

4-ヒドロキシピリドン構造を有する
天然生理活性物質の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科
応用生命化学専攻 博士課程
平成 18 年度入学 小平 晃久
指導教員 東京大学大学院教授 渡邊 秀典

4-ヒドロキシピリドン構造を有する天然生理活性物質の合成研究

序論	3
第一章 SPF-32629A の合成研究	
序	5
合成計画	7
ラセミ体の合成	8
光学活性体の合成と絶対立体配置の決定	12
第一章 まとめ	18
第二章 Militarinone A の合成研究	
序	19
3,5-二置換-4-ヒドロキシピリドン類の合成例	22
Militarinone A の合成計画	26
Militarinone A の合成研究	
オルトリチオ化での置換基導入の検討	28
5-シクロヘキシルピリジン体の合成	29
3 位置換基の導入の検討	34
3 位置換基ユニットの合成	38
3 位置換基の導入と <i>N</i> -deoxymilitarinone A の合成	39
窒素への水酸基導入の検討	45
第二章 まとめ	48
総括	49
実験の部	51
参考文献	71
謝辞	73

略語表

aq.	aqueous
Ac	acetyl or acetic
Bn	benzyl
BOP	benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
CSA	camphor-10-sulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidone
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EE	1-ethoxyethyl
eq.	equivalent
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
MEM	(2-methoxyethoxy)methyl
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieves
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
PDC	pyridinium dichromate

Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTs	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
py	pyridine
quant.	quantitative yield
TBA	tetra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl or trifluoromethanesulfonic
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilane
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl or <i>p</i> -toluenesulfonic

序論

大昔、狩猟や採集で生活していた時代はもとより、農業が発明されて以後でさえ、人類は自然の気まぐれに翻弄される存在であった。人類は日照りや大雨や害虫に食糧を奪われてきたし、一方で恐ろしい疫病の流行にも怯えなければならなかった。

しかし、長い歴史のなかで人類は知恵を磨き、これらに打ち勝つ術を身につけていった。人類を寄せ付けなかった森林、湿地、荒地を開拓して農地を増やし、作物や家畜を環境の変化に強く、かつ収穫量が増えるように品種改良していった。農薬を開発して虫や雑草から作物を守れるようにし、さらに流通の進歩により不足する産物を他の地域から手に入れられるようになった。その結果、現在、先進国では皆が飢えに苦しむという事態はまず考えられなくなった。

また、疫病に対しても、衛生に関する知識が増えたことや、抗生物質やワクチンの発見など医薬の進歩により、その流行を激減させることに成功した。現在、人口増加や環境破壊など食糧不足につながる問題や、薬剤耐性を有するウイルスの出現など新たな伝染病の問題が存在するが、それでも現代は、この人類の古くからの悩みからもっとも解放された時代であると思える。

しかし、生活が豊かになったことで新たに生まれた問題も存在する。それは例えば、生活習慣病やガン、認知症といった比較的高齢になってから患うことの多い病気である。これらは発病してすぐ死に至るということは少ないが、それだけに長期間の肉体的、精神的、経済的負担を本人のみならず周囲の人々にも強いることとなり、生活の質を著しく低下させる。高齢化社会を迎えているわが国では、これらの病気は非常に身近な問題であり、その予防薬や治療薬に対する期待も高まっていると言える。

古くから人類は、ある種の植物や動物を経験的に薬や毒として認識し扱ってきた。やがて、そこから有効成分を単離する技術が進み、分子構造と活性の関係もある程度理解されるようになった。しかし、いまだに無から薬を創り出すことは難しく、自然界から何らかの活性のある化合物を見つけ、それを手がかりにする方法が最も有効であることは間違いない。しかし、天然の生理活性物質の多くは微量成分であり、薬としての需要に応える生産量はおろか、正しい構造を決定することさえ難しい量でしか得られないこともある。さらに、より効果が強くより毒性の低い類縁体を探索するにも、天然物からの変換だけでは量と質の両面で不十分である。

これらの問題解決のために、化合物の大量供給、構造の決定や変換など、有機合成化学が果たしてきた役割は大きい。むしろ、薬に対する需要が高まるにつれ、その重要性はますます向上すると考えられる。さらにエコロジーの重要性が叫ばれる現在において、合成の成否だけでなく、より正確に、より効率的に、より安全に目的物を合成、供給するという指標に向かい、有機合成化学はさらに発展していく必要があると言える。

こうした有機合成化学の有用性を活用する研究対象として、筆者は、4-ヒドロキシピリドン環を有する天然物に注目した。これら 4-ヒドロキシピリドン類は、単離されている化合物の数は多くないが、それぞれの示す生理活性が多種多様であり、非常に興味深い化合物群である。近年になって活性研究、合成研究ともに盛んに報告されるようになったが、これらの化合物のうち、絶対立体配置が決定されているものは一部であり、未決定の化合物も数多く存在する。生理活性物質は、鏡像体どうしで活性が全く異なることがあることから、その絶対立体配置を決定することは非常に重要である。

しかし、実際のところ、絶対立体配置を決定する方法は非常に限られている。結晶の X 線構造回折や、CD スペクトルの Cotton 効果、あるいは Mosher エステルに代表される誘導体での NMR 測定などが絶対立体配置を決定する方法として知られているが、これらは全ての分子に適用できるとは限らない方法であり、多くの天然物の絶対立体配置は有機合成化学を用いた方法で決定するほかない。すなわち、天然物をすでに絶対立体配置の決定している分子に変換するか、逆に絶対立体配置の決定している分子から天然物まで合成し、各種スペクトルデータを比較する方法である。

4-ヒドロキシピリドン類の絶対立体配置も、有機合成的方法で決定するのが最も適切であると考えられた。そこで、筆者は、絶対立体配置の決定を目的に、生理活性を有する 4-ヒドロキシピリドン類の合成研究を行なうこととした。また、絶対立体配置を決定するだけでなく、合成的にも短工程で効率的な経路の確立を志向した。

以上をふまえ、本論文の第一章ではヒトキマーゼ阻害活性物質 **SPF-32629A** の合成研究について、第二章では神経発育作用物質 **militarinone A** とその類縁体の合成研究について述べていくこととする。

第一章 SPF-32629A の合成研究

1-1. 序

SPF-32629A (**1**) および SPF-32629B (**2**) は島谷らによって *Penicillium* sp. SPF-32629 株より単離された 4-ヒドロキシピリドンである¹⁾(図 1-1)。これらはヒトキマーゼを選択的に阻害する活性を有しており、IC₅₀ 値がそれぞれ 0.25 µg/ml、0.42 µg/ml と、**1** がより高い活性を示す (表 1-1)。ヒトキマーゼはキモトリプシン様のセリンプロテアーゼであり、循環器系でのアンギオテンシン I からアンギオテンシン II への変換などいくつかの生理活性タンパク質のプロセッシングに関わると報告されている²⁾。そのため、ヒトキマーゼ阻害剤は循環器系の疾患などに対する治療薬への応用が期待されているが、これまでに発見されているヒトキマーゼ阻害剤は他のセリンプロテアーゼとの選択性が低いものが多く、**1** は創薬研究の手がかりとなり得る化合物と言える。

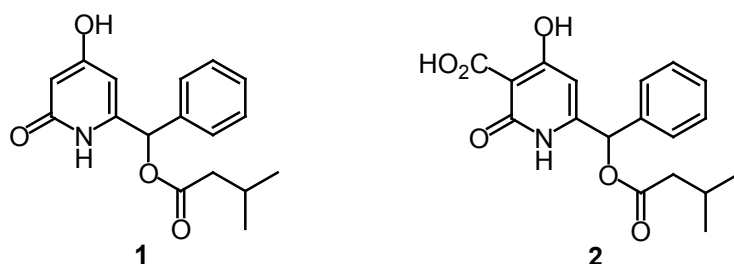


図 1-1: SPF-32629A (左) と SPF-32629B (右)

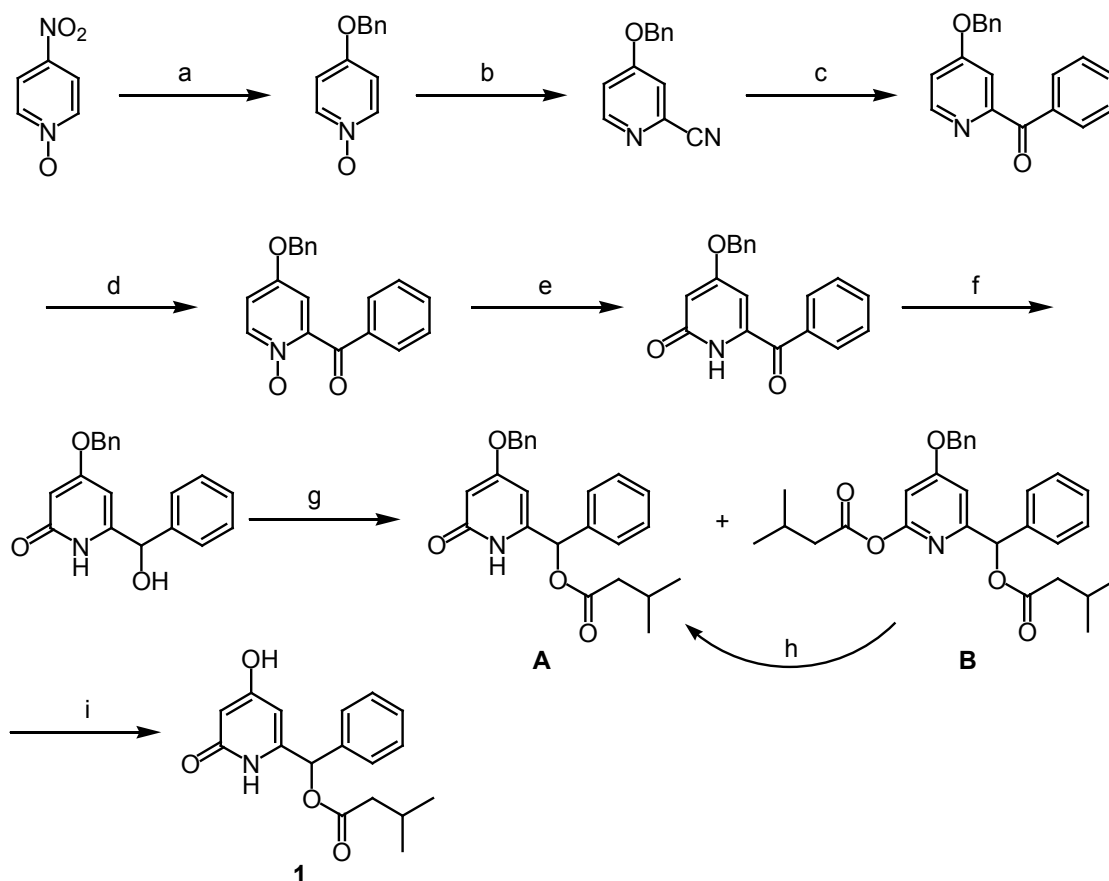
表 1-1: ヒトセリンプロテアーゼに対する **1** および **2** の阻害活性¹⁾

	IC ₅₀ (µg/ml)			
	キマーゼ	キモトリプシン	カテプシン G	エラスターゼ
1	0.25	>10	4.9	4.9
2	0.42	>10	>10	4.5

化合物 **1** は 4-ヒドロキシ-2-ピリドン環の 6 位で炭素 1 つを介して芳香環が連結している構造を有しており、その間の炭素にイソバレリルオキシ基が置換している。したがって、連結部の炭素は不斉点であり、天然物は旋光度を有する光学活性体であるが、その絶対立体配置は明らかになっていなかった。

化合物 **1** の合成研究に関しては、これまでに Vegi、Boovanahalli らのグループがラセミ体の合成を報告している³⁾。彼らは市販の 4-ニトロピリジン *N*-オキシドから

図 1-2 に示す 8 工程ないし 9 工程で **1** を合成することに成功した。しかし、彼らの方法では、光学活性体を合成するためにケトンの不斉還元か、あるいは 2 級アルコールの光学分割を行わなければならない、一方のエナンチオマーのみを選択的に合成できたとしても、その絶対立体配置を決定するには困難が伴うと考えられる。



a) BnONa, BnOH, 81%; b) TMSCN, *N,N*-diethylcarbamoyl chloride, CH₂Cl₂, 84%; c) PhMgBr, THF, 77%; d) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 91%; e) Ac₂O, 145 °C, then EtOH, H₂O, 100 °C, 40%; f) NaBH₄, MeOH, THF, 85%; g) isovaleric acid, EDC-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, **A**: 87% and **B**: <10%; h) LiOH·H₂O, THF, H₂O, 88%; i) H₂, Pd-C, THF, MeOH, 50 psi, 90%.

図 1-2: Vegi、Boovanahalli らの合成

筆者は **1** の合成にあたり、その絶対立体配置を明らかにすることを目的とした。そのためには、天然から容易に得られ、すでに絶対立体配置が明らかな光学活性原料から、鏡像体純度を低下させることなく合成を進めていく方法が最も効果的である。それをふまえ、**1** の合成計画を考案することとした。

1-2. 合成計画

SPF-32629A (1) の絶対立体配置の決定を行なうためには光学活性体を合成し、旋光度の符号を比較すればよいが、合成の最後まで鏡像体純度が保たれているかを確認するために、比較となるラセミ体も合成することとした。

1 の炭素骨格は、ピリドン環の 2 位からフェニル基まで分岐のない炭素鎖で形成されていると考えることができる。そこで、ピリドンを開環した形である直鎖の 3,5-ジケトエステル 4 を合成前駆体として想定した。ピリドンの形成反応の一つに、2-ピロンをアンモニアで処理する方法が知られている⁴⁾。2-ピロンは 1,5-ジカルボニル化合物と等価体であるから、この方法はジケトエステル 4 に対しても有効ではないかと考え、環形成反応にアンモノリシスを用いることとした。

環化前駆体の 3,5-ジケトエステル 4 はアセト酢酸エチルのジアニオン⁵⁾をマンデル酸メチル誘導体 5 と反応させることにより得られると予想した。出発原料のマンデル酸メチル (6) はラセミ体、光学活性体ともに容易に入手できるため、目的に適した合成スキームであると考ええる。

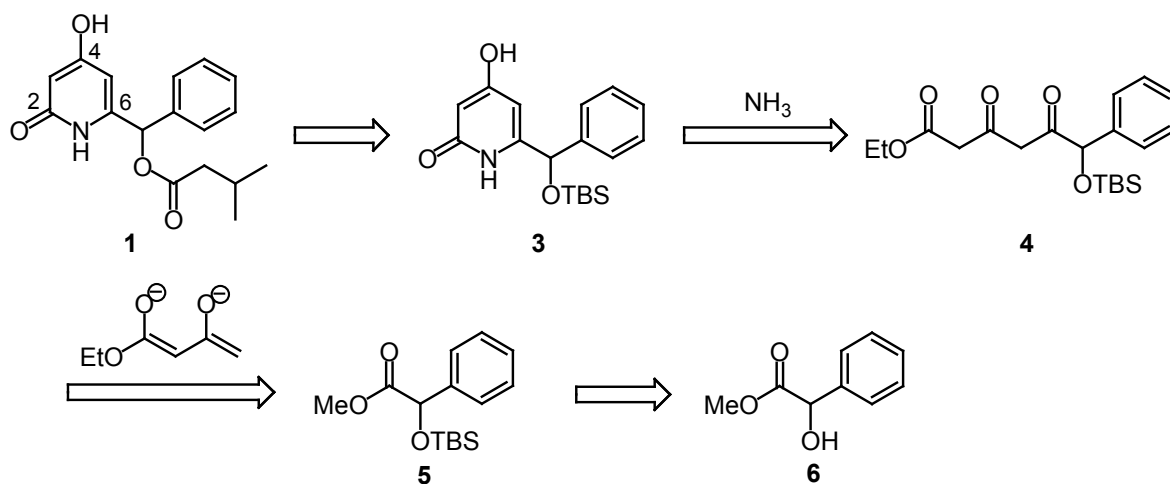
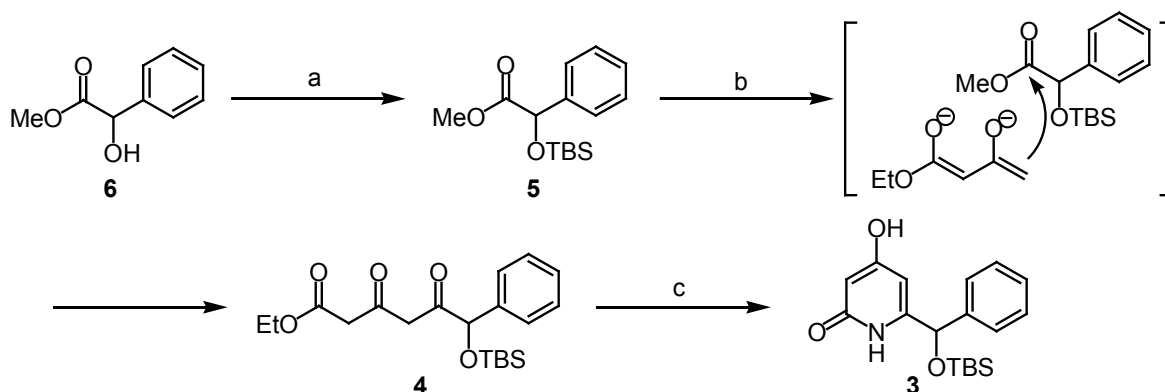


図 1-3: SPF-32629A の合成計画

1-3. ラセミ体の合成

まずラセミ体の合成に着手した。最初にマンデル酸メチル (**6**) の 2 位の水酸基を TBS 基で保護して TBS 保護体 **5** とした。このエステルに対し、アセト酢酸エチルから調製されるジアニオン⁵⁾を作用させることにより、3,5-ジケトエステル **4** を 59%の収率で得た。

このジケトエステル **4** をアンモニア-メタノール溶液中で攪拌しつつ、TLC で反応の経過を観察したところ、2 日間で原料が消失し、それとともに高極性側に大きなスポットの生成がみられた。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル中で攪拌すると、ピリドン **3** が白色の沈殿物として得られることがわかった。この結果、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することなく、純粋なピリドン **3** を 57%の収率で得ることができた。



a) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 95%; b) ethyl acetoacetate, NaH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 59%;
c) NH₃, MeOH, 2days, 57%.

図 1-4: マンデル酸メチル **6** からピリドン **3** の合成

このピリドン環形成の反応機構としては 2 つの可能性が考えられる (図 1-5)。1 つは、アンモニアがまず **4** のエステルを攻撃してアミドとなり、それがさらに 5 位のケトンに攻撃して環化した後に脱水反応を起こしてピリドン **3** となる経路である。もう 1 つは、アンモニアがまず 5 位のケトンに攻撃し、脱水してエナミンを形成した後に、分子内でエステルを攻撃して環化する経路である。

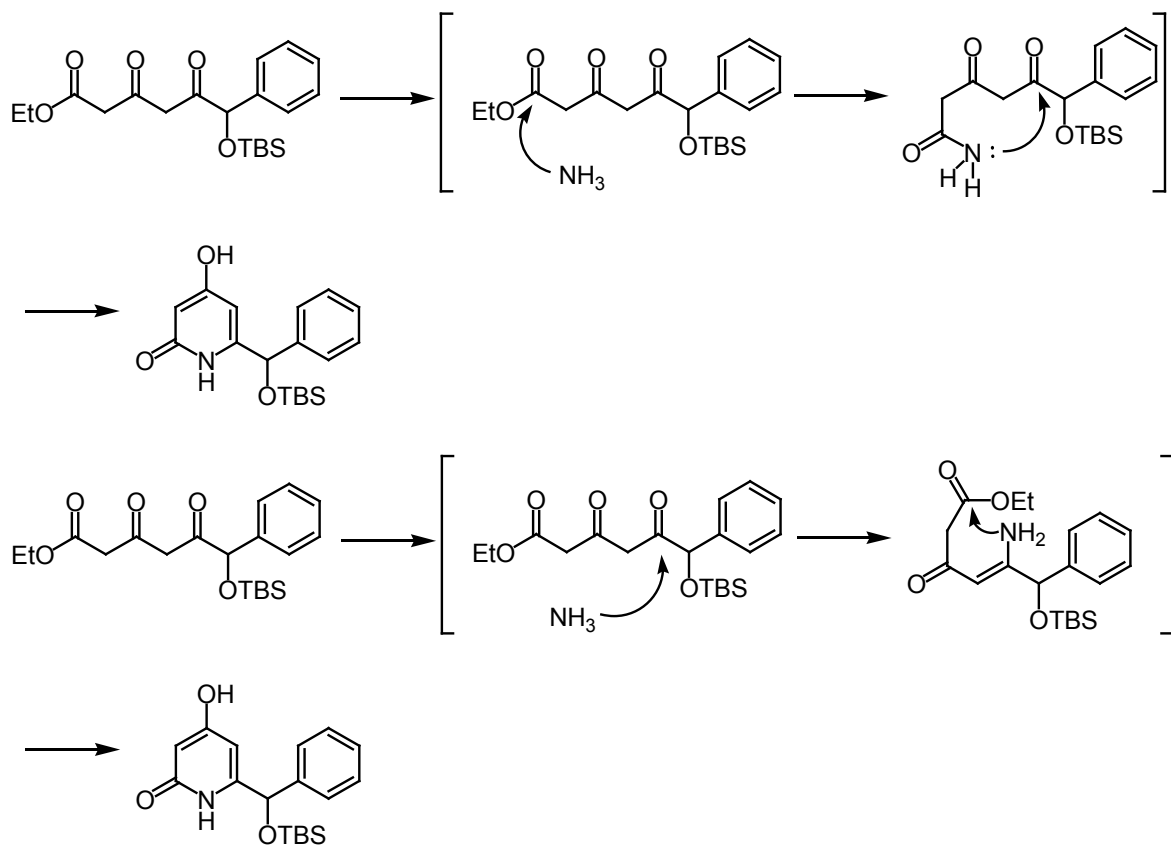


図 1-5: ピリドン環形成の反応機構

ピリドン環の構築に成功したことから、**4** の TBS 基をイソバレリル基へと変換できれば、**1** の合成を達成したことになる。そこで、イソバレリル基を目的の位置に選択的に導入するため、ピリドン環上の水酸基を保護することとした。新たに導入する保護基に求められる性質は、TBS 基のようなシリル系の保護基を除去する条件に耐える一方で、イソバレリル基のようなアシル基が保持される条件で除去できることである。この条件にあう保護基として MOM 基を採用することとした。

保護基の導入にあたって注意すべきことは、2-ピリドンが 2-ヒドロキシピリジンと互変異性であるということである。そのため、4-ヒドロキシ-2-ピリドンの水酸基は見かけの上では 1 つであるが、実際には 2 つと考えることができる。

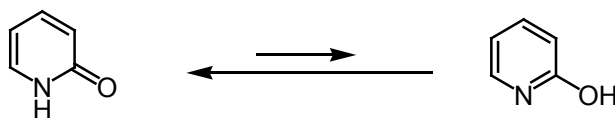


図 1-6

この互変異性のために、2-ピリドンに保護基を導入するときには *O*-保護体と *N*-保護体の両方が生成してくる可能性がある。その選択性は基質や反応条件の影響により変動することが知られている⁶⁾が、ピリジン体とピリドン体では化学的性質が全く異なるため、合成の効率性を考えるならばどちらか一方のみに収束させるのが望ましい。

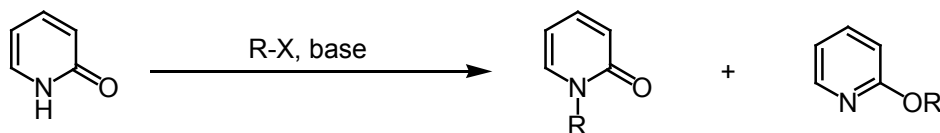


図 1-7

第二章でもこの問題を取り上げるが、今回の化合物 **3** に関しては、THF 中、MOMCl、トリエチルアミンという条件で *O*-選択的に保護することができ、ビス(MOM オキシ)ピリジン **7** を得ることができた (図 1-8)。保護基が酸素に導入された根拠として、¹H-NMR で複素環上のプロトンが 5.50、5.83 ppm から 6.23、6.90 ppm へと大きく低磁場にシフトしたこと、および IR で 1640 cm⁻¹ 付近にあったカルボニル基の吸収が消失し、ピリジン同様の 1600 cm⁻¹ 付近の吸収が現れたことが挙げられる。このように高い選択性が得られたのは、6 位のかさ高い置換基の影響で窒素上での反応が起こりにくくなっていることが原因と考えている。

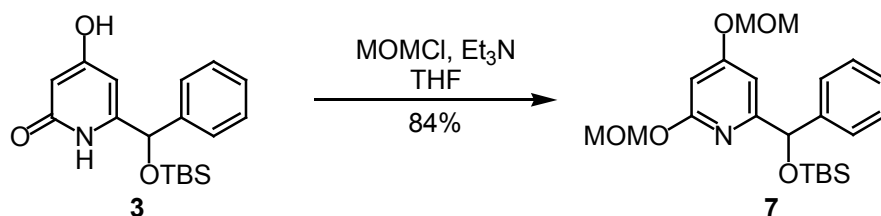
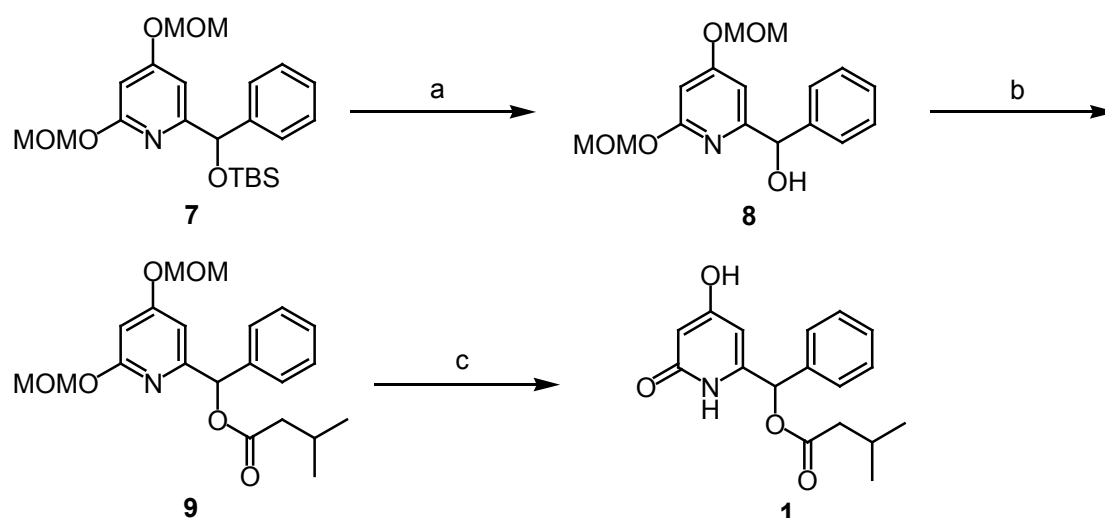


図 1-8

こうして水酸基を保護することができたので、TBS 基からイソバレリル基への変換を行なうこととした。**7** からまず、TBAF によって TBS 基を除去してアルコール **8** とした。このアルコール **8** とイソ吉草酸に対し、EDC、DMAP を用いたエステル縮合を行なうことにより、イソバレリルエステル **9** を得ることができた (図 1-9)。

最後の MOM 基の除去は酸を用いた加水分解により行なった。二つの MOM 基のうち、2 位の酸素に置換した MOM 基は酸でただちに除去されるのに対し、4 位の酸素に置換した MOM 基は比較的安定で、除去にはやや強い酸性と反応時間を要した。いくつかの条件を検討した結果、3 M 塩酸/THF 中、室温で 6 時間反応を行なったときもっとも良い収率を与えた。こうしてマンデル酸メチル(**6**) から出発して 7 工程、総収率 19%で、目的物である SPF-32629A (**1**) のラセミ体の合成に成功した (図 1-9)。

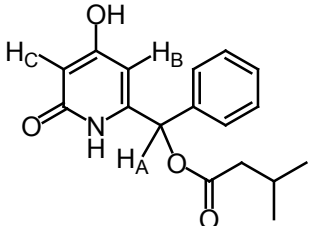


a) TBAF, THF, 97%; b) isovaleric acid, EDC·HCl, DMAP, THF, 89%, c) 3 M aq. HCl, THF, 83%

図 1-9: ピリジン **7** から SPF-32629A (**1**) までの合成

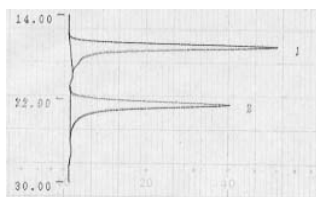
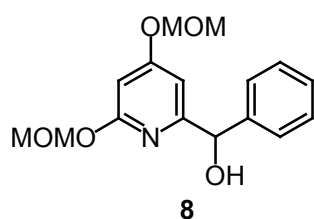
しかし、合成して得られた **1** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルおよび $^{13}\text{C-NMR}$ は、文献¹⁾で報告されているものと相違がみられた。 $^1\text{H-NMR}$ では、合成品の化学シフト値は文献値よりも全体的に高磁場側に偏っており、とくにピリドン環上のプロトンで差が顕著にみられた (表 1-2)。しかし一方で、MOM 基の除去の後、酸性を中和せずに精製前の $^1\text{H-NMR}$ を測定すると、各プロトンは文献値よりも低磁場側に移動するという結果が得られた。このことから、**1** の化学シフト値は pH に大きく依存すると考えられた。文献に記載されている単離方法は、最終工程で 0.1% のトリフルオロ酢酸を含有した水とアセトニトリルを移動層として HPLC を行ない、フラクションを減圧下濃縮するというものであり、精製物に酸が混入している可能性が考えられた。そこで、合成品を同様の溶媒に溶解後、濃縮し、 $^1\text{H-NMR}$ を測定すると、予想通り文献値に近似した化学シフト値が得られ、この結果から SPF-32629A (**1**) が合成できたと結論づけた。なお、Vegi、Boovanahalli らが合成した **1** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータは、筆者が中性条件で得た結果とほぼ同じ値を示していた³⁾。

表 1-2: **1** の $^1\text{H-NMR}$ 化学シフト値 (重クロロホルム中)

	H_A (ppm)	H_B (ppm)	H_C (ppm)
			
合成品 (中性条件下)	6.61	5.97	5.88
合成品 (TFA 処理後)	6.64	6.22	6.07
単離文献 ¹⁾	6.63	6.23	6.09
合成文献 ³⁾	6.62	5.97	5.87

1-4. 光学活性体の合成と絶対立体配置の決定

ラセミ体の合成に成功したので、同様の手法で光学活性体を合成することとした。出発原料に市販の光学活性体である(*S*)-マンデル酸メチル(*S*)-**6**を用いれば、最終的に*S*体の SPF-32629A (*S*)-**1** が得られるはずであるが、その不斉点は初期の工程ではカルボニル基の α 位にあたり、ピリドン環形成後も2つの芳香環に挟まれた比較的反応性の高い位置であるため、合成途中でのラセミ化の可能性が否定できない。そこで、各工程での鏡像体純度を確認することとし、その方法としてキラル HPLC を用いることとした。先述したラセミ体の合成中間体を用いて鏡像体どうしの分離をキラル HPLC で試みたところ、アルコール**8**とエステル**9**が CHIRALCEL® OD カラムで分離することができ、また、最終物**1**も CHIRALCEL® OJ-H カラムで分離することがわかった。



カラム :

CHIRALCEL® OD

移動相 :

ヘキサン/2-プロパノール

20 / 1

流速 : 1.0 ml/min

カラム :

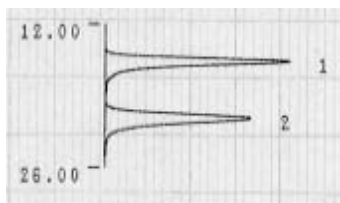
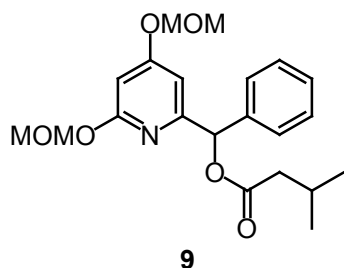
CHIRALCEL® OD

移動相 :

ヘキサン/2-プロパノール

200 / 1

流速 : 1.0 ml/min



カラム :

CHIRALCEL® OJ-H

移動相 :

ヘキサン/エタノール

20 / 1

流速 : 1.0 ml/min

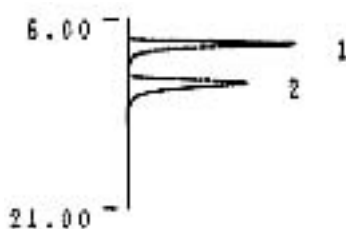
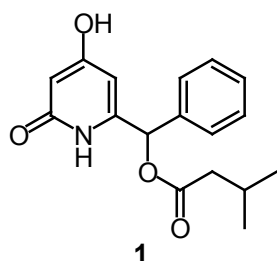
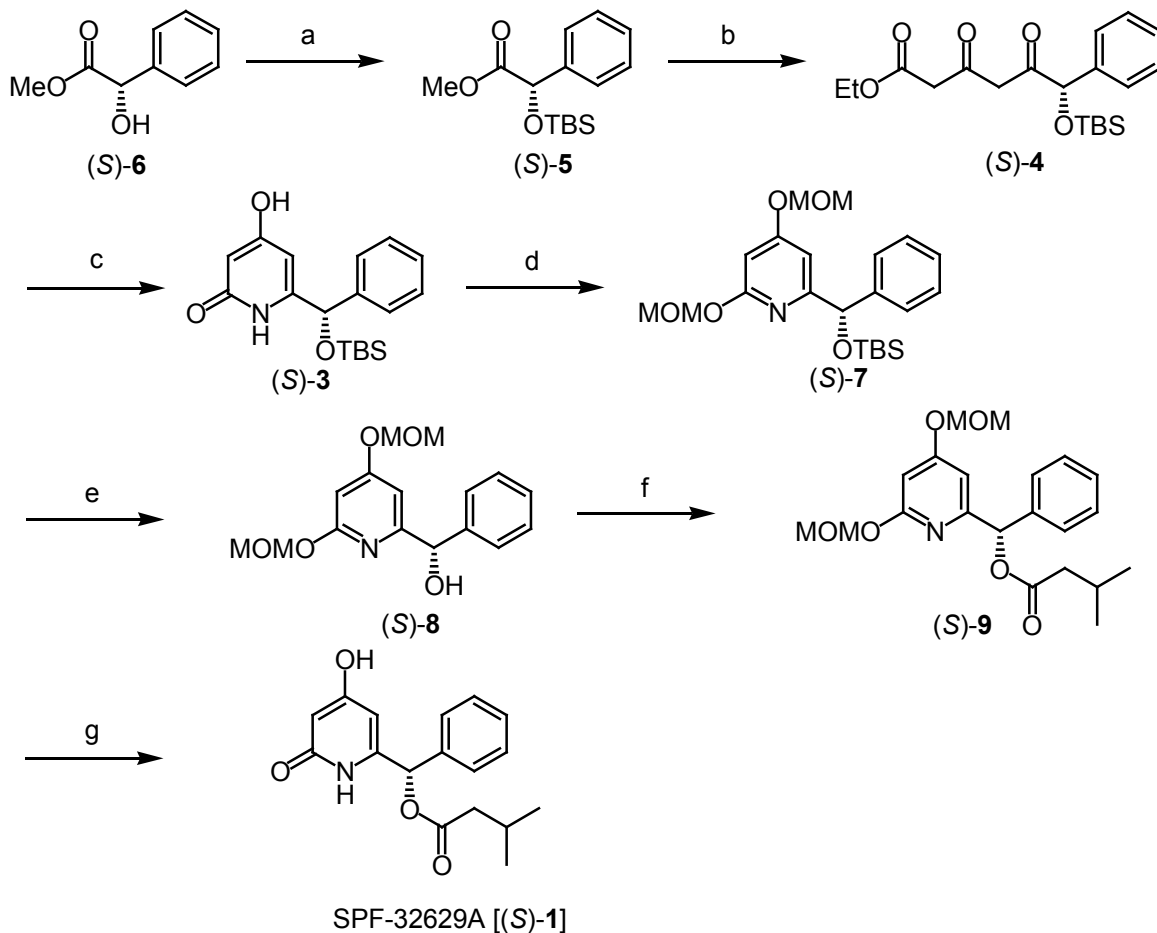


図 1-10: **8**、**9**、および **1** のキラル HPLC チャート

鏡像体純度を測定する手段を確立できたので、実際に光学活性体(S)-6より出発し、ラセミ体と同様に合成を進めた(図 1-11)。各工程の収率はラセミ体のときと同程度であり、総収率は約 15%であった。



a) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 95%; b) ethyl acetoacetate, NaH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 54%;
 c) NH₃, MeOH, 2days, 46%; d) MOMCl, Et₃N, THF, 91%; e) TBAF, THF, 97%; f) isovaleric acid, EDC·HCl, DMAP, THF, 83%; g) 3 M aq. HCl, THF, 81%.

図 1-11: (S)-1 の合成

イソバレリルエステル(S)-9の段階でキラル HPLC により鏡像体純度を確認したところ、ほとんどラセミ化を起こしていないことが確認できた(図 1-12)。しかし、最後に脱 MOM 化反応を行ない、(S)-1へと導いた後、比旋光度を測定したところ、文献 1a)ではメタノール中で+26.4°の比旋光度を示すと記載されているにもかかわらず、ほとんど 0°という結果であった。この結果からは、MOM 基を除去する際に酸性条件下でラセミ化が起きた可能性が疑われたが、先述した CHIRALCEL® OJ-H カラムで最終物の鏡像体純度を測定したところ、鏡像体純度はほとんど低下していなかった。

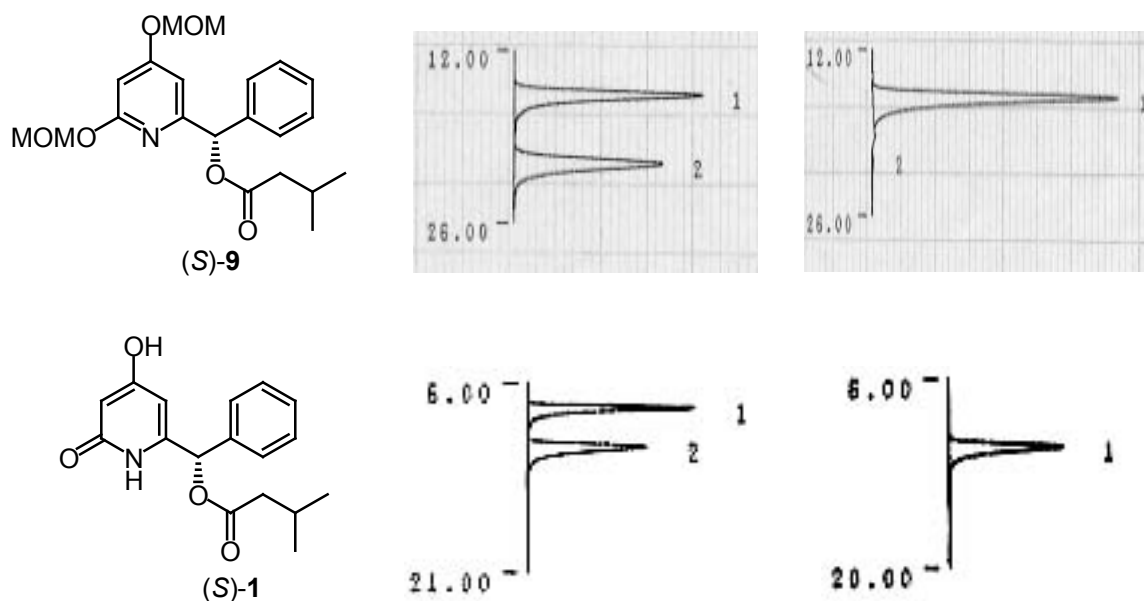


図 1-12: (S)-9 および (S)-1 のキラル HPLC チャート

そこで、比旋光度を他の溶媒中で測定したところ、エタノールや酢酸エチルでは比旋光度がほとんどなかった一方で、クロロホルムを用いた際には文献と近い値 (+25.6°) が得られた (表 1-3)。その後、構造決定者との私信により、文献に記載されていた溶媒が誤りで実際にはクロロホルムで測定していたことがわかり、論文を訂正するにいたった^{1b)}。

表 1-3: 各溶媒中の (S)-1 の比旋光度

	$[\alpha]_D$	濃度 (c , g/100 ml)
メタノール	+0.0°	0.58
エタノール	-2.6°	0.61
酢酸エチル	-3.0°	0.74
クロロホルム	+25.6°	0.50
天然物 (クロロホルム) ¹⁾	+26.4°	0.58

合成した (S)-1 は、先述したとおり ¹H-NMR、¹³C-NMR とともに酸の影響により大きく変化するため、文献値と完全に一致はしなかったが、スペクトルデータは構造をよく支持していた。(S)-1 の ¹H-NMR スペクトルおよび ¹³C-NMR スペクトルをそれぞれ

れ次頁、次々頁に示す。さらに、**(S)-1** は天然物と同じく正の符号を示したことから、天然物の絶対立体配置を *S* 配置であると決定することができた。

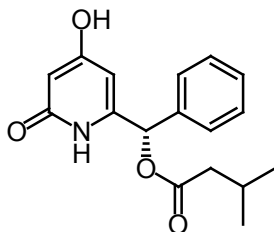
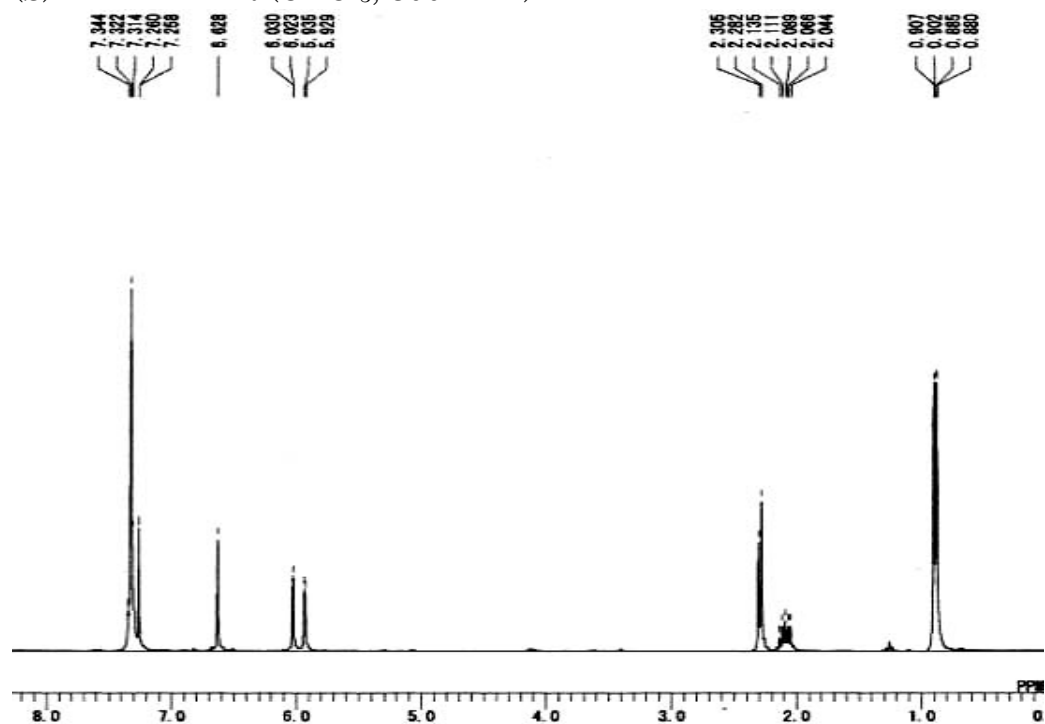
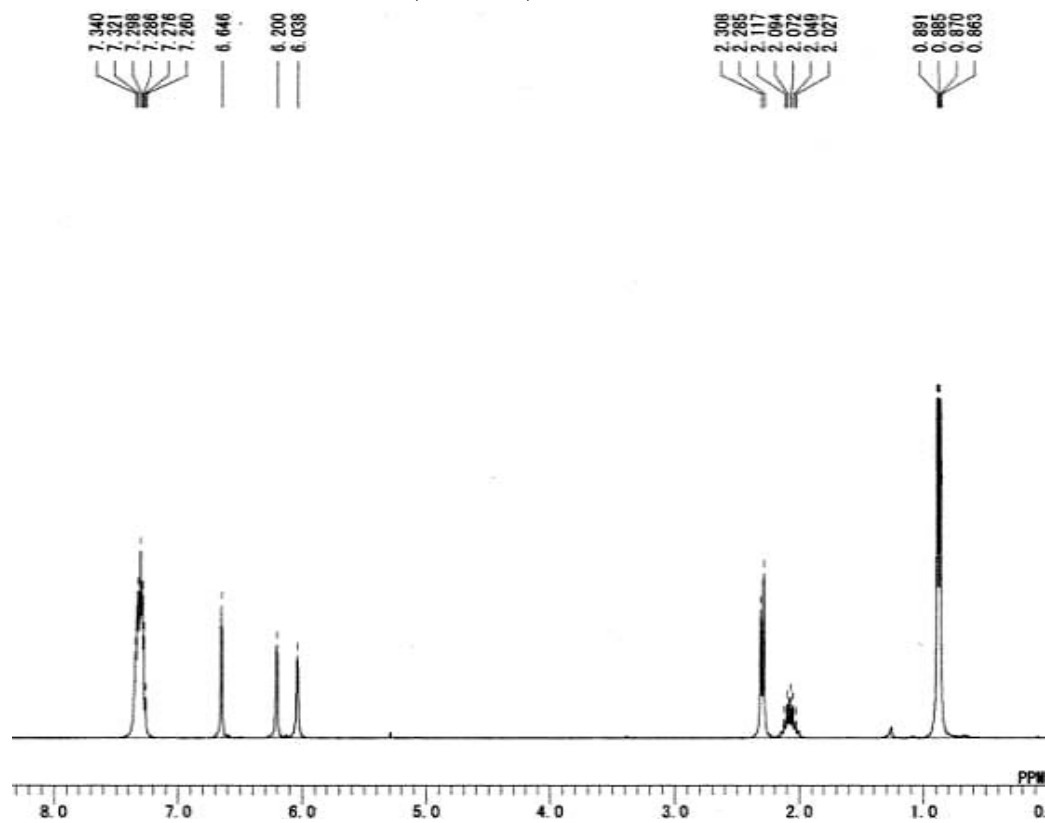


図 1-13: SPF-32629A の絶対立体配置

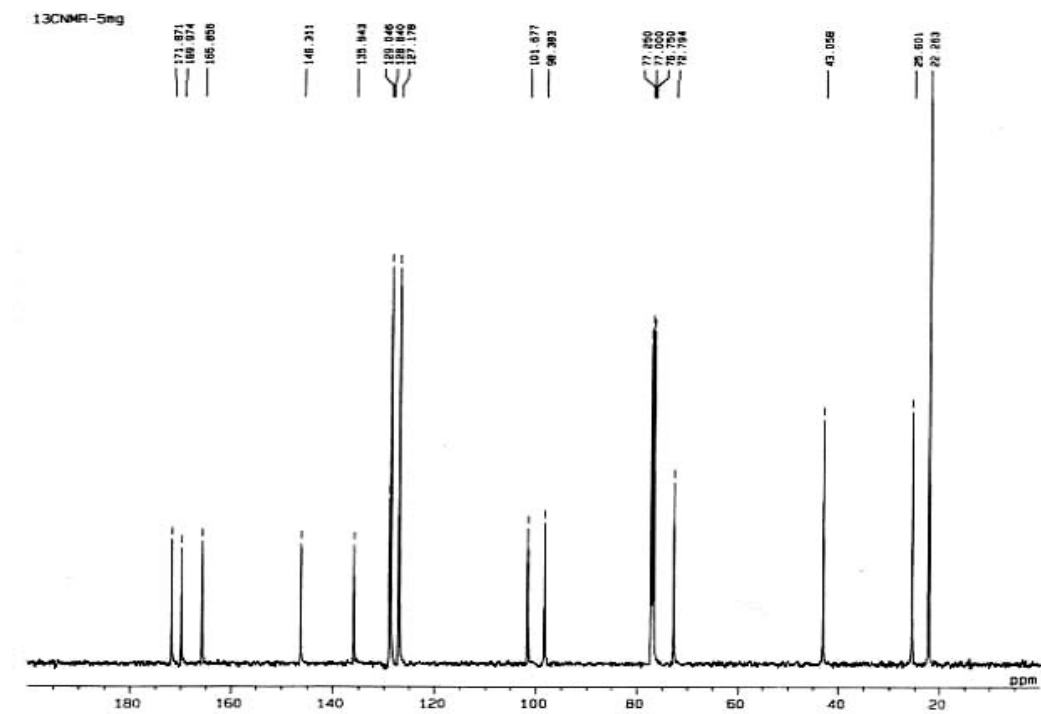
(S)-1 の $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)



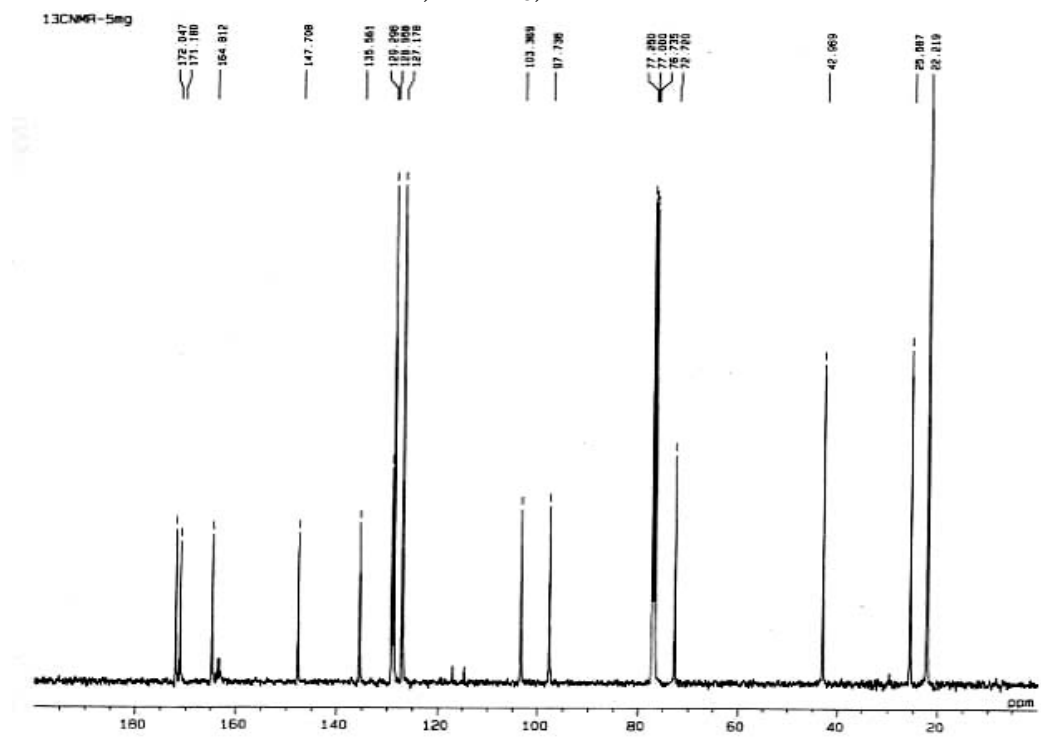
(S)-1 の $^1\text{H-NMR}$ (TFA 添加, CDCl_3 , 300 MHz)



(S)-1 の ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz)



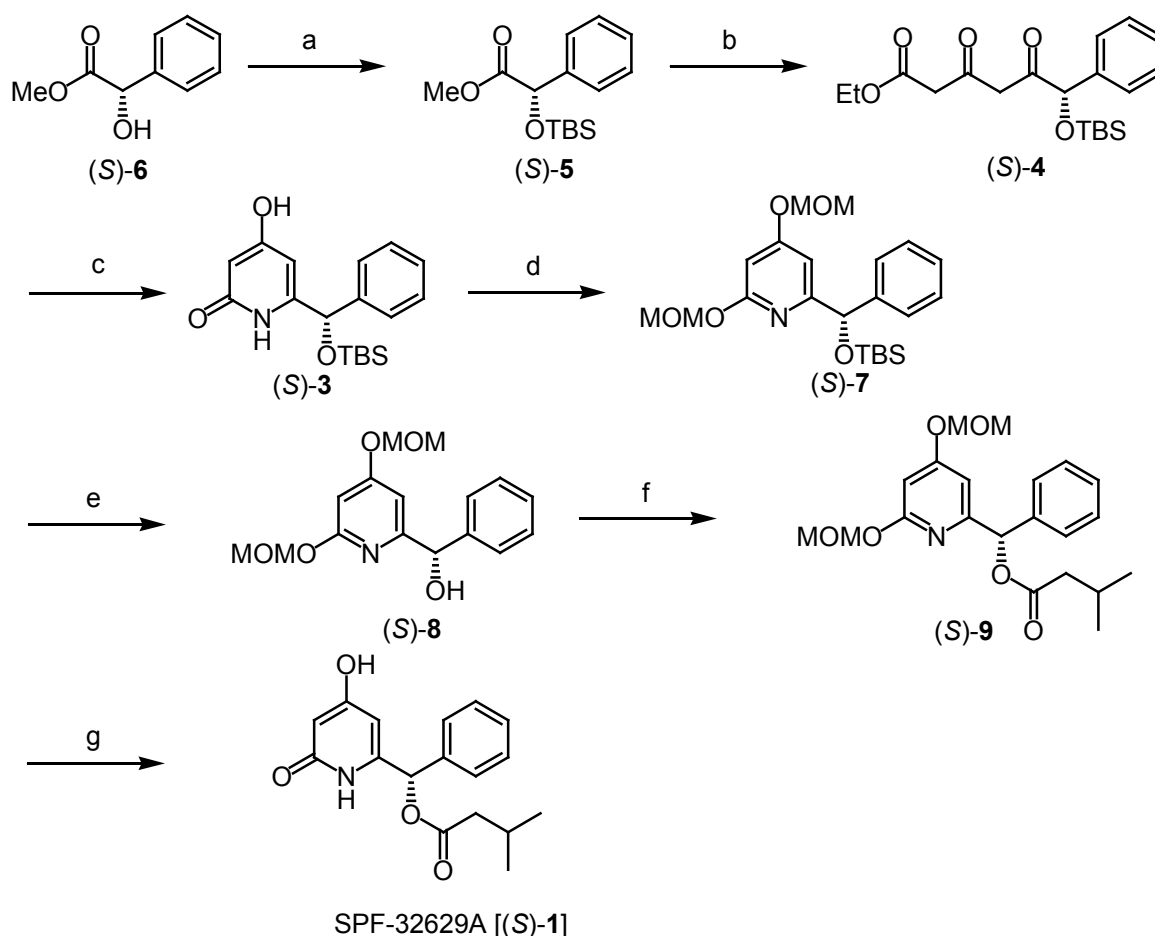
(S)-1 の ^{13}C -NMR (TFA 添加, CDCl_3 , 125 MHz)



第一章 まとめ

第一章では、ヒトキマーゼ阻害活性物質 SPF-32629A の絶対立体配置決定を目的に全合成研究を行なった。

光学活性原料のマンデル酸メチルより出発し、3,5-ジケトエステルのアンモノリシスにより4-ヒドロキシピリドン環へと変換する反応を鍵反応として7工程、総収率ラセミ体 19%、光学活性体 15%で SPF-32629A を合成することに成功した。また、その結果、比旋光度の比較により天然物の絶対立体配置を *S* 配置であると決定できた。



a) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 95%; b) ethyl acetoacetate, NaH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 54%;
c) NH₃, MeOH, 2days, 46%; d) MOMCl, Et₃N, THF, 91%; e) TBAF, THF, 97%; f) isovaleric acid, EDC·HCl, DMAP, THF, 83%; g) 3 M aq. HCl, THF, 81%.

本合成経路はこれまでの合成例と比較して短工程かつ高収率であり、効率的な合成経路であると言える。また、アンモニアの代わりに種々の1級アミンを用いれば窒素上に置換基を選択的に導入できる可能性もあり、エステル部分の変換とともに様々な誘導体合成に応用できる利便性の高い合成法であると考えている。

第二章 Militarinone A の合成研究

2-1. 序

天然から産出されるピリドン類のなかで、3位と5位にアリール基やアルキル基などの置換基を有する4-ヒドロキシピリドン化合物は多くの割合を占め、それぞれ多様な活性を示すことが知られている。例えば apiosporamide は抗菌活性、抗カビ活性を有し⁷⁾、TMC-69 はタンパク質ホスファターゼ Cdc25 を阻害する活性を有する⁸⁾ (図 2-1)。

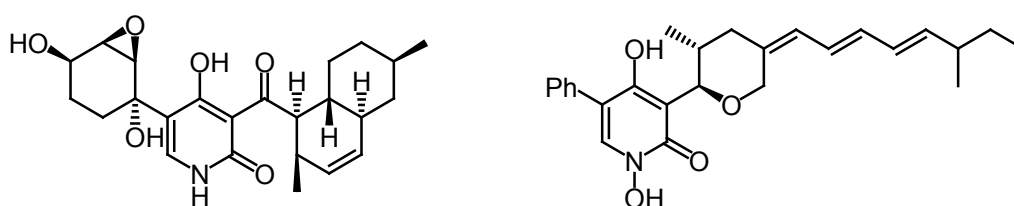


図 2-1: apiosporamide (左) と TMC-69 (右)

こうした 3,5-二置換-4-ヒドロキシピリドンの一つである militarinone A (**10**) は、2001 年、Hamburger らによって中国安徽省の土壌より発見された *Paecilomyces militaris* 株から単離された化合物であり、神経発育作用というこれまでのピリドン類では知られていなかった活性を示す⁹⁾ (図 2-2)。このような活性は脳を含む神経細胞の再生や衰え防止につながるのではないかと考えられており、アルツハイマー型認知症のような社会の関心の高い神経疾患の治療薬ないし予防薬として期待されている。Hamburger らは、**10** が一般に知られている神経成長因子 (NGF) を仲介とする経路だけでなく、他の経路でも分裂促進因子活性化タンパク質 (MAP) キナーゼやタンパク質キナーゼ B を活性化し、神経の発育を促している可能性を報告している¹⁰⁾。

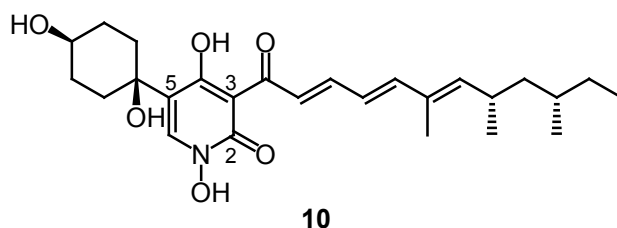


図 2-2: militarinone A (**10**)

Hamburger らは **10** の類縁体として、militarinone B (**11**)、militarinone C (**12**)、militarinone D (**13**)¹¹⁾ および *N*-deoxymilitarinone A (**14**) を単離している¹²⁾ (図 2-3~5)。このうち、**14** は **10** に劣るものの神経発育作用を示し、その他に **11** と **13** に関しては細胞毒性がみられたと報告している。

Militarinone A (10) の構造的な特徴として、まずピリドン環の窒素上に水酸基が置換している点が挙げられる。さらに、5位にはシクロヘキシル基が置換しており、環上の二つの水酸基が *cis* の位置関係にある。また、3位には共役トリエンを含むアシル基が置換し、その末端に2つの不斉メチル基を有している。同様のジメチル構造を有するピリドン類の一つである sambutoxin (図 2-6) は二つのメチル基が *anti* の位置関係にあり、その絶対立体配置は *S, R* 配置であることが合成により確認されている¹⁴⁾。この他にも、同様の構造を有する化合物どうしの比較から、*syn* 体は ¹³C-NMR スペクトルでメチル基どうしの化学シフト差が 2 ppm 以上あり、*anti* 体は 1 ppm 程度であることがわかっている^{15, 16, 17)}。10、13、14 では ¹³C-NMR スペクトルで二つのメチル基の化学シフト差が 2.1 ppm であることから、メチル基どうしは *syn* の位置関係にあると推定される (表 2-1)。しかし、絶対立体配置に関しては明らかになっていなかった。

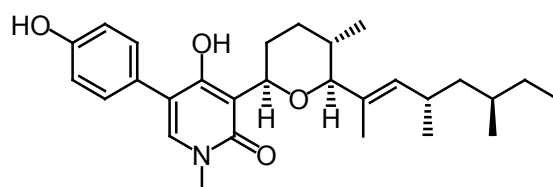
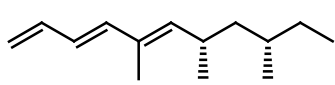
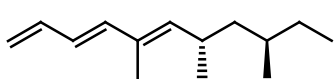


図 2-6: sambutoxin

表 2-1: 不斉メチル基の ¹³C-NMR 化学シフト値

	δ (ppm)	$\Delta \delta$ (ppm)
militarinone A (10)	21.6 19.5	2.1
sambutoxin ¹⁴⁾	20.6 19.5	1.1
 ¹⁵⁾	21.6 19.1	2.5
 ¹⁵⁾	20.8 19.5	1.3

筆者は militarinone A (10) の活性と構造に興味を持ち、その絶対立体配置を決定することを目的に合成研究に着手した。また、他の類縁体についても、共通の中間体から合成できないか検討することとした。

2-2. 3,5-二置換-4-ヒドロキシピリドン類の合成例

活性の幅広さと構造的な特徴から、3,5-二置換-4-ヒドロキシピリドン類はこれまでも合成研究の標的となってきた。ここでは過去の合成例のうち、milirarinone A (10) と同様に窒素上に水酸基を有する化合物と、5位にアルキル基を有する化合物の合成について紹介する。

Beauveria tenella 株から単離された tenellin は、生理活性は報告されていないものの、この化合物群のなかではとくに古くから合成研究の行なわれている化合物である。2つのグループがラセミ体の合成を1980年代に報告している。

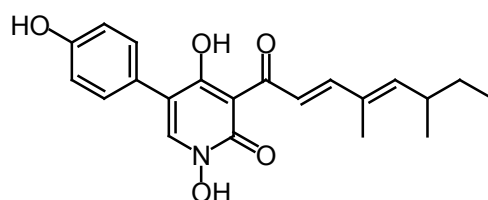


図 2-7: tenellin

まず1982年の Williams らの合成¹⁸⁾では、窒素上の水酸基は、N-O結合を有しているベンジルオキシアミンを窒素源として用いることで、合成の初期に導入した。その後、 β -ケトアミドと、カルボン酸から系中で発生させたイミダゾリドとの分子内縮合を行なってジヒドロピリドン環を形成した後、脱水素化によりピリドン環を構築した。さらに保護基の変換を行なった後に、アルドール縮合で側鎖を延長し、tenellin骨格の構築に成功している。

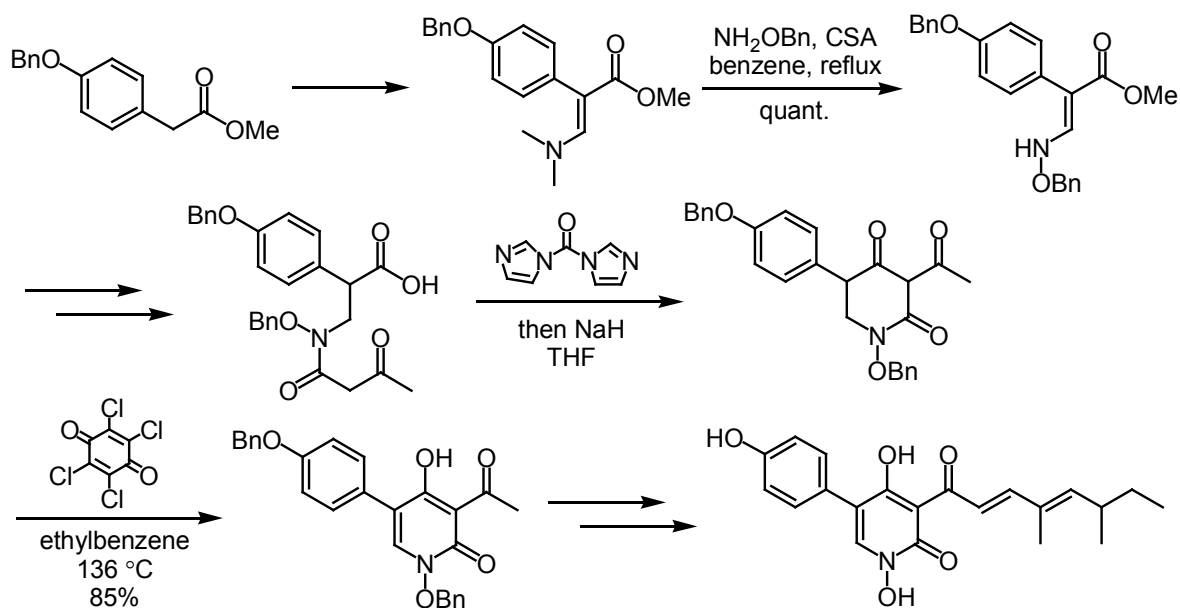


図 2-8: Williams らの tenellin 合成

一方、1989年に Rigby らは、ビニルイソシアナートと β -ケトエステルとを縮合させた後、加熱することにより環化を行ない、収束的な tenellin の炭素骨格の構築に成功した¹⁹⁾。さらに、全ての水酸基を一旦 TMS 化した後に Vedejs 試薬 ($\text{MoO}_5 \cdot \text{py} \cdot \text{HMPA}$)^{20, 21)}で処理することで、窒素上の水酸基を酸化的に導入することができた。この方法は、後の *N*-ヒドロキシピリドン類の全合成研究でも数例の応用が報告されている^{22, 23)}。

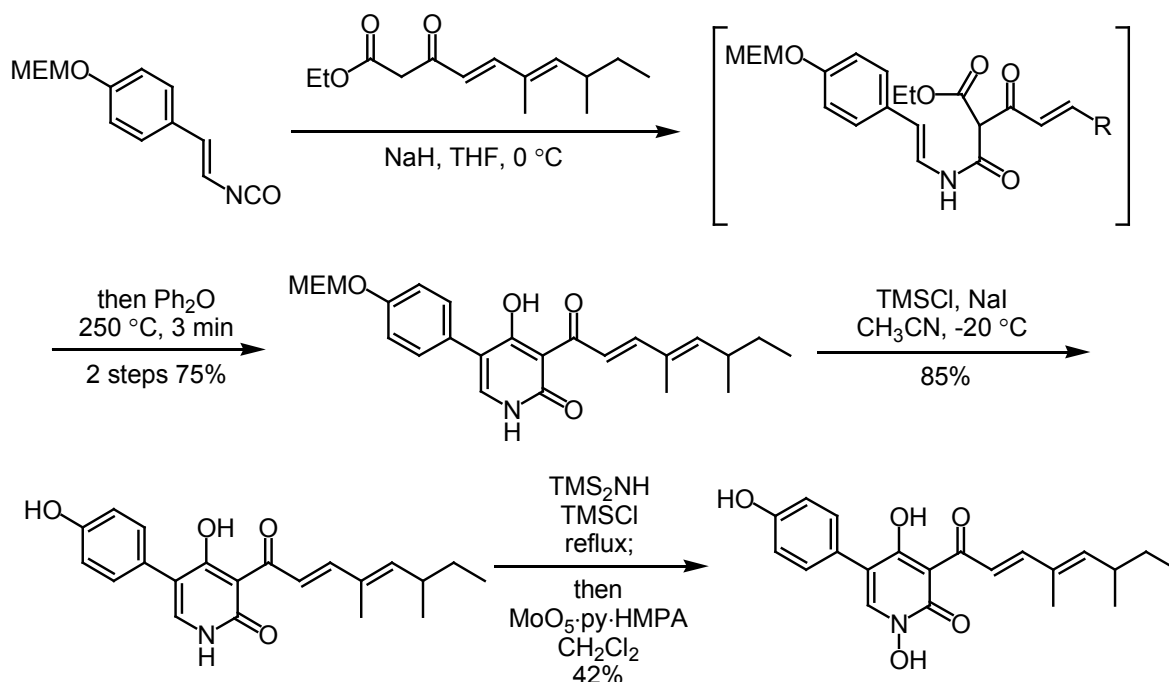


図 2-9: Rigby らの tenellin 合成

TMC-69 は *Chrysosporium* sp. TC1068 から単離された化合物であり、タンパク質ホスファターゼ Cdc25 を阻害する活性を有するが、それ自身は非常に不安定な化合物であった⁸⁾。しかし、これに水素添加した TMC-69-6H が安定性、活性ともに向上した化合物であると報告されているため、合成研究ではこちらが標的とされている^{23, 24)}。

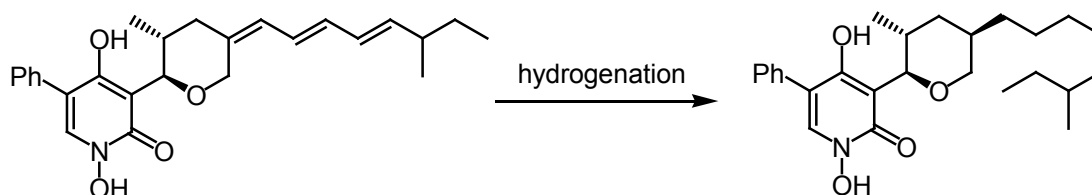


図 2-10: TMC-69 (左) とその誘導体 TMC-69-6H (右)

TMC-69-6H の合成例として、Sugawara らの例を示す²⁰⁾(図 2-11)。5-フェニル-4-ヒドロキシピリドンの合成は既知反応であり、フェニルアセトニトリルと塩化マロニルから 2 工程で得られる²²⁾。彼らは窒素上の水酸基導入を 3 位の置換基を導入する前に行なうこととしたが、2-ピリドンは窒素酸化を受けにくいために、一旦 2 位と 4 位をクロロ基へと変換した後に、*m*-CPBA で *N*-オキシドとしている。その後、求核置換反応により、クロロ基をメトキシ基へと変換し、さらに保護基を変換することで 1,4-ジヒドロキシピリドン体とした。4-ヒドロキシピリドンの 3 位は 1,3-ジカルボニルの活性メチレンと同様に反応性が高い。そのため、3 位の置換基は 6 員環ラクツールとの Knoevenagel 型の縮合と、つづく分子内 Micheal 付加反応によりテトラヒドロピラン環を構築しつつ導入できた。なお、側鎖のメチル基の立体化学は、ジアステレオマーどうしで各種スペクトルデータに違いがみられなかったため、その絶対立体配置を決定することはできなかつたと報告している。

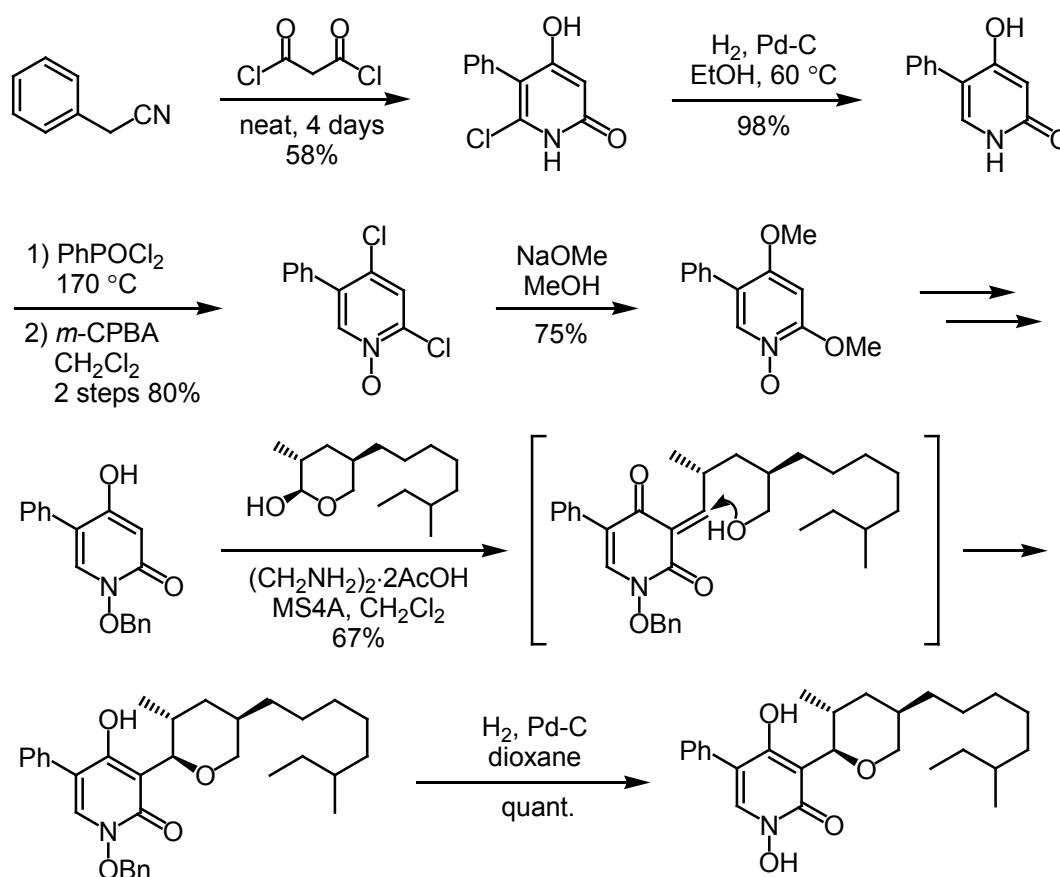


図 2-11: Sugawara らの TMC-69-6H 合成

ここまで示したように 5 位にアリール基が置換したピリドン類の合成例は比較的多いものの、militarinone A (10) のように 5 位にアルキル基を有する化合物の合成例

はいまだに少ない。そのうち、*Apiospora montagnei* Saccardo 株より単離された apiosporamide の Williams らによる合成を紹介する²⁵⁾。

彼らは tenellin の最初の全合成を達成したグループでもあるが、apiosporamide の合成では、tenellin と同様にジヒドロピリドン環を経由する方法を取りつつ、3位の置換基を有するユニットと5位の置換基を有するユニットの縮合により、より収束的な合成としている。彼らの合成目的の一つに絶対立体配置の決定があったが、彼らの合成した最終物が、比旋光度の符号以外すべて同一のスペクトルデータを示したことから、天然物は合成品と鏡像異性体であると結論づけている。

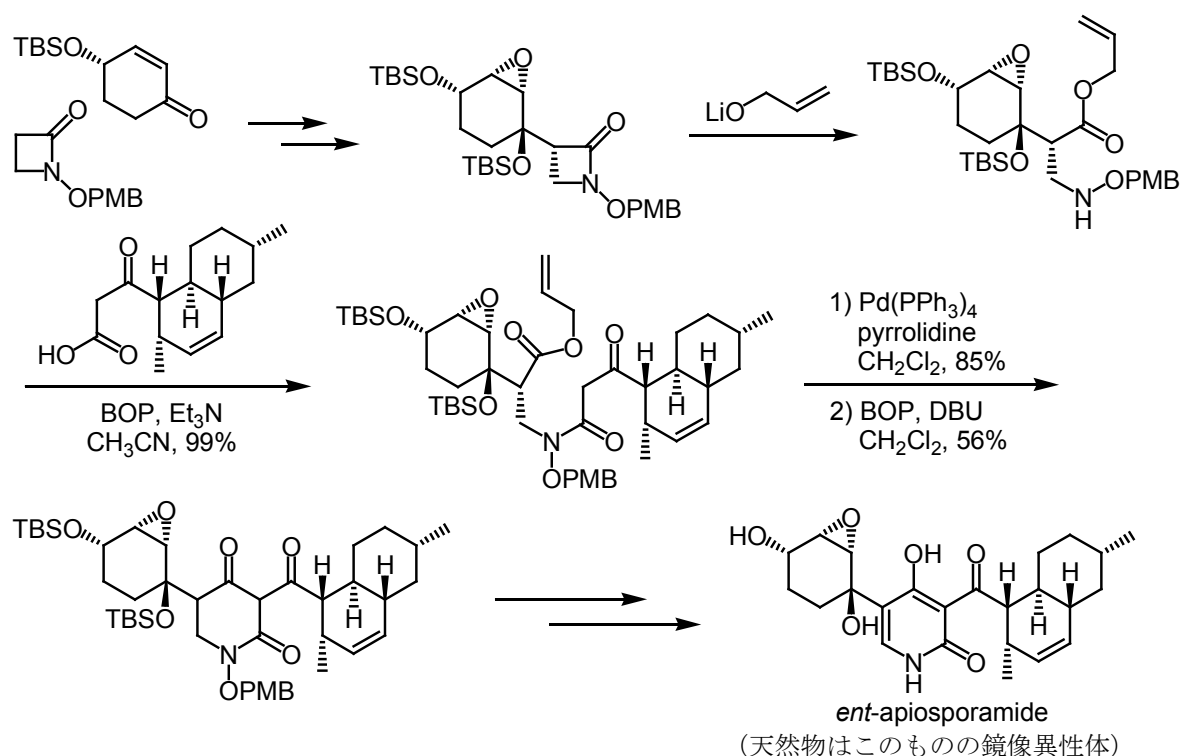


図 2-12: Williams らの *ent*-apiosporamide 合成

2-3. Militarionone A の合成計画

筆者は militarionone A (10) の合成にあたって、ピリドン環の化学的性質を応用して骨格を構築できないかと考えた。それはすなわち、4-ヒドロキシ-2-ピリドン (15) を出発物質として、何らかの方法で 3 位と 5 位の置換基と窒素上の水酸基を導入しようというものである (図 2-13)。導入すべき三つの置換基のうち、窒素上の水酸基は N-O 結合という不安定な結合を介しており、またヒドロキサム酸としての性質を有していることから極性が高く、合成の上で扱いが困難と予想された。そこで、これを合成の最後に導入することとし、先述の合成例でも取り上げた Vedejs 試薬を用いることとした。

窒素上の水酸基を後から導入する場合、前駆体として考えられる 4-ヒドロキシピリドン A は前章でも述べたように 2,4-ジヒドロキシピリジンと互変異性があるので、O-保護ピリジン B から脱保護により導くことが可能である。この B は、2 位と 4 位の水酸基を保護したピリジン体 C に対して、3 位と 5 位の置換基を導入することで得られるので、その導入方法を検討することとした。

芳香環化合物にアルキル基やアシル基を導入する方法としては、以下の三つの方法が一般的である。

1. Friedel-Crafts 反応に代表される求電子置換反応を用いる方法
2. 芳香環を求核性の高い有機金属試薬に変換してハロゲン化アルキルやカルボニル化合物と反応させる方法
3. パラジウムなどの遷移金属を触媒とする交差カップリングを用いる方法

このうち、筆者は 2 の方法に着目し、二つの置換基導入に用いることとした。すなわち、5 位の 1-ヒドロキシシクロヘキシル基はシクロヘキサノン D に対し、ピリジン C から調製される有機金属試薬を攻撃させることで導入し、3 位のアシル基も同様にカルボニル化合物 E との反応で導入することとした。

問題はピリジン環をどのようにして有機金属試薬に変換するかであるが、2 位と 4 位に電子供与性の水酸基あるいはそのアルキル保護体があることを活用し、オルトリチオ化による直接的な変換ができないかと考えた²⁶⁾。または、一旦ハロゲン化した後に、ハロゲン-金属交換反応により有機金属試薬に変換することも可能であると考えた。

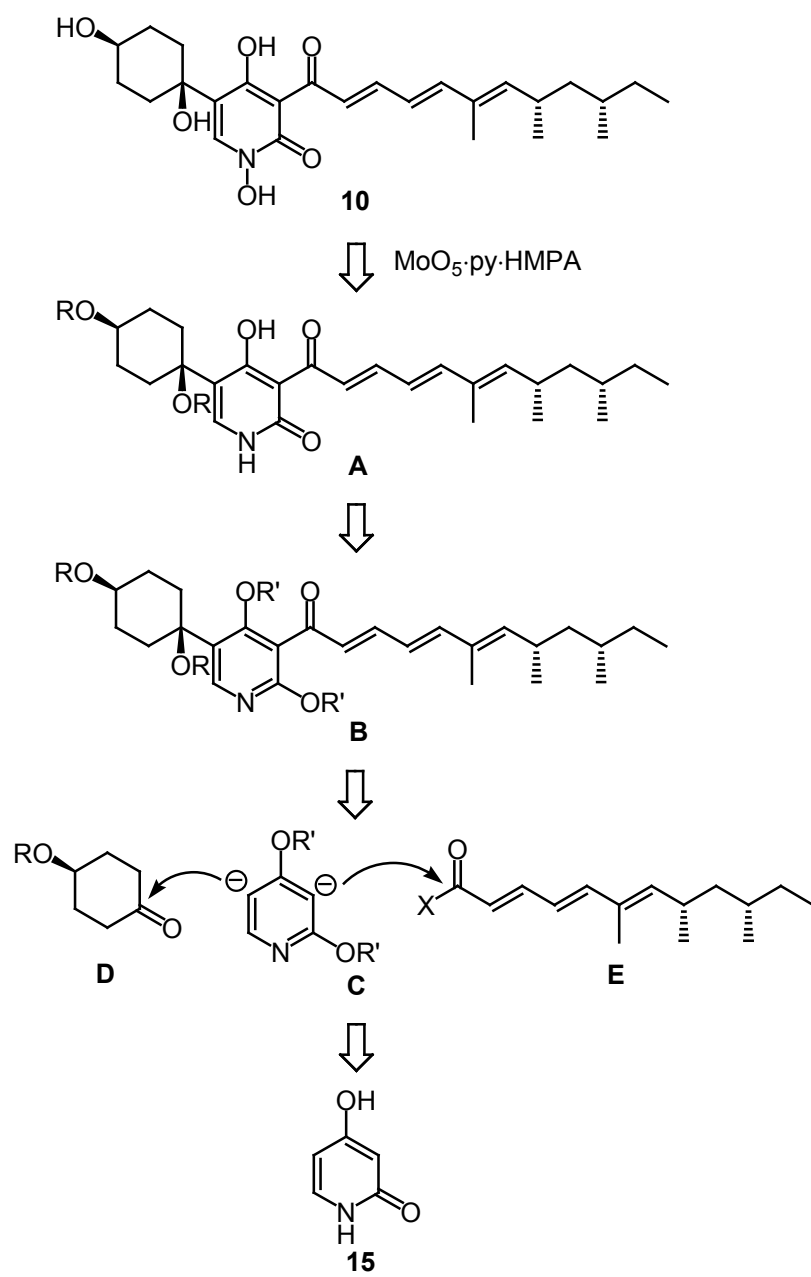


図 2-13: militarinone A の合成計画

2-4. Militarinone A の合成研究

2-4-1. オルトリチオ化での置換基導入の検討

Militarinone A (**10**) の炭素骨格の合成にあたって、まず 3 位と 5 位をともにオルトリチオ化反応で活性化できるかを検討した。オルトリチオ化は芳香環化合物に対して BuLi のようなアルキルリチウムを作用させ、電子供与基のオルト位の水素を引き抜き、直接的に有機リチウム試薬に変換する方法である²⁶⁾。電子供与基としてはメトキシ基などのアルコキシ基がオルトリチオ化に適した置換基として知られているが、とくに MOM オキシ基の場合、MOM 基中の酸素原子が図 2-14 のような形でリチウムに配位して安定化に寄与するため、そのオルト位を活性化させやすいと報告されている²⁷⁾。

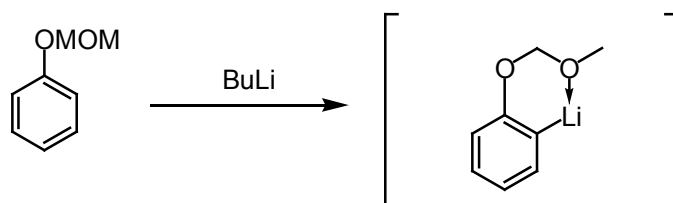


図 2-14

そこで、まず市販の 4-ヒドロキシ-2-ピリドン (**15**) を MOM 基で保護することとした。しかし、ここで保護基の位置選択性が問題になった。前章で SPF-32629A (**1**) の合成に用いていたトリエチルアミンを塩基とする条件は、**15** に対しては *N*-選択性が高く、変換率は 98% と高いものの 5.5 対 1 の比で *N*-保護体 **16** が多く得られ、望む *O*-保護体 **17** は満足しがたい収率でしか得られなかった。そこで条件を検討した結果、DMF 中、水素化ナトリウムを塩基として用いることにより **17** の収率を 56% と中程度まで向上させることができた。なお、この条件では MOMCl を加える際に発熱があり、温度が上がると **16** が優先して得られるため、収率を保つには氷冷下、MOMCl をゆっくり滴下する必要がある。 **16** と **17** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離可能であり、こうして得られた **17** を用いてオルトリチオ化を検討することとした。

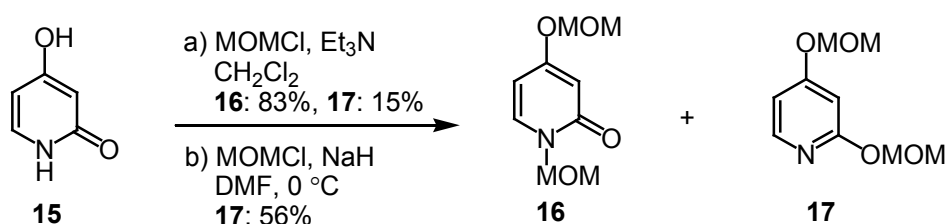


図 2-15: 4-ヒドロキシ-2-ピリドンの MOM 化

2,4-ビス(MOM オキシ)ピリジン (**17**) のオルトリチオ化は、二つの MOM オキシ基により活性化されている 3 位で優先的に起きると予想される。そこで、まず 3 位に置換基を導入し、続いてもう一度オルトリチオ化を行なうことにより、今度は 4-MOM オキシ基のもう一方のオルト位である 5 位を活性化できると考えた。実際に THF 中、*t*-BuLi で **17** を処理し、アルデヒドとの反応を試みたところ、予想通り 3 位に置換基が導入された **18** が 40%前後で得られた。なお、このとき、塩基が 1 当量では活性化せず 2 当量必要であった。こうして 3 位置換体を得られたので、生じた水酸基を保護してから再び *t*-BuLi で処理し、シクロヘキサノンとの反応を試みた。しかし、5 位での反応は塩基を過剰に加えても進行しなかった。このことから、5 位のリチオ化が起きていないと判断し、5 位のオルトリチオ化での活性化は諦め、一旦ハロゲン化した後にハロゲン-金属交換反応で有機金属試薬に変換することとした。

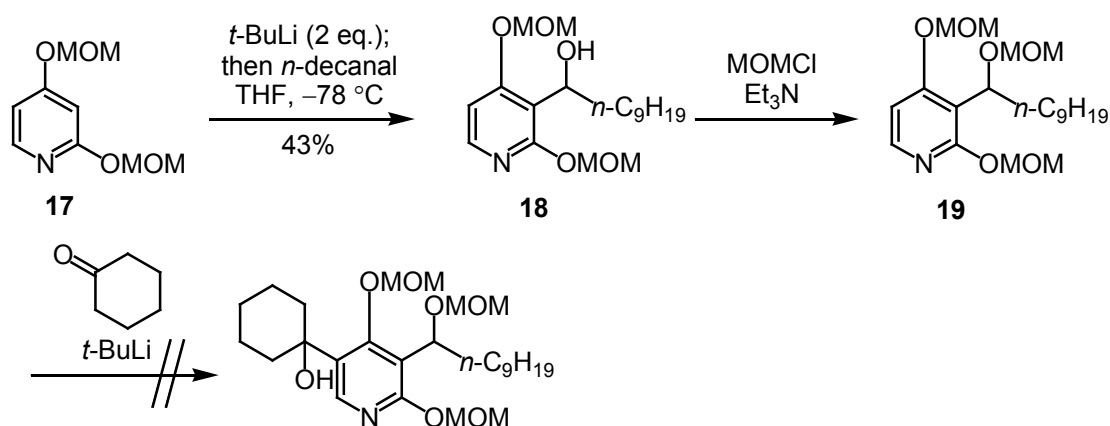


図 2-16: 3 位と 5 位でのオルトリチオ化の検討

2-4-2. 5-シクロヘキシルピリジン体の合成

アプローチの変更に伴い、置換基導入の順序についても見直すこととした。3 位の置換基と 5 位の置換基では、3 位の置換基のほうが合成する工程が長く、また不安定な共役トリエン構造を有することから、こちらを合成の後半に導入したほうが効率的である。前節の結果のとおり、オルトリチオ化では 3 位が優先的に活性化される。しかし、ハロゲン-金属交換反応は非常に素早い反応であるため、5 位のみをハロゲン化すれば、5 位を優先的にメタル化できるのではないかと考えた (図 2-17)。

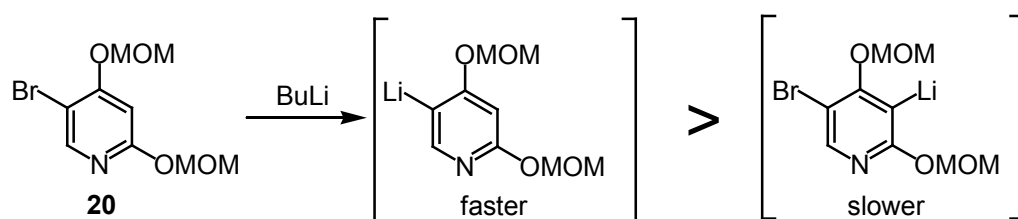


図 2-17

通常、ピリジン環はベンゼン環と比べて求電子置換反応を起こしにくいですが、水酸基やアルコキシ基のような強力な電子供与基が置換している場合、比較的温和な条件下でも求電子置換反応を行なうことができる。また、その場合、一般的な芳香環と同様に電子供与基のオルト位またはパラ位で反応が起こりやすい。今回のように 2 位と 4 位に電子供与基を有する場合、3 位は両側からみてオルト位に、5 位はオルトとパラの位置に当たるため、電子密度の面ではどちらも同程度に求電子置換反応を受けやすいと考えられる。しかし、ブロモ基のようにかさ高い置換基を導入する場合、周囲の立体的な影響を大きく受けるため、2 つの置換基にはさまれて立体的に混んでいる 3 位よりも、より空いた環境にある 5 位でブロモ化が起こると予想した。

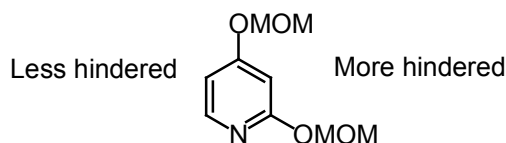


図 2-18

しかし、実際に NBS を用いてピリジン **17** のブロモ化²⁸⁾を試みたところ、望む生成物は得られず、原料の分解のみが観察された。この結果から、系中で発生する酸によって MOM 基の脱離や窒素への転位が起こっているのではないかと考え、それを抑えるために塩基を加えてみることにした。しかし、ピリジンを加えた際に分解物の他 20%弱の収率で 5-ブロモ体 **20** が得られたのみで、DBU やトリエチルアミン存在下では反応が起こらず原料を回収する結果であった。そこで、保護基を MOM 基以外の安定なアルコキシ基にかえてブロモ化を行なうこととした。

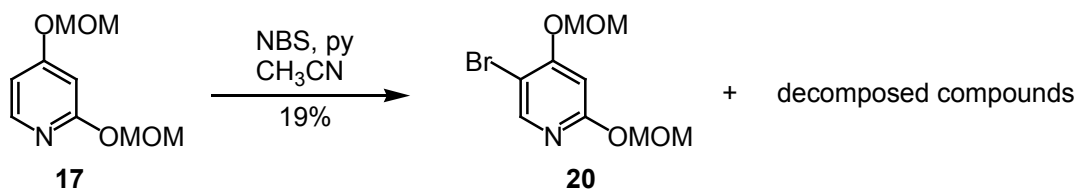


図 2-19

保護基を変更するにともなって、高価である **15** からではなく、他の出発物質から合成できないかを検討した。4-ベンジルオキシ-2-ピリドン (**23**) は、4-ニトロピリジン *N*-オキシド (**21**) から既知の方法で合成できる化合物である^{29, 30}(図 2-20)。ベンジル基は酸性に比較的安定であり、かつアルキル基のなかでは比較的温和な条件で除去できる保護基であるので、これを出発原料に 2,4-ビス(ベンジルオキシ)ピリジン (**24**) を合成することとした。

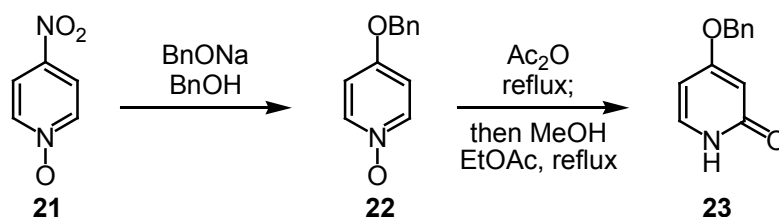


図 2-20: 4-ベンジルオキシ-2-ピリドン **23** の合成

ピリドン **23** の 2 位のベンジル化は、DMF 中水素化ナトリウムを塩基として反応を行なうと、MOM 基の場合とは異なり *N*-選択的にベンジル化が進み、ピリジン体 **24** は得られなかった。そこで、2-ピリドンの *O*-選択的なアルキル化が進むと報告されている非極性溶媒中、銀塩を用いる方法⁶⁾を用いたところ、完全な *O*-選択性で反応は進行し、望みの **24** を単一生成物として得ることができた。

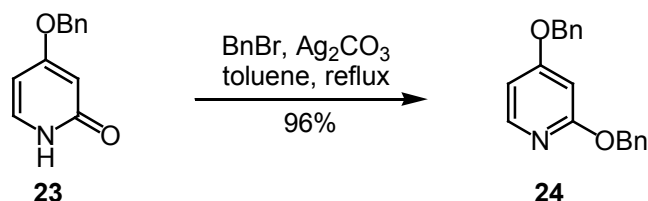


図 2-21

こうして得られた **24** をアセトニトリル中 NBS で処理すると、今度は原料の分解は起こらずに、予想通り 5-ブロモ体 **25** が主生成物として 66%の収率で得られた。3-ブロモ体 **26** も 20%程度得られてくるが、**25** のみが結晶性のため、この 2 つは再結晶で容易に分離することができた。このブロモ化反応は室温ではゆるやかで、原料の消失まで 2 日を要するが、反応液を加熱還流すると 1 時間程度で完了し、**25** と **26** の生成比はほとんど変化しなかった。また、NBS を過剰量加えても 3,5-ジブロモ体はほとんど生成しなかったが、トリフルオロメタンスルホン酸のような強酸を加えるとジブロモ体が生成した³¹⁾。なお、**26** は副生成物とはいえ 20%程度生じることから、これを原料の **24** へと変換することで再利用できないかと考えた。この変換は *t*-BuLi でリチオ化した後、水やアルコールで後処理することでも可能であったが、より簡便な方法を検討したところ、メタノール中、過剰の金属マグネシウムと反応させることによ

りブロモ基のみが除去され、90%の収率で **24** へと変換することができた。

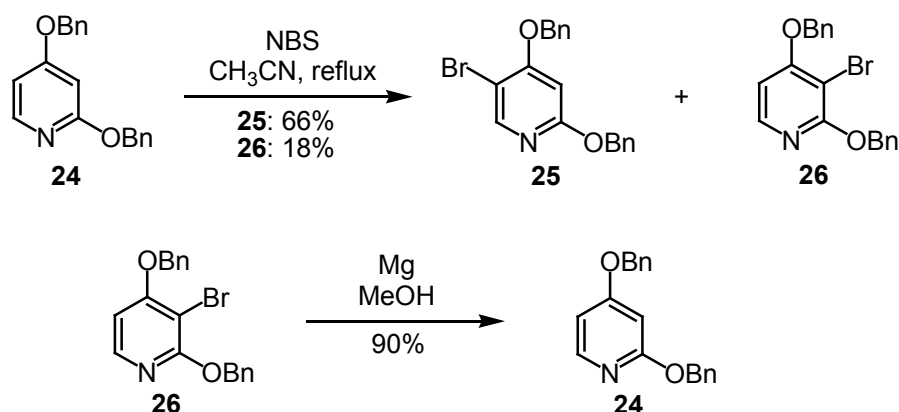
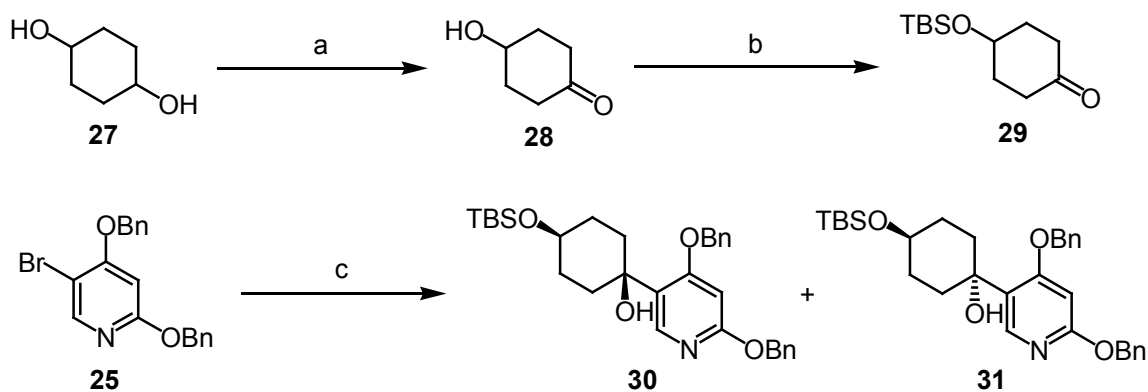


図 2-22: **24** のブロモ化

望む 5-ブロモピリジン **25** が得られたので、ハロゲン-金属交換反応によるリチオ化と、続くケトン **29** との反応を試みた (図 2-23)。このケトン **29** は 1,4-シクロヘキサンジオール (**27**) より 2 工程で合成した³²⁾。**25** を THF 中 2 当量の *t*-BuLi で処理してリチオ化し、これに **29** を滴下していった結果、原料は消失し、5-シクロヘキシルピリジンの二つの立体異性体である **30** と **31** が約 3.5 対 1 の比で得られ、他に 5-還元体 **24** が得られた。このように、5 位でのリチオ化を 3 位より優先して行なうことができた。



a) Jones reagent, acetone, 44%; b) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 98%; c) *t*-BuLi (2 eq.), then **29**, THF, -78 °C, **30**: 46%, **31**: 13%, **24**: <30%.

図 2-23: **30** の合成

二つの異性体の立体化学は、¹H-NMR の比較で決定した。注目したのは TBS オキシ基の付け根の炭素に置換したプロトンである。このプロトンは主生成物では 3.57 ppm にトリプルトリプレットとして存在し、結合定数は 4.5 Hz と 9.6 Hz であった。この 9.6 Hz という値は、Karplus の式で考えて H-C-C-H 間の二面角が約 180° のと

きの大きさであり、よって、このプロトンは隣接するプロトンとアキシアル-アキシアルの位置関係にあると考えられる。これは、望む立体異性体が最も安定なイス型配座をとったときに、TBS オキシ基がエクソトリアル位に位置することと適合する (図 2-24)。一方、副生成物でのピークは 4.00 ppm に現れ、結合定数は解読できなかったが、ピーク幅は小さく、主生成物ほどの大きな結合定数を持っていないと考えられた。このことから、主生成物が望みの立体化学を有する化合物 **30** であると判断した。

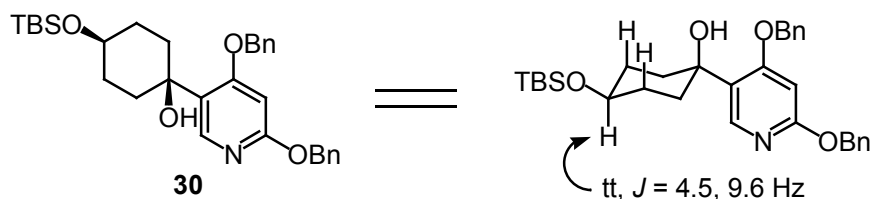


図 2-24: **30** の安定立体配座

この立体選択性は、**29** が最も安定な立体配座をとったときに、ケトンに対して求核攻撃するピリジンの有機金属試薬がかさ高く、エクソトリアル方向から近づきやすいため生じたと考えている (図 2-25)。

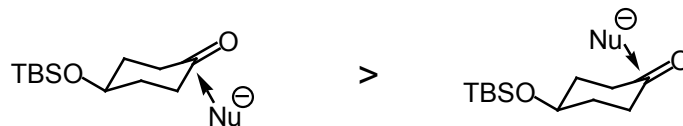


図 2-25

この反応の収率を上げるために条件を検討したところ、以下の結果が得られた。

1. 溶媒は THF のとき、最も収率がよく、ジエチルエーテルなど他の溶媒を用いると脱ベンジル体などの分解物もあらわれる。
2. ケトン **29** を溶媒で希釈せずにそのまま加えると収率が下がり、希釈条件でも滴下の速度が遅いと収率が下がる。
3. ブロモピリジン **25** とケトン **29** をあらかじめ溶解した溶液に *t*BuLi を加えると、還元体 **24** のみを得られ、**30** と **31** は全く生成しない。

その他、*t*BuLi を滴下して 5 分後に重水を加え、回収された **24** のうち 5 位が重水素に置換された割合を ¹H-NMR の積分比から測定したところ、89%の回収率でそのうち 70%程度が重水素化しているという結果が得られた。このことから、ハロゲン-

金属交換反応で生じる有機リチウム試薬は比較的不安定で、時間の経過とともに溶媒などから水素を奪ってしまうために **24** の生成が多いと推察された。また、有機リチウム試薬は求核性ととも塩基性も強いため、ケトン **29** の α 位から水素を奪う反応も競合していると考えられた。そこで、塩基性を抑えるために塩化セリウムを加えて系中で有機セリウム試薬に変換する方法も試みたが、収率に大きな変化は見られなかった。

2-4-3. 3 位置換基の導入の検討

中程度の収率ながら 5-シクロヘキシルピリジン体が合成できたので、続いて 3 位の置換基の導入を検討した。新たに生じた 3 級水酸基は立体的に混んだ位置にあり、MOM 基などで保護することができなかった。そこで、ここでは遊離のまま次の反応に進むこととした。まず、3 位の置換基導入をオルトリチオ化で試みたが、**30** に対して過剰の *t*-BuLi を用いても 3 位を活性化させることができなかった。そこで、**30** の 3 位をブロモ化しようと試みたが、アセトニトリル中 NBS で処理すると、**30** からシクロヘキサノン **29** が脱離し再生するという現象が見られ、望みの生成物は得られなかった。また、3-ブロモピリジン **26** を用いて、ハロゲン金属交換反応とアルデヒドとの反応を検討したところ、脱ハロゲン化は完全に進行するものの、3-置換体は 20% 弱しか得られないという結果を得た。このことから、2,4-ビス(ベンジルオキシ)ピリジンでは 3 位のリチウム試薬が不安定であるか、二つのベンジルオキシ基の立体的な障害のために反応性が低いのであろうと考えられた。

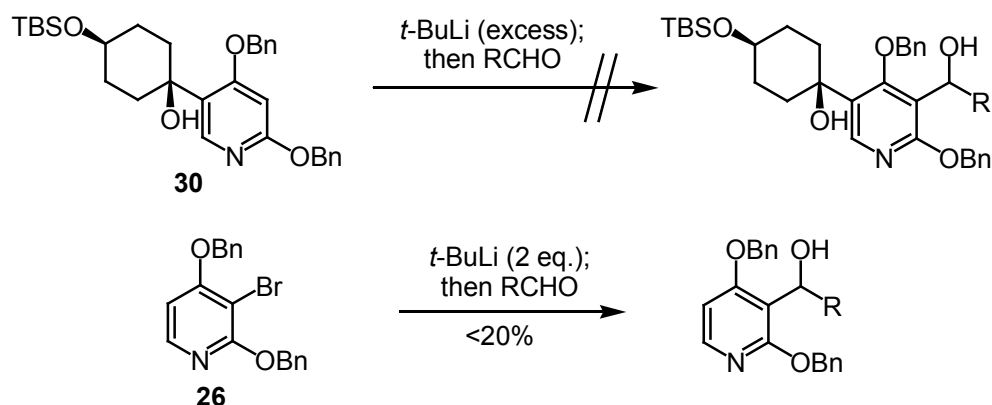


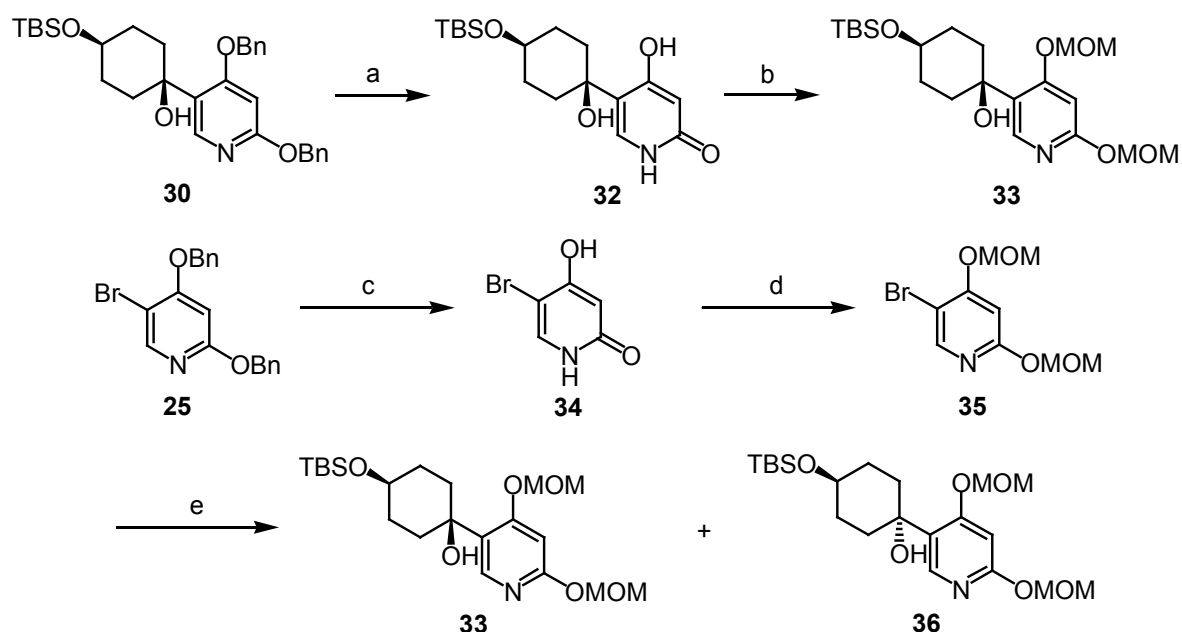
図 2-26

そこで、保護基をベンジル基からオルトリチオ化に適した MOM 基へと変換することとした。保護基を変換する段階として、すでに合成できたシクロヘキシルピリジン **30** の段階で MOM 基に変換する経路と、シクロヘキサノン **29** との反応前に 5-プロモ

体 **25** を MOM 保護体に変換する経路の二通りを検討した。

30 から MOM 保護体 **33** への変換は、パラジウム触媒を用いたベンジル基の除去と、MOMCl、水素化ナトリウムによる MOM 化という 2 工程で行なうことができた (図 2-27)。しかし、脱ベンジル化の際には脱 TBS 化が副反応として起こり、MOM 化の際には *N*-MOM 化されたピリドン体の生成が競合するため、この方法では高い収率で得られなかった。

一方、**25** からの変換では、脱ベンジル化はパラジウム触媒を用いた水素添加を行なうとブロモ基の還元も伴うため、三臭化ホウ素をルイス酸として用いる方法で行なった。こうしてほぼ定量的に得られた **34** を MOM 化すると、*N*-MOM 化されたピリドン体も生じるものの、望むピリジン **35** を 2 工程約 50% の収率で得ることができた。続いて **35** をリチオ化し、シクロヘキサノン **29** との反応を行なったところ、収率、選択性ともにベンジル保護体 **25** を用いたときよりも良い結果で 5-シクロヘキシルピリジン **33** が得られた。この理由としては、MOM 基の配位による有機リチウム試薬の安定化が影響していると考えられる。しかし、ベンジル保護体では立体異性体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離できたのに対し、**33** と **36** は分離できなかったため、混合物のまま次の反応に供することとした。



a) H_2 , Pd-C, MeOH; b) MOMCl, NaH, DMF, 2 steps 34%.
 c) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; d) MOMCl, NaH, THF, DMF, 2 steps 48%; e) *t*-BuLi (2 eq.), then **29**, THF, -78°C , 69% (**33**:**36** = 4:1, inseparable).

図 2-27: **33** の合成

MOM 保護体 **33** の 3 位をオルトリチオ化により活性化できるかを確認するために、重水素化実験を行なった。その結果を表 2-2 に示す。分子内に遊離の水酸基が存在するため、3 位の活性化には理論上 2 当量の塩基が必要であるが、実際には 2 当量では

3位の重水素化は全く進行せず、3当量加えることで重水素置換されたものが得られた。さらに、有機リチウム試薬を調製する際の温度の影響を検討したところ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ では置換があまり進行せず、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 付近で40%程度であり、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温すると置換自体は60%まで上がるものの、回収率が低下するという結果であった。この結果から、有機リチウム試薬の調製は $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行なうのが最も効率的であると結論づけ、以降はこの条件で反応を行なうこととした。なお、この検討は立体異性体 **36** との混合物で行なったが、**36**の割合は反応の過程で減少していった。これは、**33**に比べて**36**のほうがより塩基性や求核性に不安定で、分解しやすいためではないかと考えている。

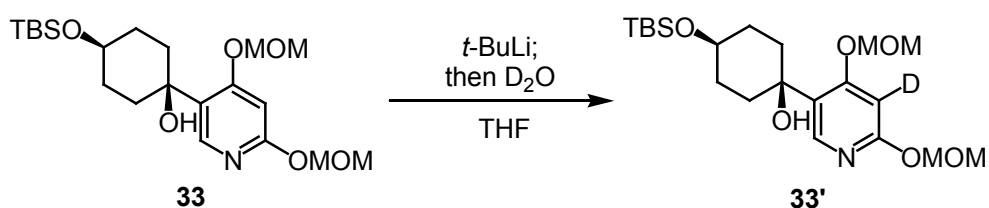


図 2-28

表 2-2: オルトリチオ化の条件と重水素置換率

当量 (eq.)	温度 ($^{\circ}\text{C}$)	回収率 (%)	D: H
2	-50	85	0: 100
3	-50	83	40: 60
3	-78	92	10: 90
3	-30	64	60: 40

こうして調製した有機リチウム試薬に対し、置換基導入のモデル基質としてクロトンアルデヒドを加え、反応を行なった。その結果、3位に置換基が導入されたアルコール **37** を40%弱の収率で得ることができ、その他に原料 **33** が30%回収された (図 2-29)。なお、アルデヒド以外にも、エステルや酸塩化物、Weinreb アミドとの反応も試みたが、これらとの反応は全く進行しなかった。

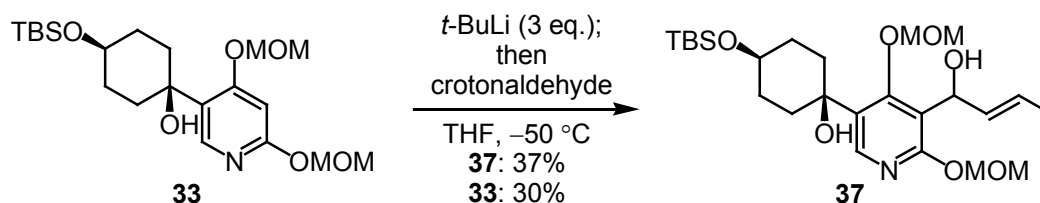


図 2-29

アルコール **37** のケトンへの酸化は、アリル位に存在する水酸基であるので二酸化マンガンで行なえろと考えた。しかし、実際に二酸化マンガンを用いて酸化を行なったところ、ケトン **38** は得られたものの収率が 20%程度と低く、さらに反応に長い時間をかけると、原料も生成物も消失してしまった。この原因として、ピリジン体が二酸化マンガンに吸着されてしまったと考え、他の酸化法を試すことにした。

Dess-Martin 酸化³³⁾や PDC 酸化では、酸化よりも先に MOM 基の脱離が起こり、酸化物は得られなかった。種々の酸化法を検討した結果、TPAP を用いた酸化³⁴⁾を行なったとき保護基が除去されることなく高い収率で目的のケトン **38** を与えた。この結果から、以後、この位置の酸化には TPAP 酸化を採用することとした。

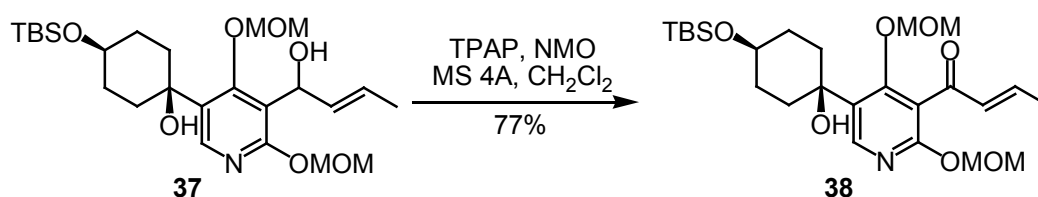


図 2-30: **37** の酸化

しかし、**38** から MOM 基を除去してピリドン体に変換しようと酸処理を行なったところ、4 位の水酸基が側鎖の共役ケトンに対し 1,4-付加した環化体 **39** が生成した。

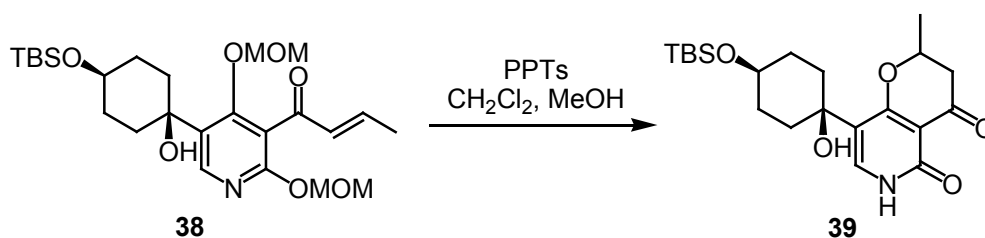
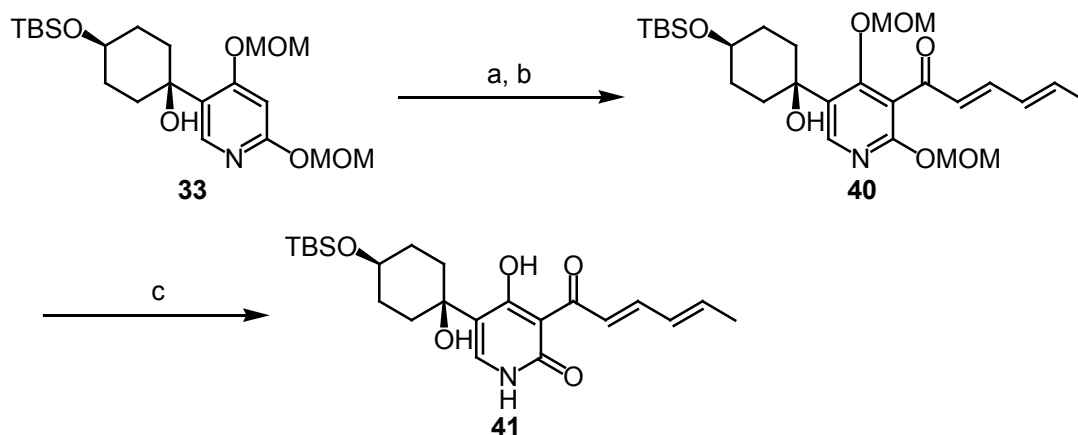


図 2-31

実際の militarinone A (**10**) では、3 位により共役系の長い側鎖が存在する。そこで、共役系がクロトンアルデヒドよりも延長したソルビンアルデヒドをモデルとして用いて、再度検討を行なった。ソルビンアルデヒドと **33** との反応、およびそれに続く酸化反応はクロトンアルデヒドを用いたときよりも若干良い収率で進行した。そして、得られたケトン **40** に対して酸による処理を行なうと、MOM 基が除去されても付加環化を起こすことなく、強い黄色を呈するピリドン **41** へと導くことができた (図 2-32)。このことから、より共役系の延長した実際の側鎖でも、この方法が利用できると考えた。



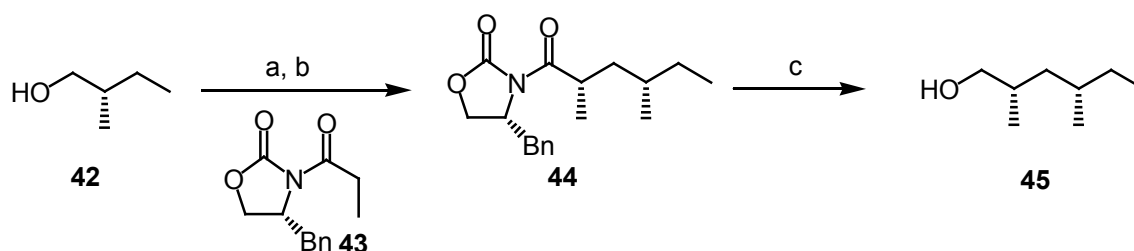
a) *t*-BuLi (3 eq.), then sorbinaldehyde, THF, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) TPAP, NMO, MS4A, CH_2Cl_2 , 2 steps 42%.
 c) PPTs, MeOH, CH_2Cl_2 , 57%.

図 2-32

2-4-4. 3 位置換基ユニットの合成

以上のように 3 位と 5 位の置換基を導入する方法が確立できたので、実際の 3 位の側鎖に相当する部位の合成を行なうこととした。本研究の目的である絶対立体配置の決定のためには、側鎖を光学活性体として合成し、天然物の比旋光度と比較する必要がある。この章の序論でも述べたとおり、**10** の二つのメチル基は *syn* の位置関係にあると推定されている。末端にエチル基とメチル基の分岐を有する化合物にはイソロイシンや活性アミルアルコールがあるが、天然から入手できるこれらの絶対立体配置は *S* 配置である。そこで、**10** も同様の立体化学を有すると仮定し、まずは *S,S* 体の合成を進めることとした。

光学活性アルコール **45** は文献既知の方法¹⁷⁾に従い、図 2-33 のように合成した。市販の活性アミルアルコール (**42**) をトリフラートとした後に、Evans のオキサゾリジノン (**43**) を用いた不斉アルキル化を行なってもう一方のメチル基を構築し、水素化ホウ素リチウムによって還元的に不斉補助基を除去してアルコール **45** とした。



a) Tf_2O , py, CH_2Cl_2 ; b) **43**, LDA, THF; c) LiBH_4 , MeOH, Et_2O , THF.

図 2-33: アルコール **45** の合成

このアルコール **45** を Swern 酸化³⁵⁾によりアルデヒドとした。そのまま反応系中にトルエンと Wittig 試薬 **46** を加えた後に塩化メチレンを除きながら還流し、ワンポットでエステル **47** を得ることができた¹⁴⁾。**47** を DIBAL で還元してアルコールとし、二酸化マンガン酸化によりアルデヒド **49** へと変換した。この **49** と、4-ブロモクロトン酸エチルより調製されるホスホン酸エステル **50**³⁶⁾との Horner-Emmons 反応により共役系の延長したエステル **51** へと導いた。この **51** を再び DIBAL 還元、二酸化マンガン酸化に供することによって目的のアルデヒド **53** を得た。こうして militarinone A (**1**) の 3 位置換基に相当する部位が合成できたので、シクロヘキシルピリジン **33** との反応を行なうこととした。

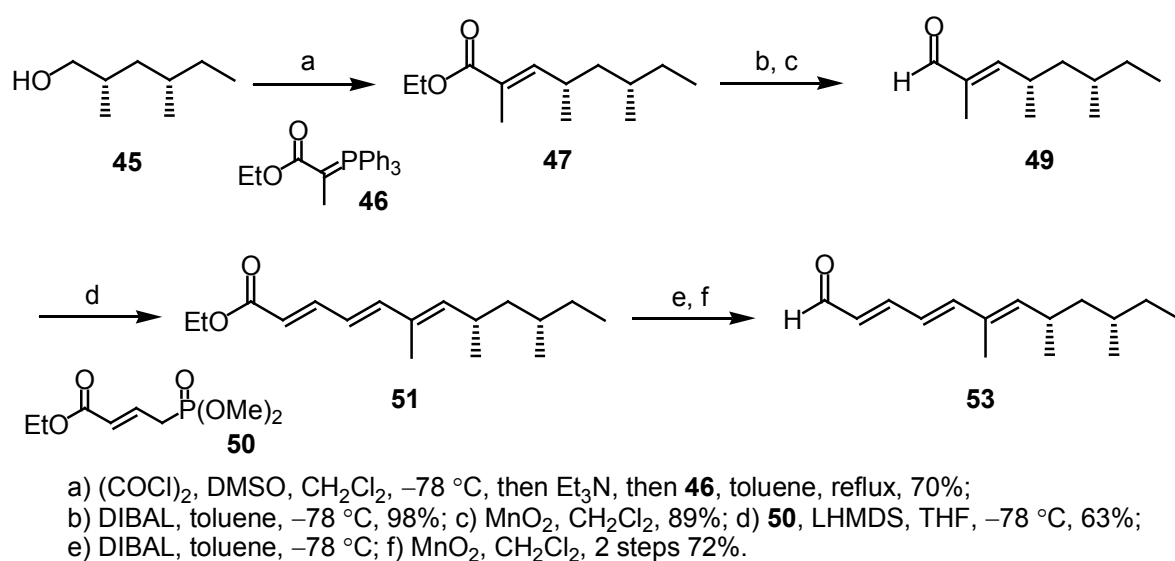


図 2-34: **45** からアルデヒド **53** までの合成

2-4-5. 3 位置換基の導入と *N*-deoxymilitarinone A の合成

側鎖に相当する不飽和アルデヒド **53** とシクロヘキシルピリジン **33** との反応をこれまで検討した方法により試みたところ、3 位置換体は全く得られず、**53** が分解するという結果に終わった (図 2-35)。この原因としては、アルデヒドの共役系が延長したことにより、カルボニルの電子密度が高まって求電子性が下がり求核攻撃を受けづらくなった可能性や、あるいは塩基性条件に不安定になり求核攻撃を受ける前に分解してしまった可能性が考えられた。

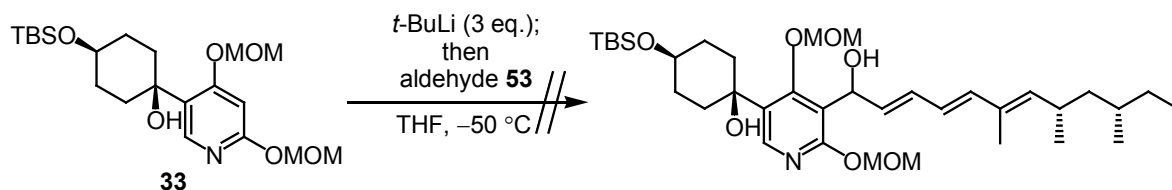


図 2-35

従来の方法では、オルトリチオ化に 3 当量の塩基を用いていた。このうち 1 当量で 3 級水酸基から水素を引き抜き、残りの塩基で 3 位の水素を引き抜いてジアニオンとしている。しかし、重水素による置換率が示すとおり(表 2-2)、実際にジアニオンとなっているのは半分程度であり、系中に加えた塩基量に比べて反応すべき求核試薬の存在量が少ないことに問題があると考えた。オルトリチオ化率が低いのは不安定なジアニオンとなりにくいためと考え、それを解消するためには 3 級水酸基を保護する必要があると考えた(図 2-36)。

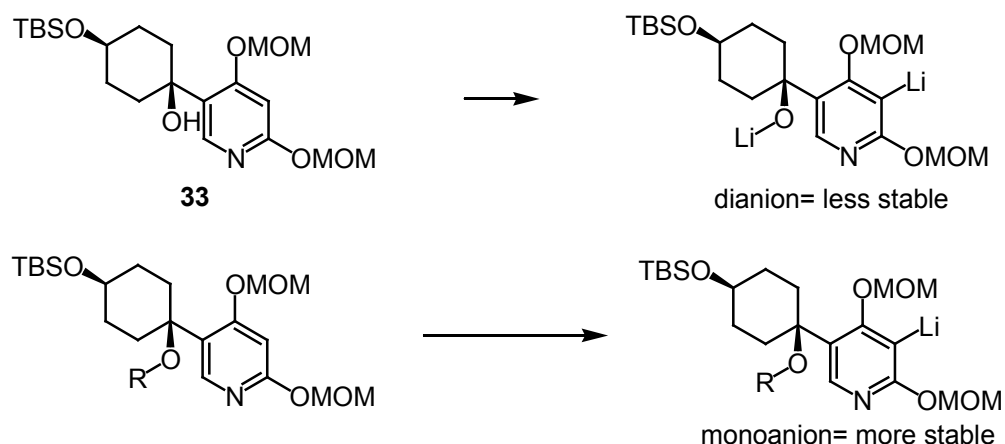


図 2-36

先にも述べたように、この 3 級水酸基は立体的に混んだ位置にあるため、保護基を導入することは困難だった。しかし、様々な条件を検討したところ、中間体 30 に対し、エチルビニルエーテルと PPTs を用いると EE 基を導入できることがわかった。この反応は遅く、酸触媒の PPTs を約 1 当量用いて 2 日間反応を行なうことにより、EE 保護体 54 が 60%の収率で得られ、他に 20%程度の 30 が回収された(図 2-37)。このとき、PPTs よりも強い酸を用いたり、加熱したりすると反応は速くなるものの、脱水した化合物が多く生成するため収率は下がる傾向にあった。また、MOM 保護ピリジン体 33 に対しては MOM 基の脱離が起きてしまうため、この方法を用いることはできなかった。

こうして、3級水酸基の保護体は得られたものの、ベンジルオキシ基のままではやはりオルトリチオ化が進行しなかったため、保護基を MOM 基へと変換することとした。ベンジル基から MOM 基への変換は、これまでの条件では低収率であり、より検討する必要があると考えた。

脱ベンジル化に関しては、3級水酸基の保護により脂溶性が上がり、非極性溶媒を使用できるようになったので、副反応の TBS 基の除去が抑えられ、ほぼ定量的に脱ベンジル体 **55** を得ることができた。続く MOM 化は水素化ナトリウムを用いる条件では *N*-保護体が副産物として生じ、収率 60% を越えることはできなかった。*O*-選択的に進むとされる銀塩⁶⁾を用いた場合には、反応の初期には TLC でピリジン体らしきスポットが確認できるものの、しだいに分解してしまい生成物を得ることはできなかった。これは、不溶性の銀塩が系中で生じる塩化水素を円滑に捕捉できず、系が酸性になってしまうのが原因ではないかと考えられた。そこで、可溶性の共存塩基としてピリジンを加えたところ、予想通り *O*-保護体 **56** が分解することなく生成し、82% という高い収率を達成することができた。

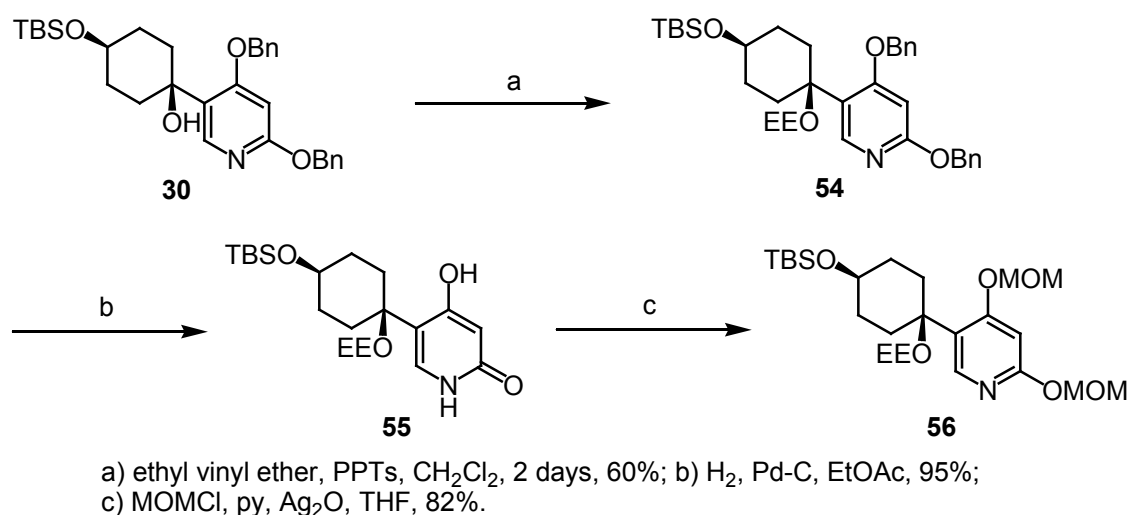


図 2-37: **30** から **56** までの合成

こうして得られた **56** に対して再び重水素化実験を行なった。 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で *t*-BuLi を 2 当量加え、10 分間ほど攪拌した後、重水を加えたとき、3 位をほぼ完全に重水素に置換することができた (図 2-38)。なお、このとき塩基を加えた直後に重水を加えると 10% ほどしか重水素置換されず、より長い時間をかけると収率が低下した。このように、3級水酸基の保護により、シクロヘキシルピリジン体の求核試薬への変換率が狙い通り向上したことが確認できたため、改めてアルデヒド **53** との反応を行なうこととした。

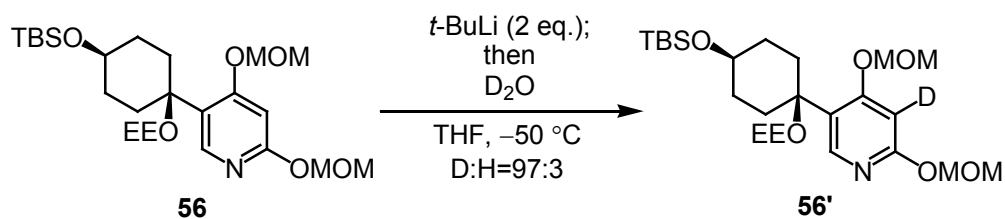


図 2-38

実際にピリジン **56** をアルデヒド **53** と反応させたところ、一部 **53** の分解物も見られるものの、望む 3 位置換体の **57** が、未反応の **56** との混合物として得られた (図 2-39)。この段階では **57** と **56** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することができなかったが、混合物のまま次の TPAP 酸化に供した後に、ケトン **58** と **56** を分離することができた。こうして得られた **58** は *militarinone* A (**10**) の炭素骨格を全て供えている化合物である。また、**58** の脱保護体は冒頭で述べた天然物の一つである *N*-deoxymilitarinone A (**14**) である。そこで、**10** の合成の前に、まずは脱保護体である **14** の合成を行なうこととした。

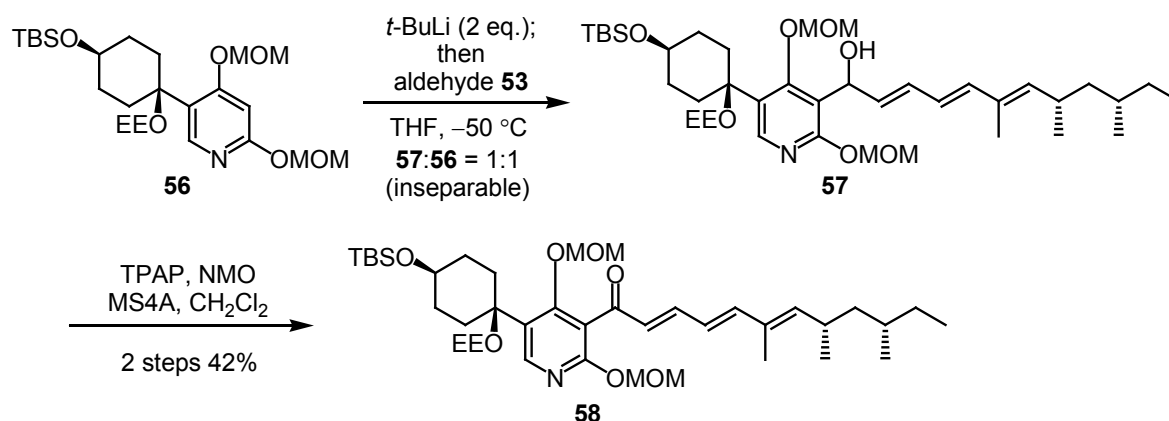


図 2-39: **56** から **58** までの合成

ピリジン **58** を保護している MOM 基、EE 基、TBS 基はどれも酸性条件で除去できるはずである。実際に **58** の酸による処理を行なったところ、溶媒にメタノールを用いると、脱保護体の他に 4 位にメトキシ基が置換したものが副生した。また、PPTs 程度の弱酸では TBS 基が残る一方で、3 M 塩酸/ THF では 3 級水酸基の脱離が起きた。最終的に、THF と水の混合溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸で処理することにより全ての保護基を除去でき、*N*-deoxymilitarinone A (**14**) を合成することができた (図 2-40)。

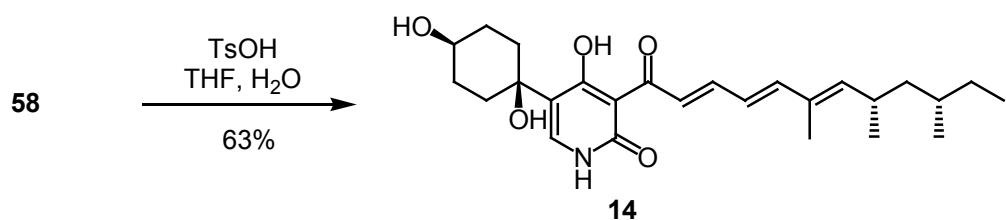


図 2-40: **58** から *N*-deoxymilitarinone A (**14**) への変換

合成した **14** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルと $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは、文献値¹²⁾と良い一致を示した。また、比旋光度を測定したところ、合成品、天然物ともに正の符号を示した (表 2-3)。このことから、天然物 **14** の絶対立体配置は *S,S* 配置であると決定することができた (図 2-41)。

表 2-3: **14** の比旋光度

	$[\alpha]_{\text{D}}$ (メタノール中)	濃度 (<i>c</i> , g/100 ml)
合成品	+17°	0.30
天然物 ¹²⁾	+33.3°	1.8

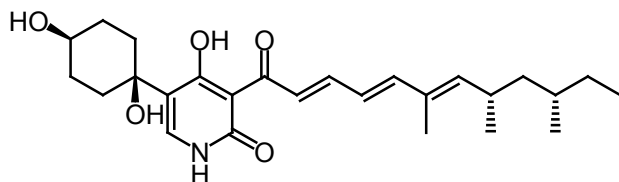
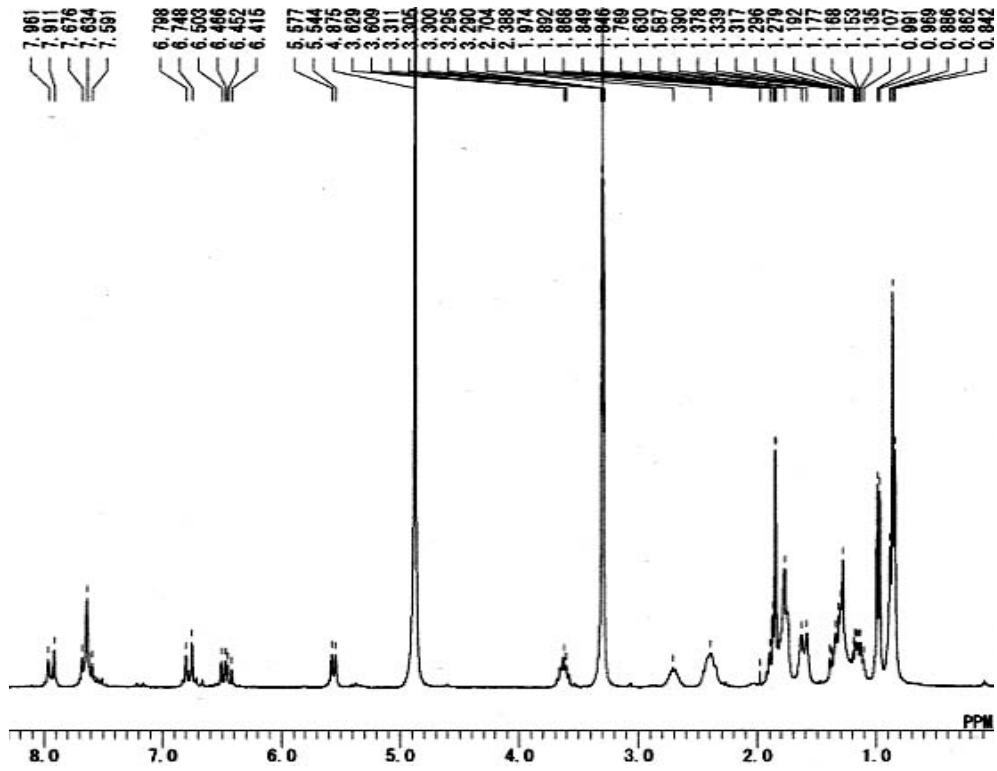
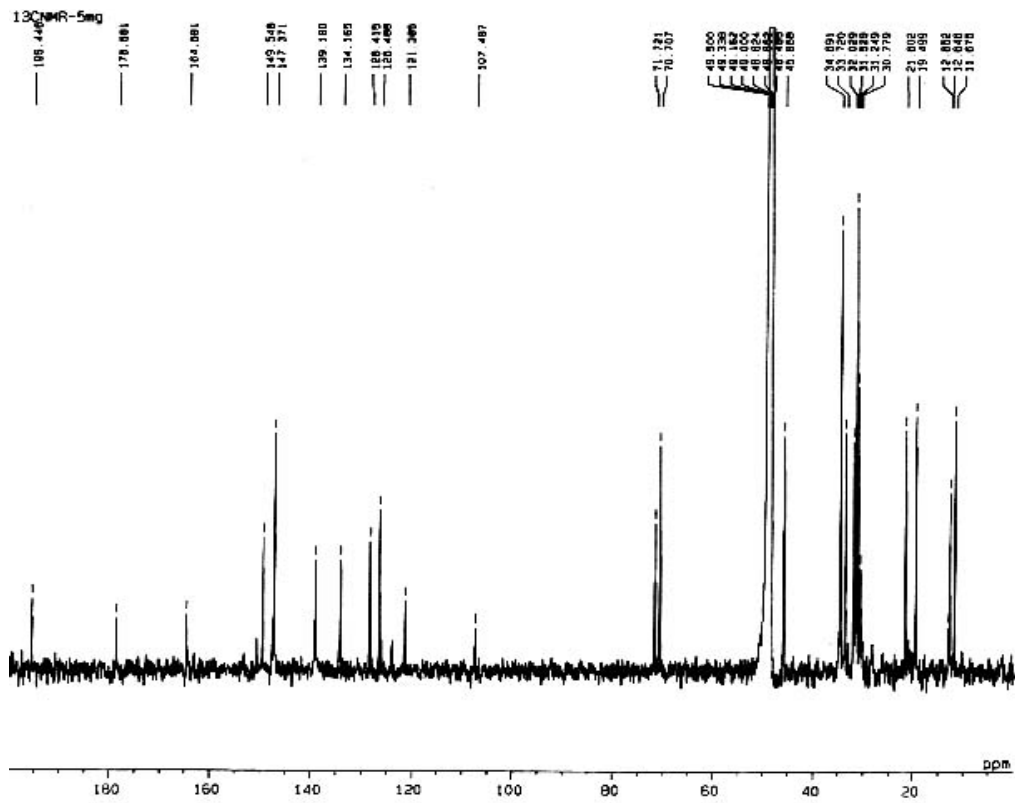


図 2-41: *N*-deoxymilitarinone A の絶対立体配置

14 の $^1\text{H-NMR}$ (重メタノール中)



14 の $^{13}\text{C-NMR}$ (重メタノール中)



2-4-6. 窒素への水酸基導入の検討

N-deoxymilitarinone A (**14**) が合成できたので、ピリドンの窒素に水酸基を導入できれば militarinone A (**10**) の合成が達成されることになる。窒素の酸化には当初の計画通り Vedejs 試薬²⁰⁾を用いることとした。Vedejs 試薬などのオキソジペルオキシモリブデン錯体は、窒素か酸素が TMS 化されたアミドやピリドンをもヒドロキサム酸へと変換することが知られている²¹⁾。

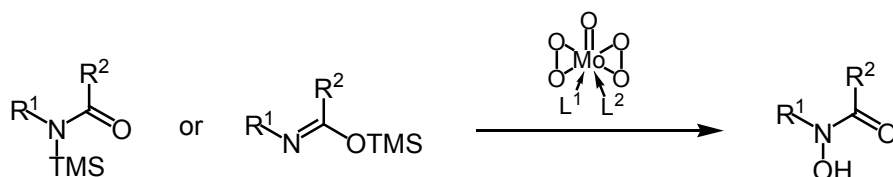


図 2-42: ヒドロキサム酸への変換

この反応を行なうためには、反応に関与しないその他の水酸基を保護する必要がある^{22, 23)}。そこで、あらかじめ保護基を全て除去した **14** でこの反応を行なうのは効率的でないと考え、保護基を一部残した **59** と **60** でも反応を試みることにした。MOM 基と EE 基とで加水分解速度に差があるため、**59** と **60** は PPTs 触媒を用い、反応経過を TLC で追跡しながら反応時間を調整することで作りわけることができた。

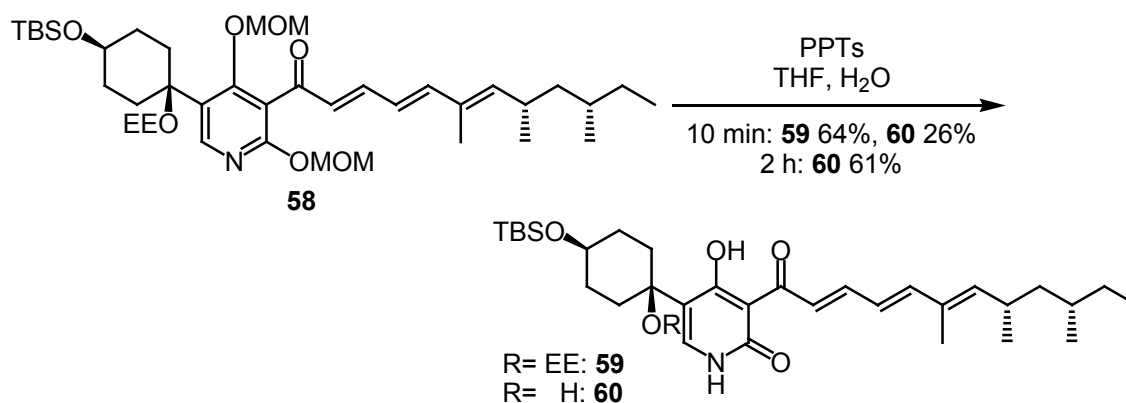


図 2-43: **59** と **60** の調製

こうして得られた各化合物を常法に従い TMS 化した後、文献^{20b)}の方法で調製した Vedejs 試薬と反応させた。しかし、どの化合物でも *N*-ヒドロキシ体は得られず、**59** では保護基が除去されて **60** となり、**60** や **14** では原料を回収する結果となった (図 2-44)。ピリジン **58** を直接 Vedejs 試薬と反応させた場合も保護基が除去されるのみであった。

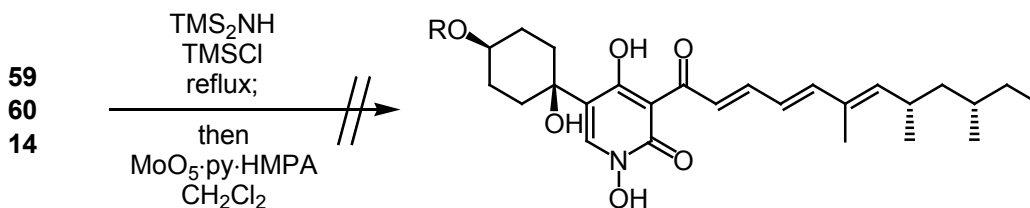


図 2-44

他のオキソジペルオキシモリブデン錯体 (MoO₅·py·DMPU³⁷⁾、MoO₅·2DMF²¹⁾)でも反応を試みたが、いずれの試薬でも *N*-ヒドロキシ体を得ることはできなかった。そこで、その他の酸化剤で窒素への水酸基導入ができないかと考え、モデル化合物 **41**、**61**、**62** などを用いて検討することとした (図 2-45)。

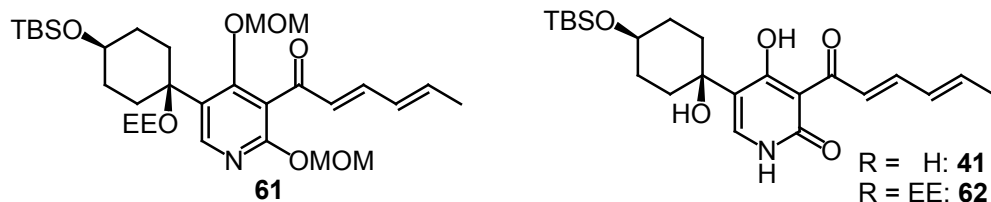


図 2-45

酸化剤として *m*-CPBA、OXONE[®]、あるいはメチルレニウムトリオキシド/過酸化水素^{38, 39)}を用いた場合、反応は進行しないか保護基が除去されるのみであった。一方、OXONE[®]とアセトンから系中でジメチルジオキソランを発生させる方法では側鎖のエポキシ化が優先的に起きた (図 2-46)。

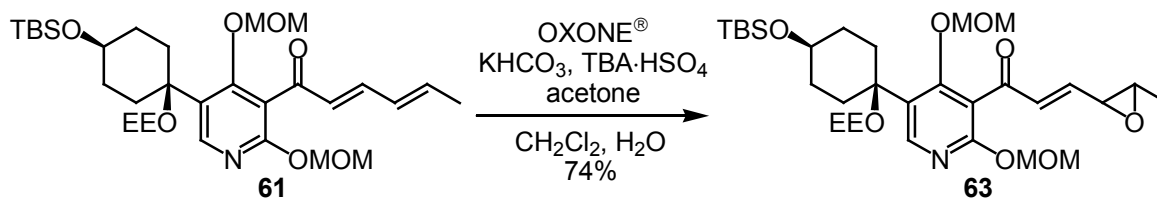


図 2-46

系中で発生させたトリフルオロ過酢酸を用いた場合、ビス(ベンジルオキシ)ピリジン **25** に対しては窒素の酸化が低収率ながら進行したものの、シクロヘキシルピリジン **30** や **54** に対しては TBS 基の除去と 3 級水酸基の脱離が起きたため、実際の基質の酸化には適さないと判断した (図 2-47)。

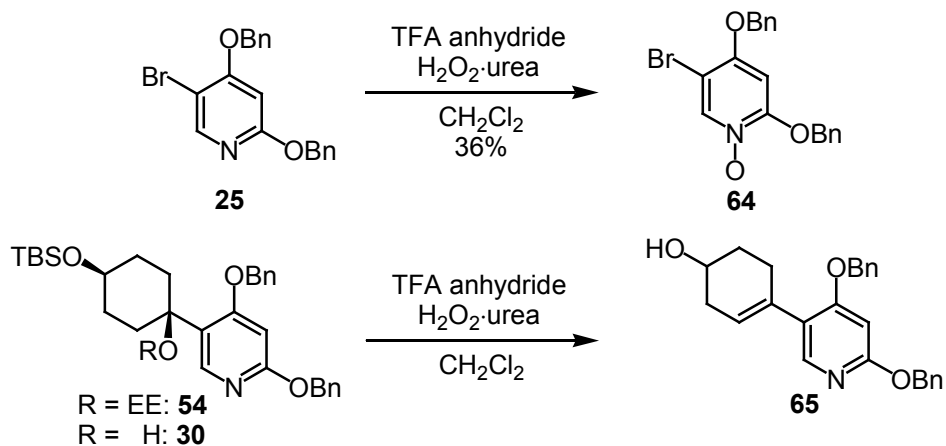


図 2-47

以上、様々な酸化方法を検討したが、*N*-ヒドロキシ体を得るには至らなかった。この反応の問題点としては、ピリドンあるいは2-アルキルオキシピリジンが酸化を受けにくい点に加え、3級水酸基の脱離やオレフィンの酸化が競合するために、用いることができる試薬や条件に制限がある点が挙げられる。今後、現在の合成経路で **militarinone A (10)** の全合成を達成するためには、これらの問題を解決する新たな窒素への水酸基導入方法の開発が必要と考える。

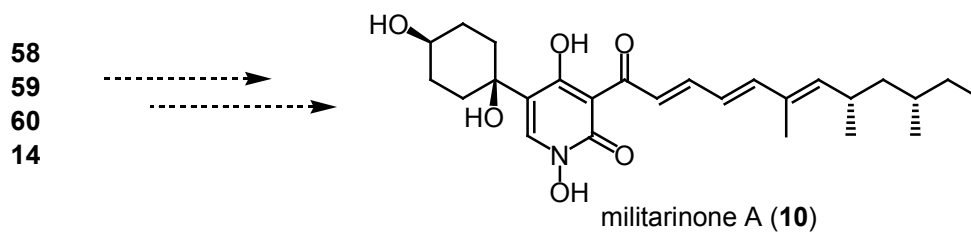
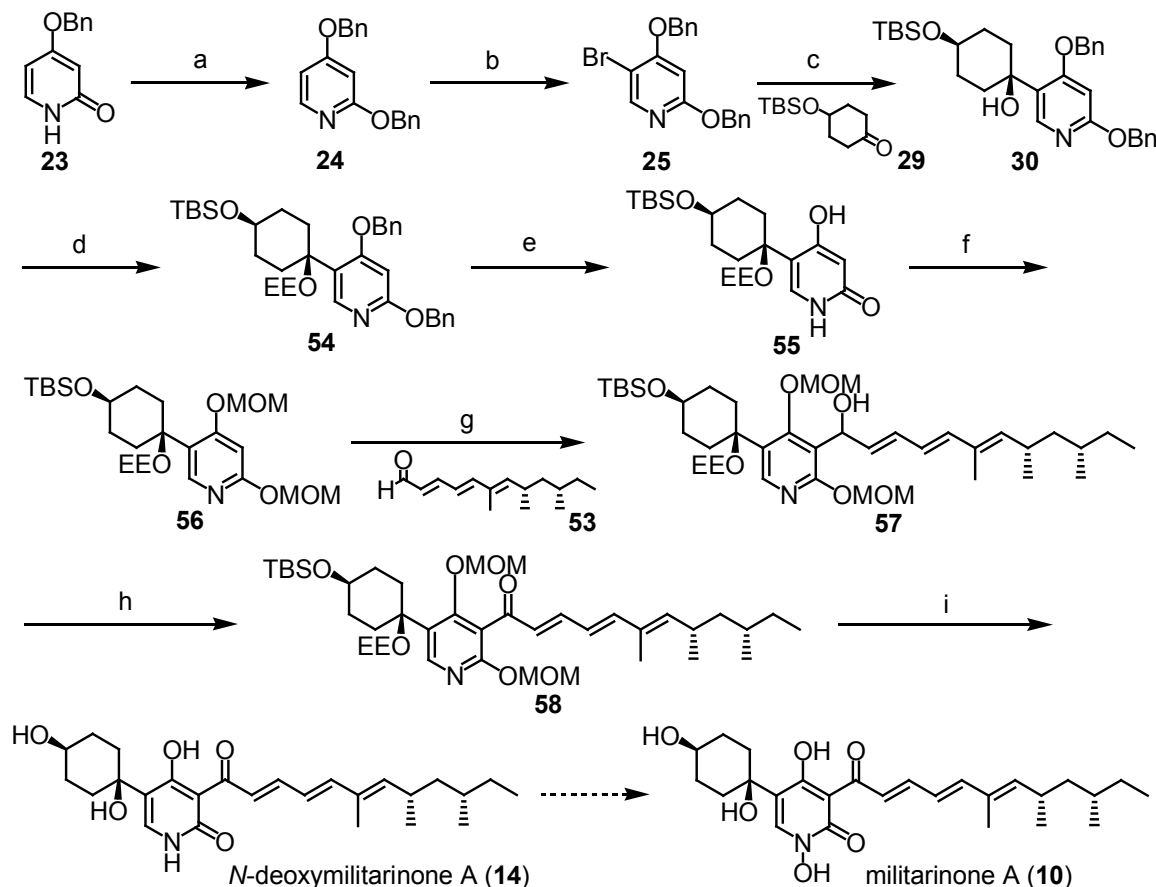


図 2-48

第二章 まとめ

第二章では、神経発育作用物質 **militarinone A** の絶対立体配置決定を目的に全合成研究を行なった。

最終的に採用した合成経路を以下に示す。ハロゲン-金属交換反応によるリチオ化と、続くケトンとの反応により 5 位の置換基を導入し、3 級水酸基を EE 基で保護した後、ベンジル基から MOM 基へ保護基を変換した。3 位でのオルトリチオ化と、続く光学活性な共役トリエンアルデヒドとの反応により 3 位の置換基を導入した後、ケトンへと酸化して **militarinone A** の炭素骨格の構築に成功した。さらに、そこから保護基を全て除去することで類縁体である *N*-deoxymilitarinone A に導き、旋光度の比較により天然物の絶対立体配置を *S,S* 配置であると決定できた。



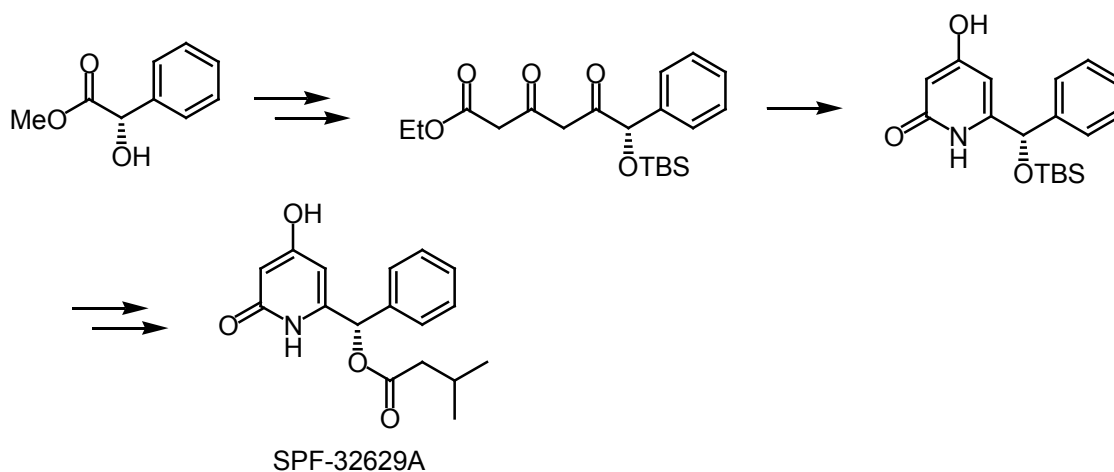
- a) BnBr, Ag₂CO₃, reflux, 96%; b) NBS, CH₃CN, reflux, 66%; c) *t*-BuLi, then **29**, THF, -78 °C, 46%;
d) ethyl vinyl ether, PPTs, CH₂Cl₂, 60%; e) H₂, Pd-C, EtOAc, 95%; f) MOMCl, py, Ag₂O, THF, 82%;
g) *t*-BuLi, then **53**, THF, -50 °C; h) TPAP, NMO, MS4A, CH₂Cl₂, 2 steps 42%; i) TsOH, THF, H₂O, 63%.

Militarinone A の合成のためには窒素上に水酸基を導入する必要があるが、既存の **Vedejs** 試薬を用いた方法では成功せず、他の酸化法を種々検討したものの水酸基の導入には至っていない。今後、**militarinone A** の全合成に向けて、新たな水酸基の導入方法を開発する必要があると考える。

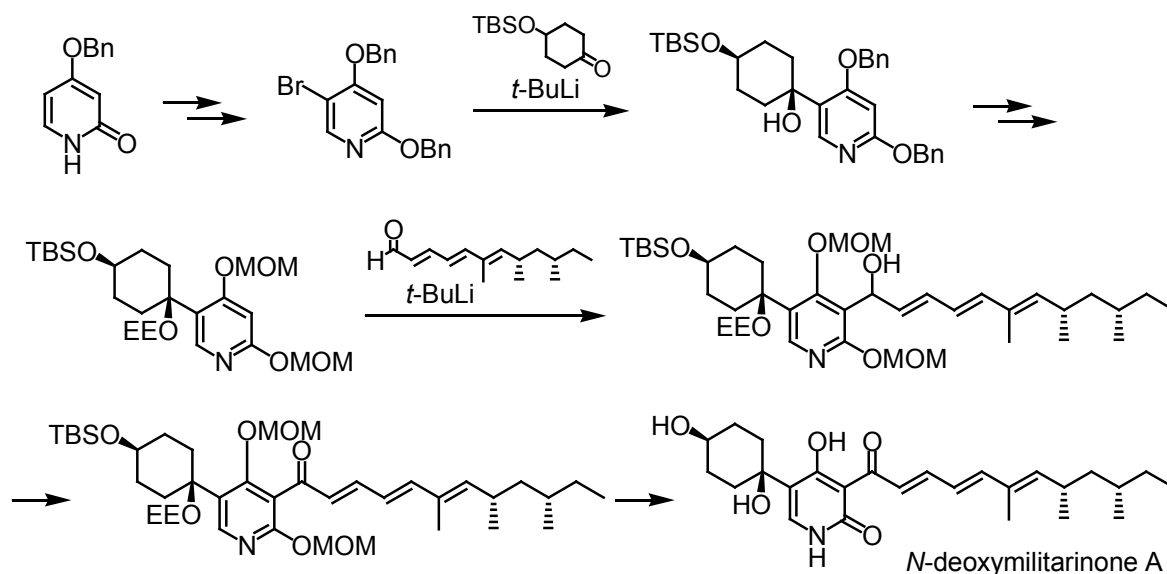
総括

本研究では、4-ヒドロキシピリドン構造を共通に有する天然生理活性物質の合成研究を行なった。実際に合成に着手した **SPF-32629A** と **militarinone A** は、ともに絶対立体配置が明らかになっておらず、その決定を第一の目的とした。

第一章では、ヒトキマーゼ阻害活性物質 **SPF-32629A** について合成研究を行なった。マンデル酸メチルを出発物質として合成を進め、3,5-ジケトエステルのアンモノリシスによる4-ヒドロキシピリドン環への変換を鍵反応とし、**SPF-32629A** の合成を7工程、総収率ラセミ体19%、光学活性体15%で達成した。そして、比旋光度の比較により **SPF-32629A** の絶対立体配置を *S* 配置と決定することに成功した。**SPF-32629A** は、NMR スペクトルが酸の影響により変化し、一方で比旋光度が溶媒によって大きく異なるなど、興味深い性質を有する化合物であった。このような性質は、ときとして事実の誤認を引き起こす可能性もあることから、構造決定者や合成者は、こうした現象が起こり得るということに留意する必要があると考える。



第二章では神経発育作用物質 **militarinone A** の合成研究を行なった。ピリジン環上でのリチオ化と、続くカルボニル化合物との反応を、3位と5位においてそれぞれ行なうことにより **militarinone A** の炭素骨格を構築した。その後、保護基を全て除去することで、類縁の天然物 *N*-deoxymilitarinone A の全合成を達成し、比旋光度の比較により絶対立体配置を *S,S* 配置と決定することに成功した。本合成経路は3位と5位に導入する置換基を変えることで他の3,5-二置換4-ヒドロキシピリドン類の合成にも応用可能であり、有用性の高い合成法であると考えられる。



以上のように、筆者は本研究において、SPF-32629A の合成と絶対立体配置決定を達成し、もう一方の目的物である militarinone A の全合成には至っていないものの、その類縁体である *N*-deoxymilitarinone A の合成と絶対立体配置決定を行なうことができた。こうして、生理活性を有する一部の 4-ヒドロキシピリドン類について絶対立体配置を明らかにすることができたが、militarinone A をはじめ、絶対立体配置が決定していない 4-ヒドロキシピリドン類はまだ数多く存在する。本研究で確立した合成法はそうした他のピリドン類に対しても応用可能な方法であり、筆者の得た知見が、いずれ他の化合物の合成研究につながり、絶対立体配置の決定のみならず、その後の活性研究、創薬研究にまで生かされれば幸いである。

実験の部

融点は未補正である。

赤外吸収スペクトルは日本分光社製 FT/IR-230 型分光光度計を用い、KBr 打錠法または液膜法によって測定した。

核磁気共鳴スペクトルは日本電子社製 JEOL JNM AL300 および JEOL JNM LA500 で測定した。各スペクトルには重水素化溶媒中の残存プロトンピークを内部標準物質として用いた。

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 7.26 ppm; CD_3OD , 3.30 ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: CDCl_3 , 77.0 ppm; CD_3OD , 49.0 ppm.

比旋光度は日本分光社製 DIP-1000 で測定した。

TLC 分析にはメルク社製 MERCK Kieselgel 60 F₂₅₄ を使用した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、関東化学シリカゲル 60N (球状、中性) を用いた。

HPLC にはカラムとしてダイセル社製 CHIRALCEL® OD (ϕ 4.6 mm \times 250 mm) および CHIRALCEL® OJ-H (ϕ 4.6 mm \times 250 mm) を用いた。ポンプとして日立ハイテクノロジー社製 L-2130 形ポンプ、UV 検出器として同社製 L-2400 形 UV 検出器を用いた。検出波長は 254 nm で行なった。

アルゴン雰囲気下の無水反応では以下の処理をした溶媒を用いている。

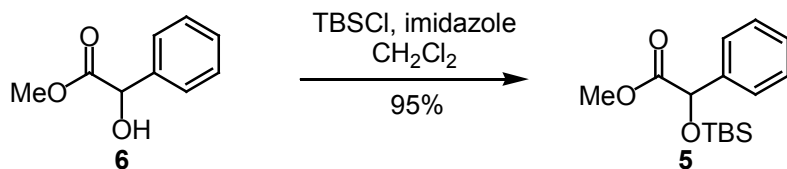
THF、ジエチルエーテルは金属ナトリウムとベンゾフェノンを加えて蒸留した。

塩化メチレンは五酸化二リンを加えて蒸留した。

トルエン、DMF はモレキュラーシーブス 4A を加えて乾燥した。

第一章

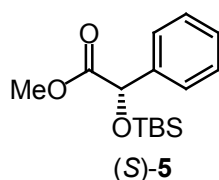
Methyl 2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-phenylacetate (**5**)



マンデル酸メチル **6** (4.31 g, 25.9 mmol) の塩化メチレン (60 ml) 溶液に、イミダゾール (2.38 g, 35.0 mmol) と TBSCl (4.52 g, 30.0 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、水層を分離した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **5** (6.91 g, 24.6 mmol, 95%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.47 (2H, dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.37-7.31 (3H, m), 5.24 (1H, s), 3.69 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.04 (3H, s); IR (film) 2953, 2857, 1760, 1472, 1255, 1129, 1071, 1008, 838, 779; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₂₄NaO₃Si (M+Na⁺) 303.1387, found 303.1355.

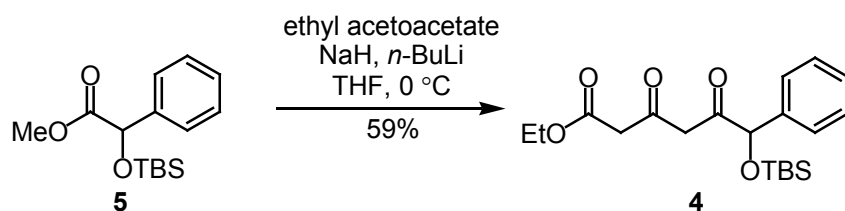
Methyl (*S*)-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-phenylacetate [(*S*)-**5**]



ラセミ体 **5** の合成と同様に、(*S*)-マンデル酸メチル(*S*)-**6** (3.27 g, 18.6 mmol) から無色の油状物質の生成物(*S*)-**5** (5.26 g, 18.7 mmol, 95%) を得た。¹H-NMR、IR はラセミ体 **5** と一致した。

[α]_D²² = +44.2° (*c* 1.24, CHCl₃); ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₂₄NaO₃Si (M+Na⁺) 303.1387, found 303.1383.

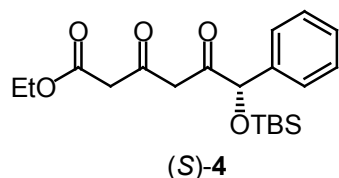
Ethyl 6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3,5-dioxo-6-phenylhexanoate (**4**)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（鉱油中 50%, 0.21 g, 4.9 mmol）の THF (30 ml) 懸濁液に、0 °C でアセト酢酸エチル (0.59 ml, 4.76 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。続いて 0 °C で *n*-BuLi-ヘキサン溶液 (1.6 M, 3.1 ml, 5.0 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。その後、黄色の反応液に 0 °C でエステル **5** (0.68 g, 2.42 mmol) の THF (2 ml) 溶液を滴下し、30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にまで昇温した後、酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。さらに水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル= 4:1）で精製し、やや黄色の油状物質の生成物 **4** (545 mg, 1.41 mmol, 59%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.44-7.31 (5H, m), 6.09 (1H, s), 5.11 (1H, s), 4.19 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.34 (s, 2H), 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.93 (9H, s), 0.09 (3H, s), -0.03 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) 185.7, 139.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 126.3, 96.3, 76.7, 61.4, 44.8, 25.7, 18.2, 14.0, -5.0, -5.1; IR (film) 2955, 2931, 2858, 1743, 1599, 1471, 1255, 1114; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₀NaO₅Si (M+Na⁺) 401.1755, found 401.1761.

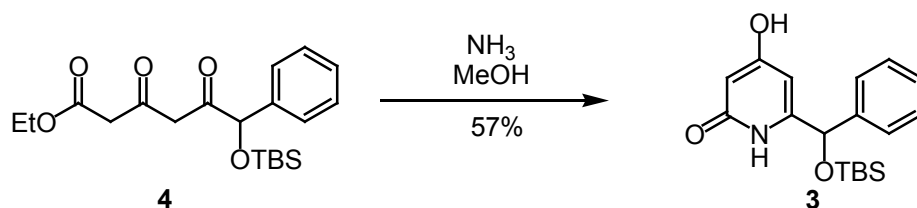
Ethyl (*S*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3,5-dioxo-6-phenylhexanoate [(*S*)-**4**]



ラセミ体 **4** の合成と同様に、(*S*)-**5** (2.15 g, 7.67 mmol) からやや黄色の油状物質の生成物 (*S*)-**4** (1.57 g, 4.14 mmol, 54%) を得た。¹H-NMR、¹³C NMR、IR はラセミ体 **4** と一致した。

[α]_D²² = -18.0° (*c* 1.15, CHCl₃); ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₀NaO₅Si (M+Na⁺) 401.1755, found 401.1769.

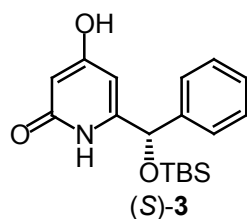
6-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylmethyl]-4-hydroxy-2(1*H*)-pyridone (**3**)



エステル **4** (535 mg, 1.41 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に飽和アンモニア-メタノール (10 ml) 溶液を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、白色の沈殿が生じるまで攪拌した後、一晩放置した。沈殿をろ過により集めて減圧下乾燥し、白色の粉状物質の生成物 **3** (268 mg, 0.81 mmol, 57%) を得た。

mp 227-228 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.81 (1H, br), 7.33-7.29 (5H, m), 5.88 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 5.83 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 5.50 (1H, s), 1.64 (1H, br), 0.90 (9H, s), 0.05 (3H, s), -0.05 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) 171.1, 167.6, 153.1, 142.6, 129.7, 129.4, 127.4, 99.5, 98.1, 74.3, 26.2, 19.1, -4.8, -4.9; IR (KBr) 3420, 2954, 2920, 2858, 1655, 1619, 1469, 1215; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₅NO₃Si (M+H⁺) 332.1677, found 332.1666.

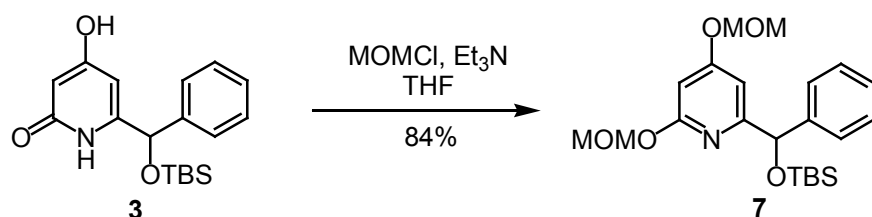
(*S*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylmethyl]-4-hydroxy-2(1*H*)-pyridone [(*S*)-**3**]



ラセミ体 **3** の合成と同様に、(*S*)-**4** (1.41 g, 3.72 mmol) から白色の粉状物質の生成物(*S*)-**3** (567 mg, 1.71 mmol, 46%) を得た。¹H-NMR、¹³C NMR、IR はラセミ体 **3** と一致した。

[α]_D²⁵ = +23.6° (*c* 1.0, MeOH); mp 199-200 °C; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₅NO₃Si (M⁺) 331.1598, found 331.1606; Anal. calcd for C₁₈H₂₅NO₃Si: C 65.22; H 7.60; N 4.23. found: C 65.28; H 7.40; N 4.22.

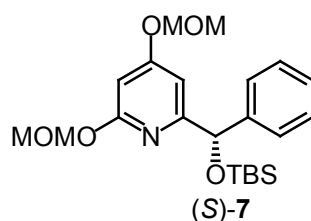
6-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylmethyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)-pyridine (**7**)



ピリドン **3** (211 mg, 0.64 mmol) の THF (20 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.85 ml, 6.1 mmol)、次いで MOMCl (0.44 ml, 5.8 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。さらに水層を酢酸エチルで抽出した後、有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 4:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **7** (225 mg, 0.54 mmol, 84%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.48-7.17 (5H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.23 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 5.65 (1H, s), 5.49 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 5.35 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 5.17 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.43 (6H, s), 0.92 (9H, s), 0.02 (3H, s), -0.04 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) 166.4, 163.4, 163.3, 143.7, 127.9, 127.0, 126.3, 102.6, 94.8, 93.8, 92.0, 77.1, 57.0, 56.3, 25.8, 18.2, -4.9, -5.0; IR (film) 2954, 2930, 2857, 1604, 1579, 1454, 1390, 1345, 1254, 1140, 1091, 1030; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₃₃NNaO₅Si (M+Na⁺) 442.2020, found 442.2029.

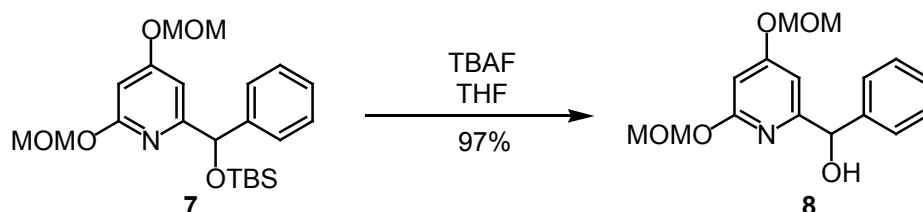
(*S*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylmethyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)-pyridine [(*S*)-**7**]



ラセミ体 **7** の合成と同様に、(*S*)-**3** (710 mg, 2.14 mmol) から無色の油状物質の生成物(*S*)-**7** (823 mg, 1.96 mmol, 91%) を得た。¹H-NMR、¹³C NMR、IR はラセミ体 **7** と一致した。

$[\alpha]_D^{22} = -9.1^\circ$ (c 0.44, CHCl_3); ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 442.2020, found 442.2023.

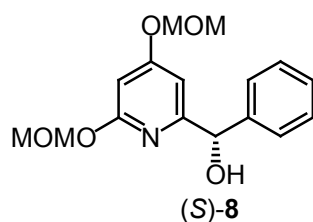
[4,6-Bis(methoxymethoxy)pyridin-2-yl]phenylmethanol (**8**)



ピリジン **7** (28 mg, 0.067 mmol) の THF (3 ml) 溶液に TBAF-THF 溶液 (1.0 M, 0.1 ml, 0.10 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **8** (20 mg, 0.065 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.41-7.26 (5H, m), 6.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.13 (2H, s), 4.63 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.52 (3H, s), 3.42 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) 166.4, 163.3, 160.4, 142.8, 128.3, 127.6, 126.8, 104.1, 95.4, 93.7, 92.0, 74.8, 57.0, 56.3; IR (film) 3436, 2957, 2829, 1605, 1578, 1455, 1394, 1340, 1142, 1082, 1026, 922, 701; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 328.1155, found 328.1189.

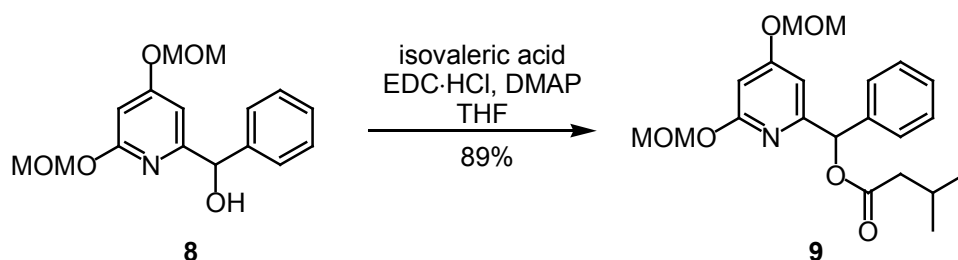
(*S*)-[4,6-Bis(methoxymethoxy)pyridin-2-yl]phenylmethanol [(*S*)-**8**]



ラセミ体 **8** の合成と同様に、(*S*)-**7** (800 mg, 1.91 mmol) から無色の油状物質の生成物(*S*)-**8** (566 mg, 1.85 mmol, 97%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、IR はラセミ体 **8** と一致した。

$[\alpha]_D^{23} = +88.3^\circ$ (c 0.84, CHCl_3); ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 328.1155, found 328.1171.

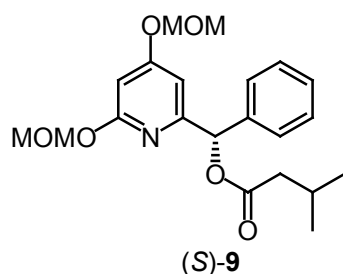
[4,6-Bis(methoxymethoxy)pyridin-2-yl]phenylmethyl 3-methylbutanoate (**9**)



ピリジン **8** (56mg, 0.18 mmol) の THF (10 ml) 溶液に EDC·HCl (68 mg, 0.35 mmol)、DMAP (20 mg, 0.16 mmol)、イソ吉草酸 (40 μ l, 0.35 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **9** (62 mg, 0.16 mmol, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.46-7.26 (5H, m), 6.71 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 5.48 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.17 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.44 (3H, s), 2.33 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 2.19 (1H, nonet, $J=6.9$ Hz), 0.96 (6H, d, $J=6.9$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) 171.9, 166.3, 163.9, 158.0, 139.1, 128.2, 127.9, 127.3, 103.9, 95.5, 93.9, 92.1, 77.1, 57.2, 56.4, 43.5, 25.7, 22.4; IR (film) 2959, 1739, 1605, 1579, 1451, 1349, 1157, 1087, 1029, 840, 700; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 412.1731, found 412.1689.

(*S*)-[4,6-Bis(methoxymethoxy)pyridin-2-yl]phenylmethyl 3-methylbutanoate [(*S*)-**9**]

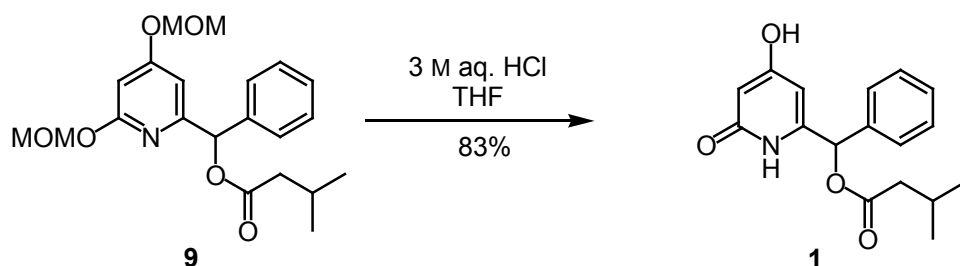


ラセミ体 **9** の合成と同様に、(*S*)-**8** (536 mg, 1.75 mmol) から無色の油状物質の生成物(*S*)-**9** (568 mg, 1.45 mmol, 83%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、IR はラセミ体 **9**

と一致した。

$[\alpha]_D^{25} = +15.6^\circ$ (c 0.44, MeOH); ESI-HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{27}NNaO_6$ ($M+Na^+$) 412.1731, found 412.1734.

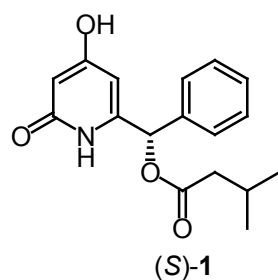
SPF-32629A (1)



ピリジン **9** (70 mg, 0.18 mmol) の THF (10 ml) 溶液に 3 M 塩酸 (10 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加えて液性を中性にした後、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール= 12:1) で精製し、やや黄色を呈する粉状物質の生成物 **1** (46 mg, 0.15 mmol, 83%) を得た。

mp 88-89 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.35-7.28 (5H, m), 6.61 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.88 (1H, s), 2.31 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 2.10 (1H, nonet, $J=6.9$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=6.6$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 171.9, 170.0, 165.9, 146.3, 135.9, 129.0, 128.8, 127.2, 101.7, 98.4, 72.8, 43.1, 25.6, 22.3; IR (KBr) 3420, 2964, 1759, 1649, 1613, 1453, 1196; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{19}NNaO_4$ ($M+Na^+$) 324.1206, found 324.1196; Anal. calcd for $C_{21}H_{27}NO_6$: C 67.76; H 6.36; N 4.65. found: C 67.76; H 6.20; N 4.49.

(S)-SPF-32629A [(S)-1]

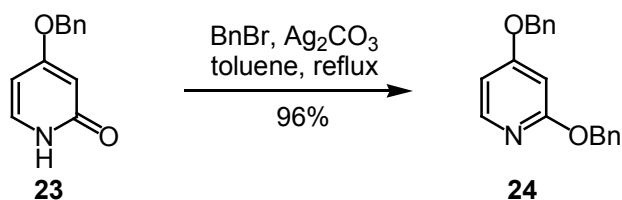


ラセミ体 **1** の合成と同様に、(*S*)-**9** (500 mg, 1.28 mmol) から白色の粉状物質の生成物(*S*)-**1** (316 mg, 1.04 mmol, 81%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +25.6^\circ$ (c 0.50, CHCl_3); mp 83-85 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.35-7.28 (5H, m), 6.63 (1H, s), 6.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.30 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.10 (1H, nonet, $J = 6.9$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 171.9, 170.0, 165.9, 146.3, 135.9, 129.0, 128.8, 127.2, 101.7, 98.4, 72.8, 43.1, 25.6, 22.3; IR (KBr) 3220, 2960, 1747, 1645, 1615, 1455, 1206; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 324.1206, found 324.1211.

第二章

2,4-Bis(benzyloxy)pyridine (**24**)

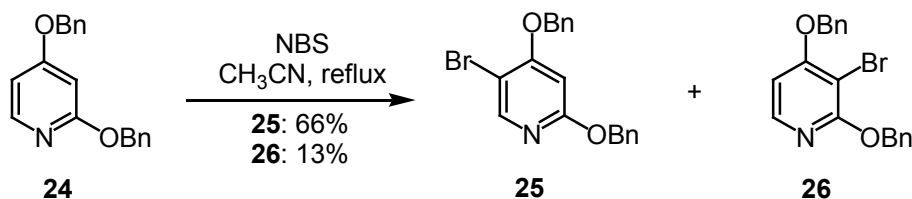


4-ベンジルオキシ-2-ピリドン **23** (8.80 g, 43.7 mmol) のトルエン (150 ml) 溶液に炭酸銀 (13.5 g, 50 mmol) と臭化ベンジル (5.5 ml, 48 mmol) を加え、6 時間加熱還流させた。反応液を空冷後、セライトを通してろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 10:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **24** (12.20 g, 41.8 mmol, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.99 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.47-7.31 (10H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 2.1, 6.0$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.36 (2H, s), 5.07 (2H, s); IR (film) 3063, 3030, 2939, 2881, 1600, 1573, 1480, 1454, 1422, 1337, 1171, 1028, 830, 773, 738.

2,4-Bis(benzyloxy)-5-bromopyridine (**25**)

2,4-Bis(benzyloxy)-3-bromopyridine (**26**)



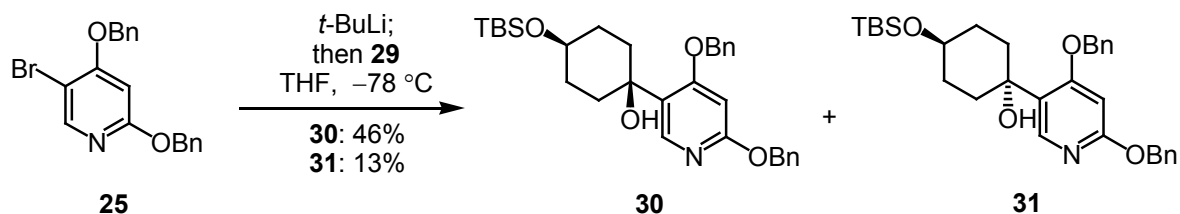
ピリジン **24** (3.03 g, 10.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (30 ml) に NBS (1.85 g, 10.4 mmol) を加え、2 時間加熱還流させた。反応液を空冷後、減圧濃縮し、残渣にエーテルを加えた。有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、95%エタノール (50 ml) を加え、一晚放置した後、生じた沈殿をろ過により集めて減圧下乾燥し、白色針状結晶の生成物 **25** (2.23 g, 6.02 mmol, 58%) を得た。さらにろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲル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、**25** (0.29 g, 0.78 mmol, 8%) と無色の油状物質の副生成物 **26** (0.71 g, 1.92 mmol, 18%) を得た。

25: mp 94-95 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.15 (1H, s), 7.45-7.32 (10H, m), 6.34 (1H, s), 5.32 (2H, s), 5.15 (2H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 164.4, 162.6, 148.3, 136.9, 135.1, 128.7, 128.5, 128.3, 128.04, 127.99, 127.0, 103.6, 95.3, 70.4, 68.1; IR (KBr) 3026, 1594, 1560, 1449, 1412, 1359, 1212, 1190.

26: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.95 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.51-7.30 (10H, m), 6.55 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 5.47 (2H, s), 5.23 (2H, s); IR (film) 3031, 2926, 1588, 1546, 1452, 1426, 1354, 1281, 1098.

cis-1-[4,6-Bis(benzyloxy)pyridin-3-yl]-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexanol
(**30**)

trans-1-[4,6-Bis(benzyloxy)pyridin-3-yl]-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclo-
hexanol (**31**)

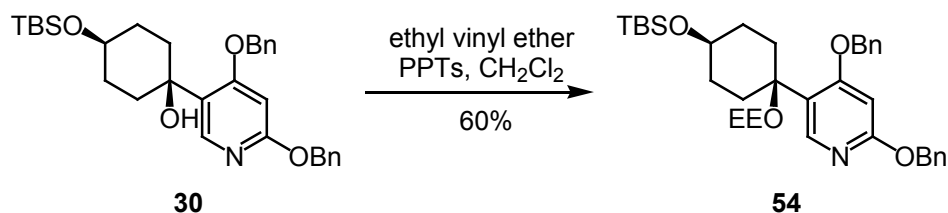


アルゴン雰囲気下、ピリジン **25** (93 mg, 0.25 mmol) の THF (4 ml) 溶液に、-78 °C で *t*-BuLi-ペンタン溶液 (1.57 M, 330 μ l, 0.52 mmol) を滴下し、同温度で 1 分間攪拌した。続いて -78 °C でシクロヘキサノン **29** (71 mg, 0.27 mmol) の THF (0.5 ml) 溶液を 1 分間かけて滴下し、同温度で 20 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にまで昇温した後、酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。さらに水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 4:1) で精製し、無色の飴状物質の生成物 **30** (60 mg, 0.115 mmol, 46%) と無色の飴状物質の生成物 **31** (17 mg, 0.033 mmol, 13%) を得た。

30: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.08 (1H, s), 7.46-7.29 (10H, m), 6.38 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.10 (2H, s), 3.57 (1H, tt, $J = 4.5, 9.6$ Hz), 3.04 (1H, br), 2.04-1.62 (8H, m), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s).

31: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.06 (1H, s), 7.46-7.28 (10H, m), 6.37 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.14 (2H, s), 4.00 (1H, m), 3.45 (1H, br), 2.25 (2H, m), 2.00-1.83 (6H, m), 0.88 (9H, s), 0.05 (6H, s).

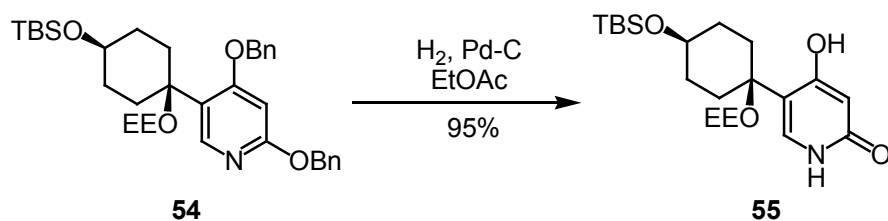
2,4-Bis(benzyloxy)-5-[*cis*-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-(1-ethoxyethoxy)cyclohexyl]pyridine (**54**)



ピリジン **30** (1.24 g, 2.38 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液にエチルビニルエーテル (3 ml)、次いで PPTs (500 mg, 1.99 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を分離した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 10:1) で精製し、無色の飴状物質の生成物 **54** (840 mg, 1.42 mmol, 60%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.06 (1H, s), 7.49-7.29 (10H, m), 6.34 (1H, s), 5.36 (2H, s), 5.10 (2H, s), 4.53 (1H, q, *J* = 5.4 Hz), 3.65 (1H, m), 3.38 (1H, dq, *J* = 8.7, 6.9 Hz), 3.25 (1H, dq, *J* = 8.7, 6.9 Hz), 2.62-2.45 (2H, m), 2.01-1.57 (6H, m), 1.17 (3H, d, *J* = 5.4 Hz), 1.03 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 0.90 (9H, s), 0.06 (6H, s).

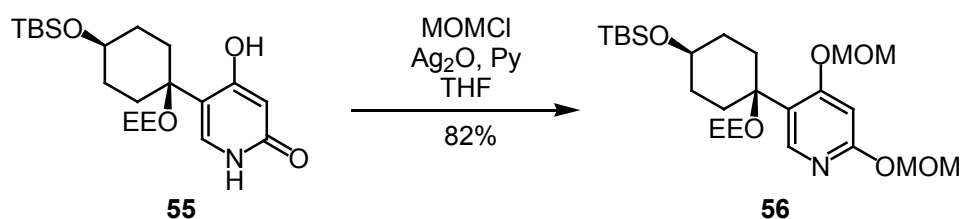
5-[*cis*-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-(1-ethoxyethoxy)cyclohexyl]-4-hydroxy-2(1*H*)-pyridone (**55**)



アルゴン雰囲気下、ピリジン **54** (688 mg, 1.16 mmol) の酢酸エチル (40 ml) 溶液に 5%パラジウム-活性炭 (117 mg) を加え、系中の雰囲気水を水素に置換し、室温で 12 時間攪拌した。再び系中の雰囲気水をアルゴンに置換した後、セライトを通してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール= 15:1) で精製し、白色の粉状物質の生成物 **55** (458 mg, 1.11 mmol, 95%) を得た。

mp 106-107 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.22 (1H, s), 6.00 (1H, s), 4.73 (1H, q, $J = 5.1$ Hz), 3.63 (1H, m), 3.40 (1H, dq, $J = 8.4, 6.9$ Hz), 3.27 (1H, dq, $J = 8.4, 6.9$ Hz), 2.29-2.16 (2H, m), 1.95-1.49 (6H, m), 1.33 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.89 (9H, s), 0.06 (6H, s); IR (KBr) 2953, 2932, 2858, 1664, 1618, 1461, 1443, 1198, 1097.

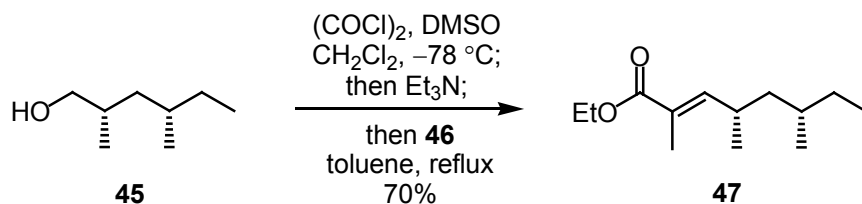
5-[*cis*-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-(1-ethoxyethoxy)cyclohexyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)pyridine (**56**)



ピリドン **55** (297 mg, 0.72 mmol) の THF (20 ml) 溶液にピリジン (120 μl , 1.56 mmol) と酸化銀 (690 mg, 3.0 mmol) を加え、次いで MOMCl (120 μl , 1.60 mmol) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。その後、反応液にピリジン (60 μl , 0.78 mmol) と MOMCl (60 μl , 0.80 mmol) を追加し、さらに 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、セライトを通してろ過した後、酢酸エチルで希釈して水層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 4:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **56** (295 mg, 0.59 mmol, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.04 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.47 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.47 (1H, q, $J = 5.4$ Hz), 3.63 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.32 (1H, dq, $J = 9.0, 6.9$ Hz), 3.18 (1H, dq, $J = 9.0, 6.9$ Hz), 2.49 (2H, m), 1.92-1.57 (6H, m), 1.17 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.88 (9H, s), 0.05 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 165.2, 163.8, 146.5, 122.2, 96.0, 95.3, 93.9, 91.7, 76.2, 70.0, 59.4, 57.0, 56.6, 32.8, 32.5, 31.4, 31.3, 25.9, 21.1, 18.2, 15.2, -4.6; IR (film) 2931, 2858, 1601, 1566, 1489, 1375, 1151, 1083, 1015.

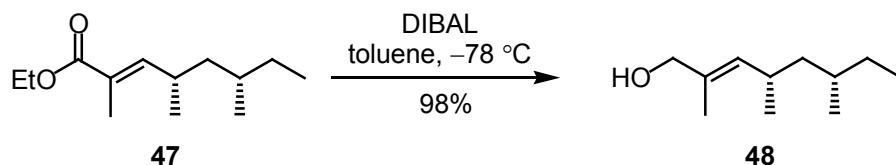
Ethyl (2*E*,4*S*,6*S*)-2,4,6-trimethyl-2-octenoate (**47**)



アルゴン雰囲気下、塩化オキザリル (0.60 ml, 7.7 mmol) の塩化メチレン (12ml) 溶液に、 -78°C でジメチルスルホキシド (0.60 ml, 6.6 mmol) を滴下し、同温度で 15 分間攪拌した。続いて -78°C でアルコール **45** (360 mg, 2.76 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。その後、 -78°C でトリエチルアミン (2 ml) を滴下し、室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した。反応液をトルエン (10 ml) で希釈し、(カルボエトキシエチリデン)トリフェニルホスホラン **46** (1.5 g, 3.89 mmol) を加え、塩化メチレンを Dean-Stark 管から除きつつ、 100°C で 20 時間攪拌した。反応液を空冷後、水とクロロホルムを加え、水層を分離した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 20:1) で精製し、無色の油状物質の生成物 **47** (415 mg, 1.95 mmol, 70%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.50 (1H, dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.60 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.39-1.08 (5H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.3$ Hz); IR (film) 2960, 2928, 2874, 1713, 1650, 1461, 1367, 1311, 1272, 1217, 1154, 1100, 750.

(2*E*,4*S*,6*S*)-2,4,6-Trimethyl-2-octen-1-ol (**48**)

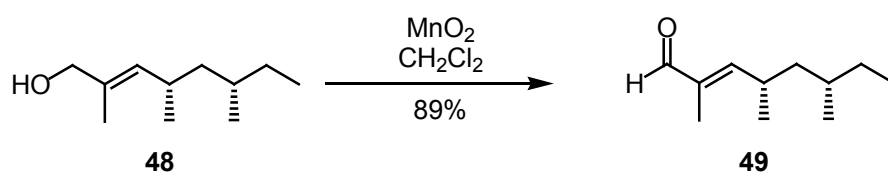


アルゴン雰囲気下、エステル **47** (1.17 g, 5.51 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液に、 -78°C で DIBAL-ヘキサン溶液 (1.0 M, 16.5 ml, 16.5 mmol) を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した後、室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した。反応液にロッシェル塩水溶液と酢酸エチルを加え、反応液が二層に分離するまで攪拌した。水層を分離した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル= 3:1）で精製し、無色の油状物質の生成物 **48** (921 mg, 5.40 mmol, 98%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} = +35^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 5.13 (1H, m), 3.99 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.48 (1H, m), 1.68 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.43 (1H, br), 1.34-1.00 (5H, m), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.3$ Hz); IR (film) 3325, 2958, 2922, 2870, 1456, 1377, 1069, 1010.

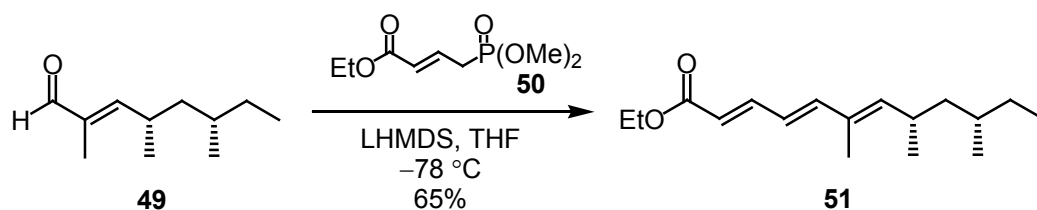
(2*E*,4*S*,6*S*)-2,4,6-Trimethyl-2-octenal (**49**)



アルコール **48** (800 mg, 4.70 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に二酸化マンガン(26 g) を 10 分ごとに 5 回にわけて加えながら、室温で 1 時間攪拌した。セライトを通してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル= 10:1）で精製し、無色の油状物質の生成物 **49** (704 mg, 4.18 mmol, 89%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} = +41^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.39 (1H, s), 6.23 (1H, dq, $J = 10.2, 1.2$ Hz), 2.82 (1H, m), 1.76 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.44-1.10 (5H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.84 (3H, d, $J = 6.0$ Hz); IR (film) 2961, 2926, 2873, 2707, 1693, 1644, 1455, 1378, 1015.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*S*,10*S*)-6,8,10-trimethyl-2,4,6-dodecatrienoate (**51**)

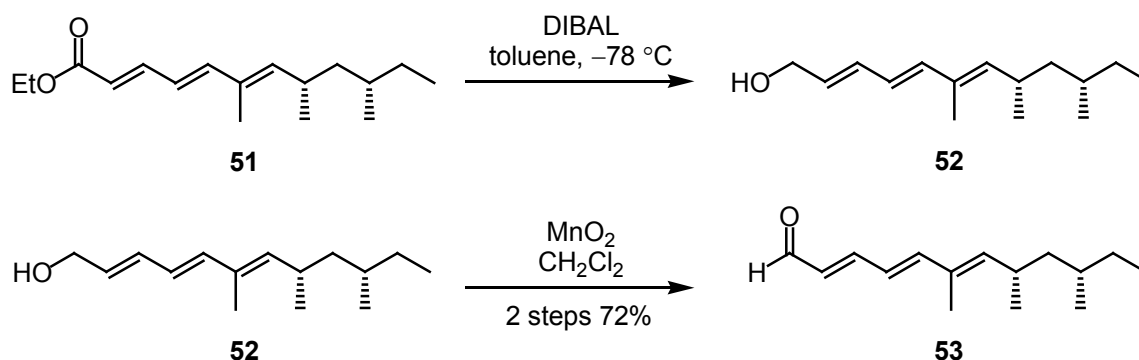


アルゴン雰囲気下、 -78°C でホスホン酸エステル **50** (1.21 g, 5.81 mmol) の THF (50 ml) 溶液に LHMDS-THF 溶液 (1.0 M, 6.0 ml, 6.0 mmol) を滴下し、同温度に 1 時間攪拌した。さらに -78°C でアルデヒド (702 mg, 4.18 mmol) の THF (10 ml) 溶液を滴下し、同温度で 2 時間攪拌した後、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽

和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を分離した後、さらに水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル= 10:1）で精製し、無色の油状物質の生成物 **51** (726 mg, 2.74 mmol, 65%) を得た。

$[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.33 (1H, dd, $J = 11.1, 15.3$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.22 (1H, dd, $J = 11.1, 15.3$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.44 (1H, brd, $J = 9.9$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.61 (1H, m), 1.80 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.34-1.06 (5H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.0$ Hz); IR (film); 2960, 1711, 1613, 1459, 1367, 1330, 1236, 1138, 997.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*S*,10*S*)-6,8,10-Trimethyl-2,4,6-dodecatrienal (**53**)



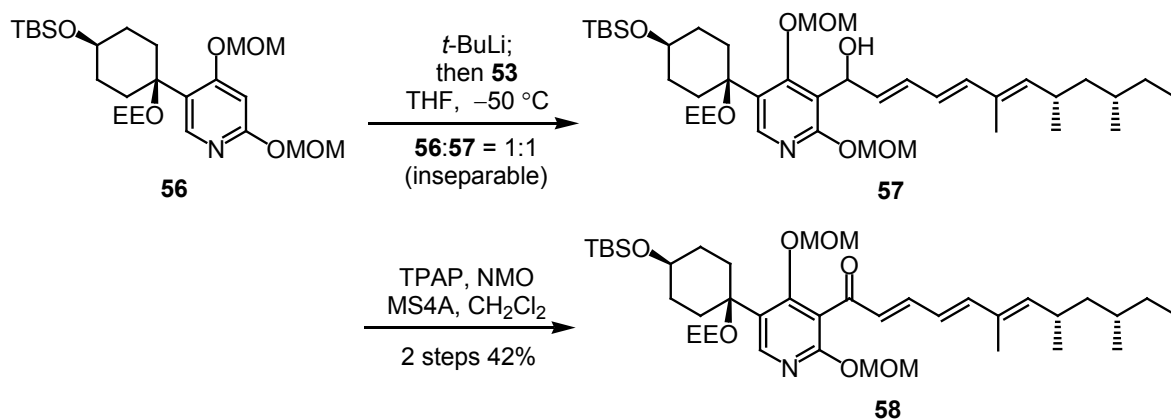
アルゴン雰囲気下、エステル **51** (165 mg, 0.62 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に、 -78°C で DIBAL-ヘキサン溶液 (1.0 M, 2.5 ml, 2.5 mmol) を滴下し、同温度で 10 分間攪拌した後、室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した。反応液にロッシェル塩水溶液を加え、反応液が二層に分離するまで攪拌した。水層を分離した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。透明なオイル状物質 **52** の残渣は精製せず、次の反応に進んだ。

上記の残渣の塩化メチレン (5ml) 溶液に二酸化マンガン (1.5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。セライトを通してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル= 10:1）で精製し、無色の油状物質の生成物 **53** (98 mg, 0.44 mmol, 72%) を得た。

$[\alpha]_D^{18} = +62^\circ$ (c 0.45, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.55 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 11.1, 15.3$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 11.1, 15.3$ Hz), 6.16 (1H, dd, $J = 8.1, 15.3$ Hz), 5.55 (1H, brd, $J = 9.6$ Hz), 2.67 (1H, m), 1.83 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.36-1.08 (5H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.85 (3H, t, $J =$

7.2 Hz), 0.82 (3H, d, $J = 5.7$ Hz); IR (film); 2960, 2923, 2729, 1677, 1603, 1159, 1115, 1010, 984.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-[5-[*cis*-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-(1-ethoxyethoxy)-cyclohexyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)pyridin-3-yl]-6,8,10-trimethyl-2,4,6-dodecatrien-1-one (**58**)



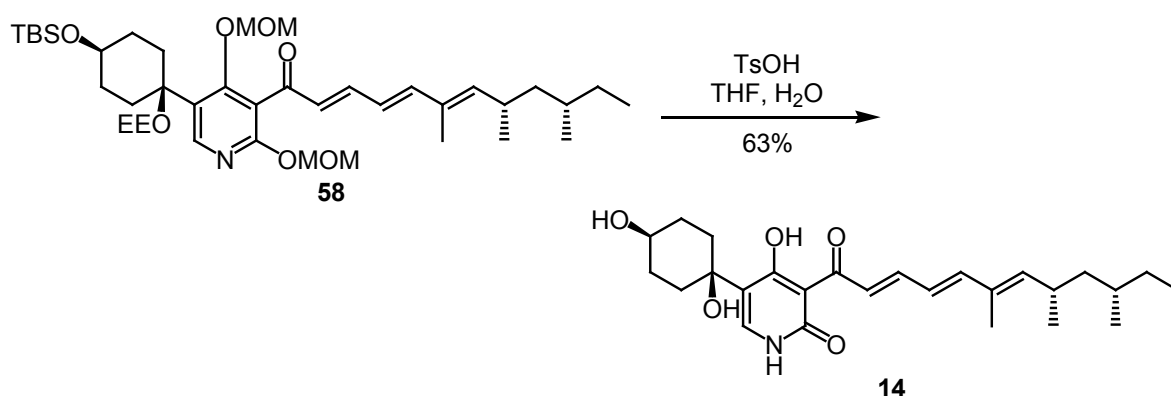
アルゴン雰囲気下、ピリジン **56** (46 mg, 0.092 mmol) の THF (4 ml) 溶液に、 -50 °Cで *t*-ブチルリチウム-ペンタン溶液 (1.58 M, 126 μ l, 0.20 mmol) を滴下し、同温度で10分間攪拌した。続いて -50 °Cでアルデヒド **53** (20 mg, 0.090 mmol) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、同温度で20分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にまで昇温した後、酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。さらに水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、生成物 **57** と **56** の混合物 (35 mg) を得た。この2つは分離できなかったため、混合物のまま次の反応に進んだ。

56 と **57** との混合物 (35 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液にモレキュラーシーブス 4A (300 mg) と NMO (117 mg, 1.0 mmol) を加え、さらに TPAP (5 mg) を加えて室温で20分間攪拌した。NMO (117 mg, 1.0 mmol) と TPAP (5 mg) を追加してさらに20分間攪拌した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) に供して精製し、黄色の油状物質の生成物 **58** (23 mg, 0.039 mmol, 2 steps 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.16 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 10.8, 15.3$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 10.8, 15.0$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.44 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.58 (1H, q, $J = 5.1$ Hz), 3.66 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.40

(3H, s), 3.31 (1H, dq, $J = 8.7, 6.9$ Hz), 3.15 (1H, dq, $J = 8.7, 6.9$ Hz), 2.66-2.42 (3H, m), 1.90-1.64 (6H, m), 1.80 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.32-1.06 (5H, m), 1.22 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.89 (9H, s), 0.82 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.80 (3H, d, $J = 5.7$ Hz), 0.06 (6H, s); IR (film) 2926, 1739, 1651, 1605, 1455, 1378, 1162, 1051; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{40}H_{67}NNaO_8Si$ ($M+Na^+$) 740.4528, found 740.4522.

N-Deoxymilitarinone A (**14**)

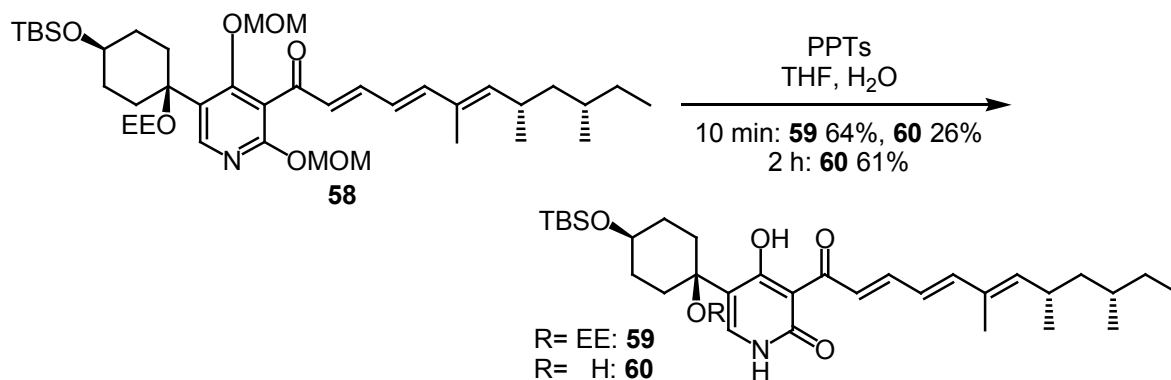


ケトン **58** (22 mg, 0.030 mmol) の THF (2 ml) 溶液に水 (0.1 ml) を加え、*p*-トルエンスルホン酸・一水和物 (2 mg, 0.010 mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、水層を分離し、さらに水層をクロロホルムで抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール= 10:1) で精製し、黄色の飴状物質の生成物 **14** (9 mg, 0.019 mmol, 63%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ (c 0.30, CH_3OH); 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.94 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.67-7.59 (1H, m), 7.63 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 11.1, 15.0$ Hz), 5.56 (1H, brd, $J = 9.9$ Hz), 3.61 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.39 (2H, m), 1.90-1.58 (6H, m), 1.85 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.39-1.10 (5H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.88-0.84 (6H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) 195.4, 178.7, 164.7, 149.5, 147.4, 147.4, 139.2, 134.2, 128.4, 126.5, 121.4, 107.5, 71.7, 70.7, 45.9, 34.7, 33.7, 32.0, 31.5, 31.2, 21.6, 19.5, 12.6, 11.7.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-[5-[*cis*-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-(1-ethoxyethoxy)cyclohexyl]-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-6,8,10-trimethyl-2,4,6-dodecatrien-1-one (**59**)

(2*E*,4*E*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-[5-[*cis*-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-hydroxycyclohexyl]-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-6,8,10-trimethyl-2,4,6-dodecatrien-1-one (**60**)



ケトン **58** (25 mg, 0.034 mmol) の THF (4 ml) 溶液に水 (0.1 ml) を加え、PPTs (5 mg, 0.020 mmol) を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、水層を分離し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1:1) で精製し、黄色の飴状物質の生成物 **59** (14 mg, 0.022 mmol, 64%) と黄色の飴状物質の生成物 **60** (5 mg, 0.009 mmol, 26%) を得た。

59: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 11.2 (1H, br), 7.97 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 11.1, 15.0 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.47 (1H, dd, *J* = 11.1, 15.0 Hz), 5.53 (1H, brd, *J* = 9.6 Hz), 4.69 (1H, q, *J* = 5.1 Hz), 3.64 (1H, m), 3.48 (1H, quintet, *J* = 7.2 Hz), 3.33 (1H, quintet, *J* = 7.2 Hz), 2.65 (1H, m), 2.41 (2H, m), 1.90-1.60 (6H, m), 1.84 (3H, s), 1.35-1.10 (5H, m), 1.31 (3H, d, *J* = 5.4 Hz), 1.04 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.97 (3H, d, *J* = 5.7 Hz), (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.89 (9H, s), 0.88-0.81 (6H, m), 0.06 (6H, s).

ケトン **58** (92 mg, 0.128 mmol) の THF (5 ml) 溶液に水 (0.5 ml) を加え、PPTs (20 mg, 0.080 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、水層を分離し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1:1) で精製し、黄色の飴状物質の生成物 **60** (44 mg, 0.079 mmol, 61%) を得た。

60: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.94 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 7.63 (1H, dd, *J* = 11.1, 15.0 Hz), 7.63 (1H, s), 6.77 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 6.46 (1H, dd, *J* = 11.1, 15.0 Hz),

5.56 (1H, brd, $J = 9.6$ Hz), 3.73 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.38 (2H, m), 1.90-1.58 (6H, m), 1.85 (3H, d, $J = 0.6$ Hz), 1.39-1.10 (5H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.88-0.84 (6H, m), 0.09 (6H, s).

参考文献

1. a) Shimatani, T.; Hosotani, N.; Ohnishi, M.; Kumagai, K.; Saji, I. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 29-34. b) Shimatani, T.; Hosotani, N.; Ohnishi, M.; Kumagai, K.; Saji, I. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, C4. c) 島谷 卓朗, 細谷 宜生, 特許公開 2004-67585.
2. a) Urata, H.; Kinoshita, A.; Misono, K. S.; Bumpus, F. M.; Husain, A. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 22348-22357. b) Takai, S.; Shiota, N.; Jin, D.; Miyazaki, M. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *358*, 229-233.
3. Vegi, S. R.; Boovanahalli, S. K.; Sharma, A. P.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6297-6300.
4. Wiley, R. H.; Slaymaker, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2393-2398.
5. a) Huckin, S. N.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087. b) Huckin, S. N.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1343-1351.
6. Hopkins, G. C.; Jonak, L. P.; Minnemeyer, H. J.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4040-4044.
7. Alfatafta, A. A.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1696-1702.
8. a) Kohno, J.; Hirano, N.; Sugawara, K.; Nishio, M.; Hashiyama, T.; Kawano, K.; Nakanishi, N.; Komatsubara, S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1731-1735. b) Hirano, N.; Kohno, J.; Tsunoda, S.; Nishio, M.; Kishi, N.; Okuda, T.; Kawano, K.; Komatsubara, S.; Nakanishi, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 421-427.
9. Schmidt, K.; Günther, W.; Stoyanova, S.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 197-199.
10. Riese, U.; Ziegler, E.; Hamburger, M. *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 455-459.
11. Schmidt, K.; Riese, U.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378-383.
12. Cheng, Y.; Schneider, B.; Riese, U.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 436-438.
13. a) Wright, J. L. C.; Vining, L. C.; McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Walter, J. A. *Can. J. Biochem.* **1997**, *55*, 678-685. b) Cox, R. J.; O'Hagan, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2537-2540.
14. Williams, D. R.; Turske, R. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3217-3220.
15. Clark, A. J.; Ellard, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6033-6036.
16. Stahl, M.; Schopfer, U.; Frenking, G.; Hoffmann, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8083-8088.
17. Organ, M. G.; Bilokin, Y. V.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183.
18. Williams, D. R.; Sit, S.-Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2846-2851.
19. Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5852-5853.

20. a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944-5946. b) Vedejs, E.; Larsen, S. *Org. Synth.* **1989**, *64*, 127-137.
21. Matlin, S. A.; Sammes, P. G.; Upton, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2481-2487.
22. Snider, B. B.; Lu, Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2839-2844.
23. a) Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5361-5364. b) Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9543-9558.
24. Sugawara, K.; Imanishi, Y.; Hashiyama, T. *Heterocycles*, **2007**, *71*, 597-607.
25. Williams, D. R.; Kammler, D. C.; Donnell, A. F.; Goundry, W. R. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6715-6718.
26. Slocum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653-3664.
27. Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101-2108.
28. Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328-5331.
29. Ochiai, E. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 534-551.
30. Shone, R. L.; Coker, V. M.; Moormann, A. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 389-390.
31. Conreaux, D.; Bossharth, E.; Monteiro, N.; Desbordes, P.; Vors, J.-P.; Balme, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 271-274.
32. Walborsky, H. M.; Gawronska, K.; Gawronski, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6719-6726.
33. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
34. Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
35. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651-1660.
36. a) Nazare, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1125-1128. b) Mitton-Fry, M. J.; Cullen, A. J.; Sammakia, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066-1070.
37. Anderson, J. C.; Smith, S. C. *Synlett*, **1990**, 107-108.
38. Copret, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T.-A. K.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740-1741.
39. 奥江雅之 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士論文 2002年.

謝辞

本研究を行なうにあたり、数々のご指導、ご助言を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科教授、渡邊秀典先生に篤く感謝申し上げます。私自身の研究についてのアドバイスはもちろん、ゼミや学会等で先生が語られた様々な経験や知識、洞察からも大変多くのことを学ばせていただきました。

実験のみならず、研究室生活の様々な場面でお力添え賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科准教授、石神健先生に篤く感謝申し上げます。学生のころより公私両面で親身になってご助言下さいました東京大学大学院農学生命科学研究科助教、森直紀先生に篤く感謝申し上げます。

東北大学農学部において私が有機化学に興味を抱くきっかけを与えて下さり、卒業研究および修士論文研究のご指導を賜りました東北大学名誉教授、大類洋先生に感謝申し上げます。修士論文研究のご指導を賜り、私にとって未知であった分野の研究に接する機会を与えて下さいました東北大学大学院生命科学研究科教授、有本博一先生に感謝申し上げます。卒業研究および修士論文研究について直接のご指導を賜りました東北大学大学院生命科学研究科准教授、赤坂和昭先生に感謝申し上げます。卒業研究の時代から様々なご助言を賜りました、産業技術総合研究所の清水弘樹先生に感謝申し上げます。

卒業研究から現在まで、公私にわたり面倒をみていただいた諸先輩および研究員の皆様に感謝いたします。博士課程の3年間を共に学んだ勝田亮氏、金英珠氏に感謝いたします。また、東北大学分子情報化学研究室の同期をはじめとする友人達に感謝いたします。先輩、同期、そして後輩の皆様とともに過ごした研究室の日々は本当に楽しいものでした。

日々の実験に用いる試薬を素早く届けて下さいました有限会社山本薬品商会の山本良文氏、実験器具の修理やガラス細工などでお世話になりました株式会社オオウチサイエンスの大内晴海氏ならびに大内基義氏に感謝申し上げます。元素分析を行なって下さった堀吉満先生に感謝申し上げます。

最後に私事ではございますが、博士課程への進学を快く許して下さり、長い学生生活を経済的にも精神的にも支え続けて下さった父と母に深く感謝いたします。