

総説

# 大きな幸運，小さな幸運 —新反応の発見と天然物合成時のラッキー—

山下正行\*

京都薬科大学 薬品製造学分野

京都薬科大学に着任してからの研究テーマであった小員環化合物とジメチルスルホキシニウムメチリドとの反応の発見という大きな幸運に恵まれた経緯とその反応を利用したメラニン生合成阻害活性を有する天然物リンデロール A の合成の際の小さな幸運について概説する。クマリン誘導体のシクロプロパン体を合成するため、クマリン誘導体を常法に従いジメチルスルホキシニウムメチリドと処理したところ、予想に反しシクロペンタ [b] ベンゾフラン誘導体が得られた。その反応を利用したリンデロール A の全合成の際の思いがけない優先的な位置選択的あるいは立体選択的反応について紹介する。

キーワード：ジメチルスルホキシニウムメチリド，シクロプロパン，シクロブタン，シクロペンタ [b] ベンゾフラン，ジベンゾフラン，リンデロール A，位置選択性，立体選択性

受付日：2022 年 3 月 22 日，受理日：2022 年 5 月 9 日

## はじめに

イリドは正に荷電したヘテロ原子と負に荷電した炭素原子が隣接して結合している双性イオン構造の化学種である。ヘテロ原子に依存した種々の反応性を有しているため有機合成化学上重要な反応剤のひとつである。リンイリドを用いる Wittig 反応やその変法である Horner-Wadsworth-Emmons 反応<sup>1)</sup>，イオウイリド<sup>2)</sup>としてスルホニウムイリドやスルホキシニウムイリドを用いる Corey-Chaykovsky 反応などが知られている<sup>3)</sup>。ジメチルスルホキシニウムメチリド [ $\text{CH}_2=\text{S}(\text{O})\text{Me}_2$ ，以下メチリドと略す] はス

ルホキシニウムイリドの一つである。メチリドはトリメチルスルホキシニウムヨードやトリメチルスルホキシニウムクロリドを DMF，DMSO，THF，1,4-ジオキサン中，水素化ナトリウムや *n*-ブチルリチウムのような強塩基と処理することにより用時調製される。メチリドは，ケトンやアルデヒド (1) と反応しエポキシド (2) を， $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物 (3) と反応しシクロプロパン化合物 (4) を与える (図 1)。

一方，シクロプロパン環やシクロブタン環のような小員環化合物は高度に歪んだ構造であるため，多種多様の反応性を示し，数多くの反応が開発されており有機合成化学上重要な化合物である<sup>4)</sup>。

\*連絡先：

〒607-8412 京都府京都市山科区御陵四丁野町 1  
京都薬科大学 薬品製造学分野

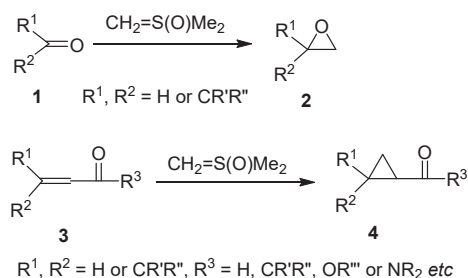


図1 ジメチルスルホキシニウムメチリドの反応

## 大きな幸運—新反応発見の経緯—

筆者は, 1991年5月に太田俊作名誉教授が主任を務めていた化学教室(その後, 機能分子化学分野に改名)に助手として着任した. その際, 太田教授から「研究テーマは自分の好きにしてよい。」と言われ, はたと困った. しばらく何をしようかと考えた末とりあえず大学院時代に取り扱っていたシクロプロパン化合物と1977年にKaganらにより見出された新しい試薬であり当時盛んに研究されていたヨウ化サマリウム (SmI<sub>2</sub>)<sup>5)</sup>を組み合わせたシクロプロパン環の開裂を試みることにした. 基質としてより開裂しやすいであろうと考えられる電子求引性基を2つもつシクロプロパン化合物を選んだ. シクロプロパン化合物(例: 6)は常法により以下のようにして合成した. まず適当なアルデヒドやケトン (1) とマロン酸エステルの Knoevenagel 縮合により α,β-不飽和ジエステル

(5) を合成し<sup>6)</sup>, メチリドを作用させることによりシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸エステル (6) を得た<sup>3)</sup>. このようにして合成した種々のシクロプロパン誘導体を SmI<sub>2</sub> と処理することによりシクロプロパン環が開裂した化合物 (7) を得た (図2)<sup>7)</sup>.

次に 6 のエステル基の一つがシクロプロパン環との縮環構造を形成した化合物 (8), すなわちラクトンタイプの開裂に着目した. 望む開裂が首尾よく進行すれば一炭素増炭したラクトン体 (9) が得られることになる (図3).

そこで, 基質として合成が容易であるクマリン-3-カルボン酸エステル (10) をシクロプロパン誘導体の前駆体として選択した. 安価で入手容易なサリチルアルデヒド (11) を出発原料としマロン酸ジエチルとの Knoevenagel 縮合により容易に 10 を合成した<sup>8)</sup>. 得られた 10 を常法に従いシクロプロパン化を行ったが, 目的のシクロプロパン誘導体 (12) は得られず構造不明の生成物が得られた (図4). そこでその構造を解明するため各種スペクトルを測定し解析を行ったが私の知識では構造を明らかにすることはできなかった. そこで, 構造解析を得意と

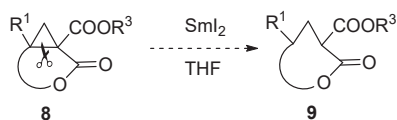


図3 ラクトン体をもつシクロプロパン環の開裂の仮説

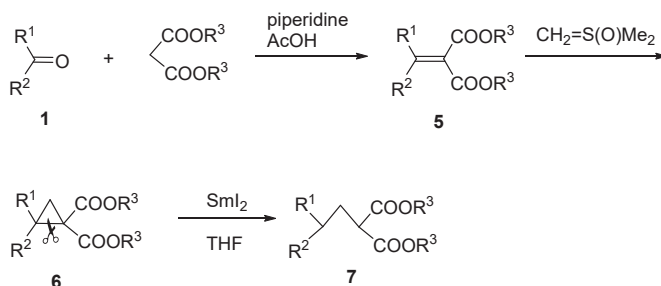


図2 シクロプロパン化合物の合成と SmI<sub>2</sub> によるシクロプロパン環の開裂

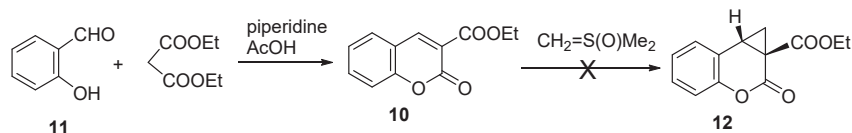


図4 クマリン-3-カルボン酸エステルの合成とメチリドとの処理

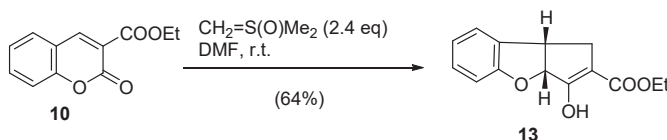


図5 クマリン-3-カルボン酸エステルとメチリドとの反応により得られた化合物

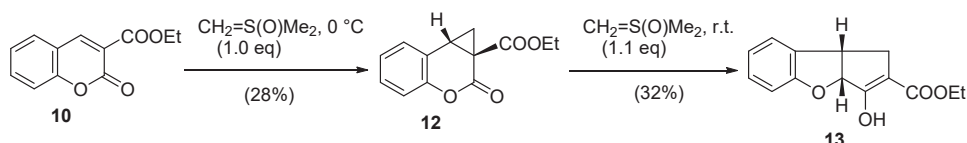


図6 シクロプロパン体の合成とメチリドとの反応

する生薬学教室（吉川雅之教授）の力を借りることとし、当時助教授であった村上啓寿先生に構造解析をお願いした。村上先生は各種二次元 NMR スペクトルを測定し解析を試みてくださったが、やはり構造を解明することはできなかった。先生曰く「おそらくこの化合物は平面構造をしており、平面構造の化合物の解析は難しい。」とのことであった。そこでこの化合物の構造解析は諦めることにした。

しかし、転機は数年後に訪れることになった。本学に単結晶 X 線構造解析装置を導入することになり、その管理分野を機能分子化学分野が担当することになった。機種選定にあたり X 線構造解析装置を製造・販売している（株）リガクの担当者より「一度どのようなことができるのかを見てください。もし測定してほしいサンプルがあれば提出してください。」と提案があった。数年前に合成した結晶性の構造未定の化合物のことを思い出し測定用のサンプルとして提出した。その結果、何と出発物質（**10**）やシクロプロパン体（**12**）からは想像できないよ

うなシクロペンタ [b] ベンゾフラン誘導体（**13**）の構造であるとの結果が返ってきた（図 5）。構造が分かったので、なぜこの化合物が生成したかの反応機構を解明することにした。**13** の分子量は、出発原料のクマリン体（**10**）より 28 増加していることから、この増加分はメチリドに由来する  $\text{CH}_2$  の 2 個分であると考え、反応条件の最適化を検討した。その結果、**10** を DMF 中 2.4 当量のメチリドと処理することにより 64% の収率で **13** が得られた。メチリドは  $\alpha,\beta$ -不飽和化合物のシクロプロパン化の試薬であることから中間体としてシクロプロパン体（**12**）を経由していると考えた。そこで **12** の単離を試みたが、その不安定な性質のため大変苦労したものの低収率ながらもなんとか単離することができた。得られた **12** に対し 1 当量のメチリドを作用させたところ **13** が得られ、この反応は **12** を中間体として経過していることが明らかになった（図 6）。

そこで改めて反応機構を考察した。この反応は、1) ラクトン環の開裂による比較的安定な

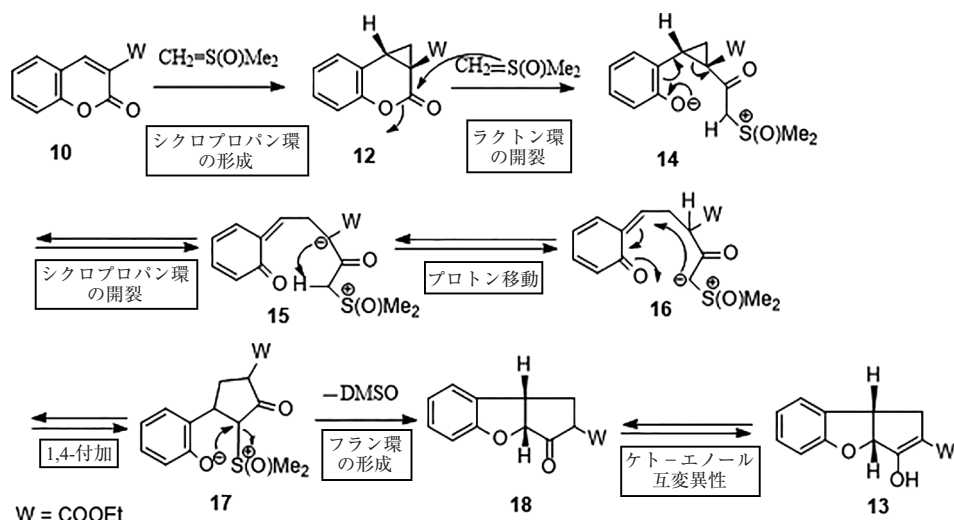


図7 化合物(13)生成の推定反応機構

フェノキシドイオンの生成, 2) 角度歪みの大きなシクロプロパン環の歪みの解消に由来するのではないかと考え反応機構を推察した. まず, 1 当量目のメチリドによりシクロプロパン化が進行し, 12 が生成するが, このものは, 先の 1), 2) により本反応条件下不安定であり, 2 当量目のメチリドのカルボニル基への攻撃によりラクトン環が開裂し, フェノキシドイオン (14) が生成すると同時に環歪みを解消するようにシクロプロパン環が開裂する. その後分子内に硫黄イリド (16) が生成し, このイリドがエノンへの 1,4-付加を経て, フェノキシドイオン (17) が生成し, 分子内  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応によりフラン環を形成すると同時にジメチルスルホキシドを脱離し, ケト-エノール互変異性を経て最終生成物 (13) に至る (図 7)<sup>9)</sup>. このようにして現在まで続いている反応が発見された. X 線構造解析装置の導入が無ければ, 恐らくこの反応は見出されておらず X 線装置の導入は私にとって大きな幸運であった.

## 小さな幸運

このようにして見出された反応を天然物の全合成に応用することにした. その際, 3 つの小さな幸運に恵まれたので次に紹介する.

(-)- リンデロール A (19) は, 1995 年指田らにより, クロモジ [*Lindera umbellata* (Lauraceae)] の新鮮樹皮より単離・構造決定されたヘキサヒドロジベンゾフラン系天然物である (図 8)<sup>10)</sup>. この 19 は, 細胞毒性を示すことなく, また, 皮膚への刺激を引き起こすことなく培養 B-16 メラノーマのメラニン生成を強力に阻害することが報告された. 構造的には, 4 位にシナモイル基を有し, 6, 5a, 9a, 9 位に連続した 4 個

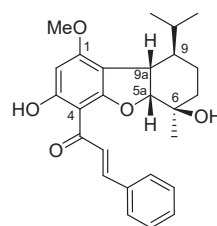


図8 リンデロール A (19) の構造

の不斉炭素を有している。筆者は、**19**の構造および生物活性に興味を持ち、シクロプロパン骨格変換反応を応用する**19**の全合成を計画した(図9)。このルートで特に問題となるのは、1) シクロペンタン環(**23**)からシクロヘキサン環(**24**)への環拡大反応が可能か、また位置選択的に進行するか?、2) Friedel-Crafts アシル化反応(**24**→**25**)が4位で優先的に起こるか?である。

まず、1) について、6位にメチル基とヒドロキシ基導入の足掛かりとなるカルボニル基が導入された**27**が得られるかである。たとえ7位に導入された**27'**が生成したとしても6位へ移動することは可能であろうが、直接6位へ導入された方が工程数の点から有利である(図10)。そこで、予備試験として図11の実験を行っ

た。**13**を加水分解-脱炭酸した後、得られるケトン体(**26**)に対し、常法に従いジアゾ酢酸エチルと処理したところ、望む位置で環拡大が起こった**27**が一方的に得られ、第一関門は克服できる目途が付いた<sup>11)</sup>。この結果をもとに Linderol A の合成に取り掛かった。

サリチルアルデヒド誘導体(**20**)を出発原料とし常法に従い**21**を経て**22**を合成した。立体選択的に1位へイソプロピル基を導入した後、加水分解-脱炭酸を行い環拡大反応前駆体(**28**)を得た。**28**の環拡大反応は予備実験通りに位置選択的に進行し首尾よく**29**を合成することができた。これが一つ目の小さな幸運であった。**29**から紆余曲折がありながらも合成は**30**まで進めることができたが(図12)、次なる問題は2)のFriedel-Crafts アシル化反応における位置

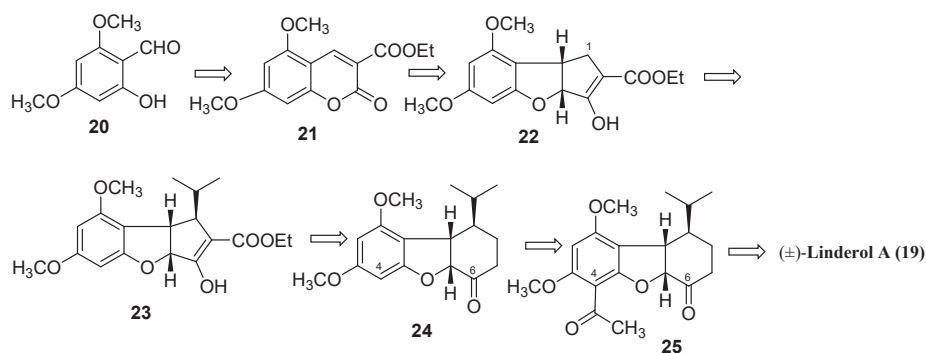


図9 リンデロール A の合成計画

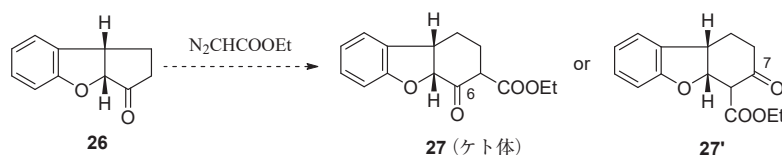


図10 5員環から6員環への環拡大反応の仮説

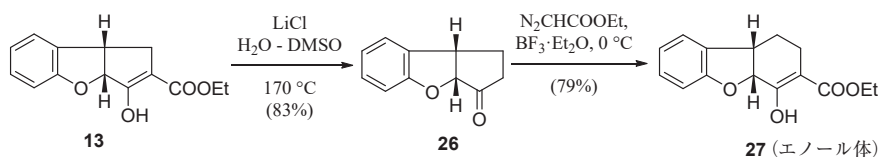


図11 5員環から6員環への環拡大反応

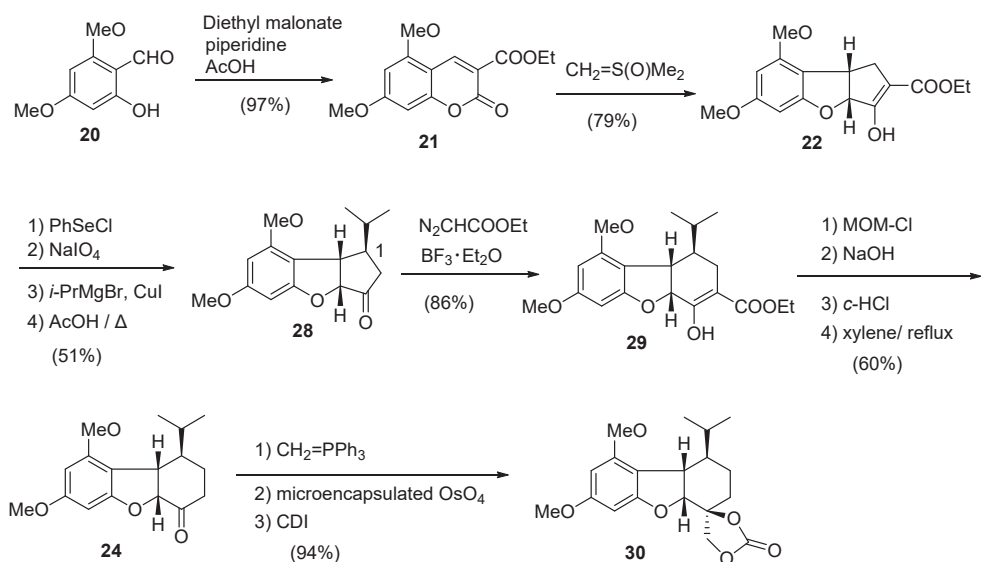


図 12 化合物 (30) の合成

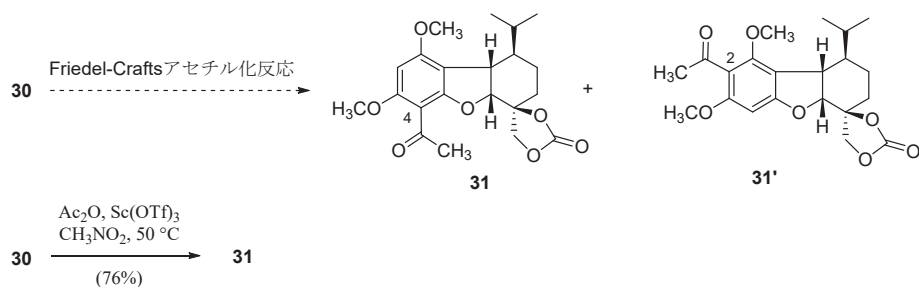


図 13 化合物 (30) のアセチル化の予想と実際のアセチル化

選択性である。化合物 (30) における Friedel-Crafts アセチル化反応は、2 位 (31') と 4 位 (31) で同程度起こるであろうと予想して反応を行った。しかしながら望む 4 位にアセチル基が導入された 31 が優先的に得られた (図 13)。これが二つ目の小さな幸運であった。この位置選択性を考えるため計算化学を用いることとした。計算は、半経験的分子軌道法 MOPAC PM3 法を用い、アセチリウムカチオンと 30 の反応における遷移状態を計算した。その結果、4 位での反応における活性化エネルギーが 2 位より 0.48 kcal/mol 低いことが明らかとなった (図 14)。1 位メトキシ基のメチル基は 9 位イソプロピル

基との立体障害を避けるように 2 位側に向いている。一方、3 位メトキシ基のメチル基は反応位置の違いにより 2 位側、4 位側に向くことができる。5 位の酸素はフラン環として固定されている。そのため 4 位への攻撃は 2 位への攻撃に比べ立体障害が少ないためにこのような選択性が出たのでであろうと予測された。

他にも細かな点で種々検討した項目もあるが、ここに紹介した一か八かの賭けにも似た反応は、幸運にも都合の良い方向に進行し (±)-リンデロール A (19) の最初の全合成を達成することができた。全合成ルートを示す (図 15)<sup>12)</sup>。

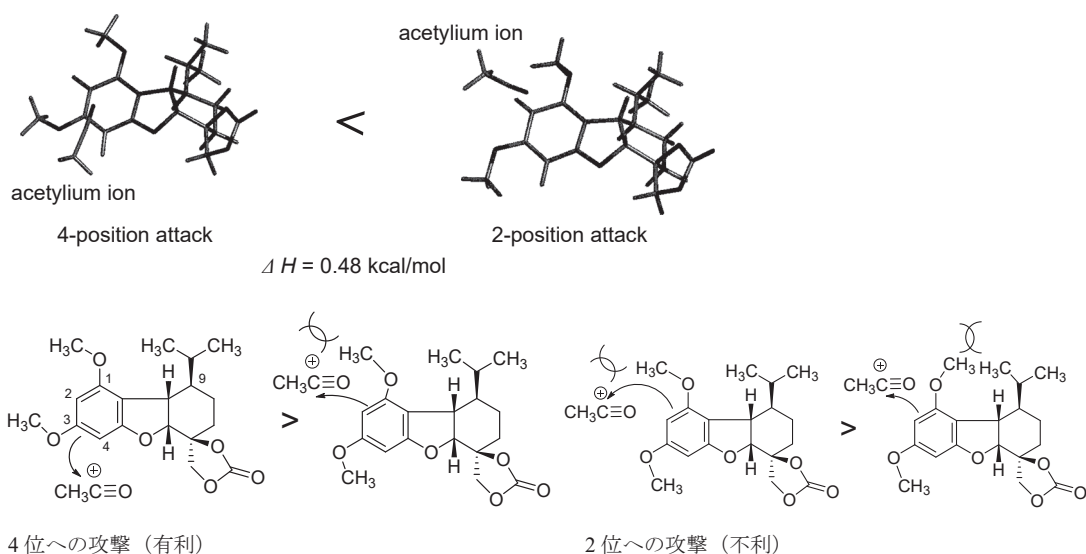


図 14 化合物 (30) への 2 位と 4 位へのアセチル化の遷移状態と位置選択性

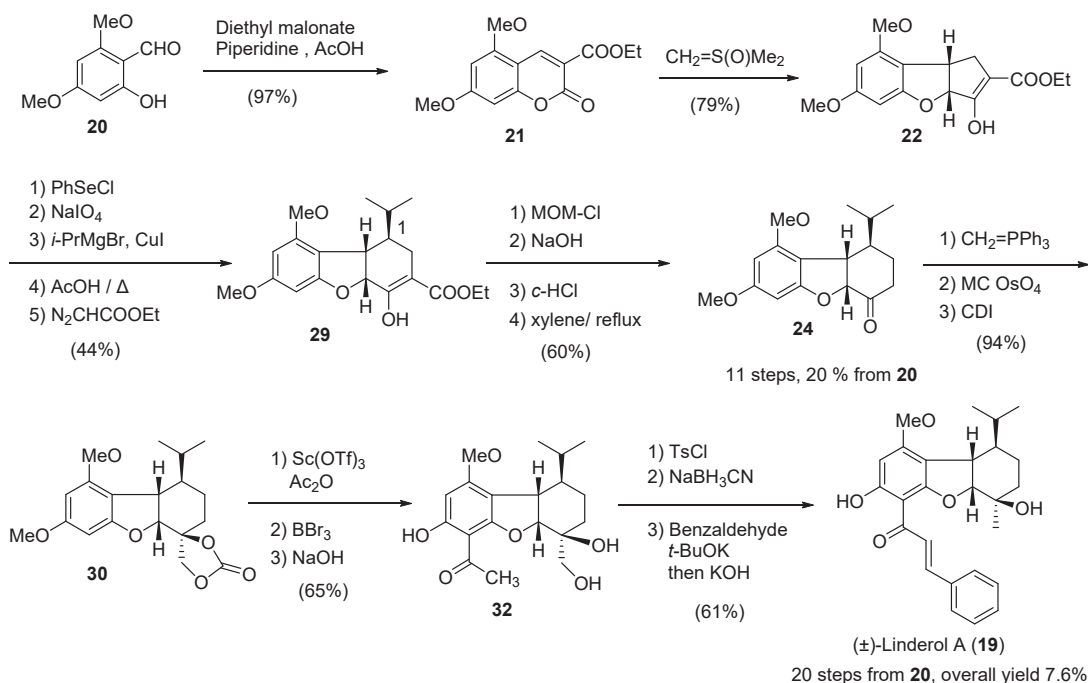


図 15 (±)-リンデロール A の最初の全合成

## 次なる幸運

しかしながら、上記の合成ルートは総工程数

20 段階、総収率 7.6% と工程数、収率に問題があった。特に 1 位へのイソプロピル基の導入、シクロペンタン環からシクロヘキサン環への環拡大および加水分解-脱炭酸(20 → 24)までに、



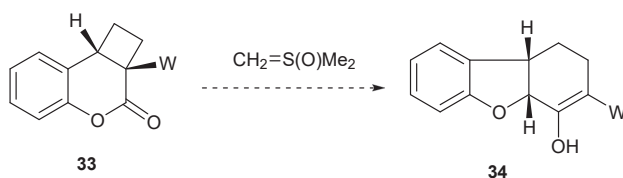


図 16 シクロプロタン体とメチリドとの反応仮説

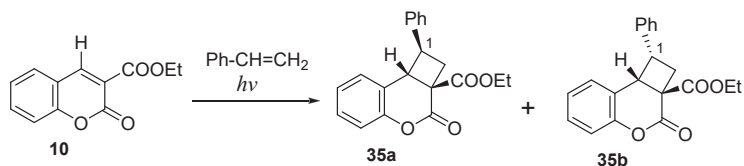


図 17 クマリン体とスチレンの [2+2] 光環化付加反応

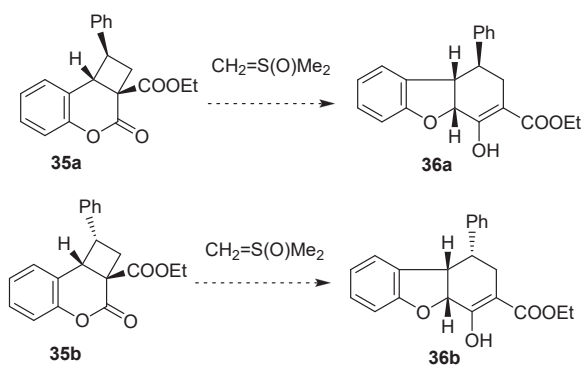


図 18 シクロプロタン体とメチリドの反応仮説

11 工程を要した。そこでこの工程を短縮すべく、先に見出した骨格変換反応が応用できるのではないかと考えた。すなわち、先の反応のドライビングフォースは、シクロプロパン環の環歪みの解消であった。そこで同様に環歪みを有するシクロブタン環を有するクマリン誘導体とメチリドとの反応でも同様に反応が進行すれば、クマリン体から導かれるシクロブタン体 (33) から一気にテトラヒドロジベンゾフラン体 (34) が形成されるのではないかと考えた (図 16)。

クマリン体 (10) からのシクロブタン体 (35) の合成は、文献の方法に従い、10 とスチレンの [2+2] 光環化付加反応により合成した<sup>13)</sup>。得

られた 35 は、1 位フェニル基に関するエキソ体 (35a)–エンド体 (35b) の 3:2 の混合物であり、エキソ体 (35a) が主生成体であった (図 17)。エキソ体 (35a) とエンド体 (35b) をそれぞれメチリドと反応させると、35a からは 36a が、35b からは 36b が得られると考えられる (図 18)。まず、メチリドとの反応が予想通り進行するかを確認するため、エキソ体–エンド体の混合物を常法に従いメチリドと処理したところ、21% の収率で単一の生成物 (36a) が得られた (図 19)。36a の構造は各種スペクトルデータおよび X 線構造解析により決定した。当初、これはエキソ体 (35a) から得られたものであり、エンド体 (35b) からは反応は進行



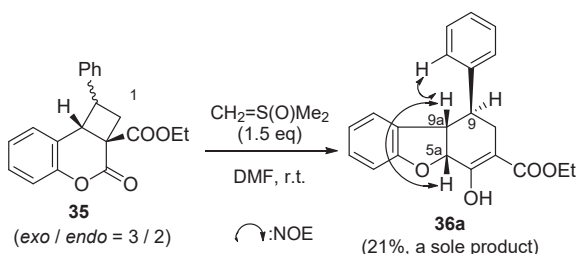


図 19 シクロブタン体とメチリドの反応

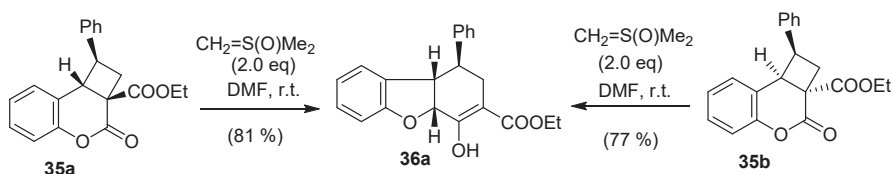


図 20 単離したエンド体、エキソ体とメチリドとの反応

しないのであろうと考えた。さらに混合物のまま反応条件の最適化を検討したところ、**36a**の収率は72%まで向上した。興味深いことに、出発原料**35**は、1位立体化学に関する3:2の混合物を用いたにも拘らず単一の生成物**36a**のみが、**35**の混合比から考えられる収率よりも高い収率で得られた。これは、エキソ体-エンド体のいずれから同一の生成物が得られたことを示唆している。そこで、この推定を確認するため、まず**35a**、**35b**を単離し、それぞれの構造をX線構造解析により決定した。エキソ体-エンド体それぞれを2当量のメチリドと処理したところ、いずれの出発物質から同一の化合物**36a**がほぼ同じ収率で得られた(図20)。すなわち、この反応は立体収束的に進行したことになる。さらに1位フェニル基の立体化学は、リンデロールA(**19**)を合成するには好都合であった。これが3つ目の幸運である。

図20に示したようにエキソ体(**35a**)-エンド体(**35b**)どちらを用いても同じ生成物(**36a**)が得られた結果から、シクロブタン骨格変換反応の反応機構を次のように考察した。エキソ体(**35a**)の場合、まず、メチリドがクマリン環の

カルボニル基を攻撃し、ラクトン環の開裂が起こり、生成したフェノキシドイオン(**37**)が、ジメチルスルホキシニウムメチレン部のプロトンを引き抜き、イリド(**38**)を生成する。さらにもう1当量のメチリドが塩基として働き**38**のフェノールの水酸基からプロトンを引き抜き、フェノキシドイオンを再生する。その後、歪みの大きなシクロブタン環が開裂し、オルトキノンメチド(**39**)を生成する。シクロヘキサン環閉環において、この**39**のオルトキノンメチド基はエクアトリアル方向を向いており、この状態でイリドの1,4-付加、引き続きフラン環への閉環が起こり生成物(**36a**)に至る。一方、エンド体(**35b**)からは、同様に反応は進行するが、シクロヘキサン環閉環時において**39'**のオルトキノンメチド基はアキシアル方向を向いており、この段階で閉環は起こらず、**39'**のAで示した単結合が回転し、エキソ体から導かれた中間体(**39**)を経て、**36a**を与える。そのため、エキソ体、エンド体に拘らず同一の生成物(**36a**)を与えられと考えられる(図21)。このように本反応もやはり、multi-step tandem 反応による骨格変換反応である<sup>14)</sup>。

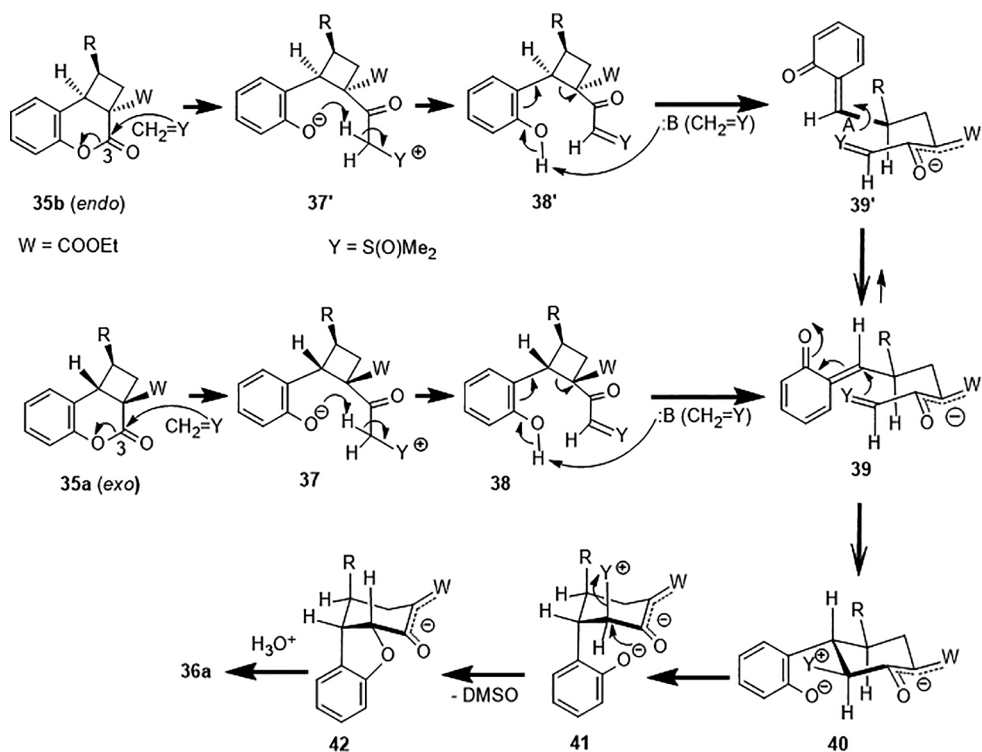


図 21 立体取束のテトラヒドロジベンゾフラン生成の推定反応機構

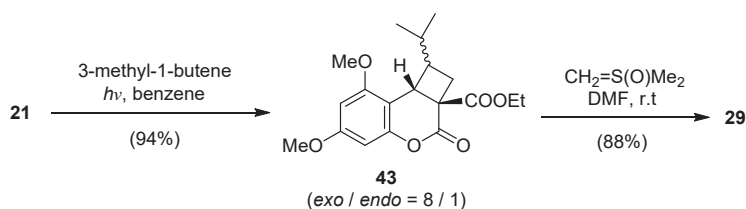
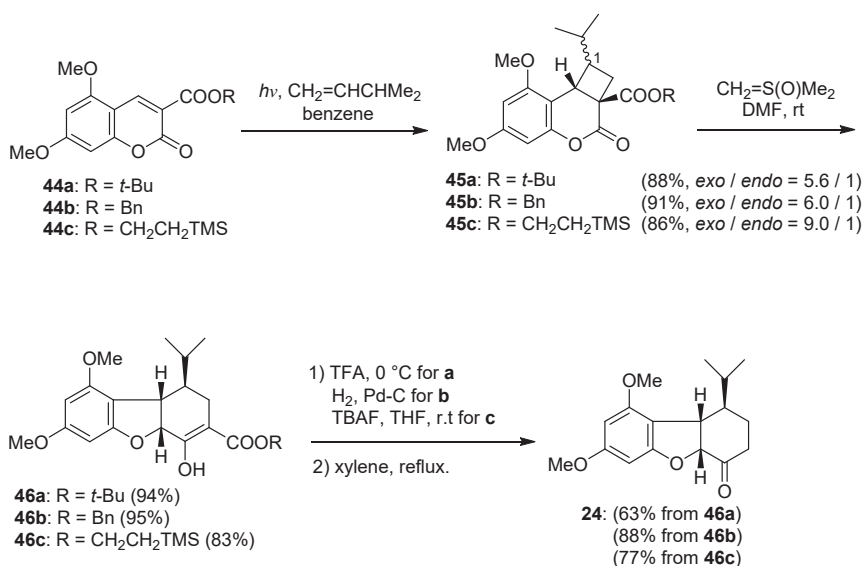


図 22 シクロブタン骨格変換反応を経る **29** の合成

この方法を用いれば上述した合成ルートの短縮に利用できると考え改良合成に着手した。第一世代のリンドロール A (**19**) の合成 (図 15) において、クマリン体 (**21**) からジベンゾフラン体 (**29**) まで 6 工程を要している。このため、シクロブタン骨格変換反応を応用すれば **19** の合成の短工程化が可能となる。すなわち、図 22 に示すように、クマリン体 (**21**) と 3-メチル-1-ブテンの [2+2] 光環化付加反応によりシクロブタン体 (**43**) のエキソ-エンド混合物 (8:1) を得た。この混合物をメチリドと処理

しジベンゾフラン誘導体 (**29**) へと導いた。得られた **29** は第 1 世代の経路で合成した **29** と同一であった<sup>12)</sup>。その結果、第一世代合成では、**21** から **29** まで 6 工程、総収率 33% であったが、本法では 2 工程 83% と工程数、収率を大幅に改善することができた<sup>14)</sup>。

さらに、第一世代合成においてエチルエステル体 (**29**) からジベンゾフラン体 (**24**) への変換に 4 工程を要しており、この部分の短縮についても検討した。エチルエステルを温和な酸性条件下脱保護できる *tert*-ブチルエステル

図 23 種々のクマリン-3-カルボン酸エステルからの **24** の合成

(**44a**), 接触還元条件下脱保護できるベンジルエステル (**44b**) およびフッ素イオンにより脱保護可能なトリメチルシリルエチルエステル (**44c**) に変えたエステル体を合成し, これら **44a-c** に対して [2+2] 光環化付加反応, 引き続き骨格変換反応を行った. 得られたそれぞれのジベンゾフラン体 (**46a-c**) を各々の脱保護条件に付しカルボン酸とし, 加熱による脱炭酸を行いジベンゾフラノン体 **24** へと導いた. その結果, **21** から **29** への変換は 2 工程に短縮され, さらに **21** から **24** への変換は, 4 工程に短縮された (図 23)<sup>14, 15)</sup>. 第一世代合成と第二世代合成の収率の比較を表 1 に示した. 第二世代合成法は, 工程数, 総収率とも大幅に改善された.

以上述べたように, シクロプロパン環をシクロブタン環に変換するという発想においてシクロブタン体の立体化学に関係なく立体収束的に反応が進行するという幸運に遭遇し, さらに出発原料のカルボン酸エステルを変更することにより天然物の全合成を効率よく達成することができた.

表 1 クマリン誘導体から (±)-リンデロール A (**19**) の合成における工程数と全収率の比較

Total synthesis of (±)- <b>19</b>	Reaction steps	Overall yield (%)
First-generation	19 steps from <b>21</b>	7.6%
	15 steps from <b>21</b>	19%
Second-generation	13 steps from <b>44a</b>	20%
	13 steps from <b>44b</b>	29%
	13 steps from <b>44c</b>	21%

## その後の展開

当初, この骨格変換反応はラクトン環開裂後のフェノキシドイオンの安定性も反応進行の一つの要因であると考えていたので, 芳香族と  $\gamma$ -ラクトン環が縮合したクマリン誘導体タイプの化合物を基質として用いる場合のみ進行するのであると考えていた. しかしながら, その後の検討により  $\alpha$ -ピロン誘導体でも反応が進行することが判明し, 以下に示すような反応を開発することができた (図 24)<sup>16-21)</sup>.

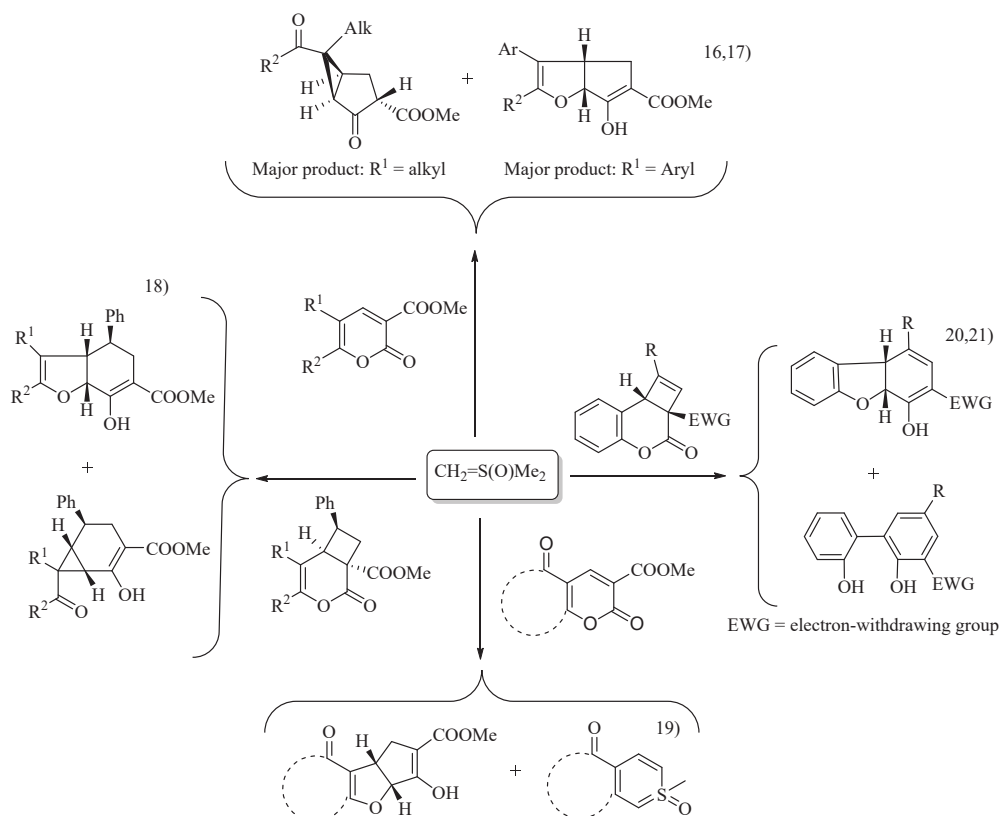


図 24 α-ピロン誘導体とメチリドの反応

## おわりに

以上, 私が研究する中で遭遇したセレンディピティとでも言うべき大きな幸運であるクマリン体とメチリドによるシクロペンタ [b] ベンゾフラン体への骨格変換反応およびその反応を利用した天然物リンデロール A の全合成の際に一か八かの反応において遭遇した三つの幸運について述べた。研究は物事を理論的に考えることは勿論必要であるが, 頭の中だけであれこれ考えているだけではだめで時にはできるかできないかはともかく, 「えいや」とやってみることも大切であるかもしれない。

## 【謝辞】

本研究に関してご指導を賜りました, 京都薬科大学機能分子化学分野 太田俊作名誉教授, 共同研究者として研究に携わっていただきました川崎郁勇助教 (現, 武庫川女子大学教授), 小島直人准教授, 久留米 愛助手, 岩崎宏樹助教をはじめ研究を推進していただいた博士後期課程, 博士前期課程および学部学生の皆様にお礼申し上げます。

## 【引用文献】

- 1) (a) O. I. Kolodiaznyi, "Phosphorus Ylides" Wiley-VCH, Weinheim, 1999. (b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, **89**, 863 (1989).
- 2) (a) J. S. Clark, "Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry: A Practical Approach in Chemistry" Oxford University Press, Oxford, 2002. (b) B. M. Trost, L. S. Melvin, Jr., "Organic Chemistry, Vol. 31: Sulphur Ylides, Emerging Synthetic Intermediates" Academic, New York, 1975.

- 3) (a) J. S. Ng and C. Liu, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed, Vol. 6" L. A. Paquette, D. Crich, P. L. Fuchs, G. A. Molander, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**, P 4336. (b) Y. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Lysenko, I. E. Boldeskul, *Tetrahedron*, **43**, 2609 (1987). (c) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1353 (1965).
- 4) For cyclopropane; (a) Y. Cohen, A. Cohen, I. Marek, *Chem. Rev.*, **121**, 140 (2020). (b) J. Xuan, X.-K. He, W.-J. Xiao, *Chem. Soc. Rev.*, **49**, 2546 (2020). (c) A. J. Craig, B. C. Hawkins, *Synthesis*, **52**, 27 (2020). (d) D. K. Brownsey, E. Gorobets, D. J. Derksen, *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 3506 (2018). (e) E. M. Budynina, K. L. Ivanov, I. D. Sorokin, M. Y. Melnikov, *Synthesis*, **49**, 3035 (2017). (f) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 804 (2014). (g) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 3051 (2009). (h) F. De Simone, J. Waser, *Chimia*, **63**, 162 (2009).  
For cyclobutane; (a) F. De Simone, J. Waser, *Synthesis*, **20**, 3353 (2009). (b) I. Marek, A. Masarwa, P.-O. Delaye, M. Leibeling, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 414 (2015). (c) J. Matsuo, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 2589 (2014). (d) N.-Y. Fu, S.-H. Chan, H. N. C. Wong, "Chemistry of Cyclobutanes," Vol. I, ed. by Rappoport Z., Liebman J. F., John Wiley & Sons, Ltd., 2005, P 357.
- 5) (a) G. A. Molander and C. R. Harris, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed, Vol. 11" L. A. Paquette, D. Crich, P. L. Fuchs, G. A. Molander, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**, P 8618. (b) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Chem.*, **102**, 2693 (1980). (c) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.*, **5**, 479 (1981). (d) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 5 (1977).
- 6) L. Kürti and B. Czako, "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Academic Press, London, **2005**, P 242.
- 7) M. Yamashita, K. Okuyama, T. Ohhara, I. Kawasaki, K. Sakai, S. Nakata, T. Kawabe, M. Kusumoto, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2075 (1995).
- 8) E. C. Horning, M. G. Horning, D. A. Dimmig, *Org. Synth.*, **28**, 24 (1948).
- 9) (a) M. Yamashita, K. Okuyama, T. Kawajiri, A. Takada, Y. Inagaki, H. Nakano, M. Tomiyama, A. Ohnaka, I. Terayama, I. Kawasaki, S. Ohta, *Tetrahedron*, **58**, 1497 (2002). (b) M. Yamashita, K. Okuyama, I. Kawasaki, S. Ohta, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5603 (1995).
- 10) Y. Mimaki, A. Kameyama, Y. Sashida, Y. Miyata, A. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 893 (1995).
- 11) (a) A. P. Marchad, D. Rajapaksa, S. P. Reddy, *J. Org. Chem.*, **54**, 5086 (1989). (b) A. K. Ghosh, S. Biswas, R. V. Venkastewaran, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1421. (c) H. J. Liu, S. P. Majumdar, *Synth. Commun.*, **5**, 125 (1975). (d) W. T. Tai, E. W. Warnhoff, *Can. J. Chem.*, **42**, 1333 (1964).
- 12) (a) M. Yamashita, N. Ohta, T. Shimizu, K. Matsumoto, Y. Matuura, I. Kawasaki, T. Tanaka, N. Maezaki, S. Ohta, *J. Org. Chem.*, **68**, 1216 (2003). (b) M. Yamashita, N. Ohta, I. Kawasaki, S. Ohta, *Org. Lett.*, **3**, 1359 (2001).
- 13) (a) D. Schwebel, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta*, **83**, 1168 (2000). (b) D. Schwebel, J. Ziegenbalg, J. Kopf, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta*, **82**, 177 (1999). (c) B. D. Ratiner, L. P. Lisa, T. Otsuki, *Chem. Express*, **5**, 225 (1990). (d) B. D. Ratiner, T. Otsuki, *Chem. Lett.*, **1989**, 1035. (e) K.-H. Pfoertner, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 834 (1976).
- 14) (a) M. Yamashita, T. Inaba, M. Nagahama, T. Shimizu, S. Kosaka, I. Kawasaki, S. Ohta, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2296 (2005). (b) M. Yamashita, T. Inaba, T. Shimizu, I. Kawasaki, S. Ohta, *Synlett*, **2004**, 1987.
- 15) M. Yamashita, T. Shimizu, T. Inaba, A. Takada, I. Takao, I. Kawasaki, S. Ohta, *Heterocycles*, **65**, 1099 (2005).
- 16) T. Miura, N. D. Yadav, H. Iwasaki, M. Ozeki, N. Kojima, M. Yamashita, *Org. Lett.*, **14**, 6048 (2012).
- 17) T. Miura, S. Fujioka, H. Iwasaki, M. Ozeki, N. Kojima, M. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1536 (2014).
- 18) Y.-H. Hsieh, H. Iwasaki, Y. Iwai, Y. Tanabe, R. Taketomo, S. Yamanishi, Y. Tanaka, N. Kojima, M. Yamashita, *Chem. Pharm. Bull.*, **69**, 391 (2021).
- 19) T. Tanaka, T. Miura, S. Inoue, H. Iwasaki, M. Ozeki, N. Kojima, M. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6327 (2015).
- 20) T. Tanaka, M. Nagahama, N. D. Yadav, H. Iwasaki, M. Ozeki, N. Kojima, M. Yamashita, *Heterocycles*, **92**, 1665 (2016).
- 21) T. Tanaka, M. Nagahama, N. D. Yadav, H. Iwasaki, M. Ozeki, N. Kojima, M. Yamashita, *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 1056 (2016).

## Big luck, small luck —Discovering new reactions and lucky in synthesizing natural product—

Masayuki Yamashita

Kyoto Pharmaceutical University, Department of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry

Background of the discovery of the reaction between the small ring compound and dimethylsulfoxonium methylide, and the synthesis of the natural product, linderol A which has melanin biosynthesis inhibitory activity, using this new reaction will be outlined.

In order to synthesize a cyclopropane compound derived from a coumarin derivative, the coumarin derivative was treated with dimethylsulfoxonium methylide according to a conventional method. Unexpectedly, a cyclopenta[*b*]benzofuran derivative was obtained. This reaction was applied to the synthesis of linderol A, and the stereoselective and regioselective reactions that were fortunately encountered in that time were described.

**Keywords:** dimethylsulfoxonium methylide, cyclopropane, cyclobutane, coumarin, cyclopenta[*b*]benzofuran, dibenzofuran, linderol A, regioselectivity, stereoselectivity