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7319 (1982); b) W. C. Hutton, N. J. Phillips, D. W. Graden, D. G. Lynn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 864 (1983); c) N. J. Phillips, R. J. Cole, and D. G. Lynn, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1619 (1987). For synthesis in racemic forms, see; d) S. L. Schreiber and T. J. Sommer, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4781 (1983); e) A. P. Kozikowski and G. Scripko, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 353 (1984); f) I. T. Kay and D. Bartholomew, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2035 (1984); g) P. Kocienski and C. Yeates, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 151 (1984); h) S. L. Schreiber, T. J. Sommer, K. Satake, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 17 (1985); i) R. Baker, A. L. Boyes, and C. J. Swain, *ibid.*, **30**, 985 (1989); j) *Idem.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 1415. For synthesis in optically active forms, see; k) A. B. Smith, III and A. S. Thompson, *J. Org. Chem.*, **49**, 1469 (1984); l) M. M. Midland and J. Gabriel, *ibid.*, **50**, 1143 (1985); m) K. Mori and M. Ikunaka, *Tetrahedron*, **43**, 45 (1987); n) C. Iwata, M. Fujita, Y. Moritani, K. Hattori, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3135 (1987); o) R. Whitby and P. Kocienski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 906 (1987); p) M. T. Crimmins and R. O'Mahony, *J. Org. Chem.*, **54**, 1157 (1989); q) I. I. Cubero and M. T. P. Lopez-Espinosa, *Carbohydr. Res.*, **205**, 293 (1990); r) L. F. Tietze and C. Schneider, *J. Org. Chem.*, **56**, 2476 (1991).
- 2) For synthesis of calcimycin, see: D. P. Negri and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1063 (1987); K. R. Boeckman, Jr., A. B. Charette, T. Asberom, and B. H. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5337 (1991).
- 3) For synthesis of 1,7-dioxaspiro[5.5]undecane, see: H. Redlich and W. Francke, *Angew. Chem.*, **96**, 506 (1984); K. Mori, T. Umematsu, H. Watanabe, K. Yanagi, and M. Minobe, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3875 (1984); K. Mori, T. Uematsu, K. Yanagi, and M. Minobe, *Tetrahedron*, **41**, 2751 (1985); C. Iwata, M. Fujita, K. Hattori, S. Uchida, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2221 (1985); M. Kenji, H. Watanabe, K. Yanagi, and M. Minobe, *Tetrahedron*, **41**, 3663 (1985); C. Iwata, M. Fujita, T. Kuroki, K. Hattori, S. Uchida, T. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3257 (1988).
- 4) For isolation of milbemycin A4, see: Y. Takiguchi, H. Mishima, M. Okuda, M. Terao, A. Aoki, and R. Fukuda, *J. Antibiotics*, **33**, 1120 (1980).
- 5) For the isolation and structure determination of Nitraria alkaloids, see: a) Z. Osmanov, A. A. Ibragimov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Prod.*, **18**, 206 (1982); b) A. A.

- Ibragimov, Z. Osmanov, B. Tashkhozhaev, N. D. Abdullaev, M. R. Yagudaev, S. U. Yunusov, *ibid.*, **17**, 458 (1981); c) B. Tashkhodzhaev, *ibid.*, **18**, 70, (1982). For previous synthetic works on Nitraria alkaloids, see: d) P. J. McCloskey, A. G. Schultz, *Heterocycles*, **25**, 437, (1987); e) M. J. Wanner, G. J. Koomen, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2301 (1989); f) D. Tanner, H. M. He, *Tetrahedron*, **45**, 4309 (1989); g) D. Kim, H. S. Kim, J. Y. Yoo, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1577 (1991) and references cited therein.
- 6) For synthesis of histrionicotoxin, see: G. Stork and K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5875 (1990).
- 7) Other examples of asymmetric induction using a sulphanyl chirality.
 Diels Alder reaction : a) T. Koizumi, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan.*, **44**, 576 (1986).
 1,3-Dipolar reaction : b) T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.*, **47**, 4004 (1982); c) T. Takahashi, T. Hagi, K. Kitano, Y. Takeuchi, T. Koizumi, *Chem. Lett.*, 593 (1989); d) T. Takahashi, K. Kitano, T. Hagi, H. Nihonmatsu, T. Koizumi, *ibid.*, 597 (1989).
 Conjugate addition : with amines : e) D. J. Abbott, S. Colonna, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 471, (1971); with amides : f) S. G. Pyne, S. L. Chapman, *ibid.*, 1688 (1986); with alkoxides : g) C. Iwata, M. Fujita, K. Hattori, S. Uchida, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2221 (1985); h) C. Iwata, M. Fujita, Y. Moritani, K. Hattori, T. Imanishi, *ibid.*, **28**, 3135 (1987); with malonate anions : i) G. Tsuchihashi, S. Mitamura, S. Inoue, K. Ogura, *ibid.*, 323 (1973); j) G. H. Posner, "Asymmetric Synthesis", Vol. 2, ed. by J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1983, p. 225.
- 8) D. R. Rayner, A. J. Gordon, and K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4854 (1968).
- 9) For Andersen procedure; K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **93** (1962); K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, and R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5637 (1964); K. K. Andersen, *Int. J. Sulfur. Chem.*, **6**, 69 (1971); G. Solladie, *Synthesis*, 185 (1981); G. Solladie, J. Hutt, and A. Girardin, *ibid.*, 173 (1987); J. M. Llera, I. Fernandez, and F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7299 (1991).
 For Modifications of Andersen procedure; F. Rebiere and H. B. Kagan, *ibid.*, **30**, 3659 (1989); F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **56**, 5991 (1991); D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, and D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5977 (1992).
 For Asymmetric oxidation of sulfides (Chemical methods); P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Desmuckh, and H. B. Kagan, *ibid.*, **106**, 8188 (1984); F. A. Davis, J. P.

- McCauley, Jr., S. Chattopadhyay, M. E. Harakal, J. C. Towson, W. H. Watson, and I. Tavanaiepour, *ibid.*, **109**, 3370 (1987); S. G. Davis and G. L. Gravatt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 780 (1988); D. G. Ray III and G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5672 (1990).
 For Asymmetric oxidation of sulfides (Enzymatic or microbiological methods); Y. Watanabe, T. Iyanagi, and S. Oae, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3683 (1980); H. Ohta, Y. Okamoto, and G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.*, **25**, 1049 (1984); *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 671 (1985); **49**, 2229 (1985); S. Colonna, S. Banfi, F. Fontana, and M. Sommaruga, *J. Org. Chem.*, **50**, 769 (1985); S. Colonna, N. Gaggero, A. Manfredi, L. Casella, and M. Gulbetti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1451 (1988).
- 10) D. A. Evans, M. D. Ennis, and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1737 (1982).
- 11) Other examples of the asymmetric functionalization of prochiral diol, see:
 Chemical methods : T. Mukaiyama, Y. Tanabe, and M. Shimizu, *Chem. Lett.*, 401, (1984); J. Ichikawa, M. Asami, and T. Mukaiyama, *ibid.*, 949 (1984); S. L. Schreiber and Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5303 (1985); T. Harada, T. Hayashiya, I. Wada, N. Iwa-ake, and A. Oku, *ibid.*, **109**, 527 (1987); T. Harada, I. Wada, and A. Oku, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4181 (1987); A. Appelt, A. C. Willis, and S. B. Wild, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 938 (1988); T. Harada, K. Sakamoto, Y. Ikemura, and A. Oku, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3097 (1988); T. Harada, I. Wada, and A. Oku, *J. Org. Chem.*, **54**, 2599 (1989); T. Harada, I. Wada, J. Uchimura, A. Inoue, S. Tanaka, and A. Oku, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1219 (1991).
 Enzymatic methods : M. Ohno and M. Otsuka, *Org. React.*, **37**, 1 (1989); D. Seebath, *Angew. Chem. Int., Ed., Engl.*, **29**, 1320 (1990); Z. -F. Xie, *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 733 (1991); J. Mulzer, H. -J. Attenbach, M. Braun, K. Krohn, and H. -U. Reissing, "Organic Synthesis Highlight", VCH, New York, 1991, p. 224; G. Guanti, L. Banfi, C. Ghiron, E. Narisano, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 267 (1991).
- 12) The synthesis and the applications of 1,3-diols, see : J. W. Scott, "Asymmetric Synthesis", Vol. 4, ed. by J. D. Morrison and J. W. Scott, Academic Press, New York, 1984, p. 1; T. Murai, S. Kato, S. Murai, T. Toki, S. Suzuki, and N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6093 (1984) and references cited therein; T. Corona, P. Crotti, M. Ferretti, and F. Macchia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1607 (1985); S. L. Schreiber and M. T. Goulet, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1043 (1987) and references cited therein; R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 489 (1987); M. Takasu, Y. Naruse, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1947 (1988); P. DeShong, D. M. Simpson, and M. -T. Lin, *ibid.*, **30**, 2885 (1989); R. C. Larock, F. Kondo, K. Narayanan, L. K. Sydnes, and M. -F. H. Hsu, *ibid.*, **30**, 5737 (1989); F. -

- P. Montforts, I. G. -Zibulak, W. Grammenos, M. Schneider, and K. Laumen, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1852 (1989); D. R. Deardorff, D. C. Myles, *Org. Synth.*, **67**, 114 (1989); D. A. Evans and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6447 (1990); M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1402 (1990); S. D. Rychnovsky, S. Zeller, D. J. Skalitzky, and G. Griesgraber, *J. Org. Chem.*, **55**, 5550 (1990) and references cited therein; A. Alexakis and P. Mangeney, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 477 (1990) and references cited therein; Y. Yokoyama, H. Kawashima, M. Kohno, Y. Ogawa, and S. Uchida, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1479 (1991); D. A. Griffith and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5863 (1991).
- 13) A. H. Dekmezian, M. K. Kaloustian, *Syn. Commun.*, **9**, 431 (1979).
- 14) G. Solladie, *Synthesis*, 185 (1981).
- 15) Alkylations of β -ketosulfoxide were known to proceed very hardly. See, for example, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3305 (1976).
- 16) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989); *ibid.*, **10**, 221 (1989).
- 17) D. T. Warner and A. A. Meo, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3470 (1948).
- 18) C. Iwata, K. Hattori, S. Uchida, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2995 (1984); C. Iwata, M. Fujita, K. Hattori, S. Uchida, and T. Imanishi, *ibid.*, **26**, 2221 (1985); C. Iwata, Y. Moritani, K. Sugiyama, M. Fujita, and T. Imanishi, *ibid.*, **28**, 2255 (1987); C. Iwata, K. Hattori, T. Kuroki, S. Uchida, and T. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2909 (1988); C. Iwata, M. Fujita, T. Kuroki, K. Hattori, S. Uchida, and T. Imanishi, *ibid.*, **36**, 3257 (1988); C. Iwata, Y. Moritani, K. Sugiyama, H. Izaki, T. Kuroki, and T. Imanishi, *ibid.*, **36**, 4785 (1988).
- 19) Similar reactions appeared in reference 1k. The syn selectivity in S_N2' reactions, see; K. Fukui and H. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **40**, 2018 (1967); R. M. Magid, *Tetrahedron*, **36**, 1901 (1980).
- 20) M. Isobe, Y. Ichikawa, and T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5199 (1985).
- 21) Similar regioselectivity was reported, see; T. Imanishi, I. Imanishi, and T. Momose, *Synth. Commun.*, **8**, 99 (1978); T. Imanishi, H. Shin, M. Hanaoka, T. Momose, and I. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3617 (1982).
- 22) C. H. Grogan, C. F. Geschickter, M. E. Freed, *J. Med. Chem.*, **8**, 62 (1965).
- 23) The reactions of sulphoxides with Grignard reagents, see: P. Many, A. Sekera, P. Rumpf, *Tetrahedron*, **26**, 467 (1970); M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, *Chem. Lett.*, 1073 (1974); A. Ohno, M. Uohama, K. Nakamura, S. Oka, *J. Org. Chem.*, **44**, 2244 (1979); M. Hojo, R. Masuda, T. Saeki, K. Fujimori, S. Tsutsumi, *Synthesis*, 789 (1977).
- 24) For other Pummerer-type reactions, see: J. P. Mariro and A. D. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7643 (1984); G. H. Posner, E. Asirvatham, S. F. Ali, *J.*

- Chem. Soc., Chem. Commun.*, 542 (1985); J. P. Marino, R.F. Pradilla, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5381 (1985); H. Kosugi, K. Tagami, A. Takahashi, H. Kanna, H. Uda, J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 935 (1989); Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, T. Miki, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 562 (1987); D. Craig, K. Daniels, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6441 (1990) and cited therein; M. -H. Brichard, Z. Janousek, R. Merenyi and H. G. Viehe, *ibid.*, **33**, 2511 (1992).
- 25) Z. Arnold, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **26**, 3059 (1961).
- 26) M. Hulce, J. P. Mallamo, L. L. Frye, T. P. Kogan, G. H. Posner, *Org. Synth.*, **64**, 196 (1986); *ibid.*, Coll. Vol. 7, p.493.
- 27) M. Alderdice, F. W. Sum, L. Weiler, *ibid.*, **62**, 14 (1984).

