

博士論文

再利用可能な水銀反応剤カルバボラニル水銀
塩の創製と抗水カビ活性を有するオリダマイ
シン A の誘導体合成への応用

徳島文理大学大学院薬学研究科

薬学専攻 博士課程

山崎直人

指導教授 今川 洋

平成三十年提出

目次

略号		
緒論		1
第一章	カルバボラニル塩化水銀の創製と応用	
第一節	序説	11
第二節	カルバボラニル塩化水銀の創製	13
第三節	カルバボラニル水銀触媒を用いたアリル選択的な 1,3-ジエン環化 反応の開発	17
第四節	小括	22
第二章	ポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラートの開発	
第一節	序説	23
第二節	カルバボラニル塩化水銀の物性研究	27
第三節	ポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラートの開発	30
第四節	不均一系反応の基質一般性検討	35
第五節	小括	41
第三章	Myers 型還元的脱酸素化反応の開発	
第一節	序説	42
第二節	カルバボラニル水銀触媒を用いた Myers 型還元的脱酸素化反応 の開発	46
第三節	小括	55
第四章	(±)-Oridamycin A の全合成と類似体の合成および活性評価	
第一節	序説	56
第二節	(±)-Oridamycin A および C ₃ - <i>epi</i> 体の合成および生物活性評価	60
第三節	小括	67
総括		68
実験の部		69
参考文献		152
謝辞		159

略号

Ac	acetyl
AcOEt	ethyl acetate
AgBF ₄	silver(I) tetrafluoroborate
AgCl	silver(I) chloride
AgOTf	silver(I) trifluoromethanesulfonate
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Ar	aryl
AuCl	gold(I) chloride
AuCl ₃	gold(III) chloride
aq	aqueous solution
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bn	benzyl
Bs	benzenesulfonyl
Bu	butyl
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butyllithium
CeO ₂	cerium(IV) oxide
CIMS	chemical ionization mass spectrometry
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	dess-martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
DTBM	di- <i>t</i> -butylmethoxyphenyl

EC ₅₀	median effect concentration
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EDX	energy dispersive x-ray spectroscopy
EIMS	electron impact mass spectrometry
eq	equivalent
Et	ethyl
Et ₂ O	diethyl ether
EtOH	ethanol
HAP	hydroxylapatite
HCl	hydrogen chloride
HgO	mercuric(II) oxide
Hg(OAc) ₂	mercuric(II) acetate
Hg(OTf) ₂	mercuric(II) trifluoromethanesulfonate
Hg(OTFA) ₂	mercuric(II) trifluoroacetate
HgSO ₄	mercuric(II) sulfate
HOTf	trifluoromethanesulfonic acid
ICl	iodine monochloride
IPNBSH	<i>N</i> -isopropylidene- <i>N'</i> -2-nitrobenzenesulfonyl hydrazine
KBr	potassium bromide
LD ₅₀	medium lethal dose
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LiBr	lithium bromide
Li ₂ CuCl ₄	dilithium tetrachlorocuprate(II)
MALDI	matrix assisted laser desorption/ionization
Mbs	<i>p</i> -methoxybenzenesulfonyl
MC	microcapsule
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
MW	microwave

Me	methyl
MeHgCl	methylmercuric(II) chloride
MeI	iodomethane
MIC	minimum inhibitory concentration
MOM	methoxymethyl
Mts	2-mesitylenesulfonyl
<i>n</i> -	normal-
NaBH ₄	sodium borohydride
NaBr	sodium bromide
NaCl	sodium chloride
NBSH	2-nitrobenzenesulfonyl hydrazide
NOE	nuclear Overhauser effect
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
Nu	nucleophile
OMe	methoxy
OsO ₄	osmium(VIII) oxide
PEG	polyethylene glycol
PG	protective group
Ph	phenyl
PI	polymer-incarcerated
PhHgCl	phenylmercuric(II) chloride
PhHgOAc	phenylmercuric(II) acetate
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPh ₃	triphenylphosphine
ppm	parts per million
Piv	pivaloyl
Py	pyridine
quant	quantitative

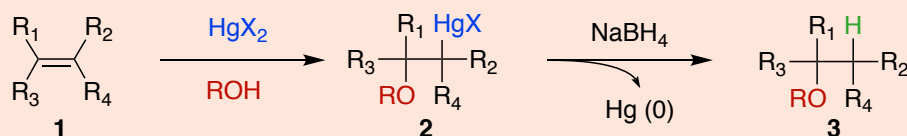
rt	room temperature
SEGPPOS	5,5'-bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
SEM	scanning electron microscope
SM	starting materials
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
<i>t</i> -	tertiary-
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
Temp.	temperature
TEOS	tetraethyl orthosilicate
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
TMU	tetramethylurea
TMS	trimethylsilyl
TMSBr	trimethylsilyl bromide
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TMSE	2-(trimethylsilyl)ethyl
TOFMS	time of flight mass spectrometry
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -methyl phenyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Tf ₂ O	trifluoromethanesulfonic anhydride
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
THF	tetrahydrofuran
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

緒論

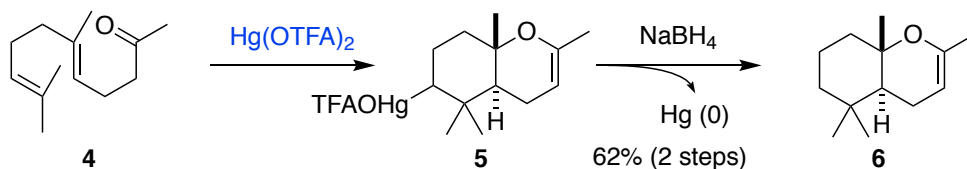
二価水銀塩は、Henbest らによるアルケンのオキシ水銀化反応の開発が契機となって、化学反応剤としての発展を遂げてきた (Scheme 1).¹⁾ 1972 年には、Semenovsky らのグループが、水銀トリフルオロ酢酸 [$\text{Hg}(\text{OTFA})_2$] を **4** から **6** への生合成類似機構による多重環化反応に利用したことで、「ポリエン環化剤としての水銀塩反応剤」が合成化学者に定着した.²⁾ 1980 年代、Corey や Hoyer, Snider らが抗ウイルス活性を示す (\pm)-Aphidicolin (**9**) や (\pm)-Ancistrofuran (**12**), (\pm)-Vellozalone (**14**) の合成研究に利用した実績が、その実例である.³⁾

Scheme 1 水銀塩試薬を用いたアルケンのオキシ水銀化・脱水銀化反応

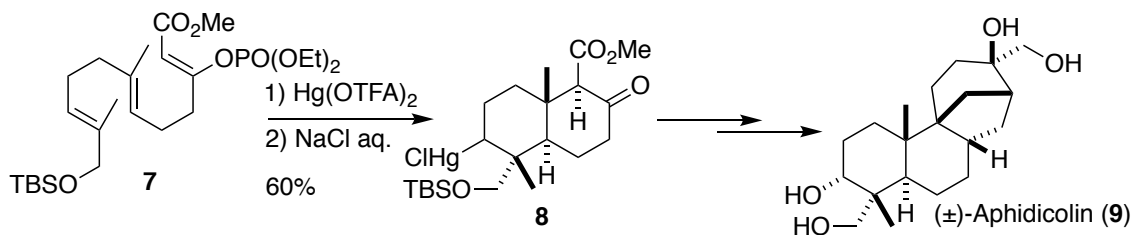
Henbest, H. B. *et al* (1959)
Traylor, T. G. *et al* (1963)



Semenovsky, A. V. *et al* (1972)

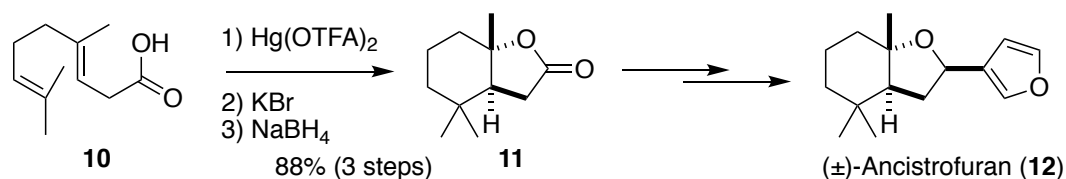


Corey, E. J. *et al* (1980)

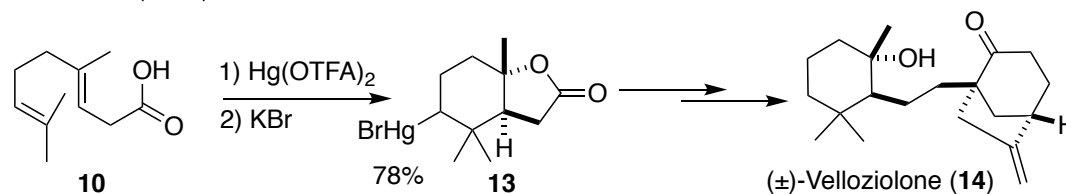


一方、1983 年、当研究室の前任教授だった西澤らは、(\pm)-Lansic Acid (**17**) の合成研究の過程で **15** から **16** への効率的なポリエン環化剤を追求し、強力なルイス酸として機能する水銀トリフレート [$\text{Hg}(\text{OTf})_2$] を開発した.⁴⁾

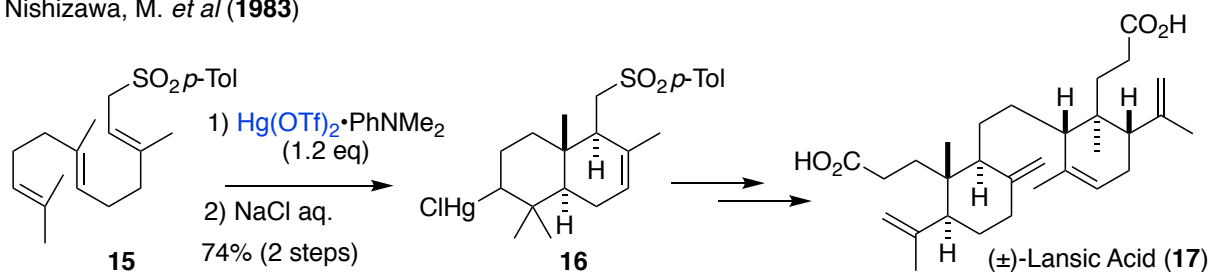
Hoye, T. R. *et al* (1981)



Snider, B. B. *et al* (1992)



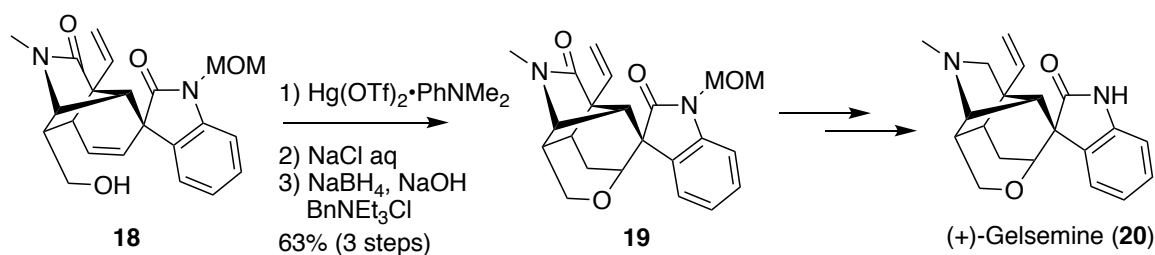
Nishizawa, M. *et al* (1983)



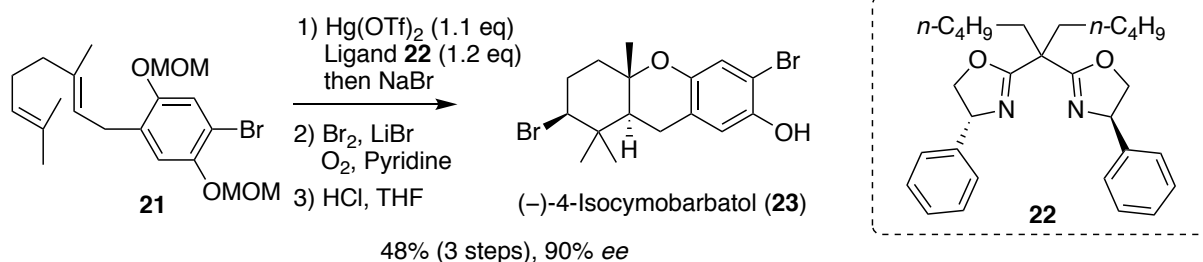
その後、今日に至るまで、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ は有用な化学反応剤として、様々な合成研究に利用されている (Scheme 2)。例えば、2000年、東京大学の横島・福山らは、(+)-Gelsemine (20)の全合成の過程で、18からの環化反応に $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を用いることで、高度に縮環した19を構築した。⁵⁾2010年には、Snyderらのグループが、ビスオキサゾリン22と $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を用いた不斉タンデム環化反応を開発し、(-)-4-Isocymbartol (23)の全合成を達成している。⁶⁾

Scheme 2 水銀トリフラートを用いた合成研究の例

Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *et al* (2000)

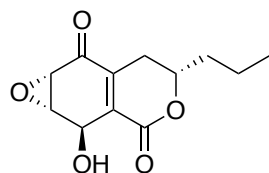


Snyder, S. A. *et al* (2010)



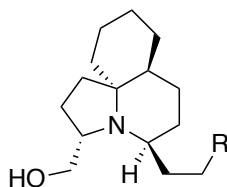
その他にも、林、西川、Jung、砂塚らなど、じつに様々なグループが $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を利用して生物活性天然物の全合成を報告している (Fig. 1).⁷⁾ 最近、当研究室でも緑藻類の生長必須因子として知られる (-)-Thallusin (**29**) の全合成に、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ によるポリエン環化反応を利用した.⁸⁾

Hayashi, Y. *et al* (2005)



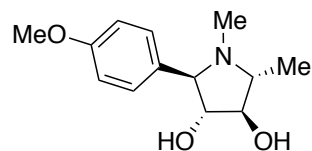
epi-EI-1941-2 (**24**)

Nishikawa, K. *et al* (2017)



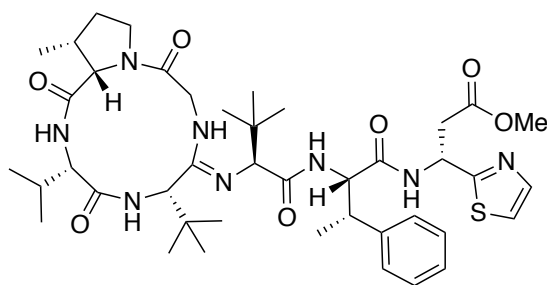
R = *n*-Bu: (-)-Lepadiformine A (**25**)
R = Et: (-)-Lepadiformine B (**26**)

Jung, Y. H. *et al* (2017)



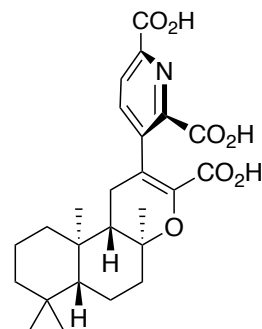
(-)-Codonopsinine (**27**)

Sunazuka, T.; Omura, S. *et al* (2009)



Bottromycin A₂ (**28**)

Yamamoto, H. *et al* (2014)



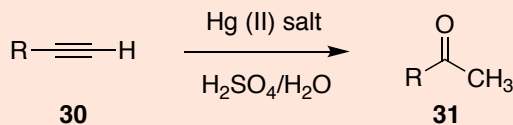
(-)-Thallusin (**29**)

Fig. 1 化学量論量の水銀トリフラートが用いられた合成例

しかし、合成化学者の Trost が提唱したアトムエコノミー⁹⁾ の概念やアメリカ環境省 (EPA) が推進する環境政策グリーンケミストリーが浸透した現代において、今後、水銀塩反応剤の化学がさらに発展していくためには、必要なものだけをつくりだすための効率と共に、環境負荷を軽減した持続可能な反応系の構築が重要になる。このような考えのもと、著者は、再利用可能な水銀触媒の開発とその応用に取り組んできた。まず、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒反応の開発とその歴史について概説する。

Scheme 3 水銀塩を用いたアルキンの付加反応

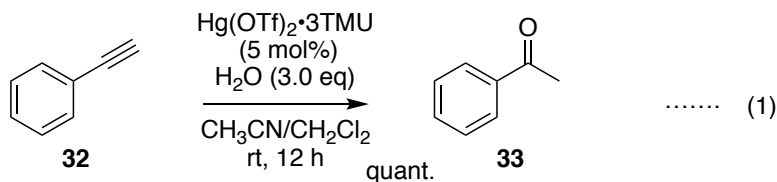
- 1) Thomas, R. J. *et al* (1938): HgSO₄
2) Stacy, G. W. *et al* (1955): HgO



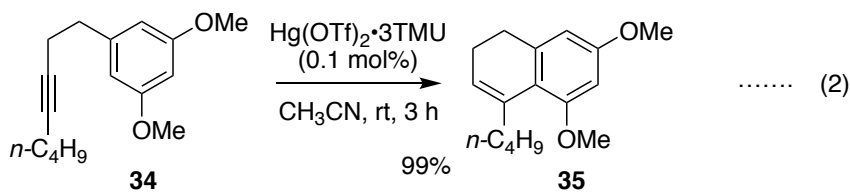
古くから、化学量論量の HgSO₄ を用いたアルキンへの水の付加反応は著名である (Scheme 3).¹⁰⁾ 黄色酸化水銀 [HgO] を触媒として用いた例もあるが、50 mol% の HgO を必要とすることから、触媒効率の改善が懸案であった。¹¹⁾ 西澤らは、本反応の効率的な触媒反応の開発に果敢に挑戦することで、2002年、Hg(OTf)₂ に3当量のテトラメチルウレア [TMU] を添加する条件が触媒効率を大幅に改善することを見出した (Scheme 4).¹²⁾ その後、Hg(OTf)₂ 触媒を用いたアルキン分子内環化反応 (炭素-炭素結合形成反応) に展開することで、高い触媒回転数 (1000 ≥ TON) を示すアリール・イン環化反応を開発するに至った。¹³⁾

Scheme 4 水銀トリフラートを用いたアルキン触媒反応

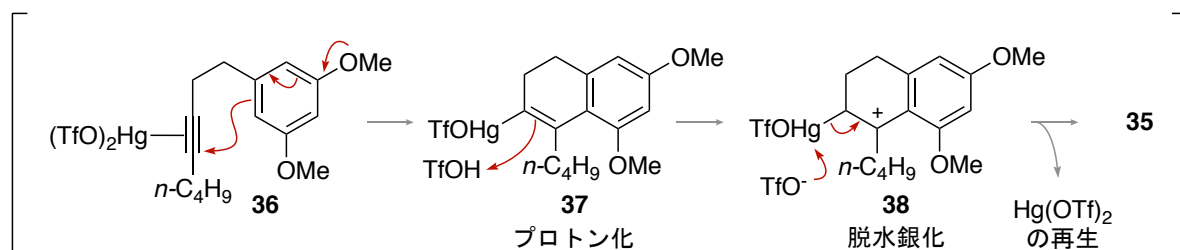
Nishizawa, M. *et al* (2002)



Nishizawa, M. *et al* (2003)

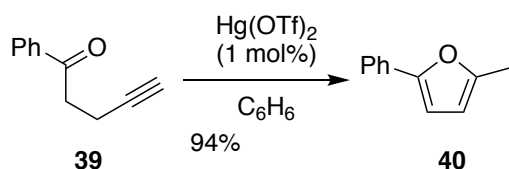


アリール・イン環化反応は、Hg(OTf)₂ がアルキンと σ(p←π) 型錯体 **36** を形成したのち、Friedel-Crafts 型の環化反応が進行することでビニル水銀中間体 **37** を生成する。これが *in situ* に発生したトリフルオロメタンスルホン酸 [HOTf] によってプロトン化されて、安定な 3 級カチオン中間体 **38** を経由して脱水銀化反応が進行する触媒反応である。

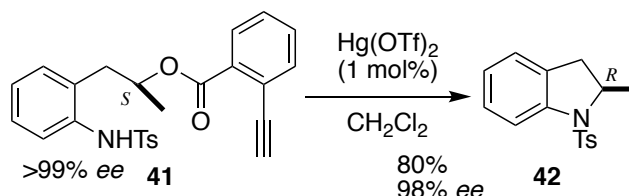


その後も、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を用いたアルキン触媒反応は精力的に研究が進められ、フランやインドリンなどの有用なビルディングブロックが触媒反応として合成できるようになった (Fig. 2).¹⁴⁾ 最近では、医薬品の母核となる Indolozocine や Benzodiazepine などの骨格構築にも利用されている。¹⁵⁾

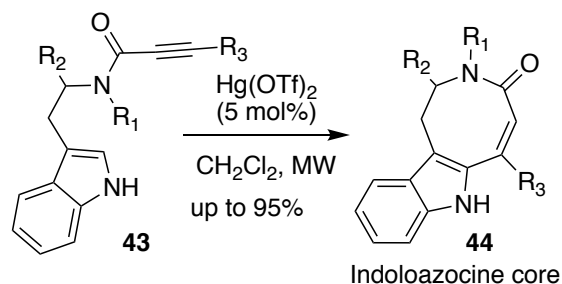
Imagawa, H. *et al* (2004)



Yamamoto, H. *et al* (2007)



Van der Eycken, E. V. *et al* (2009)



Maiti, G. *et al* (2012)

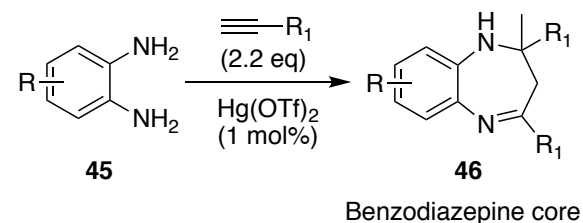
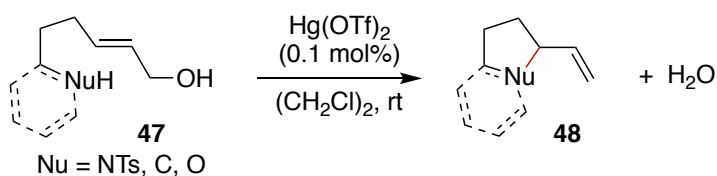
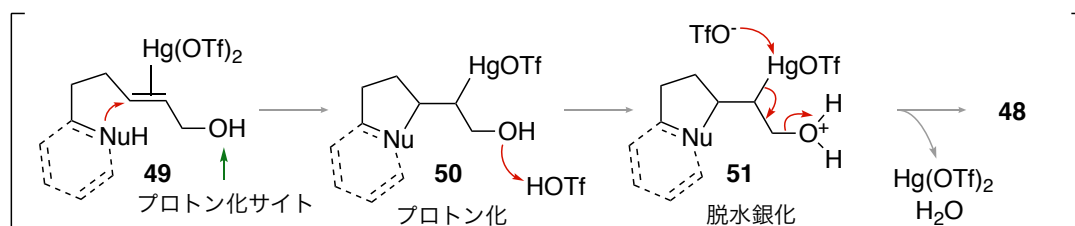


Fig. 2 水銀トリフレート触媒を用いたアルキン触媒反応

一方、2008年、難波らはアルキンの触媒サイクルを類比思考することで、アリルアルコール **47** を反応基質とした **48** への触媒環化反応を開発した (Scheme 5).¹⁶⁾ 本反応は長年の懸案であったアルケンを基質とする触媒反応に初めて成功した例である。

Scheme 5 水銀トリフレート触媒を用いたアリルアルコール環化反応

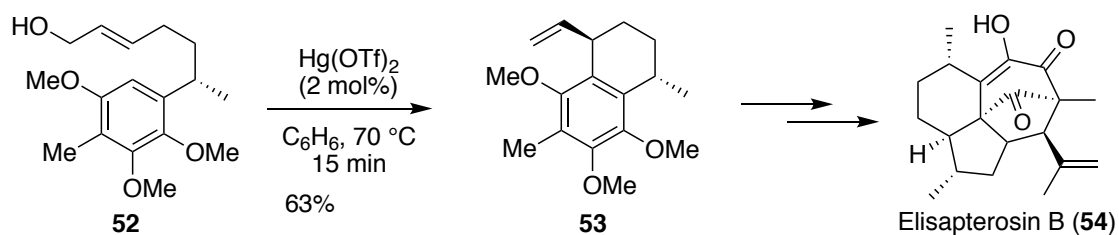




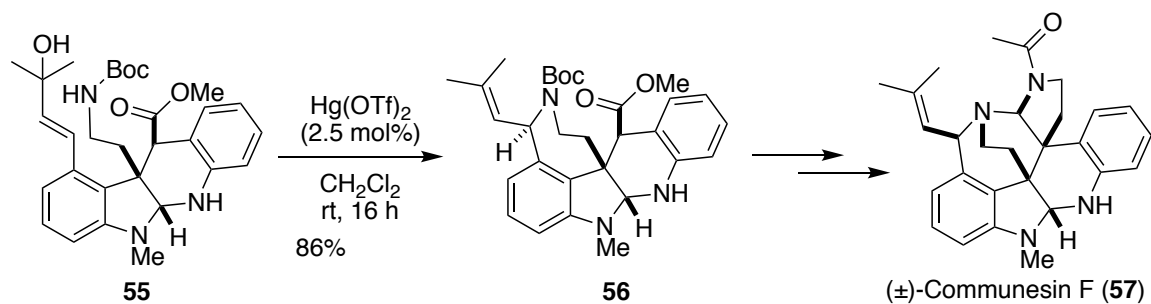
本反応は、アルケンの近傍にプロトン化サイトとなる水酸基を導入したことで、水の脱離と共に $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ が再生する触媒反応である。基質一般性や触媒効率も良好で、のちに、山本らによって、水銀触媒初となる不斉アリルアルコール環化反応にも展開されている。¹⁷⁾ 最近では、複雑なアルカロイドとして知られる Communesin F (**57**) や Palau'amine (**60**) などの全合成にも利用された (Scheme 6)。¹⁸⁾

Scheme 6 アリルアルコール環化反応を合成研究に応用した例

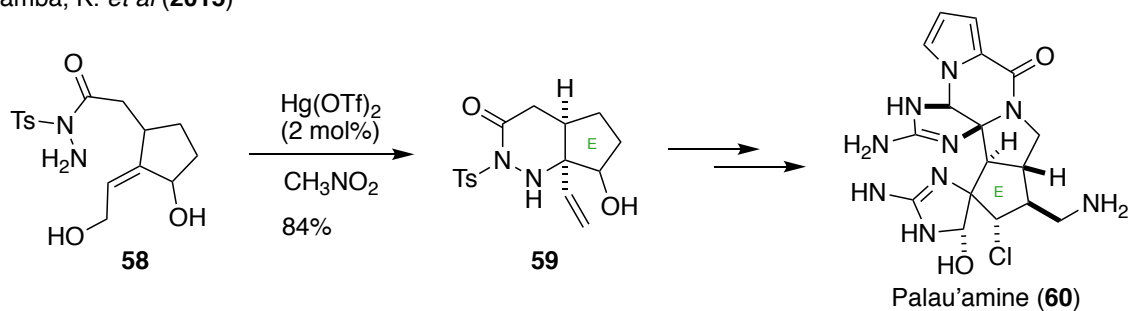
Harmata, M. *et al* (2011)



Funk, R. L. *et al* (2012)

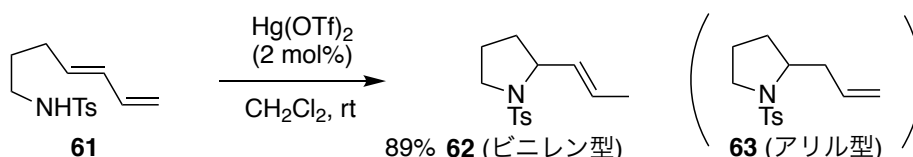


Namba, K. *et al* (2015)



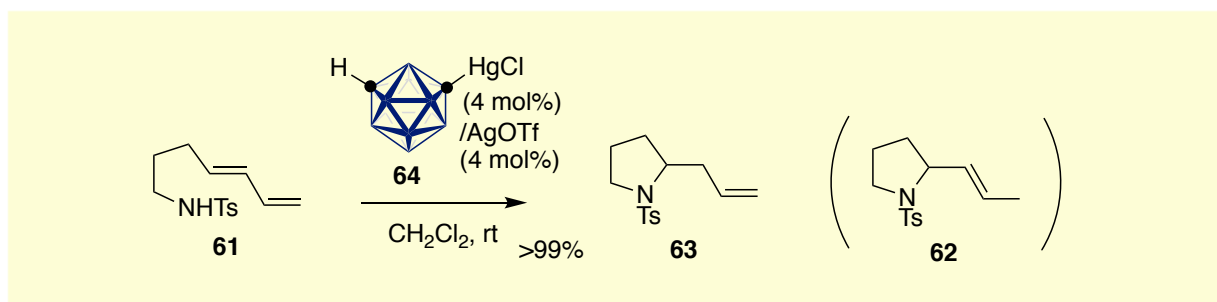
一方、2010年、当研究室の山本らは1,3-共役ジエン **61** に2 mol%の $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を添加すると、単一のビニレン型環化体 **62** が高収率に生成することを見出した (Scheme 7).¹⁹⁾ 他の金属塩触媒 (Au , Ag , Fe など) では、生成物の *E,Z* 異性体を制御できないことが確認されており、水銀塩独自の特性が発揮された好例である。²⁰⁾

Scheme 7 水銀トリフレート触媒を用いた1,3-ジエン環化反応



この様に、水銀触媒反応の汎用性が広がるなか、著者は **61** からアリル型環化体 **63** への選択的な環化反応の開発に着手した。しかし、既存の二価水銀塩を用いた反応では、いかなる条件においても **62** と **63** の混合物を与える結果となった。この問題に対して、著者は、新規水銀反応剤カルバボラニル水銀塩 **64** を設計・合成することで、**63** 選択的な環化反応を開発した (Scheme 8).²¹⁾ このカルバボラニル塩化水銀の創製と応用については、第一章で詳述する。

Scheme 8 カルバボラニル塩化水銀の創製と応用 (第一章)



上述した反応を報告してからしばらくして、日本環境省主導のもと、水銀製品の使用や用途を規制する水俣条約が世界各国で締結された (Fig. 3).²²⁾ 本条約は、金属水銀や水銀化合物の人為的な排出や放出から人の健康及び環境を世界規模で保護することが目的である。したがって、有機化学分野においては水俣病の遠因となった一部の反応が規制対象になったものの、基礎研究における水銀反応剤の使用については、ほぼ対象外である。

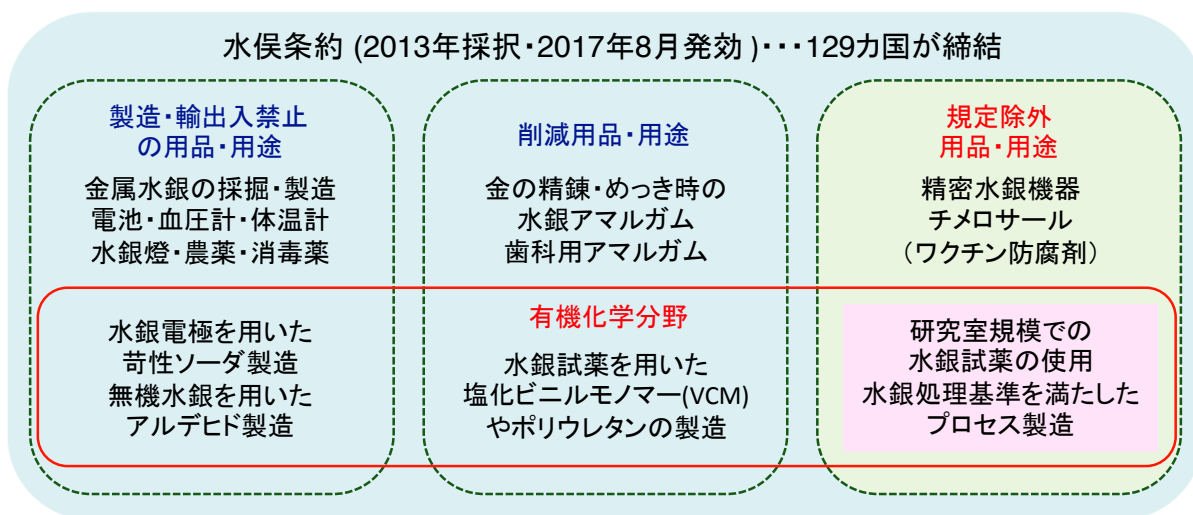


Fig. 3 水銀条約の概略

しかし、今後も水銀反応剤を有用な化学反応剤として利用していくためには、水銀塩の有用な知見を見出すことに加えて、水銀独自のグリーンケミストリーを展開する必要がある。著者は、それらに向けた「取り組み」として3つのテーマ「水銀反応の触媒化、水銀反応剤の回収と再利用する手法の確立、合成研究への応用」を抽出した (Fig. 4)。

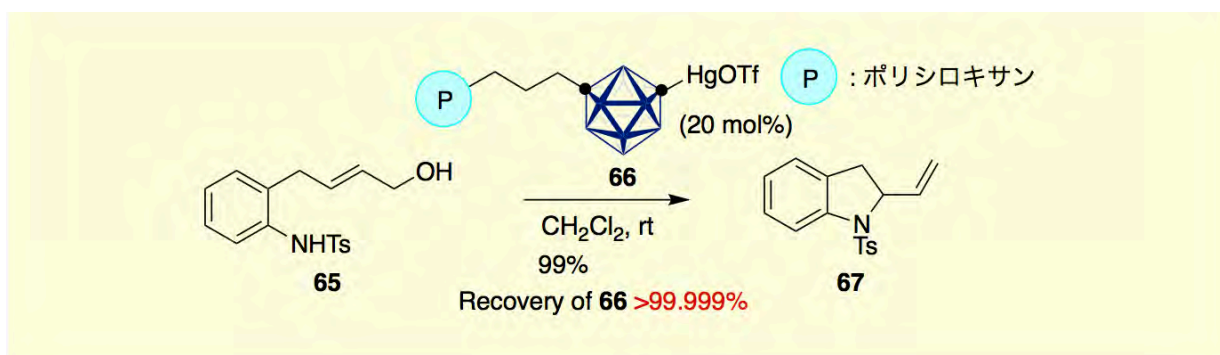


Fig. 4 水銀化合物の使用における課題と課題への取り組み

国連環境計画 (UNEP) の報告によると、水銀汚染の主な原因は安価な金属水銀の大量消費と水銀廃液の不適切・乱雑な排出や処理である。²³⁾ 水銀の適切な使用および水銀廃棄物の問題は、水銀反応剤においても同様の課題であり、アトムエコノミーの観点からも重要である。これらを踏まえて、水銀反応の触媒化と共に、使用後の水銀反応剤を回収・再利用する手法の確立を目指した。

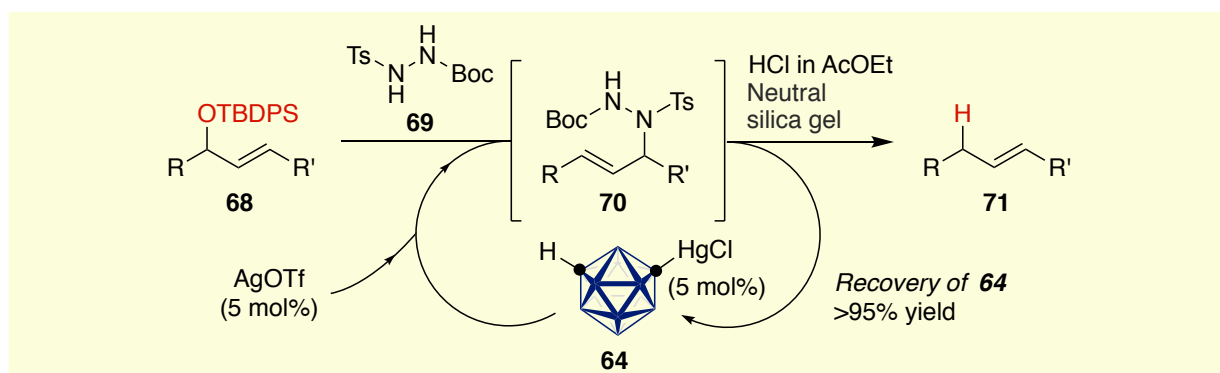
著者はカルバボラニル水銀塩 **64** を利用した不均一系反応剤の開発を前提に、まず **64** の物理化学的かつ生物学的解析に取り組んだ。その成果として、他の水銀塩よりも耐酸性に優れ、マウスに対する毒性が低いことを見出した。そして、**64** を不溶性ポリマーのポリシロキサンに担持した **66** を創製した (Scheme 9).²⁴⁾ **66** は、検出限界にせまる水銀回収率を示すと共に、既知の水銀トリフラート系触媒反応の代替試薬として応用できる。このポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラートの開発と反応性に関しては第二章で詳述する。

Scheme 9 ポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラートの開発 (第二章)



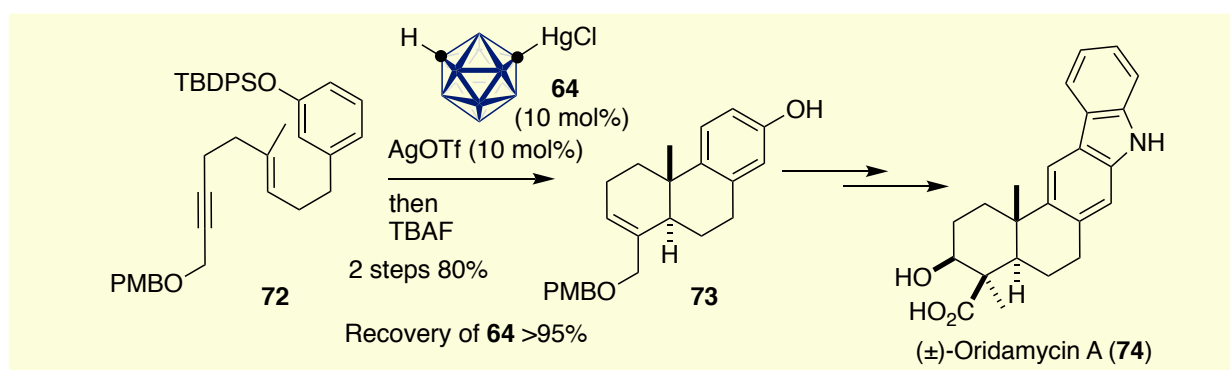
また、水銀触媒反応の開発の一環として、**64** と銀トリフラートを触媒としたアリルシロキサン **68** とヒドラジド求核剤 **69** との炭素-窒素結合形成反応を開発した。²⁵⁾ 生成物 **70** は Myers 型の脱窒素化反応に付すことで、**68** からのワンポット反応としてアルケン **71** が生成することを確認した (Scheme 10)。また、本反応の開発の過程で、**64** が回収可能な反応剤であることも見出すことができた。この成果は第三章で詳述する。

Scheme 10 Myers 型還元的脱酸素化反応の開発 (第三章)



また、合成研究への応用として、**64** を抗水カビ活性を示す Oridamycin A (**74**) の全合成に利用した。本研究では、**74** の構造活性相関研究を見据えた汎用性の高い合成ルートの確立を目指した。その成果として、**64** と銀トリフレートを用いたタンデム環化反応を鍵段階する Oridamycin A と C₃-epi-Oridamycin A の全合成を達成することができた (Scheme 11)。これらの成果に関しては、本論第四章で述べる。

Scheme 11 (±)-Oridamycin A の全合成と類似体合成および活性評価 (第四章)



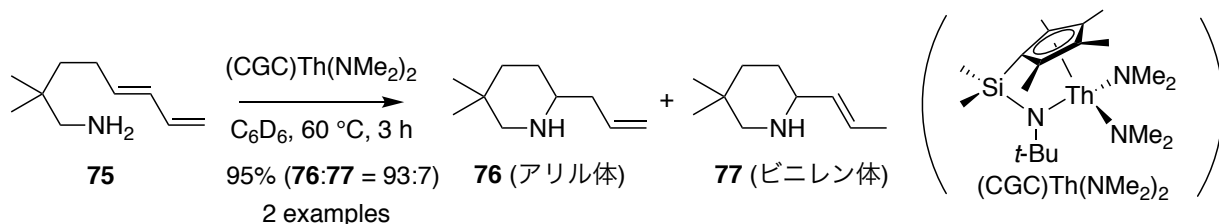
第一章 カルバボラニル塩化水銀の創製と応用

第一節 序説

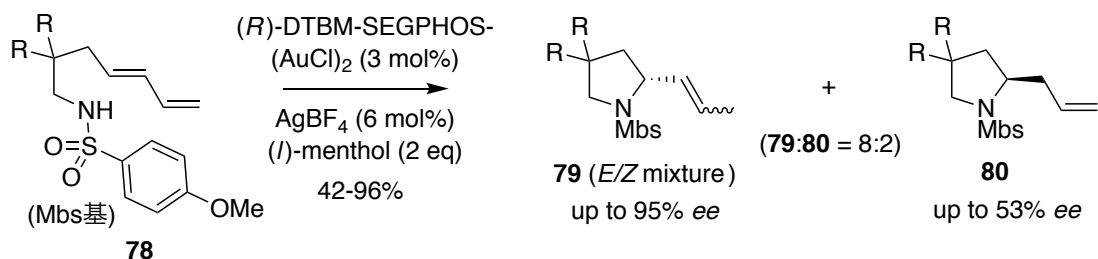
2007年, Marks らによって, 共役 1,3-ジエン化合物を反応基質とした触媒環化反応が報告された (Scheme 12).²⁶⁾ 1,3-ジエン **75** に独自開発した (CGC)Th(NMe₂)₂ 触媒を添加することで, 選択的にアリル型環化体 **76** が生成する反応である. 当時, 本反応は精密合成への応用を見据えた先導的な試みとして注目されたが, 汎用性が乏しいことやトリウムが放射性金属であることから, 未だ合成研究には利用されていない. その後, 2011年には, Toste らのグループが, 不斉金二核錯体を用いた初の不斉 1,3-ジエン環化反応を報告した.²⁷⁾ 本反応は高い光学純度で環化体 **79** が生成する一方で, 二重結合の位置選択性に課題を残した反応である. また, Toste らと同時期に Nájera らのグループも種々の金属塩 [(Ph₃P)AuOTf, FeCl₃, InBr₃ など] を用いた 1,3-ジエン環化反応を報告している.²⁰⁾ しかし, 二重結合の位置選択性の問題については同様に解決できていない. 二重結合の位置異性体が混在する理由として, これらは π -アリル錯体もしくはアリルカチオン様中間体を經由して反応が進行するため, それらの安定性に生成比が依存するためだと推測される.²⁸⁾

Scheme 12 近年, 報告された 1,3-ジエン環化反応

Marks, T. J. *et al* (2007)

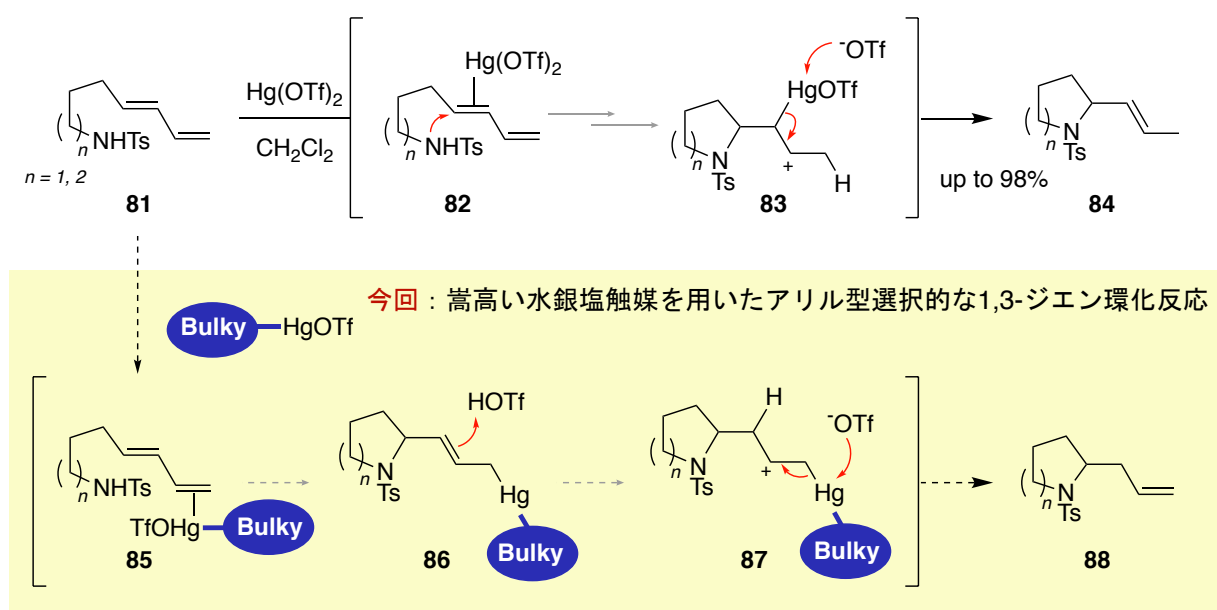


Toste, F. D. *et al* (2011)



一方、Toste らと同時期に、当研究室の山本らは 1,3-ジエン **81** に $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒を添加すると単一のビニレン型環化体 **84** が生成することを報告した (Scheme 13).¹⁹⁾ 本反応は、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ が電子豊富な内部の二重結合を優先的に活性化することで **84** が単一化合物として生成したと考察している。Scheme 13 の推定反応メカニズムは、水銀の β カチオン安定化効果により、2 級カチオン中間体が発生することを前提に示したものである。²⁹⁾

Scheme 13 水銀塩触媒による 1,3-ジエン環化反応

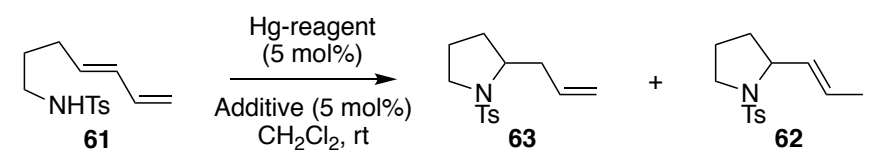


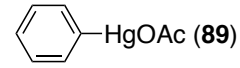
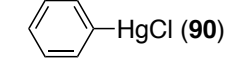
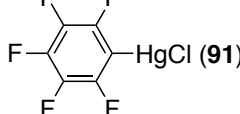
著者は、本反応機構を考察するなかで、適切な水銀反応剤をデザインすれば、アリル型選択的な環化反応を新たに開発できると着想した。つまり、嵩高い水銀塩によって速度論的に優位な末端二重結合を選択的に活性化することができれば、**86** や **87** を経由して、アリル型環化体 **88** が主生成物になると考えた。この作業仮説のもと、著者は嵩高い水銀試薬を用いた 1,3-ジエン環化反応の開発を試みた。

第二節 カルバボランニル塩化水銀の創製

まず、嵩高い水銀塩のモデルとして、フェニル水銀塩を触媒とした反応を検討した (Table 1). 当研究室で確立されたフェニル水銀塩の活性化条件 (塩メタセシス反応)³⁰⁾ を参考に、反応を確認した. 酢酸フェニル水銀 (**89**)/HOTf や塩化フェニル水銀 (**90**)/AgOTf の組合せを用いた反応では、環化基質 **61** から目的としたアリル型環化体 **63** の生成が確認できるものの、ほぼ 1:1 の比率でビニレン型環化体 **62** が生成した (Entries 1, 2). そこで、より嵩高い反応剤として塩化ペンタフルオロフェニル水銀 (**91**) を用いた反応を検討した (Entry 3). しかし、反応温度や溶媒効果による検討を含め、選択性に大きな有意差を見出すことはできなかった.

Table 1 フェニル水銀系反応剤を利用した反応条件の検討



Entry	Hg-reagent	Additive	Time	Yield ^a (63 : 62) ^b
1		HOTf	72 h	97% (49 : 51)
2		AgOTf	72 h	96% (48 : 52)
3		AgOTf	72 h	95% (54 : 46)

^a Combined yield of isolated **63** and **62**.

^b Determined by ¹H NMR spectroscopy and HPLC analysis.

その後、嵩高い置換基として機能する分子を探索するなかで、カルバボランの利用に至った. カルバボランは、3 中心 2 電子結合を含む二十面体ホウ素クラスターで、三次元的に π 電子が非局在化した安定な超芳香族性化合物である.³¹⁾ 一般的に、嵩高い置換基と知られるアダマンタンよりもファンデルワールス半径が大きいことが知られている (Fig. 5). また、電子欠損型クラスターであるため、炭素上の水素は酸性度が高く、ア

ルキルリチウムなどの塩基処理によって容易にカルバニオン化(アニオン化)できる.³²⁾

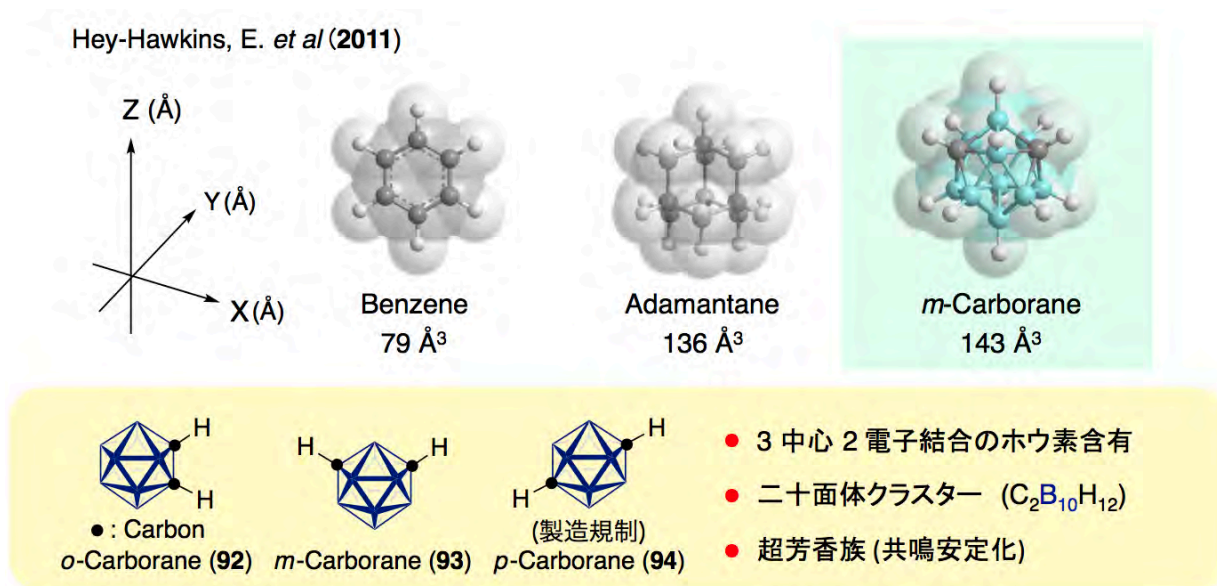


Fig. 5 カルバボラン化合物の分子サイズと物理的性質

当時、国内では *p*-カルボラン(94)の製造が制限されていたことから、入手可能な *o*-カルボラン(92)と *m*-カルボラン(93)を用いたカルバボラニル塩化水銀 95 と 64 をデザインした(Fig. 6).

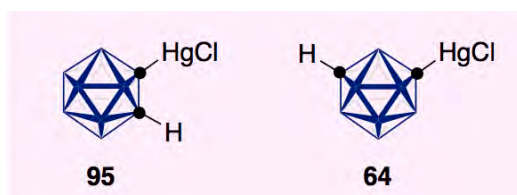
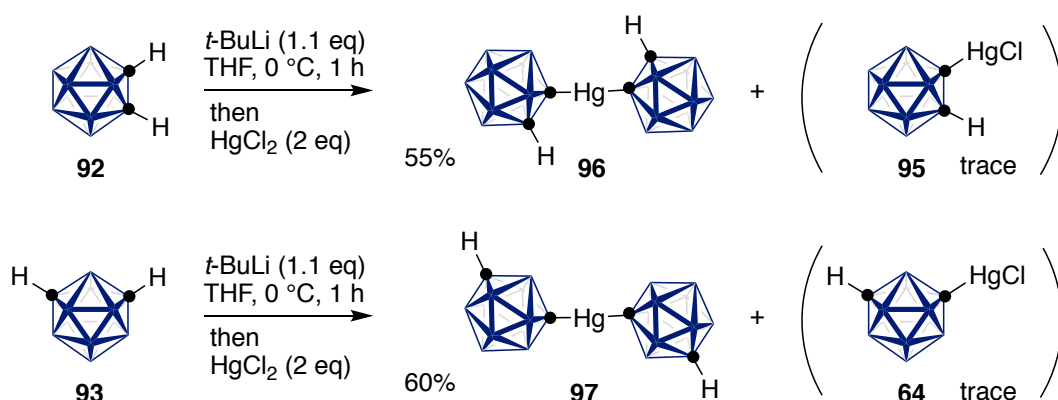


Fig. 6 新たにデザインしたカルバボラン水銀塩

まず、92 や 93 に *t*-ブチルリチウム [*t*-BuLi] を添加してアニオン化したのち、塩化水銀で処理することで 95 や 64 の調製を試みた(Scheme 14). しかし、目的の 95 や 64 は得られず、2つのカルバボランが置換された 96 や 97 が主生成物となった. 生成した 96 や 97 から 95 や 64 の調製を試みたが、効果的な方法を見出すことはできなかった. そこで、塩化水銀を用いた調製を断念し、フェニル水銀塩を利用した合成を計画した.

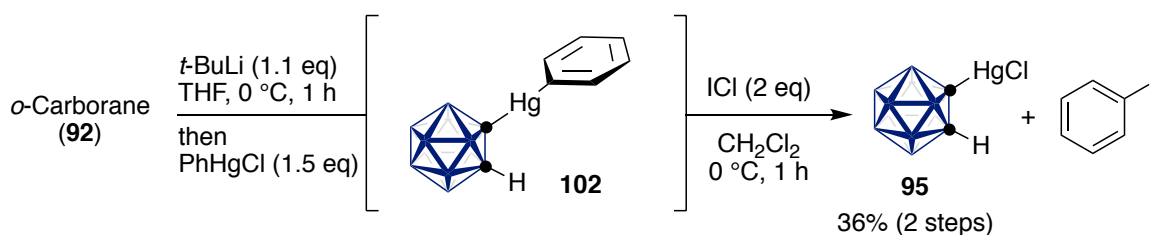
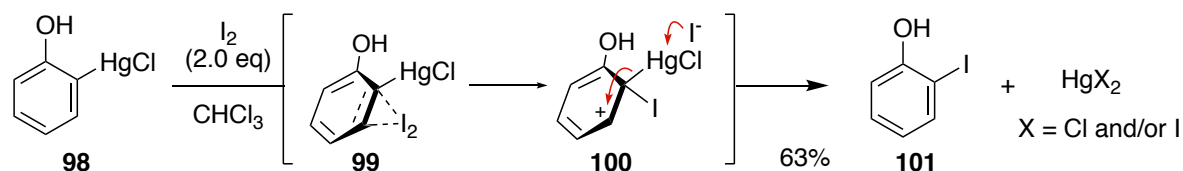
Scheme 14 塩化水銀を用いたカルバボラン水銀塩の調製



古くから、フェニル水銀化合物にヨウ素を添加すると脱水銀化反応が進行することが知られている。例えば、1925年、Whitmoreらは、クロロホルム中、*o*-ヒドロキシフェニル塩化水銀(**98**)にヨウ素を添加すると*o*-ヨードフェノール(**101**)が生成したと報告している(Scheme 15).³³⁾ この知見を踏まえて、まず *o*-, *m*-カルボランとフェニル塩化水銀から **102** や **103** を合成し、そのフェニル基を開裂することで **95** や **64** の調製を目指した。その成果として、ジクロロメタン中、0 °C、2当量の塩化ヨウ素を **102** や **103** に添加すると、ヨードベンゼンの生成と共に、目的の **95** や **64** が効率的に生成することを見出した。得られた **95** や **64** は、結晶性が高く、幸運にも X 線結晶構造解析によって分子構造を決定することができた(Fig. 7)。

Scheme 15 フェニル水銀塩を用いた改良法

Whitmore, F. C. and Hanson, E. R. (1925)



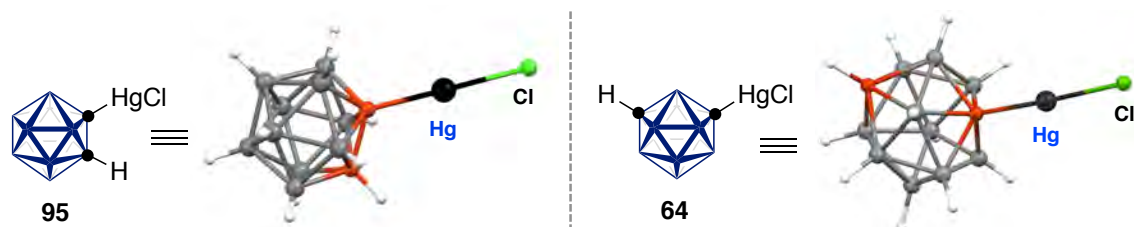
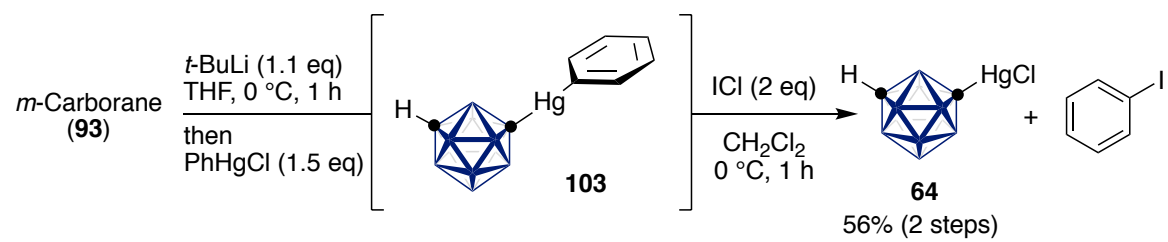


Fig. 7 95 および 64 のX線結晶構造解析

第三節 カルバボラニル水銀触媒を用いた アリル選択的な 1,3-ジエン環化反応の開発

第二節で述べたように、カルバボニル水銀塩 **95**, **64** を調製できたことから、1,3-ジエン **61** を基質として反応性を比較した (Table 2). まず, Entry 1 に示すように, **95** のみを用いて反応を行った. しかし, 24 時間の反応においても環化反応は進行せず, 原料の **61** を回収する結果となった. そこで, **95** に AgOTf を活性化剤として添加して反応を再検討した (Entry 2). 本条件においては, 反応性が一変し, 40 分の反応時間で環化体 **63** と **62** が 97:3 の比で生成した. *m*-カルボラン由来の **64** と AgOTf を用いた反応では, ほぼ完全な選択性で **63** が生成した (Entry 3). また, **64** と AgOTf の組み合わせを用いれば, 4 mol% の触媒量でも定量的かつ選択的に **63** が生成することがわかった.

Table 2 カルバボラニル水銀塩での条件検討

Reaction scheme: **61** (allylamine derivative) reacts with Hg-reagent and Additive in CH₂Cl₂ at rt to yield **63** and **62**.

Entry	Hg-reagent (mol%)	Additive (mol%)	Time	Yield ^a (63 : 62)
1	 95 (5 mol%)	-	24 h	0% (>99%) ^b
2	 95 (5 mol%)	AgOTf (5)	40 min	94% (97 : 3) ^c
3	 64 (5 mol%)	AgOTf (5)	40 min	>99% (>99 : -) ^d
4	64 (4 mol%)	AgOTf (4)	70 min	>99% (>99 : -) ^d
5	64 (3 mol%)	AgOTf (3)	5.5 h	98% (>99 : -) ^d
6	-	AgOTf (5)	24 h	0% (95%) ^b

^a Combined yield of isolated **63** and **62**. ^b Recovery yield of **61**.

^c Determined by ¹H NMR spectroscopy. ^d Determined by HPLC analysis.

Entry 1, 2 及び 6 の結果から, カルバボラニル塩化水銀 **95** や **64** は AgOTf との塩メタセシス反応によって, カルバボラニル水銀トリフレートへと変換されることで触媒能を発

揮すると示唆される (Fig. 8). また, 選択性の発現は, **104** が嵩高い水銀触媒として機能することで, 速度論的に優位な **61** 由来の末端二重結合を選択的に活性化したためだと考察している.

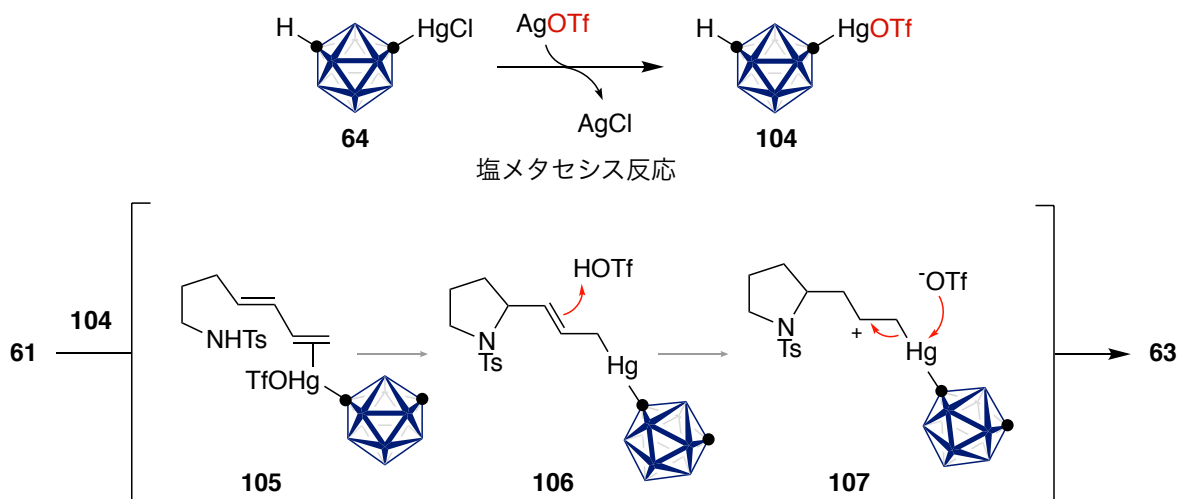
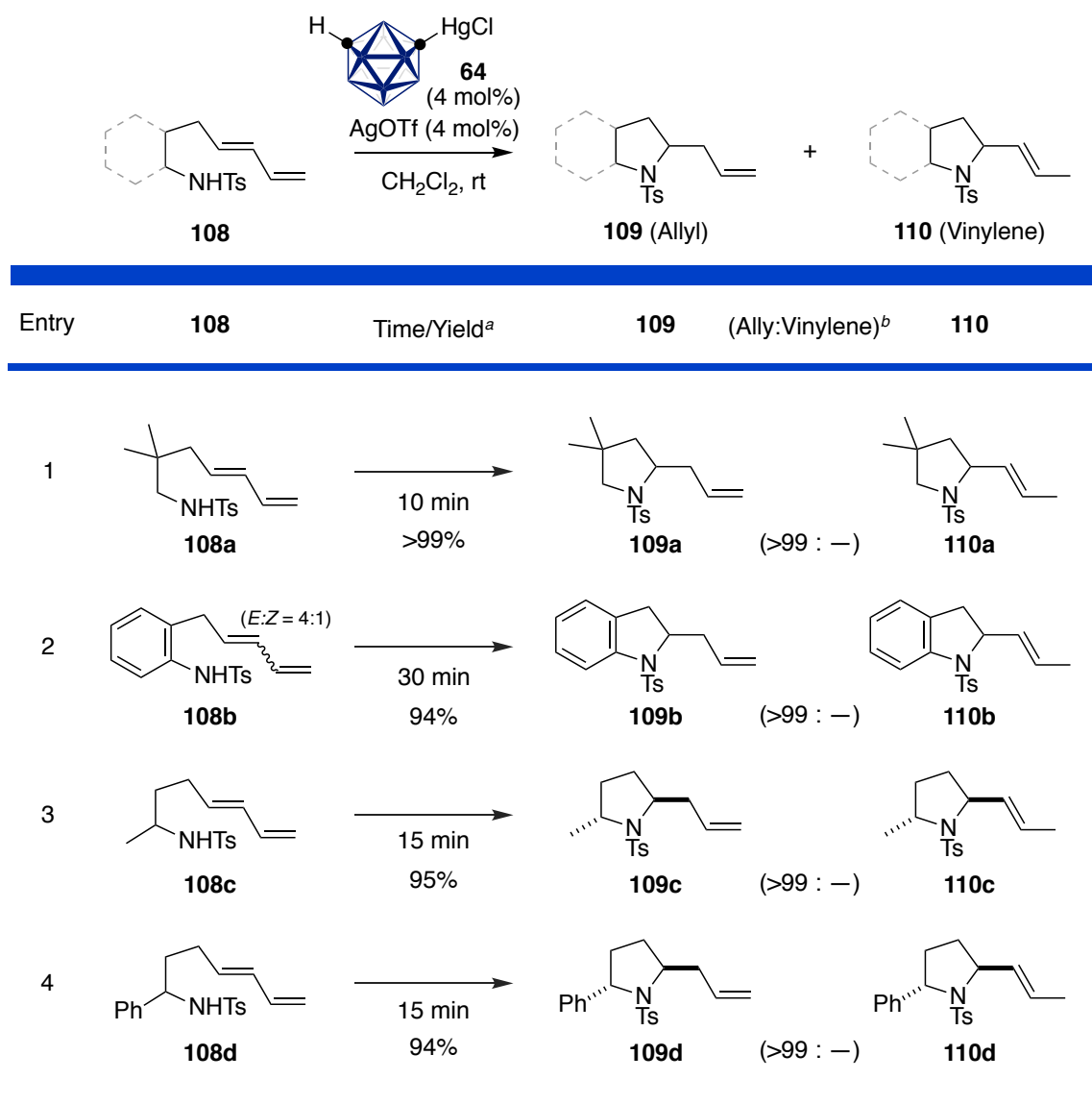


Fig. 8 触媒活性種と反応の推定機構

次に, 基質一般性について確認した. まず五環性化合物の環化反応を検討した (Table 3). ジメチル基を有するトシルアミド **108a** の反応では, 二重結合の完全な位置選択性をもって **109a** が定量的に生成した (Entry 1). 1,3-共役ジエンの幾何異性体 ($E:Z = 4:1$) を含む **108b** からも, 高収率に単一の **109b** が生成した (Entry 2). 7位にメチル基やフェニル基を有する **108c** や **108d** からは, 二重結合の位置選択性と共にトランス選択的な環化反応が進行した (Entries 3, 4). このトランス選択的な環化反応については, Fig. 9 に推定反応機構を示した. 7位の置換基が熱力学的に安定なエカトリアル配座をとった **112** から 5-endo-trig 型の環化反応が進行したためだと考えている.

Table 3 基質一般性の検討 (C-N 結合・五員環化合物)



^a Isolated yield of **109d**. ^b Determined by NOE assignment.

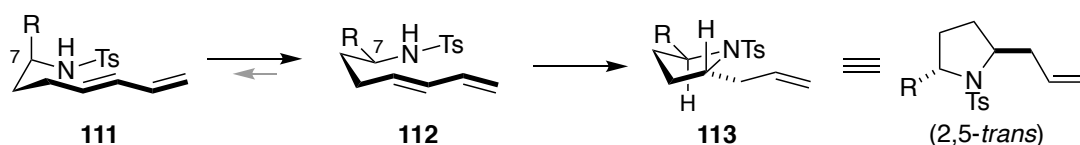


Fig. 9 立体選択性の考察

次に、六環性化合物の反応性を確認した (Table 4). 単純な **114a** からの反応では、わずかにビニレン型環化体 **116a** が生成することがわかった (Entry 1). そこで、トシル基をより嵩高い2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル基 (Mts 基) に変更した **114b** を用いた (Entry 2). 本反応については、反応性が低下することなく、Entry 1 と同様の1時間の

反応で、目的の **115b** が選択的に生成した. その他の Mts 基を有する **114c** や **114d** から
も、単一のアリル型環化体 **115c**, **115d** が得られた (Entries 3, 4).

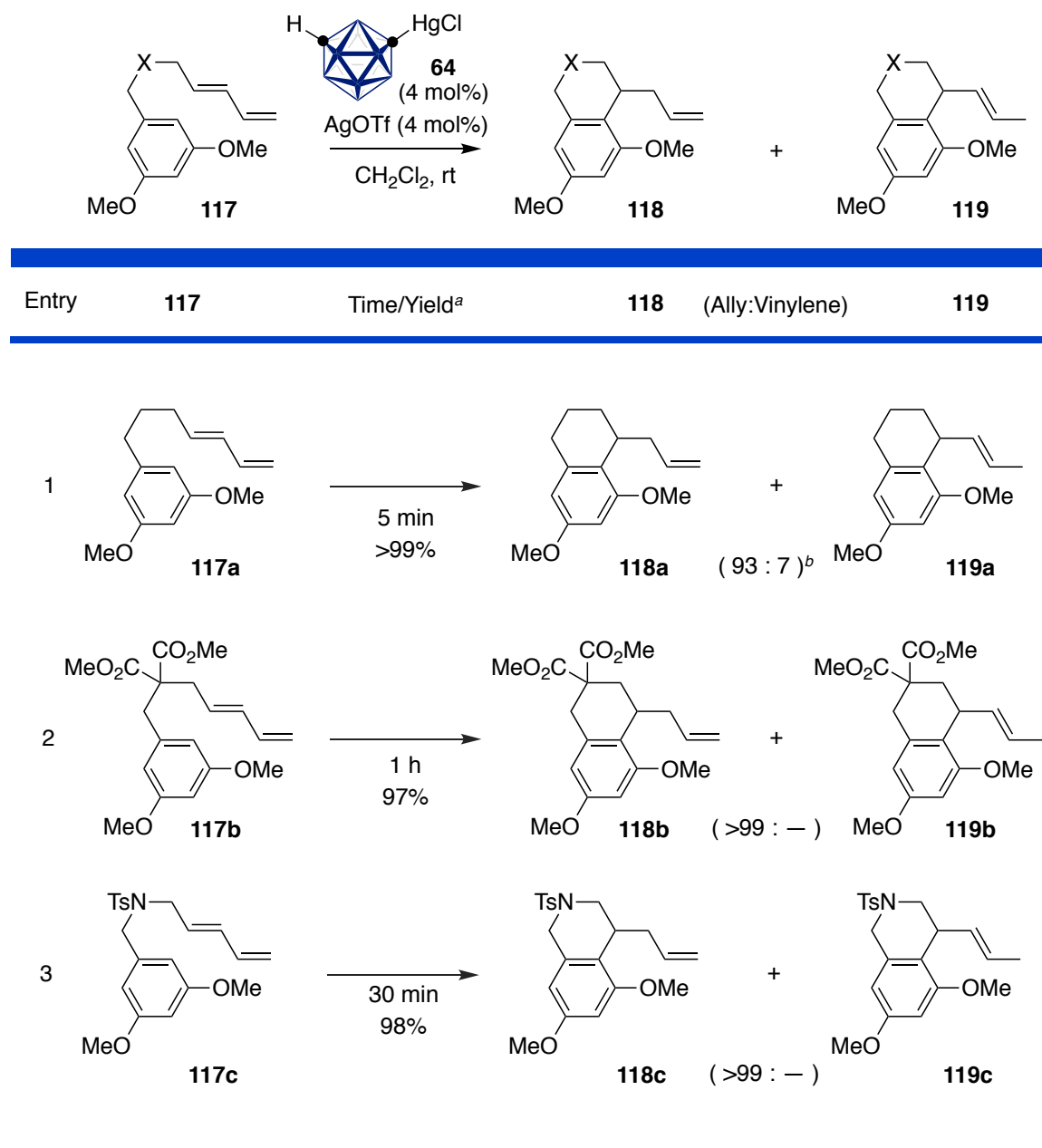
Table 4 基質一般性の検討 (C-N 結合・六員環化合物)

Entry	114	Time/Yield ^a	115 (Allyl)	116 (Vinylene)
1		1 h >99%	115a	116a (91 : 9) ^b
2		1 h 98%	115b	116b (>99 : -)
3		5 min >99%	115c	116c (>99 : -)
4		1 h 97%	115d	116d (>99 : -)

^a Combined yield of isolated **115** and **116**. ^b Determined by ¹H NMR spectroscopy.

次いで、アリール・ジエンを基質とした炭素-炭素結合形成型の環化反応を試みた (Table 5). Entry 1 に示すようにジメトキシアリールを有する **117a** からは、わずかにビニレン型環化体 **119a** の生成が確認されたものの、**117b** や **117c** からは単一のアリル型環化体 **118** が得られることがわかった (Entries 2, 3).

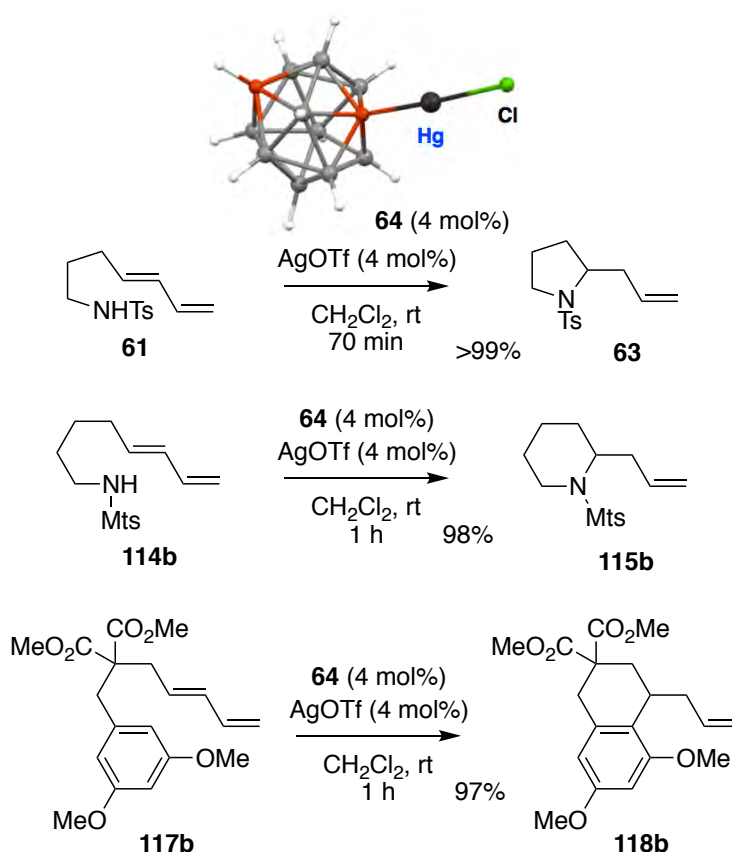
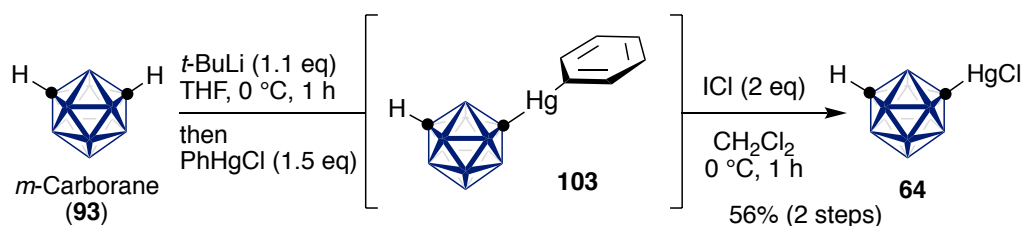
Table 5 基質一般性の検討 (C-C 結合・アリール・1,3-共役ジエン化合物)



^a Combined yield of isolated **118** and **119**. ^b Determined by ¹H NMR spectroscopy.

第四節 小括

本章では、アリル型選択的な共役 1,3-ジエン環化反応の開発に取り組んだ。その過程で、新規水銀塩試薬であるカルボラニル塩化水銀を創製し、本剤と AgOTf を用いた触媒条件を確立した。本反応条件は 1,3-共役ジエンを基質とした炭素-窒素結合形成反応や炭素-炭素結合形成反応に利用可能で、アリル型選択的な環化反応として精密合成への応用が期待される。



A Carbaboranylmercuric Salt Catalyzed Reaction; Highly Regioselective Cycloisomerization of 1,3-Dienes
Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Shiomi, S.; **Yamasaki, N.**; Imagawa, H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2266–2269.

第二章 ポリシロキサン架橋型カルバボラニル 水銀トリフラートの開発

第一節 序説

日本国での水銀化合物の年間需要量^a

約 8 t (世界 1900 t)

金属・無機水銀の輸出入禁止^b → 水銀資源の国内循環が必須

・ 白金族元素や貴金属の国内年間需要量^c

* Os, Ir, Ru ... 12 t (合算) * Pt ... 31 t

* Pd ... 64 t * Au ... 297 t (産業用 72 t)

^a 出典: 我が国の水銀マテリアルフロー (2013) ^b 出典: 水俣条約 (2017) ^c 出典: 鉱物資源マテリアルフロー (2016)

日本における水銀の年間需要量は約 8 t にのぼり、未だ国内産業には欠かせない金属である。³⁴⁾ しかし、平成 28 年、国連条約として水俣条約が締結したことから、今後、金属水銀および無機水銀の輸出入が原則禁止となる。²²⁾ したがって、既存の水銀製品や水銀を利用した産業プロセスにおいては、水銀に変わる代替法の開発や水銀を効率的に循環するためのシステムの構築が急務の課題になっている。

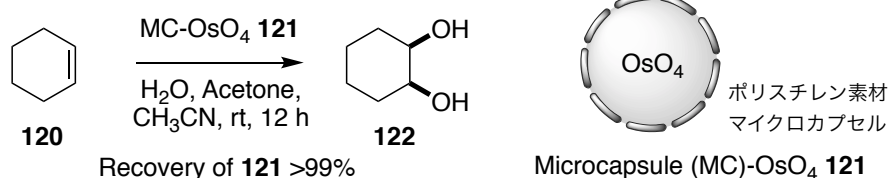
一方で、白金族 (Os, Ru, Rh, Pd, Pt, Ir) や金などの希少性の高い金属は、化学反応における触媒能が高いことから、基礎研究からプロセスまで幅広く利用されている。³⁵⁾ しかし、これらの金属は高価であり、オスミニウムに関しては有毒性も報告されているため、これまで回収や再利用に関わる金属循環システムの開発が積極的に展開されてきた。有機化学の分野においては、特に日本人研究者が、回収・再利用可能な不均一系反応剤を開発することで、この分野を牽引している。例えば、東京大学の小林らは、有毒で揮発性の高い回収困難な四酸化オスミニウム [OsO₄] をポリスチレン素材のマイクロカプセルに封入した **Mc-OsO₄ (121)** の開発に成功している (Scheme 16)。³⁶⁾ **121** は四酸化オスミニウムが触媒するアルケンのジオール化反応に活発に利用され、現在では市販されている。また、大阪大学の金田らは、生体硬組織の主成分であるヒドロキシアパタイト (HAP) が金属イオン交換能を有していることに着目し、3 価ルテニウムを担持した

Ru-HAP (**124**)を開発した.³⁷⁾ 現在, **124** はアルコールを空気酸化できるクリーンな不均一系触媒として期待されている. その後も, HAP 担持型金属触媒の進歩はめざましく, パラジウムや鉄, ニッケル, Pt-Mo 合金などの担持にも成功している.³⁸⁾

Scheme 16 市販化された不均一系触媒と反応例

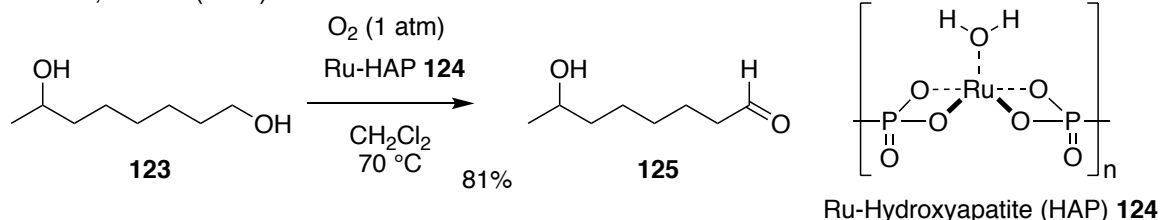
Os

Kobayashi, S. *et al* (1998)



Ru

Kaneda, K. *et al* (2000)

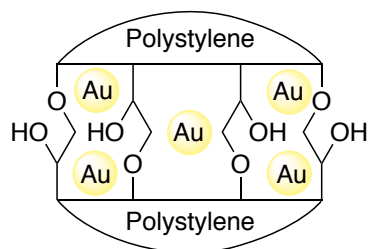


Au, Pt

Kobayashi, S. *et al* (2007): PI-Au **126**

Kobayashi, S. *et al* (2008): PI-Pt **127**

Kaneda, K. *et al* (2015): Pt-Mo/HAP **128**



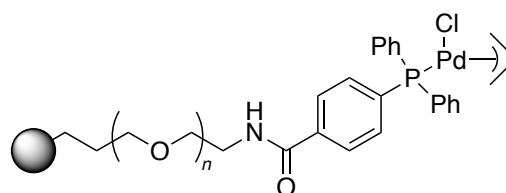
Polymer-Incarcerated (PI)-Au **126**

Pd

Uozumi, Y. *et al* (1999): Pd-PEP **129**

Kobayashi, S. *et al* (2003): PI-Pd **130**

Kaneda, M. *et al* (2005): Pd-HAP **131**



PEG-PS resin-supported Palladium-Phosphine Complex (Pd-PEP **129**)

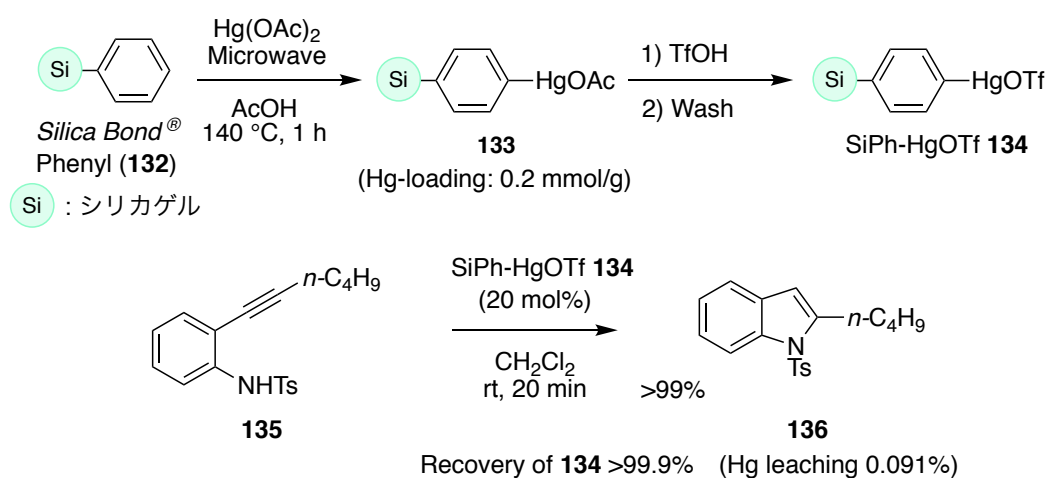
その他, Scheme 16 の図中に示すように, 東京大学の小林らによる高分子カルセランド (Polymer-Incarcerated) 型白金触媒 [PI-Au]³⁹⁾ (**126**) や, 分子科学研究所の魚住らによってポリエチレングリコール-ポリスチレンのグラフト共重合体レジンビーズ (PEP) 担持型パラジウムホスフィン錯体 [Pd-PEP]⁴⁰⁾ (**129**) などが開発されている.

一方, 水銀に関しては, 当研究室の山本・佐々木らによって市販の Slica Bond Pheny[®] (**132**) を原料にシリカゲル担持型フェニル水銀トリフラート [SiPh-HgOTf] (**134**) が開発されている (Scheme 17).^{30b)} **134** は, 水銀が炭素と安定な $sp^3\sigma$ 結合を形成する性質に着目

した回収・再利用可能な水銀初の不均一系触媒であり、水銀独自のグリーンケミストリーを先導する画期的な反応剤である。しかし、一部の反応基質では、0.1~0.2%程度の水銀の漏れがあることが確認されている。⁴¹⁾ 漏れ出した水銀の絶対量が極少量であったことから、どのような形で水銀塩が流出しているのかは特定できていなかったが、その原因を明らかにすることができれば、より安定性と耐久性に優れた不均一系水銀反応剤が開発できるのではないかと考えた。

Scheme 17 シラフェニル水銀トリフラートの調製と反応例

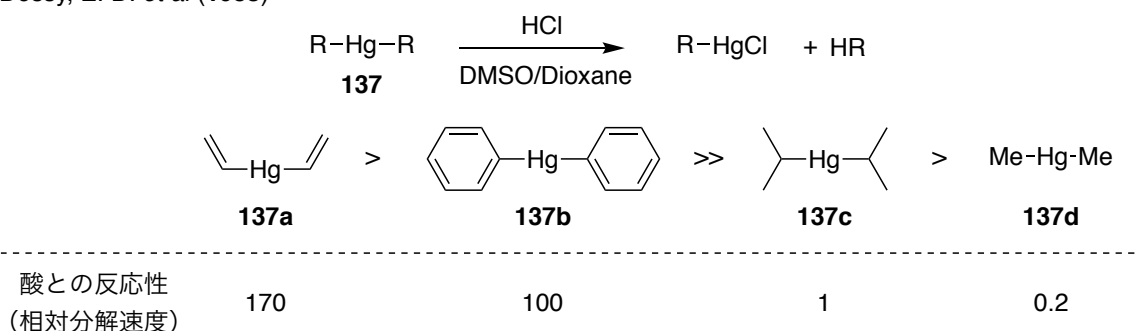
佐々木 郁雄 博士論文 (2012)



この考えのもと、**134** の鍵構造となるフェニル水銀化合物の反応に関する文献調査を行った。そして、その調査の中で興味深い報告を見つけた。⁴²⁾ 1958年、Dessyらはジアルキル水銀やジフェニル水銀などの安定性を確認する目的で、塩化水素を用いた **137a-d** の分解実験を行っている (Scheme 18)。

Scheme 18 水銀化合物と塩化水素との反応性

Dessy, E. D. *et al* (1958)



そして、ジフェニル水銀 **137b** はジイソプロピル水銀 **137c** よりも酸によって 100 倍も分解されやすいことを報告している. この知見をもとに, 著者は SiPh-HgOTf からの水銀の漏れについて 1 つの仮説を立てた (Fig. 10). 例えば, **138** から環化反応が進行した場合, 通常は系中に発生した HOTf によって **139_A** の二重結合がプロトン化されて, イミニウムイオン **140_A** を経て **136** の生成と同時に SiPh-HgOTf が再生される (*Pass A*). しかし, *Pass B* に示すように, 水銀とポリマーを架橋したフェニル基が, 万が一にも HOTf によってプロトン化された場合は, **140_B** から **141** を経て, 系中に水銀塩が漏れ出す可能性が高い.

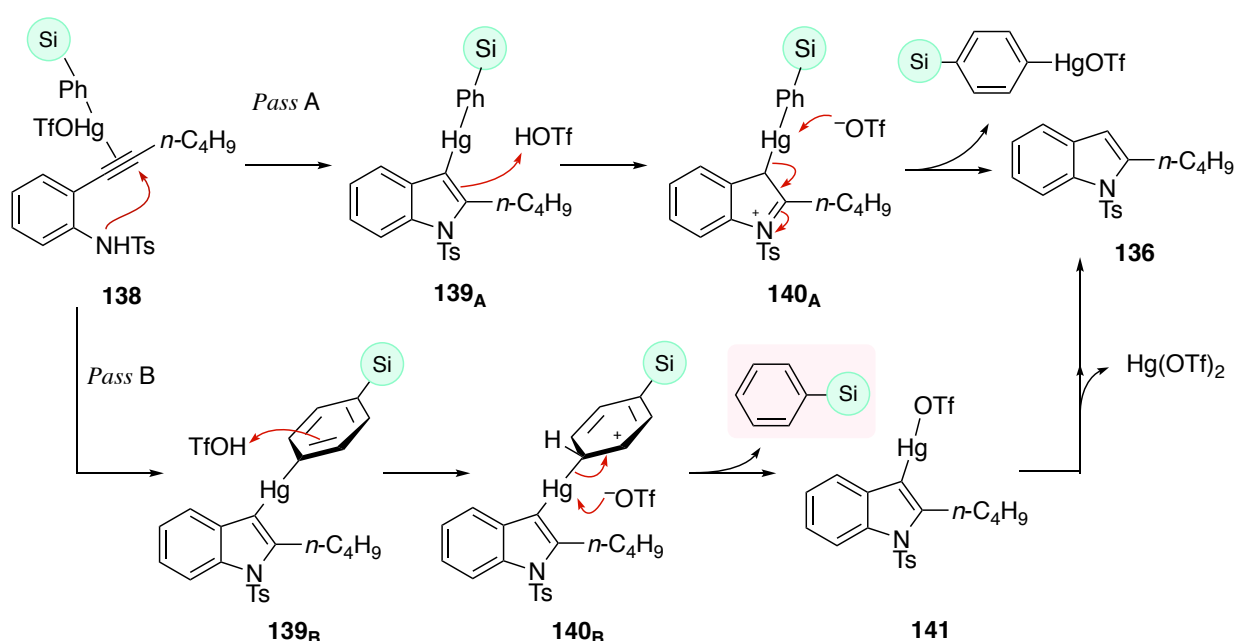


Fig. 10 水銀漏出の仮説

水銀の漏れの原因について, この仮説に行き着いた時, 著者は第一章で開発したカルバボラン水銀塩の安定性に強い興味を抱いた. 第一章 15~16 ページに示したカルバボラン水銀塩の調製では, カルバボランフェニル水銀 **102** や **103** からフェニル基を開裂して **95** や **64** を調製した. 本工程では, カルバボランと水銀が開裂した化合物は全く確認されていない. したがって, カルバボランで水銀を架橋した不均一系試薬を調製できれば, **134** よりも水銀の漏れの少ない触媒として機能する可能性が高い.

第二節 カルバボラニル塩化水銀の物性研究

そこで、まずカルバボラニル水銀塩の耐酸性能を改めて再検証した。フェニル塩化水銀(**90**)とカルバボラニル塩化水銀 **64** をそれぞれジクロロメタンに溶解し、化学量論量の HOTf を添加することで分解速度を比較した。飽和食塩水を用いて反応残渣を処理することで、残渣中に含まれる **90** と **64** をそれぞれ $^1\text{H-NMR}$ にて定量した (Fig. 11)。興味深いことに、フェニル塩化水銀は HOTf の添加と同時に分解が始まり、120 時間後には完全に分解された。一方で、**64** は優れた耐酸性を示し、長時間 (120 時間) の HOTf 暴露においても、安定に存在することがわかった。

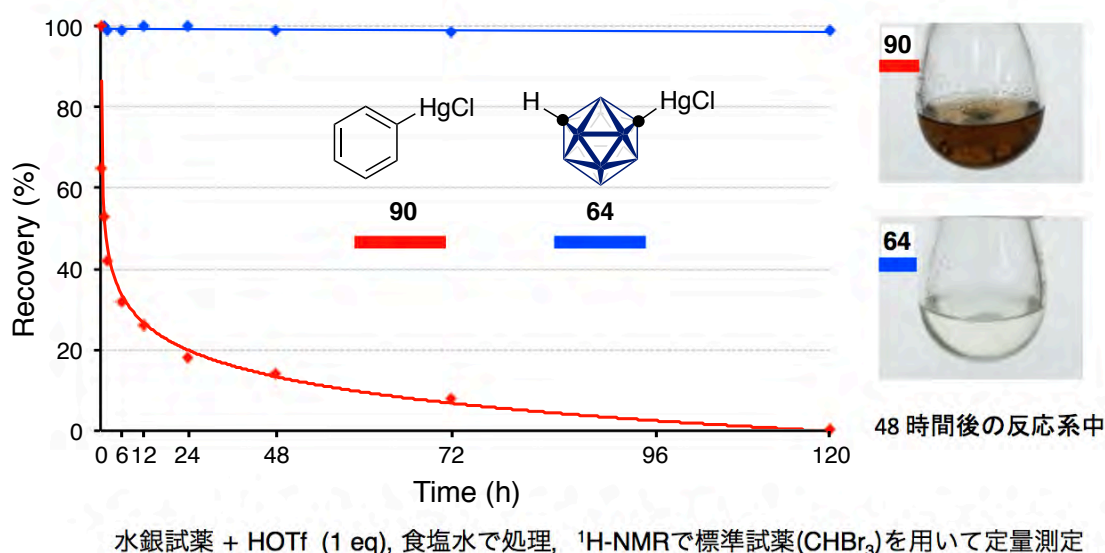


Fig. 11 HOTf を添加した **64** と **90** の分解速度実験

フェニル塩化水銀の酸分解物を同定するため、薬学教育センター宮高先生のご協力のもと、HPLC-ICP-MS を測定した。その結果、**90** の反応残渣からは、標品の HgCl_2 や $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ と同一のピークパターンが検出された (Fig. 12)。つまり、**90** は予想通り HOTf によって Ph-Hg 結合が開裂し、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ や HgCl_2 などの二価水銀塩に分解されたと推測される。

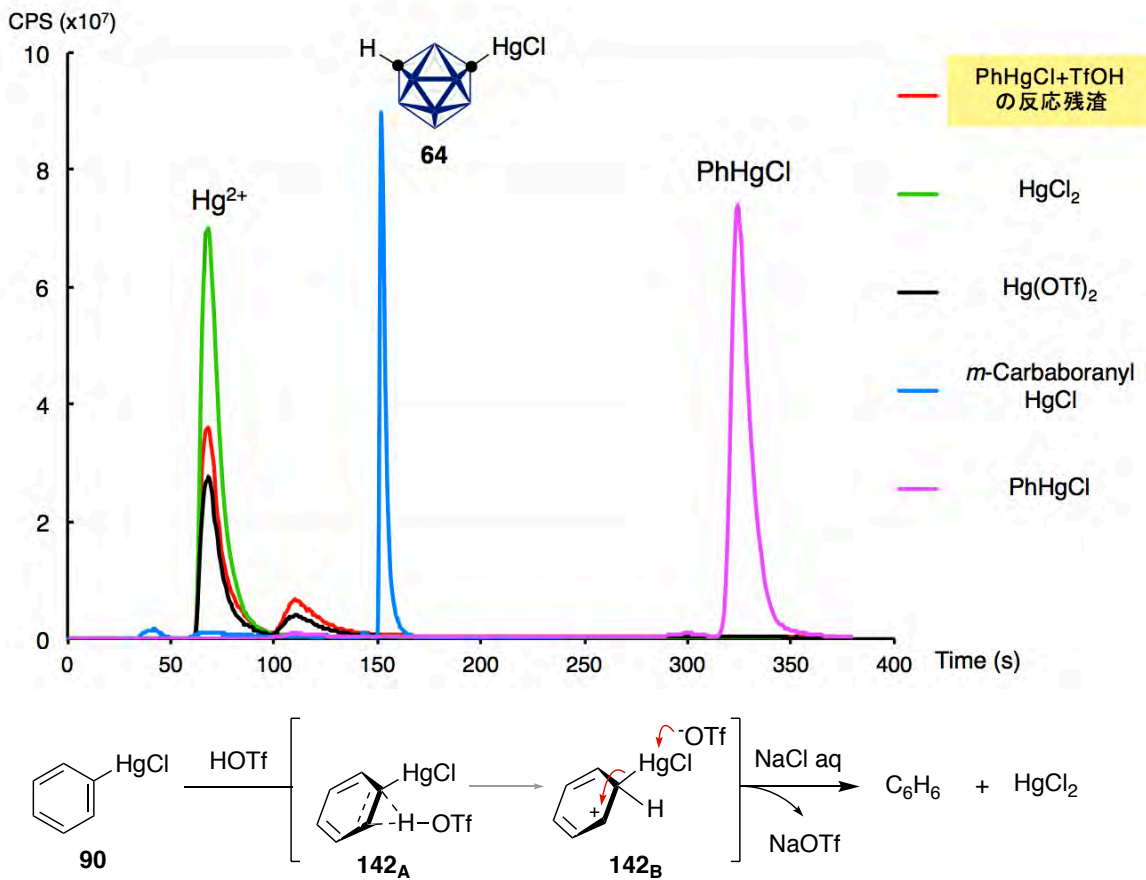


Fig. 12 種々の水銀塩試薬と 93 の反応残渣との HPLC-ICP-MS 解析

一方、64 については公衆衛生学教室の川上先生にご協力いただき、マウスに対する急性毒性を確認していただいた。その結果、64 の物理的な投与限界である 300 mg/kg の経口投与においても、半数のマウスは致死に至らないことがわかった (Table 6)。

Table 6 カルバボラニル塩化水銀をマウスに投与した急性毒性実験

公衆衛生学教室 川上 隆茂 先生との共同研究

a) 投与量に対するマウスの生存数

経口投与 (n = 5)

	Day 0	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10	Day 12	Day 14
Vehicle	5	5	5	5	5	5	5	5
50 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5
100 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5
150 mg/kg	5	5	4	4	4	4	4	4
300 mg/kg	5	5	3	3	3	3	3	3

そのため、**64** の LD₅₀ は暫定的に 300 mg/kg 以上と表記しているが、既知の水銀塩と比較しても、**64** は極めて低毒性な化合物である (Fig. 13).⁴³⁾ また、**64** にはメチル水銀のような神経毒性は全く観察されない。⁴⁴⁾

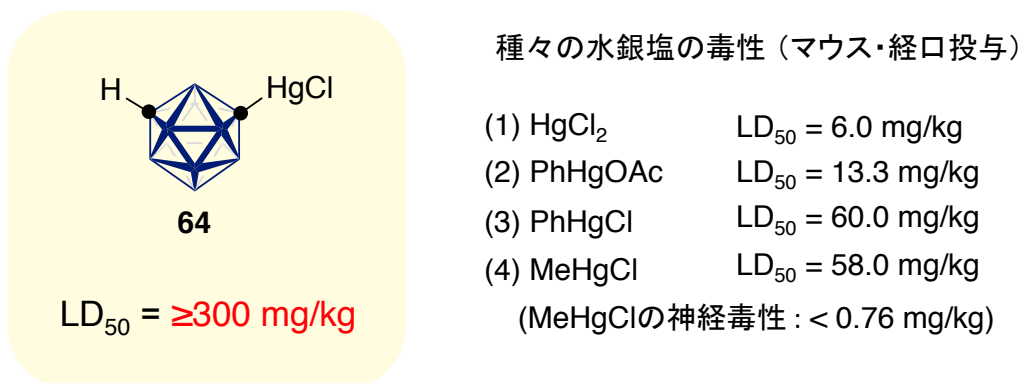


Fig. 13 種々の水銀塩における毒性の比較

上述した結果から、カルバボランは不均一系ポリマーと水銀を連結するうえで安全性と耐久性を兼ね備えた分子であると判断し、**64** を基盤とした不均一系反応剤の開発に着手した (Fig. 14).

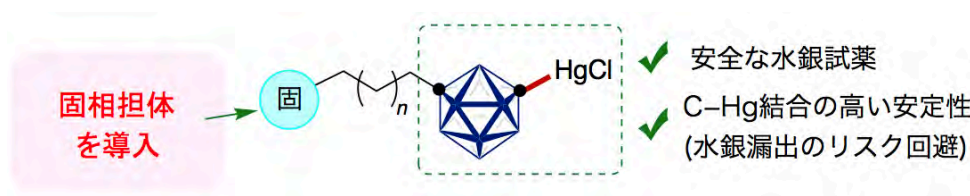


Fig. 14 新たな不均一系水銀反応剤の検討

第三節 ポリシロキサン架橋型カルバボランニル水銀トリフラートの開発

一般的に、カルバボランは、Fig. 15 に示すように、2 当量の塩基を用いてジアニオン化したのち、異なるアルキル側鎖を段階的に導入することが可能である。³²⁾ この反応性を利用することで不均一系試薬の調製を試みた。

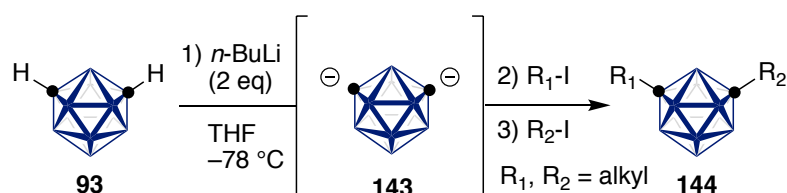


Fig. 15 カルバボランへのリンカー導入法

具体的な方法は Scheme 19 に示した。93 を 2 当量の *t*-BuLi を用いてジアニオン化したのち、リンカーとなるトリメトキシシリルヨードプロパンと HgCl₂ をそれぞれ添加して、まず 145 を調製した。HgCl₂ の添加は、5 mM の高希釈条件で行うことで、15 ページの Scheme 14 に示したジカルバボラン 96, 97 に相当する二量化体の生成を最小限に留めることに努めた。145 は、わずかなプロトン酸存在下においても容易に重合することから、単離することなく酸を用いて重合し 146 へと導いた。その後、AgOTf を用いて活性化し、過剰量の AgOTf をトルエン洗浄することで、トリフラート体 147 とした。

Scheme 19 不均一系水銀塩の調製

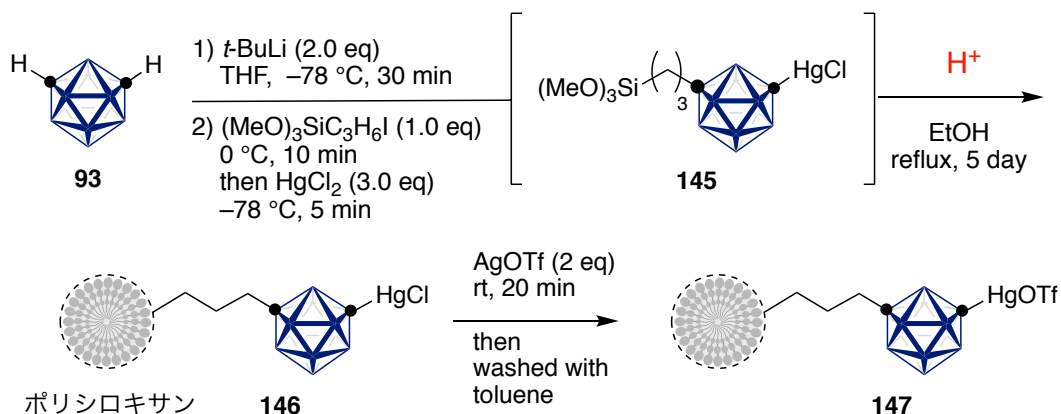


Fig. 16 には、種々の酸を用いて重合した **146** を示した。AcOH, TFA, HOTf では、a) に示すように粘土状もしくは膜状のポリマーが形成される一方で、塩酸を用いてポリマー化した **146** は b) に示した粒子状のポリマーが形成されることがわかった。様々な条件を検討することで、2 mol/L の塩酸存在下、400 rpm で攪拌しながら加熱還流すると、比較的均一性の高い粒度分布を示す **146** が得られることがわかった。調製した **146** は、還元気化原子吸光光度法により水銀担持率を算出し、4.29 mmol/g と決定した。また、平均粒子径は 2.28 μm と算出した。

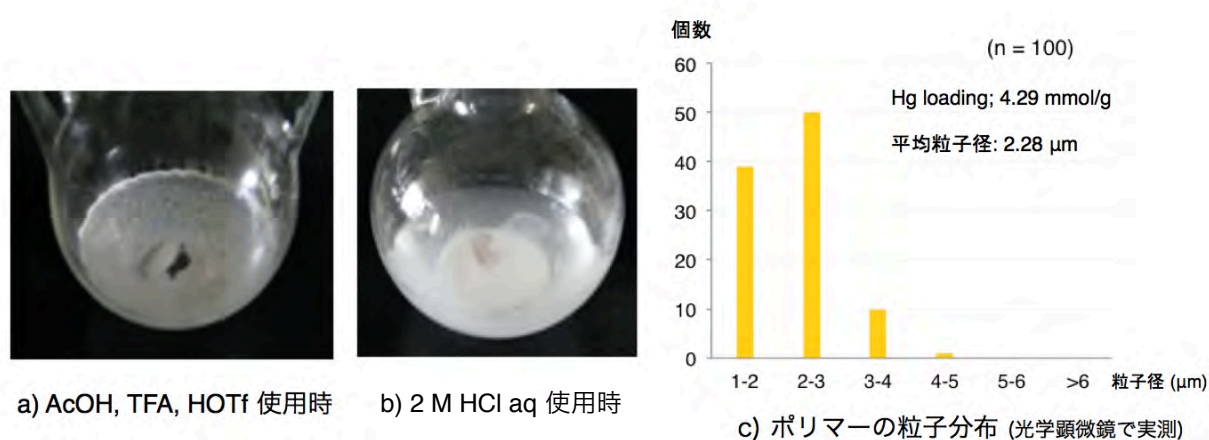
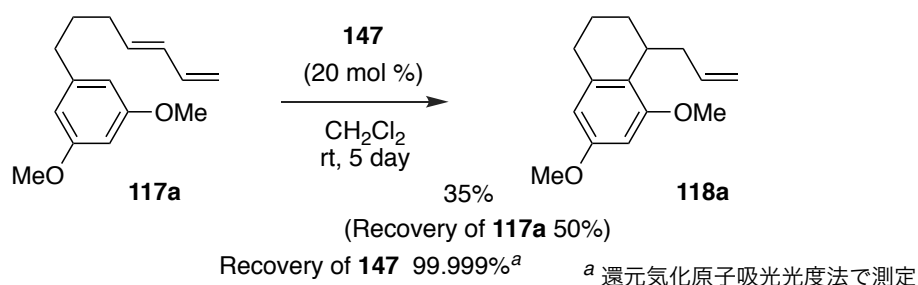


Fig. 16 不均一系カルバボラニル水銀塩 **146**

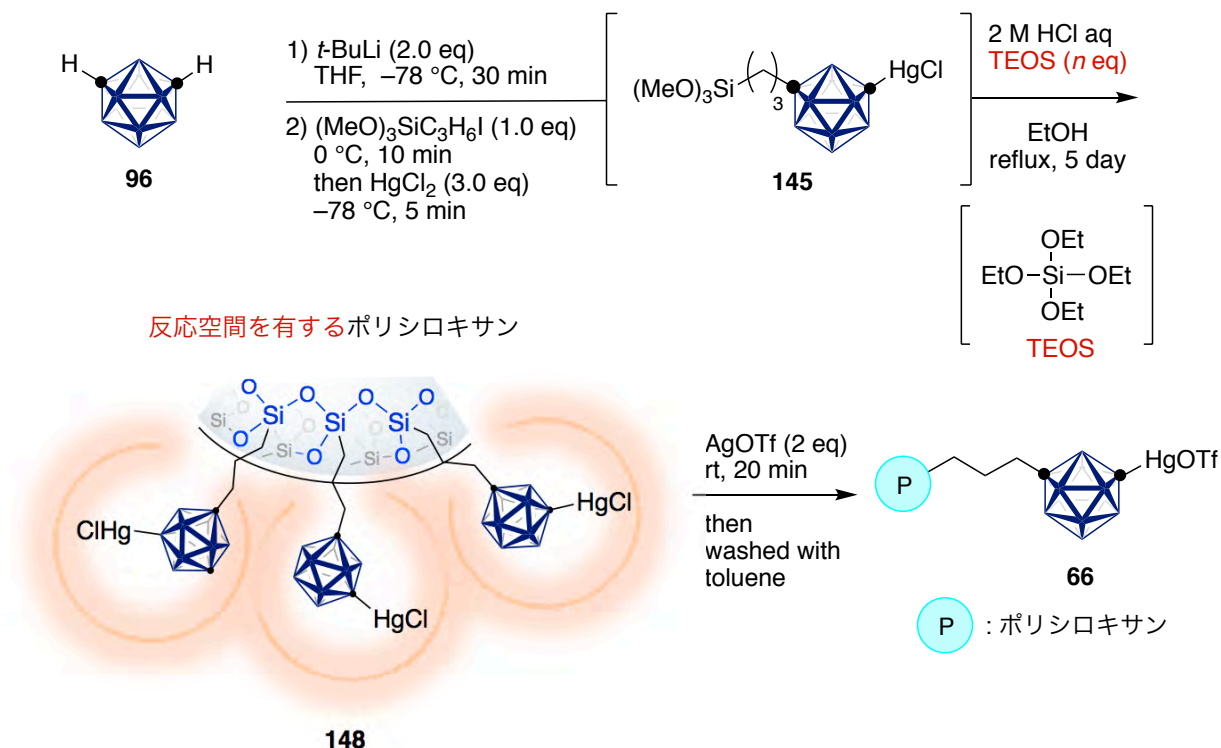
その後、**147** へと活性化した不均一系試薬 (20 mol%) を用いて、第一章で開発した 1,3-ジエン **117a** から **118a** への環化反応を検討した (Scheme 20)。しかし、**118a** の生成は確認できるものの、5 日間の攪拌においても反応は完結せず、50% の未反応原料 **117a** を回収する結果となった。

Scheme 20 不均一系水銀塩 **147** の反応性検討

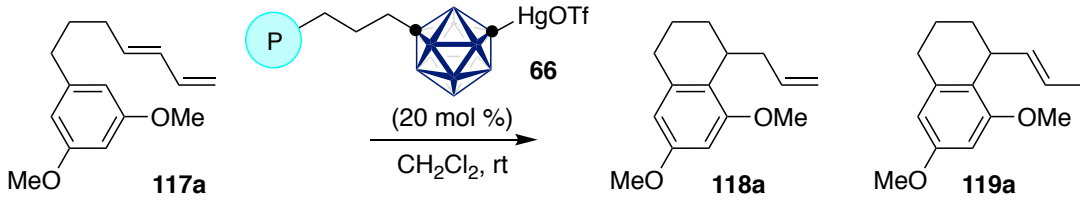


前述した結果から、再度、不均一系試薬の調製を試みた (Scheme 21). 具体的には、テトラエトキシシラン [TEOS] を加えることで、ポリマー基盤の強化と共に、反応基質が触媒に接するための十分な反応空間を確保した不均一系試薬の調製を目指した.⁴⁵⁾

Scheme 21 テトラエトキシシラン (TEOS) を添加した試薬の調製



共同研究者の浜内と協力して、TEOS を 3 当量から 20 当量まで混合したポリマーを調製し、それぞれの反応性を確認した (Table 7). その結果として、Entry 2 に示すように TEOS を 5 当量添加したポリマーが最も良好な反応性を示すことがわかった. また、本触媒を用いた興味深い知見として、第一章 21 ページの **64**/AgOTf の反応と比較すると、不均一系触媒 **66** を用いた反応ではアリル型選択性が向上し、**117a** から **118a** のみが高選択的に生成することがわかった.

Table 7 TEOS 添加量の最適化

Entry	TEOS (eq)	Hg-Loading ^a (mmol/g)	Time (h)	Product (%) ^b (118a:119a) ^c	Recovery (%) ^a of 66
1	3	2.30	14	60 (>99 : -)	>99.999
2	5	2.22	12	94 (>99 : -)	>99.999
3	10	0.97	13	88 (>99 : -)	99.999
4	20	0.74	15	87 (>99 : -)	99.999

^a還元帰化原子吸光光度法で測定 ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR spectroscopy.

これらの検討から、5 当量の TEOS を添加したポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラート **66** を最適な不均一系触媒として選定した。**66** の粒度分布は Fig. 17 に示した。平均粒子径は 3.27 μm である。また、走査型電子顕微鏡を用いてポリマー表面を撮影したのち、エネルギー分散型 X 線分光法 (EDX) によって、**148** と活性化後の **66** の粒子組成を解析した (Fig. 18)。AgOTf で活性化した **66** からは、トリフラート体の構成元素であるフッ素のピークが強く検出されており、**148** の塩素イオンが塩メタセシス反応によって、OTf に交換されたことを示唆している。本解析では、わずかに銀や塩素も確認されているが、塩メタセシス反応によって生じた難溶性の塩化銀が検出されたものと考えている。

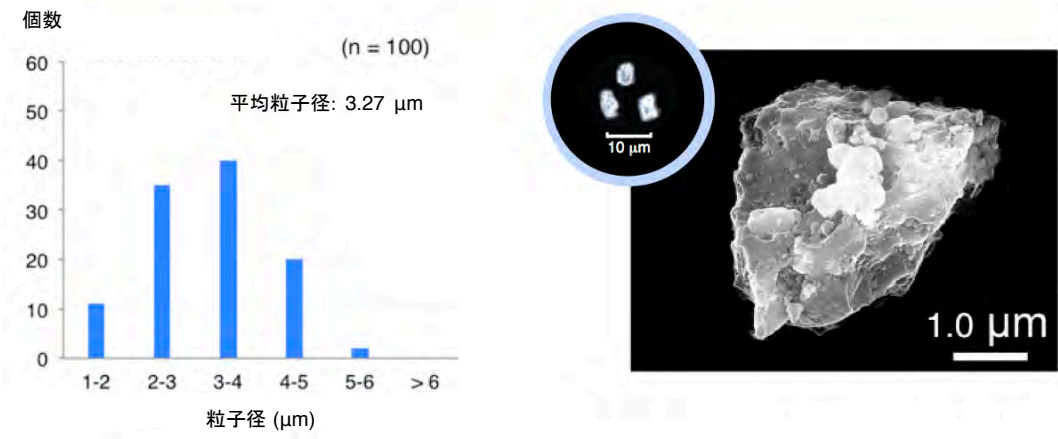
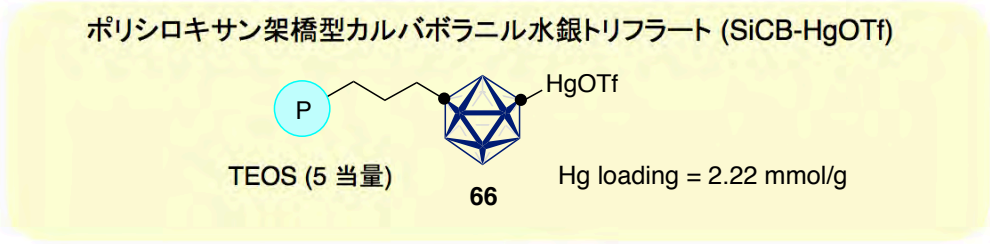


Fig. 17 66 の粒子分布と走査型電子顕微鏡 (SEM) による拡大図

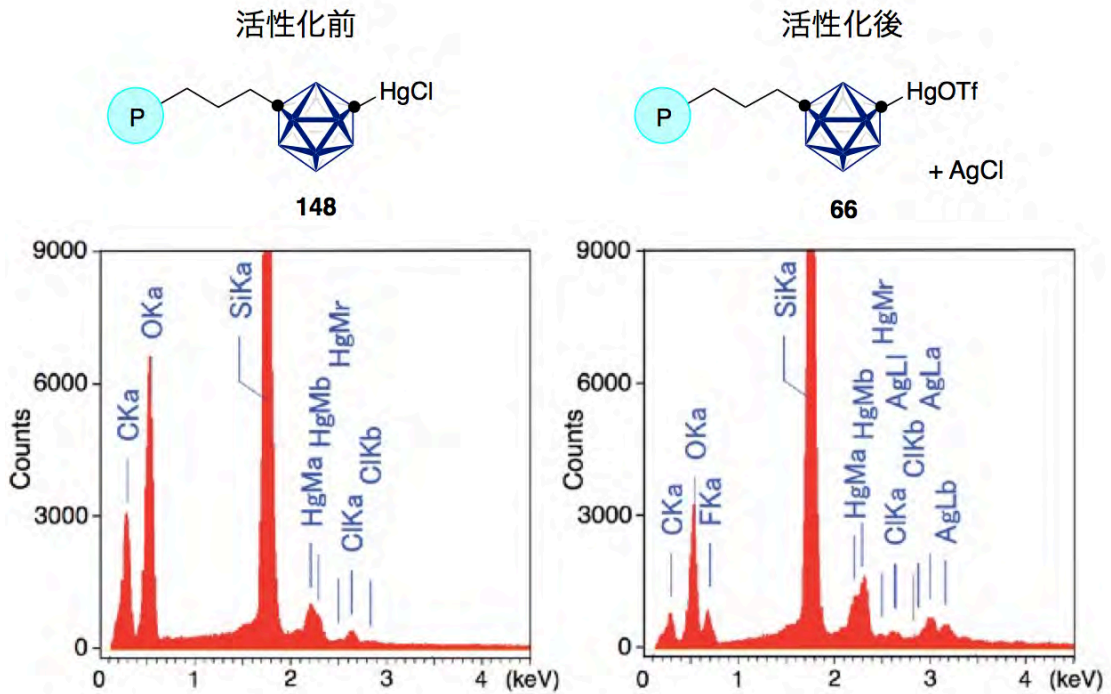
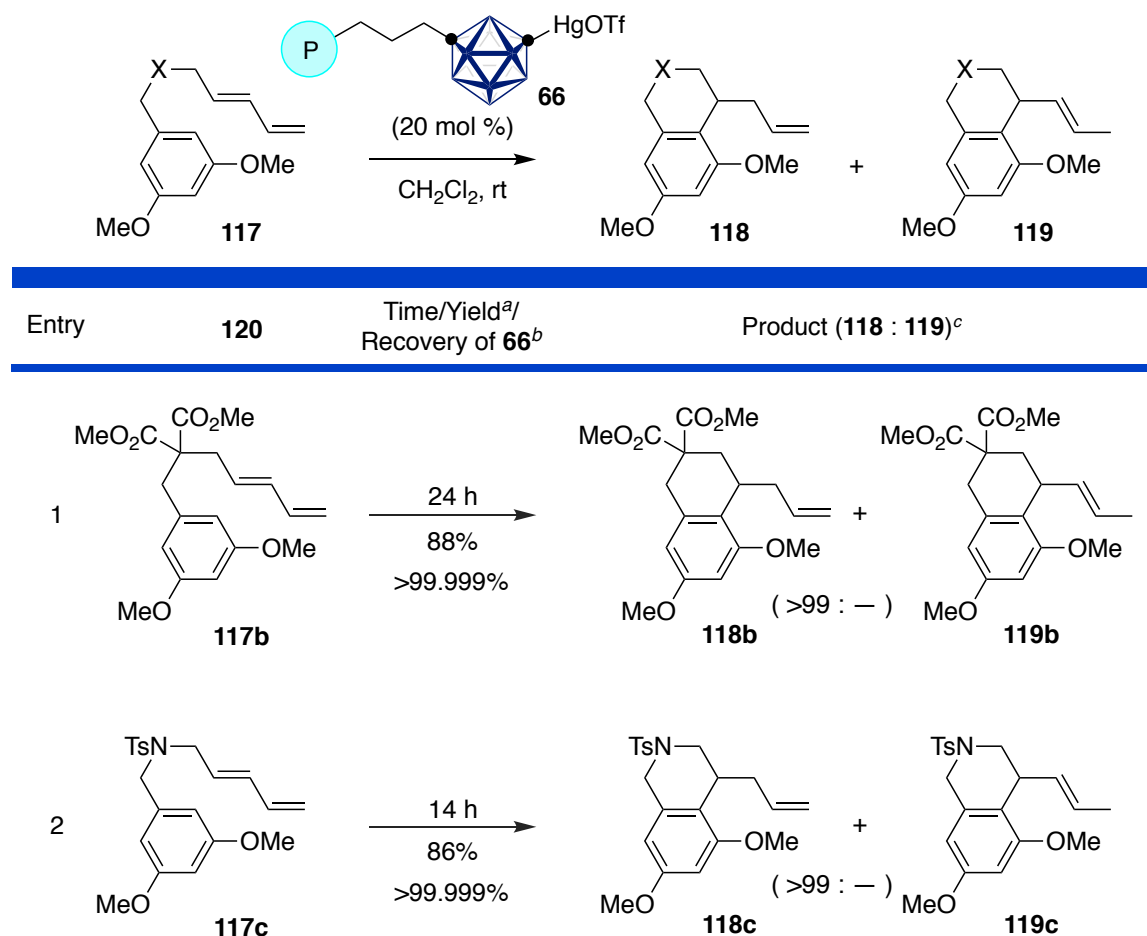


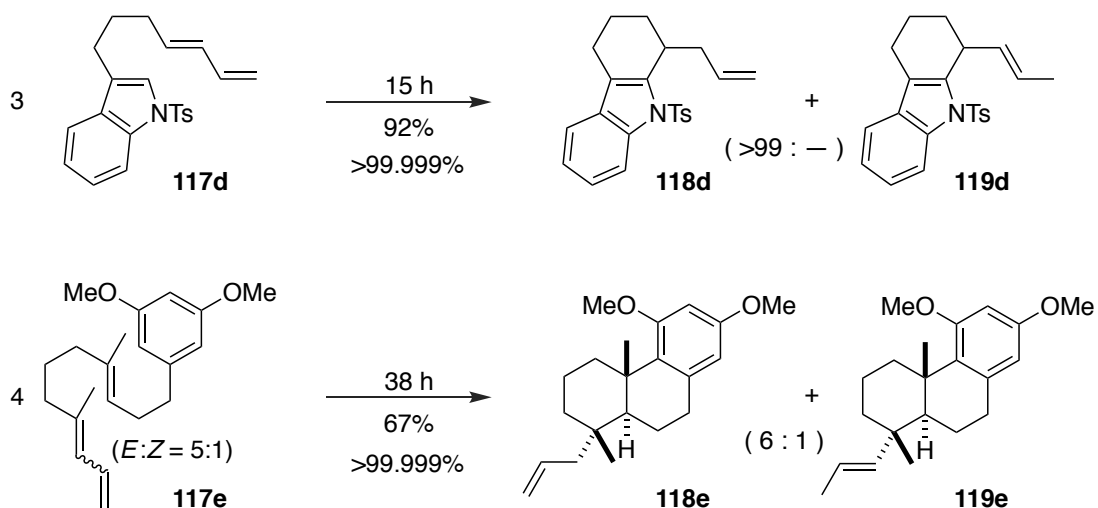
Fig. 18 148 と 66 のエネルギー分散型 X 線分光法 (EDX) 解析

第四節 不均一系反応の基質一般性

次に、水銀トリフラート触媒反応における不均一系触媒 **66** の汎用性を確認した。まず、炭素-炭素結合形成反応であるアリール・ジエン環化反応について検討した (Table 8)。第一章でも反応性を確認した **117b**, **117c** をはじめ, **117d** を基質としたインドールからの Friedel-Crafts 型の環化反応を試みた (Entries 1-3)。その結果, いずれの基質からもアリル型選択的な **118b**, **118c**, **118d** が良好な収率で生成した。一方で, アリール・エン・ジエンを連結した **117e** からの生合成類似機構による多重環化反応では, 二重結合の位置を完全に制御することは難しく, アリル型環化体 **118e** とビニレン型環化体 **119e** が 6:1 の比で生成することがわかった (Entry 4)。

Table 8 基質一般性の検討 (1,3-ジエン環化反応, C-C 結合)

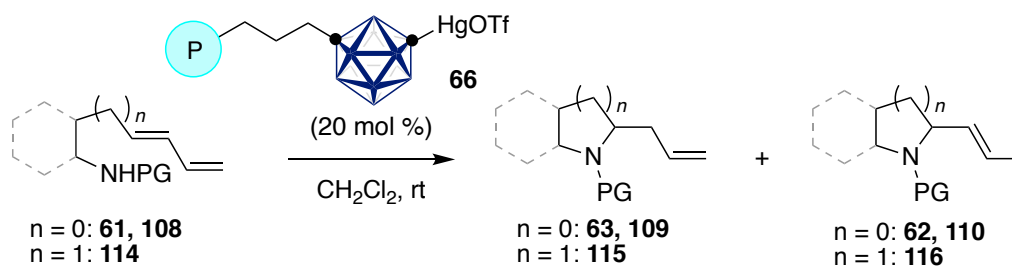




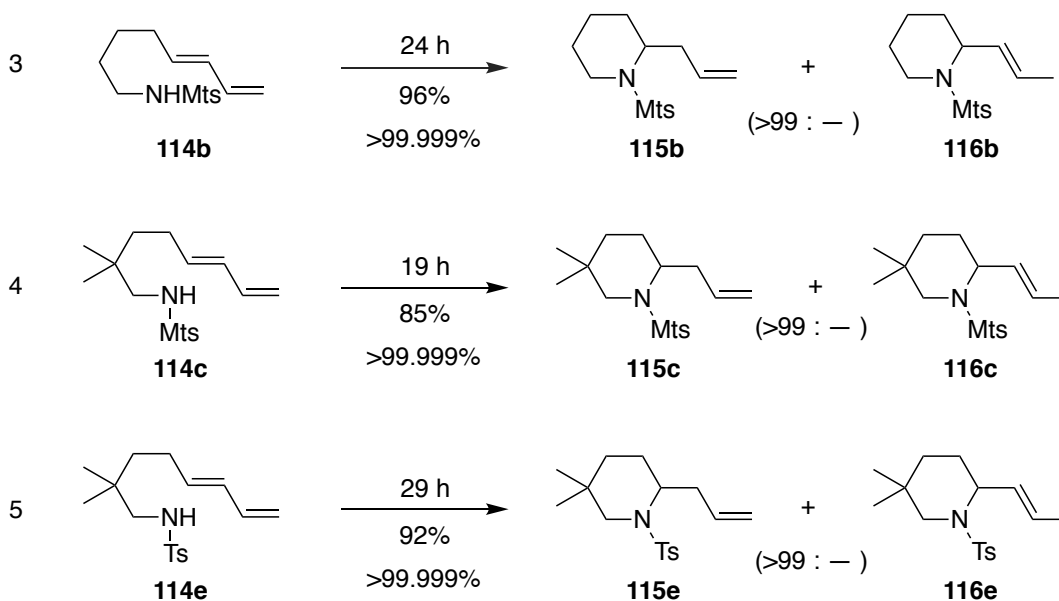
^a Combined yield of isolated **118** and **119**. ^b 還元気化原子吸光度法で測定
^c Determined by ¹H NMR spectroscopy.

次に、スルホンアミドからの環化反応を検討した (Table 9). 本反応においては、対応するアリル型環化体が高収率かつ高選択的に生成した. 反応後の触媒回収率も良好で、すべて 99.999%以上を確認した.

Table 9 基質一般性の検討 (1,3-ジエン環化反応, C-N 結合)



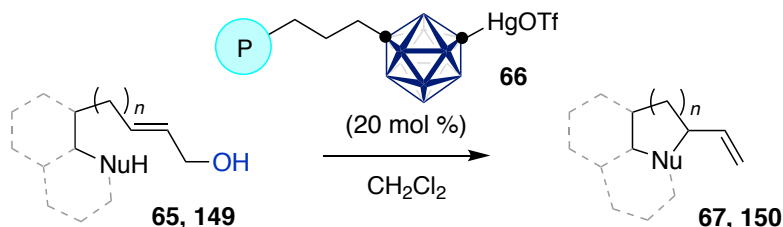
Entry	Substrate	Time/Yield ^a / Recovery of 66 ^b	Product
1		24 h 93% >99.999%	 + (>99 : -)
2		18 h 90% >99.999%	 + (>99 : -)



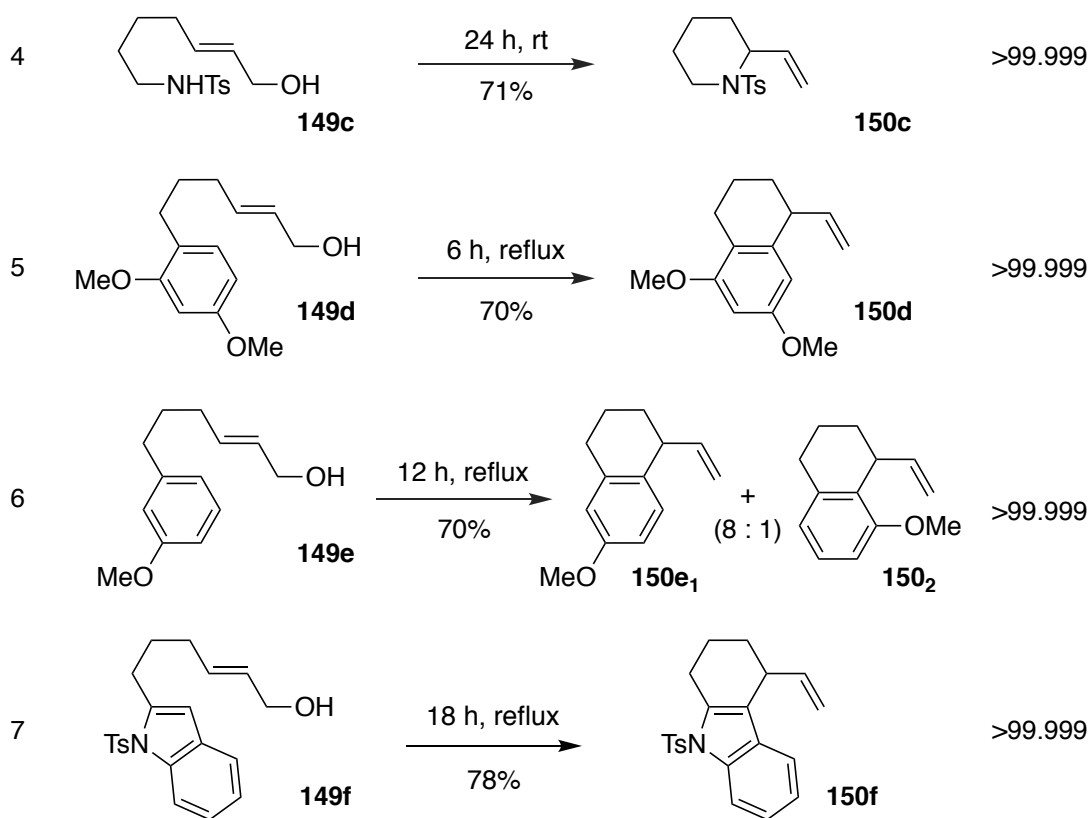
^a Isolated yield. ^b 還元気化原子吸光度法で測定

アリルアルコールを基質とした環化反応¹⁶⁾においても良好な反応性を示した (Table 10). Entries 5-7 に示した Friedel-Crafts 型環化反応においては加熱還流を必要としたが、反応収率と触媒回収率は共に問題なく、対応した環化体を得ることができた。

Table 10 基質一般性の検討 (アリルアルコール環化反応)



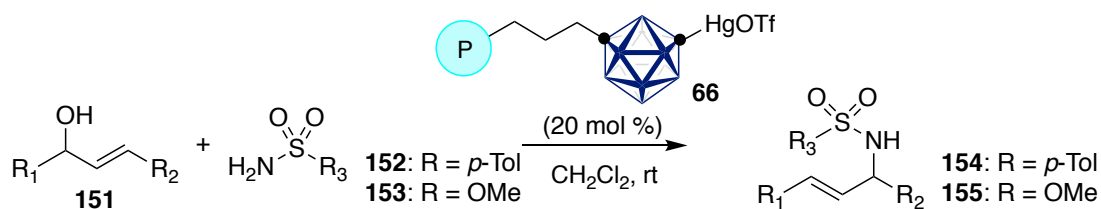
Entry	Substrate	Time/Temp./Yield ^a	Product	Recovery (%) of 66 ^b
1		$\xrightarrow[>99\%]{8\text{ h, rt}}$		>99.999
2		$\xrightarrow[83\%]{16\text{ h, rt}}$		>99.999
3		$\xrightarrow[93\%]{10\text{ h, rt}}$		>99.999



^a Isolated yield. ^b 還元気化原子吸光度法で測定

アリルアルコールとスルホンアミドからの分子間炭素-窒素結合形成反応⁴⁶⁾も問題なく進行し、検討したいずれの基質からも、対応した生成物を得ることができた (Table 11). また、**66**も定量的に回収できた.

Table 11 基質一般性の検討 (分子間 C-N 結合形成反応)



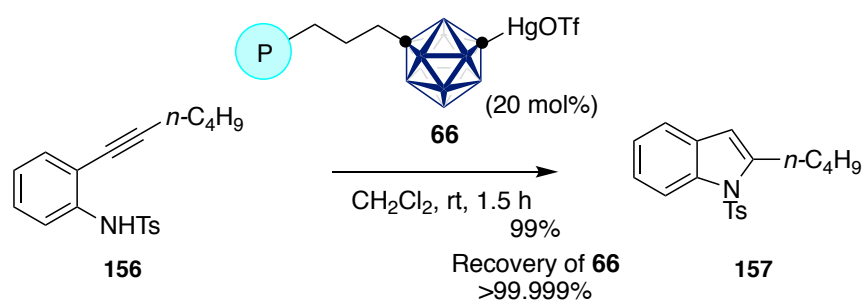
Entry	Substrate	Product/Yield/Time	Recovery (%) of 66 ^b
1		154a : 92%, 6 h (R = <i>p</i> -Tol)	>99.999
2	151a	155a : 87%, 5 h (R = OMe)	>99.999

3		154b : 97%, 26 h (R = <i>p</i> -Tol)	>99.999
4	151b	155b : 92%, 16 h (R = OMe)	>99.999
5		154c : 78%, 3 h (R = <i>p</i> -Tol)	>99.999
6	151c	155c : 70%, 0.5 h (R = OMe)	>99.999
7		154d : 90%, 7 h (R = <i>p</i> -Tol)	>99.999
8	151d	155d : 79%, 6 h (R = OMe)	>99.999

^a Isolated yield. ^b 還元気化原子吸光光度法で測定

アルキニルアニリン **156** の環化反応^{30b)} から定量的にインドール **157** が生成した (Scheme 22).

Scheme 22 アルキン触媒環化反応への利用



上述したように、水銀トリフレート触媒反応における代替試薬としての有用性を確認できたことから、次に、触媒の再利用効率について検討した。前述したアリルアルコール **65** (0.5 mmol) に対して、20 mol%の **66** を用いて繰り返し実験を行った。

Table 12 に示すように、触媒を再利用するごとに反応時間は延長する傾向にあったが、環化体 **67** は定量的に生成し、**66** も定量的に回収できた。

Table 12 不均一系水銀塩の再利用・再活性化の検討

Run	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th
Yield ^a	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%
Recover ^b	>99.999%	>99.999%	>99.999%	>99.999%	>99.999%	>99.999%
Time	2.5 h	2.5 h	2.5 h	2.5 h	4 h	5 h

..... ^c	15 th	16 th	17 th	18 th	19 th	20 th
.....	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%
.....	99.999%	>99.999%	>99.999%	>99.999%	>99.999%	>99.999%
.....	12 h	12 h	12 h	16 h	24 h	48 h

^a Isolated yield. ^b還元気化原子吸光光度法で測定 ^c Run 7th, 6.5 h, >99%, >99.999%; Run 8th, 6.5 h, >99%, >99.999%; Run 9th, 7 h, >99%, >99.999%; Run 10th, 7.5 h, >99%, >99.999%; Run 11th, 7.5 h, >99%, >99.999%; Run 12th, 8 h, >99%, >99.999%; Run 13th, 9 h, >99%, >99.999%; Run 14th, 10 h, >99%, >99.999%.

20回目の再利用では、反応の完結に48時間を必要とした。しかし、Fig. 19に示したように、使用した**66**を塩酸中、1日攪拌したのち、AgOTfで再活性化すると、48時間の反応時間を必要とした触媒**66**が、21回目の反応では3時間に短縮できた。その後、再活性化した**66**を用いて3回の反応を確認したが、問題なく使用できることがわかった。

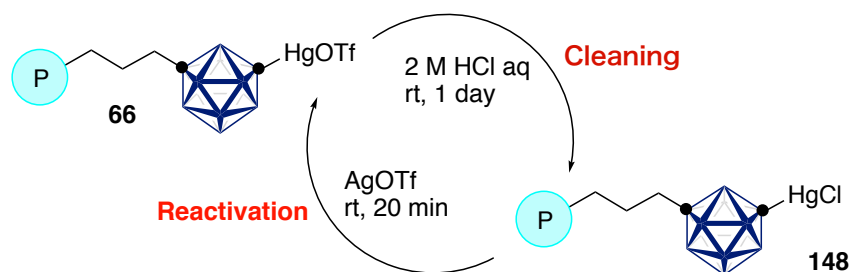
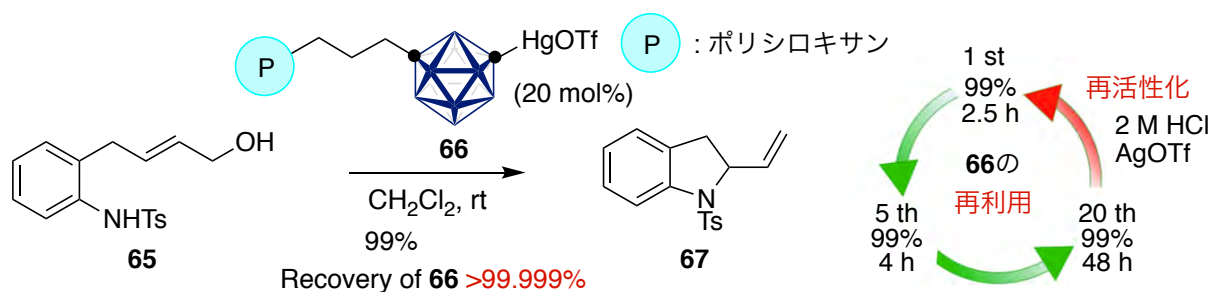
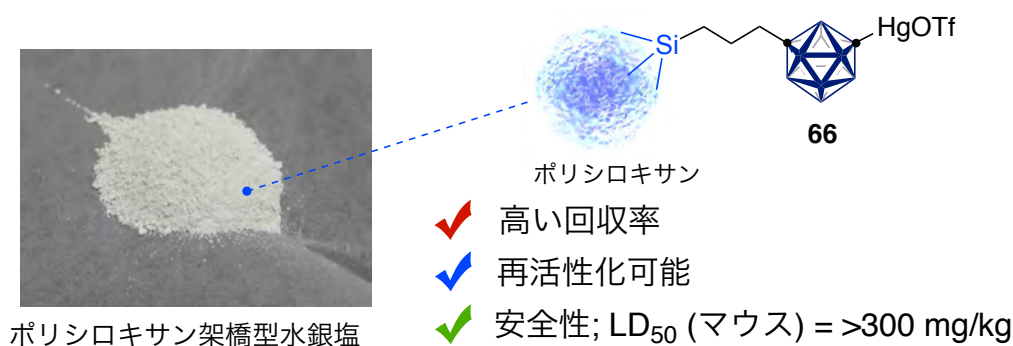


Fig. 19 再利用のための活性化法

第五節 小括

本章では、カルバボラニル水銀塩の物性研究を行うことで、カルバボラニル水銀塩が酸に対して安定で、毒性も低い水銀化合物であることを見出した。そして、本剤を利用した不均一系反応剤 **66** を設計した。**66** は検出限界にせまる水銀回収率を示すと同時に、既知の水銀トリフラート系反応の多くを代替できる。また、洗浄・再活性化することで触媒能を復活させることが可能で、今後、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ に替わる有用かつ継続使用可能な水銀触媒として幅広く利用されることが期待される。



A heterogeneous mercury salt catalyst stabilized by *m*-carbaborane

Yamamoto, H.; **Yamasaki, N.**; Hamauchi, H.; Shiomi, S.; Sasaki, I.; Seyama, K.; Mima, Y.; Nakano, M.; Kawakami, T.; Miyataka, H.; Kasai, Y.; Imagawa, H. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 94737–94742.

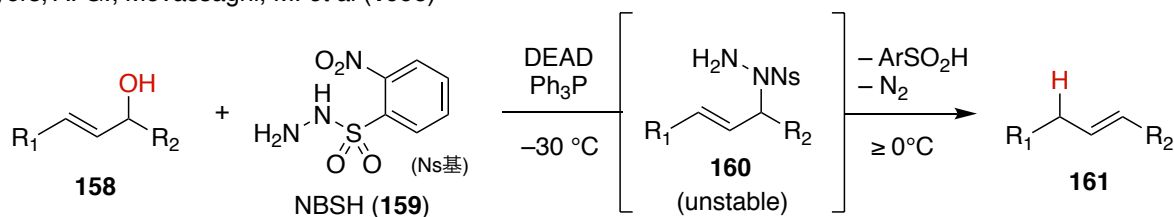
第三章 Myers 型還元的脱酸素化反応の開発

第一節 序説

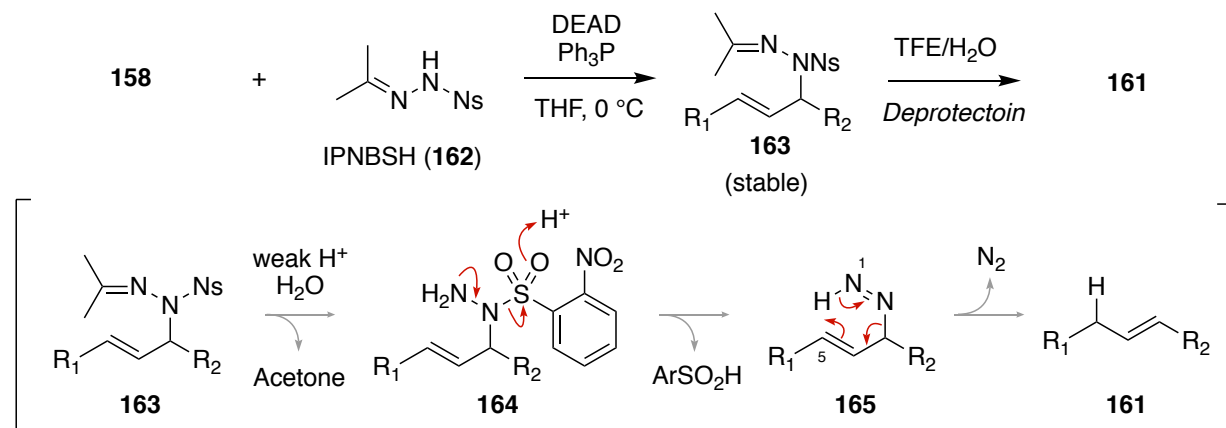
1996 年, Myers らは, *N*-ノシルヒドラジン[NBSH] (**159**)を用いてアリルアルコール **158** から, 二重結合の異性化を伴ったアルケン **161** へと導く還元的脱酸素化反応を報告した (Scheme 23).⁴⁷⁾ $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ の低温下で光延反応することで **160** を得たのち, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上に昇温することで, ノシル基 (Ns 基) の脱離と脱窒素化反応が逐次的に進行する反応である. 本反応は, 中間体の **160** が不安定で, 厳密な温度コントロールが要求されたが, 2006 年, Movassaghi らが NBSH のイソプロピルイミン誘導体である IPNBSH (**162**)を開発したことで, ハンドリングの容易な還元的脱酸素化反応を可能にした.⁴⁸⁾ つまり, IPNBSH を求核剤としたアリルヒドラジド **163** は安定で, **163** のイミン部位を加水分解することで脱窒素化反応が進行する反応である. 温度を厳密に制御する必要がなく, 必要に応じてイソプロピルイミンを加水分解してアルケンへと変換できる.

Scheme 23 ノシルヒドラジンを用いた Myers 型還元的脱酸素化反応

Myers, A. G.; Movassaghi, M. *et al* (1996)



Movassaghi, M. *et al* (2006)



また, Myers や Movassaghi らは, 開発した還元的脱酸素化反応を (-)-Tetracycline (**166**) や (-)-Acylfulvene (**167**) の全合成に利用することで, その有用性を実証している (Fig. 20).^{49, 48a)} 最近では, 藤井・大野, Trauner らのグループが, 本反応をバッカクアルカロイドの (+)-Lysergic acid (**169**) や, Caribenol A (**172**) の骨格合成に利用している.⁵⁰⁾ しかし, いずれの合成においても, 脱窒素化するためのアリルヒドラジド中間体は, 光延試薬を用いたヒドラジド求核剤とアリルアルコールとの求核置換反応によって調製されており, これまで触媒反応としてアリルヒドラジドが調製された例はない。

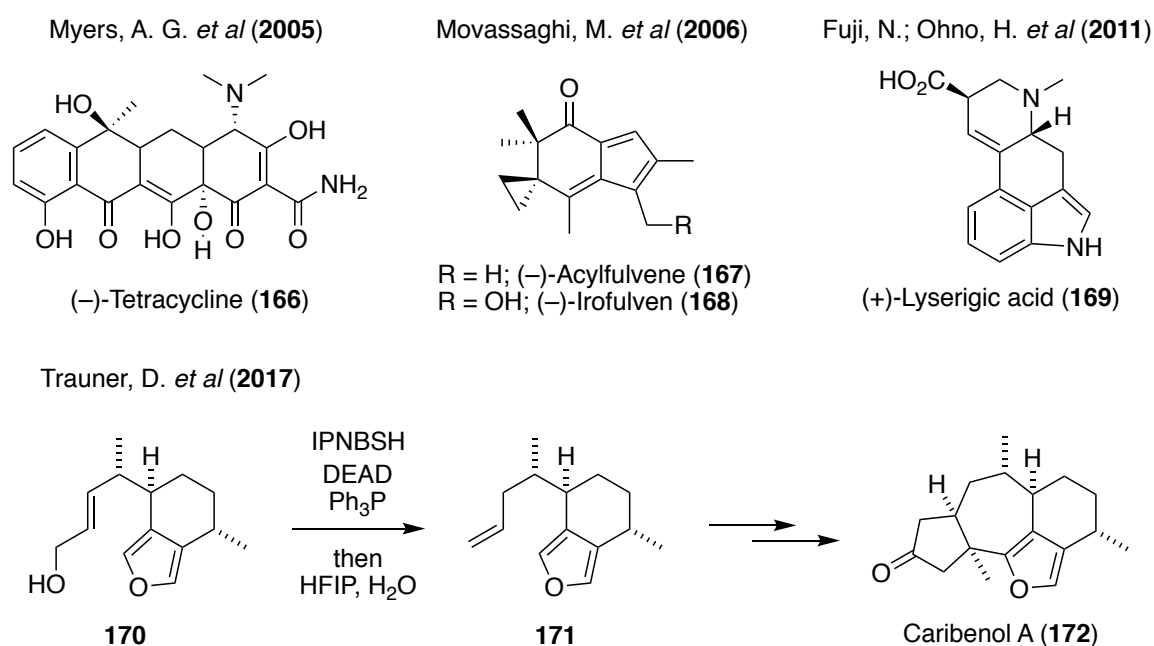
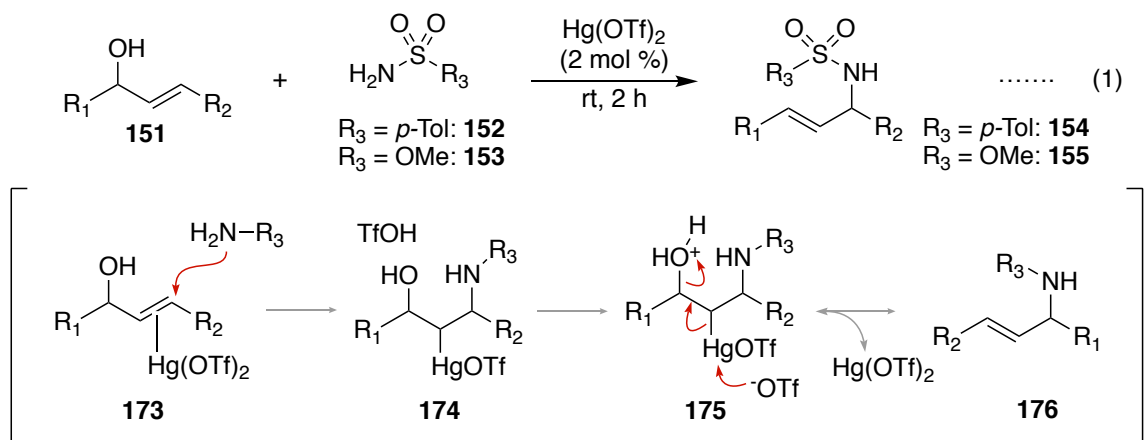


Fig. 20 Myers 型還元的脱酸素化反応を用いた合成研究

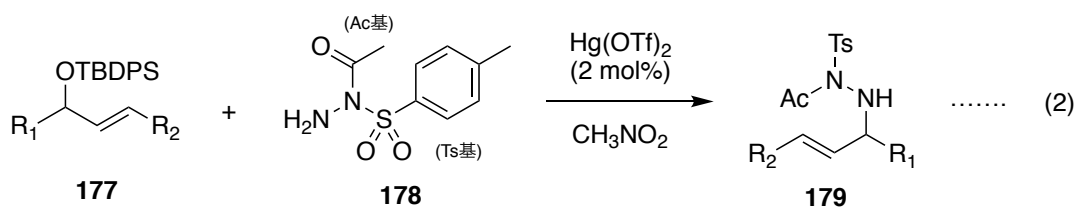
一方, 著者の所属する研究室では, $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒を用いたアリルアルコール **151** とスルホンアミド **152**, **153** との分子間炭素-窒素結合形成反応⁴⁶⁾ を報告している (Eq. 1, Scheme 24). 2012 年には, アリルアルコールをアリルシリルエーテルへと変換することで, スルホンアミド系求核剤との反応性が向上することを見出し, TBDPS 基を有するアリルシリルエーテル **177** と *N,N*-アセチルトシルヒドラジン (**178**) との新規なアリルアミノ化反応へと展開している (Eq. 2).⁵¹⁾

Scheme 24 水銀トリフレート触媒による分子間アリルアミノ化反応

Yamamoto, H. *et al* (2011)

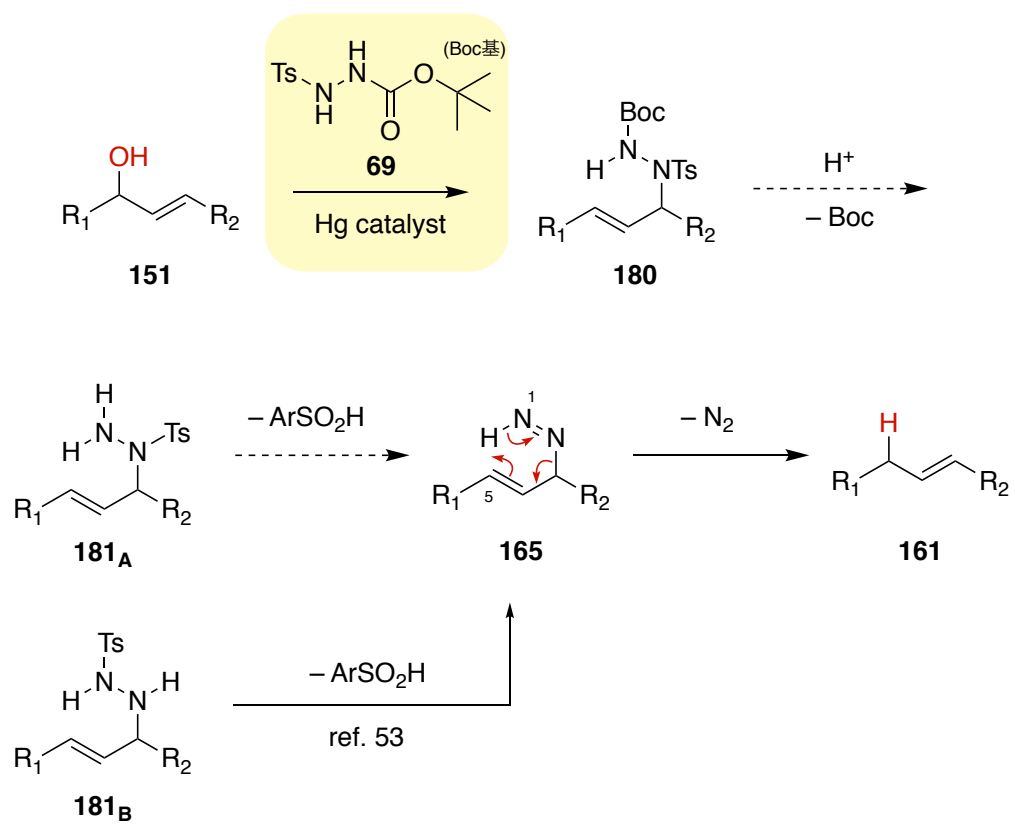


Yamamoto, H. *et al* (2012)



著者は、これらの Hg(OTf)_2 触媒アリルアミノ化反応を考察する中で、前述した Myers 反応の前駆体であるジアゼン **165** へと変換可能なアリルヒドラジド化合物を、水銀塩触媒反応として調製できれば、新たな還元的脱窒素化反応として応用できるのではないかと考えた。具体的には、Scheme 25 に示すように、*N*-Boc-*N'*-トシルヒドラジド(**69**)⁵²⁾ を求核剤として **180** を調製した後、酸処理することで Boc 基を脱保護すれば、トシル基の脱離と共に、**165** を経由した脱窒素化反応が進行するのではないかと考えた。実際に、**181_A** に類似したアリルトシルヒドラジン **181_B** から脱窒素化反応が進行した例も報告されており、期待は大きかった。⁵³⁾

Scheme 25 Myers 型還元的脱酸素化反応への応用



第二節 カルバボラニル水銀触媒を用いた Myers 型還元的脱酸素反応の開発

まず, (*E*)-Undec-6-en-5-ol (**182a**) を反応基質として, 室温, ジクロロメタン中, *N*-Boc-*N'*-トシルヒドラジド **69** (1.5 当量) とのアリルアミノ化反応を試みた (Table 13). 触媒には, 前章(第二章)で開発した不均一系触媒 **66** (20 mol%) を用いた. しかし, 24 時間の反応においても目的とする **183** はわずか 10% しか得られず, 二量化した **184** が主生成物となった (Entry 1). **184** から **183** への変換も試みたが, 効果的な方法を見出すことはできなかった.

Table 13 不均一系水銀触媒を用いた炭素-窒素結合形成反応の検討

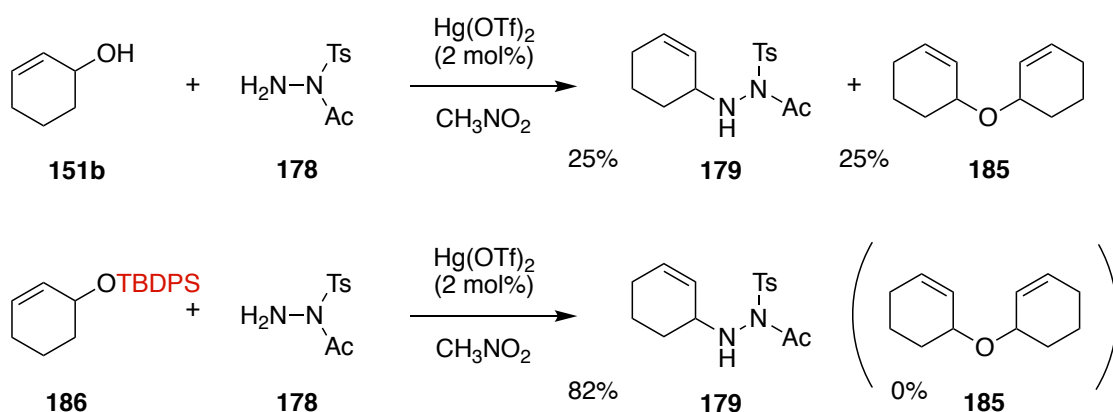
Entry	Substrate (OR)	Catalyst (mol%)	Time	Product (%) ^a	Recovery (%) of 66 ^b
1	OH 182a	20	24 h	10 (34) ^c	>99
2	OTBDPS 182b	20	24 h	47 (12) ^d	>99
3	182b	20	48 h	45	>99
4	182b	40	24 h	43	>99

^a Isolated yield.
^b **66** was recovered using a filter paper.
^c Isolated yield of homodimer **184**.
^d Recovered yield of **182**.

184

著者らは, 前節で触れたヒドラジン求核剤 **178** を用いた炭素-窒素結合形成反応の開発過程で, 反応基質を **151b** からシリルエーテル **186** へと変更すると, 二量化体 **185** の副生を効果的に抑制できることを既に見出していた (Fig. 21).⁵¹⁾ そこで, 反応基質 **182a** の水酸基を TBDPS シリルエーテルへと変更した **182b** を用いて反応を再検討した (Entry

2). TBDPS シリルエーテル **182b** とした反応では、これまでの知見と同様に二量体の生成はなく、生成物 **183** の収率も上昇する傾向にあった。しかし、47%の中程度に収率が留まったことや24時間の反応においても12%の原料が回収されたことから、Entry 3 や4に示すように、2日間の反応や40 mol%の触媒を用いても反応を試みた。しかし、これらの工夫により原料の消失は確認できたものの、収率の改善に繋がる知見やヒントを見出すことはできなかった。



Yamamoto, H.; Yamasaki, N.; Yoshidome, S.; Sasaki, I.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2012**, 1069

Fig. 21 アリルシリルエーテルを用いた収率の向上例

そこで、ひとつの賭けに近かったが、**64** と AgOTf を用いた均一系反応を計画した。これまで **64** を扱う中で、TLC 確認のための UV 照射 (365 nm) によって、**64** にはカルバボランに由来する特徴的な蛍光があることに気付いていた (Fig. 22)。したがって、反応終了後に触媒が分解されることなく系中に存在するとすれば、食塩処理することで再生する **64** の蛍光を頼りに、反応後、**64** を回収できると考えた。この考えのもと、まず、室温、ジクロロタン中、5 mol%の **64** と AgOTf を用いて反応を試みた (Table 14)。本反応条件においては、Entry 1 に示すように、わずか5分で原料が消失し、**183** の生成を確認することができた。しかし、収率は52%に留まり、精製困難な混合物の形成が確認された。反応系は複雑化した。食塩処理した反応残渣からは、特徴的な蛍光を頼りに、カルバボラニル塩化水銀 **64** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって定量的に回収できた。

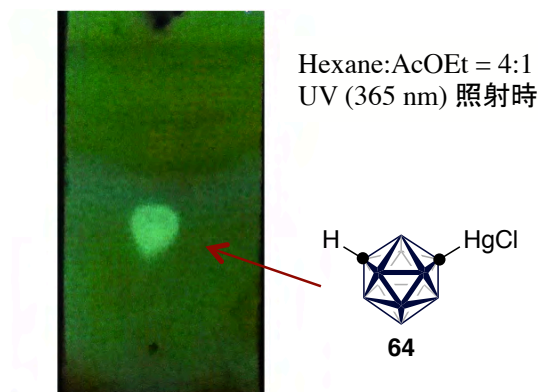
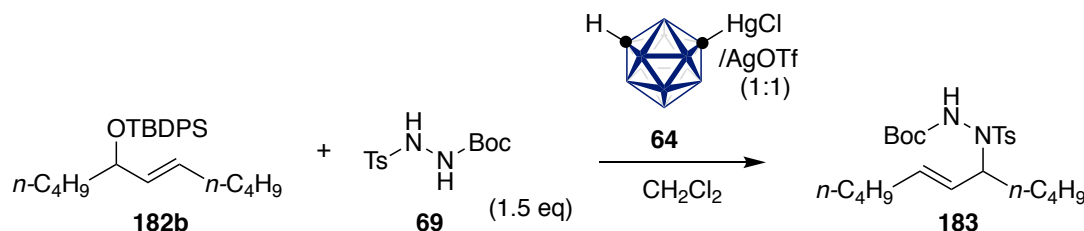


Fig. 22 TLCによるカルバボラニル水銀塩の確認

Entry 1 に示した室温の反応では、生成物 **183** や求核剤 **69** の分解が進行した可能性が考えられたことから、次に 0 °C での反応を試みた (Entry 2). 本条件においては、収率が改善され、**183** を 78% の収率で得ることができた. 3 mol% の **64**/AgOTf を用いても反応性を確認したが、反応時間の延長と収率の低下を招く結果となった (Entry 3). 以上の結果から、Entry 2 に示した 0 °C, 5 mol% の **64**/AgOTf (1:1) を最適条件とした.

Table 14 カルバボラニル塩化水銀を用いた条件検討

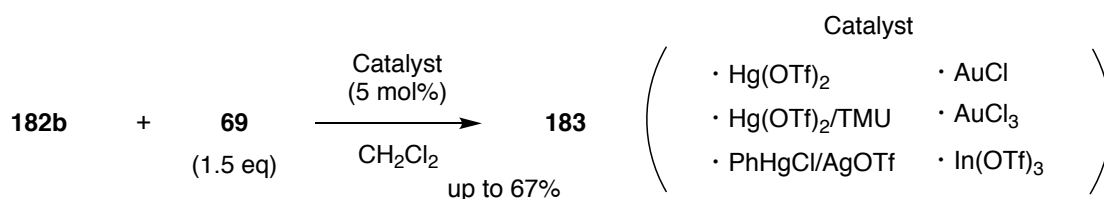


Entry	64 /AgOTf	Temp.	Time	Product (%) ^a	Recovery (%) of 64 ^a
1	5 mol%	rt	5 min	52	>95
2	5 mol%	0 °C	10 min	78	>95
3	3 mol%	0 °C	1 h	69	>95

^a Isolated yield.

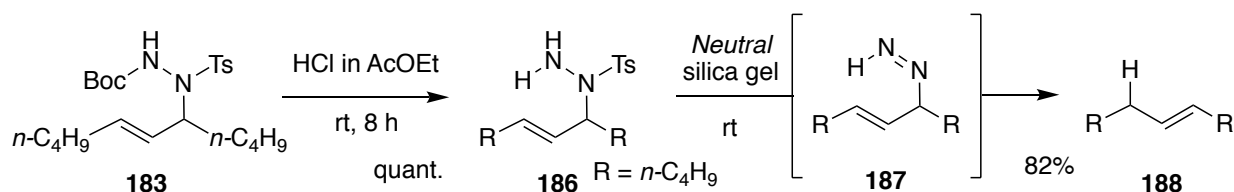
また、Scheme 26 に示すように、Hg(OTf)₂ や PhHgCl/AgOTf, 金やインジウムなど、種々のルイス酸を用いても反応を確認した. しかし、前述した **64**/AgOTf を上回る条件を見出すことはできなかった.

Scheme 26 その他の触媒試薬を用いた反応



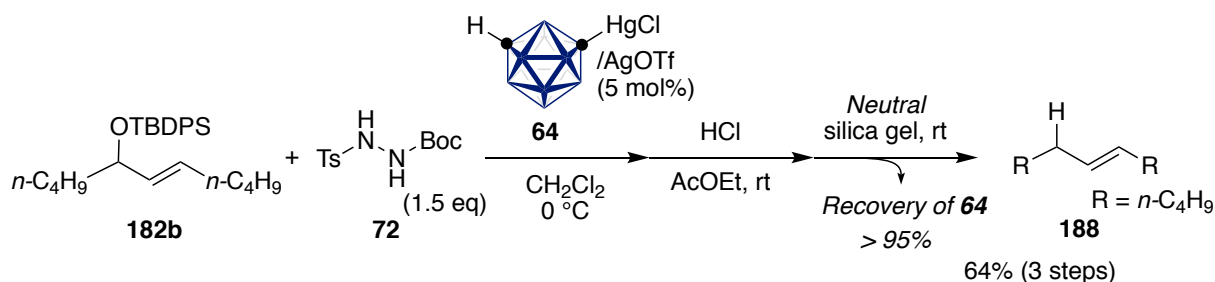
64/AgOTf を用いて高収率に **183** を得ることができたことから、次に **183** からアルケンへの変換を試みた (Scheme 27). Boc 基の脱保護は、塩化水素を溶解した酢酸エチル溶液を添加することで選択的に進行した. 生成した **186** は、当初精製の目的で使用した中性シリカゲルの存在下で容易に分解し、トシル基の脱離から **187** を経てアルケン **188** が生成することがわかった. 中性シリカゲルを用いた **186** から **188** への反応は偶然の発見であったが、効果的な方法を見出すことができた.

Scheme 27 **183** からアルケンへの分子変換反応



次に、**182b** から **188** へのワンポット反応を試みた (Scheme 28). 具体的には、**64/AgOTf** 触媒を用いて **182b** と **69** のアリルアミノ化反応を行ったのちに、塩化水素の酢酸エチル溶液を系中に添加した. その後、Boc 基の脱保護が完結した時点で、中性シリカゲルを加えて攪拌した. 本反応は、実に 3 工程を経由する反応であったが、**182b** から問題なく **188** が生成し、**64** も定量的に回収できた.

Scheme 28 ワンポット条件におけるアルケンへの分子変換反応



次に、本反応条件における基質一般性について確認した (Table 15)。これらの基質検討については、主にアリルアミノ化反応について焦点を置いたことから、一度アリルヒドラジド **190**, **191** を単離したのち、アルケンへの変換を試みた。

まず、シクロヘキセン誘導体 **186** からのアリルアミノ化反応を行った。本反応は効率よく進行し 74% の収率で **190** を得た (Entry 1)。次に、**190** に塩化水素の酢酸エチル溶液と中性シリカゲルを添加し、Boc 基の脱保護と脱窒素化反応を行った。これらの反応についても問題なく進行し、目的とするシクロヘキセン (**120**) が良好な収率で生成した。Entry 2 に示す直鎖のアリルシリルエーテル **189a** からも、**191a**, **192a** へと変換できた。Entry 3 に示す **189b** から **192b** への反応もどうにか進行することがわかった。**191b** から **192b** への脱窒素化反応は、二重結合を非共役構造へと異性化するため、43% の収率に留まったが、目的の **192b** を主生成物として得ることができた。また、いずれの反応からも定量的に **64** を回収できた。

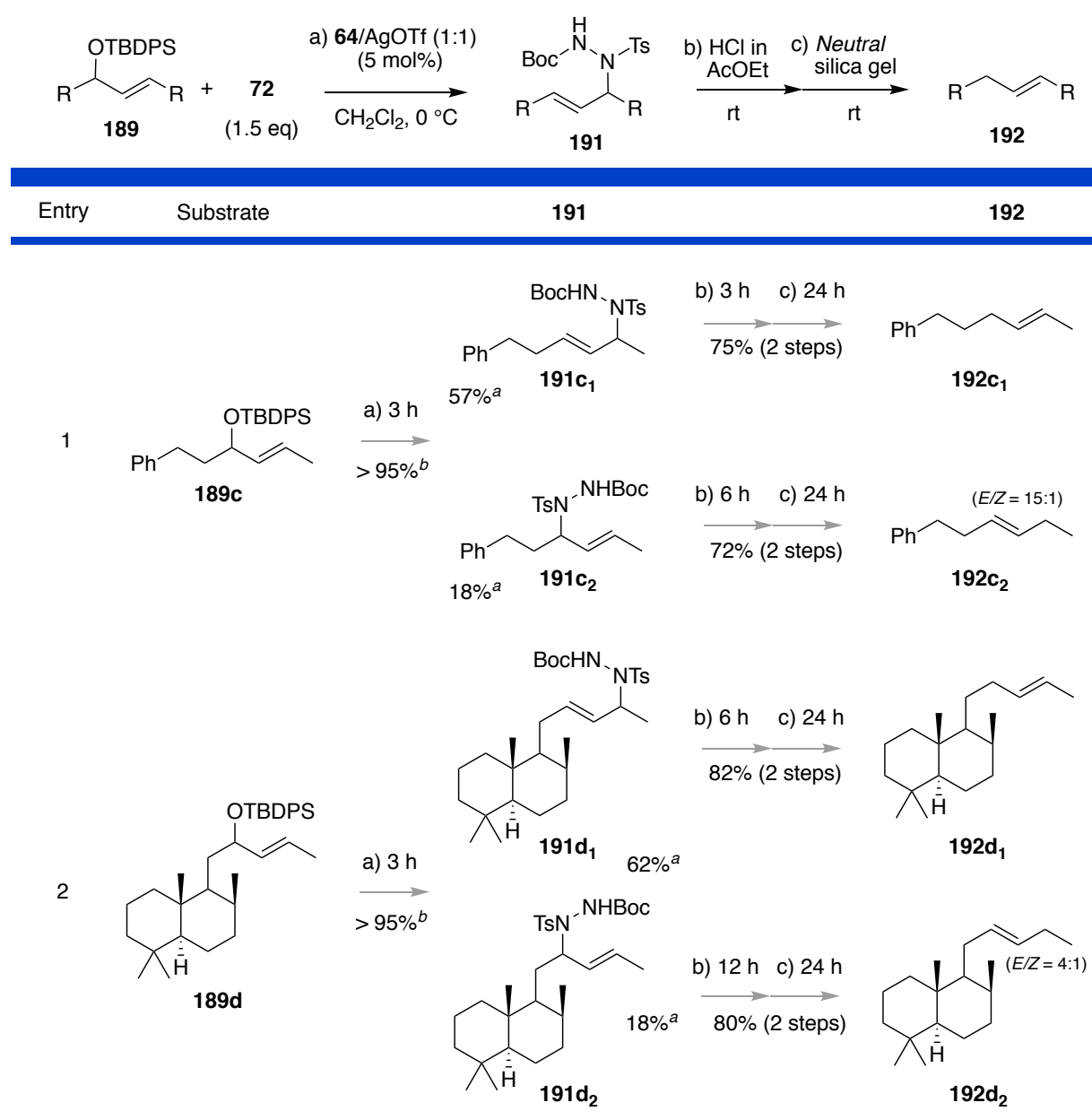
Table 15 基質一般性の検討 ①

Entry	Substrate	190 , 191	120 , 192
1		a) 1.5 h 74% ^a > 95% ^b	b) 18 h c) 36 h 86% (2 steps)
2		a) 1 h 84% ^a > 95% ^b	b) 8 h c) 5 h 75% (2 steps)
3		a) 15 min 81% ^a > 95% ^b	b) 72 h c) 32 h 43% (2 steps)

^a Isolated Yield. ^b Recovery of **64**.

次に、非対称な構造からなるアリルシリルエーテルを用いて反応を確認した (Table 16). 末端にフェニル基を有する **189c** からは **191c₁** と **191c₂** の異性体が 57% と 18% の収率で生成した (Entry 1). **191c₁** と **191c₂** はカラムクロマトグラフィーで分離可能で、単離した **191c₁** と **191c₂** は、それぞれ脱窒素化反応に付すことでアルケン **192c₁**, **192c₂** へと導いた. **191c₁** からは *E* 選択的に反応が進行し、単一の **192c₁** のみが 75% の収率で生成した. **191c₂** からは *Z* 体が混ざった **192c₂** (*E/Z* = 15:1) が得られた.

Table 16 基質一般性の検討 ②



^a Isolated Yield. ^b Recovery of **64**.

次に、二環性化合物 **189d** を基質としたアリルアミノ化反応を検討した (Entry 2). 本反応においても, Entry 1 と同様に **191d₁** と **191d₂** の異性体が生成した. 単離した **191d₁** と **191d₂** の脱窒素化反応からも, やはり Entry 1 と同様に, **191d₁** からは *E* 選択的に **192d₁** が生成し, **191d₂** からは **192d₂** (*E/Z* = 4:1) が得られた.

これらの結果から, **189** を反応基質とする **69** を用いたアリルアミノ化反応では, 前節 44 ページに示す S_N2' 型の反応メカニズムと共に, アリルカチオン経路で反応が進行する経路も存在すると考えている. また, 生成したアルケンの *E/Z* 選択性的については Fig. 23 のように考察している. Myers らの報告によると, アリルスルホニルヒドラジドからのスルホニル基の脱離反応は速度論的に進行し, *cis*-ジアゼンの生成が優先することで 1,5-シグマトロピー転位反応が進行する.^{47c-e)} したがって, **191c₁** や **191d₂** からは, *cis*-ジアゼン **193_A** が選択的に生成することで, *E*-アルケンが生成したと考えられる. 一方で, **191c₂** や **191d₂** からは, γ 位に相当するアルキル基の立体障害の影響から熱力学的に安定な *trans*-ジアゼン **193_C** の生成が競争するため, そのラジカル分解から生じた *Z* 体が観察されたと考えている.

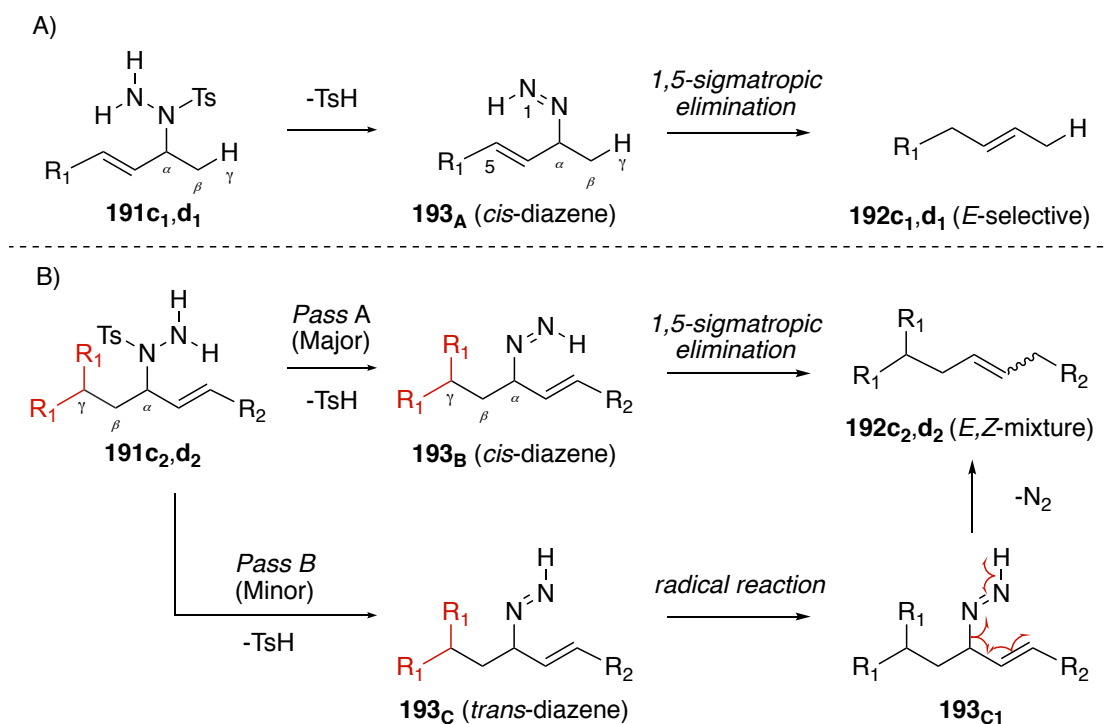
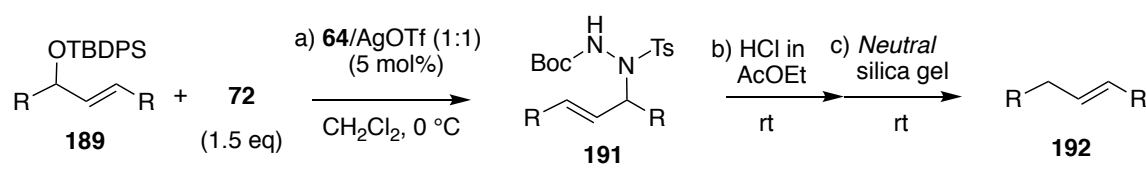
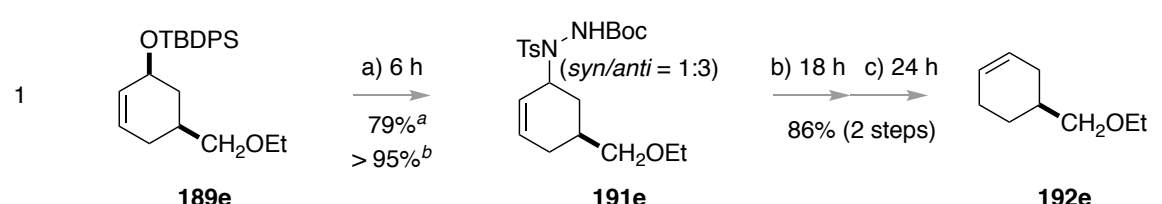
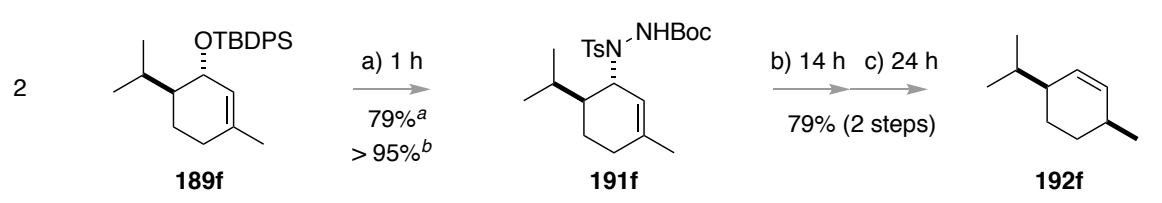
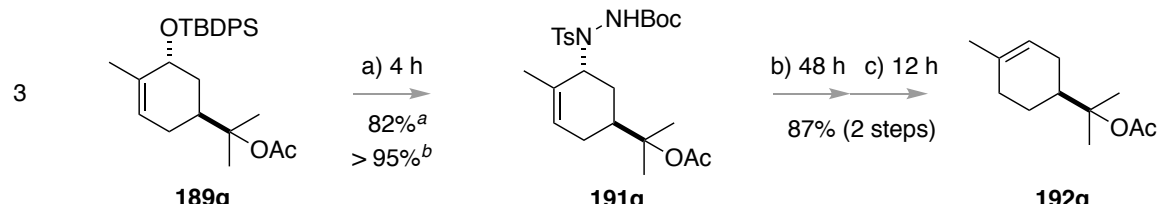
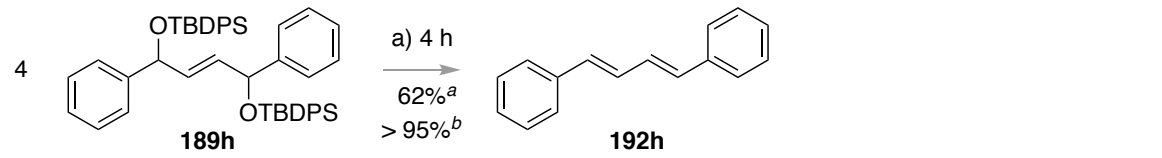


Fig. 23 アルケンの *E/Z* 選択性の考察

次に, 置換基を有する六環性化合物 **189e-g** やジシロキシブテン **189h** からの反応を確

認した (Table 17). **189e** を基質とした反応からは、精製困難なジアステレオ混合物 **191e** (*syn/anti* = 1:3) が生成した. しかし, **191e** 混合物は, 次の脱窒素化反応によって単一の **192e** に収束することがわかった (Entry 1). 二重結合にメチル基を有する **189f** や **189g** からの反応では, 良好な収率で単一の **191f** や **191g** が生成した. **191f**, **191g** からの脱窒素化反応も良好に進行し, 対応した **192f** と **192g** が生成した. また, 興味深い知見として, **189h** を基質とした反応では, 0 °C におけるアリルアミノ化反応の条件でジエン **192h** が生成した.

Table 17 基質一般性の検討 ③

Entry	Substrate	191	192
			
1			
2			
3			
4			

^a Isolated Yield. ^b Recovery of **64**.

189h から **192h** への推定反応機構は Fig. 24 に示した. 本反応では, アリルアミノ化反

応によって **194** が生じたことで、もう一方のシロキシ基が連続的に脱離したと考えている。その後、さらにトシル基が脱離することで、共役構造を延長したトリエン **195** が生成し、*t*-ブチル基由来の水素をプロトン源として脱窒素化反応が進行したと推測している。

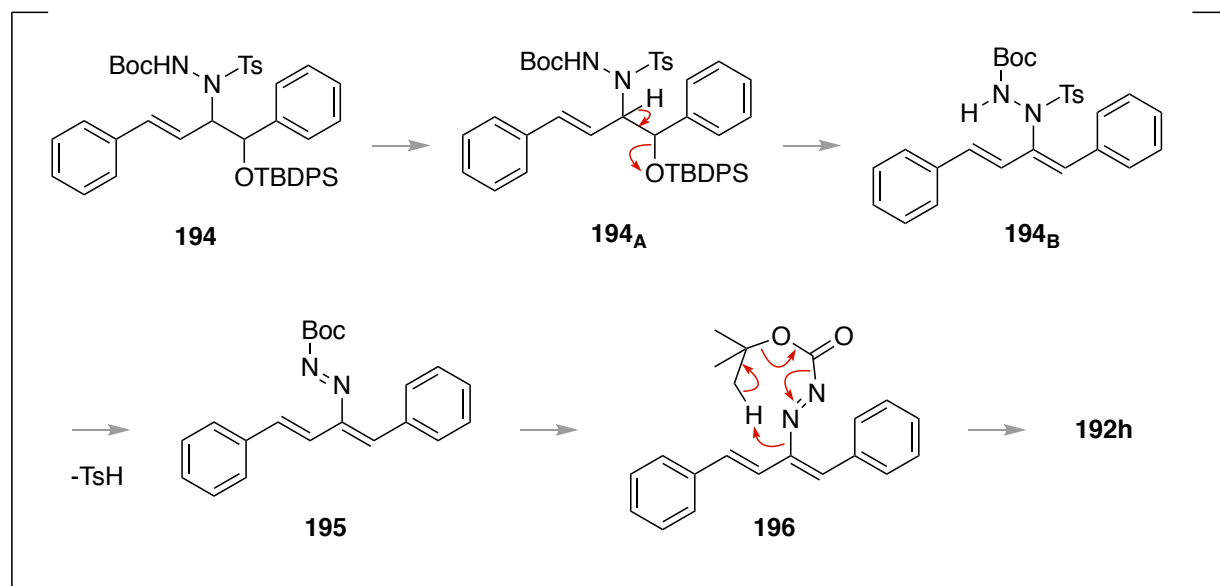
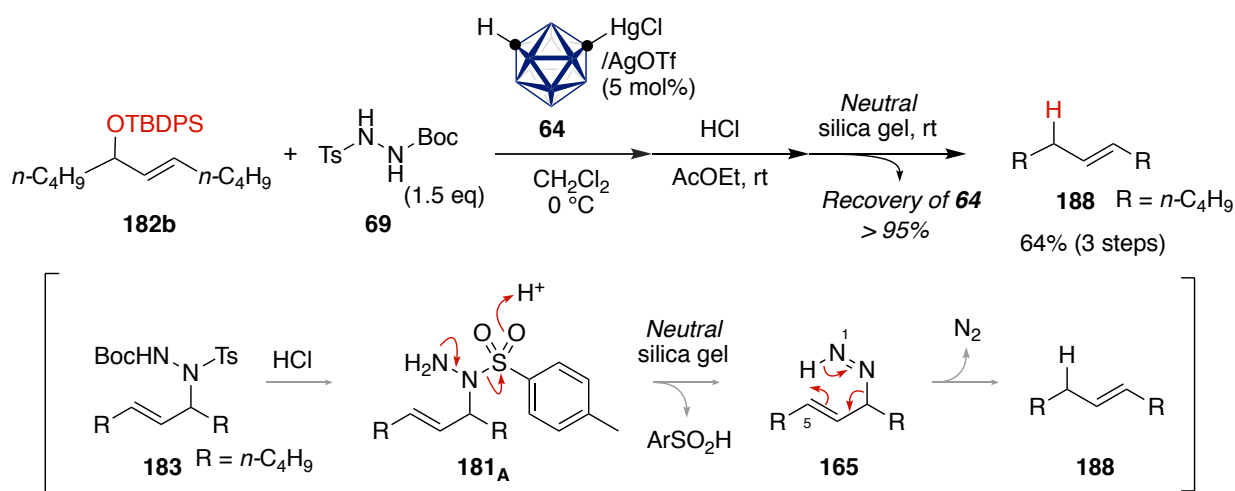


Fig. 24 **184i** から **189i** の推定反応機構

第三節 小括

本章では、アリルシリルエーテル **182b** と *N*-Boc-*N'*-トシルヒドラジド **69** との分子間アリルアミノ化反応が、**64**/AgOTf 触媒条件下、効果的に進行することを見出した。また、得られたアリルヒドラジド誘導体 **183** を用いて Myers 型の脱窒素化反応に展開した。一連の反応はワンポット条件下においても効果的に進行する。今後、開発したこれらの反応が合成研究に応用されることに期待したい。



第四章 (±)-Oridamycin A の全合成と 類似体の合成および活性評価

第一節 序説

淡水の常在菌であるミズカビ科の糸状菌サプロレグニア属によって引き起こされる水カビ病は、イクラやサケ、アユ、ウナギなどの淡水養殖において、極めて深刻な感染病である (Fig. 25).⁵⁴⁾ 一般的に、食用魚は高密度養殖されることから、水カビ病を発症した稚魚や死卵が存在すれば、一気に感染が拡大して大量死を招く。そのため、水カビ病に対する効果的な「防疫」の開発が切望されてきた。最近では、銅イオンの殺菌効果を利用して銅ファイバーを養殖水槽内に加工する取り組み等も検討されている。しかし、これらの水槽で養殖された魚は天然物よりも内蔵や可食部に 100 倍以上の銅を蓄積することが報告されている。⁵⁵⁾



引用元: *Clustering fish serial killer*

魚卵 (イクラ)



引用元: *R et D en aquaculture au Canada de 2011*

稚魚 (サケ, アユ, ウナギ)

Fig. 25 水カビ病を発症した魚卵, 稚魚

したがって、現状では抗水カビ剤の薬浴による殺菌消毒法が一般的である。抗水カビ剤には、かつて、強力な還元作用によって殺菌効果を示す **Malachite green (197)** が使用されてきた (Fig. 26)。**Malachite green** は水産用医薬品として未承認であったが、一回の使用量が 1 t/h の注水量に対して約 26 円と極めて安価だったことから、養殖業界で広く普及した。⁵⁶⁾ しかし、古くからヒトや動物への発がん性・催奇形性の疑いが指摘されていたことや、食の安全に対する消費者の意識が高まったことで、2005 年の薬事法の改正に伴って全面禁止となった。現在では、広域抗菌スペクトルを有する **Bronopol (198)** が、

抗水カビ剤として唯一認可されているのみである。⁵⁷⁾しかし、Bronopol のサプロレグニア属に対する最小発育阻止濃度は 175 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と弱く、使用コストは莫大となる。また、サプロレグニアに対する選択性が低いことから、クロレラやミジンコなどの水棲微生物に対して強い毒性を示すことが報告されている。⁵⁸⁾

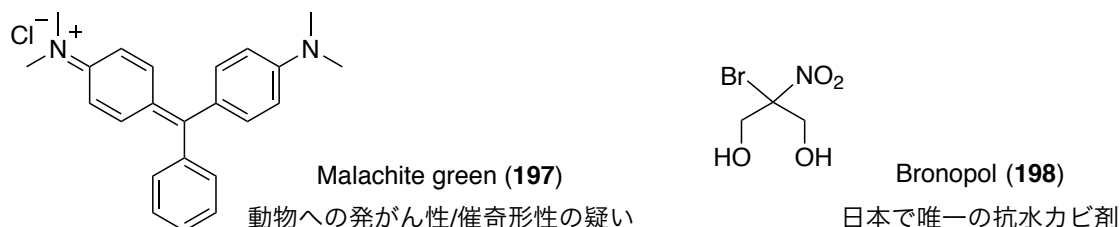
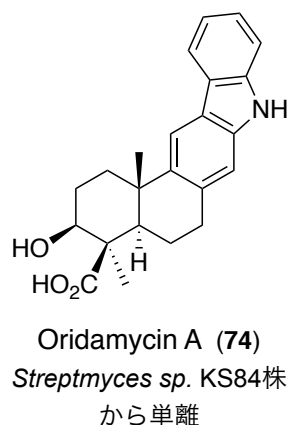


Fig. 26 水カビ病に対する動物用医薬品

このような背景のもと、立命館大学の今村らはサプロレグニア属に選択性の高い抗水カビ剤の探索研究を展開し、2010年、放線菌ストレプトマイシス属 KS84 株から Oridamycin A (74) を単離・構造決定した。⁵⁹⁾ 74 は、サプロレグニア属の中でも特に問題となるパラシチカに対して 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で効果を発揮し、Bronopol と比較してもはるかに強い抗菌活性を示す (Table 18)。また、サプロレグニア属に対する選択性が高いことから、Bronopol に替わる新たな抗水カビ剤として応用が期待されている。しかし、現状においては、Oridamycin 産生株が予測不可能な変性を繰り返すことから、養殖魚に対する実地での効果は検証されていない。また、水カビに対する作用機序も全く不明である。

このような背景のもと、著者は Oridamycin A の「安定供給」や「作用機序解明に向けた分子ツールの作製」の手段として、Oridamycin A および誘導体の合成を計画した。

Table 18 Oridamycin A と Bronopol との活性評価



MIC : 最小発育阻止濃度 (μg/mL)	Oridamycin A	Bronopol
<i>Saprolegnia Parasitica</i>	3.0	175
<i>Chlorella vulgaris</i> (クロレラ)	> 100	0.37

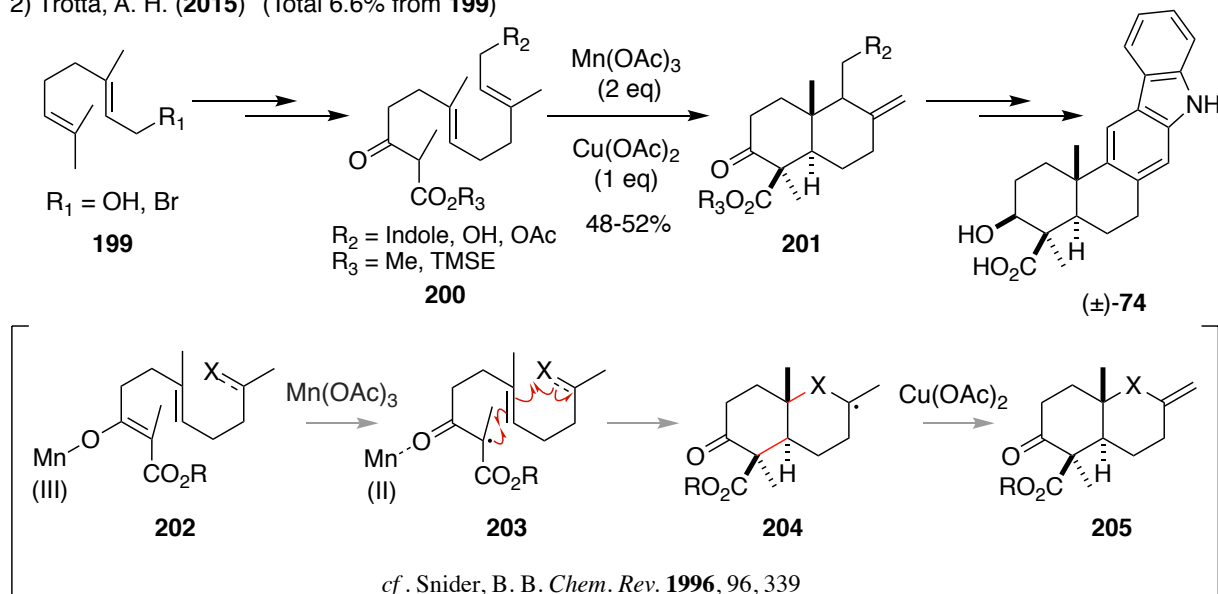
EC ₅₀ : 半数遊泳阻害濃度 (μg/mL)		
<i>Daphnia pulex</i> (ミジンコ)	62.5	1.4

著者が合成研究に着手した段階では, Oridamycin A の全合成は全く報告されていなかったが, 2015 年, 中国科学院の Li のグループとニューヨークスローンケタリング研究所の Trotta らが, ほぼ同時期に **74** のラセミ全合成を報告した (Scheme 31).⁶⁰⁾ 別々のグループによる全合成であったが, 鍵となる骨格構築には, Snider が開発した Mn(OAc)₃ と Cu(OAc)₂ を用いた **202** から **205** へのラジカル環化反応⁶¹⁾ が共に利用されている. また, その翌年には, テキサス大学の Krische らのグループが, 独自開発したイリジウム触媒 **208** を用いて, アルコール **206** とエポキシド **207** から, C-H 活性化型の不斉四級炭素構築を鍵段階とする不斉全合成を報告した.⁶²⁾ しかし, いずれの全合成も **74** のみをターゲットに絞ったルートであり, 抗水カビ剤の創製を見据えた類似体の合成や, メカニズム解析のための分子ツールの合成法としては汎用性に乏しい. 著者は **74** の全合成と共に, その類似体の合成を可能にする汎用性の高い合成ルートの開発を目指した.

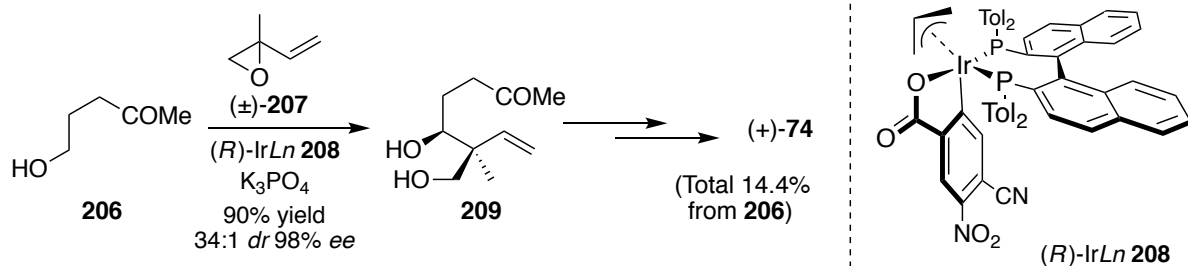
Scheme 31 これまでに報告された全合成例

1) Li, A.; *et al* (2015) (Total 9.6% from **199**)

2) Trotta, A. H. (2015) (Total 6.6% from **199**)

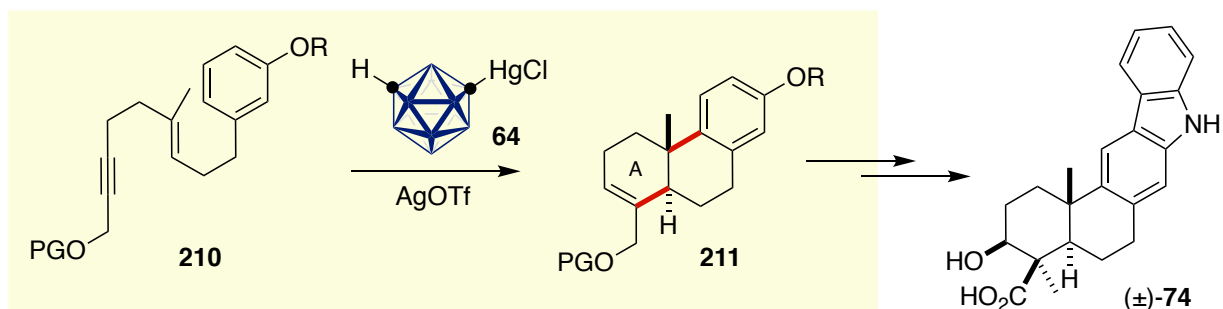


Krische, M. J.; *et al* (2016)



著者が立案したルートの概略を Scheme 32 に示す. アリアル・エン・インを連結した **210** を反応基質として, **64** と AgOTf を用いたタンデム環化反応によりトランス配位の **211** を構築する. そして, A 環部内部の二重結合を足がかりに, A 環部の官能基や立体化学を異にした誘導体を合成する作戦である.

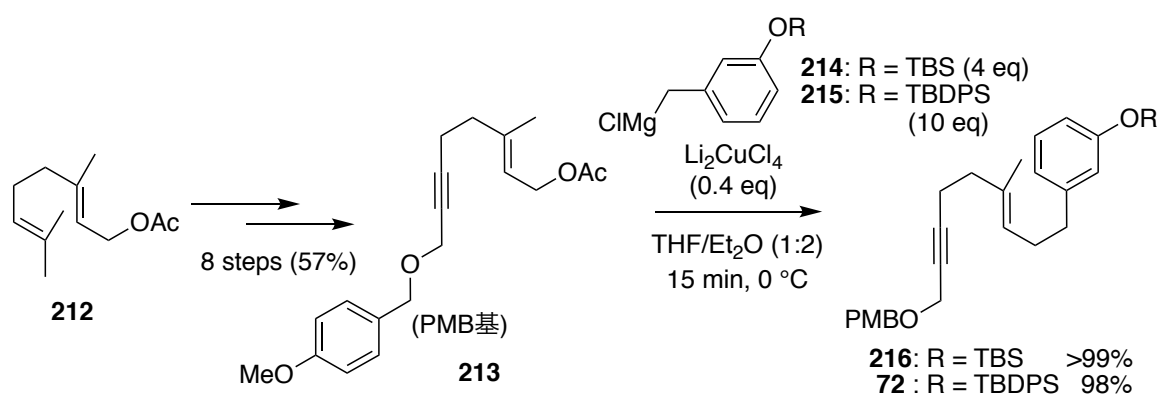
Scheme 32 水銀触媒によるタンデム環化反応を鍵段階とした(±)-オリダマイシン A の全合成研究



第二節 (±)-Oridamycin A の全合成と *C*₃-*epi* 体の合成および生物活性評価

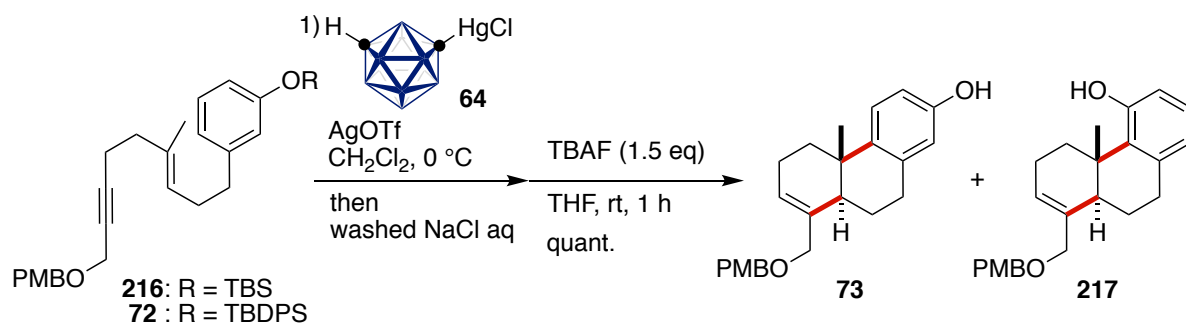
まず、市販の酢酸ゲラニオール (**212**) から既知法にしたがって、エン・イン化合物 **213** を調製した。⁶³⁾ 次いで、40 mol% の Li_2CuCl_4 の THF 溶液と混合し、0 °C 条件下、TBS 基で水酸基を保護した *m*-シロキシベンシルグリニヤ試薬 **214** を滴下して、環化前駆体 **216** を調製した。また、同時に TBDPS 基で保護した **72** も調製した。⁶⁴⁾

Scheme 33 環化前駆体の調製



次いで、**64**/ AgOTf を触媒とした多重環化反応を検討した (Table 19). まず、ジクロロメタン中、0 °C 条件下、**216** を反応基質に 20 mol% の **64** と AgOTf を用いて反応を試みた。反応後は食塩水で処理することで、環化体と使用した **64** をカラムクロマトグラフィーにて精製した。本反応からは、期待通り、使用した **64** を定量的に回収できたが、環化体は酸素官能基のオルト、パラ異性体が 1:3 の比で生成することがわかった。これらの位置異性体については、TBAF により TBS 基を除去してフェノールへと変換したのち、それぞれを分取した。その後、条件検討を重ねることで、わずかに収率を改善することはできたが、抜本的な問題として、オルト・パラ異性体の問題を解決することはできなかった (Entries 3-5). しかし、より嵩高い TBDPS 基を有する **72** を基質とすれば、オルト位での立体障害を避けてパラ位での環化反応が選択的に進行することがわかった (Entry 6). TBDPS 基の脱保護も TBAF 処理によって問題なく進行し、目的とした **73** を選択的に得ることに成功した。

Table 19 タンデム環化反応の検討



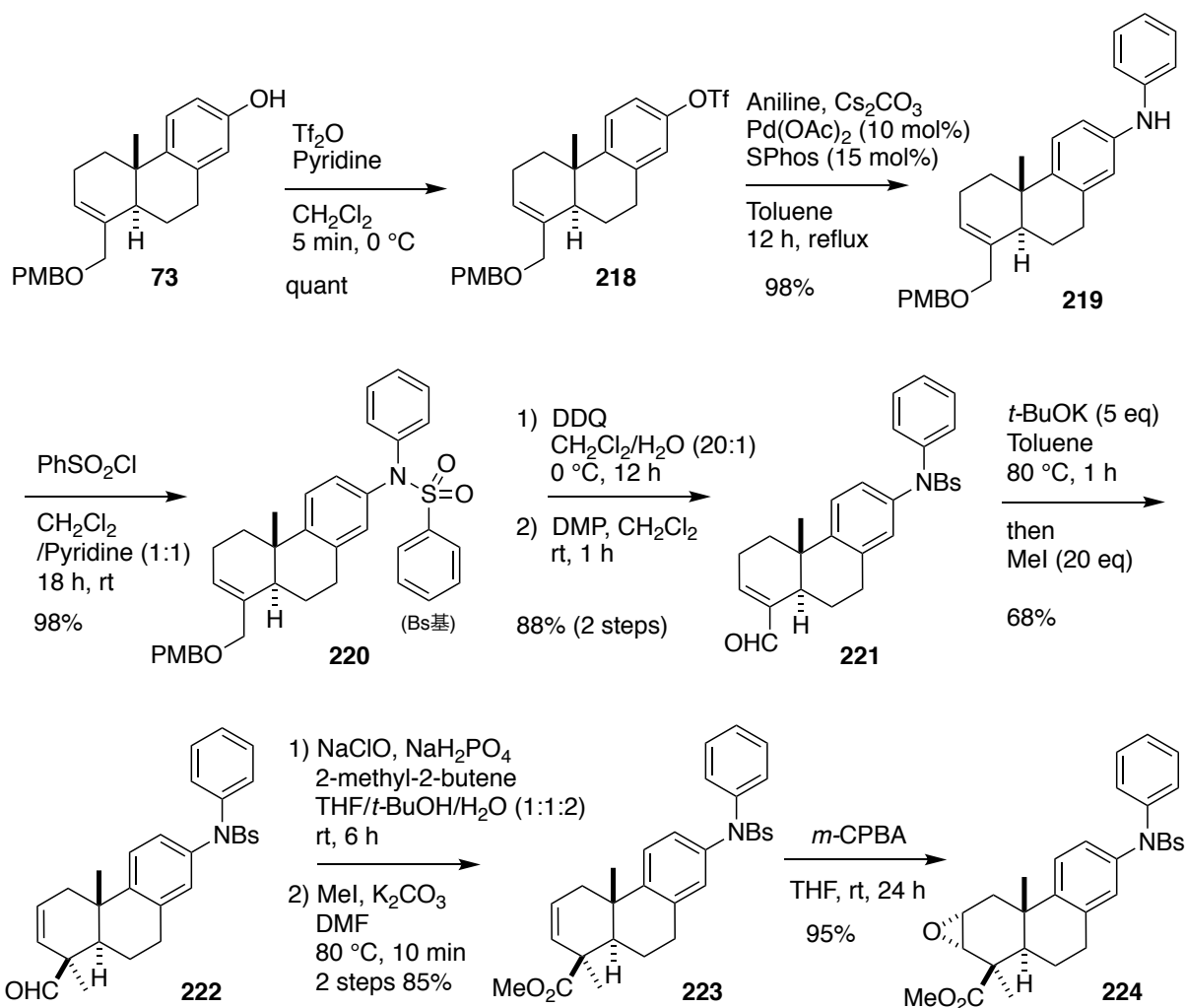
Entry	R	64 (mol%)	AgOTf (mol%)	Time	Product (%) ^a (73 : 217)	Recovery (%) of 64 ^b
1	216	20	20	10 min	76 (3 : 1)	>95
2	216	-	20	1 day	trace (87%) ^c	-
3	216	20	10	30 min	80 (3 : 1)	>95
4	216	10	10	30 min	80 (3 : 1)	>95
5	216	5	5	3 h	68 (3 : 1)	>95
6	72	10	10	30 min	80 (73 only)	>95 (>95) ^d

^a Combined yield of isolated **73** and **217**. ^b Isolated yield. ^c Recovery of SM.

^d Reactions performed on one-pot operation.

次いで、**73** の水酸基をトリフラート基へと変換し、Buchwald-Hartwig 反応によるアニリンの導入を試みた (Scheme 34).⁶⁵⁾ 本反応は、大野らが報告した条件をさらに最適化することで、定量的に **219** へと誘導した。⁶⁶⁾ 続いて、**219** のアミノ基をベンゼンスルホン基 [Bs 基] で保護し、DDQ による PMB 基の除去と Dess-Martin 酸化を経て、共役アルデヒド **221** とした。続く A 環部の四級炭素の構築には困難を伴ったが、Burnell らの条件を参考に、⁶⁷⁾ **221** と過剰量の *t*-BuOK を混合して加熱還流したのち、ヨウ化メチル [MeI] で処理することで、目的としたアルデヒド **222** を得た。本反応は、**221** の塩基処理によって生じたエノラートが核間メチル基の立体障害を避けて MeI と反応するため、ジアステレオ選択的に **222** のみが生成する。その後、Pinnick 酸化によって **222** のアルデヒド基をカルボン酸とし、炭酸カリウムと MeI を用いてメチルエステル **223** とした。そして、A 環部の二重結合を *m*-CBPA によりエポキシドへと酸化した。

Scheme 34 エポキシド体までの合成ルート



この時、得られた **224** のエポキシドは、Oridamycin A の水酸基の立体化学とは逆となるが、続くエポキシドの開環反応を考慮した場合、立体電子効果の影響から 2 位での開環反応が優先して 3 位に水酸基を有する **226** が得られるはずである (Fig. 27).

Fig. 27 の右図に示すように、逆の立体化学からなる **227** からは、3 位での開環が優先して、2 位に水酸基を有する **228** が主生成物となる。⁶⁸⁾

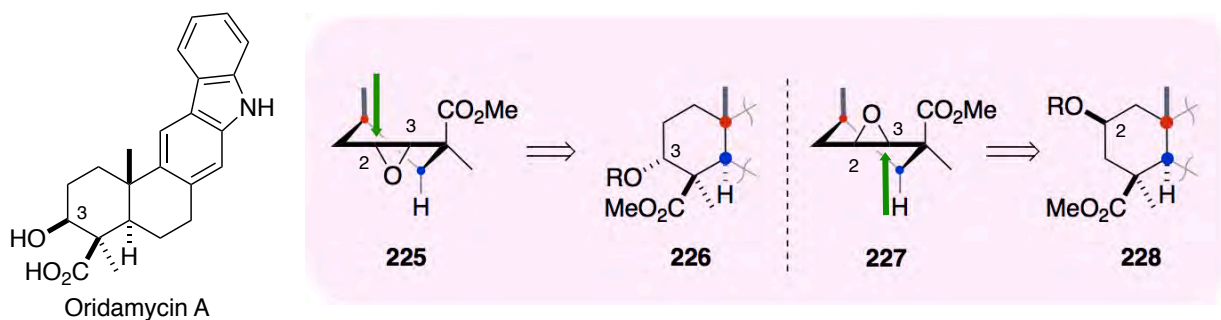
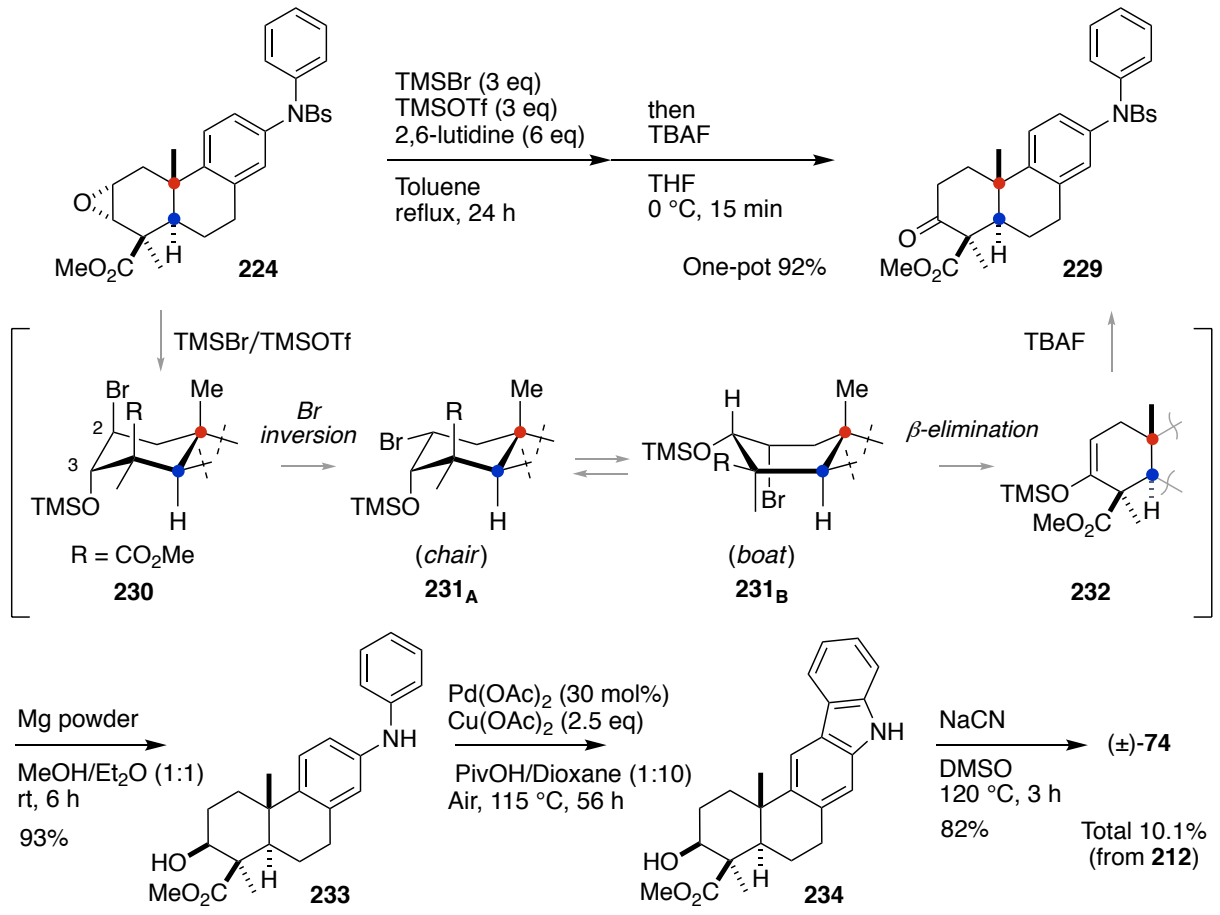


Fig. 27 エポキシドの開環反応における水酸基の位置選択性

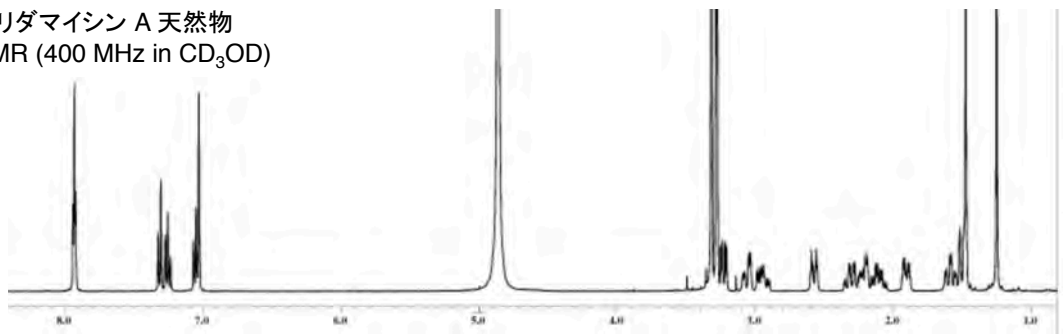
ルチジン存在下、**224** に過剰量の TMSBr と TMSOTf を添加して開環反応を行うと、予想通り 2 位での開環反応が進行し、3 位にシロキシ基を有する **230** が生成した。実際の合成では、その後、24 時間加熱還流したのち、TBAF で処理することで、一挙にケトン **229** へと変換した (Scheme 35)。 **230** から **229** への反応は、加熱還流することで **230** の Br 基が過剰量の TMSBr 由来の Br⁻ と求核置換反応することで **231_A** となり、⁶⁹⁾ メチルエステルとシロキシ基がエカトリアル配座となる熱力学的に安定な **231_B** のコンフォメーションから HBr の脱離が進行した結果であると考えている。ただし、この Br 基の立体反転については、今後、詳細な検討を重ねて立証していく必要がある。

得られた **229** は、Et₂O と MeOH の混合溶媒に溶解し、マグネシウム粉末を添加することで、一挙に Bs 基の脱保護とケトンの還元を行った。そして、**233** のジフェニルアミン部位をパラジウム触媒を用いた酸化的ビアリールアップリング反応によってカルバゾールへと変換した。⁷⁰⁾ 最後に、青酸加水分解によってメチルエステルを脱保護して、Oridamycin A の全合成を達成した。酢酸ゲラニオールから総収率 10.3%、24 工程の合成ルートである。合成した **74** は、Fig. 28 に示すように、今村らが報告した天然物の ¹H-NMR チャートと完全に一致することを確認した。

Scheme 35 (±)-オリダマイシン Aの全合成



オリダマイシン A 天然物
¹H-NMR (400 MHz in CD₃OD)



(±)-オリダマイシン A 合成品
¹H-NMR (500 MHz in CD₃OD)

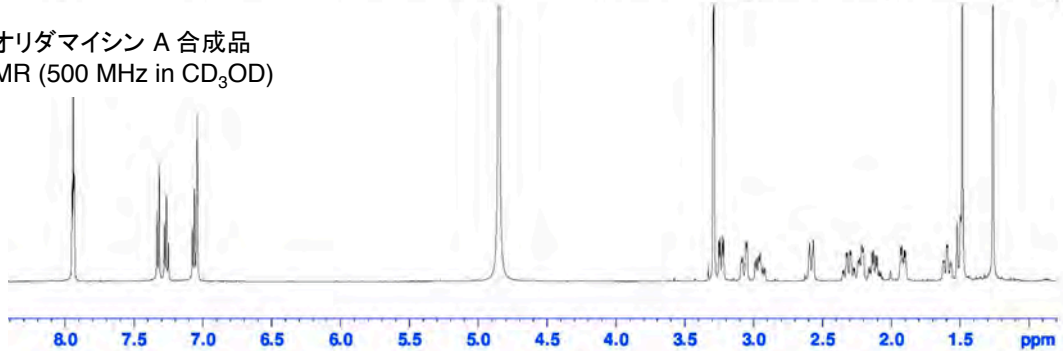
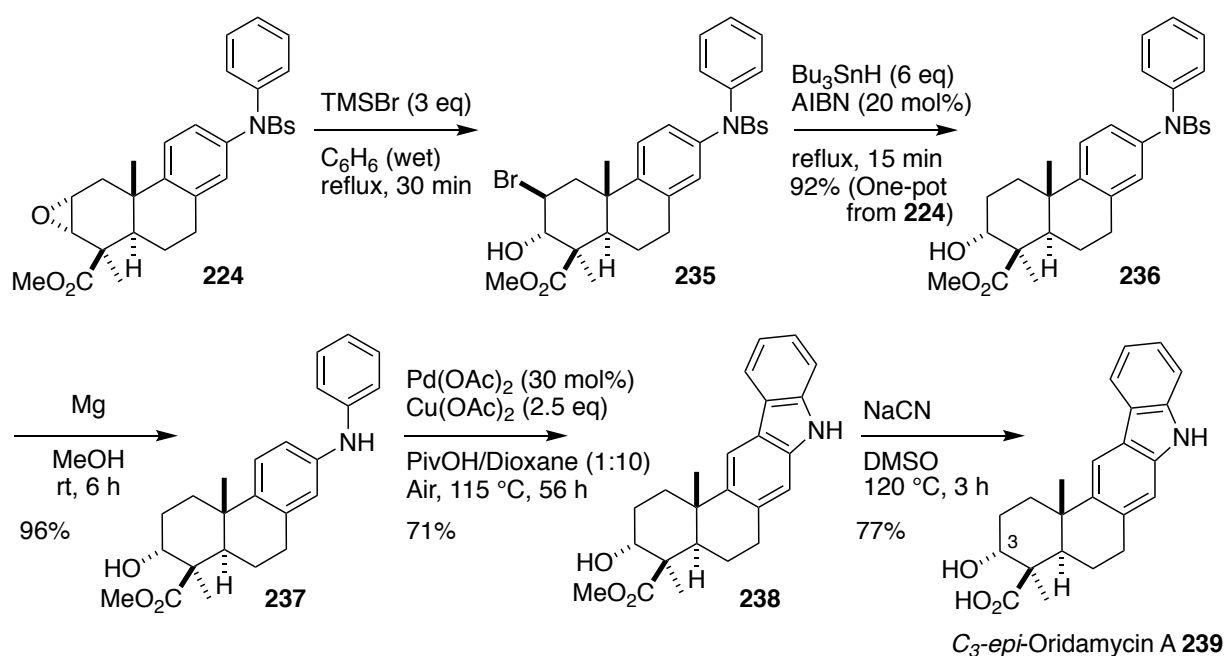


Fig. 28 天然物と合成品の¹H-NMRチャート

次に、Oridamycin A の類似体として、水酸基が逆の立体化学である C₃-*epi*-Oridamycin A (**239**) の合成に着手した (Scheme 36). 本合成においては、Oridamycin A の中間体として調製したエポキシド **224** からの誘導を試みた. まず **224** をベンゼンに溶解し、TMSBr を添加して加熱還流した. TLC により **235** の生成を確認した後に、トリブチルスズハライドと AIBN を加えて Br 基を除去して **236** へと導いた. その後は、Oridamycin A と同様の手順で Bs 基を除去し、カルバゾール骨格を構築して、最終的に **239** の合成を達成した.

Scheme 36 C₃-*epi*-オリダマイシン A の合成



合成した **74** と **239** については、富山大学和漢医薬総合研究所の伊藤先生にご協力いただき、サプロレグニア属に対する活性評価試験を行った (Table 20). 興味深い知見として、合成した Oridamycin A は、サプロレグニアパラシチカに対して最小発育阻止濃度が 0.5 µg/mL と、天然物の Oridamycin A の報告より強い活性を示した. この結果については現在、二つの可能性を考えている. ひとつは単純に、天然物よりも高純度な **74** が得られたことから高活性に繋がったことである. もうひとつは、合成品がラセミ体であることから *ent*-体の方が強い抗水カビ活性を示す可能性である. *ent*-体だけの活性が確認できれば、抗水カビ活性に対するファーマコフォアの重要な知見に繋がると考えて

いる。今後、著者が確立したルートを基盤に、光学分割剤を用いた *ent*-体の分離や不斉全合成が達成され、新たな知見が得られることに期待したい。

また、著者は、抗水カビ剤としての応用を見据えて、**74** と **239** のミジンコに対する急性遊泳阻害試験を行った。経済協力開発機構(OECD)のテストガイドラインに準じて測定した結果,⁷¹⁾ サプロレグニアに効果を示す有効濃度から 50 倍～100 倍以上の濃度ではじめて、ミジンコへの毒性が観察されることがわかった。この知見から、生態系への影響が少ない抗水カビ剤の候補化合物として実養殖への応用も期待できると考えている。

Table 20 サプロレグニア属に対する生物活性評価とミジンコ急性遊泳阻害試験

富山大学 和漢医薬学総合研究所 伊藤 卓也 先生との共同研究

最小発育阻止濃度 (μg/mL)	プロノポール	(±)- 74	239
<i>Saprolegnia Parasitica</i>	175 ^a	天然物 3.0 ^b 合成物 0.5	1.0
<i>Saprolegnia Subterranea</i>	-	天然物 - 合成物 0.5	1.0

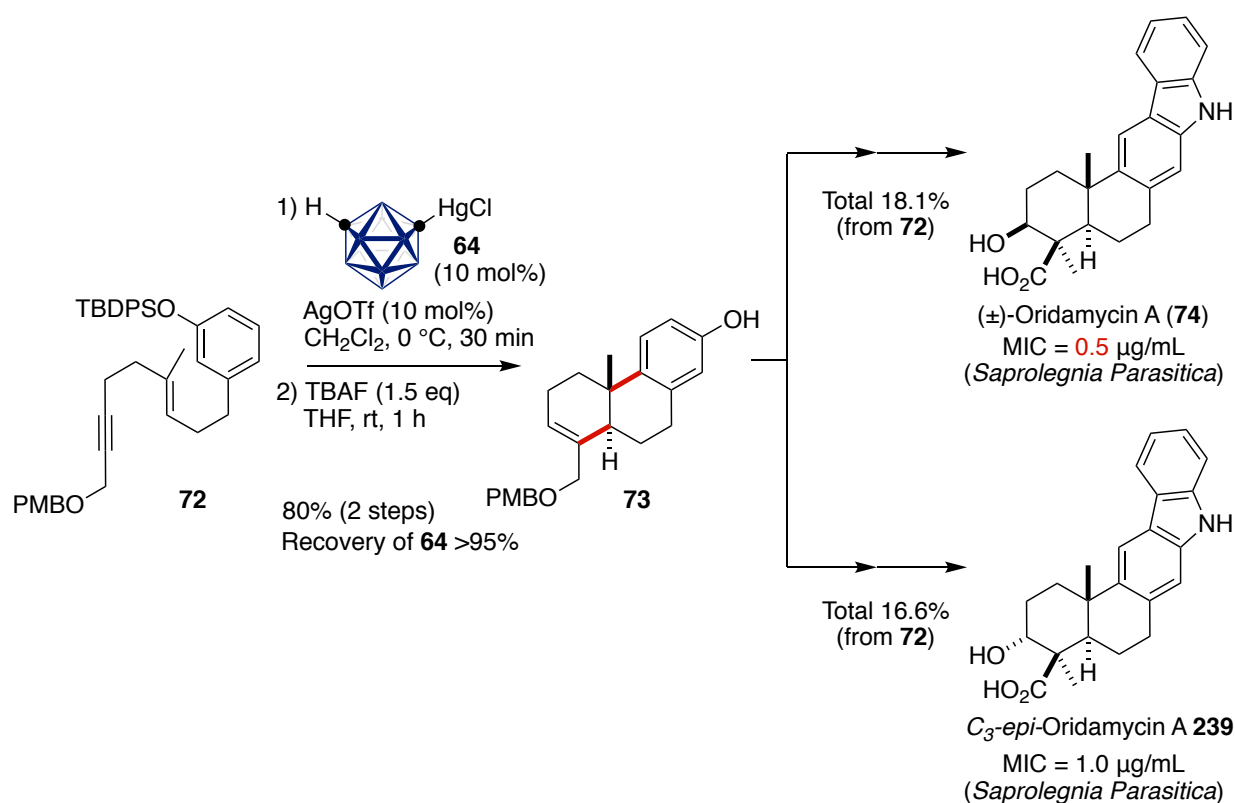
EC ₅₀ : 半数遊泳阻害濃度 (μg/mL)			
<i>Daphnia pulex</i> (ミジンコ)	1.4 ^a	92	50

^a Flores S. et. al., *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 1366

^b Takada, K. et. al., *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 698

第三節 小括

本章では、抗水カビ活性を示す Oridamycin A の全合成研究を行った。鍵段階として **64** と AgOTf を用いた **72** から **73** へのタンデム環化反応を利用することで、三環性の基本骨格を構築し、Oridamycin A の全合成を達成することができた。確立した本合成ルートは、**73** を鍵中間体として様々な類似体合成が期待できる。実際に Oridamycin A の C₃-*epi* 体 **239** を合成し、Oridamycin A と共に、サプロレグニアパラシチカ、サブトレニアに対する抗菌活性を評価した。これらの構造活性相関により、3 位水酸基の立体化学は抗菌活性に影響を及ぼす重要な官能基であることを確認した。今後、この知見をもとに、Oridamycin A または類似体から実養殖に利用可能な抗水カビ剤が開発されることに期待する。



総括

本論文では“水銀試薬の適切な使用および水銀廃棄物の問題解決に向けた水銀独自のグリーンケミストリーを展開する”ことを目的に、水銀触媒の有用な知見の探索と共に、使用後の水銀反応剤を回収・再利用する手法の確立を目指した。

第一章では、新規水銀反応剤カルバボラニル塩化水銀を創製し、本剤と AgOTf を用いたアリル型選択的な 1,3-共役ジエン環化反応を開発した。

第二章では、カルバボラニル水銀塩の物性研究を行うことで、カルバボラニル塩化水銀が酸に対して安定で、毒性も低い水銀化合物であることを見出した。そして、カルバボラニル水銀塩を利用した不均一系反応剤:ポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラートを開発した。

第三章では、カルバボラニル塩化水銀と AgOTf を触媒としたアリルシリルエーテルと *N*-Boc-*N'*-トシルヒドラジドとの分子間炭素-窒素結合形成反応を開発した。さらに、得られたアリルヒドラジド化合物から Myers 型還元的脱窒素化反応の開発にも成功した。また、カルバボラニル塩化水銀が回収可能な反応剤であることを見出した。

第四章では、カルバボラニル塩化水銀と AgOTf を用いたタンデム環化反応を鍵段階として、抗水カビ活性を示す Oridamycin A と C₃-*epi*-Oridamycin A の全合成を達成した。また、合成した Oridamycin A は天然物よりも水カビに対して強い活性を示す一方で、ミジンコに対しては毒性の低い化合物であることを確認した。

これら一連の取り組みによって、再利用可能な水銀塩触媒が普及し、水銀廃液の問題解決に向けた新たな糸口になることを期待する。今後、開発したカルバボラニル水銀塩が、水銀化学のさらなる発展に寄与することを信じて本論文を閉じる。

実験の部

試薬, 溶媒, 実験操作について

特に断りのない限り, 反応はアルゴン雰囲気下で行い, 試薬は市販のものをそのまま使用した. 反応溶媒には特級溶媒もしくは関東化学株式会社製脱水溶媒, 脱水・脱酸素溶媒を使用した. 溶媒の留去は減圧下, ロータリーエバポレーターで行った. 分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)は Merck Kieselgel 60F 254(0.25 mm)を使用した. スポットの検出には 250 nm 及び 356 nm の UV ランプの照射, 2% *p*-アニスアルデヒド-5% 濃硫酸エタノール溶液に浸した後, 加熱することで検出した. また, ヨウ素をまぶしたシリカゲルに浸すことで検出した. 順層シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学順層シリカゲル 60 (球状, 63-210 mm)を用い, また逆層シリカゲルカラムクロマトグラフィーはナカライテスク社製 Cosmosil 140 C18-PREP または 75 C18-OPN を使用した. クロマトグラフィーに使用した溶媒比は v:v で示した. 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は日本分光社製 JASCO PU-987 型クロマトポンプ, JASCO PU-2080plus 型クロマトポンプを用いて, 検出器として日本分光社製 JASCO UV-970 型検出器, JASCO UV-2075 型検出器, 島津製作所製 RID-10A 型検出器を用いた.

物性データについて

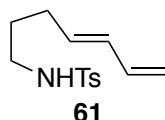
比旋光度($[\alpha]_D$)は, 日本分光JASCO P-1030型旋光計を用いて測定した. 赤外線吸収スペクトル(以下IRと略す)は日本分光JASCO FT-IR410型を用いて, 反射法で測定した. 核磁気共鳴スペクトル(NMRと称す)は, Varian社製 Gemini-200型, Unity-200型, Mercury-300型, MR-400型, Mercury-500型, Unity-600型, またはBruker社製 検出プローブにBBO cryoprobeを用いたAVANCE III HD 500 MHz spectrometer を用いて, テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として測定した. また, 測定溶媒は重クロロホルム($CDCl_3$), 重ベンゼン(C_6D_6), 重DMSO($C_2D_6SO_2$), 重メタノール(CD_3OD)を用いた. 化学シフト(δ)をppm単位で表記し, 結合定数(J)をHz単位で測定した. シグナルは, 一重線をs, 二重線をd, 三重線をt, 四重線をq, 五重線をquin., 多重線をmで示した. また幅広信号はbrとした. 質量分析スペクトル(以下MSと略す)は, 日本電子社製 AX-500型を用いて, 化学イオン化

法(以下CIと略す), 又は高速原子イオン化法(以下FABと略す)とWaters社製 SYNAPT C2Si HDMS を用いて, エレクトロスプレーイオン化法(以下ESIと略す)を測定した. なお, 質量分析スペクトルとNMR Unity-600 の測定は徳島文理大学中央機器センターに依頼した.

第一章 実験項

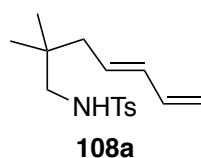
環化前駆体の調製

(*E*)-*N*-(Hepta-4,6-dienyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**61**)



(*E*)-Hepta-4,6-dien-1-ol¹⁹⁾ (1.0 g, 8.9 mmol)の CH₂Cl₂ (30 mL)溶液に, NEt₃ (4.5 g, 44.5 mmol), DMAP (220 mg, 1.8 mmol), MsCl (1.2 g, 10.7 mmol) を 0 °C で加えた後, そのままの温度で 30 分間攪拌した. 反応混合物に蒸留水を添加して CH₂Cl₂ で抽出し, 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣を TsNH₂ と KOH の DMF (20 mL)懸濁液に 120 °C で加えた後, そのままの温度で 2 時間攪拌した. 反応混合物を室温まで冷却した後, 蒸留水を添加して Et₂O で抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 10:1)で精製して **61** (1.7 g, 73%)を得た. **61**: colorless syrup, FT IR (neat) 3283, 3085, 3063, 3025, 3014, 2929, 2868, 1651, 1599 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.56 (2H, quin, *J* = 7.2 Hz), 2.07 (2H, dt, *J* = 7.2, 6.9 Hz), 2.43 (3H, s), 2.94 (2H, dt, *J* = 6.0, 7.2 Hz), 4.70 (NH, br t, *J* = 6.0 Hz), 4.97 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz), 5.07 (1H, br d, *J* = 17.1 Hz), 5.56 (1H, dt, *J* = 6.9, 15.3 Hz), 5.98 (1H, br dd, *J* = 10.2, 15.3 Hz), 6.25 (1H, ddd, *J* = 10.2, 10.2, 17.1 Hz), 7.30 (2H, br d, *J* = 8.1 Hz), 7.75 (2H, br d, *J* = 8.1 Hz); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.54, 29.00, 29.40, 42.60, 115.50, 127.07, 129.69, 131.94, 133.19, 136.82, 136.88, 143.37; HRMS (Cl⁺) *m/z* calcd for C₁₄H₂₀O₂NS [M⁺+H] 266.1215, found 266.1205.

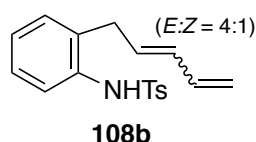
(*E*)-*N*-(2,2-Dimethylhepta-4,6-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**108a**)



(*E*)-2,2-Dimethylhepta-4,6-dien-1-amine²⁷⁾ (140 mg, 1.0 mmol)の CH₂Cl₂ (5 mL)溶液に, Et₃N

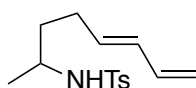
(0.43 mL, 3.0 mmol)および DMAP (24.4 mg, 0.2 mmol)を室温で加えた。次いで、反応混合物に TsCl (229 mg, 1.2 mmol)を 0 °C で添加して、室温で 1 時間攪拌した。飽和食塩水を添加して反応を停止させ、有機物を Et₂O で抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt 5:1)で精製して **108a** (244 mg, 83%)を得た。 **108a**: white powder; FT IR (neat) 3285, 3085, 3035, 3008, 2963, 2926, 2871, 1650 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 0.86 (6H, s), 1.98 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.68 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.35 (NH, t, *J* = 7.2 Hz), 5.00 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz), 5.10 (1H, br d, *J* = 16.5 Hz), 5.58 (1H, dt, *J* = 7.5, 14.7 Hz), 6.00 (1H, dd, *J* = 10.2, 14.7 Hz), 6.26 (1H, dt, *J* = 10.2, 16.5 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.45, 24.83, 34.58, 42.44, 52.74, 115.42, 126.97, 129.61, 130.25, 133.93, 136.83, 143.16; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₆H₂₄NO₂S [M+H]⁺ 294.1528, found 294.1522.

4-Methyl-*N*-(2-(penta-2,4-dien-1-yl)phenyl)benzenesulfonamide (**108b**)



化合物 **108a** と同様の手順に従って、(*E*)-2-(Penta-2,4-dien-1-yl)aniline⁷²⁾ (382 mg, 2.4 mmol) から **108b** (722 mg, 96%)を得た。 **108b**: white powder; FT IR (neat) 3278, 3083, 3065, 3034, 3011, 2971, 2924, 1650, 1599 cm⁻¹; (*E*-isomer) ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.10 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 5.04 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz), 5.10 (1H, br d, *J* = 17.1 Hz), 5.59 (1H, dt, *J* = 6.3, 15.3 Hz), 5.90 (1H, dd, *J* = 10.2, 15.3 Hz), 6.25 (1H, dt, *J* = 10.2, 17.1 Hz), 6.57 (NH, br s), 7.08 (3H, m), 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); (*E*-isomer) ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.56, 34.55, 116.95, 124.39, 126.25, 127.13, 127.61, 129.56, 130.41, 131.04, 132.47, 132.71, 134.64, 136.14, 136.57, 143.79; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₈H₁₉NO₂S [M]⁺ 313.1136, found 313.1136.

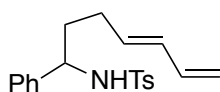
(*E*)-4-Methyl-*N*-(octa-5,7-dien-2-yl)benzenesulfonamide (**108c**)



108c

化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-Octa-5,7-dien-2-amine⁷³⁾ (37.5 mg, 0.3 mmol)から **108c** (80.7 mg, 96%)を得た. **108c**: white powder; FT IR (neat) 3278, 3083, 3065, 3034, 3011, 2971, 2924, 1650, 1599 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.03 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.46 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 2.03 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.32 (1H, m), 4.21 (NH, br d, $J = 8.4$ Hz), 4.98 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz), 5.07 (1H, br d, $J = 16.8$ Hz), 5.53 (1H, dt, $J = 6.9, 15.3$ Hz), 5.93 (1H, dd, $J = 10.2, 15.3$ Hz), 6.25 (1H, dt, $J = 10.2, 16.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.49, 21.56, 28.44, 36.76, 49.44, 115.17, 127.01, 129.62, 131.48, 133.70, 136.97, 138.10, 143.17; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1371, found 280.1386.

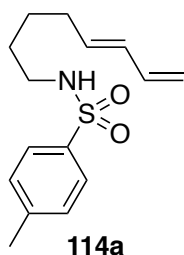
(*E*)-4-Methyl-*N*-(1-phenylhepta-4,6-dien-1-yl)benzenesulfonamide (108d)



108d

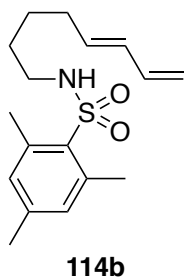
化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-1-Phenylhepta-4,6-dien-1-amine²¹⁾ (56.4 mg, 0.3 mmol)から **108d** (94.4 mg, 92%)を得た. **108d**: colorless syrup; FT IR (neat) 3277, 3085, 3063, 3031, 3007, 2971, 2925, 2859, 1805, 1651, 1600 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.77-2.05 (4H, m), 2.36 (3H, s), 4.27 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.74 (NH, m), 4.98 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz), 5.08 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz), 5.57 (1H, dt, $J = 6.6, 15.0$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 10.2, 15.0$ Hz), 6.26 (1H, dt, $J = 10.2, 17.1$ Hz), 6.98 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.42, 28.74, 36.87, 57.78, 115.33, 126.49, 127.01, 127.30, 128.39, 129.25, 131.83, 133.22, 136.94, 137.54, 140.59, 142.90; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1528, found 342.1520.

(*E*)-4-Methyl-*N*-(octa-5,7-dienyl)benzenesulfonamide (114a)



化合物 **61** と同様の手順に従って, (*E*)-Octa-5,7-dien-1-amine¹⁹⁾ (189 mg, 1.5 mmol)から **114a** (305 mg, 78%)を得た. **114a**: colorless syrup; FT IR (neat) 3285, 3084, 3063, 3029, 3006, 2930, 2861, 1651, 1599 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.32-1.52 (4H, m), 2.03 (2H, dt, *J* = 6.9, 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.94 (2H, dt, *J* = 6.3, 6.6 Hz), 4.28 (NH, br t, *J* = 6.3 Hz), 4.97 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz), 5.08 (1H, br d, *J* = 17.1 Hz), 5.60 (1H, dt, *J* = 6.9, 15.3 Hz), 5.99 (1H, dd, *J* = 10.5, 15.3 Hz), 6.27 (1H, dt, *J* = 10.2, 17.1 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.52, 25.98, 28.98, 31.82, 43.00, 115.07, 127.06, 129.66, 131.40, 134.29, 136.90, 137.02, 143.31; HRMS (CI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₂NO₂S [M+H]⁺ 280.1371, found 280.1363.

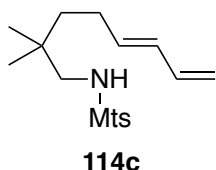
(*E*)-2,4,6-Trimethyl-*N*-(octa-5,7-dien-1-yl)benzenesulfonamide (114b)



化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-Octa-5,7-dien-1-amine (100 mg, 0.8 mmol)と 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride (MtsCl) (210 mg, 1.0 mmol)から **114b** (227 mg, 92%)を得た. **114b**: white powder; FT IR (neat) 3304, 3087, 3033, 2972, 2937, 2859, 1651, 1604, 1565 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.36 (2H, m), 1.46 (2H, m), 2.01 (2H, q, *J* = 6.6 Hz), 2.30 (3H, s), 2.64 (6H, s), 2.89 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.50 (NH, br t, *J* = 6.3 Hz), 4.96 (1H, br d, *J* = 9.9 Hz), 5.08 (1H, br d, *J* = 16.8 Hz), 5.58 (1H, dt, *J* = 6.9, 15.0 Hz), 5.98 (1H, dd, *J* = 9.9, 15.0 Hz), 6.27 (1H, dt, *J* = 9.9, 16.8 Hz), 6.96 (2H, s); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.70, 23.74, 26.82, 29.76, 32.58, 43.16, 115.91, 132.23, 132.72, 135.01, 137.80, 139.81,

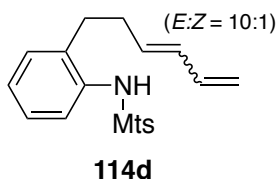
142.90; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{17}H_{26}NO_2S$ $[M+H]^+$ 308.1684, found 308.1681.

(E)-N-(2,2-Dimethylocta-5,7-dien-1-yl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (114c)



化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-2,2-Dimethylocta-5,7-dien-1-amine⁷³⁾ (100 mg, 0.7 mmol) と MtsCl (175 mg, 0.8 mmol) から **114c** (226 mg, 96%) を得た. **114c**: white powder; FT IR (neat) 3308, 3032, 2962, 2935, 2871, 1651, 1604, 1566 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz in $CDCl_3$) δ 0.83 (6H, s), 1.23 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.62 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.64 (6H, s), 4.43 (NH, br t, $J = 6.9$ Hz), 4.96 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz), 5.08 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz), 5.57 (1H, dt, $J = 6.9, 15.3$ Hz), 5.97 (1H, dd, $J = 10.2, 15.3$ Hz), 6.26 (1H, dt, $J = 10.2, 17.1$ Hz), 6.96 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz in $CDCl_3$) δ 20.93, 22.96, 24.92, 26.84, 33.65, 38.67, 52.13, 114.92, 130.83, 131.93, 133.40, 134.90, 137.08, 138.95, 142.10; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{19}H_{30}NO_2S$ $[M+H]^+$ 336.1997, found 336.1988.

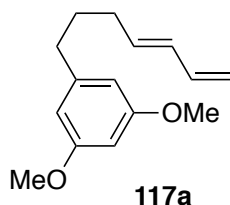
N-[2-(Hexa-3,5-dien-1-yl)phenyl]-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (114d)



化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-2-(Hexa-3,5-dien-1-yl)aniline²⁷⁾ (114 mg, 0.8 mmol) と MtsCl (220 mg, 1.0 mmol) から **114d** (271 mg, 95%) を得た. **114d**: colorless syrup; FT IR (neat) 3286, 3081, 3033, 3005, 2974, 2937, 2871, 2852, 1651, 1603 cm^{-1} ; (*E*-isomer) 1H NMR (500 MHz in $CDCl_3$) δ 2.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.02 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz), 5.13 (1H, br d, $J = 17.0$ Hz), 5.68 (1H, dt, $J = 7.0, 15.0$ Hz), 6.05 (1H, dd, $J = 10.5, 15.0$ Hz), 6.30 (1H, dt, $J = 10.0, 17.0$ Hz), 6.32 (NH, br s), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (2H, s), 7.06 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); (*E*-isomer) ^{13}C NMR (125 MHz in $CDCl_3$) δ 20.99, 23.15, 30.56, 32.94, 115.78, 125.38,

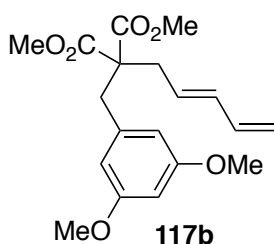
126.72, 126.88, 129.89, 132.03, 132.06, 133.32, 133.91, 134.27, 136.50, 136.84, 139.24, 142.53; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{21}H_{26}NO_2S$ $[M+H]^+$ 356.1702, found 356.1704.

(E)-1-(Hepta-4,6-dienyl)-3,5-dimethoxybenzene (117a)



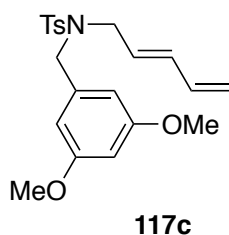
参考文献 19 と同様の手順に従って調製した. **117a**: colorless syrup; FT IR (neat) 3083, 3036, 2998, 2935, 2852, 2837, 1595 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz in $CDCl_3$) δ 1.71 (2H, m), 2.12 (2H, dt, $J = 6.9, 7.2$ Hz), 2.55 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.76 (6H, s), 4.95 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz), 5.08 (1H, br d, $J = 16.8$ Hz), 5.70 (1H, dt, $J = 6.9, 15.0$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 10.5, 15.0$ Hz), 6.29 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.31 (1H, dt, $J = 10.2, 16.8$ Hz), 6.33 (2H, br d, $J = 2.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in $CDCl_3$) δ 30.58, 32.01, 35.64, 55.17, 97.64, 106.43, 114.85, 131.33, 134.77, 137.19, 144.69, 160.66; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{15}H_{21}O_2$ $[M+H]^+$ 233.1541, found 233.1543.

(E)-Dimethyl 2-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(penta-2,4-dien-1-yl)malonate (117b)



参考文献 19 と同様の手順に従って調製した. **117b**: white powder; FT IR (neat) 3085, 3001, 2952, 2839, 1747, 1611 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz in $CDCl_3$) δ 2.61 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.18 (2H, s), 3.73 (6H, s), 3.75 (6H, s), 5.04 (1H, br d, $J = 9.9$ Hz), 5.14 (1H, br d, $J = 16.2$ Hz), 5.59 (1H, dt, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 9.9, 15.0$ Hz), 6.23 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.29 (1H, dt, $J = 9.9, 16.2$ Hz), 6.23 (1H, br t, $J = 2.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in $CDCl_3$) δ 35.40, 38.53, 52.40, 55.14, 59.09, 98.87, 107.99, 116.55, 128.04, 135.16, 136.56, 137.89, 160.54, 171.09; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{19}H_{24}O_6$ $[M+H]^+$ 348.1574, found 348.1573.

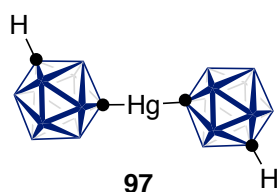
(E)-N-(3,5-Dimethoxybenzyl)-4-methyl-N-(penta-2,4-dien-1-yl)benzenesulfonamide (117c)



参考文献 19 と同様の手順に従って調製した. **117c**: white powder; FT IR (neat) 3087, 3036, 3000, 2970, 2871, 2839, 2255, 1614 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 3.73 (6H, s), 3.79 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.26 (2H, s), 5.05 (1H, br d, $J = 9.6$ Hz), 5.11 (1H, br d, $J = 16.5$ Hz), 5.34 (1H, dt, $J = 6.9, 15.3$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 9.6, 15.3$ Hz), 6.16 (1H, dt, $J = 9.6, 16.5$ Hz), 6.36 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.51, 48.44, 50.39, 55.30, 99.92, 106.09, 117.98, 127.22, 129.69, 135.14, 135.74, 137.49, 138.29, 143.28, 160.86; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.1583, found 388.1582.

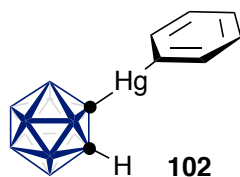
カルバボラン水銀塩の調製

二量化体 **97**



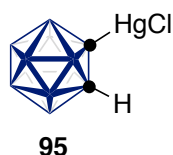
m-カルボラン(360 mg, 2.5 mmol)の THF (10 mL)溶液に, *t*-BuLi (ペンタン溶液中 1.59 M, 1.75 mL)を -78°C で添加し, 混合物を 0°C で30分間攪拌した. 次に, 塩化水銀(830 mg, 2.5 mmol)の THF (15 mL)溶液を 0°C で混合物に加え, 0°C で1時間攪拌した. 1 M HCl を添加して反応を停止させ, AcOEt で抽出し, 水相を AcOEt で抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 5:1)で精製して **97** (723 mg, 60%)を得た. **97**: white powder; ^1H NMR (300 MHz in CD_3OD) δ 1.30-3.30 (20H, m, $\text{B}_{10}\text{H}_{10} \times 2$), 3.44 (2H, br s, CH $\times 2$); ^{13}C NMR (125 MHz in CD_3OD) δ 60.09, 60.53, 74.78, 83.92; HRMS (CI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_4\text{H}_{22}\text{B}_{20}\text{Hg}$ $[\text{M}]^+$ 492.3289, found 492.3280.

o-Carbaboranyl(phenyl)mercury (102)



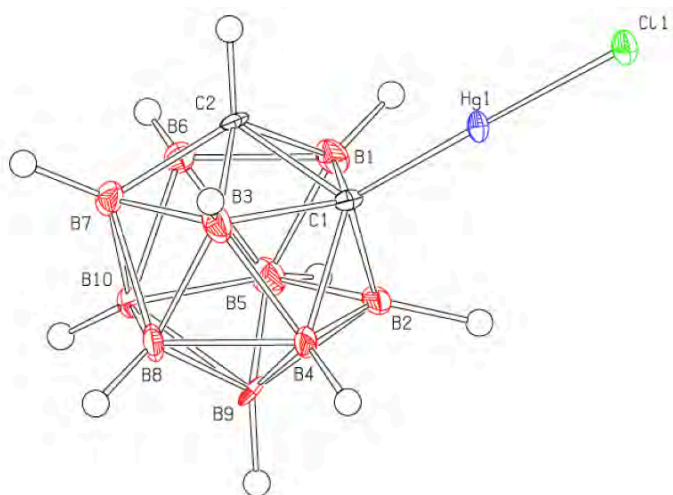
o-カルボラン(360 mg, 2.5 mmol)の THF (10 mL)溶液に, *t*-BuLi (ペンタン溶液中 1.59 M, 1.75 mL)を-78°Cで添加し, 混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した. 次に, フェニル水銀クロライド(785 mg, 2.5 mmol)の THF (15 mL)溶液を 0 °C で混合物に加え, 0 °C で 1 時間攪拌した. 1 M HCl を添加して反応を停止させ, AcOEt で抽出し, 水相を AcOEt で抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 10:1)で精製して **102** (208 mg, 30%)を得た. **102**: white powder; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 1.30-3.20 (10H, m, B₁₀H₁₀), 3.62 (1H, br s, CH), 7.27 (2H, m, CH x 2), 7.42 (3H, m, CH x 3); HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₈H₁₆B₁₀Hg [M]⁺ 424.1889, found 424.1869.

o-Carbaboranylmercuric chloride (95)

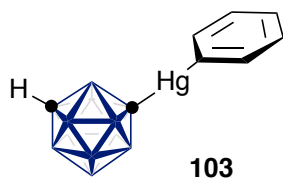


o-カルボラン(360 mg, 2.5 mmol)の THF (10 mL)溶液に, *t*-BuLi (ペンタン溶液中 1.59 M, 1.75 mL)を-78°Cで添加し, 混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した. 次に, フェニル水銀クロライド(785 mg, 2.5 mmol)の THF (15 mL)溶液を 0 °C で混合物に加え, 0 °C で 1 時間攪拌した. 1 M HCl を添加して反応を停止させ, AcOEt で抽出し, 水相を AcOEt で抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣を CH₂Cl₂ (25 mL)に溶解し, 0 °C に冷却した. 次いで, ICl (773 mg, 4.8 mmol)を 0 °C で滴下し, そのままの温度で一時間攪拌した. その後, 食塩水を添加して Et₂O で抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 5:1)で精製して **95** (341 mg, 41%)を得た. **95**: white solid; m.p. 289 °C; ¹H NMR (300 MHz in CD₃OD) δ 1.30-3.30 (10H, m, B₁₀H₁₀), 3.40

(1H, br s, CH); ^{13}C NMR (125 MHz in CD_3OD) δ 62.36, 78.98; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_2\text{H}_{11}\text{ClB}_{10}\text{Hg}$ $[\text{M}]^+$ 382.1186, found 382.1207. **95** (100 mg) was crystallized from AcOEt (3 mL) at room temperature. CCDC 862694 contains the supplementary crystallographic data. This data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

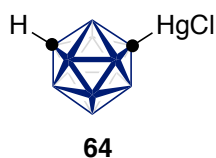


m-Carbaboranyl(phenyl)mercury (**103**)

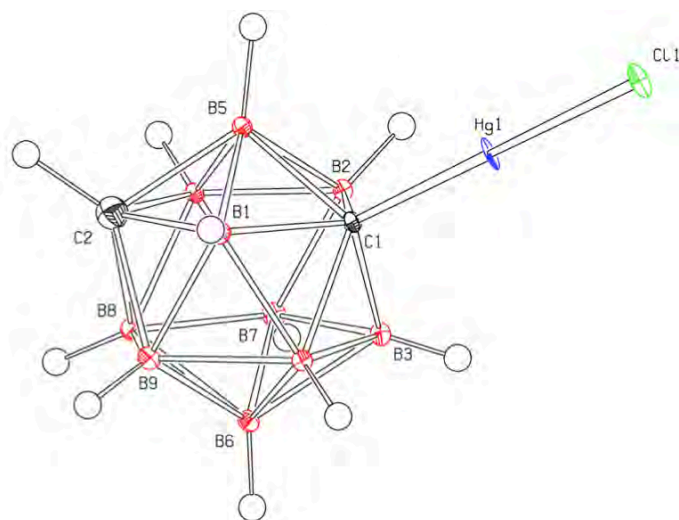


化合物 **102** と同様の手順に従って、*m*-カルボラン(360 mg, 2.5 mmol)から **103** (488 mg, 46%)を得た。 **103**: white powder; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.50-3.01 (10H, m, $\text{B}_{10}\text{H}_{10}$), 3.06 (1H, br s, CH), 7.25 (2H, m, CH x 2), 7.43 (3H, m, CH x 3); HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{B}_{10}\text{Hg}$ $[\text{M}]^+$ 424.1889, found 424.1905.

m-Carbaboranylmercuric chloride (**64**)

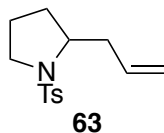


化合物 **95** と同様の手順に従って、*m*-カルボラン(360 mg, 2.5 mmol)から **64** (540 mg, 56%) を得た. **64**: white solid; m.p. 280 °C; ¹H NMR (300 MHz in CD₃OD) δ 1.30-3.30 (10H, m, B₁₀H₁₀), 3.49 (1H, br s, CH); ¹³C NMR (125 MHz in CD₃OD) δ 60.36, 75.08; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂H₁₁ClB₁₀Hg [M]⁺ 382.1186, found 382.1196. **64** (100 mg) was crystallized from AcOEt (4 mL) at room temperature. CCDC 862695 contains the supplementary crystallographic data. This data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre *via* www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



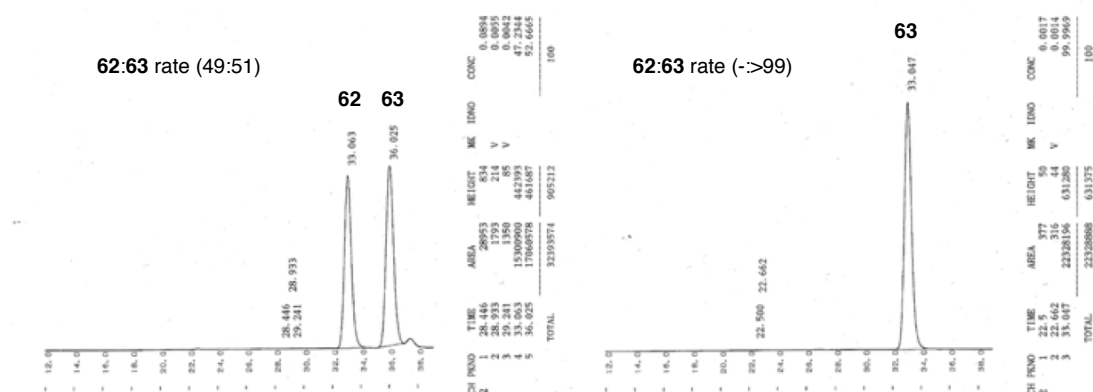
環化体の合成

2-Allyl-1-tosylpyrrolidine (**63**)

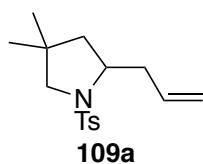


64 (76 mg, 0.2 mmol)の CH₂Cl₂ (20 mL)溶液に, AgOTf (51.4 mg, 0.2 mmol)を室温で加えた後, そのままの温度で 20 分間攪拌した. 次いで, **61** (1.32 g, 5.0 mmol)の無水 CH₂Cl₂ (30 mL)溶液を 0 °C で混合物に加え, 0 °C で 70 分間攪拌した. 反応混合物を順相シリカゲルパッドに通して, 酢酸エチルで洗い込んだ後, 濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 10:1)で精製して **63** (1.31 g, 99.2%)を得た. **63**: white powder, FT IR (neat) 3075, 2975, 2875, 1640, 1598 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃)

δ 1.44-1.83 (4H, m), 2.28 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.59 (1H, m), 3.16 (1H, dt, $J = 7.2, 10.2$ Hz), 3.39 (1H, m), 3.66 (1H, m), 5.07 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz), 5.09 (1H, br d, $J = 15.9$ Hz), 5.79 (1H, ddt, $J = 6.9, 7.8, 15.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.55, 23.98, 30.07, 40.88, 49.20, 59.69, 117.62, 127.50, 129.62, 134.61, 134.76, 143.26; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1215, found 266.1203. Purity of **63** (**62**:**63** ratio) was determined by HPLC analysis in comparison with the 49:51 mixture of **62** and **63** as an authentic sample (which was afforded from Table 1, Entry 1). [normal phase column (MOMURA CHEMICAL, DEVELOSIL 60-5, Mfg. No. 1502425, 250 x 10 mm I.D.), hexane/AcOEt, 10:1, 2.0 mL/min, detection at 245 nm, t_{R} 33.0 min (**62**) and 36.0 min (**63**)].



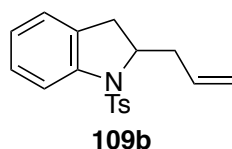
2-Allyl-4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidine (**109a**)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **108a** (28 mg, 0.1 mmol)から **109a** (26.5 mg, 95%)を得た. **109a**: colorless syrup; FT IR (neat) 3073, 2959, 2927, 2873, 1639, 1599 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 0.51 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.51 (1H, dd, $J = 9.0, 12.9$ Hz), 1.64 (1H, dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz), 2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.80 (1H, m), 3.12 (2H, s), 3.65 (1H, ddt, $J = 3.3, 7.2, 9.0$ Hz), 5.07 (1H, br d, $J = 9.9$ Hz), 5.09 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz), 5.14 (1H, ddt, $J = 7.2, 9.9, 17.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ

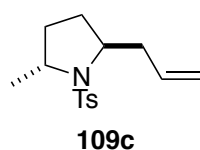
21.55, 25.85, 26.36, 37.26, 40.57, 45.52, 59.48, 61.54, 117.73, 127.43, 129.54, 134.33, 135.37, 143.22; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{16}H_{24}NO_2S$ $[M+H]^+$ 294.1528, found 294.1512.

2-Allyl-1-tosylindoline (109b)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **108b** (31.3 mg, 0.1 mmol) から **109b** (29.4 mg, 94%) を得た. **109b**: colorless syrup; FT IR (neat) 3074, 3046, 3031, 2977, 2953, 2923, 2854, 1641, 1599 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz in $CDCl_3$) δ 2.34 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 9.3, 16.2$ Hz), 4.29 (1H, m), 5.08 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz), 5.09 (1H, br d, $J = 17.4$ Hz), 5.79 (1H, ddt, $J = 7.2, 10.2, 17.4$ Hz), 7.02 (2H, br d, $J = 6.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz in $CDCl_3$) δ 21.52, 33.07, 41.00, 61.63, 117.41, 118.34, 124.69, 125.11, 126.98, 127.67, 129.54, 132.02, 133.36, 135.17, 141.41, 143.77; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{18}H_{20}NO_2S$ $[M+H]^+$ 314.1215, found 314.1211.

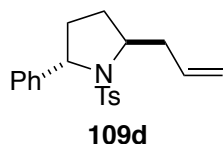
2,5-*trans*-2-Allyl-5-methyl-1-tosylpyrrolidine (109c)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **108c** (30.0 mg, 0.1 mmol) から **109c** (29.4 mg, 98%) を得た. **109c**: colorless syrup; FT IR (neat) 3075, 2969, 2930, 2872, 1638, 1599 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz in $CDCl_3$) δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.46 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.63 (1H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 1.1, 6.7, 13.9$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.62 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.6, 13.9$ Hz), 3.67 (1H, m), 3.68 (1H, m), 5.07 (1H, dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 2.4, 17.4$ Hz), 5.80 (1H, ddt, $J = 7.2, 10.8, 17.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz in $CDCl_3$) δ 21.48, 23.23, 28.80, 31.93, 41.39, 57.49, 61.21, 117.45, 127.53, 129.56, 134.75,

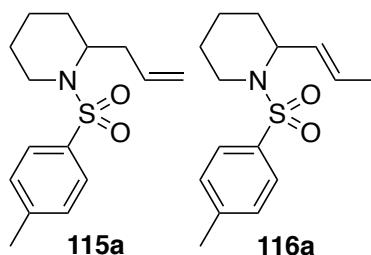
135.20, 143.14; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{15}H_{22}NO_2S$ $[M+H]^+$ 280.1371, found 280.1386.

2,5-*trans*-2-Allyl-5-phenyl-1-tosylpyrrolidine (**109d**)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **108d** (54.0 mg, 0.16 mmol)から **109d** (48.9 mg, 92%)を得た. **109d**: colorless syrup; FT IR (neat) 3064, 3029, 2975, 2942, 2872, 1871, 1811, 1734, 1640, 1599 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz in $CDCl_3$) δ 1.61 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (2H, m), 2.38 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.85 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.69 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.09 (1H, br d, $J = 9.3$ Hz), 5.11 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz), 5.82 (1H, ddt, $J = 7.5, 9.3, 17.1$ Hz), 7.29 (5H, m), 7.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in $CDCl_3$) δ 21.49, 29.14, 34.23, 41.19, 61.57, 64.79, 117.57, 126.19, 126.98, 127.63, 128.26, 129.58, 134.72, 134.87, 142.57, 143.38; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{20}H_{24}NO_2S$ $[M+H]^+$ 342.1528, found 342.1523.

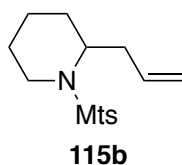
2-Allyl-1-tosylpiperidine (**115a**), (*E*)-2-(Prop-1-enyl)-1-tosylpiperidine (**116a**)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **114a** (33.8 mg, 0.11 mmol)から **116a** と **115b** (9:1)の混合物(33.2 mg, 98%)を得た. **116a**: white syrup; FT IR (neat) 3075, 2969, 2930, 2872, 1638, 1599 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz in $CDCl_3$) δ 1.25-1.63 (6H, m), 2.29 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.97 (1H, dt, $J = 2.8, 13.6$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz), 4.10 (1H, br q, $J = 6.4$ Hz), 5.02 (1H, br d, $J = 10.4$ Hz), 5.03 (1H, br d, $J = 18.0$ Hz), 5.70 (1H, ddt, $J = 7.2, 10.4, 18.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in $CDCl_3$) δ 18.37, 21.72, 24.75, 26.78, 34.17, 40.95, 52.66, 117.27, 127.16, 129.84, 135.17, 138.91, 143.09; HRMS (CI) m/z calcd for $C_{15}H_{22}NO_2S$ $[M+H]^+$ 280.1371, found 280.1383.

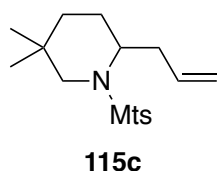
115a: white powder; FT IR (neat) 3028, 2939, 2858, 1598 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.39-1.69 (6H, m), 1.57 (3H, dt, $J = 1.5, 6.6\text{Hz}$), 2.41 (3H, s), 2.92 (1H, dt, $J = 3.0, 12.0\text{Hz}$), 3.67 (1H, br d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.54 (1H, m), 5.33 (1H, ddq, $J = 1.5, 6.6, 15.3\text{Hz}$), 5.56 (1H, ddq, $J = 1.5, 6.6, 15.3\text{Hz}$), 7.26 (2H, br d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.65 (2H, br d, $J = 8.4\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 17.72, 18.97, 21.46, 25.12, 30.44, 41.61, 54.78, 127.26, 127.44, 128.23, 129.22, 137.63, 142.69; MS (CI) m/z 280 ($\text{M}^+\text{+H}$); HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NS}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 280.1371, found 280.1375.

2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)piperidine (**115b**)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **114b** (33.8 mg, 0.11 mmol)から **115b** (33.2 mg, 98%)を得た. **115b**; FT IR (neat) 3076, 3030, 2977, 2938, 2862, 1640, 1604, 1565 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.60 (4H, m), 1.69 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, m), 2.60 (6H, s), 3.00 (1H, dt, $J = 13.2, 2.4\text{Hz}$), 3.46 (1H, br d, $J = 13.2\text{Hz}$), 3.84 (1H, m), 4.94 (1H, br d, $J = 10.2\text{Hz}$), 5.01 (1H, br d, $J = 16.8\text{Hz}$), 5.52 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.2, 7.2\text{Hz}$), 6.92 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 18.55, 21.01, 22.86, 25.30, 26.59, 34.07, 40.13, 51.98, 117.11, 131.82, 133.33, 134.98, 140.15, 142.06; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 308.1684, found 308.1679.

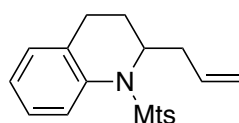
2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)-5,5-dimethylpiperidine (**115c**)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **114c** (33.5 mg, 0.1 mmol)から **115c** (33.2 mg, >99%)を得た. **115c**: colorless syrup; FT IR (neat) 3076, 3023, 2976, 2942, 2861, 1641, 1604, 1566 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 0.76 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.47 (2H, m),

1.88 (1H, tt, $J = 4.5, 14.1$ Hz), 2.23 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.40 (1H, m), 2.59 (6H, s), 2.81 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 1.5, 12.9$ Hz), 3.87 (1H, m), 4.91 (1H, br d, $J = 11.4$ Hz), 4.96 (1H, br d, $J = 17.4$ Hz), 5.47 (1H, m), 6.91 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 20.95, 22.79, 22.92, 23.18, 29.16, 30.31, 31.85, 33.52, 51.27, 51.57, 117.14, 131.74, 133.56, 134.82, 139.83, 141.93; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1997, found 336.2005.

2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (115d)

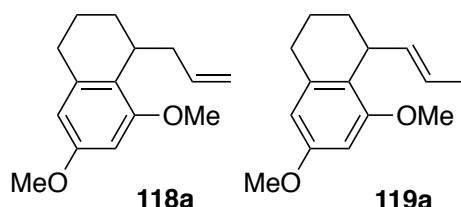


115d

化合物 **63** と同様の手順に従って, **114d** (35.5 mg, 0.1 mmol)から **115d** (34.4 mg, 97%)を得た. **115d**: colorless syrup; FT IR (neat) 3075, 3028, 2972, 2928, 2852, 1641, 1603 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.65 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.12 (1H, dt, $J = 8.0, 14.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.46 (6H, s), 2.64 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.98 (1H, br d, $J = 17.5$ Hz), 4.99 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 5.69 (1H, ddt, $J = 7.0, 10.5$ Hz), 6.92 (2H, s), 7.07 (1H, m), 7.08 (2H, br s), 7.19 (1H, m); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 21.01, 23.21, 23.38, 25.35, 29.72, 37.61, 53.08, 117.57, 125.28, 126.26, 126.67, 128.80, 132.12, 134.35, 135.79, 140.32, 142.59; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1684, found 356.1678.

1-Allyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (118a)

(*E*)-6,8-Dimethoxy-1-(prop-1-enyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (119a)

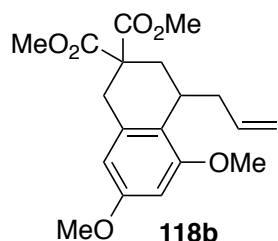


化合物 **63** と同様の手順に従って, **117a** (23.2 mg, 0.1 mmol)から **118a** と **119a** の混合物 (93:7, 34.4 mg, 97%)を得た. **118a**: colorless syrup; FT IR (neat) 3072, 2995, 2933, 2857, 2835, 1637, 1606, 1593 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.50-1.84 (3H, m), 1.90 (1H, m), 2.06

(1H, m), 2.46 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.00 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 5.01 (1H, br d, $J = 16.8$ Hz), 5.86 (1H, dddd, $J = 5, 1, 8.7, 10.5, 16.8$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 2.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 17.88, 25.42, 30.07, 31.19, 38.66, 55.21, 96.15, 104.22, 115.24, 122.31, 138.60, 158.20, 158.27; MS (CI) m/z 233 (M^+H); HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$ (M^+H) 233.1542, found 233.1547.

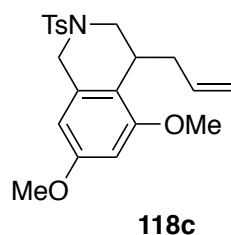
119a: colorless syrup. FT IR (neat) 2995, 2931, 2853, 2836, 1605, 1593 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.62 (3H, br d, $J = 6.5$ Hz), 1.64-1.73 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.60 (1H, br s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.10 (1H, ddq, $J = 15.0, 6.5, 1.5$ Hz), 5.52 (1H, ddq, $J = 15.0, 6.0, 1.5$ Hz), 6.23 (1H, br s), 6.28 (1H, br d, $J = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 18.00, 18.03, 28.66, 29.86, 34.10, 55.19, 55.44, 96.23, 104.32, 120.47, 124.07, 134.91, 138.72, 158.38, 158.51; MS (CI) m/z 232 (M^+); HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+) 232.1464, found 232.1462.

Dimethyl-4-allyl-5,7-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate (**118b**)



化合物 **63** と同様の手順に従って、**117b** (38.7 mg, 0.1 mmol)から **118b** (37.9 mg, 98%)を得た。 **118b**: colorless syrup; FT IR (neat) 3072, 2999, 2953, 2839, 1739 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.95 (1H, dd, $J = 7.2, 13.5$ Hz), 2.19 (1H, m), 2.55 (2H, m), 3.14 (2H, br s), 3.27 (1H, ddt, $J = 3.0, 7.8, 8.4$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.99 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz), 5.01 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz), 5.69 (1H, ddt, $J = 6.9, 10.2, 17.1$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 2.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 31.04, 33.91, 36.26, 39.47, 52.54, 52.75, 54.03, 55.11, 55.19, 97.04, 104.30, 116.36, 119.24, 135.96, 136.76, 158.28, 158.55, 171.16, 172.61; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6$ [M] $^+$ 348.1573, found 348.1582.

4-Allyl-5,7-dimethoxy-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (118c)



化合物 **63** と同様の手順に従って, **117c** (38.7 mg, 0.1 mmol)から **118c** (37.9 mg, 98%)を得た. **118c**: colorless syrup; FT IR (neat) 3073, 2999, 2938, 2922, 2841, 2254, 1638, 1612 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 2.36 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.96 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.13 (1H, br d, $J = 9.9$ Hz), 5.19 (1H, br d, $J = 17.1$ Hz), 5.92 (1H, ddt, $J = 6.9, 9.9, 17.1$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.54, 33.11, 37.06, 45.83, 47.80, 55.33, 97.04, 101.17, 117.30, 118.89, 127.80, 129.63, 132.86, 132.91, 136.71, 143.54, 157.88, 159.06; HRMS (CI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.1583, found 388.1581.

第二章 実験項

ICP-MS 解析

ICP-MS解析はSannacらの手法⁷⁴⁾に従って測定した. HPLCおよびICP-MS条件は下記に要約した. HPLCの溶媒勾配はFig. S1に示した.

HPLC conditions

Mobile phase (A+B)

A = L-Cystein (500 mg/mL)

L-Cystein·HCl·H₂O (500 mg/mL)

pH = 2.3 with HCl aq. (The solution

was prepared with 18 MΩ·cm water.)

B = Methanol

ICP-MS Conditions

PF power1600 W

Carrier gas flow rate0.54 L/min

Make-up gas flow rate 0.1 L/min

Option gas (20% O₂ in Ar)9%

Spray chamber temperature.... -5 °C

Sampling depth 8.0 mm

Injection volume = 50 μL (0.1-0.5 mg/mL)

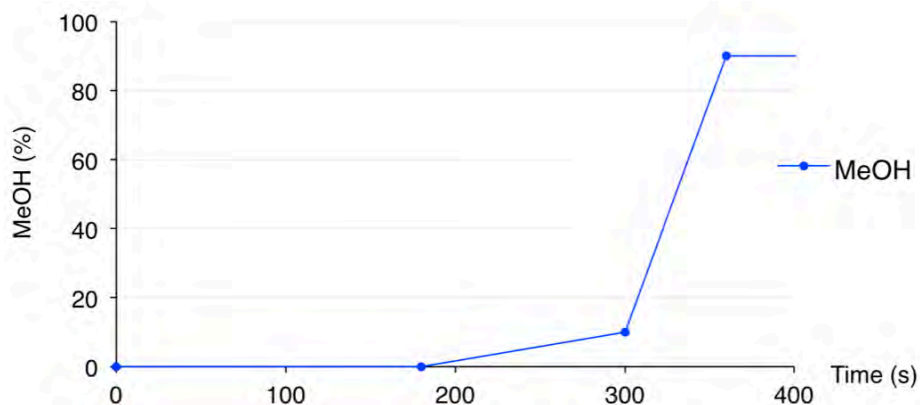
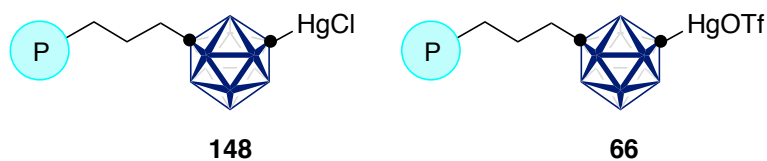


Fig. S1. 濃度勾配条件

ポリシロキサン架橋型カルバボラニル水銀トリフラートの調製



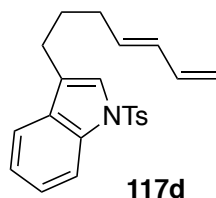
m-カルバボラン(576 mg, 4.0 mmol)の THF (10 mL)溶液に, *t*-BuLi (ペンタン溶液中 1.59 M, 5.0 mL, 8 mmol)を-78°Cで添加し, 混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した. 次に, (3-ヨードプロピル)トリメトキシシラン(0.78 mL, 4.0 mmol)の THF (15 mL)溶液を 0 °C で混合物に加え, 0 °C で 10 分間攪拌した. その後, -78 °C に再度冷却し, そのままの温度で 0.005 M HgCl₂/THF 溶液 (800 mL)を加えた. 0 °C で 10 分間攪拌したのち, エバポレーターで溶媒を除いた. 次いで, 反応残渣に TEOS (4.4 mL, 20 mmol) と EtOH (40 mL), 2 M HCl (440 mL)を室温で添加して, 100 °C で 400 rpm の攪拌速度で 5 日間攪拌した. その後, 懸濁液を室温に冷却したのち, ろ紙(1.0 μm)を用いて白色固体粒子を蒸留水(400 mL), 酢酸エチル(400 mL), CH₂Cl₂ (400 mL)で洗浄, ろ過したのち, 真空乾燥することで **148** (2.65 g)を得た.

66 への活性化法

148 (100 mg, 0.22 mmol)の CH₂Cl₂ (6 mL)懸濁液に, AgOTf (114 mg, 0.44 mmol)を室温で加えた後, そのままの温度で 20 分間攪拌した. 次いで, ろ紙(1.0 μm)を用いて白色固体粒子をトルエン(10 mL x3)で洗浄し, AgOTf を除去した. その後, CH₂Cl₂ (10 mL x3)で洗浄し, 真空乾燥することで **66** を得た.

環化前駆体の調製

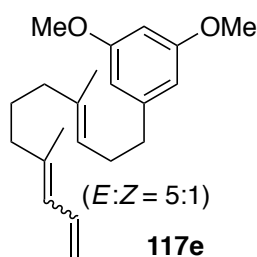
(E)-3-(Hepta-4,6-dien-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (117d)



アリルジフェニルホスフィンオキシド(1.0 g, 4.2 mmol)を THF (7 mL, 0.3 M)に溶解し, -78°Cで *n*-BuLi (ヘキサン溶液 1.6 M, 2.6 mL, 4.2 mmol)を加えた. 混合物を-78°Cで 30 分間攪拌し, 4-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)butanal²⁴⁾(720 mg, 2.1 mmol)の THF 溶液を-78°Cで混合物に加えた. 室温で 8 時間攪拌した後, 反応物を塩化アンモニウム水溶液で処理した. 有機相を塩化アンモニウム水溶液(x2)および飽和食塩水で洗浄した. 次いで, 有機

相を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 10:1)で精製して **117d** を得た(307 mg, 40%). **117d**: white powder; FT IR (neat) 3019, 3083, 3063, 3034, 3006, 2928, 2856, 2535, 1914, 1798, 1738, 1599 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.76 (2H, quin. $J = 7.2$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.89 (1H, dt, $J = 7.2$ Hz, 15.3 Hz), 6.04 (1H, br dd, $J = 10.5$ Hz, 15.3 Hz), 6.30 (1H, dt, $J = 8.4$ Hz, 16.8 Hz), 7.14 (2H, br d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (1H, br t, $J = 7.2$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.4, 24.3, 28.2, 32.0, 113.8, 115.1, 119.4, 122.9, 123.1, 124.5, 122.6, 122.6, 126.6, 129.7, 131.0, 131.5, 134.3, 135.2, 135.3, 137.1, 144.6; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ [M] $^+$ 365.1450, found 365.1451.

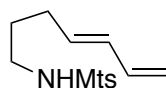
1-[(3*E*,8*E*)-4,8-Dimethylundeca-3,8,10-trien-1-yl]-3,5-dimethoxybenzene (**117e**)



(2*E*)-3,7-Dimethyldeca-2,7,9-trien-1-yl acetate²⁴ (476 mg, 2.14 mmol)を THF (2.2 mL)に溶解し、0 °Cで Li_2CuCl_4 の 0.1 M THF 溶液(0.43 mmol, 4.3 mL)を添加した。混合物を 0 °Cで 15 分間攪拌し、(3,5-ジメトキシベンジル)塩化マグネシウムの 0.2 M Et_2O (9.53 mmol, 48.2 mL)溶液を 0 °Cで加えた。0 °Cで 2 時間攪拌した後、反応物を 1 M HCl 水溶液で処理した。有機物を Et_2O に抽出し、1 M HCl 水溶液($\times 2$)、蒸留水($\times 2$)および食塩水で洗浄した。次いで、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 40:1)で精製して **117e** (659 mg, 98%)を得た。 **117e**: white powder; FT IR (neat) 2999, 2931, 2854, 2835, 1593 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.51 (2H, m), 1.57 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.97 (4H, m), 2.30 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.76 (6H, s), 4.97 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 10.4 Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 16.8 Hz), 5.17 (1H, m), 5.83 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.30 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.36 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J = 10.4$ Hz, 16.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 15.9, 16.6, 26.1, 29.7, 36.4, 39.3,

39.4, 55.3, 97.7, 106.5, 114.5, 123.8, 125.4, 133.5, 135.7, 139.8, 144.8, 160.7; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₁H₃₁O₂ [M+H]⁺; 315.2324, found 315.2326.

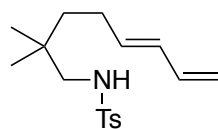
2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)pyrrolidine (108e)



108e

化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-Hepta-4,6-dien-1-amine (100 mg, 0.8 mmol)と 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride (MtsCl) (210 mg, 1.0 mmol)から **108e** (227 mg, 92%)を得た. **108e**: white powder; FT IR (neat) 3313, 3084, 3028, 2972, 2937, 2858, 1604, 1565 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.53 (2H, m), 2.03 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.28, (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.88 (2H, q, *J* = 6.6 Hz), 4.47 (NH, br t, 6.0 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 5.52 (1H, dt, *J* = 7.2 Hz, 15 Hz), 5.93 (1H, br dd, *J* = 10.3 Hz, 16.8 Hz), 6.22 (1H, dt, *J* = 10.3 Hz, 16.8 Hz), 6.94 (2H, s); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.0, 23.0, 29.0, 29.5, 42.0, 115.6, 132.0, 133.2, 133.6, 136.8, 139.1, 142.2; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₆H₂₄NO₂S [M+H]⁺; 294.1528, found 294.1528.

N-(2,2-Dimethyloct-7-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114e)

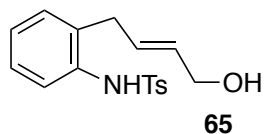


114e

化合物 **108a** と同様の手順に従って, (*E*)-2,2-Dimethylocta-5,7-dien-1-amine (189 mg, 1.5 mmol)から **114e** (305 mg, 78%)を得た. **114e**: white powder; FT IR (neat) 3283, 2916, 2870, 1650, 1598 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 0.85 (6H, s), 1.28 (2H, t, *J* = 8.5 Hz), 1.96 (2H, dt, *J* = 7.0 Hz, 8.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.69 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.42 (NH, br t, 6.0 Hz), 4.96 (1H, *J* = 10 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.62 (1H, dt, *J* = 6.5 Hz, 15 Hz), 6.01 (1H, dd, *J* = 10.5 Hz, 15 Hz), 6.28 (1H, dt, *J* = 10.5 Hz, 17 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 21.5, 24.8, 26.9, 33.8, 38.7, 52.7, 115.0, 127.1, 129.7, 131.0, 135.0, 136.9, 137.1, 143.4.; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₇H₂₅NO₂S [M]⁺; 307.1606,

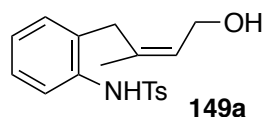
found 307.1608.

(E)-N-[2-(4-Hydroxybut-2-enyl)phenyl]-4-methylbenzenesulfonamide (65)



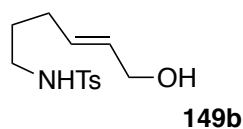
参考文献 16b と同様の手順に従って調製した. **65**: white powder; FTIR (neat) 3504, 3277, 3064, 3032, 2924, 2870, 1597 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.05 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.11 (2H, br s), 5.55 (1H, dt, $J = 5.5, 15.5$ Hz), 5.69 (1H, dt, $J = 15.5, 6.0$ Hz), 6.49 (NH, br s), 7.11 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 21.58, 34.55, 63.05, 124.57, 126.40, 127.13, 127.74, 129.14, 129.67, 130.50, 131.47, 132.42, 134.79, 136.73, 143.89; HRMS (CI^+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 317.1086, found 317.1086.

(Z)-N-(2-(4-Hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (149a)



参考文献16bと同様の手順に従って調製した. **149a**: white powder; FT IR (neat) 3500, 2920, 2253 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.92 (OH, br s), 2.39 (3H, s), 2.99 (2H, s), 4.16 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.34 (1H, dt, $J = 1.2, 6.6$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.14 (6H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 16.35, 21.58, 42.09, 58.98, 124.12, 126.00, 126.17, 127.05, 127.76, 129.64, 131.14, 132.22, 135.43, 136.81, 137.34, 143.83; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ [M] $^+$; 331.1242 found 331.1235.

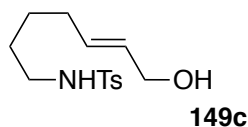
(E)-6-(Tosylamino)hex-2-en-1-ol (149b)



参考文献 16b と同様の手順に従って調製した. **149b**: colorless syrup; FT IR (neat) 3493,

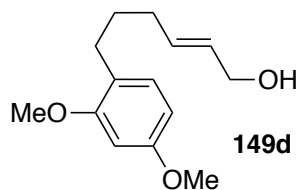
3272, 2932, 2863, 1597 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.54 (2H, tt, $J = 6.9, 7.9$ Hz), 2.02 (2H, dt, $J = 5.4, 6.9$ Hz), 2.41(3H, s), 2.91(2H, dt, $J = 6.2, 6.9$ Hz), 4.03 (2H, br s), 4.50 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, NH), 5.54 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.5, 28.9, 29.1, 42.6, 63.5, 127.1, 129.8, 130.3, 131.3, 137.0, 143.5; HRMS (CI^+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 270.1164, found 270.1159.

(E)-N-(7-Hydroxyhept-5-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (149c)



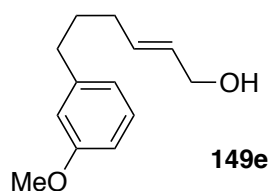
参考文献 16b と同様の手順に従って調製した。 **149c**: colorless syrup; FT IR (neat) 3280, 2933, 2855 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.48 (4H, m), 1.99 (2H, dd, $J = 6.3, 11.1$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.94 (2H, dd, $J = 6.6, 13.5$ Hz), 3.59 (OH, t, $J = 6.0$ Hz) 4.06 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 4.79 (NH, br s), 5.60 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.54, 28.9, 31.5, 31.94, 42.99, 63.6, 127.1, 129.6, 129.7, 132.2, 136.9, 143.4; HRMS (CI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 284.1320, found 284.1316.

(E)-6-(3,5-Dimethoxyphenyl)hex-2-en-1-ol (149d)



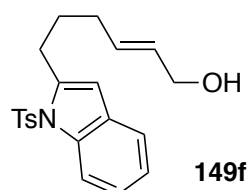
参考文献 16a と同様の手順に従って調製した。 **149d**: colorless syrup; FT IR (neat) 3389, 2999, 2934, 2857, 2838, 1598 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.71 (2H, m), 2.09 (2H, dt, $J = 6.6, 7.8$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.78 (6H, s), 4.09 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.68 (2H, m), 6.30 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.34 (2H, br d, $J = 6.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 30.82, 31.99, 35.89, 55.40, 63.58, 97.91, 106.77, 129.81, 132.46, 145.01, 160.92; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ [M] $^+$ 236.1412, found 236.1408.

(E)-6-(3-Methoxyphenyl)hex-2-en-1-ol (149e)



参考文献 16a と同様の手順に従って調製した。 **149e**: colorless syrup; FT IR (neat) 3358, 3028, 2999, 2932, 2857, 2839, 1924, 1842, 1731, 1669, 1602, 1584 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.25 (OH, t, $J = 7.8$ Hz), 1.72 (2H, m), 2.09 (2H, dt, $J = 6.9, 7.7$ Hz), 2.60 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.68 (2H, m), 6.75 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 7.4, 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 30.55, 31.62, 35.28, 54.98, 63.43, 110.83, 114.12, 120.77, 129.09, 129.31, 132.40, 143.83, 159.42; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [M^+] 206.1307, found 206.1302.

(*E*)-6-(1-Tosyl-1*H*-indol-2-yl)hex-2-en-1-ol (**149f**)



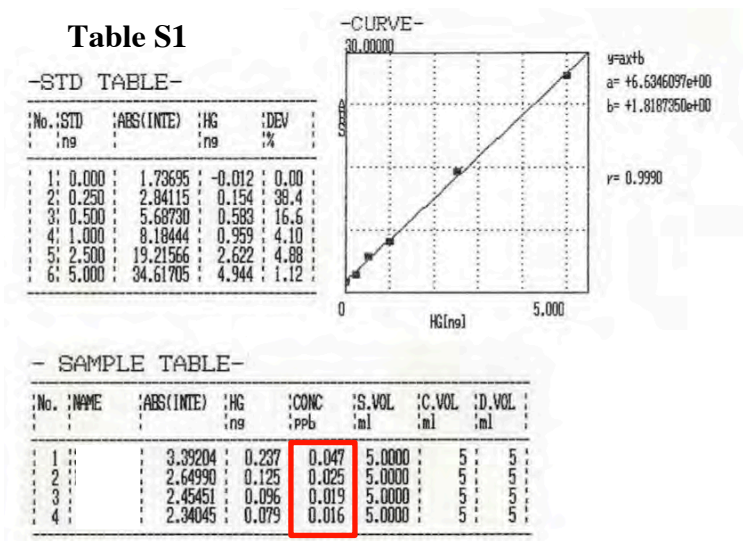
参考文献 16a と同様の手順に従って調製した。 **149f**: colorless syrup; FT IR (neat) 3369, 3046, 2931, 2864, 1596, 1567 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.86 (2H, m), 2.18 (2H, dt, $J = 7.4, 8.0$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.00 (2H, br t, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, br d, $J = 4.3$ Hz), 5.71 (2H, m), 6.38 (1H, br s), 7.16-7.28 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 0.6, 1.2, 7.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (1H, br d, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.52, 28.29, 28.40, 31.68, 63.68, 108.91, 114.80, 120.06, 123.48, 123.85, 126.21, 129.70, 129.77, 132.35, 136.05, 137.16, 141.90, 144.65; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NS}$ [M^+] 369.1399, found 369.1394.

環化体の合成

基本手順：アルゴン雰囲気下、室温で環化前駆体(0.3-0.6mmol)の CH_2Cl_2 溶液(0.15 M)に **66** (20 mol%)を加えた。混合物をメカニカルシェーカーを用いて 280 rpm で攪拌した。反応の終点を TLC 分析によって判断し、触媒を濾過により除去した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

1-Allyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (118a)

117a (93.2 mg, 0.401 mmol)をCH₂Cl₂ (7 mL, 0.3 M)に溶解し、室温で**66** (36.0 mg, 0.08 mmol, Hg 16.04 mg相当)を加えた。そのままの温度で12時間攪拌し、ろ紙でろ過することで**66**を回収した。ろ液を減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 10 : 1)で精製して**118a**を得た(87.4 mg, 0.376 mmol, 94%)。次に、**117a**および**66**を用いて再度反応させ、**66**および濾液中の水銀漏れを測定した。得られた濾液を最初に真空中で蒸発させ、反応残渣を64%硫酸および61%硝酸の3 : 1溶液(2 mL)で希釈した。混合物を115 °Cで30分間、次いで、140 °Cで30分間加熱した。得られた混合物(20 μL)を蒸留水で5 mLに希釈し、10%SnCl₂溶液を用いて還元し、溶液(5 mL)の水銀含有量を原子吸光分析により測定した。Table S1に示すように、0.016~0.047 ppbに相当するHg(0)として0.079~0.237 ngの水銀含有量が検出された。したがって、ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった。



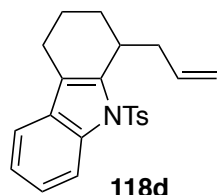
Dimethyl-4-allyl-5,7-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate (118b)

化合物**118a**と同様の手順に従って、**117b** (140 mg, 0.4 mmol)から**118b** (123 mg, 0.351 mmol)を得た。また、ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった。¹H, ¹³C-NMRスペクトルデータは、第一章で調製した化合物と一致することを確認した。

4-Allyl-5,7-dimethoxy-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (118c)

化合物**118a**と同様の手順に従って、**117c** (155 mg, 0.4 mmol)から**118c** (133 mg, 0.343 mmol)を得た。また、ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった。¹H,¹³C-NMRスペクトルデータは、第一章で調製した化合物と一致することを確認した。

1-Allyl-9-tosyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (**118d**)

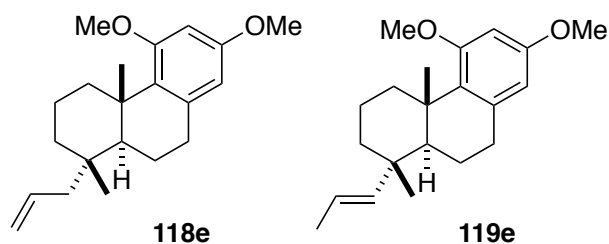


化合物**118a**と同様の手順に従って、**117d** (110 mg, 0.3 mmol)から**118d** (101 mg, 0.276 mmol)を得た。また、ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった。

118d: white powder; FT IR (neat) 3071, 3032, 3000, 2933, 2855, 1911, 1731, 1683, 1638, 1598 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.67-1.82 (3H, m), 2.03 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.67 (1H, dt, $J = 3.5$ Hz, 12 Hz), 2.90 (1H, m), 3.44 (1H, dt, $J = 2.5$ Hz, 8.0 Hz), 5.09 (2H, br t, $J = 10$ Hz, 18 Hz), 5.94 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (1H, dt, $J = 1.0$ Hz, 7.5 Hz), 7.26 (1H, dt, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 1.0$ Hz, 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); ¹³C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 17.1, 21.1, 21.5, 26.0, 33.6, 39.2, 115.4, 116.4, 118.2, 119.9, 123.6, 124.2, 126.2, 129.6, 130.8, 135.5, 136.1, 137.3, 139.4, 144.3; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 366.1528, found 366.1530.

(±)-(1*S*,4*aS*,10*aS*)-1-Allyl-5,7-dimethoxy-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene (**118e**)

(±)-(1*S*,4*aS*,10*aS*)-5,7-Dimethoxy-1,4*a*-dimethyl-1-[(*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene (**119e**)

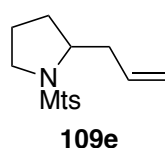


化合物 **118a** と同様の手順に従って, **117e** (100 mg, 0.318 mmol)から **118e** (67.2 mg, 0.213 mmol)と **119e** (11.4 mg, 0.036 mmol)を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **118e**: colorless syrup; FT IR (neat) 3071, 2944, 2924, 2856, 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 0.93 (3H, s), 1.11 (1H, dt, $J = 3.0$ Hz, 13.0 Hz), 1.29 (3H, s), 1.31-1.24 (3H, m), 1.59-1.46 (1H, m), 1.78-1.66 (3H, m), 1.94 (1H, dd, $J = 7.0$ Hz, 13.5 Hz), 2.15 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 13.5 Hz), 2.74-2.87 (2H, m), 3.05 (1H, dt, $J = 3.5$ Hz, 13.0 Hz), 3.75 (6H, s), 5.01 (2H, m), 5.82 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 2.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz in CDCl_3) δ 18.5, 19.1, 20.4, 21.6, 33.0, 36.5, 36.9, 37.0, 39.2, 48.9, 49.9, 55.0, 55.1, 97.6, 104.8, 116.9, 130.4, 135.5, 138.8, 157.8, 159.6; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ [M] $^+$; 314.2246, found 314.2231. **119e**: colorless syrup; FT IR (neat) 3155, 2953, 2929, 2857, 1793 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz in CDCl_3) δ 0.99 (3H, s), 1.18 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.68 (3H, dd, $J = 1.8$ Hz, 12.0 Hz), 1.79-1.70 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 12.6 Hz), 1.91 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 12.6 Hz), 2.84 (2H, m), 3.05 (1H, dt, $J = 2.4$ Hz, 13.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.38 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz in CDCl_3) δ 18.5, 18.8, 19.1, 19.2, 32.3, 33.7, 38.0, 36.9, 38.8, 39.3, 54.7, 55.0, 55.1, 97.6, 104.9, 119.5, 129.9, 136.9, 138.7, 157.7, 159.8; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ [M] $^+$; 314.2246, found 314.2240.

2-Allyl-1-tosylpyrrolidine (**63**)

化合物 **118a** と同様の手順に従って, **117c** (106 mg, 0.4 mmol)から **118c** (98.6 mg, 0.372 mmol)を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった. ^1H , ^{13}C -NMR スペクトルデータは, 第一章で調製した化合物と一致することを確認した.

2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)pyrrolidine (**109e**)



化合物 **118a** と同様の手順に従って, **108e** (160 mg, 0.545 mmol)から **109e** (144 mg, 0.491

mmol)を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった.**109e**: white powder; FT IR (neat) 2974, 2939, 2873, 1639, 1604, 1565 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.69-2.05 (5H, m), 2.21 (2H, m), 2.28, (3H, s), 2.63 (6H, s), 3.10 (1H, dt, 6.0Hz, 9.9 Hz), 3.36 (1H, dt, $J = 7.2, 12.8$ Hz), 3.87 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.59 (1H, m), 6.94 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.0, 22.9, 24.2, 30.5, 39.5, 47.8, 58.5, 117.5, 131.9, 133.3, 134.6, 140.1, 142.5; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 294.1528 found 294.1520.

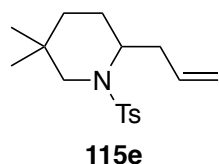
2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)piperidine (**115b**)

化合物**118a**と同様の手順に従って, **114b** (123 mg, 0.4 mmol)から**115b** (113 mg, 0.367 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった. $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルデータは, 第一章で調製した化合物と一致することを確認した.

2-Allyl-1-(mesitylsulfonyl)-5,5-dimethylpiperidine (**115c**)

化合物**118a**と同様の手順に従って, **114c** (101 mg, 0.3 mmol)から**115c** (96.9 mg, 0.288 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)は<0.001%だった. $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルデータは, 第一章で調製した化合物と一致することを確認した.

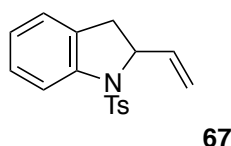
2-Allyl-5,5-dimethyl-1-tosylpiperidine (**115e**)



化合物 **118a** と同様の手順に従って, **114e** (123 mg, 0.4 mmol)から **115e** (104 mg, 0.338 mmol)を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった.**115e**: white powder; FT IR (neat) 3076, 2951, 2863, 1640, 1599 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 0.88 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.22 (1H, dt, $J = 4.5$ Hz, 14 Hz), 1.31 (1H, dt, $J = 3.5$ Hz, 14 Hz), 1.52 (1H, dt, $J = 4.5$ Hz, 14 Hz), 1.76 (1H, m), 1.95 (1H, dt, $J = 5.0$ Hz, 13.5 Hz), 2.28 (1H, dt,

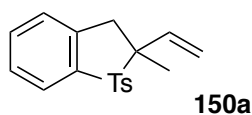
$J = 9.0$ Hz, 13.5 Hz), 2.41 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 13.0 Hz), 4.05 (1H, quin., $J = 5.0$ Hz), 4.95 (2H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.58 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 21.5, 23.0, 23.5, 29.0, 30.4, 31.6, 32.6, 51.2, 51.9, 117.3, 127.0, 129.5, 134.9, 138.6, 142.8; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 308.1684, found 308.1666.

1-(Phenylsulfonyl)-2-vinylindoline (67)



化合物 **118a** と同様の手順に従って, **65** (95.0 mg, 0.3 mmol)から **67** (89.7 mg, 0.3 mmol) を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も <0.001%だった. **67**: white powder; FTIR (neat) 3069, 3013, 2953, 2922, 2851, 1735, 1603 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 2.65 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 16.5 Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 10.0$, 16.5 Hz), 4.76 (1H, m), 5.16 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.39 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.91 (1H, ddd, $J = 6.0$, 10.0, 17.0 Hz), 7.03 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.39 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 34.97, 63.88, 115.91, 116.89, 124.64, 125.12, 127.08, 127.87, 128.97, 131.23, 133.02, 137.44, 138.32, 141.30; HRMS (CI^+) calcd for 285.0824 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$, found 285.0807.

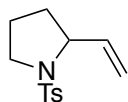
2-Methyl-1-tosyl-2-vinylindoline (150a)



化合物**118a**と同様の手順に従って, **149a** (118 mg, 0.356 mmol)から**150a** (92.8 mg, 0.296 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **150a**: white powder; FT IR (neat) 3068, 3030, 2973, 2924, 2853, 2256, 1916, 1644, 1599 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.78 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.96 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.10 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 17.1 Hz), 6.94 (1H, dt, $J = 0.9$ Hz, 7.2 Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 7.5 Hz), 7.15 (1H, dt, $J =$

0.6 Hz, 7.5 Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.5, 25.2, 44.8, 72.0, 113.8, 114.0, 122.8, 124.9, 127.0, 127.7, 128.6, 129.5, 138.7, 141.3, 141.8, 143.5; MS (CI) m/z 313 $[\text{M}]^+$; HRMS (CI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$; 313.1136 found 313.1129.

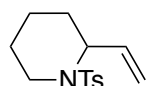
1-Tosyl-2-vinylpyrrolidine (150b)



150b

化合物 **118a** と同様の手順に従って, **149a** (105 mg, 0.356 mmol)から **150b** (83.4 mg, 0.332 mmol)を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **150b**: white powder; FT IR (neat) 3133, 3028, 2915, 2865, 1596 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.59–1.85 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.44 (1H, ddd, $J = 4.8, 7.6, 10.4$ Hz), 4.14 (1H, m), 5.11 (1H, dd, $J = 1.5, 10.4$ Hz), 5.27 (1H, dd, $J = 1.5, 17.2$ Hz), 5.81 (1H, ddd, $J = 6.2, 10.4, 17.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 21.65, 23.88, 32.44, 48.91, 62.04, 115.43, 127.68, 129.70, 135.36, 138.84, 143.36; HRMS (CI $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 252.1058, found 252.1049.

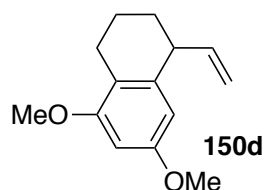
1-Tosyl-2-vinylpiperidine (150c)



150c

化合物 **118a** と同様の手順に従って, **149c** (101 mg, 0.356 mmol)から **150c** (32.0 mg, 0.072 mmol)を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **150c**: white powder; FT IR (neat) 2925, 2857, 1732, 1597 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.33–1.56 (m, 4H), 1.65 (2H, m), 2.41 (s, 3H), 2.96 (1H, m), 3.44 (1H, m), 7.66 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.13 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 10.4 Hz), 5.27 (1H, dd, $J = 1.5, 17.2$ Hz), 5.70 (1H, ddd, $J = 5.2, 10.4, 17.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.1, 21.6, 25.0, 29.7, 41.7, 55.1, 117.2, 127.4, 129.5, 135.6, 138.0, 142.9; HRMS (CI $^+$) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 266.1214, found 252.1207.

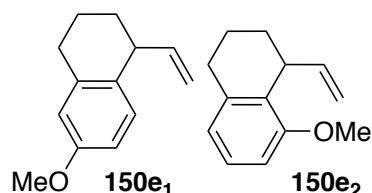
6,8-Dimethoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (150d)



化合物 **118a** と同様の手順に従って、加熱還流条件下、**149d** (84 mg, 0.356 mmol)から **150d** (69.0 mg, 0.316 mmol)を得た。また、ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も <0.001% だった。**150d**: colorless syrup; FT IR (neat) 3076, 2996, 2937, 2866, 2835, 1633, 1610 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.66-1.89 (4H, m), 2.72 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, dt, $J = 17.2, 1.9$ Hz), 4.98 (1H, dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz), 5.94 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.2, 5.6$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 2.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 17.94, 28.08, 29.76, 35.09, 55.01, 55.20, 96.06, 104.22, 113.50, 119.23, 138.82, 142.28, 158.43, 158.48; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 218.1306, found 218.1297.

6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (150e₁)

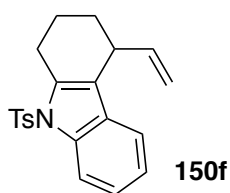
8-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (150e₂)



化合物 **118a** と同様の手順に従って、加熱還流条件下、**149e** (73.4 mg, 0.356 mmol)から **150e₁** (41.6 mg, 0.221 mmol)と **150e₂** (5.4 mg, 0.029 mmol)を得た。また、ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も <0.001% だった。**150e₁**: colorless syrup; FT IR (neat) 3075, 2996, 2932, 2857, 2834, 1635, 1608, 1576 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.63-1.75 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.39 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 5.01 (1H, ddd, $J = 17.6, 1.9, 1.1$ Hz), 5.06 (1H, ddd, $J = 10.8, 1.9, 0.8$ Hz), 5.84 (1H, ddd, $J = 17.6, 10.8, 8.1$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 20.74, 30.01, 30.19, 42.99, 55.16, 111.83, 113.50, 114.70, 130.31, 130.43, 138.15, 143.39, 157.66; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}^+\text{+H}]$ 189.1279, found 189.1255.
150e₂: colorless syrup; FT IR (neat) 3077, 3034, 2998, 2933, 2866, 2834, 1907, 1823, 1732,

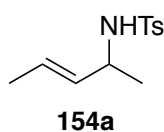
1635, 1600, 1583 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.64-1.92 (4H, m), 2.76 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, dt, $J = 17.2, 1.8$ Hz), 4.99 (1H, dt, $J = 10.2, 1.8$ Hz), 5.96 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.2, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, br d, $J = 8.2$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 17.89, 28.03, 29.31, 35.54, 55.40, 107.41, 113.80, 121.52, 126.47, 126.86, 138.47, 142.14, 157.55; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ [M^+H] 189.1279, found 189.1254.

9-Tosyl-4-vinyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (150f)



化合物 **118a** と同様の手順に従って、加熱還流条件下、**149f** (127 mg, 0.356 mmol)から **150f** (110 mg, 0.313 mmol)を得た。また、ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も $<0.001\%$ だった。**150f**: white powder; FT IR (neat) 3071, 3046, 3000, 2937, 2861, 1913, 1829, 1793, 1732, 1636, 1598 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.67-1.91 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.92 (1H, dt, $J = 6.3, 16.2$ Hz), 3.06 (1H, dt, $J = 4.8, 16.2$ Hz), 3.53 (1H, dt, $J = 4.5, 7.2$ Hz), 4.90 (1H, ddd, $J = 0.9, 1.8, 17.1$ Hz), 5.05 (1H, ddd, $J = 0.9, 1.8, 10.2$ Hz), 5.86 (1H, ddd, $J = 7.2, 10.2, 17.1$ Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 0.9, 7.5$ Hz), 7.64 (2H, br d, $J = 8.1$ Hz), 8.14 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.79, 21.55, 24.76, 29.01, 36.80, 114.35, 115.46, 119.18, 123.05, 123.75, 126.30, 129.76, 129.98, 136.05, 136.20, 136.38, 140.68, 144.47; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}$ [M^+] 351.1293, found 351.1290.

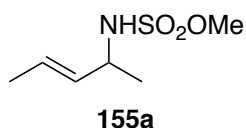
(E)-4-Methyl-N-(pent-3-en-2-yl)benzenesulfonamide (154a)



(E)-pent-3-en-2-ol (43.0 mg, 0.5 mmol)とトシルアミド(128.4 mg, 0.75 mmol)を CH_2Cl_2 (8 mL, 0.3 M)に溶解し、室温で **66** (45.1 mg, 0.1 mmol)を加えた。そのままの温度で5時間攪拌し、ろ紙でろ過することで **66** を回収した。ろ液を減圧濃縮し、反応残渣をシリカ

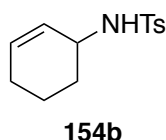
ゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 10:1)で精製して **154a** を得た(110 mg, 0.460 mmol). また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も <0.001%だった. **154a**: white powder; FT IR (neat) 3277, 3031, 2976, 2932, 2877; ^1H NMR (400MHz in CDCl_3) δ 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.51 (3H, br d, $J = 6.4$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.63 (NH, br d, $J = 6.8$ Hz), 5.18 (1H, ddq, $J = 1.6, 6.8, 15.2$ Hz), 5.43 (1H, ddq, $J = 1.2, 6.4, 15.2$ Hz), 7.28 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 17.5, 21.5, 21.9, 51.4, 126.6, 127.2, 129.5, 131.8, 138.1, 143.1; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 240.1059, found 240.1058.

Methyl (*E*)-pent-3-en-2-ylsulfamate (**155a**)



化合物**154a**と同様の手順に従って, (*E*)-pent-3-en-2-ol (43.0 mg, 0.5 mmol)とメチルスファメート(83.5 mg, 0.75 mmol)から**155a** (78.0 mg, 0.435 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **155a**: colorless oil; FT IR (neat) 3298, 2980, 2958 2935, 2016, 2884 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.70 (3H, dq, $J = 0.9$ Hz, 6.6 Hz), 3.82 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.26 (NH, br s), 5.44 (1H, m), 5.71 (1H, ddd, $J = 1.2$ Hz, 6.3 Hz, 15.3 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 17.6, 21.5, 52.2, 56.2, 127.4, 131.5; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ [M] $^+$; 179.0616 found 179.0613.

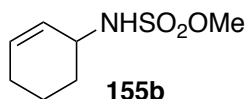
N-(Cyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**154b**)



化合物**154a**と同様の手順に従って, cyclohex-2-en-1-ol (49.0 mg, 0.5 mmol)とトシルアミド(128.4 mg, 0.75 mmol)を**154b** (122 mg, 0.485 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **154b**: white powder; FT IR (neat) 3279, 3028, 2934, 2863, 1428, 1328 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.51-1.60 (4H, m), 1.93 (2H, quin, $J =$

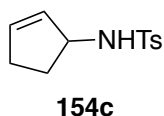
3.6 Hz), 2.43 (3H, s), 3.82 (1H, dd, $J = 3.3, 6.3$ Hz), 4.43 (NH, d, $J = 8.4$ Hz), 5.33 (1H, ddt, $J = 2.1, 3.6, 10.2$ Hz), 5.76 (1H, ddt, $J = 2.1, 3.6, 10.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.3, 21.5, 24.5, 30.3, 49.0, 127.0, 129.7, 131.6, 138.3, 143.2; HRMS (EI^+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+]; 251.0980, found 251.0981.

Methyl cyclohex-2-en-1-ylsulfamate (155b)



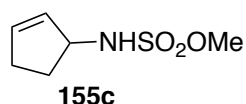
化合物**154a**と同様の手順に従って, (*E*)-pent-3-en-2-ol (49.0 mg, 0.5 mmol)とメチルスファメート(83.5 mg, 0.75 mmol)から**155b** (88.0 mg, 0.46 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **155b**: colorless syrup; FT IR (neat) 3300, 3030, 2940, 2865, 2839 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.67 (3H, m), 1.99 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.51 (NH, br d, $J = 8.0$ Hz), 5.68 (1H, m), 5.90 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.2, 24.6, 29.8, 49.8, 56.3, 126.5, 132.2; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 192.0694, found 192.0693.

N-(Cyclopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (154c)



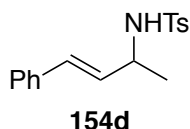
化合物**154a**と同様の手順に従って, cyclopent-2-en-1-ol (42.0 mg, 0.5 mmol) とトシルアミド(128.2 mg, 0.749 mmol)を**154c** (92.4 mg, 0.389 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **154c**; white powder: FT IR (neat) 3276, 3061, 2927, 2854 cm^{-1} ; ^1H NMR (300MHz in CDCl_3) δ 1.51 (1H, m), 2.07-2.25 (2H, m), 2.36 (1H, m), 2.44 (3H, m), 4.39 (1H, m), 4.68 (NH, d, $J = 9.3$ Hz), 5.43 (1H, br dd, $J = 2.1, 5.7$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J = 2.1, 5.7$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 21.5, 30.8, 31.5, 59.8, 127.1, 129.7, 130.4, 135.0, 138.1, 143.3; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 238.0902, found 238.0887.

Methyl cyclopent-2-en-1-ylsulfamate (155c)



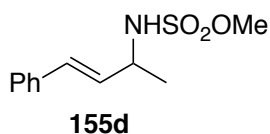
化合物**154a**と同様の手順に従って, cyclopent-2-en-1-ol (42.0 mg, 0.5 mmol)とメチルスルファメート(128.4 mg, 0.749 mmol)から**155c** (61.9 mg, 0.349 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **155c**: colorless oil; FT IR (neat) 3612, 3313, 3062, 2956, 2856 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.76 (1H, m), 2.40 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.39 (NH, br s), 4.52 (1H, m), 5.77 (1H, ddt, $J = 1.8, 3.9, 5.7$ Hz), 6.01 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 30.9, 31.4, 56.3, 60.6, 130.1, 135.8; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.0538, found 178.0539.

(E)-4-Methyl-N-(4-phenylbut-3-en-2-yl)benzenesulfonamide (154d)



化合物**154a**と同様の手順に従って, (E)-4-phenylbut-3-en-2-ol (44.5 mg, 0.3 mmol)とトシルアミド(77.0 mg, 0.45 mmol)を**154d** (81.7 mg, 0.271 mmol)を得た. また, ろ液中の**66**の残留物(または水銀の漏れ)も<0.001%だった. **154d**: white powder; FT IR (neat) 3271, 3058, 3026, 2976, 2929, 2870 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.34 (3H, s), 4.05–4.15 (1H, m), 5.08 (1H, br s), 5.83 (1H, dd, $J = 6.8, 16.0$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.14–7.20 (7H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 21.9, 51.6, 126.3, 127.2, 127.6, 128.4, 129.5, 130.1, 130.5, 136.1, 138.1, 143.3; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 238.0902, found 238.0887.

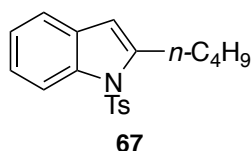
(E)-Methyl (4-phenylbut-3-en-2-yl)sulfamate (155d)



化合物 **154a** と同様の手順に従って, (E)-4-phenylbut-3-en-2-ol (44.5 mg, 0.3 mmol)とメチルスルファメート(50.0 mg, 0.45 mmol)を **155d** (57.2 mg, 0.237 mmol)を得た. また, ろ液

中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も <0.001% だった. **155d**: white powder; FT IR (neat) 3301, 3083, 3058, 3027, 2978, 2954, 2932, 2882, 1697, 1520 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.42 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (3H, s), 4.22 (1H, m), 4.79 (NH, d, $J = 7.2$ Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 6.8, 16.0$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.23 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 21.5, 52.4, 56.4, 126.4, 126.5, 127.6, 128.0, 128.6, 129.6, 131.1, 136.1; HRMS (Cl^+) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+] 241.0762, found 241.0751.

2-Butyl-1-tosyl-1H-indole (67)



化合物 **118a** と同様の手順に従って, *N*-(2-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide¹⁷⁾ (164 mg, 0.5 mmol) から **157** (164 mg, 0.5 mmol) を得た. また, ろ液中の **66** の残留物(または水銀の漏れ)も <0.001% だった. **157**: white powder; FT IR (neat) 3051, 2958, 2930, 2871, 1596, 1454, 1376, 1218, 1179 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz in CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (2H, m), 1.73 (2H, quin, $J = 7.4$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.38 (1H, s), 7.15-7.29 (4H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 0.8, 7.8$ Hz). ^{13}C NMR (50 MHz in CDCl_3) δ 13.88, 21.44, 22.43, 28.69, 30.95, 108.56, 114.78, 120.00, 123.41, 123.71, 126.19, 129.71, 129.84, 136.22, 137.19, 142.49, 144.54; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+] 327.1293, found 327.1283.

再利用・再活性化の検討

66 (44.9 mg, 20 mol%) を用いた **65** (159 mg, 0.5 mmol) から **67** への環化反応を, 化合物 **118a** と同様の手順に従って 20 回繰り返した. 再活性化後の反応(21~23 回目の実験)は, **65** (159 mg, 0.5 mmol) を用いて 50 mol% の再活性化した **66** を用いて行った.

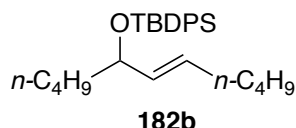
66 の洗浄および再活性化法: 2 M HCl 溶液(30 mL)に, 再使用した触媒 **66** (220 mg) を室

温で添加し，メカニカルシェーカーを用いて 280 rpm で 1 日間攪拌した．その後，ろ紙を用いて濾過し，残渣を蒸留水(60 mLx2), MeOH (50 mL), Et₂O (50 mL)および CH₂Cl₂ (50 mL)で連続して洗浄し，P₂O₅で一晩真空乾燥した．

第三章 実験項

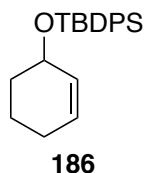
TBDPS シロキシアリルエーテル体の調製

(*E*)-*tert*-Butyldiphenyl(undec-6-en-5-yloxy)silane (**182b**)



(*E*)-undec-6-en-5-ol⁷⁵⁾ (670 mg, 3.93 mmol)のDMF (13 mL)溶液に, TBDPSCl (1.2 mL, 4.72 mmol)とイミダゾール (803 mg, 11.8 mmol)を0 °Cで加えたのち, 室温で2時間攪拌した. 蒸留水を添加して反応を停止させ, 有機物をヘキサン/酢酸エチル(4:1)で抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt 50:1)で精製して**182b** (244 mg, 83%)を得た. **182b**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3071, 3049, 2997, 2958, 2932, 2895, 2858; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 0.83 (6H, m), 1.04 (9H, m), 1.25 (8H, m), 1.52 (2H, m), 1.86 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.23 (1H, dt, $J = 6.6$ Hz, 15.3 Hz), 5.36 (1H, ddt, $J = 1.2$ Hz, 7.2 Hz, 15.3 Hz), 7.30-7.44 (6H, m), 7.64-7.70 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 13.99, 14.10, 19.37, 22.19, 22.62, 27.11, 31.31, 31.79, 37.85, 74.77, 127.20, 127.37, 129.25, 129.38, 131.18, 132.82, 134.70, 134.76, 135.95, 136.06; HRMS (CI⁺) m/z calcd for C₂₇H₃₉OSi [M-H]⁺ 407.2770 found 407.2669.

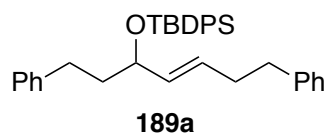
tert-Butyl(2-cyclohexen-1-yloxy)diphenylsilane (**186**)



化合物 **182b** と同様の手順に従って, 2-シクロヘキセノール (250 mg, 2.45 mmol)から **186** (840 mg, 1.12 mmol, 98%)を得た. **186**: colorless syrup; FT IR (neat) 3070, 3048, 3027, 2998, 2931, 2892, 2858, 1956, 1888, 1822 cm^{-1} ; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.08 (9H, s), 1.36-1.49 (2H, m), 1.58-1.78 (2H, m), 1.78-2.08 (2H, m), 4.22 (1H, m), 5.60 (1H, ddt, $J = 2.1$,

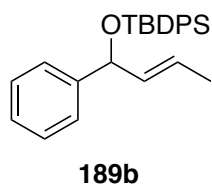
2.7, 10.2 Hz), 5.70 (1H, ddt, $J = 1.2, 3.9, 10.2$ Hz), 7.34-7.45 (6H, m), 7.67-7.71 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.21, 19.41, 25.04, 27.01, 32.18, 67.20, 127.50, 129.20, 129.49, 130.81, 134.62, 135.85, 135.87; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{OSi}$ [M] $^+$ 336.1909, found 336.1904.

(E)-tert-Butyl[(1,7-diphenylhept-4-en-3-yl)oxy]diphenylsilane (189a)



化合物**182b**と同様の手順に従って, (*E*)-1,7-diphenylhept-4-en-3-ol⁷⁶⁾ (1.32 g, 4.96 mmol)から**189b** (2.43 g, 4.81 mmol, 97%)を得た. **189b**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3068, 3025, 2999, 2930, 2893, 2856; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.06 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.49 (4H, m), 4.12 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 5.31 (1H, dt, $J = 6.0$ Hz, 15.6 Hz), 5.95 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 15.6 Hz), 7.02 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.09-7.44 (16H, m), 7.64-7.70 (3H, m); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.37, 27.07, 27.16, 31.12, 33.89, 35.48, 39.72, 74.06, 74.13, 125.53, 125.74, 127.29, 127.48, 128.26, 128.37, 129.38, 129.50, 130.61, 133.05, 134.44, 134.49, 135.93, 136.05, 141.84, 142.44; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{OSi}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 505.2927, found 505.2923.

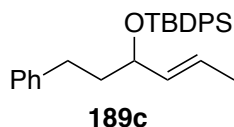
(E)-tert-Butyldiphenyl[(1-phenylbut-2-en-1-yl)oxy]silane (189b)



参考文献51と同様の手順に従って調製した. **189b**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3070, 3050, 3030, 2998, 2960, 2932, 2889, 2857, 1589; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.67 (9H, s), 1.52 (3H, ddd, $J = 0.9$ Hz, 1.8 Hz, 6.6 Hz), 5.09 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.31 (1H, ddd, $J = 0.9$ Hz, 6.6 Hz, 15.3 Hz), 5.52 (1H, ddd, $J = 1.8$ Hz, 6.9 Hz, 15.3 Hz), 7.17-7.25 (7H, m), 7.32-7.45 (4H, m), 7.52 (2H, dt, $J = 1.5$ Hz, 6.0 Hz), 7.70 (2H, dt, $J = 1.5$ Hz, 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 17.53, 17.59, 19.46, 26.99, 27.08, 76.77, 125.55, 126.09, 126.81, 127.35, 127.74,

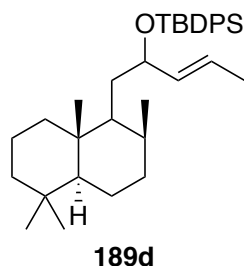
128.06, 129.44, 133.77, 134.47, 135.88, 136.02, 144.19; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₆H₃₁OSi [M+H]⁺; 387.2144, found 387.2146.

(*E*)-*tert*-Butyldiphenyl[(1-phenylhex-4-en-3-yl)oxy]silane (189c)



化合物 **182b** と同様の手順に従って, (*E*)-1-phenylhex-4-en-3-ol⁴²⁾ (725 mg, 4.11 mmol) から **189c** (1.65 g, 3.99 mmol, 97%)を得た. **189c**: colorless syrup, FT IR (neat) cm⁻¹; 3069, 3048, 3025, 2996, 2961, 2931, 2890; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.06 (9H, s), 1.54 (3H, dd, *J* = 1.5 Hz, 6.0 Hz), 1.77 (2H, m), 2.54 (2H, ddd, *J* = 3.0 Hz, 6.9 Hz, 9.9 Hz), 4.13 (1H, q, *J* = 6.3 Hz), 5.27 (1H, ddd, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 15.3 Hz), 5.43 (1H, ddd, *J* = 1.5 Hz, 7.2 Hz, 15.3 Hz), 7.05 (2H, dd, *J* = 1.5 Hz, 3.6 Hz), 7.14-7.25 (2H, m), 7.31-7.45 (6H, m), 7.66 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 14.19, 17.57, 19.37, 26.69, 27.12, 31.22, 31.62, 39.76, 74.16, 125.54, 126.30, 127.30, 127.48, 128.22, 128.31, 129.37, 129.50, 133.68, 134.42, 134.54, 135.90, 136.04, 142.38; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₈H₃₄OSi 415.2457 [M+H]⁺; found 415.2453.

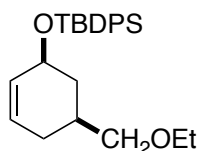
***tert*-Butyldiphenyl{[(2*R*,*E*)-1-[(2*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl]pent-3-en-2-yl]oxy}silane (189d)**



化合物**182b**と同様の手順に従って, (2*R*,*E*)-1-[(2*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl]pent-3-en-2-ol²⁵⁾ (329 mg, 1.18 mmol) から **189d** (580 mg, 1.12 mmol, 95%)を得た. **189d**: colorless syrup; [α]_D²² = + 15.6 (*c* = 0.2, CHCl₃), FT IR (neat) cm⁻¹; 3069, 3047, 2993, 2931, 2855; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 0.65-0.76 (7H, m), 0.81 (3H, s), 1.03 (9H, s), 1.32 (1H, m), 1.18-1.52 (18H, m), 1.62 (1H, m), 3.96 (1H, dt, *J* = 4.8 Hz, 8.4 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 6.0 Hz, 15.6 Hz), 5.35 (1H, ddd, *J* = 1.6 Hz, 3.2 Hz, 15.6 Hz), 7.31-7.42 (6H, m),

7.62-7.68 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 15.75, 16.42, 17.32, 14.40, 18.40, 19.36, 21.54, 27.14, 30.38, 33.29, 33.46, 34.51, 35.39, 38.02, 39.11, 42.19, 48.34, 56.73, 73.87, 125.59, 127.08, 127.27, 129.16, 129.33, 134.63, 134.72, 135.04, 136.06, 136.19; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{OSi}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$; 515.3709, found 515.3715.

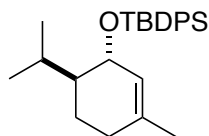
***tert*-Butyl{[(1*S**,6*S**)-6-isopropyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]oxy}diphenylsilane (**189e**)**



189e

化合物**182b**と同様の手順に従って, (1*S**,5*S**)-5-(ethoxymethyl)cyclohex-2-en-1-ol⁷⁷⁾ (520 mg, 3.33 mmol)から**189e** (1.26 g, 3.20 mmol, 96%)を得た. **189e**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3070, 3050, 3030, 2998, 2960, 2932, 2889, 2857, 1589; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.07 (9H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (3H, dt, $J = 2.7$ Hz, 12.0 Hz), 1.67-1.88 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.41 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (1H, m), 5.57-5.68 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.70 (4H, m); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 15.16, 19.14, 26.98, 28.62, 33.32, 35.75, 66.22, 98.86, 75.33, 127.18, 127.51, 129.52, 131.86, 134.37, 135.83; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$; 393.2250, found 393.2245.

***tert*-Butyl{[(1*S**,6*S**)-6-isopropyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]oxy}diphenylsilane (**189f**)**

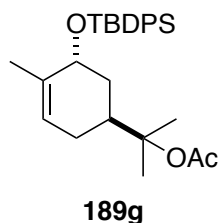


189f

化合物**182b**と同様の手順に従って, (1*S**,6*S**)-6-isopropyl-3-methylcyclohex-2-en-1-ol⁷⁸⁾ (680 mg, 4.41 mmol)から**189f** (1.66 g, 4.23 mmol, 96%)を得た. **189f**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3070, 3050, 3030, 2998, 2960, 2932, 2889, 2857, 1589; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 0.52 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.75 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.05 (9H, s), 1.26 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.70-1.89 (3H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 3.6 Hz), 5.26 (1H, d, $J = 1.6$

Hz), 7.34-7.41 (6H, m), 7.70-7.72 (4H, m); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 17.40, 19.40, 20.03, 21.26, 23.26, 25.55, 27.14, 29.33, 47.32, 70.36, 125.02, 127.30, 127.47, 129.30, 129.43, 134.42, 135.00, 136.00; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$; 392.2535, found 392.2530.

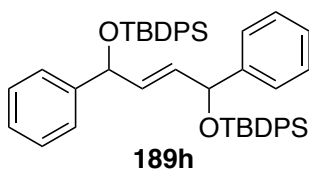
2-[(1*S,5*R**)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]propan-2-yl acetate (189g)**



化合物 **182b** と同様の手順に従って, 2-[(1*S**,5*R**)-5-hydroxy-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]propan-2-yl acetate⁷⁹⁾ (680 mg, 4.41 mmol)から **189g** (1.66 g, 4.23 mmol, 96%)を得た.

189g: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3070, 3050, 3030, 2998, 2960, 2932, 2889, 2857, 1589; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.07 (9H, s), 1.21 (1H, dt, $J = 3.5$ Hz, 13.0 Hz), 1.37 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.85 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 6.0 Hz, 13.0 Hz), 1.92 (3H, s), 2.91 (1H, m), 2.36 (1H, m), 4.04 (1H, s), 5.47 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 3.5 Hz), 7.35-7.44 (6H, m), 7.70 (4H, m); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 19.52, 21.52, 22.48, 23.11, 23.20, 26.64, 27.10, 32.76, 37.53, 69.89, 124.41, 127.41, 127.51, 129.48, 129.61, 134.41, 134.71, 136.07, 136.17, 170.47; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$; 449.2512, found 449.2520.

(*E*)-2,2,11,11-Tetramethyl-3,3,5,8,10,10-hexaphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodec-6-ene (189h)



化合物 **182b** と同様の手順に従って, (*E*)-1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-diol⁷⁹⁾ (783 mg, 3.26

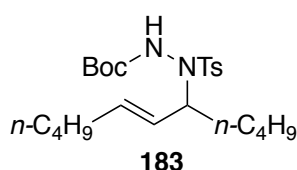
mmol), TBDPSCl (1.5 mL, 7.82 mmol), imidazole (1.33 g, 19.6 mmol)から **189h** (2.24 g, mmol, 94%)を得た. **189h**: white powder; FT IR (neat) cm^{-1} : 3069, 3048, 3028, 2957, 2930, 2856; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 0.97-1.51 (18H, s), 4.98 (2H, m), 5.46 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz), 6.52 (2H, dt, $J = 1.5$ Hz, 6.0 Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.32-7.45 (4H, m), 7.70 (2H, dt, $J = 1.2$ Hz, 3.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 19.38, 26.94, 76.25, 75.67, 126.17, 126.37, 126.85, 127.24, 127.28, 127.34, 129.40, 129.43, 132.29, 132.90, 133.28, 133.83, 133.96, 135.85, 135.89, 143.39; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$; 715.3428, found 715.3416.

アリルアミノ化反応の生成物

0.1 M カルバボラニル水銀触媒($\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}\text{HgCl}/\text{AgOTf}$)の調製

64 (56.9 mg, 0.150 mmol)の0.1 M 無水 CH_2Cl_2 (1.5 mL)溶液に, AgOTf (38.5 mg, 0.150 mmol)を室温で加えた後, そのままの温度で30分間攪拌した. 攪拌後の溶液を抜き取って使用した. 調製した触媒は, アルゴン雰囲気下, 冷蔵庫で遮光した状態であれば2~3日保存できる.

tert-Butyl (E)-2-tosyl-2-(undec-6-en-5-yl)hydrazine-1-carboxylate (183)

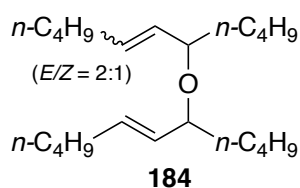


182b (1.08 g, 2.64 mmol) と *tert*-butyl 2-tosylhydrazine-1-carboxylate⁵²⁾ (**69**) (755 mg, 3.96 mmol) の CH_2Cl_2 (8.7 mL)溶液に, 事前に調製した 0.1 M カルバボラニル水銀触媒(1.32 mL)を 0°C で加え, 0°C で 10 分間攪拌した. 次に, 蒸留水を添加して反応を停止させ, 有機物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した. 有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ, 濾過後濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 20:1 から 4:1)で精製して **180** (902 mg, 2.06 mmol, 78%)と **64** (48.2 mg, 0.127 mmol, 96%)を得た.

180: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} : 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; ^1H NMR

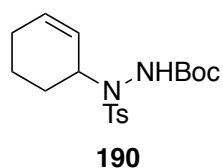
(500 MHz in DMSO, 70 °C) δ 0.85 (6H, m), 1.25 (20H, m), 1.93 (3H, m), 2.43 (3H, s), 4.18 (1H, br d, $J = 6.0$ Hz), 5.27 (1H, m), 5.47 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.59 (NH, br s); ^{13}C NMR (125 MHz in DMSO, 70 °C) δ 14.06, 21.36, 21.96, 22.18, 27.92, 28.13, 28.25, 28.47, 30.92, 31.68, 32.38, 62.06, 80.09, 128.22, 128.60, 129.55, 129.67, 143.80, 155.48; HRMS(CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$; 437.2474, found 437.2479.

Homodimer (184)



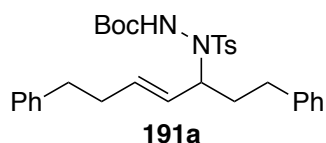
184: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 2957, 2929, 2859; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 0.85-0.92 (12H, m), 1.13-1.59 (24H, m), 2.03 (4H, m), 3.68 (2H, m), 5.19 (major 1H, ddt, $J = 1.2$ Hz, 8.0 Hz, 15.2 Hz), 5.32 (minor 1H, ddt, $J = 1.6$ Hz, 7.6 Hz, 15.6 Hz), 5.48 (4H, m); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ (major peak) 13.93, 14.10, 22.17, 22.64, 27.80, 31.56, 31.97, 35.78, 76.67, 131.60, 133.23; (minor peak) 13.95, 14.11, 22.22, 22.76, 27.64, 31.47, 31.97, 35.08, 78.30, 132.08, 132.11; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}$ [M] $^+$; 322.3236 found 322.3238.

tert-Butyl 2-(cyclohex-2-en-1-yl)-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (190)



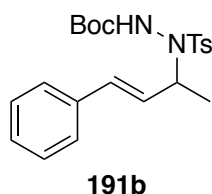
化合物**180**と同様の手順に従って、**186** (113 mg, 0.337 mmol)と**69** (145 mg, 0.506 mmol)から**190** (91.1 mg, 0.249 mmol, 74%)を得て、**64** (6.28 mg, 0.0166 mol, 98%)を回収した。**190**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; MS (CI) m/z 367 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (CI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z calcd for 367.1692, found 367.1710. **190**の ^1H , ^{13}C -NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。

***tert*-Butyl (*E*)-2-(1,7-diphenylhept-4-en-3-yl)-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (**191a**)**

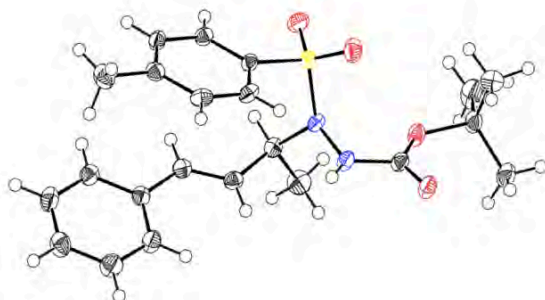


化合物**180**と同様の手順に従って、**189a** (173 mg, 0.343 mmol)と**69** (147 mg, 0.515 mmol)から**191a** (91.1 mg, 0.249 mmol, 74%)を得て、**64** (6.40 mg, 0.0169 mol, 98%)を回収した。**191a**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; MS (Cl) m/z 437 [M-H]⁺; HRMS (Cl⁺) C₂₃H₃₉N₂O₄S m/z calcd for 437.2474, found 437.2479. **191a**の¹H, ¹³C-NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した

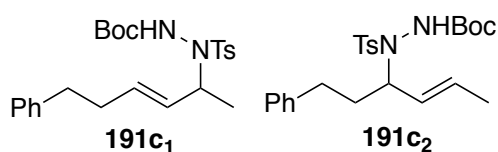
***tert*-Butyl (*E*)-2-(4-phenylbut-3-en-2-yl)-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (**191b**)**



化合物**180**と同様の手順に従って、**189b** (130 mg, 0.355 mmol)と**69** (144 mg, 0.504 mmol)から**191b** (89.9 mg, 0.271 mmol, 81%)を得て、**64** (5.98 mg, 0.0160 mol, 95%)を回収した。**191b**: white powder; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; MS (Cl) m/z 417 [M+H]⁺; HRMS (Cl⁺) C₂₂H₂₉N₂O₄S m/z calcd for 417.1848, found 417.1825. **191b**の¹H, ¹³C-NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。**191b** (50 mg) was crystallized from Hexane/AcOEt (4 mL, 5:1) at room temperature. CCDC 1556661 contains the supplementary crystallographic data for this paper. The data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/getstructures.



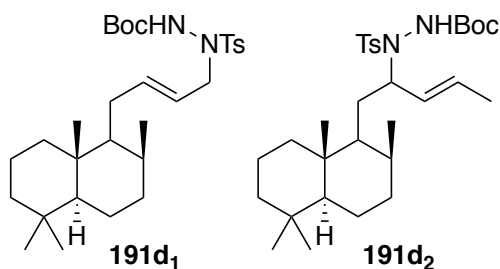
***tert*-Butyl(*E*)-2-(6-phenylhex-3-en-2-yl)-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (**191c₁**) *tert*-Butyl
(*E*)-2-(1-phenylhex-4-en-3-yl)-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (**191c₂**)**



化合物**180**と同様の手順に従って、**189c** (130 mg, 0.355 mmol)と**69** (144 mg, 0.504 mmol)から**191c₁** (85.4 mg, 0.192 mmol, 57%)と**191c₂** (27.0 mg, 0.061 mmol, 18%)を得て、**64** (6.14 mg, 0.0162 mol, 96%)を回収した。**191c₁**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3234, 3132, 3027, 2976, 2927, 2859; MS (CI) m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (CI⁺) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z calcd for 445.2161, found 445.2174. **191c₂**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3234, 3133, 3027, 2974, 2927, 2859; MS (CI) m/z 444 $[\text{M}]^+$; HRMS (CI⁺) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z calcd for 444.2083, found 444.2056. **191c₁**および**191c₂**の¹H, ¹³C-NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。

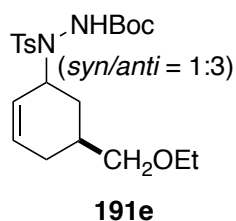
***tert*-Butyl-2-{(E)-5-[(2*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl]pent-3-en-2-yl}-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (**191d₁**)**

***tert*-Butyl-2-{(E)-1-[(2*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl]pent-3-en-2-yl}-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (**191d₂**)**



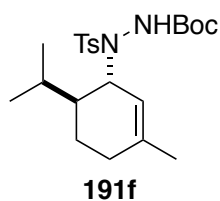
化合物**180**と同様の手順に従って、**189d** (130 mg, 0.355 mmol)と**69** (140 mg, 0.488 mmol)から**191d₁** (110 mg, 0.202 mmol, 62%)と**191d₂** (32.0 mg, 0.059 mmol, 18%)を得て、**64** (5.98 mg, 0.0160 mol, 98%)を回収した。**191d₁**: colorless syrup; $[\alpha]_D^{23} = +13.0$ ($c = 1.4$, CHCl_3), FT IR (neat) cm^{-1} ; 3377, 3313, 3325, 3138, 2931, 2849; MS (CI) m/z 545 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HRMS (CI⁺) $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z calcd for 545.3413, found 545.3421. **191d₂**: colorless syrup; $[\alpha]_D^{24} = +15.6$ ($c = 0.4$, CHCl_3); FT IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; MS (CI) m/z 545 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HRMS (CI⁺) $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z calcd for 545.3413, found 545.3411. **191d₁**および**191d₂**の¹H, ¹³C-NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。

tert-Butyl 2-(5-(ethoxymethyl)cyclohex-2-en-1-yl)-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (191e)



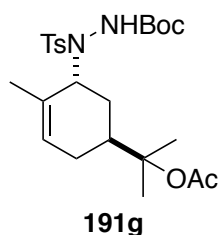
化合物**180**と同様の手順に従って、**189e** (123 mg, 0.311 mmol)と**69** (134 mg, 0.467 mmol)から**191e** (104 mg, 0.246 mmol, 79%)を得て、**64** (5.69 mg, 0.0150 mmol, 96%)を回収した。**191e**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3308, 3240, 3139, 3028, 2975, 2925, 2855; MS (CI) m/z 423 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HRMS (CI⁺) $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ m/z calcd for 423.1954, found 423.1963. **191e**の¹H, ¹³C-NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。なお、Syn/anti比も脱Boc化体で決定した。

tert-Butyl 2-[(1*S,6*S**)-6-isopropyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (191f)**



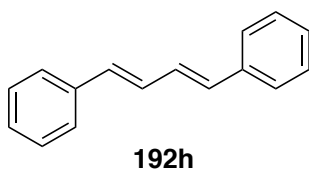
化合物**180**と同様の手順に従って、**189f** (125 mg, 0.318 mmol)と**69** (137 mg, 0.477 mmol)から**191f** (104 mg, 0.245 mmol, 77%)を得て、**64** (5.92 mg, 0.0156 mol, 98%)を回収した。**191f**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3387, 3308, 3234, 3138, 2956, 2930, 2871; MS (Cl^+) m/z 421 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HRMS (Cl^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z calcd for 421.2187, found 421.2174. **191f**の ^1H , ^{13}C -NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。なお、*Syn/anti*比も脱Boc化体で決定した。

***tert*-Butyl 2-[(1*R**,5*S**)-5-(2-acetoxypropan-2-yl)-2-methylcyclohex-2-en-1-yl]-2-tosylhydrazine-1-carboxylate (191g)**



化合物**180**と同様の手順に従って、**189g** (147 mg, 0.326 mmol)と**69** (140 mg, 0.489 mmol)から**191g** (128 mg, 0.267 mmol, 82%)を得て、**64** (5.99 mg, 0.0158 mmol, 97%)を回収した。**191g**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; MS (Cl) m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (Cl^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ m/z calcd for 481.2372, found 481.2365. **191g**の ^1H , ^{13}C -NMRスペクトルはロータマーにより解析困難であったため、次の脱Boc化体で確認した。

(1*E*,3*E*)-1,4-Diphenylbuta-1,3-diene (109h)

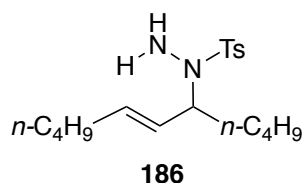


化合物**180**と同様の手順に従って、**189h** (246 mg, 0.343 mmol)と**69** (147 mg, 0.515 mmol)から**192h** (43.9 mg, 0.213 mmol, 62%)を得て、**64** (6.26 mg, 0.0165 mol, 96%)を回収した。

192h: white powder; FT IR (neat) cm^{-1} : 3077, 3055, 3016, 2946; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 6.67 (2H, dd, $J = 3.0$ Hz, 12.8 Hz), 6.96 (2H, dd, $J = 3.0$ Hz, 12.8 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.32-7.35 (4H, m), 7.44-7.46 (4H, m); ^{13}C NMR (125 MHz in CDCl_3) δ 126.38, 127.56, 128.66, 129.23, 132.81, 137.33 ; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$ [M] $^+$; 206.1006 found 206.1104.

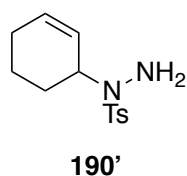
塩化水素を用いた脱Boc化反応の生成物(**186**, **190'**, **191a-h'**と表記する)

(*E*)-4-Methyl-*N*-(undec-6-en-5-yl)benzenesulfonohydrazide (**186**)



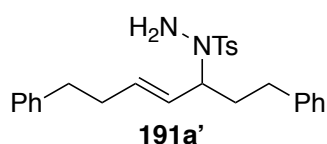
183 (156 mg, 0.310 mmol)に、塩化水素の酢酸エチル溶液(1.0 M, 6.2 mmol, 6 mL)を 0 °C で加えたのち、室温で 5 時間攪拌した。蒸留水を添加して反応を停止させ、有機物を Et_2O で抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過後濃縮することで得た。**186**: yellow syrup; FT IR (neat) cm^{-1} : 3368, 3029, 2956, 2928, 2870, 2858. ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3): δ 0.87 (6H, m), 1.13-1.33 (8H, m), 1.52-1.67 (2H, m), 1.86 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.40 (NH_2 , s), 4.39, (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 5.18 (1H, ddd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz, 15.6 Hz), 5.50 (1H, dt, $J = 6.6$ Hz, 15.6 Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3): δ 13.86, 14.00, 21.48, 22.11, 22.28, 28.28, 31.05, 31.65, 31.95, 60.35, 125.44, 128.25, 128.37, 134.54, 134.94, 143.51; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 339.3006, found 339.2907.

N-(Cyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonohydrazide (**190'**)



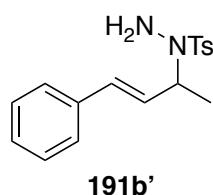
化合物**186**と同様の手順に従って，**190** (91.1 mg, 0.249 mmol)，塩化水素の酢酸エチル溶液(4.98 mL, 4.98 mL)から**190'** (66.6 mg, 0.249 mmol, quant.)を得た．**190a'**: yellow syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3366, 3026, 3061, 2934, 2863; ^1H NMR (300 MHz in C_6D_6) δ 1.32-1.78 (6H, m), 1.93 (3H, s), 3.19 (NH_2 , s), 4.96 (1H, m), 5.23 (1H, dt, $J = 1.2$ Hz, 10.2 Hz), 5.61 (1H, m), 6.83 (2H, dd, $J = 3.9$ Hz, 7.8 Hz), 7.85 (2H, dd, $J = 3.9$ Hz, 7.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in C_6D_6) δ 21.18, 21.43, 24.55, 26.82, 56.0, 126.3, 128.32, 129.72, 133.28, 136.00, 143.42; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 267.1167 found 267.1150.

(E)-N-(1,7-Diphenylhept-4-en-3-yl)-4-methylbenzenesulfonohydrazide (191a')



化合物**186**と同様の手順に従って，**191a** (154 mg, 0.288 mmol)，塩化水素の酢酸エチル溶液(5.76 mL, 5.76 mmol)から**191a'** (97.7 mg, 0.288 mmol, quant.)を得た．**191a'**: yellow syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3368, 3029, 2956, 2928, 2870, 2858; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 0.87 (6H, m), 1.13-1.33 (8H, m), 1.52-1.67 (2H, m), 1.86 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.40 (NH_2 , s), 4.39, (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 5.18 (1H, ddd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz, 15.6 Hz), 5.50 (1H, dt, $J = 6.6$ Hz, 15.6 Hz), 7.29 (12H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 13.86, 14.00, 21.48, 22.11, 22.28, 28.28, 31.05, 31.65, 31.95, 60.35, 125.44, 128.25, 128.37, 134.54, 134.94, 143.51; HRMS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 339.3006 found 339.2907.

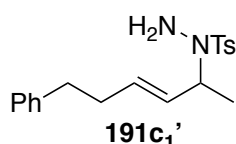
(E)-4-Methyl-N-(4-phenylbut-3-en-2-yl)benzenesulfonohydrazide (191b')



化合物**186**と同様の手順に従って，**191b** (88.9 mg, 0.271 mmol)，塩化水素の酢酸エチル溶液(5.42 mL, 5.42 mmol)から**191b'** (85.9 mg, 0.271 mmol, quant.)を得た．**191b'**: yellow

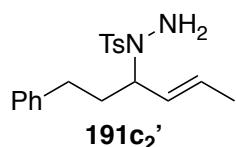
symp; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3367, 3084, 3061, 3025, 2978, 2928, 2857; ^1H NMR (400 MHz in C_6D_6) δ 1.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.74 (NH_2 , s), 5.00 (1H, m), 5.25 (1H, ddt, $J = 0.9$ Hz, 8.1 Hz, 16.2 Hz), 6.23 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.03-7.16 (2H, m), 7.17 (2H, dt, $J = 1.2$ Hz, 7.6 Hz), 7.26 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in C_6D_6) δ 17.7, 21.1, 34.02, 56.3, 132.3, 135.3, 135.9, 126.8, 127.7, 128.0, 127.9, 128.3, 128.7, 143; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 317.1324 found 317.1337.

(E)-4-Methyl-N-(6-phenylhex-3-en-2-yl)benzenesulfonohydrazide ($\mathbf{191c}_1'$)



化合物**186**と同様の手順に従って, **191c₁** (85.4 mg, 0.192 mmol), 塩化水素の酢酸エチル溶液(3.84 mL, 3.84 mmol)から**191c₁'** (66.3 mg, 0.192 mmol, quant.)を得た. **191c₁'**: yellow syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3364, 3064, 3027, 2929, 2855; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.48 (3H, dd, $J = 1.2$ Hz, 6.8 Hz), 1.65 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.57 (2H, m), 3.40 (NH_2 , br s), 4.37 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.15 (1H, ddd, $J = 1.2$ Hz, 7.6 Hz, 15.2 Hz), 5.51 (1H, m), 7.09-7.13 (3H, m), 7.19-7.24 (4H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 13.10, 16.79, 27.24, 29.06, 55.54, 121.07, 122.24, 123.58, 123.67, 123.69, 124.70, 125.28, 129.94, 137.04, 139.04; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 345.1637 found 345.1634.

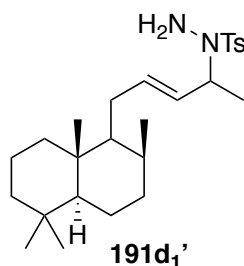
(E)-4-Methyl-N-(1-phenylhex-4-en-3-yl)benzenesulfonohydrazide ($\mathbf{191c}_2'$)



化合物**186**と同様の手順に従って, **191c₂** (87.2 mg, 0.197 mmol), 塩化水素の酢酸エチル溶液(3.94 mL, 3.94 mmol)から**191c₂'** (68.1 mg, 0.197 mmol, quant.)を得た. **191c₂'**: yellow

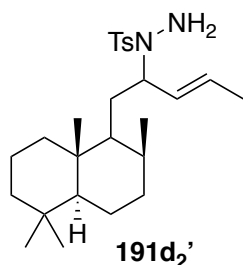
syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3367, 3084, 3061, 3025, 2978, 2928, 2857; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.25 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.30 (NH₂, s), 4.67 (1H, quin., $J = 6.8$ Hz), 5.25 (1H, ddt, $J = 1.6$ Hz, 6.0 Hz, 15.6 Hz), 5.51 (1H, ddt, $J = 1.6$ Hz, 6.8 Hz, 15.6 Hz), 7.14 (2H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.17 (2H, dt, $J = 1.2$ Hz, 7.6 Hz), 7.26 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 17.20, 21.57, 34.02, 35.31, 55.40, 125.90, 128.27, 128.31, 128.39, 128.48, 129.55, 132.94, 134.64, 141.48, 143.76; HRMS (CI⁺) m/z calcd for C₁₉H₂₅N₂O₂S [M+H]⁺; 345.1637 found 345.1612.

4-Methyl-*N*-{(*E*)-5-[(2*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl]pent-3-en-2-yl}benzenesulfonohydrazide (191d₁')



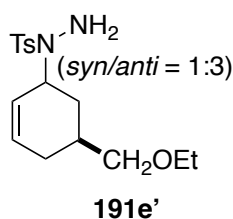
化合物**186**と同様の手順に従って, **191d₁**(110 mg, 0.202 mmol), 塩化水素の酢酸エチル溶液(4.04 mL, 4.04 mmol)から**191d₁'** (90.1 mg, 0.202 mmol, quant.)を得た. **191d₁'**: yellow syrup; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +9.6$ ($c = 0.3$, CHCl_3); FT IR (neat) cm^{-1} ; 3368, 2927, 2856, 2850; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 0.78-0.83 (4H, m), 0.85 (3H, s), 1.04-1.11 (2H, m), 1.20 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 1.26-1.72 (16H, m), 1.81 (1H, m), 2.08 (1H, t, d, $J = 5.5$ Hz), 2.43 (3H, s), 3.57 (NH₂, br s), 4.68 (1H, quin., $J = 5.2$ Hz), 5.27 (1H, dt, $J = 6.0$ Hz, 15.5 Hz), 5.46 (1H, m) 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, in CDCl_3) δ 15.10, 15.25, 16.33, 17.38, 17.45, 17.57, 18.46, 21.57, 21.58, 21.62, 29.26, 29.30, 29.70, 29.84, 29.86, 33.32, 33.53, 34.78, 34.82, 38.20, 38.24, 39.61, 39.63, 42.10, 53.41, 53.65, 55.37, 55.56, 56.73, 127.45, 128.03, 128.21, 128.31, 18.35, 129.24, 129.54, 129.57, 134.39, 134.68, 134.86, 134.93, 143.70; HRMS (CI⁺) m/z calcd for C₂₆H₄₂N₂O₂S [M]⁺; 446.2967, found 446.2970.

4-Methyl-*N*-{(*E*)-1-[(2*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl]pent-3-en-2-yl}benzenesulfonohydrazide (191d₂'**)**



化合物**186**と同様の手順に従って，**191d₂** (105 mg, 0.193 mmol)，塩化水素の酢酸エチル溶液(4.04 mL, 4.04 mmol)から**191d₂'** (88.7 mg, 0.193 mmol, quant.)を得た．**191d₂'**: yellow syrup; $[\alpha]_D^{21} = +21.2$ ($c = 0.4$, CHCl₃); FT IR (neat) cm⁻¹; 3368, 3258, 2925, 2957, 2857, 2852; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 0.80-0.96 (12H, m), 1.10-1.78 (18H, m), 2.43 (3H, s), 4.38 (1H, q, $J = 3.2$ Hz, 8.4 Hz), 4.97 (minor product peak, 1H, dt, $J = 7.6$ Hz, 15.2 Hz), 5.20 (1H, ddd, $J = 3.2$ Hz, 7.6 Hz, 15.2 Hz), 5.32 (minor product peak, 1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 15.2 Hz), 5.55 (1H, m), 5.2-5.65 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.75 (2H, m); HRMS (CI⁺) m/z calcd for C₂₆H₄₃N₂O₂S [M+H]⁺; 447.3045, found 447.3038.

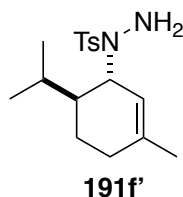
***N*-[5-(Ethoxymethyl)cyclohex-2-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonohydrazide (**191e'**)**



化合物**186**と同様の手順に従って，**191e** (104 mg, 0.246 mmol)，塩化水素の酢酸エチル溶液(4.92 mL, 4.92 mmol)から**191e'** (78.0 mg, 0.246 mmol, quant.)を得た．**191e'**: yellow syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3366, 3267, 3205, 2973, 2929, 2863, 2800; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.16-1.24 (3H, m), 1.57-2.27 (4H, m), 2.44 (3H, s), 3.27-3.31 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.66 (1H, m), 4.79 (*syn* 1H, m), 5.15 (*syn* 1H, m), 5.25 (1H, m), 5.97 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); HRMS (CI⁺) m/z calcd for C₁₇H₂₁N₂O₂S [M+H]⁺; 317.1324 found 317.1337.

N-[(1*S**,6*S**)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonohydrazide

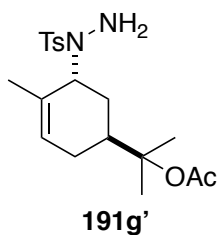
(**191f'**)



化合物**186**と同様の手順に従って, **191f** (104 mg, 0.245 mmol), 塩化水素の酢酸エチル溶液(4.90 mL, 4.90 mmol)から**191f'** (79.2 mg, 0.245 mmol, quant.)を得た. **191f'**; yellow syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3359, 2956, 2926, 2870, 1723; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.94 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.26-1.38 (5H, m), 1.51 (1H, dt, *J* = 2.5 Hz, 10.0 Hz), 1.70-1.74 (1H, m), 1.89-2.07 (3H, m), 2.48 (3H, s), 3.41 (NH₂, br s), 4.54 (1H, m), 4.72 (1H, s), 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz in CDCl₃) δ 15.96, 21.15, 21.24, 21.59, 23.45, 26.34, 30.39, 41.30, 59.25, 119.47, 128.24, 129.61, 135.36, 143.42, 143.67; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₇H₂₇N₂O₂S [M+H]⁺; 323.1793, found 323.1798.

2-[(1*S**,5*R**)-4-Methyl-5-(1-tosylhydrazineyl)cyclohex-3-en-1-yl]propan-2-yl acetate

(**191g'**)

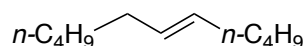


化合物**186**と同様の手順に従って, **191g** (128 mg, 0.267 mmol), 塩化水素の酢酸エチル溶液(5.34 mL, 5.34 mmol)から**191g'** (102 mg, 0.267 mmol, quant.)を得た. **191g'**; yellow syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.24 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.72-1.81 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.07 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.73 (1H, dt, *J* = 3.0 Hz, 14.5 Hz), 3.54 (NH₂, s), 4.55 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 5.79 (1H, *J* = 4.0 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz in CDCl₃) δ 20.88, 21.55, 22.34, 22.60, 23.99, 26.64, 29.71, 29.77, 37.38, 56.41, 84.54, 128.00, 128.05,

129.68, 130.56, 135.24, 143.74; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₉H₂₈N₂O₄S [M]⁺; 380.1770, found 380.1771.

脱窒素化反応の生成物

(E)-Undec-5-ene (188)



188

188 (156 mg, 0.310 mmol)の酢酸エチル溶液(6 mL)に, 中性シリカゲル(3 g)を室温で加えたのち, 室温で6時間攪拌した. 反応後はシリカゲルからヘキサン/酢酸エチル(100:1)で抽出・ろ過後, 濃縮した. 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 20:1 から 4:1)で精製して **188** (39.2 mg, 0.254 mmol, 82%)を得た. **188**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 2957, 2931, 2871; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 0.88 (6H, m), 1.27 (10H, m), 1.97 (4H, m), 5.39 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz in CDCl₃) δ 14.31, 14.43, 22.54, 22.90, 29.689, 31.75, 32.18, 32.64, 32.93, 130.64, 130.71; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₁H₂₂ [M]⁺; 154.1722 found 154.1720.

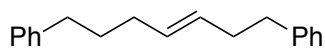
Cyclohexene (120a)



120

化合物 **188** と同様の手順に従って, **190'** (1.35 g, 5.04 mmol), 溶媒を Et₂O(2 mL)にしてろ過後, クーゲルロールで蒸留することで **120** (357 mg, 4.33 mmol, 86%)を得た. **120**: colorless liquid; FT IR (neat) cm⁻¹; 3154, 3092, 2927, 2854, 2837; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.60 (4H, m), 1.99 (4H, m), 5.67 (2H, t, *J* = 1.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz in CDCl₃) δ 22.61, 25.13, 127.21; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₆H₁₀ [M]⁺; 82.0783, found 82.0783.

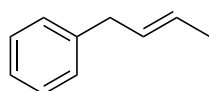
(E)-Hept-3-ene-1,7-diylidibenzene (192a)



192a

化合物**188**と同様の手順に従って、**191a'** (145 mg, 0.333 mmol)から**192a** (62.5 mg, 0.250 mmol, 75%)を得た。**192a**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 2953, 2922, 2852; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.66 (2H, quin., $J = 7.2$ Hz), 2.02 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.57 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.67 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.45 (2H, m), 7.14-7.18 (5H, m), 7.23-7.24 (4H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 31.22, 32.03, 34.45, 35.29, 36.12, 125.62, 125.72, 128.24, 128.48, 129.91, 130.61, 142.13, 142.63; HRMS (Cl^+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}$ [M] $^+$; 250.1722, found 250.1748.

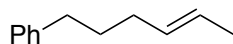
(E)-But-2-en-1-ylbenzene (192b)



192b

化合物**188**と同様の手順に従って、**191b'** (102 mg, 0.321 mmol)から**192b** (18.2 mg, 0.138 mmol, 43%)を得た。**192b**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3050, 3019, 2976; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.69 (3H, m), 3.21 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.55 (2H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.28-7.31 (3H, m); ^{13}C NMR (75 MHz in CDCl_3) δ 17.91, 39.06, 125.88, 126.37, 128.35, 128.88, 130.05, 141.08; HRMS (Cl^+) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$; 131.0861 found 131.0863.

(E)-Hex-4-en-1-ylbenzene (192c₁)

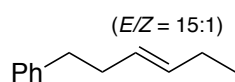


192c₁

化合物**188**と同様の手順に従って、**191c₁'** (117 mg, 0.340 mmol)から**192c₁** (40.8 mg, 0.255 mmol, 75%)を得た。**192c₁**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3085, 3062, 3025, 2960, 2931, 2855; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.65-1.70 (5H, m), 2.02 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.67 (2H, m), 5.63 (2H, m), 7.17 (3H, m), 7.28 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 17.96, 31.29,

32.14, 35.38, 125.19, 125.60, 128.24, 128.46, 131.07, 142.67; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₂H₁₆ [M]⁺; 160.1252 found 160.1245.

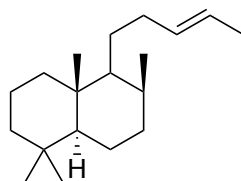
(*E*)-Hex-3-en-1-ylbenzene and (*Z*)-Hex-3-en-1-ylbenzene (192c₂)



192c₂

化合物**188**と同様の手順に従って, **191c₂**' (108 mg, 0.313 mmol)から**192c₂** (36.1 mg, 0.225 mmol, 72%)を得た. **192c₂**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3023, 2968, 2923, 2854; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) (*E*-isomer) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.00 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.67 (2H, m), 5.63 (2H, m), 7.17 (3H, m), 7.28 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz in CDCl₃) (*E*-isomer) δ 13.88, 25.56, 34.44, 36.14, 125.65, 128.19, 128.31, 128.44, 132.63, 142.20; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₂H₁₆ [M]⁺; 160.1252 found 160.1245.

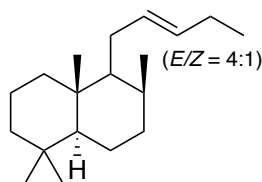
(4*aR*,6*S*,8*aS*)-1,1,4*a*,6-Tetramethyl-5-[(*E*)-pent-3-en-1-yl]decahydronaphthalene (192d₁)



192d₁

化合物**188**と同様の手順に従って, **191d₁**' (132 mg, 0.296 mmol)から**192d₁** (63,7 mg, 0.243 mmol, 82%)を得た. **192d₁**: white powder; [α]_D²⁴ = + 31.0 (*c* = 0.4, CHCl₃); FT IR (neat) cm⁻¹; 2923, 2856, 2850; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 0.79 (3H, d, *J* = 8.0 Hz), 0.83 (3H, s), 0.86 (3H, d, *J* = 8.0 Hz), 1.03-1.61 (13H, m), 1.63 (3H, m), 1.64-2.02 (6H, m), 5.40 (2H, m); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 15.73, 16.74, 17.86, 18.31, 18.83, 21.96, 26.06, 29.56, 30.05, 31.34, 33.67, 33.89, 35.15, 38.64, 39.87, 41.49, 53.10, 57.04, 124.71, 132.42; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₁₉H₃₄ [M]⁺; 262.2661, found 262.2268.

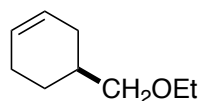
(4*aR*,6*S*,8*aS*)-1,1,4*a*,6-Tetramethyl-5-[(*E*)-pent-2-en-1-yl]decahydronaphthalene and (4*aR*,6*S*,8*aS*)-1,1,4*a*,6-tetramethyl-5-[(*Z*)-pent-2-en-1-yl]decahydronaphthalene (192d₂)



192d₂

化合物**188**と同様の手順に従って, **191d₂'** (114 mg, 0.255 mmol)から**192d₂** (53.4 mg, 0.204 mmol, 80%)を得た. **192d₂**: white powder; $[\alpha]_D^{21} = +16.0$ ($c = 0.2$, CHCl_3); FT IR (neat) cm^{-1} : 2995, 2923, 2850; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 0.84 (15H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.04-1.14 (2H, m), 1.32-1.70 (12H, m), 1.86 (2H, m), 1.98 (2H, quin, $J = 7.2$ Hz), 2.16 (1H, m), 5.25-5.45 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ (*trans*) 14.05, 15.25, 16.38, 17.62, 18.49, 21.57, 25.68, 29.14, 29.49, 29.69, 33.31, 33.35, 38.22, 39.57, 42.15, 53.97, 56.75, 129.185, 132.49. (*cis*) 14.08, 15.38, 16.38, 17.51, 17.95, 21.57, 25.69, 29.10, 29.22, 30.99, 31.90, 34.80, 38.28, 39.57, 42.15, 52.75, 56.69, 124.35, 132.06; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 262.2661, found 262.2657.

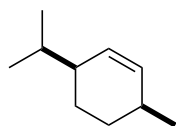
4-(Ethoxymethyl)cyclohex-1-ene (**192e**)



192e

化合物**188**と同様の手順に従って, **191e'** (121 mg, 0.374 mmol)から**192e** (45.1 mg, 0.322 mmol, 86%)を得た. **192e**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} : 3023, 2976, 2922, 2854; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.97 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.26 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.03-2.15 (3H, m), 3.03 (2H, quin, $J = 6.4$ Hz), 3.48 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.70 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz in CDCl_3) δ 14.91, 24.29, 25.44, 28.29, 33.56, 66.02, 75.39, 125.74, 126.81; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 141.1279, found 141.1279.

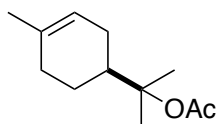
(*3R^**,*6R^**)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-ene (**192f**)



192f

化合物**188**と同様の手順に従って、**191f'** (125 mg, 0.389 mmol)から**192f** (42.4 mg, 0.307 mmol, 79%)を得た。**192f**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 2958, 2925, 2847; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 0.88 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.34-1.55 (3H, m), 1.59-1.71 (1H, br), 1.86 (1H, m), 2.16 (1H, m), 5.58 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 19.78, 19.97, 21.26, 21.98, 28.90, 29.39, 32.18, 41.48, 129.89, 133.46; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}$ [M] $^+$; 138.1409, found 138.1403.

2-(4-Methylcyclohex-3-en-1-yl)propan-2-yl acetate (**192g**)



192g

化合物**188**と同様の手順に従って、**191g'** (62.5 mg, 0.318 mmol, 87%)から**192g** (139 mg, 0.366 mmol)を得た。**192g**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 3238, 3138, 2957, 2929, 2857, 2856; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.29 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 12.0 Hz), 1.41 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.76-1.87 (2H, m), 1.93-2.09 (6H, m), 2.21 (1H, m), 2.35 (1H, dt, $J = 4.4$ Hz, 14.0 Hz), 5.37 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 2.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 19.99, 22.50, 23.08, 23.81, 25.03, 26.33, 30.84, 37.30, 42.50, 84.84, 120.28, 133.97, 170.52; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$; 195.1385, found 195.1356.

ワンポット反応の検討

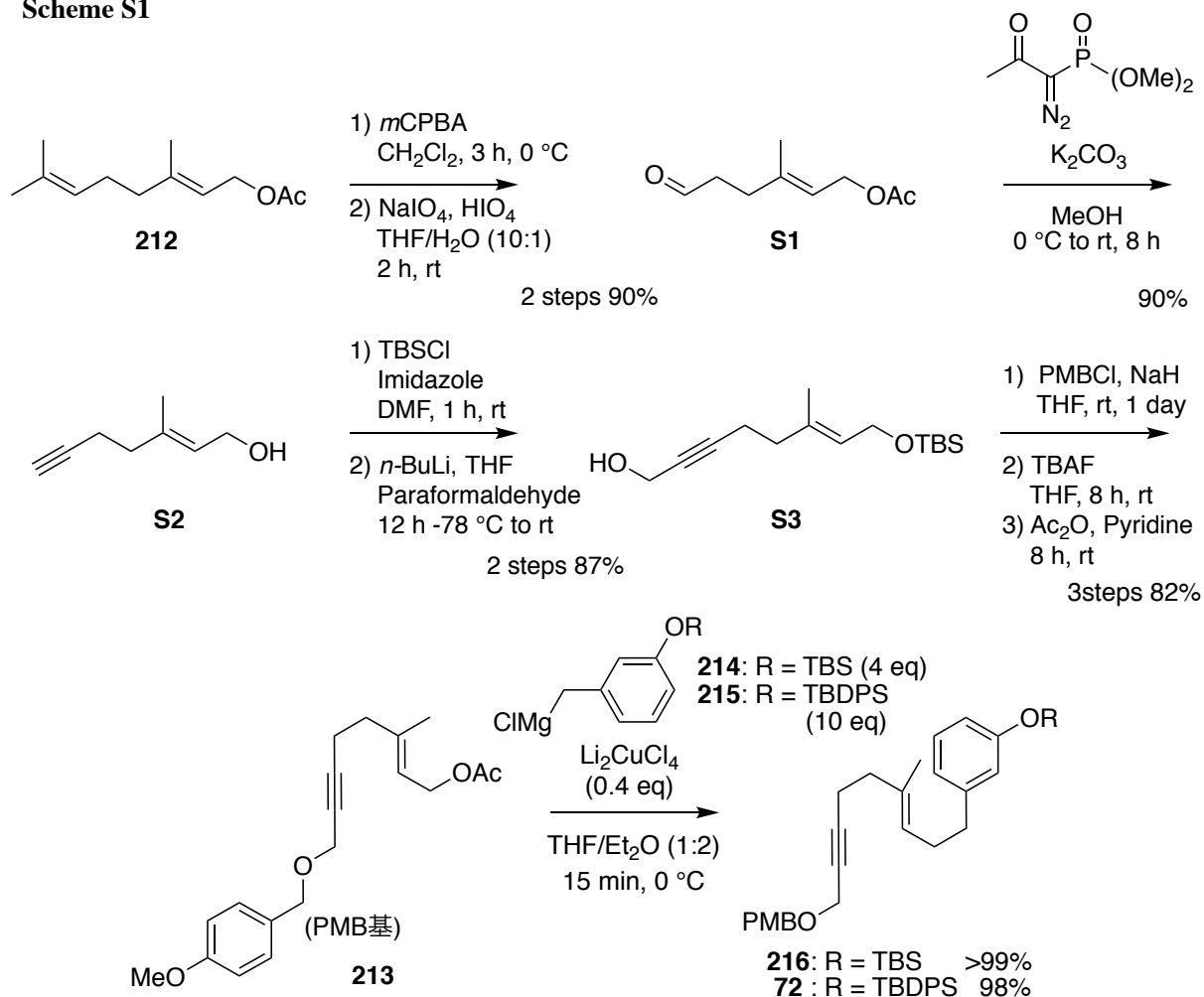
182b (129 mg, 0.316 mmol) と **69** (136 mg, 0.474 mmol) の CH_2Cl_2 (0.85 mL)溶液に、事前に調製した0.1 M カルバボラニル水銀触媒(158 μL)を0 °Cで加え、0 °Cで10分間攪拌した。次に、1.0 M 塩化水素/酢酸エチル溶液(5.0 mL) を添加して、室温でBoc基の脱保護がTLCで確認されるまで攪拌した。次に、中性シリカゲル(3.0 g)を添加して、脱Boc

生成物が消失するまで攪拌し，ヘキサン/酢酸エチル(4:1)で抽出，濾過後濃縮した．得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 20:1から4:1)で精製して**188** (31.2 mg, 0.202 mmol, 64%)と**64** (5.9 mg, 15.6 μ mol, 99%)を得た．

第四章 実験項

環化前駆体の合成

Scheme S1



酢酸ゲラニオール (**212**) (200 g, 1.02 mol)を CH_2Cl_2 (2.5 L)に溶解し、 0°C で $m\text{-CPBA}$ (>65%純度, 228 g, 1.02 mmol)の CH_2Cl_2 (2.5 L)溶液をゆっくり滴下した。そのままの温度で4時間攪拌し、食塩水で混合物を処理した。その後、有機相を1.0 M 水酸化水溶液($\times 2$)および、蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。次いで、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : $\text{AcOEt} = 8 : 1$)で精製してエポキシドを得た(199 g, 0.938 mol, 92%)。次に、エポキシド(199 g, 0.938 mol)をTHFと蒸留水(10:1, 2.2 L)の混合溶媒に溶解し、 0°C で NaIO_4 (120 g, 0.563 mol)と $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (235 g, 1.03 mol)を数回に分けて滴下した。そのままの温度で1時間攪拌し、食塩水を混合物に加えた。その後、有機相を飽和重曹水溶液($\times 2$)、および、蒸留水、飽和食塩水で

洗淨した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: AcOEt = 5:1)で精製して**S1**を得た (156 g, 0.938 mol, 98%)。 **S1**の¹H,¹³C-NMRは市販品と参考文献64bの報告に一致することを確認した。

次に、**S1** (156 g, 0.938 mol)をMeOH(1.8 L)に溶解し、0 °Cで炭酸カリウム(259 g, 1.78 mol)とdimethyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate (216 g, 1.12 mol)を添加し、0 °Cから室温まで徐々に加温して8時間攪拌した。その後、溶媒を濃縮し、Et₂Oと蒸留水を加え、有機相を塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗淨した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 3:1)で精製して**S2**を得た(105 g, 0.844 mol, 90%)。 **S2**の¹H,¹³C-NMRは参考文献64bと一致することを確認した。

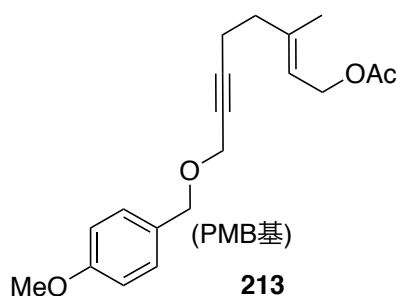
次に、**S2** (36.0 g, 290 mol)をDMF(580 mL)に溶解し、0 °CでTBSCl (52.5 g, 349 mmol)とイミダゾール (59.2 mg, 870 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌したのち、ヘキサンとAcOEt (4:1)の混合溶媒と蒸留水を加えた。有機相を蒸留水と飽和食塩水で洗淨した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 20 : 1)で精製してTBS体を得た(65.8 g, 276 mmol, 95%)。 TBS体; FT IR (neat) cm⁻¹; 3313, 2956, 2930, 2889, 2858; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 0.67 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.64 (3H, t, 1H, *J* = 0.3 Hz), 1.95 (1H, t, *J* = 2.7 Hz), 2.28 (4H, m), 4.20 (2H, ddd, *J* = 0.9 Hz, 1.8 Hz, 6.3 Hz), 5.35 (1H, m); ¹³C NMR (75 MHz, in CDCl₃) δ -5.17, 16.05, 17.16, 18.26, 25.89, 38.09, 60.03, 68.56, 83.78, 125.62, 134.74; MS (CI⁺) *m/z* 238 [M]⁺; HRMS (CI⁺) C₁₄H₂₆OSi *m/z* calcd for 238.1753, found 238.1725.

次に、TBS体 (64.0 g, 268 mmol)をTHF (895 mL)に溶解し、-78°Cで*n*-BuLi (1.6 M ヘキサン溶液, 251 mL, 402 mmol)を加えた。混合物を-78°Cで1時間攪拌し、パラホルムアルデヒド (12.1 g, 402 mmol)のTHF溶液(50 mL)を-78°Cで混合物に加えた。0 °Cから室温まで徐々に加温して12時間攪拌した後、反応物を塩化アンモニウム水溶液で処理した。有機相を塩化アンモニウム水溶液(x2)および飽和食塩水で洗淨した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 8:1)で精製して**S3**を得た(66.3 g, 247 mmol, 92%)。 **S3**; FT IR (neat) cm⁻¹; 3431, 2957, 2926, 2857, 2286, 2223, 1671; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 0.75 (6H, s), 0.90 (9H, s),

1.62 (3H, s), 2.21 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.33 (4H, m), 4.21 (4H, m), 5.36 (1H, ddd, $J = 1.8$ Hz, 2,7 Hz, 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, in CDCl_3) δ -5.27, 15.96, 17.36, 18.24, 25.82, 38.08, 50.70, 60.09, 79.06, 85.12, 125.23, 135.11; MS (CI^+) m/z 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (CI^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ m/z calcd for 269.1937, found 269.1932.

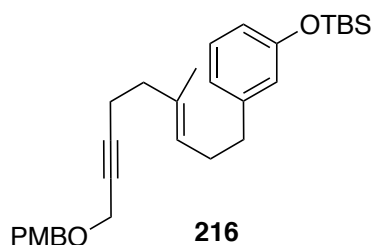
次に, **S3** (66.0 g, 246 mmol)をTHF (820 mL)に溶解し, 0 °CでNaH (60%オイル懸濁物, 19.7 g, 492 mmol)を数回に分けて加えた. 混合物を0 °Cで1時間攪拌し, パラメトキシベンシルクロリド (50 mL, 369 mmol)を0 °Cで混合物に加えた. 0 °Cから室温まで徐々に加温して12時間攪拌した後, 反応物を Et_2O と蒸留水で処理した. その後, 有機相を塩化アンモニウム水溶液($\times 2$)および飽和食塩水で洗浄した. 次いで, 有機相を MgSO_4 で乾燥させ, 減圧濃縮した. 次に, 反応残渣 (64.0 g, 268 mmol)をTHF (250 mL)に溶解し, 0 °CでTBAF (1.0 M THF溶液, 369 mL, 369 mmol)を0 °Cで加えた. 混合物を室温で8時間攪拌し, 反応物を Et_2O と塩化アンモニウム水溶液で処理した. 有機相を塩化アンモニウム水溶液($\times 2$)および飽和食塩水で洗浄した. 次いで, 有機相を MgSO_4 で乾燥させ, 減圧濃縮し, 反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 8:1から2:1)で精製して透明オイル状のアルコール体を得た (54.0 g, 197 mmol, 80%). アルコール体; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3431, 2957, 2926, 2857, 2286, 2223, 1671; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.24 (OH, t, $J = 7.0$ Hz), 1.70 (3H, s), 2.26 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.38 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.51 (2H, s), 5.48 (1H, dt, $J = 1.0$ Hz, 7.0Hz), 6.78 (2H, m), 7.27 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, in CDCl_3) δ 16.08, 17.62, 38.28, 55.29, 57.30, 59.31, 71.02, 76.66, 86.26, 113.81, 127.72, 129.65, 129.75, 137.76, 159.35; MS (CI^+) m/z 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (CI^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ m/z calcd for 269.1937, found 269.1932.

(E)-8-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methyloct-2-en-6-yn-1-yl acetate (213)



次に、アルコール体(50.0 g, 182 mmol)をピリジン(360 mL)に溶解し、0 °Cで無水酢酸(51.6 mL, 546 mmol)を0 °Cで加えた。混合物を室温で8時間攪拌し、反応物をEt₂Oと1 M塩酸で処理した。有機相を1 M 塩酸(×2)および蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 4:1)で精製して**213**を得た(57.6 g, 182 mmol, quant). **213**: FT IR (neat) cm⁻¹; 2997, 2938, 2912, 2853, 1739; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.73 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.39 (2H, dt, *J* = 1.5 Hz, 3.5 Hz), 3.80 (3H, m), 4.11 (2H, t, *J* = 2.5 Hz), 4.51 (2H, s), 4.59 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.41 (1H, dt, *J* = 1.5 Hz, 6.0Hz), 6.88 (2H, dd, *J* = 1.5 Hz, 8.5 Hz), 7.27 (2H, dd, *J* = 1.5 Hz, 8.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 16.29, 17.54, 21.00, 38.29, 55.27, 57.25, 61.19, 70.94, 76.58, 86.12, 113.79, 119.50, 129.56, 129.74, 140.27, 159.33, 171.05; MS (CI⁺) *m/z* 315 [M-H]⁺; HRMS (CI⁺) C₁₉H₂₃O₄ *m/z* calcd for 315.1596, found 315.1578.

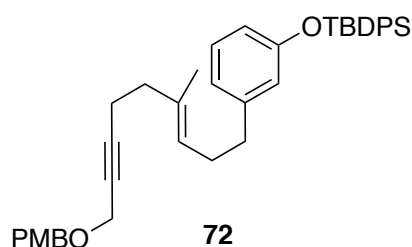
(*E*)-*t*-Butyl{3-{9-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylnon-3-en-7-yn-1-yl}phenoxy}dimethylsilane (216)



213 (25.0 g, 79.0 mmol)を THF (79 mL)に溶解し、0 °Cで Li₂CuCl₄ の 0.1 M THF 溶液(31.6 mmol, 316mL)を添加した。混合物を 0 °Cで 15 分間攪拌し、事前に調製したグリニヤ試薬 **214**⁸¹⁾ の 0.75 M Et₂O (316 mL, 237 mmol)溶液を 0 °Cで加えた。0 °Cで 15 分間攪拌した後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。有機物を Et₂O に抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液(×2), 蒸留水(×2)および飽和食塩水で洗浄した。次いで、有機相を MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 30:1)で精製して **216** (37.8 g, 79.0 mmol, quant)を得た。 **216**; colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 2953, 2930, 2856, 1602, 1584; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 0.19 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.20 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.31 (3H, m), 2.57 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.80 (3H, s), 4.11 (2H, t, *J* = 2.0 Hz), 4.51 (2H, s), 4.59 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.24 (1H, dt, *J* = 1.0 Hz,

7.0Hz), 6.54 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.87 (2H, dt, $J = 2.0$ Hz, 7.0 Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 2.0$ Hz, 7.0 Hz), 7.28 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, in CDCl_3) δ -4.39, 15.81, 18.01, 18.21, 25.72, 29.82, 35.86, 38.62, 55.28, 57.32, 70.89, 76.18, 86.84, 113.78, 117.35, 130.24, 125.51, 124.85, 129.03, 129.72, 129.77, 134.15, 143.79, 155.54, 159.30; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$; 478.2903, found 478.2908.

(E)-tert-Butyl{3-[9-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylnon-3-en-7-yn-1-yl]phenoxy}diphenyl silane (72)



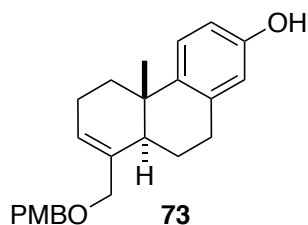
216 と同様の手法で **213** (25.0 g, 79.0 mmol) と **215**^{64b}) (0.6 M THF 溶液, 237 mL, 395 mmol) から **72** (46.7 g, 77.4 mmol, 98%) を得た. **72**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3070, 3048, 3029, 2998, 2931; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.10 (9H, s), 1.50 (3H, s), 2.11 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.17 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.29 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J = 2.0$ Hz), 4.51 (2H, s), 5.14 (1H, dt, $J = 1.2$ Hz, 7.6 Hz), 5.56 (1H, ddd, $J = 0.8$ Hz, 2.8 Hz, 8.0 Hz), 6.60 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (2H, dt, $J = 1.6$ Hz, 8.8 Hz), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.33-7.44 (6H, m), 7.71 (4H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 15.76, 18.00, 19.49, 26.56, 29.68, 35.77, 38.58, 55.28, 57.32, 70.96, 76.16, 86.87, 113.78, 117.02, 119.82, 121.27, 124.81, 127.72, 128.80, 129.70, 129.77, 129.83, 133.08, 134.04, 135.53, 143.56, 155.49, 159.29; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$; 602.3216, found 602.3219.

0.1 M カルバボラニル水銀触媒($\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}\text{HgCl}/\text{AgOTf}$)の調製

64 (2.28 g, 6.01 mmol) の 0.1 M 無水 CH_2Cl_2 (60 mL) 溶液に, AgOTf (1.54 g, 5.99 mmol) を 0°C で加えた後, 室温で 30 分間攪拌した. 攪拌後の溶液を抜き取って使用した.

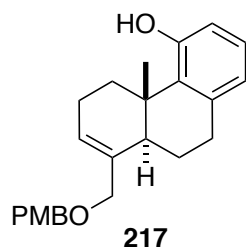
Oridamycin A および誘導体の合成

(±)-(4b*S*,8a*R*)-8-[[4-Methoxybenzyl]oxy]methyl]-4b-methyl-4b,5,6,8a,9,10-hexahydrophenanthren-2-ol (**73**)



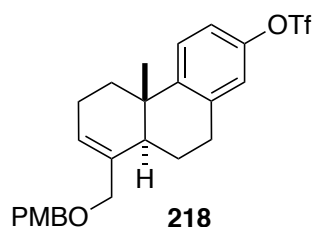
72 (20.8 g, 34.5 mmol)を CH_2Cl_2 (345 mL)に溶解し, 0°C で $m\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}\text{HgCl}/\text{AgOTf}$ (1:1) の 0.1 M CH_2Cl_2 (34.5 mL, 3.45 mmol)溶液を 0°C で加えた. そのままの温度で混合物を 3 時間攪拌し, 反応物を飽和食塩水で処理した. 有機相を分離したのち, 水相を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した. 次いで, 有機相を MgSO_4 で乾燥させ, 減圧濃縮した. 反応残渣を THF (34.5 mL)に溶解し, 0°C で TBAF (1.0 M THF 溶液, 51.8 mL, 51.8 mmol)を 0°C で加えた. 混合物を 0°C で 1 時間攪拌し, 反応物を Et_2O と 1 M 塩酸で処理し, 有機相を飽和食塩水で洗浄した. その後, 有機相を MgSO_4 で乾燥させ, 減圧濃縮し, 反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 8:1 から 3:1)で精製して **73** (10.1 g, 27.7 mmol, 80%)と **64** (1.26 g, 3.32 mmol, 96%)を得た. **73**; white syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3340, 2935, 2911, 2862, 2829; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.01 (3H, s), 1.64 (3H, m), 2.13 (1H, m), 2.24 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.41 (1H, dt, $J = 2.5$ Hz, 13.5 Hz), 2.85 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.01 (OH, br s), 5.75 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 8.5 Hz), 6.87 (2H, dt, $J = 2.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (2H, dt, $J = 2.5$ Hz, 9.0 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, in CDCl_3) δ 20.00, 22.31, 23.23, 29.27, 33.38, 35.35, 42.14, 55.29, 55.27, 71.14, 72.84, 112.60, 113.75, 115.37, 125.38, 126.46, 129.51, 130.49, 135.16, 137.13, 139.51, 152.28, 159.10; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [M] $^+$; 364.2038, found 364.2045.

(±)-(4b*S*,8a*R*)-8-[[4-Methoxybenzyl]oxy]methyl-4b-methyl-4b,5,6,8a,9,10-hexahydrophenanthren-4-ol (217)



73 と同様の手法で **216** (1.00 g, 2.09 mmol) から **73** (456 mg, 1.25 mmol, 60%) と **217** (152 mg, 0.418 mmol, 20%) を得た. **217**; white syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3344, 2958, 2937, 2903, 2875, 2834; ^1H NMR (300 MHz in CDCl_3) δ 1.22 (3H, s), 1.56 (3H, m), 2.09 (1H, ddt, $J = 1.8$ Hz, 6.0 Hz, 10.8 Hz), 2.23 (2H, m), 2.52 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 2.88 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 12.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.90 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.95 (OH, s), 5.75 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 4.8 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 7.8 Hz), 6.88 (2H, dt, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (2H, dt, $J = 2.7$ Hz, 8.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, in CDCl_3) δ 17.10, 19.79, 23.81, 31.66, 32.04, 37.01, 45.15, 55.29, 71.13, 73.14, 113.74, 113.79, 122.77, 126.18, 127.33, 129.50, 130.64, 132.86, 134.94, 138.95, 154.61, 159.08; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [M] $^+$; 364.2038, found 364.2039.

(±)-(4b*S*,8a*R*)-8-[[4-Methoxybenzyl]oxy]methyl-4b-methyl-4b,5,6,8a,9,10-hexahydrophenanthren-2-yl trifluoromethanesulfonate (218)

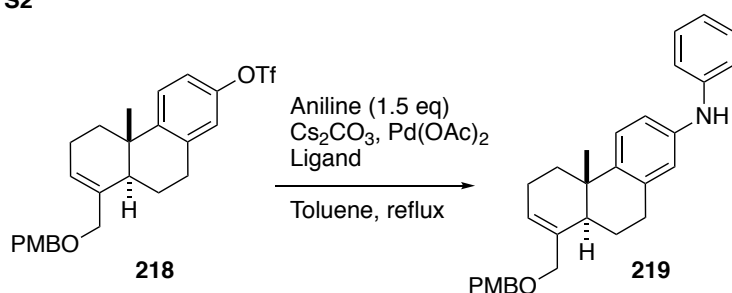


73 (10.0 g, 27.4 mmol) を CH_2Cl_2 (274 mL) に溶解し, 0°C でピリジン (11.0 mL, 137 mmol) と無水トリフラート (6.9 mL, 41.1 mmol) を添加した. 室温で1時間攪拌したのち, 蒸留水を加えた. 有機相を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した. 次いで, 有機相を MgSO_4 で乾燥させ, 減圧濃縮することで **218** を得た (13.6 g, 27.4 mmol, quant). **218**: pale yellow oil; FT

IR (neat) cm⁻¹; 2936, 2857, 2838; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.03 (3H, s), 1.64 (3H, m), 2.25 (4H, m), 2.42 (1H, dt, J = 3.0 Hz, 13.5 Hz), 2.96 (2H, dd, J = 4.8 Hz, 8.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.09 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.41 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.43 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.88 (2H, dt, J = 1.0 Hz, 8.7 Hz), 6.98 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, in CDCl₃) δ 19.68, 22.18, 23.05, 29.20, 33.13, 35.96, 41.54, 55.28, 71.35, 72.77, 113.76, 118.03, 121.43, 126.10, 126.26, 129.49, 134.90, 138.49, 147.38, 147.54, 159.10; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₄H₂₇F₃O₃S [M]⁺; 496.1531, found 496.1530.

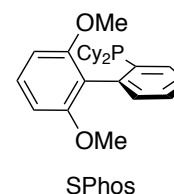
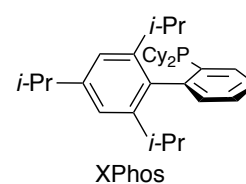
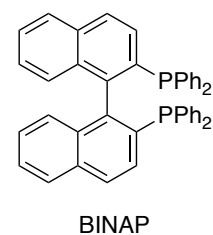
Buchwald-Hartwig 反応の検討 (Table S2)

Table S2



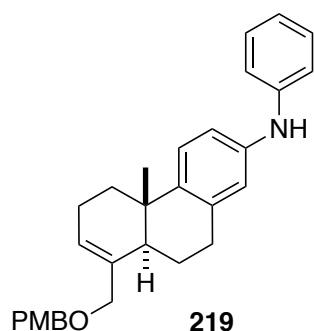
Entry	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Ligand (mol%)	Cs ₂ CO ₃ (eq)	Time	Product (%) ^a
1 ^c	20	XPhos (30)	1.2	24 h	5 (27) ^b
2	20	XPhos (30)	3.0	3 h	77
3	20	XPhos (30)	5.0	3 h	97
4	20	PPh ₃ (30)	5.0	24 h	66
5	20	(±)-BINAP (30)	5.0	3 h	21
6	20	SPhos (30)	5.0	3 h	quant.
7	10	SPhos (15)	5.0	12 h	98

^a Isolated yield. ^b Recovery of SM. ^c cf) J. Org. Chem. **2009**, 74, 4720-4726.



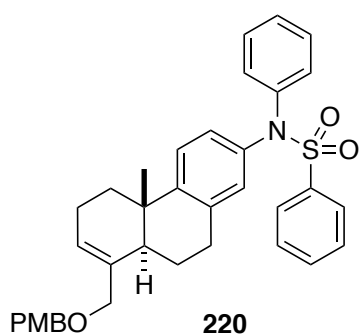
* **218** (0.1 mmol), アニリン(0.15 mmol), トルエン(1.0 mL)を用いて反応条件を最適化した(Entries 1-7).

(±)-(4*bS*,8*aR*)-8-[[4-Methoxybenzyl]oxy]methyl]-4*b*-methyl-*N*-phenyl-4*b*,5,6,8*a*,9,10-hexahydrophenanthren-2-amine (219)



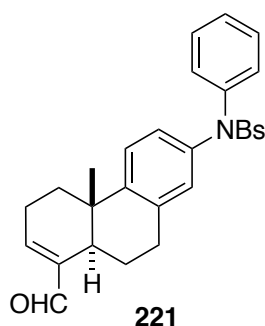
218 (13.6 g, 27.4 mmol)を脱酸素トルエン(91 mL)に溶解し、室温でアニリン(3.75 mL, 41.1 mmol), 炭酸セシウム(44.6 g, 137 mmol), Pd(OAc)₂ (615 mg, 2.74 mmol), SPhos (1.69 g, 4.11 mmol)を添加した。加熱還流条件下, 3時間攪拌したのち, 室温まで冷却し, シリカゲルパッドでろ過, 酢酸エチルで抽出した。ろ液を減圧濃縮し, 反応残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 10:1)で精製して **219** を得た(11.8 g, 26.9 mmol, 98%). **219**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3389, 3031, 2953, 2932, 2907; ¹H NMR (300 MHz in CDCl₃) δ 1.05 (3H, s), 1.67 (3H, m), 2.16 (1H, ddd, *J* = 3.6 Hz, 6.3 Hz, 13.2 Hz), 2.26 (2H, m), 2.65 (1H, dt, *J* = 1.0 Hz, 12.9 Hz), 2.89 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.86 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.10 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.90 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.92 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 5.59 (NH, s), 5.76 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 6.87 (5H, m), 7.07 (2H, m), 7.24 (5H, m); ¹³C NMR (75 MHz, in CDCl₃) δ 20.12, 22.33, 23.29, 29.49, 32.41, 35.53, 42.28, 55.30, 71.24, 72.91, 113.75, 115.83, 117.31, 118.53, 120.39, 125.13, 126.19, 129.23, 129.41, 130.68, 135.36, 136.69, 140.41, 140.45; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₀H₃₃NO₂ [M]⁺; 439.2511, found 439.2508.

(±)-*N*-{(4*bS*,8*aR*)-8-[[4-Methoxybenzyl]oxy]methyl}-4*b*-methyl-4*b*,5,6,8*a*,9,10-hexahydrophenanthren-2-yl}-*N*-phenylbenzenesulfonamide



219 (10.3 g, 23.4 mmol)をピリジン(78 mL)に溶解し、0 °Cでベンゼンスルホニルクロリド(8.97 mL, 70.2 mmol)を添加した。室温で18時間攪拌したのち、Et₂Oと1 M塩酸を加え、有機相を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 5:1)で精製して**220**を得た(14.6 g, 22.2 mmol, 94%)。 **220**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3064, 3031, 2958, 2934, 2852; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 1.01 (3H, s), 1.23 (2H, m), 1.63 (3H, m), 2.24 (3H, m), 2.40 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 2.85 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.75 (1H, s), 6.87 (2H, dt, *J* = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 6.98 (2H, m), 7.24 (8H, m), 7.48 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (1H, dt, *J* = 1.2 Hz, 6.8 Hz), 7.72 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, in CDCl₃) δ 19.86, 22.15, 23.14, 29.11, 33.11, 35.5, 41.71, 55.28, 71.27, 72.83, 113.75, 125.10, 125.20, 126.15, 127.39, 127.82, 129.09, 129.18, 129.39, 130.58, 132.65, 135.13, 136.89, 138.60; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₆H₃₇NO₄S [M]⁺; 579.2443, found 579.2446.

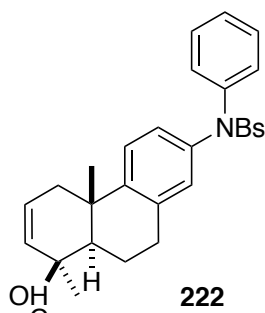
(±)-*N*-[(4*bS*,8*aR*)-8-Formyl-4*b*-methyl-4*b*,5,6,8*a*,9,10-hexahydrophenanthren-2-yl]-*N*-phenylbenzenesulfonamide (221**)**



220 (10.3 g, 23.4 mmol)をCH₂Cl₂/H₂O(10:1, 240 mL)に溶解し、0 °CでDDQ (7.03 g, 31.0 mmol)を添加した。0 °Cから室温まで徐々に加温し、18時間攪拌した。CH₂Cl₂と飽和重曹水を加え、有機相を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した。次いで、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。次いで、反応残渣をCH₂Cl₂ (206 mL)に溶解し、0 °Cでデスマーチンペルヨージナン (18.74 g, 20.6 mmol)を0 °Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、反応物をCH₂Cl₂と飽和重曹水で処理し、有機相を飽和食塩水で洗浄した。その後、有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ

ン : AcOEt = 8:1)で精製して **221** を得た(10.2 g, 19.0 mmol, 92%). **221**: colorless syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3064, 2963, 2920, 2833, 2718, 2257, 1682; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.01 (3H, s), 1.56 (2H, m), 2.33 (1H, dt, $J = 3.6$ Hz, 12.8 Hz), 2.53 (3H, m), 2.95 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.26 (6H, m), 7.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, dt, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.48 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 18.60, 22.07, 24.61, 28.42, 31.85, 35.66, 40.06, 124.58, 125.32, 127.44, 128.41, 128.84, 129.08, 132.70, 136.97, 140.61, 141.45, 141.33, 145.71, 152.46, 194.63; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ [M] $^+$; 457.1712, found 457.1699.

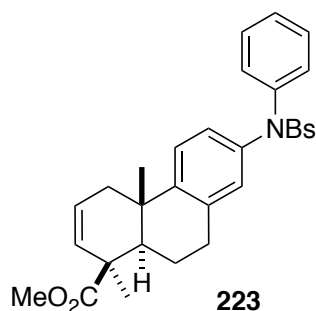
(±)-*N*-[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-Formyl-4*b*,8-dimethyl-4*b*,5,8,8*a*,9,10-hexahydrophenanthren-2-yl]-*N*-phenylbenzenesulfonamide (222**)**



221 (8.25 g, 15.4 mmol)をトルエン(154 mL)に溶解し, 室温で *t*-BuOK (6.90 g, 61.5 mmol)を添加した. 80 °C で1時間攪拌したのち, 室温まで冷却して MeI (19.2 mL, 308 mmol)を加えた. 再び, 80 °C で1時間攪拌したのち, 室温まで冷却したのち Et₂O と蒸留水で処理した. 有機相を飽和食塩水で洗浄し, MgSO_4 で乾燥させ, 減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 8:1)で精製して **222** を得た(5.76 g, 10.5 mmol, 68%). **222**: white powder; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3063, 3024, 2966, 2933, 2872, 1717; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.13 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.82 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 17.2 Hz), 2.81 (2H, m) 5.66 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 10.0 Hz), 5.91 (1H, ddd, $J = 2.0$ Hz, 5.6 Hz, 10.0 Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.29 (5H, m), 7.48 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (2H, dt, $J = 1.2$ Hz, 6.8 Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 6.8 Hz), 9.81 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 19.60, 23.14, 25.31, 31.15, 36.62, 39.75, 49.94, 50.43, 125.89, 127.06, 127.28, 127.47, 127.74, 128.39, 128.63, 128.89, 129.20, 129.66, 132.71,

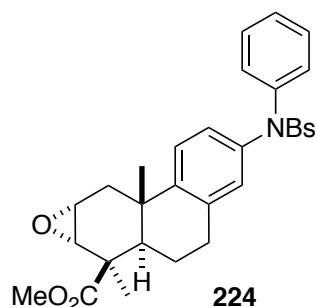
136.12, 138.73, 140.56, 141.35, 145.66, 204.87; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₉H₂₉NO₃S [M]⁺; 471.1868, found 471.1867.

(±)-Methyl(1*S*,4*aS*,10*aR*)-1,4*a*-dimethyl-7-(*N*-phenylphenylsulfonamido)-1,4,4*a*,9,10,10*a*-hexahydrophenanthrene-1-carboxylate (223**)**



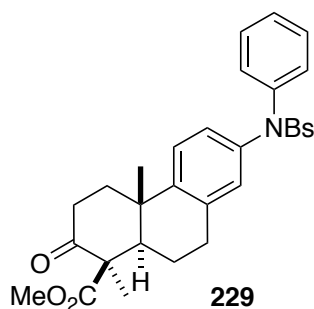
222 (2.76 g, 5.85 mmol)を THF/*t*-BuOH (1:1, 30 mL)の混合溶媒に溶解し, 0 °C で NaH₂PO₄ 水溶液 (4.57 g/30 mL, 29.3 mmol) と NaClO₂ (1.99g, 17.6 mmol) を添加した. 室温で 1 時間 攪拌したのち, Et₂O と蒸留水で処理した. 有機相を飽和食塩水で洗浄し, MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮した. 次に, 反応残渣を DMF (20 mL) に溶解し, 室温で MeI (3.64 mL, 58.5 mmol) と炭酸カリウム (4.04 g, 29.3 mmol) を加えた. 混合物を 80 °C で 1 時間 攪拌し, 反応物をヘキサン/AcOEt (4:1) と蒸留水で処理し, 有機相を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した. その後, 有機相を MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮し, シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 6:1) で精製して **223** を得た(3.29 g, 5.67 mmol, 97%). **223**: white powder; FT IR (neat) cm⁻¹; 3064, 3025, 2921, 2880, 2838, 1726; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.10 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.69 (1H, dd, *J* = 1.0 Hz, 10.0 Hz), 1.84 (1H, dd, *J* = 5.5 Hz, 13.5 Hz), 2.08 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 2.23 (1H, dd, *J* = 5.0 Hz, 13.5 Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 2.5 Hz, 17.5 Hz), 2.67 (1H, dt, *J* = 2.0 Hz, 12.5 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* = 3.0 Hz, 13.0 Hz), 3.63 (3H, s), 5.72 (2H, m), 6.93 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.25 (5H, m), 7.46 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.57 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.70 (2H, d, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 20.84, 23.45, 23.51, 27.54, 31.41, 36.66, 40.26, 45.03, 49.87, 51.59, 124.38, 125.72, 127.27, 127.34, 127.65, 128.28, 128.42, 128.75, 129.10, 131.41, 132.63, 136.59, 138.37, 140.47, 141.34, 146.23, 175.94; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₀H₃₃NO₇S [M]⁺; 501.1974, found 501.1978.

(±)-Methyl(6aR,7R,7aS,8aR,9aS)-7,9a-dimethyl-3-(*N*-phenylphenylsulfonamido)-5,6,6a,7,7a,8a,9,9a-octahydrophenanthro[2,3-*b*]oxirene-7-carboxylate (224)



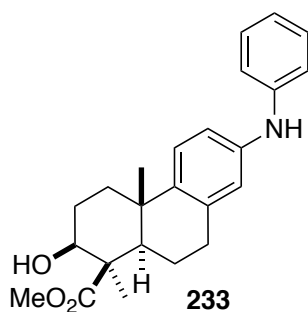
223 (2.60 g, 5.18 mmol)を THF (52 mL)に溶解し, 0 °C で *m*-CPBA (純度 >65%, 6.88 g, 25.9 mmol)を添加した. 50 °C で 24 時間攪拌したのち, 室温まで冷却して Et₂O と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で処理した. 有機相を飽和食塩水で洗浄し, MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮し, 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 6:1)で精製して **224** を得た(2.55 g, 4.92 mmol, 95%). **224**: white powder; FT IR (neat) cm⁻¹; 3064, 2967, 2945, 2912, 2885, 2839, 1718; ¹H NMR (400 MHz in CDCl₃) δ 1.10 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.66 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 1.72 (1H, dq, *J* = 4.8 Hz, 11.2 Hz), 1.88 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 2.12 (1H, dd, *J* = 4.4 Hz, 12.8 Hz), 2.43 (1H, dd, *J* = 6.0 Hz, 15.2 Hz), 2.74 (1H, m), 3.41 (1H, dd, *J* = 4.0 Hz, 5.6 Hz), 3.56 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.70 (3H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (5H, m), 7.47 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.58 (1H, tt, *J* = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.67 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, in CDCl₃) δ 20.17, 23.80, 25.22, 31.65, 36.07, 38.90, 43.96, 44.06, 51.69, 52.73, 57.71, 125.87, 127.41, 127.72, 128.27, 128.31, 128.82, 129.18, 132.69, 136.66, 138.53, 140.50, 141.36, 145.79, 176.00; MS HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₀H₃₂NO₅S [M+H]⁺; 518.2001, found 518.2007.

(±)-Methyl(1R,4aS,10aR)-1,4a-dimethyl-2-oxo-7-(*N*-phenylphenylsulfonamido)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (229)



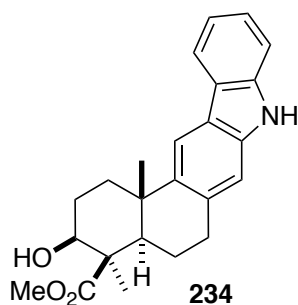
224 (1.00 g, 1.93 mmol)をトルエン(9.6 mL)に溶解し, 0 °C で 2,6-ルチジン (1.12 mL, 9.65 mmol), TMSOTf (1.05 mL, 5.79 mmol), TMSBr (764 μ L, 5.79 mmol)を添加した. 加熱還流で 24 時間攪拌したのち, 0 °C まで冷却して TBAF (15.4 mL, 15.4 mmol)を添加した. 0 °C で 15 分間攪拌したのち, Et₂O と飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した. 有機相を飽和食塩水で洗浄し, MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮し, シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン : AcOEt = 4:1)で精製して **229** を得た(921 mg, 1.78 mmol, 92%). **229**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3059, 2959, 2926, 2861, 1712; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.28 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.75 (2H, m), 2.13 (2H, s), 2.49 (1H, ddd, *J* = 2.0 Hz, 6.0 Hz, 13.0 Hz), 2.56 (1H, dq, *J* = 2.0 Hz, 15.0 Hz), 2.76 (1H, m), 2.87 (1H, dt, *J* = 3.0 Hz, 17.0 Hz), 3.10 (1H, dt, *J* = 6.0 Hz, 13.0 Hz), 3.70 (3H, s), 6.96 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 8.5 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (3H, m), 7.31 (2H, m), 7.48 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.60 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 20.88, 21.13, 22.57, 31.55, 37.29, 37.89, 38.85, 52.25, 53.52, 57.40, 125.73, 126.45, 127.78, 128.97, 128.76, 128.88, 129.26, 132.76, 136.35, 139.14, 140.57, 141.32, 145.41, 173.91, 207.63; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₀H₃₁NO₅S [M]⁺; 517.1923, found 517.1914.

(±)-Methyl(1R,2S,4aS,10aR)-2-hydroxy-1,4a-dimethyl-7-(phenylamino)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (233)



229 (776 mg, 1.50 mmol)を Et₂O/メタノール(1:1, 40 mL)に溶解し, 室温でマグネシウム粉 (720 mg, 30.0 mmol)を添加した. 40 °C で 6 時間攪拌したのち, 溶媒を濃縮した. 反応残渣に Et₂O と飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して有機相を飽和食塩水で洗浄した. 有機相を MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮し, 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 2:1)で精製して **233**を得た(507 mg, 1.40 mmol, 93%). **233**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3059, 2959, 2926, 2861, 1712; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.28 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.75 (2H, m), 2.13 (2H, s), 2.49 (1H, ddd, *J* = 2.0 Hz, 6.0 Hz, 13.0 Hz), 2.56 (1H, dq, *J* = 2.0 Hz, 15.0 Hz), 2.76 (1H, m), 2.87 (1H, dt, *J* = 3.0 Hz, 17.0 Hz), 3.10 (1H, dt, *J* = 6.0 Hz, 13.0 Hz), 3.70 (3H, s), 6.96 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 8.5 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (3H, m), 7.31 (2H, m), 7.48 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.60 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 20.88, 21.13, 22.57, 31.55, 37.29, 37.89, 38.85, 52.25, 53.52, 57.40, 125.73, 126.45, 127.78, 128.97, 128.76, 128.88, 129.26, 132.76, 136.35, 139.14, 140.57, 141.32, 145.41, 173.91, 207.63; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₀H₃₁NO₅S [M]⁺; 517.1923, found 517.1914.

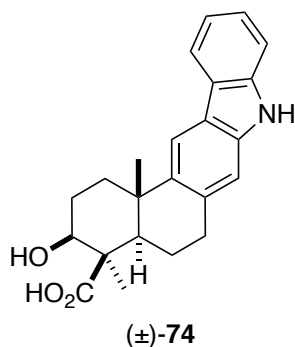
(±)-Methyl(3*S*,4*R*,4*aR*,13*bS*)-3-hydroxy-4,13*b*-dimethyl-2,3,4,4*a*,5,6,8,13*b*-octahydro-1*H*-*n*-aphtho[2,1-*b*]carbazole-4-carboxylate (233**)**



233 (381 mg, 1.05 mmol)を 1,4-ジオキサン(21 mL)とピバリン酸(2.1 mL)に溶解し, 室温で Pd(OAc)₂ (70.7 mg, 0.315 mmol), Cu(OAc)₂ (70.7 mg, 0.315 mmol)を添加した. 空気存在下, 加熱還流で 48 時間攪拌したのち, 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルパッドでろ過, 酢酸エチルで洗浄した. ろ液を減圧濃縮し, 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:AcOEt = 4:1)で精製して **234** を得た(285 mg, 0.756 mmol, 72%). **234**: pale yellow syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3525, 3408, 3295, 2951, 2875, 28752,

1700; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 1.17 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.55 (1H, m), 1.66 (1H, dt, $J = 4.0$ Hz, 13.5 Hz), 2.04 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.56 (1H, dt, $J = 3.5$ Hz, 13.5 Hz), 3.00 (1H, m), 3.11 (1H, dd, $J = 3.5$ Hz, 15.5 Hz), 3.22 (1H, dt, $J = 4.5$ Hz, 12.0 Hz), 3.55 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.71 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.83 (NH, br s), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 21.30, 23.61, 23.75, 29.27, 33.02, 38.22, 28.90, 49.03, 51.31, 52.81, 78.15, 109.64, 110.45, 117.02, 119.11, 119.91, 122.15, 123.38, 125.45, 133.56, 138.14, 139.39, 140.06, 178.60; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ [M] $^+$; 377.1991, found 377.1984.

(±)-Oridamycin A (74)



234 (52.0 mg, 0.137 mmol)を含水 DMSO(2.7 mL)に溶解し、室温でシアン化ナトリウム (615 mg, 2.74 mmol)を添加した。130 °C で 24 時間攪拌したのち、凍結乾燥した。反応残渣に、 Et_2O と 1.0 M 塩酸で処理したのち、有機相を飽和食塩水で洗浄した。その後、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、逆層シリカゲルクロマトグラフィー($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 10:1$)で精製して **74** を得た(40.8 mg, 0.112 mmol, 82%)。 **74**: white syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3525, 3408, 3295, 2951, 2875, 2852, 1700; ^1H NMR (500 MHz in CD_3OD) δ 1.28 (1H, s), 1.50 (3H, s), 1.52 (1H, m), 1.61 (1H, dt, $J = 3.5$ Hz, 13.5 Hz), 1.93 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.24 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 13.5 Hz), 2.32 (1H, dq, $J = 4.0$ Hz, 12.5 Hz), 2.60 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 2.98 (1H, ddd, $J = 6.0$ Hz, 13.5 Hz, 16.5 Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz, 16.5 Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 12.0 Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (1H, dt, $J = 1.0$ Hz, 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, in CD_3OD) δ 22.42, 24.51, 24.69, 30.22, 33.96, 29.53, 39.93, 40.30, 49.72, 54.02, 79.01, 110.57, 111.32, 117.42, 119.24,

120.48, 125.97, 134.41, 140.02, 140.29, 141.96, 181.03; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₃H₂₅NO₃ [M]⁺; 363.1834, found 377.1835.

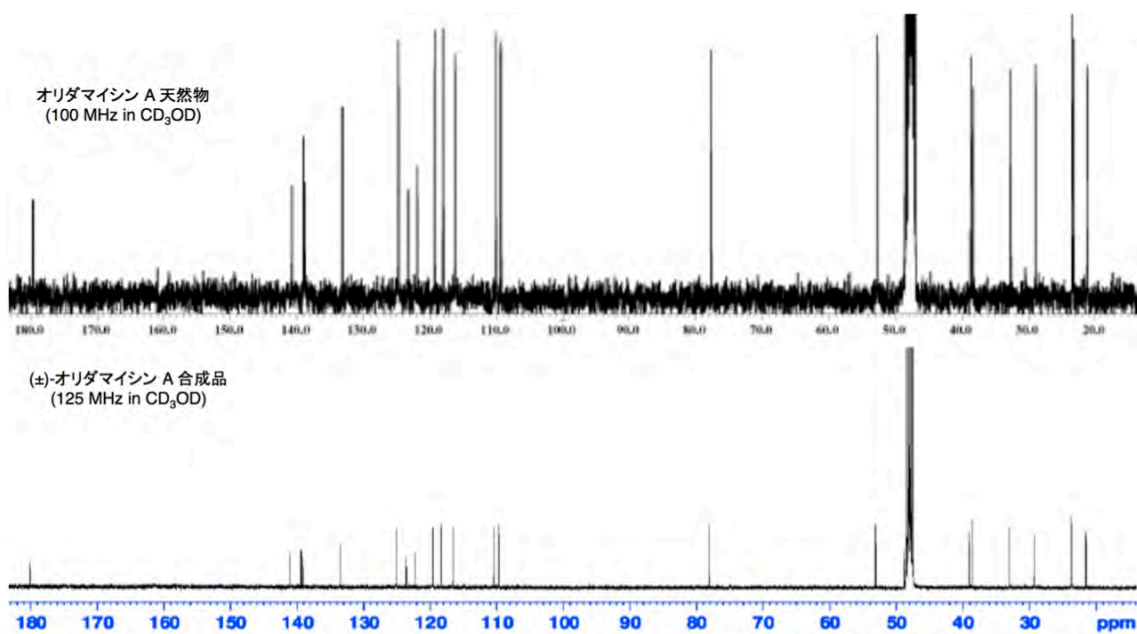
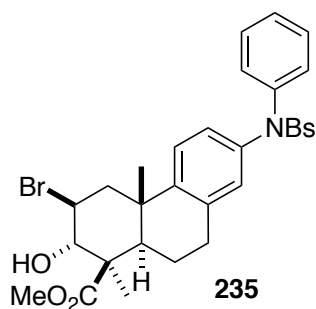


Fig. S2 ¹³C-NMR の比較

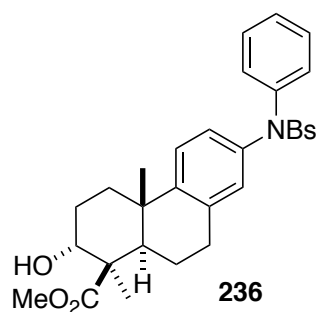
(±)-Methyl(1*R*,2*S*,3*S*,4*aS*,10*aR*)-3-bromo-2-hydroxy-1,4*a*-dimethyl-7-(*N*-phenylphenylsulfonylamido)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (**235**)



224 (33.3 mg, 0.0643 mmol)を脱酸素化ベンゼン(0.96 mL)に溶解し, 0 °C で TMSBr (25.5 μL, 0.193 mmol)を添加した. 加熱還流で 2 時間攪拌したのち, 減圧濃縮した. 反応残渣を 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 2:1)で精製して **235** を得た. **235**: pale yellow syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3502, 3064, 2950,

2870, 1722; ^1H NMR (400 MHz in CDCl_3) δ 1.31 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.57 (1H, m), 1.74 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 12.8 Hz), 2.07 (4H, m), 2.77 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.29 (1H, dt, $J = 8.8$ Hz, 12.0 Hz), 4.91 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (7H, m), 7.59 (1H, tt, $J = 1.2$ Hz, 6.8 Hz), 7.79 (1H, dt, $J = 1.2$ Hz, 6.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, in CDCl_3) δ 19.46, 21.01, 30.17, 30.65, 39.01, 48.29, 48.97, 50.54, 53.07, 54.71, 72.29, 125.99, 127.37, 127.74, 128.36, 128.51, 128.85, 129.21, 132.73, 134.93, 138.80, 140.54, 141.31, 147.92, 175.22; HRMS (CI^+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [M] $^+$; 675.0290, found 675.0298.

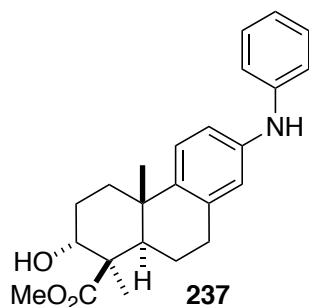
(±)-Methyl(1*R*,2*R*,4*aS*,10*aR*)-2-hydroxy-1,4*a*-dimethyl-7-(*N*-phenylphenylsulfonamido)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (236**)**



224 (333 mg, 0.643 mmol)を脱酸素化ベンゼン(9.6 mL)に溶解し, 0 °C で TMSBr (255 μL , 1.93 mmol)を添加した. 加熱還流で 2 時間攪拌したのち, 室温まで冷却してトリブチルスズハライド (1.04 mL, 3.56 mmol)と AIBN(21.1 mg, 0.129 mmol)を添加した. 加熱還流で 15 分間攪拌したのち, 蒸留水(15 μL)を添加した. その後, 反応混合物を減圧濃縮し, 反応残渣を 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 2:1)で精製して **236** を得た(301 mg, 0.589 mmol, 90%). **236**; white syrup; FT IR (neat) cm^{-1} ; 3457, 3064, 3028, 2952, 2930, 2875, 2839, 1710; ^1H NMR (500 MHz in CDCl_3) δ 0.99 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.37 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 1.74 (2H, m), 1.93-2.04 (4H, m), 2.30 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.19 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (5H, m), 7.48 (2H, dt, $J = 1.0$ Hz, 7.5 Hz), 7.59 (1H, dt, $J = 1.0$ Hz, 7.5 Hz), 7.71 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, in CDCl_3) δ 13.62, 17.52, 20.33, 20.35, 22.54, 22.56, 23.75, 27.06, 27.85, 31.75, 32.53, 38.07, 44.51, 47.70, 51.31, 70.46, 127.33,

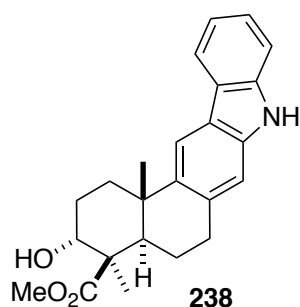
127.77, 127.79, 128.25, 128.27, 128.82, 128.84, 129.17, 129.18, 132.68, 147.32, 177.43;
HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₃₀H₃₃NO₅S [M]⁺; 519.2079, found 519.2073.

(±)-Methyl(1*R*,2*R*,4*aS*,10*aR*)-2-hydroxy-1,4*a*-dimethyl-7-(phenylamino)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (237)



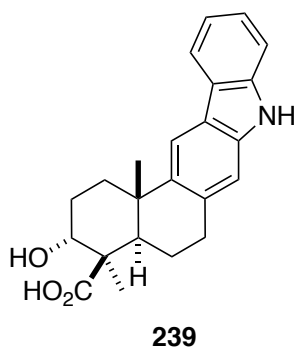
236 (236 mg, 0.454 mmol)をメタノール(9.1 mL)109 mg, 4.54 mmol)を添加した. 40 °Cで3時間攪拌したのち, 溶媒を濃縮した. 反応残渣に Et₂O と飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して有機相を飽和食塩水で洗浄した. 有機相を MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮し, 10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 2:1)で精製して **237** を得た(165 mg, 0.436 mmol, 96%). **237**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3526, 3389, 2956, 2927, 2880, 1714; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.03 (3H, s), 1.36 (4H, m), 1.76 (2H, m), 2.01 (4H, m), 2.32 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.21 (1H, s), 5.58 (NH, s), 6.76 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.89 (2H, dt, *J* = 1.0 Hz, 8.5 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.24 (2H, m); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 20.64, 22.60, 23.79, 27.19, 32.05, 32.79, 37.76, 45.05, 47.79, 52.24, 51.27, 70.66, 116.45, 117.36, 117.91, 120.46, 126.46, 129.29, 136.49, 140.39, 141.05, 143.61, 177.57; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₄H₂₉NO₅S [M]⁺; 379.2147, found 379.2143.

(±)-Methyl(3*R*,4*R*,4*aR*,13*bS*)-3-hydroxy-4,13*b*-dimethyl-2,3,4,4*a*,5,6,8,13*b*-octahydro-1*H*-naphtho[2,1-*b*]carbazole-4-carboxylate (238)



237 (150 mg, 0.395 mmol)を1,4-ジオキサン(7.9 mL)とピバリン酸(0.79 mL)に溶解し、室温でPd(OAc)₂ (26.6 mg, 0.119 mmol), Cu(OAc)₂ (179 mg, 0.988 mmol)を添加した。空気存在下、加熱還流で48時間攪拌したのち、10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルパッドでろ過、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、10%炭酸カリウムを混合したシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : AcOEt = 4:1)で精製して**238**を得た(106 mg, 0.280 mmol, 71%)。 **238**: pale yellow syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3516, 3410, 3295, 2930, 2875, 1714; ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃) δ 1.14 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.84 (1H, m), 1.92 (1H, dd, *J* = 4.0 Hz, 14 Hz), 2.10 (3H, m), 2.28 (1H, m), 2.41 (1H, m), 3.06 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.25 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.87 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, in CDCl₃) δ 20.86, 23.46, 23.85, 27.30, 32.84, 33.48, 38.42, 45.35, 47.84, 51.27, 70.64, 109.70, 110.42, 116.80, 119.87, 122.00, 123.47, 125.32, 133.99, 138.06, 139.86, 140.03, 177.69; MS (CI⁺) *m/z* 377 [M]⁺; HRMS (CI⁺) C₂₄H₂₇NO₃ *m/z* calcd for 377.1991, found 377.1996.

(±)-C₃-*epi*-Oridamycin A (239)



238 (26.0 mg, 0.069 mmol)を含水 DMSO (2.7 mL)に溶解し、室温でシアン化ナトリウム (308 mg, 1.37 mmol)を添加した。130 °C で24時間攪拌したのち、凍結乾燥した。反応

残渣に, Et₂O と 1.0 M 塩酸で処理したのち, 有機相を飽和食塩水で洗浄した. その後, MgSO₄ で乾燥させ, 減圧濃縮し, 逆層シリカゲルクロマトグラフィー(H₂O/CH₃CN = 10:1)で精製して **239** を得た(20.8 mg, 0.055 mmol, 80%). **239**: colorless syrup; FT IR (neat) cm⁻¹; 3525, 3408, 3295, 2951, 2875, 2852, 1700; ¹H NMR (500 MHz in CD₃OD) δ 1.26 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.81 (1H, ddd, *J* = 3.0, 6.5 Hz, 13.5 Hz), 1.93 (1H, dt, *J* = 3.5 Hz, 13.5 Hz), 2.08 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 12.0 Hz), 2.15 (2H, m), 2.18 (1H, dt, *J* = 6.0 Hz, 13.5 Hz), 2.43 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.05 (2H, m), 4.13 (1H, t, *J* = 2.5 Hz), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, dd, *J* = 1.0 Hz, 8.0 Hz), 7.29 (1H, dt, *J* = 1.0 Hz, 7.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (2H, m); ¹³C NMR (125 MHz, in CD₃OD) δ 20.86, 23.086, 23.44, 26.96, 32.70, 33.57, 38.36, 45.50, 70.03, 109.25, 109.98, 116.05, 117.86, 119.11, 121.76, 123.22, 124.57, 133.39, 138.61, 139.45, 140.62, 180.01; HRMS (CI⁺) *m/z* calcd for C₂₃H₂₅NO₃ [M]⁺; 363.1834, found 377.1835.

参考文献

- 1) (a) McAuliffe, C. A. (1977) *The Chemistry of Mercury*, London: Palgrave Macmillan UK. (b) Henbest, H. B.; Nicholls, B. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 227-236. (c) Traylor, T. G.; Baker, A. *W. J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2746-2752.
- 2) Kurbanov, M.; Semenovskiy, A. V.; Shmelev, L. V.; Kucherov, V. F. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 2175-2178.
- 3) (a) Coery, E. J.; Tius, M. A.; Jagabandhu, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1742-1744. (b) Hoye, T. R.; Caruso, A. J. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1198-1205. (c) Snider, B. B.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4883-4888.
- 4) Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2581-2584.
- 5) Yokoshima, S.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 4239-4241.
- 6) (a) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Schall, A. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4796-4804. (b) Li, J.; Ballmer, S. G.; Gillis, E. P.; Fujii, S.; Schmidt, M. J. Palazzolo, A. M. E.; Lehmann, J. W.; Morehouse, G. F.; Burke, M. D. *Science*, **2015**, 347, 1221-1226.
- 7) (a) Shoji, M.; Uno, T.; Kakeya, H.; Onose, R.; Shiina, I.; Osada, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 9905-9915. (b) Nishikawa, K.; Yamauchi, K.; Kikuchi, S.; Ezaki, S.; Koyama, T.; Nokubo, H.; Matsumura, K.; Kodama, T.; Kumagai, M.; Morimoto, Y. *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 9535-9545. (c) Choi, Y. J.; Kim, Y. C.; Park, S. J.; Jung, J. M.; Kim, Y. Su.; Kim, I. S. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 4458-4463. (d) Shimamura, H.; Gouda, H.; Nagai, K.; Hirose, T.; Ichioka, M.; Furuya, Y.; Kobayashi, Y.; Hirono, S.; Sunazuka, T.; Omura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 914-917.
- 8) (a) Yamamoto, H.; Takagi, Y.; Oshiro, T.; Mitsuyama, T.; Sasaki, I.; Yamasaki, N.; Yamada, A.; Kenmoku, H.; Matsuo, Y.; Kasai, Y.; Imagawa, H.; *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 8850-8855. (b) Nishizawa, M.; Iyenaga, T.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Sharfuddin, M.; Namba, K.; Imagawa, H.; Shizuri, Y.; Matsuo, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4229-4233.
- 9) (a) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*,

- 1995**, *34*, 259-281.
- 10) Thomas, R. J.; Campbell, K. N.; Hennion, G. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, *60*, 718-720.
 - 11) Stacy, G. W.; Mikulec, R. A.; *Org. Synth.*, **1955**, *35*, 1.
 - 12) Nishizawa, M.; Skwarczynski, M.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Chem. Lett.*, **2002**, 12-13.
 - 13) (a) Nishizawa, M.; Takao, H.; Yadav, V. K.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4563-4565. (b) Imagawa, H.; Iyenaga, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 451-453. (c) Imagawa, H.; Iyenaga, T.; Nishizawa, M. *Synlett*, **2005**, 703-705.
 - 14) (a) Nishizawa, M.; Imagawa, H.; Yamamoto, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 511-521. (b) Imagawa, H.; Kurisaki, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3679-3681. (c) Yamamoto, H.; Pandey, G.; Asai, Y.; Nakano, M.; Kinoshita, A.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org., Lett.* **2007**, *9*, 4029-4032.
 - 15) (a) Donets, P. A.; Hecke, K. V.; Meervelt, L. V.; Van Der Eycken, E. V. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3618-3621. (b) Maiti, G.; Kayal, U.; Karmakar, R.; Bhattacharya, R. N. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1460-1463.
 - 16) (a) Namba, K.; Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1767-1770. (b) Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett*, **2008**, 1719-1723.
 - 17) Yamamoto, H.; Ho, E.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 11271-11274.
 - 18) (a) Ying, W.; Barnes, C. L.; Harmata, M. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 177-180. (b) Belmar, J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16941-16943. (c) Namba, K.; Kaihara, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Tanino, K.; Williams, R. M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6560-6563. (d) Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 8731.
 - 19) Yamamoto, H.; Shiomi, S.; Odate, D.; Sasaki, I.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Lett.*, **2010**, *39*, 830-831.
 - 20) Baeza, A.; Nájera, C. *Synlett*, **2011**, 631-634.
 - 21) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Shiomi, S.; Yamasaki, N.; Imagawa, H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*,

- 2266-2299.
- 22) 水俣条約（平成 28 年 2 月締結，平成 29 年 8 月発効），Nairobi: United Nations Environment Programme (UNEP); <http://www.env.go.jp/chemi/tmms/convention.html>
- 23) “*Global Mercury Assessment 2013*” (2013), Nairobi: UNEP.
- 24) Yamamoto, H.; Yamasaki, N.; Hamauchi, H.; Shiomi, S.; Sasaki, I.; Seyama, K.; Mima, Y.; Nakano, M.; Kawakami, T.; Miyataka, H.; Kasai, Y.; Imagawa, H. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 94737-94742.
- 25) Yamasaki, N.; Kanno, M.; Sakamoto, M.; Kasai, Y.; Imagawa, H.; Yamamoto, H. *Synlett*, **2018**, *29*, 169-175.
- 26) Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4253-4271.
- 27) Kanno, O.; Kuriyama, W.; Wang, Z. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9919 -9922.
- 28) (a) Gooßen, L. J.; Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 2596-2697. (b) Pierson, J. M.; Ingalls, E. L.; Vo, R. D.; Michael, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13311-13313.
- 29) (a) Yamamoto, H.; Ueda, M.; Yamasaki, N.; Fujii, A.; Sasaki, I.; Igawa, K.; Kasai, Y.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2864-2867. (b) Lambert, J. B.; Emblidge, R. W. *J. Phys. Org. Chem.*, **1993**, *6*, 555-560. (c) Schaleger, L. L.; Turner, M. A.; Chamberlin, T. C.; Kreevoy, M. M. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3421-3425.
- 30) (a) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1767-1770. (b) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Hirai, Y.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1244-1247.; *Synfacts*, **2009**, 576.
- 31) (a) Scholz, M.; Hey-Hawkins, E. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7035-7062. (b) Hawthorne, M. F.; Maderna, A. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3421-3434.
- 32) (a) Kiran, B.; Anoop, A.; Jemmis, E. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4402-4407. (b) Jemmis, E. D.; Kiran, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4076-4077.
- 33) Whitmore, F. C.; Hanson, E. R. *Org. Synth.*, **1925**, *4*, 37.
- 34) 「我が国の水銀マテリアルフロー 2013」(2014), 日本環境省.

- 35) 「鉍物資源マテリアルフロー 2016」(2016), 独立行政法人 石油天然ガス・金属
鉍物資源機構 (JOGMEC)
- 36) (a) Kobayashi, S.; Endo, M.; Nagayama, S. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6094-6095. (b)
Kobayashi, S.; Ishida, T.; Akiyama, R. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2649-2652.
- 37) Yamaguchi, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**,
122, 7144-7145.
- 38) K. Kaneda, T. Mizugaki, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 920-935.
- 39) (a) Miyamura, H.; Shiramizu, M.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*,
2008, *47*, 8093-8095. (b) Miyamura, H.; Matsubara, R.; Kobayashi S. *Chem. Commun.*,
2008, 2031-2033. (c) Kaizuka, K.; Miyaura, H.; Kobayashi, H. *Kobunshi Ronbunshu*, **2011**,
68, 493-508.
- 40) (a) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3384-3388. (b) Uozumi,
Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3557-3560. (c) Uozumi, Y.; Danjo,
H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8303-8306.
- 41) 佐々木郁雄, 徳島文理大学大学院 薬学研究科 博士論文 **2012**.
- 42) (a) 橋本春吉, 有機合成化学, **1965**, *23*, 291-303. (b) Dessy, R. E.; Reynolds, G. F.; Kim,
J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2683-2688.
- 43) (a) ACROS, 安全性データシート(SDS); 昭和化学, SDS.; (b) *The Pesticide Encyclope-
-dia* (2014), Eds. Paranjape, K.; Gowariker, V.; Krishnamurthy V. N.; Gowariker, S.
GABI; (c) L. G. *Tereshchenko, Gig. Sanit.*, **1986**, *51*, 76.
- 44) 環境保健クライネリア No.10 メチル水銀, 国際化学安全性計画(IPCS), ストック
ホルム.
- 45) (a) Valtchev V.; Tosheva, L. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6734-6760. (b) Hoffmann, F.;
Cornelius, M.; Morell J.; Fröba, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3216-3251.
- 46) Yamamoto, H.; Ho, E.; Sasaki, I.; Mitsutake, M.; Takagi, Y.; Imagawa, H.; Nishizawa, M.
Eur. J. Org. Chem., **2011**, 2417-2420.
- 47) (a) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4841-4844. (b) Myers, A. G.;
Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4492-4493. (c) Myers, A. G.; Finney, N. S. *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9641-9643. (d) Myers, A. G.; Kukkola, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8208–8210. (e) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8572-8573.
- 48) (a) Movassaghi, M.; Piizzi, G.; Siegel, D. S.; Piersanti, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5859-5963. (b) Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1838-1841.
- 49) (a) Charest, M. G.; Lerner, C. D.; Brubaker, J. D.; Siegel, D. R.; Myers, A. G. *Science*, **2005**, *308*, 395-398. (b) Charest, M. G.; Siegel, D. R.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8292-8293.
- 50) (a) Inuki, S.; Iwata, A.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2072-2083. (b) Hao, H. D.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 4117-4122.
- 51) Yamamoto, H.; Yamasaki, N.; Yoshidome, S.; Sasaki, I.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett*, **2012**, 1069-1073. Highlighted by *Organic Chemistry Portal*.
- 52) Iwai, Y.; Ozaki, T.; Takita, R.; Uchiyama, M.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1111-1119.
- 53) (a) Hutchins, R. O.; Kacher, M.; Rua, L. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 923-926. (b) Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, J. D. Jr. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 574-575. (c) Harapanhalli, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 3149-3154. (d) Chu, M.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4590-4597. (e) Greco, M. N.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5009-5012. (f) Chai, Y.; Vicic, D. A.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1039-1042.
- 54) (a) Miura, M.; Oono, H.; Tsuchida, N.; Hatai, K.; Kiryu, T.; *Fish Pathology*, **2005**, *40*, 81-86. (b) Hussein, M. M. A.; Hatai, K.; Nomura, T. *J. Wildl. Dis.*, **2001**, *37*, 204-207. (c) Hazel, C. R.; Meith, S. J. *Calif. Fish Game*, **1970**, *56*, 121-124. (d) Kitancharoen, N.; Ono, A.; Yamamoto, A.; Hatai, K. *Fish Pathol.*, **1997**, *32*, 159-162. (e) Koepudsa, W.; Phadee, P.; Tangtrongpiros, J.; Hatai, K. *J. Sci. Res.*, **2005**, *30*, 123-130. (f) van den Berg, A. H.; McLaggan, D.; Diéguez-Uribeondo, J.; van West, P. *fungus biology reviews*, **2013**, *27*, 33-42. (g) Stueland, S.; Hatai, K.; Skaar, I. *J. Fish Dis.*, **2005**, *28*, 445-453.
- 55) (a) 三浦 正之, 日本獣医生命科学大学大学院 獣医生命化学研究科 博士論文 **2010**. (b) 三浦正之, 銅ファイバーを用いたニジマス卵の水カビ病防除, 養殖 11 号, **2010**.

- 2004, 80-83. (c) 知名 真智子, 平成 17 年水産試験場事業報告書, 2005.
- 56) (a) 湯浅 啓, 畑井 喜司雄, 防菌防黴, **1995**, 23, 213-219. (b) Meyer, F. P.; Jorgenson, T. A.; *Trans. Amer. Fish. Soc.*, **1983**, 122, 818-824. (c) Alderman, D. J. *J. Fish Dis.*, **1985**, 8, 289-298.
- 57) (a) Branson, E. *Vet. Rec.*, **2002**, 151, 539-541. (b) Oono, H.; Hatai, K.; Miura, M.; Tsuchida, N.; Kiryu T. *Biocontrol Sci.*, **2007**, 12, 55-57
- 58) (a) Nakagawa, K.; Hara, C.; Tokuyama, S.; Takada K.; Imamura, N. *J. Antibiot.*, **2012**, 65, 599-607. (b) Flores, S.; Montenegro I.; Villena, J.; Cuellar, M.; Werner, E.; Godoy, P.; Madrid, A. *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 1366.
- 59) Takada, K.; Kajiwara, H.; Imamura, N., *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 698-701.
- 60) (a) Meng, Z.; Yu, H.; Li, L.; Tao, W.; Chen, H.; Wan, M.; Yang, P.; Edmonds, D. J.; Zhong, J.; Li, A. *Nat. Commun.*, **2015**, 6, 6096. (b) Trotta, A. H. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3358-3361.
- 61) (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339-363. (b) Zoretic, P. A.; Fang, H. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4779-4785. (c) Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7945-7952.
- 62) (a) Feng, J.; Holmes, M.; Krische, M. J.; *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 12564-12580. (b) Feng, J.; Noack, F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 12364-12367.
- 63) Toullec, P. Y.; Blarre, T.; Michelet V. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2888-2891.
- 64) (a) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4115-4127. (b) Mai, D.; Uchenik, D.; Vanderwal, C. *Synlett*, **2017**, 28, 1758-1762. (c) Surendra, K.; Rajendar G.; Corey E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 11992-11994.
- 65) (a) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1534-1544. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 27-50. (c) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 805-818.
- 66) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4720-4726.
- 67) Burnell, R. H.; Cote, C.; Theberge, N. *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56, 1459-1467.

- 68) Csuk, R.; Barthel-Niesen, A.; Ströhl, D.; Kluge, R.; Wagner, C.; Al-Harrasi, A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2025-2034.
- 69) Müller, R.; Rüedi, P.; *Helv. Chim. Acta.*, **2003**, *86*, 439-456.
- 70) Lie, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5022-5028.
- 71) OECD テストガイドライン 202, 化審法ガイドライン, ミジンコ急性遊泳阻害試験, 日本環境省. <http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/01.html>
- 72) Hegedus, L. S.; Winton, P. M.; Varaprath, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2215-2221.
- 73) Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15878-15892.
- 74) Handbook of hyphenated ICP-MS applications (2nd Edition), (Eds.: S. Sannac, Y. Chen, R. Wahlen, E. McCurdy), 23-24.
- 75) Langlois, J-B.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1877-1881.
- 76) Pritzius A. B.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 15818-15822.
- 77) Wińska, K.; Grudniewska, A.; Chojnacka, A.; Białońska, A.; Wawrzeńczyk, C. *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, *21*, 670-678.
- 78) Góra, J.; Śmigielski, K.; Kula J. *Synthesis*, **1989**, 759-761.
- 79) Grigorjeva, L.; Kinens, A.; Jirgensons, A. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 920-927.
- 80) Wen, Y.; Xie, J.; Deng, C.; Wu Y.; *Synlett*, **2015**, *26*, 1755-1758.
- 81) Surendra, K.; Qiu, W.; Corey E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9724-9726.

謝辞

終わりに際して、学部生時、著者の興味を有機化学へ惹き付け、当研究室に所属する契機を与えてくださいました徳島文理大学薬学部 故 西澤麦夫先生に深謝致します。本研究の実施にあたり、懇切な御指導、御鞭撻を賜りました本学教授 今川 洋先生、本学助教 葛西祐介先生に心から感謝致します。本論文をまとめるにあたり、ご多忙の中、ご尽力賜りました本学教授 吉田昌裕先生、福山愛保先生、角田鉄人先生、徳島大学薬学部教授 難波康祐先生に厚く御礼申し上げます。実験手技からプレゼンテーション、研究者としての心得に至るまでの全てにおいて多大な御労力を賜りました本学准教授 山本博文先生に心から深謝致します。本研究は多くの研究室との共同研究によりまとめることができました。本研究を進めるにあたり、多大なる御協力を賜りました本学助教 宮高透喜先生、川上隆茂先生、富山大学和漢医薬学総合研究所准教授 伊藤卓也先生に厚く御礼申し上げます。NMR スペクトルデータ・NMR メンテナンスに際し労をとってくださいました本学機器分析センター准教授 田中正己先生に深謝いたします。質量分析の測定および測定手法の貴重な御助言を賜りました助教 岡本育子先生に深く感謝致します。本研究を行うにあたり、様々な便宜を図って頂きました本学薬学部薬品化学教室、薬品物理化学教室、衛生化学研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、公益社団法人日本薬学会事業 日本薬学会長井記念薬学研究奨励金 (Nagai Memorial Research Scholarship from the Pharmaceutical Society of Japan) のご支援を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

研究室の庶務をこなし、一般常識のご助言を含め、温かい言葉で励ましてくださいました藤井トシエ氏に深謝致します。当研究室に所属して右も左も分からない著者が研究を遂行するにあたって、研究室の雑務・自身の研究を遂行しながらも温かく御指導・御鞭撻を賜りました佐々木郁雄博士、中野真代博士、塩見慎也博士をはじめとする先輩諸氏に感謝致します。研究室生活の苦楽を共にし、雑務から実験まで様々なご協力を頂きました薬品製造学教室の同輩、後輩諸氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、これまで支え続けてくれた祖母、両親、兄に心より深謝致します。

平成 30 年 春

