

効率的合成を指向したグリコシナスペリミシン **D** と
ソラノエクレピン **A** 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20年度入学 楠本 善史

指導教員 東京大学教授 渡邊 秀典

目次

略語表	2
序論	4
本論	
第一部 グリコシナスペリミシン D の合成研究	
第一章 序	5
第二章 第二世代アミノ糖 A の合成	11
第三章 ベンゾイル基の除去に関する検討	22
第四章 Boc 基の除去に関する検討	30
第五章 結論	33
第二部 ジャガイモシストセンチュウに対して孵化促進活性を有する ソラノエクレピン A の合成研究	
第一章 序	35
第二章 これまでの背景	38
第三章 望む立体化学の水酸基導入の検討	48
第四章 改訂した合成計画による望む立体化学の水酸基導入ならびに トリシクロ[5.2.1.0 ^{1,6}]デカン骨格の構築	60
第五章 不斉なシクロプロパンを有する側鎖の導入	66
第六章 ソラノエクレピン A の中央 7 員環骨格のモデル実験	70
第七章 結論	74
総括	76
第一部の実験	79
第二部の実験	93
引用文献	107
謝辞	110

略語表

Ac	acetyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Boc-ON	2-(<i>t</i> -butoxycarbonyloxyimino) -2-phenylacetonitrile
Bz	benzoyl
CAN	cerium (IV) diammonium nitrate
collidine	2,3,5-trimethylpyridine
D-CSA	D-camphorsulfonic acid
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
Eq.	equivalent
h	hour
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
IR	infra red
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
min	minute(s)
mp	melting point
MS 3A	molecular sieves, 3A
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Oxoane	potassium peroxymonosulfate
Pd-C	palladium on activated carbon
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl ether

PMBTCA	<i>p</i> -methoxybenzyl ether trichloroacetamide
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
RT (rt)	room temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBHP	<i>t</i> -butylhydroperoxide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
TMS	trimethylsilyl
(<i>o</i> -tol) ₃ P	tris- <i>o</i> -tolylphosphine
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
UV	ultraviolet
VO(acac) ₂	Vanadyl acetylacetonate

序論

天然からは人間の想像を遙かに超えた構造を持つ有機化合物（天然物）が数多く見つかった。そのなかには、顕著な生理活性を示し農薬や医薬などに応用可能な重要なものが含まれており、生物は長い進化の過程で、複雑な天然物を合成する能力を獲得したと考えられる。しかし、これら生理活性天然物は天然からは微量にしか得られないことが多く、人工的な試料供給が望まれるのはいうまでもない。このような状況において、有機合成化学の果たす役割は非常に重要視されている。有機合成、特に天然物合成は究極の「もの作り」の一つであり、有機分子は人間が加工できる最もマイクロで精密な構造体であるといえる。

複雑な天然物の全合成においては、近年の検索技術の進展により既存の反応を探すことは容易になったが、これらの単純な組み合わせだけでは、十分に効率的な合成が達成されるとはいえない。さらに、私たちの目標とする全合成は、活性評価を得るために十分な試料供給が求められ、構造活性相関やプローブ分子を見据えた柔軟な合成が必要とされている。そのため、全合成が構造決定の最終目標であった時代の天然物合成とは基本姿勢が異なる。高効率的な合成は、高収率の反応を短工程で組み合わせることが当然必要であるが、全体を見据えた合成経路のデザインも重要である。たとえば、多段階を要する複雑な化合物の合成において、初期段階には大量合成可能な（副生成物がなく煩雑な精製を必要としない）反応を設定し、また多くの官能基が共存する後半の段階には選択的な反応を設定する必要がある。その他にも、何段階もの変換を一段階で行える画期的な反応や、既知反応の適用では困難な場合には新規反応の開発も必要になる。このように、新時代の天然物の全合成には解決しなくてはならない課題が山積みされているが、その中で効率的な合成は経済、環境の面からみても望ましいものであるといえる。さらに、近年では産学協同が叫ばれており、アカデミックの現場でもより実用化に向けた研究が注目されている。以上の観点から、筆者は「効率的合成」を念頭に 2 つの天然物の合成研究を行った。

第一章では、アミノ糖系抗生物質グリコシナスペリミシン D の合成研究について述べる。第二章では、ジャガイモシストセンチュウに対して孵化促進活性を有するソラノエクレピン A の合成研究について述べる。

第一部

グリコシナスペリミシン D の合成研究

第一章 序

微生物化学研究所の梅沢らは 1985 年に東京都府中市で新規抗生物質の探索研究を行っていたところ、グラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示す放線菌の菌株を取得した。この生産菌株は *Nocardia* sp. MG615-7F6 と命名され、活性物質の抽出・精製を行った。得られた三つの活性物質の一つは、どの標準サンプルとも一致せず、新規な抗生物質としてグリコシナスペリミシン D (Glycocinnasperimicin D) (1) と命名された (Figure 1-1)¹⁾。構造的特徴として、ウレアやグアニジン基を有する二つのアミノ糖 (この論文では右側の糖を A 糖, 左側のアミノ糖を B 糖とする), *p*-ヒドロキシ桂皮酸, スペルミジンより構成されている。さらに二つのアミノ糖がウレアグリコシド結合という特異な結合を介して連結している。

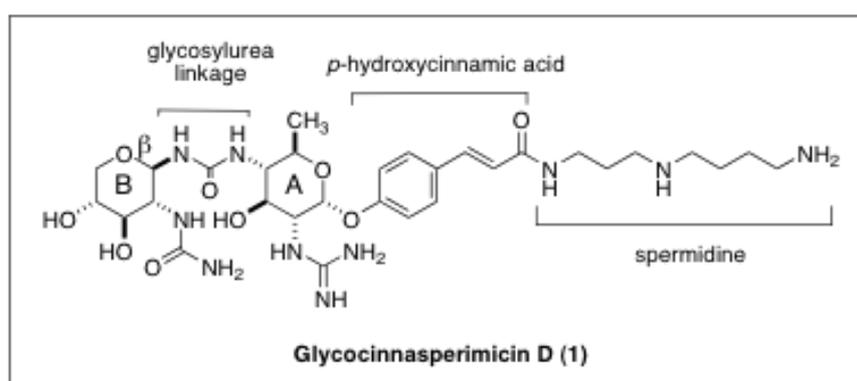


Figure 1-1

また、他の二つの活性物質は、Ellestad らにより報告されている LL-BM123 β (2)、LL-BM123 γ_1 (3) と判明した (Figure 1-2)²⁾。

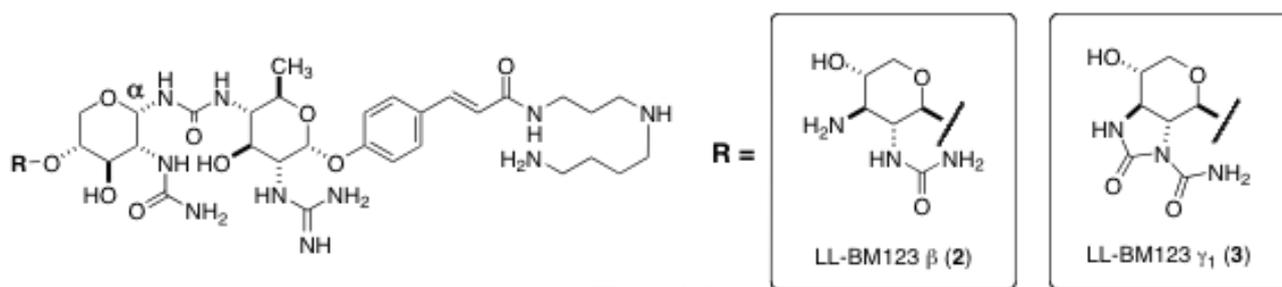


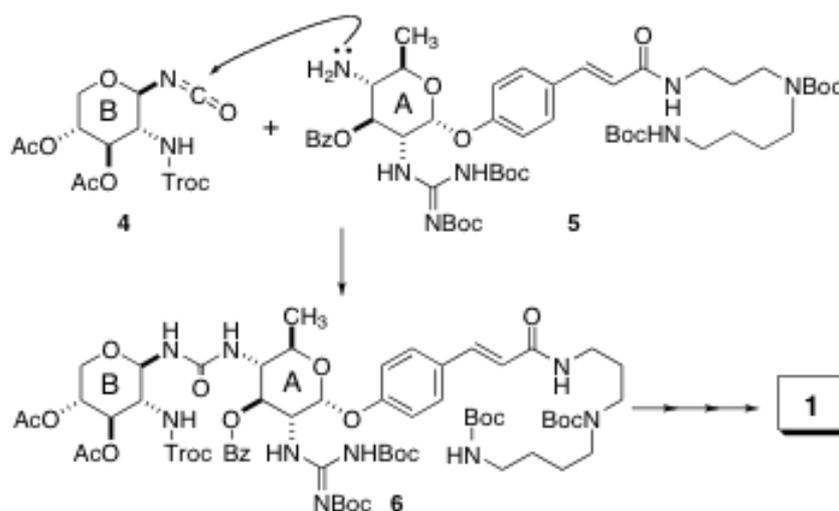
Figure 1-2

ウレアグリコシドの立体化学に関して、梅沢らと Ellestad らの研究グループは異なる報告をしている。すなわち、Ellestad らは LL-BM123 γ_1 の ^1H NMR を DMSO-H $_2$ O で測定したところ、アミノ糖 B のアノマー位のプロトンの結合定数は、 δ 4.78 ppm 付近に小さい値 (broad singlet) であったことから α 配置であると推定している。D $_2$ O 中でも ^1H NMR を測定しているが、DOH のピークと重なっているため直接ウレアグリコシドのアノマー位のプロトンを観測することが出来ていない²⁾。

梅沢らは D $_2$ O を用いて 40 °C に昇温することで DOH を高磁場シフトさせアノマー位のプロトンを観測している。そして、新たに δ 4.78 ppm に観測されたアノマー位のプロトンの結合定数が $J=9.1$ Hz であったことから β 配置と決定している¹⁾。

2005 年に名古屋大学の市川らによって、グリコシナスペリミシン D の全合成が報告され、グリコシナスペリミシン D のアミノ糖のアノマー位は β 配置であることが確認されている³⁾。

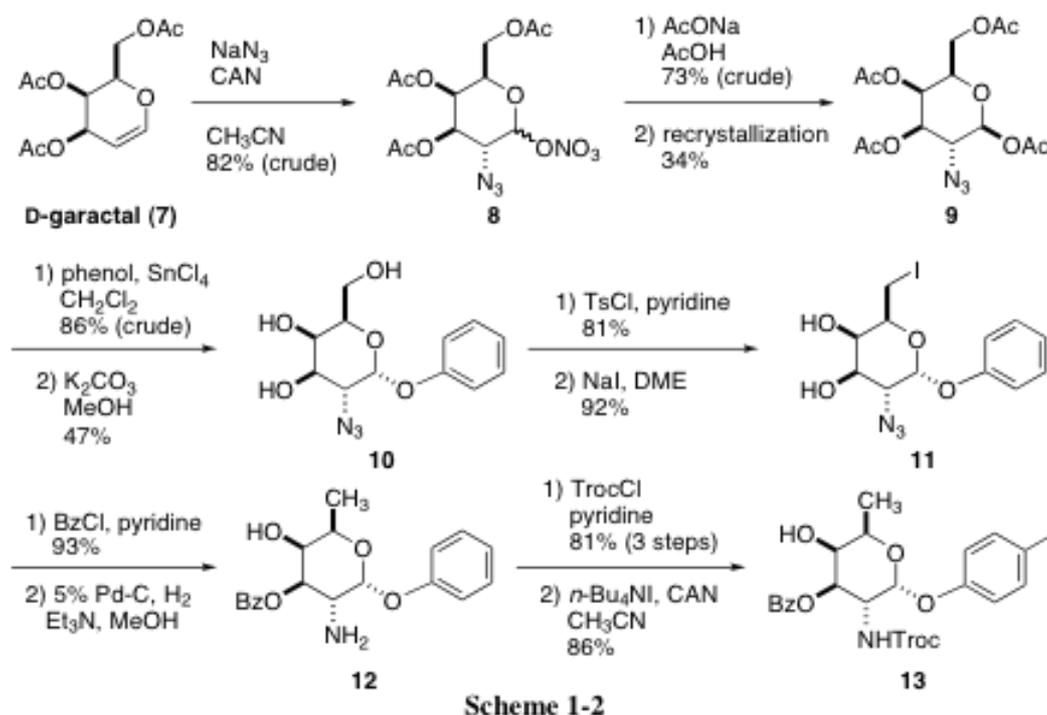
市川らの第一世代合成経路を下に示した (Scheme 1-1)。新しく開発したウレアグリコシド合成法を用いて⁴⁾、最終段階でグリコシルイソニトリルを酸化して発生させたグリコシルイソシアナート **4** とアミノ糖 A (**5**) とをカップリングし **6** へと誘導し、官能基変換と脱保護を行うことでグリコシナスペリミシン D (**1**) を合成している。次に実際の合成を簡単に説明する。



Scheme 1-1

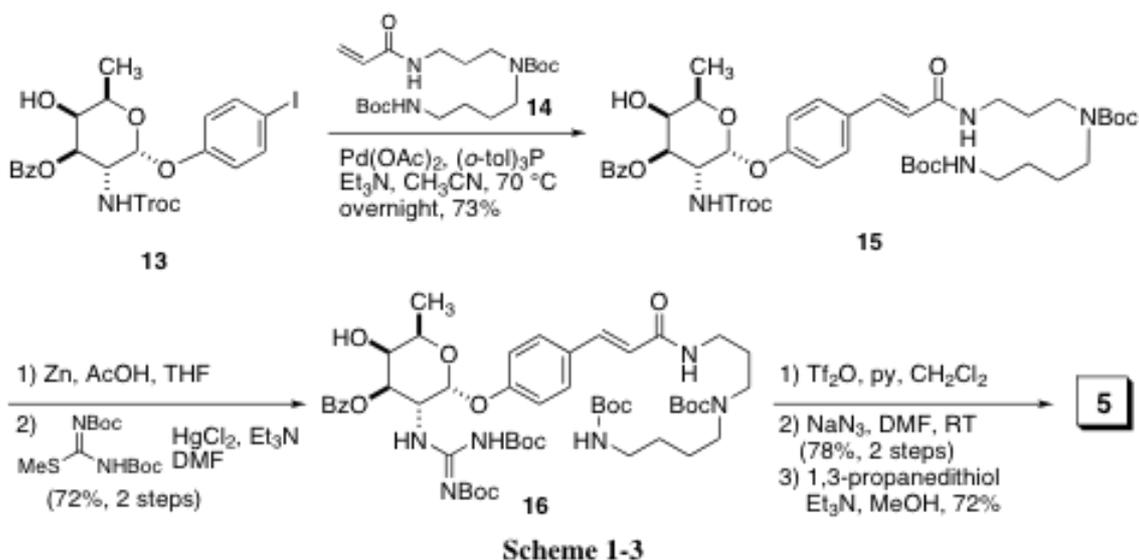
1-1) グリコシナスペリミシン D の第一世代合成

まず、市川らのアミノ糖 A の合成は、D-ガラクトール **7** を出発原料として、Lemieux らにより報告されているアジドニトロ化法⁵⁾に従いアジド **8** とし、酢酸溶液中でアセトリシスを行い結晶性の良いアセチルガラクトシド **9** を得ている (Scheme 1-2)。四塩化スズを用いて α -選択的なグリコシル化を行い ($\alpha : \beta = 4 : 1$)、アセチル基を除去してトリオール **10** を合成した。一級水酸基をトシル化し、続いてヨウ素化を行い **11** としている。3 位の水酸基をベンゾイル基で保護し、加水素分解を行い 6 位のデオキシ化とアジド基の還元を一挙に行い **12** を合成した。得られた **12** の 2 位のアミノ基を Troc 基で保護し、杉山によって報告されている条件を用いてヨウ素化⁶⁾を行い Heck 反応前駆体である **13** を得ている。

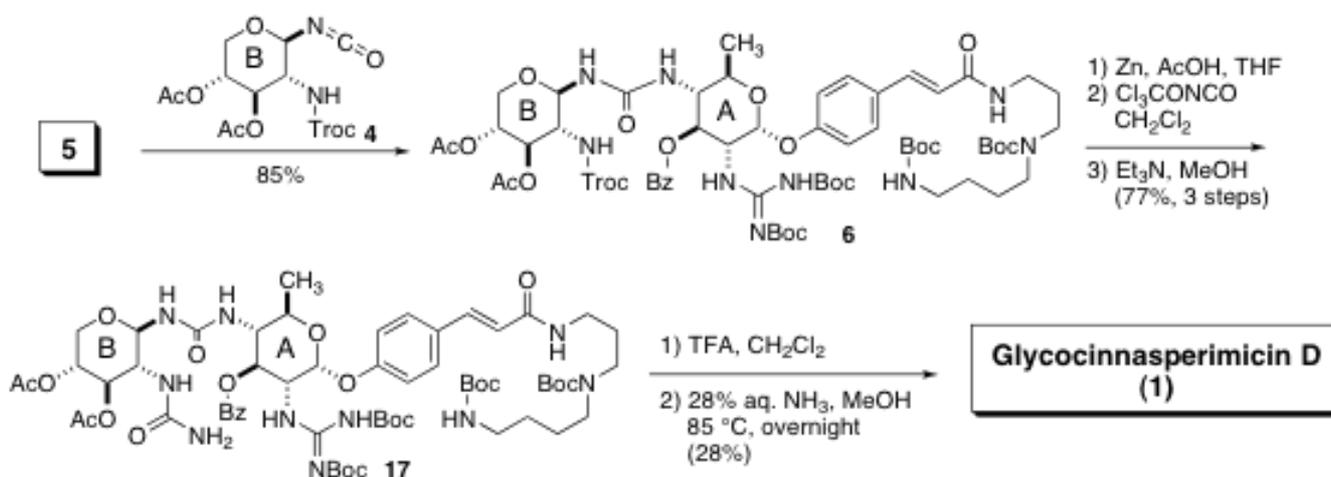


Scheme 1-2

得られた **13** と別途に調製したスペルミジン部分 **14** との Heck 反応により、桂皮酸骨格を構築し **15** を得た (Scheme 1-3)。Troc 基を除去し、グアニジン化試薬を用いて 2 位にグアニジン基を導入し **16** へと誘導している。得られた **16** に対して、4 位の水酸基をトリフルリル化し、アジ化ナトリウムを用いてアジド基を導入した。最後に、1,3-プロパンジチオールを用いて還元⁷⁾して目的とするアミノ糖 A (**5**) の合成に成功している。



最終段階のアミノ糖 A, B のカップリングにおいては、イソニトリルの酸化反応で発生させたグリコシルイソシアナート **4** と アミノ糖 A (**5**) を反応させ、目的とするカップリング生成物 **6** を 85% の収率で得ている (Scheme 1-4)。アミノ糖 B の 2 位の Troc 基を除去し、トリクロロアセチルイソシアナートを作用させ、メタノール分解を行い **17** とした。最後に、TFA を用いて Boc 基を除去し、28% アンモニア水/メタノール (1:1) 混合溶媒中にて 85 °C で一晩反応させ、アセチル基とベンゾイル基を除去してグリコシナスペリミシン D (**1**) の全合成を達成している。



1-2) 研究目的

上述で示したようにグリコシナスペリミシン D は非常に興味深い抗生物質である。また、他のアミノ糖系抗生物質に類をみない、ウレアグリコシド結合の特異な構造には合成化学的にも非常に興味をもたれる。しかし、天然からの供給が困難な為、十分な研究が進展せず、化学合成での供給が望まれている天然物である。市川らはグリコシナスペリミシン D の全合成を達成したが未解決の問題点が残されており、大量供給は困難であった。以下問題点を示す。

- アミノ糖 A の出発原料である D-ガラクターールが高価であり、D-ガラクトースから合成できるが効率的ではない。
- 最終段階の脱保護の条件で、アセチル基は室温で除去できるが、ベンゾイル基は加熱条件でないと除去されず、収率が低下してしまう。
- 最後の Boc 基の除去の際に、TFA を用いると B 糖のウレアグリコシドが一部加水分解する。

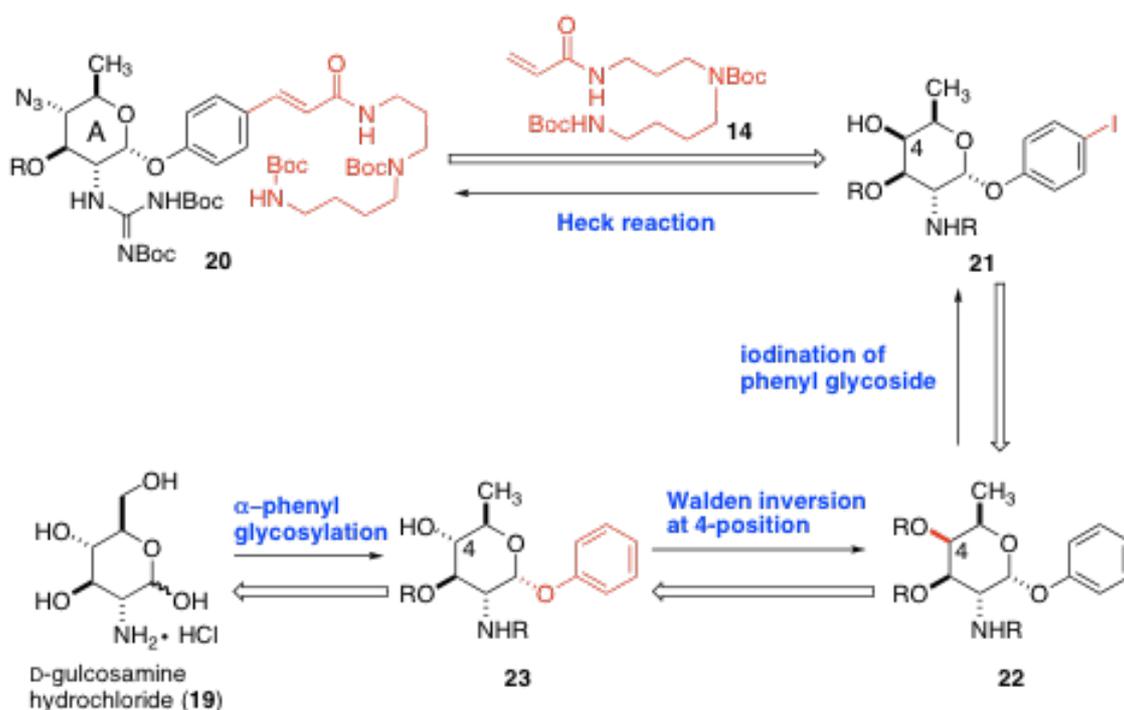
よって、筆者はこの問題点を解決することで、グリコシナスペリミシン D の効率的な合成経路の確立を目指し合成研究に着手することにした。大量供給が可能になれば、類縁体合成などにより、活性研究が飛躍的に進むのではないかと期待を抱くことができる。さらに、もう一つの糖が連結した LL-BM123 β (2) と LL-BM123 γ_1 (3) は未だ全合成がされていない。LL-BM123 β (2) と LL-BM123 γ_1 (3) はグリコシナスペルミジン D を基本骨格としていることから、グリコシナスペルミシン D の効率的な合成経路を確立することで、これらの全合成にも適用可能であると言える。

そこで、アミノ糖 A (18) の出発原料に関しては、D-グルコサミン塩酸塩 (19) を用いて新しい合成経路を計画した (Scheme 1-5)。D-グルコサミン塩酸塩は、2 位にアミノ基を有していることから合成を進めていく上で有利であり、エビやカニなどの甲殻類から得られるバイオマス資源であるので安価に入手可能である。

第二章 第二世代アミノ糖 A の合成

2-1) 合成計画

始めに、グリコシナスペリミジン D の全合成において重要中間体である、アミノ糖 A の改良合成法を確立することとし、逆合成解析を **Scheme 1-6** に示した。安価に入手可能なバイオマス資源である D-グルコサミン塩酸塩 (**19**) を出発原料として α -フェニルグリコシル化を行い α -フェニルグリコシド **23** を誘導する。続いて、4 位の水酸基を反転させてフェニルグリコシド **22** へと導く。また、Heck 反応前駆体であるヨードフェニルグリコシド **21** は、**22** のフェノールのパラ位にヨウ素化を行うことで合成する。Heck 反応を用いて、桂皮酸骨格の構築とスペルミジン部位の導入を一挙に行い、4 位の水酸基をアジド基に変換して、アジド糖 A (**20**) の合成を完了する計画である。このようにして **20** を合成できれば、安価な原料である **19** から合成できるため、市川らよりも効率的な合成法と言える。さらに、2 位にアミノ基を有していることから、アジドニトロ化法のような、アミノ基導入反応をしなくてもよいため、安全性の面でも優れている。よって、この計画で合成研究に着手した。

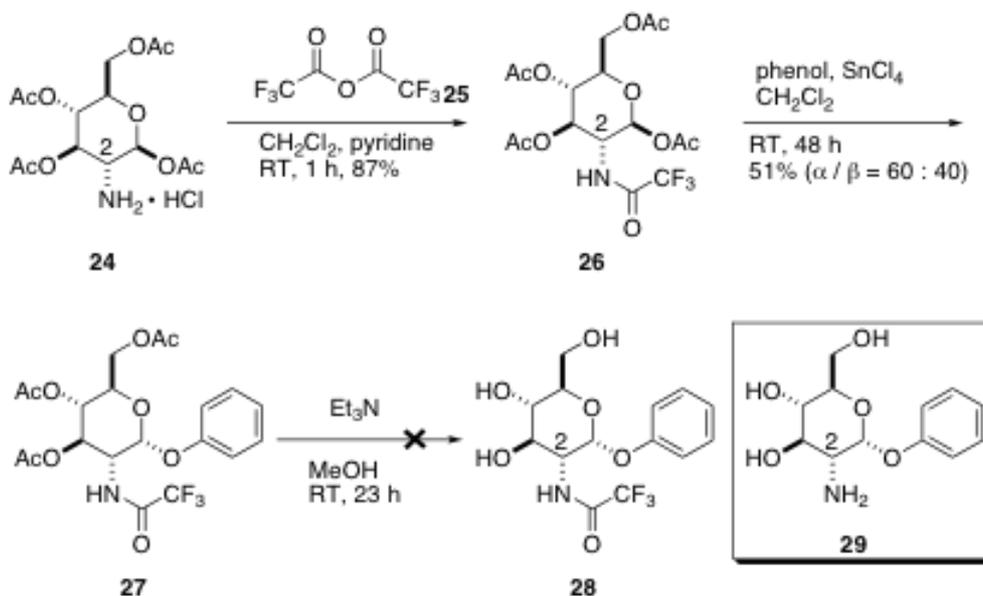


Scheme 1-6

2-2) トリオール体の合成

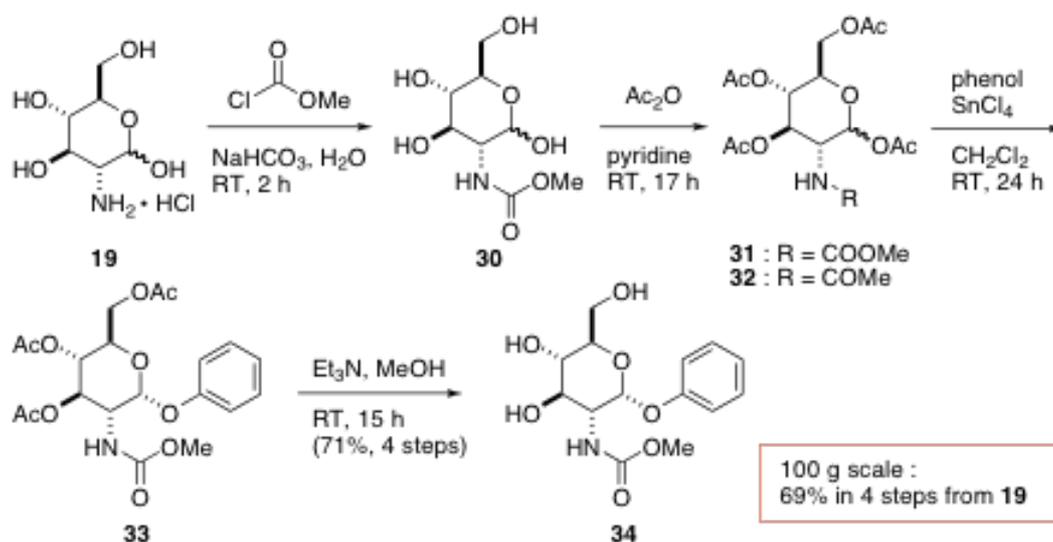
合成中間体を大量に供給するためには、合成の初期段階は簡便な操作で大量合成して、カラムクロマトグラフィーを行わず再結晶で精製できる合成経路が望ましい。初めに、アミノ基の保護基としてトリフルオロアセチル基を用いて検討を行った (Scheme 1-7)。

D-グルコサミン塩酸塩 (19) から 3 段階で調製できる 24 のアミノ基に対して無水トリフルオロ酢酸 (25) を用いて、トリフルオロアセトアミド保護体 26 を得た。26 は非常に結晶性がよいため濃縮後、濾過をしながらジエチルエーテルで洗浄することで、副生成物とピリジンを除去した。続いて、26 の α -フェニルグリコシル化反応を行い、フェニルグリコシル体 27 を中程度の収率 (51%, $\alpha/\beta = 60:40$) で得た。そして、塩基でアセチル基の除去を行い 28 の合成を行った。しかし、 $^1\text{H NMR}$ で生成物を確認してみると脱保護前の 2 位のプロトンの化学シフトは δ 4.49 ppm であったが、脱保護後の生成物は δ 4.07 ppm に高磁場シフトしていた。すなわち、アセチル基と同時にトリフルオロアセチル基も一緒に脱保護された生成物 29 が生成していることがわかった。よって、アミノ基の保護にはトリフルオロアセトアミド基を用いることは断念し、別の保護基を検討することとした。



Scheme 1-7

次にアミノ基の保護としてメチルカルバメートを選択し、トリオール体 **34** の合成を検討した (Scheme 1-8)⁸⁾。まず、D-グルコサミン塩酸塩 (**19**) に対するメチルカルバメート保護を行った。この際、反応を穏やかに進行させる為にクロロギ酸メチルと炭酸水素ナトリウムの固体を交互に 3 回に分けて加え、セルロース TLC を用いて展開溶媒を、1-ブタノール/酢酸/ピリジン/水 (4:1:1:2) で反応を追跡した。反応の終了を確認後、1 M 塩酸で弱酸性にして (pH 3~5) 減圧濃縮を行い **30** を得た。続いて、トルエン共沸を行って残存する水を除いてから、無水酢酸、ピリジンを用いて **30** のアセチル化を行った。反応溶液を濃縮すると、大量のピリジン塩と思われる沈殿が析出するので、分液操作で除去を行い目的とするテトラアセテート **31** を得た。副生成物であるアセチルグルコサミン **32** が TLC 上で確認された。**32** が混入していても次の反応に影響がなかったため、粗生成物のままフェニルグリコシル化反応を行った。2 位が Troc 基やメチルカルバメート基によって保護された D-グルコサミン誘導体において、四塩化スズを用いてフェニルグリコシル化反応を行えば、選択的に α -体が得られるという報告がある⁹⁾。この条件で反応を行ったところ、四塩化スズを加えた直後は β 体が優先するが、時間が経過するにつれてアノマー効果により熱力学的に安定な α -フェニルグリコシド **33** が選択的に得られてきた。最後に、トリエチルアミンとメタノールを用いてアセチル基の除去を行いトリオール **34** へと誘導した。結晶性の良い **34** をジクロロメタンで洗浄し、メタノールで再結晶をすることで一度もカラムクロマトグラフィーを用いずに 4 段階、通算収率 71% で望む **34** を得ることに成功した。



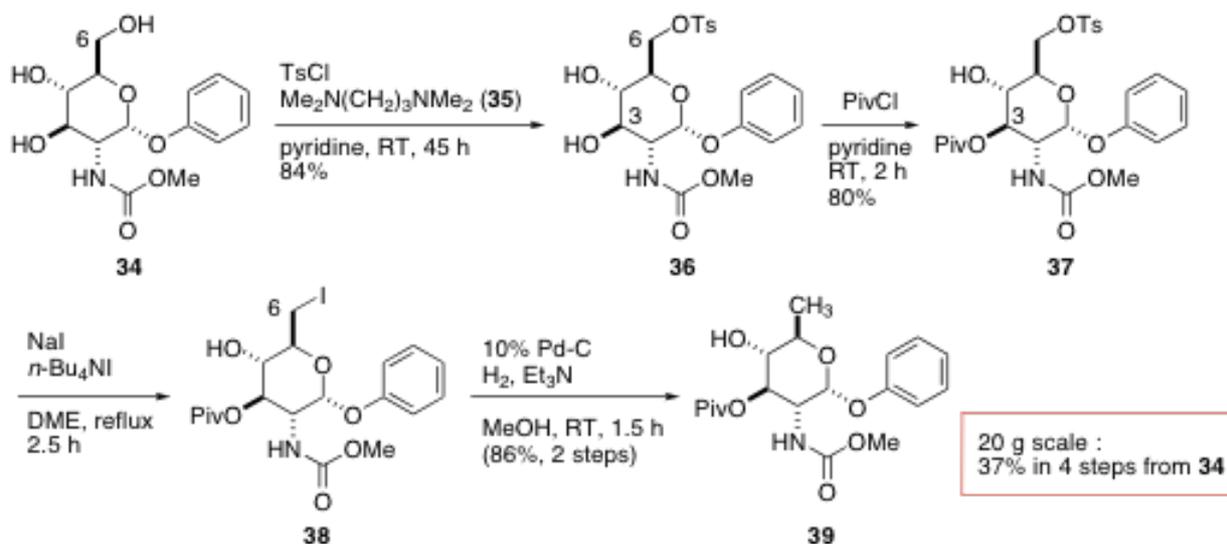
Scheme 1-8

2-3) 6-デオキシ糖の合成

次に得られたトリオール体 **34** から 6-デオキシ糖 **39** への変換を行った (Scheme 1-9)。原らの報告¹⁰⁾によると、初めに 6 位の一級水酸基のトシル化を行っているが、ピリジン溶液中で塩化トシルを用いて反応を行うと、大過剰の塩化トシルを用いなければ反応は完結しない。そこで、田辺らの報告¹¹⁾を参考に *N,N,N',N'*-テトラメチルジアミノプロパン (**35**) を 1.0 当量用いてピリジン溶媒中、塩化トシルと反応させて良好な収率でトシラート **36** を得た (84%)。

次に塩化ピバロイルを用いて 3 位水酸基の保護を行った。6 位トシル基の立体障害のため、3 位に位置選択的な保護が可能となり、目的とする 3 位が保護されたピバロイル体 **37** を得た。4 位水酸基がピバロイル化された副生成物が若干混入してきたが、カラムクロマトグラフィーにより容易に分離することが出来た。そしてジメトキシエタンを溶媒として、ヨウ化ナトリウムとヨウ化テトラブチルアンモニウムを用いて 6 位のヨウ素化を行い **38** を得た。これを、精製せずに加水素分解を行うことで、目的とする 6-デオキシ糖 **39** へ誘導した (二段階, 86%)。

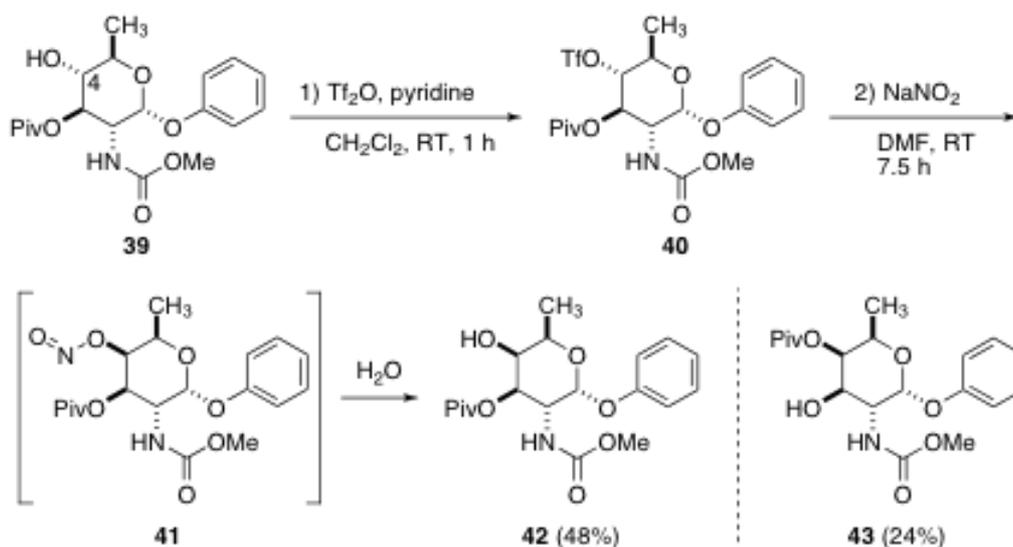
トリオール **34** から 6-デオキシ糖 **39** まで 20 g スケールで反応を行い 4 段階、通算収率 37% で **39** を得ることに成功した。



Scheme 1-9

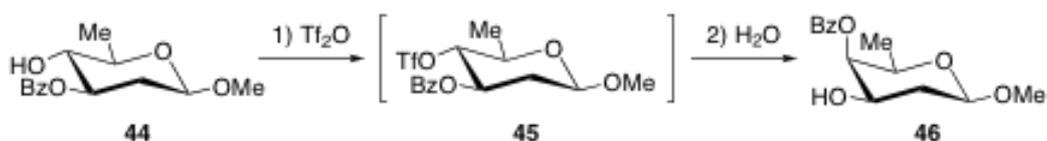
2-4) 4 位水酸基の反転

次に、4 位の水酸基の S_N2 反応による立体化学の反転を検討した (Scheme 1-10)¹²⁾。6-デオキシ糖 **39** に対して、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させてトリフレート **40** へ誘導した。次に DMF を溶媒として、10 当量の亜硝酸ナトリウムを加えて、反応を行ったところ、目的物とする 4 位水酸基が反転した **42** が中程度の収率 (二段階, 48%) で得られた。しかし、ピバロイル基の転位した **43** を副生成物として与える結果となった (二段階, 24%)。



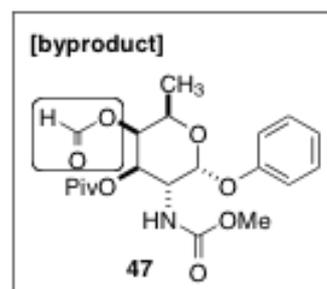
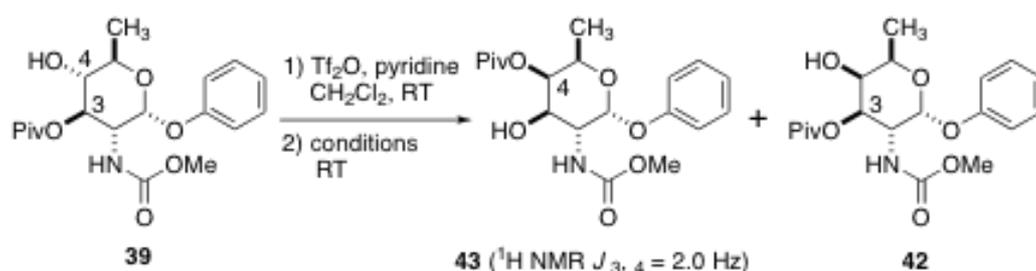
Scheme 1-10

Binkley らは 1986 年に、6-デオキシ糖の 4 位水酸基の分子内 S_N2 反応による立体化学の反転を報告している (Scheme 1-11)¹³⁾。すなわち、3-ベンズイル体 **44** をピリジンとジクロロメタン中で、トリフレート **45** へ誘導する。そして、反応溶液に水を加えると、隣接基関与による分子内 S_N2 反応が起こり、4 位の立体化学反転した **46** を与える。この報告を参考に、ピバロイル体 **39** の 4 位水酸基の反転を検討した。



Scheme 1-11

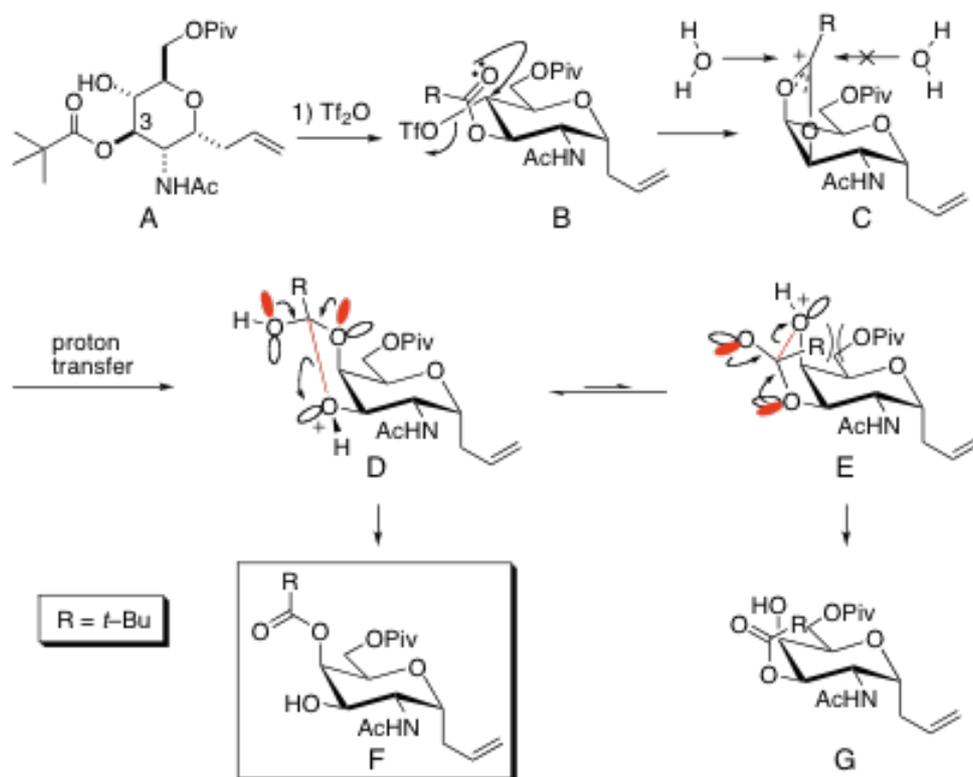
得られた **39** をトリフレートへと変換後、様々な条件で立体化学の反転を検討した。検討の結果を下に示す (Scheme 1-12)。炭酸水素ナトリウム水溶液と HMPA の混合溶媒で反応を検討したところ、望む **43** は得られたもの副生成物として **42** も得られた。この際の収率 (50% : 14%) 選択性 (78 : 22) 共に不満足な結果となった (entry 1)。塩化メチレンを溶媒として用い、金属塩存在下で 4 位ヒドロキシル基の反転を試みた (entry 2~4)。酢酸セシウムを用いると収率 (79%) 選択性 (100 : 0) が劇的に上昇した。しかし、反応速度が遅く、反応が完結するためには一週間を費やした (entry 2)。次に、炭酸カリウムを用いたが収率 (55% : 45%), 選択性 (55 : 45) となり、ほぼ 1 : 1 の混合物の比となった (entry 3)。酢酸ナトリウムを用いると収率 (95%)、選択性 (100 : 0) 共に向上したが、反応時間を短くすることは出来なかった (entry 4)。そこで、反応時間の短縮化を目的として溶媒の検討を行った (entry 5, 6)。溶媒を DMF とした場合、反応時間は大幅に短縮したが (18 h)、収率に改善の余地がみられた。さらに、4 位がホルミル化された副生成物 **47** が得られた (entry 5)。溶解性を考慮して、溶媒を THF/H₂O の混合溶媒で検討したところ、30 時間で反応が完結し、97 : 3 の比で、かつ好収率 (92% : 3%) で、4 位のヒドロキシル基が反転した生成物 **43** を得ることに成功した (entry 6)。



entry	conditions	time	yield (43 / 42)	ratio (43 / 42)
1	HMPA, aq. NaHCO ₃	6 h	50% : 14%	78 : 22
2	CeOAc, CH ₂ Cl ₂	4 days	79% : 0%	100 : 0
3	K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂	7 days	55% : 45%	55 : 45
4	NaOAc, CH ₂ Cl ₂	7 days	95% : 0%	100 : 0
5	NaOAc, DMF	18 h	75% : 7%	91 : 9
6	NaOAc, THF/ H ₂ O (4 : 1)	30 h	92% : 3%	97 : 3

Scheme 1-12

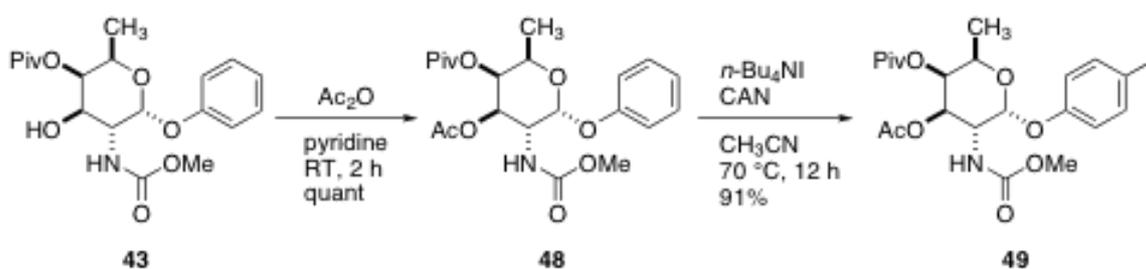
この反応では、4 位の水酸基がピバロイル化された生成物が優先する。この選択性に関し、Ben らは C-グリコシル化体 **A** の反応において、次の様な説明を提示している (Scheme 1-13)¹⁴⁾。すなわち、4 位水酸基に対してトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させてトリフレート **B** へ誘導し、水を添加する。すると、隣接基関与による分子内 S_N2 反応が起こりオキソニウムカチオン中間体 **C** を形成する。このカチオンに対し、ピラノース環状の立体障害を避けるように、水が付加する。プロトン移動によりヘミオルトエステル中間体 **D** と **E** の平衡になる。**E** は *t*-ブチル基がピラノース環の上に位置し、6-ピバロイル基との立体相互作用が起きるため、**D** の中間体が優先される。二つの酸素原子の立体電子効果と、アンチペリプラナー（下図の赤で示した位置）で結合が切断されるため、4 位の水酸基がピバロイル化された生成物 **F** が優先すると考えられる。



Scheme 1-13

2-5) 市川らの合成中間体の合成

立体反転により得られたフェニルグリコシド **43** から、ヨウ化物 **49** の合成を示した (Scheme 1-14)。 **43** に対して、アセチル化を行い定量的に **48** を得た。続いて、フェニル基のパラ位のヨウ素化を行った。杉山によって報告されている条件により⁶⁾、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (1.5 eq), CAN (3.0 eq) を用いて収率よくヨウ化物 **49** を得ることができた。この時、**45** をアセチル化せずに、ヨウ素化を行うと収率は中程度 (46%) であった。無保護の水酸基が CAN によって酸化されているのではないかと考察している。



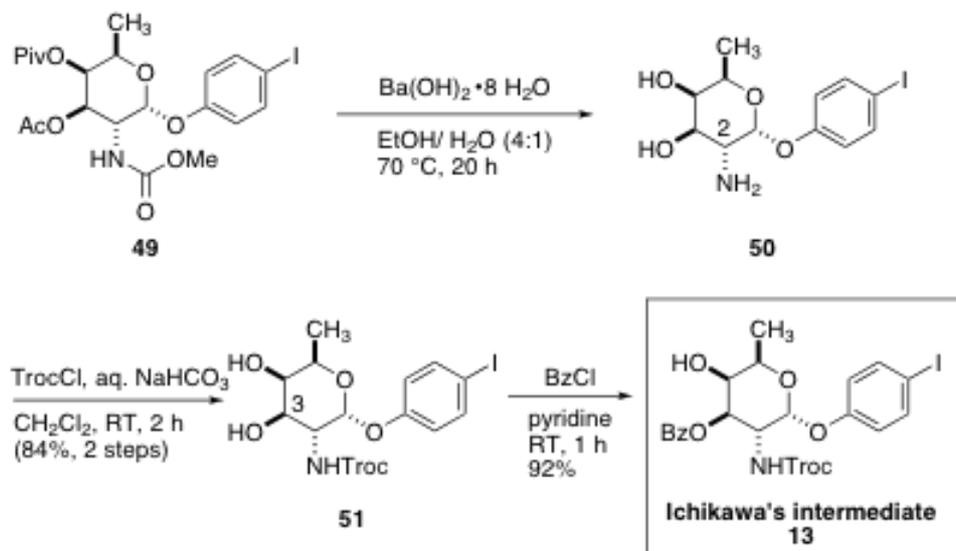
Scheme 1-14

次にヨウ化物 **49** の保護基を変換した。 **49** の三つの保護基 (アセチル基, ピバロイル基, メチルカルバメート基) の除去の検討を行った。水酸化バリウム 8 水和物を 10 当量用いて、エタノールと水の混合溶媒 (4 : 1) 中で、70 °C で 20 時間加熱した。生成物は非常に極性が高いため、TLC の展開溶媒としてアセトニトリル/水 (10 : 1) を用い反応を追跡した ($R_f = 0.1$)。反応後は、ドライアイスを加えて中和し、沈殿した炭酸バリウムを遠心分離で除去後、濃縮することにより、目的の **50** を粗生成物として得た (Scheme 1-15)。

続いて、アミン **50** の Troc 保護を行った。ピリジン溶媒で TrocCl を作用させると低収率 (25%, 2 steps) であった。アミノ基が炭酸塩になっているため収率が低下しているのではないかと考えた。そこで、脱保護を行って得られた **50** の粗生成物を、陰イオン交換樹脂 (Amberlite IRA-410, Cl⁻ form) で処理してから、ピリジン溶液で Troc 化を行った。しかし、生成物の TLC では 4 スポットが確認された上、収率も向上しなかった (25%, 2 steps)。次に、Schotten-Baumann 条件下で反応を検討した。生成物であるジオール **51** は抽出の困難さが懸念されたが、AcOEt で

抽出することができた。反応の様子は TLC で観察し、TrocCl を少しずつ加えてゆき、副生成物であるビス Troc 体が確認された直後に反応を止めた。生成物は非常に結晶性がよいため小スケールでは再結晶で精製を行った。これに対し、5 g スケールで合成を行うと、 R_f が非常に近い副生成物が混入し、再結晶では精製が困難であった。しかし、粗結晶をジエチルエーテルで洗浄すると副生成物を簡便に除去できることがわかった。ヨウ素体 **49** から ジオール **51** まで 9.0 g スケールで反応を行い 2 段階、通算収率 58% で目的物を得ることができた。

基質 **51** の 3 位水酸基はエクアトリアル配向であり、4 位水酸基はアキシアル配向であるので、3 位の水酸基のみ選択的にアシル化することが可能である。そこで、ピリジン中で塩化ベンゾイルを作用させ、3 位水酸基のみを選択的にベンゾイル化した (収率 92%)。得られた **13** のスペクトルデータは、市川らの合成中間体と一致した。



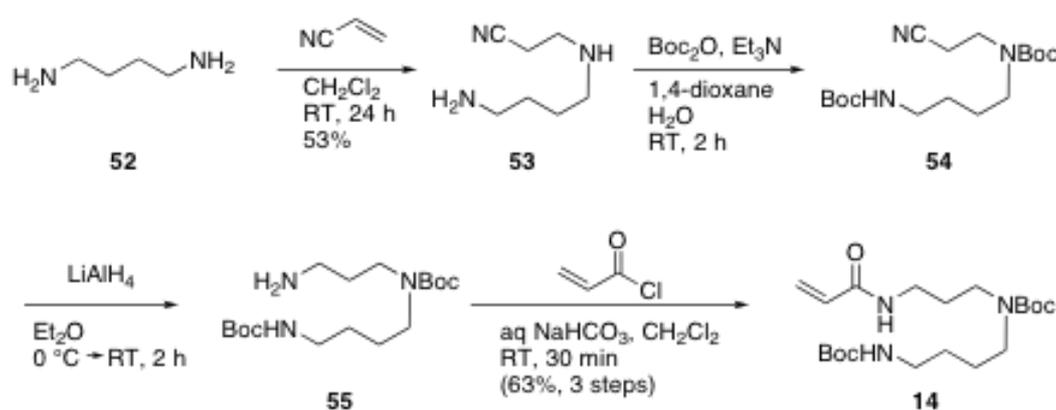
Scheme 1-15

よって、市川らの合成中間体 **13** への新しい合成経路の確立に成功した。市川らは、出発原料 D-ガラクトールから 10 工程、通算収率 6% だったのが、改良した合成法では安価に入手可能なバイオマス資源である D-グルコサミン塩酸塩 **19** から 15 工程、通算収率 26% で誘導することに成功した。工程数は若干増えたものの、大幅な収率の改善に成功した。また、**19** から トリオール **33** の合成は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いずに再結晶で精製することができ、効率的な合成法を確立することに成功した。次に、スペルミジン部位の側鎖の合成を行った。

2-6) アクリル酸のスペルミジンアミドの改良合成

市川らの合成に従い、市販の 1,4-ジアミノブタン **52** を出発原料としてアクリルスペルミジンアミド **14** の合成を行った (Scheme 1-16)。ジアミン **52** を、アクリロニトリルに付加させることでニトリル **53** を合成した。この時、アクリロニトリルを滴下漏斗で 0 °C で加えた。生成物は非常に極性が高いため、クーゲロールで蒸留をして精製した。得られた **53** のアミノ基を Boc 化して **54** を定量的に合成した。続いて、LiAlH₄ を用いてニトリルの還元を行いアミン **55** へと誘導した。反応中は、アルミニウム試薬が固化するので、強い攪拌が必要であった。反応後の処理は、水と水酸化ナトリウムを交互に加えて、水酸化アルミニウムを沈殿させ濾過で取り除いた。

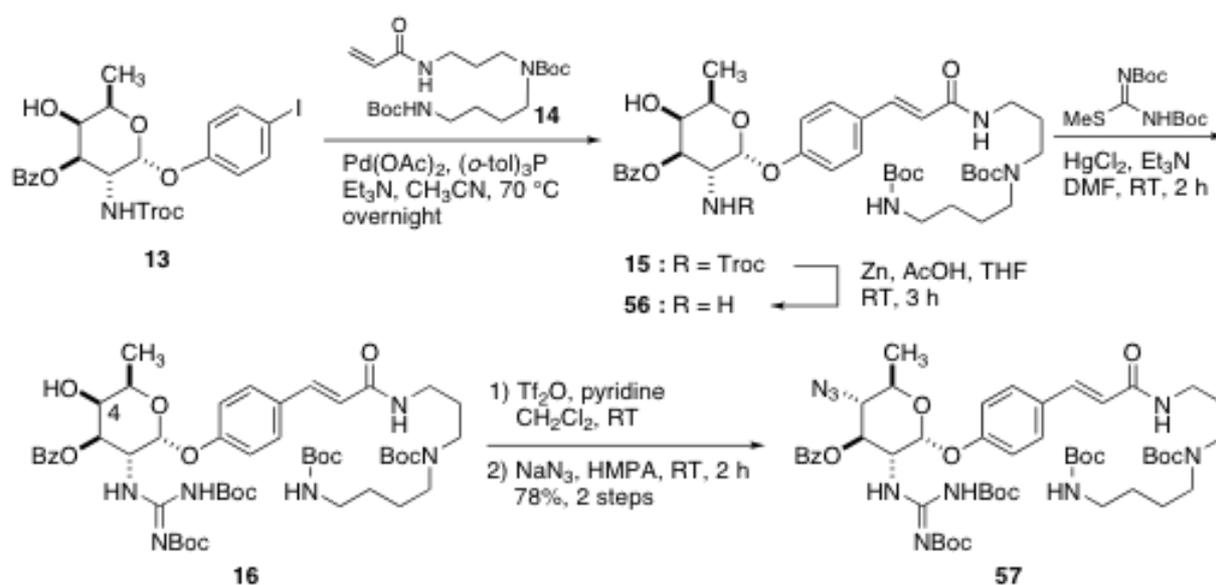
アミン **55** に対して塩化アクリロイルを作用させ、アクリル酸のスペルミジンアミド **14** を合成した。初めに塩基としてトリエチルアミンを用いて、ジクロロメタン中で反応させたが低収率であった (**53** から 3 段階, 通算収率 20%)。そこで、Schotten-Baumann の条件を用いて、ジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液の 2 層系で反応を行ったところ 3 段階、通算収率 63% と収率を向上させることができた。よって、最後の工程を大幅に改善することに成功した。



Scheme 1-16

2-7) アジド糖の合成

ヨードフェニルグリコシド **13** に対して、市川らの報告している合成法³⁾と同様の条件でアジド糖 **57** を合成した (Scheme 1-17)。すなわち、**13** と **14** を用いて Heck 反応を行い **15** とした。得られた **15** と未反応の **14** はクロマトグラフィーによる分離が困難であるため、粗生成物のままで次の反応を行った。亜鉛と酢酸を用いて Troc 基を脱保護し **56** を得た。続いて、塩化水銀存在下でグアニジン化試薬を用いて **16** を得た。**16** の 4 位水酸基をトリフレートへと変換し、HMPA 中でアジ化ナトリウムと反応させたところ、2 時間で反応が完結してアジド糖 **57** を 2 段階、78% 収率で合成した。市川らはアジド化の溶媒を DMF 中に行っており、反応時間は 12 時間を費やしているが、HMPA 中では 2 時間で反応が完結した。



Scheme 1-17

さて、アジド糖 **57** は市川らの合成におけるアミノ糖 **A (5)** の前駆体である。しかし、その合成においては、研究目的の二つめの問題点として述べた様に、グリコシナスペリミシン **D** の全合成最終工程におけるベンゾイル基の除去が困難であった。

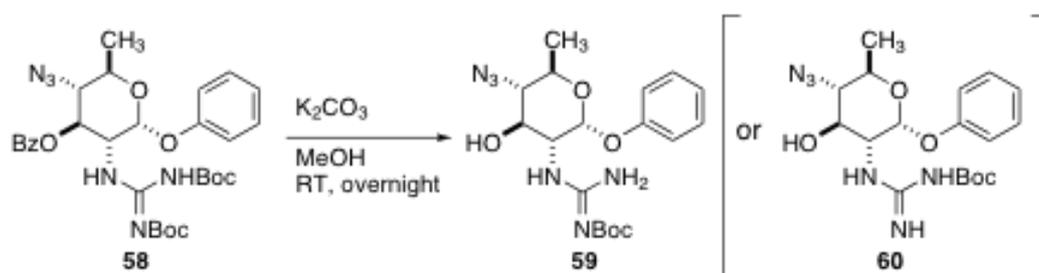
そこで、アミノ糖 **B** のカップリング前のアジド糖 **57** の段階でベンゾイル基を除去しておこうと考えた。

第三章 ベンゾイル基の除去問題に関する検討

第二章でアジド糖の合成に成功したので、本章では二つめの問題点であるベンゾイル基の除去について検討した。

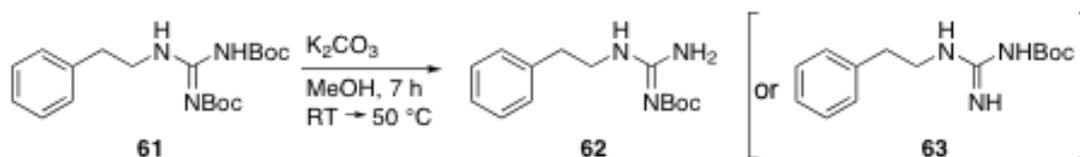
3-1) 遊離の 3 位水酸基を有するアジド糖の合成

まず、アジド糖のモデル化合物 **58** を用いてベンゾイル基の除去を検討した (Scheme 1-18)。塩基をトリエチルアミンとし、メタノール/水の混合溶媒中で反応を検討した。しかし、70 °C まで加熱したが反応は進行しなかった。そこで、炭酸カリウムを用いてメタノール中室温で 12 時間反応を行った。生成物の ¹H NMR を確認するとベンゾイル基の除去は確認されたが、グアニジン基の Boc 基も除去されたと思われる化合物 **59** (or **60**) が得られてきた。



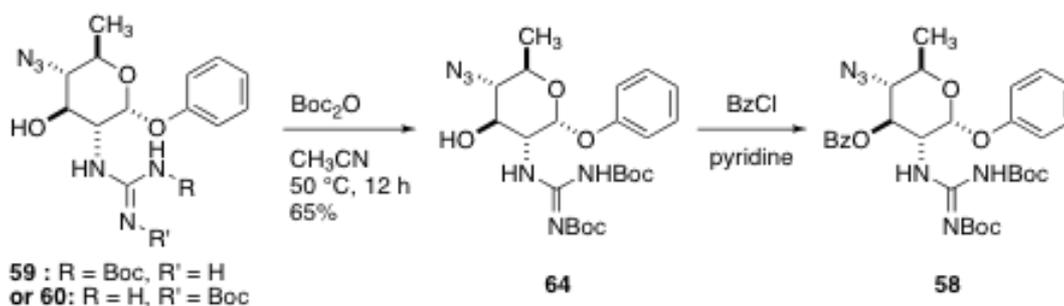
Scheme 1-18

一方、フェネチルアミン誘導体 **61** に対して、同様の塩基性条件で処理すると、室温では反応しなかったが、50 °C で 7 時間加熱すると脱 Boc 化された化合物 **62** (or **63**) が生じることがわかった (Scheme 1-19)。このことから **58** の塩基処理により得られた化合物も **59** (or **60**) のように、ベンゾイル基とともに Boc 基も除去されたものであると推測された。



Scheme 1-19

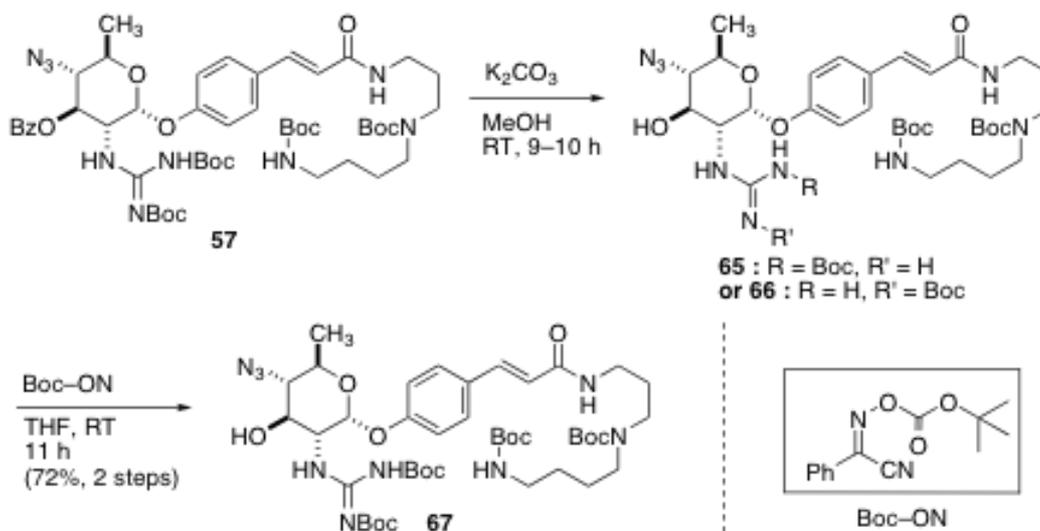
そこで、得られた **59** (or **60**) に対して、再度 Boc 化を行い、**64** を得た (Scheme 1-20)。得られた **64** をベンゾイル化して、**58** と一致することを確認した。よって、炭酸カリウムでベンゾイル基を脱保護すると、グアニジン基の一つの Boc 基も脱保護される。しかし、再度 Boc 化をすることで、目的とする **64** が得られることがわかった。



Scheme 1-20

モデル化合物での結果に基づき、アジド糖 **57** に対して炭酸カリウムを用いてベンゾイル基の脱保護を行った (Scheme 1-21)。モデル化合物と同様に、グアニジン基の一つの Boc 基が脱保護された生成物 **65** (or **66**) を得た。

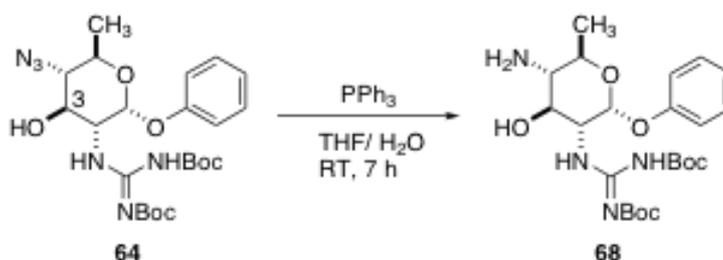
得られた **65** (or **66**) に対して、再度 Boc 化を行った。モデル実験では、Boc 化試薬として Boc₂O を用いていたが、ここでは Boc-ON 試薬を用いて反応を行った。Boc-ON は Boc₂O よりも反応性が低いため、アミノ基と水酸基が共存している基質に対して、アミノ基を選択的に Boc 化できる試薬である。さらに、この試薬は結晶であるため、小スケールでの秤量が容易である。Boc-ON 試薬を用いて再度 Boc 化を行い、目的とする **67** を収率よく合成することができた (2 段階, 72%)。



Scheme 1-21

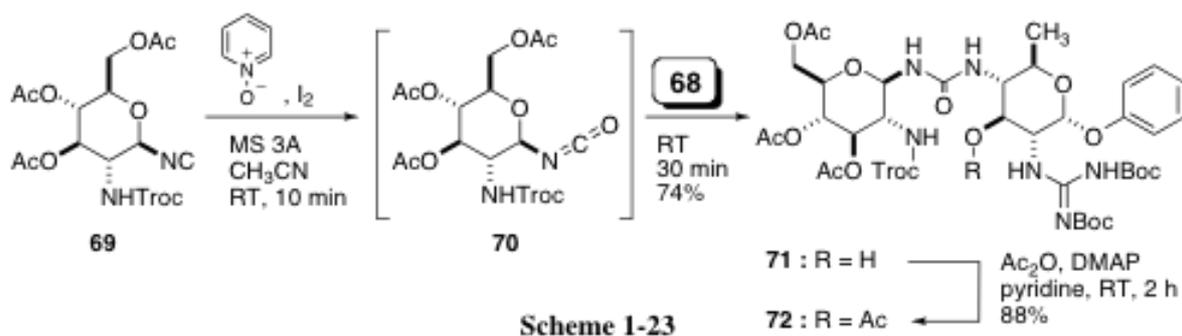
3-2) 遊離の 3 位水酸基を有するアミノ糖 A を用いたカップリング

3 位の水酸基が遊離であるアジド糖 **67** の合成に成功したので、続くアジドの還元とアミノ糖 **B** とのカップリングを検討することにした。市川らの合成では、3 位にベンゾイル基があるためか、Staudinger 反応を用いたアジド基の還元はうまくいかなかった。このため、1,3-プロパンジチオールを用いてアジド基の還元反応を行っていた (8 ページ、Scheme 1-3 参照)。しかし、**64** の 3 位水酸基は遊離であるため、Staudinger 反応によるアジド基の還元を試みることにし、まずはモデル化合物を用いて検討した (Scheme 1-22)。モデル化合物 **64** に対して、トリフェニルホスフィンを用いて Staudinger 反応を行ったところ反応は速やかに進行し、アミン **68** を粗生成物として得た。



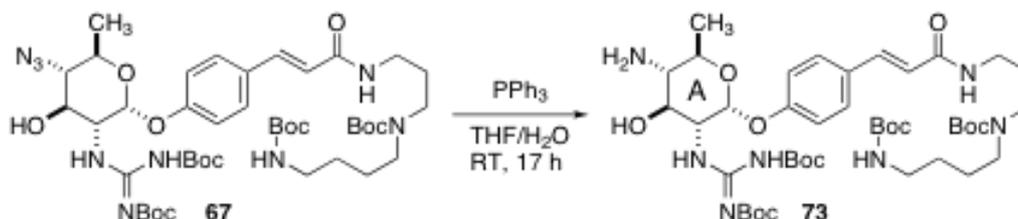
Scheme 1-22

得られた **68** とアミノ糖 **B** のモデル化合物 **69** を用いてカップリング反応を行い **71** を収率良く (74%) 合成した (Scheme 1-23)。 **68** を 1.5 当量と 2.0 当量を用いて検討したが、収率に変化は見られなかった。カップリング体 **71** が得られたことで、トリフェニルホスフィンを用いてアジド基が還元されたことを確認できた。 **71** の 3 位水酸基のアセチル化は DMAP 存在下で進行し、アセテート **72** へと誘導できた。



Scheme 1-23

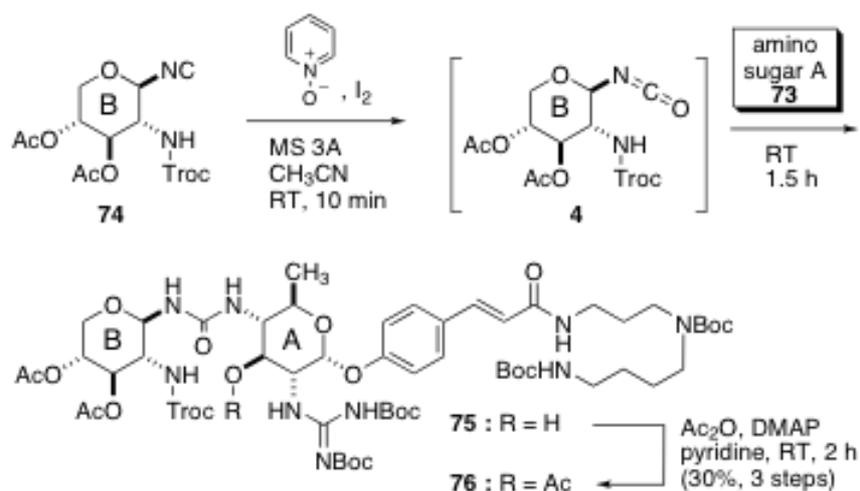
モデル化合物を用いたカップリング反応に成功したので、次に遊離の水酸基を有するアミノ糖 A (**67**) に対してトリフェニルホスフィンを用いて Staudinger 反応を行った (Scheme 1-24)。AcOEt / *i*-PrOH (5 : 1) の展開溶媒で $R_f = 0.6$ 付近にアミン **73** と思われるスポットを観察した。



Scheme 1-24

モデル実験を参考に、アミノ糖 A (**73**)とアミノ糖 B (**4**) とのカップリング反応を行った (Scheme 1-25)。アミノ糖 A (**73**) をイソニトリル **74** に対して 2.0 当量用いた。しかし、TLC 上で多数のスポットが観察されたため、アセチル化後に精製し、目的とするグリコシナスペリミン D の完全保護体 **76** を合成することができた (3 段階, 30%)。しかし、3 位水酸基の保護を Bz 基から Ac 基にかえたことにより、最終工程での脱保護は容易になるものと予想されるが、本カップリング反応の収率は満足いくものではなかった。

そこで、遊離の水酸基が原因と思われたので 3 位の水酸基に Bz 基以外の保護基を前もって導入することとした。

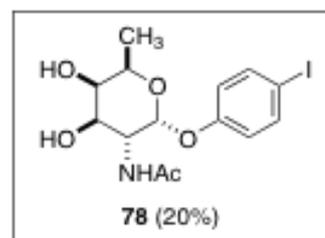


Scheme 1-25

3-3) アミノ糖 A の 3 位水酸基の保護の検討

アミノ糖 A の 3 位の保護基に関して、アセチル基とシリル基を検討することとした。まず、中間体 **51** の 3 位水酸基のアセチル化を行った (Scheme 1-26)。アセチル化剤として、アセチルイミダゾールを用いて反応を検討した (entry 1~3)。ジクロロメタンを溶媒として、反応を行ったが基質が溶媒に溶解せず白濁溶液になった。徐々に温度を昇温し、60 °C まで達すると基質は溶解したが、反応は進行しなかった (entry 1)。溶解性を考慮し、DMF を用いて反応を行ったが、室温では反応が進行しなかった。徐々に昇温し、70 °C まで加熱すると反応が進行したが、低収率 (17%) となった (entry 2)。アセトニトリル中で加熱還流すると、7 時間に反応時間は短縮され目的物 **77** を得たが、副生成物 **78** も生じた (entry 3)。Troc 基がイミダゾールによって脱保護され、生じたアミノ基がアセチル化されたと考察している。

次に、アセチル化剤として塩化アセチル、塩基を collidine として反応を行った¹⁶⁾。ジクロロメタンは溶解性に乏しいので、濃度を 0.02 M で反応を行ったところ、中程度の収率 (53%) でアセチルグリコシド **77** を得た (entry 4)。しかし、収率は満足のいくものではなかったため、次にシリル基による保護を検討した。



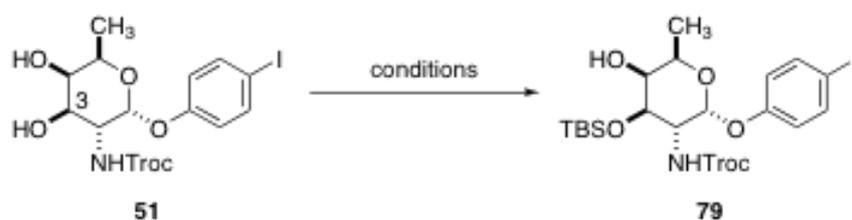
entry	reagent	solvent	temperature	time	yield
1		CH ₂ Cl ₂	RT → 60 °C	24 h	—
2		DMF	RT → 70 °C	35 h	17%
3		CH ₃ CN	reflux	7 h	24%
4	AcCl, collidine	CH ₂ Cl ₂	-20 °C → RT	2.5 h	53%

Scheme 1-26

続いて、**51** に対する TBS 基の保護の検討をした (Scheme 1-27)。シリル化剤として TBSCl を用いて検討した (entry 1~3)。まず、ジクロロメタンを溶媒として Et₃N、DMAP、を用いて、反応溶液を 0.02 M の濃度に調製して、原料物質が消滅するまで試薬を加えた。結局、TBSCl を 30 当量、DMAP を 7 当量、Et₃N を 50 当量加えて 6 日間で反応が完結したが、試薬を加え過ぎたせいか精製が困難であった (entry 1)。次に DMF を溶媒として、entry 1 の条件で反応を行った。室温では反応しなかったため、100 °C まで加熱したが反応は進行しなかった (entry 2)。

塩基をイミダゾールに替えて、DMF を溶媒として反応を行った。室温で濃度を 0.6 M で反応させたところ、7 時間と大幅に反応時間が短縮された。しかし、目的とする **79** は中程度の収率 (55%) となり、4 位がシリル化された副生成物が生じた (entry 3)。

最後に、シリル化剤として TBSOTf を用いて反応を検討した。DMF 中で collidine を塩基として用いると、反応は速やかに進行し望むシリル体 **79** を高収率 (94%) で得ることに成功した (entry 4)。

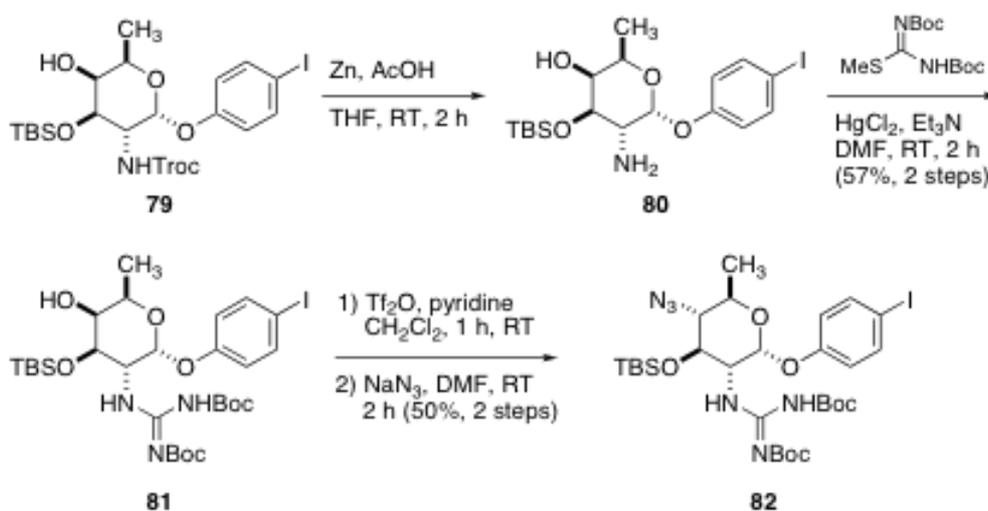


entry	reagent	solvent	temperture	time	yield
1	TBSCl, DMAP, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	RT	6 days	~100%
2	TBSCl, DMAP, Et ₃ N	DMF	RT → 100 °C	3 days	—
3	TBSCl, imidazole	DMF (0.6 M)	RT	5 h	55%
4	TBSOTf, collidine	DMF (0.1 M)	-20 °C → RT	2 h	94%

Scheme 1-27

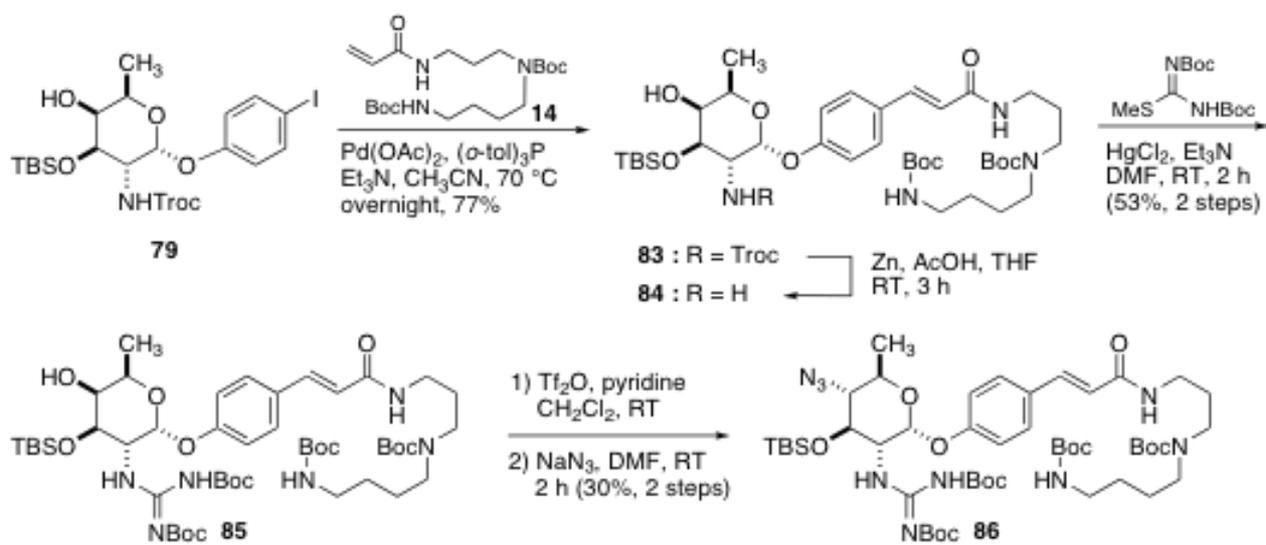
3-4) 3 位水酸基を TBS 基で保護したアミノ糖 A の合成

前節で検討したように、3 位の水酸基に収率よく TBS 基を導入できたので、アミノ糖 A (86) への変換を試みた。得られたシリル体 79 のスペルミジンを有する側鎖を導入する前にグアニジン基と、アジド基の導入を行った (Scheme 1-28)。亜鉛を用いて Troc 基の除去を行い 80 とし、以前のグアニジン化と同様の条件を用いて中程度の収率 (57%) で 81 を得た。続く、ジクロロメタンとピリジンの割合を 6:1 として反応を行い、トリフレートへ誘導し、アジド基の導入の際の溶媒を HMPA を用いて反応を行うと、構造不明な副生成物が生成した。DMF を用いると、HMPA よりも反応時間を費やすものの、望むアジド体 82 を中程度の収率 (50%) で得ることができた。



Scheme 1-28

先のモデル実験の結果を考慮し、アジド糖 86 への変換を行った (Scheme 1-29)。79 に対して、アクリル酸のスペルミジンアミド 14 を用いて Heck 反応を行いカップリング生成物 83 を得た。水酸基が遊離の時に比べシリル基を用いることにより 83 の R_f 値が若干上昇し、容易にカラムクロマトグラフィーによる精製が可能になった。Troc 基を除去し 84 とし、グアニジン化試薬を作用させ 85 へと誘導した。さらに、85 をトリフレートへ変換し、DMF 中でアジ化ナトリウムを用いて反応させることで、目的とするアジド糖 86 の合成に成功した(2 段階, 30%)。



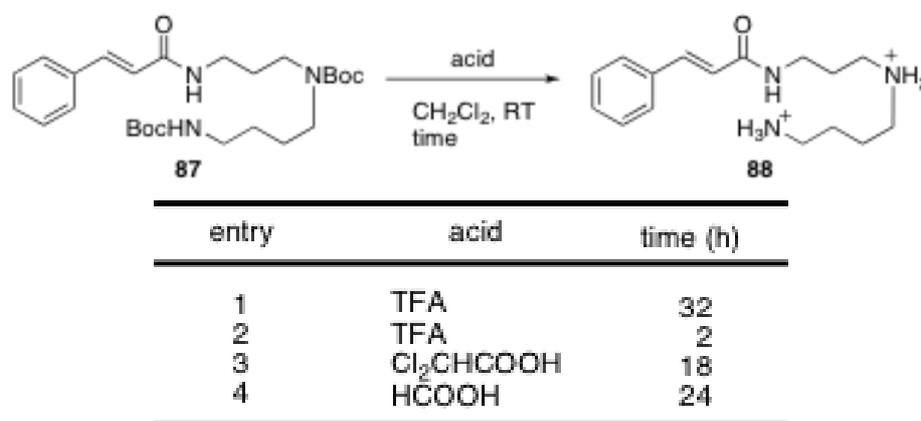
Scheme 1-29

収率など改善の余地はあるものの、最終工程での脱保護がより容易と考えられる、シリル基で保護されたアジド糖 **86** の合成経路を確立することができた。

第四章 Boc 基の除去に関する検討

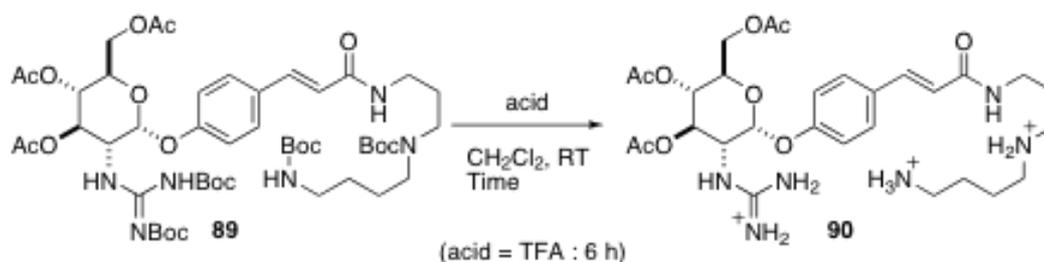
本章では、研究目的の三つめの問題点であった最終段階の Boc 基の脱保護条件についてモデル化合物を用いて検討を行った。生成物は精製が難しいので、TLC で反応の様子を追跡して、粗生成物の $^1\text{H NMR}$ により生成物を確認した。

モデル化合物 **87** の検討結果を下に示した (Scheme 1-30)。まず TFA を用いて、脱保護体の TLC 標品を得るために長時間 (32 h) 反応を行った (entry 1)。様々な展開溶媒を用いて TLC 検討したところ、1-ブタノール/酢酸/ピリジン/水 (4:1:1:2), イソプロピルアルコール/ピリジン/イソプロピルアミン (5:1:少量) が反応を追跡しやすいことがわかった。この系で TLC によって反応を追跡したところ、TFA を用いると反応は 2 時間で完結することが判明した (entry 2)。次に、ジクロロ酢酸を 25 当量用いて反応を行った¹⁵⁾。後処理の際に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液操作を行いジクロロ酢酸 (沸点 194 °C) を除去しなければならない点が問題点となった (entry 3)。ギ酸では穏和に脱保護することが可能であった。また、後処理の操作も、真空ポンプを用いて減圧下で容易にギ酸 (沸点 100 °C) を除去できた (entry 4)。



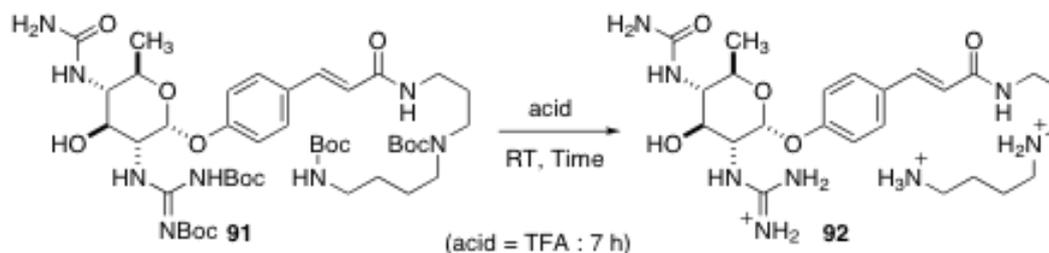
Scheme 1-30

続いて、アクリル酸のスペルミジンアミドを有するアミノ糖 A のモデル化合物 **89** とアミノ糖の 4 位にウレアを有する **91** で検討を行った (Scheme 1-31, 1-32)。すべての試薬で、脱保護生成物 **90** と **92** を得ることが出来た。



entry	acid	time (h)
1	Cl ₂ CHCOOH	19
2	HCOOH	16
3	F ₂ CHCOOH	11

Scheme 1-31



entry	acid	time (h)
1	HCOOH	65
2	F ₂ CHCOOH	65

Scheme 1-32

4 種類の酸の沸点を示した (Figure 1-3)。Boc 基の脱保護は最終段階で行うため、反応処理後に減圧濃縮で簡便に除去できる試薬が望ましい。ジクロロ酢酸は、沸点 194 °C であるため適当ではない。ジフルオロ酢酸は、ジクロロメタンに溶解させ、数回減圧濃縮を行えば除去できる。ギ酸と TFA は減圧濃縮で簡便に除去することができた。

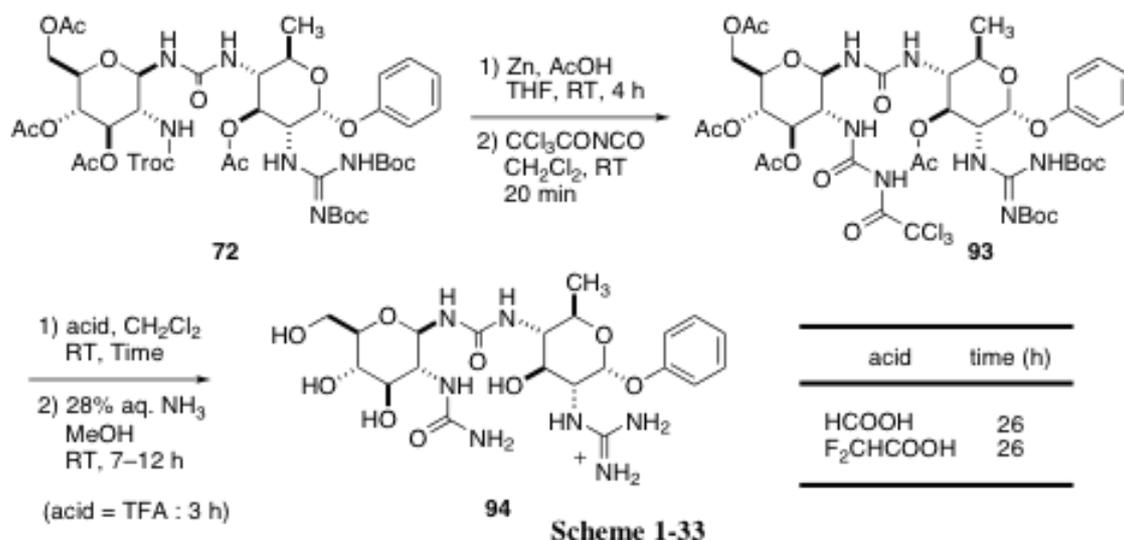
acid	bp
TFA	72 °C
HCOOH	100 °C
F ₂ CHCOOH	132 °C
Cl ₂ CHCOOH	194 °C

Figure 1-3

次に、以前合成したモデル化合物 **72** に対して、最終段階での官能基変換と脱保護の検討を行った。

72 に対して、亜鉛と酢酸を作用させ Troc 基を除去し、トリクロロアセチルイソシアナートと反応させて **93** を得た。得られた **93** に対して種々の酸を用いて Boc 基の除去を行い、最後にアンモニア水によるアセチル基の除去を行った (Scheme 1-33)。アセチル基の除去はねじ口試験管を用いて反応を行い、1-ブタノール/酢酸/ピリジン/水 (4:1:1:2) の展開溶媒で $R_f = 0.2$ 付近に生成物 **94** と思われるスポットが観察された。

TFA を用いた Boc 基の除去は 3 時間で反応が終了し、続くアセチル基の脱保護は 16 時間で反応が完結した。ジフルオロ酢酸では 26 時間で反応が終了し、アセチル基の脱保護は 7 時間を要した。ギ酸を用いた場合、26 時間で Boc 基の除去が終了し、脱アセチル化反応は 13 時間費やし、後処理で凍結乾燥を行った。凍結乾燥前に、反応溶液の半分程度を減圧濃縮し、ドライアイスで $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却後、減圧下 (0.61 mmHg) 約 5 時間で凍結乾燥を行った。凍結乾燥後、粗生成物の状態で $^1\text{H NMR}$ を確認したところ、B 糖のウレアグリコシド部分が加水分解された生成物は、痕跡量まで抑えることに成功した。

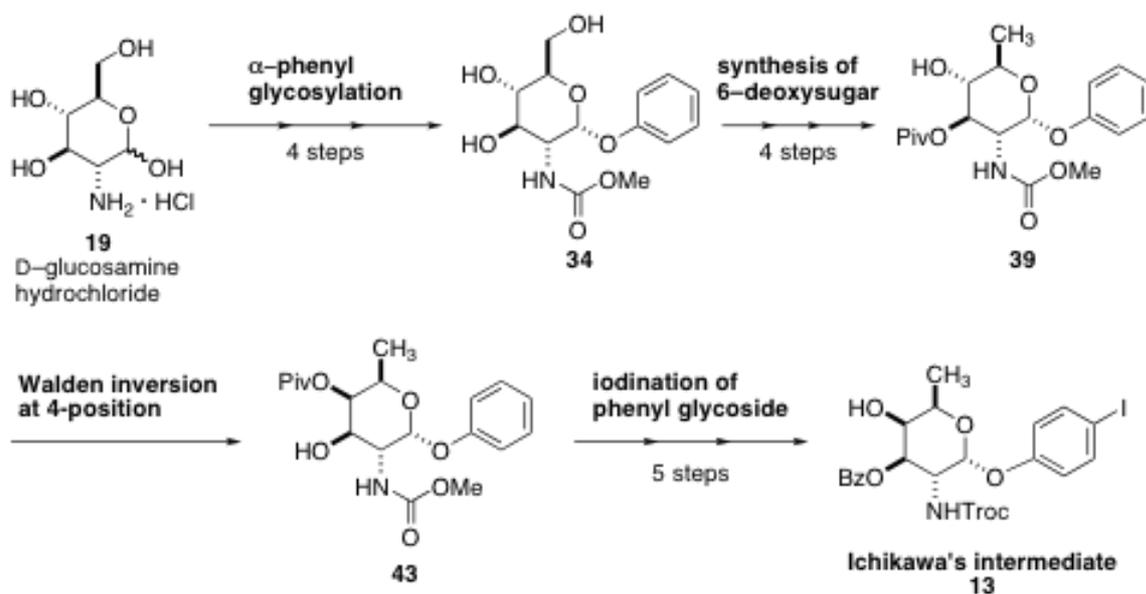


よって、問題点となっていた Boc 基の脱保護は、ギ酸もしくはジフルオロ酢酸を用いると、簡便な処理で脱保護が可能である。さらに、TFA よりも穏和に Boc 基を除去し、B 糖のウレアグリコシドの加水分解を抑制できることを見出した。

第五章 結論

本章でこれまでの結果をまとめる。筆者はアミノ糖系抗生物質グリコシナスペリミシン D の効率的な合成経路の確立を目的として、合成研究を行った。三つの問題点を述べて、それに対して種々検討を行った。

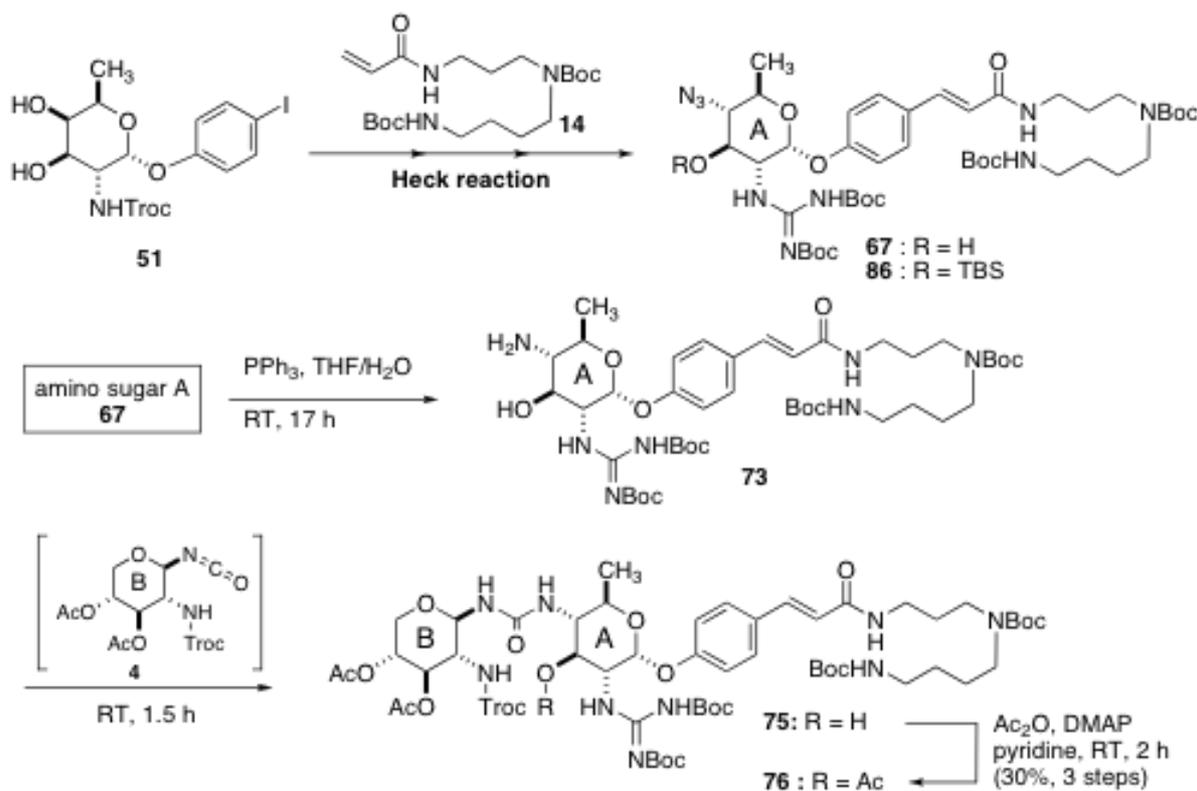
初めに、一つめの問題点であるアミノ糖 A 重要中間体 **13** の改良合成を行った (Scheme 1-34)。安価に入手可能なバイオマス資源である D-グルコサミン塩酸塩 (**19**) を出発原料として 2 段階を経て α -フェニルグリコシル化を行い **34** とした (100 g のスケールで反応を行い、通算収率 69%)。続いて 4 工程を経て 6-デオキシ糖 **39** へと誘導した (20 g スケールで反応を行い、通算収率 37%)。得られた **39** の 4 位の水酸基を隣接基関与による S_N2 反応を用いて反転させてフェニルグリコシド **43** へと導いた。**43** に対して、フェノールのパラ位にヨウ素化を行い、さらに 3 工程を経て市川らが報告している中間体 **13** の合成に成功した。15 工程と若干工程数は増えたものの、総収率 26% と大幅な収率の改善に成功した。さらに、**19** から **34** までの合成は、シリカゲルカラムクラマトグラフィーを用いずに、再結晶で精製することができ、効率的な合成である。



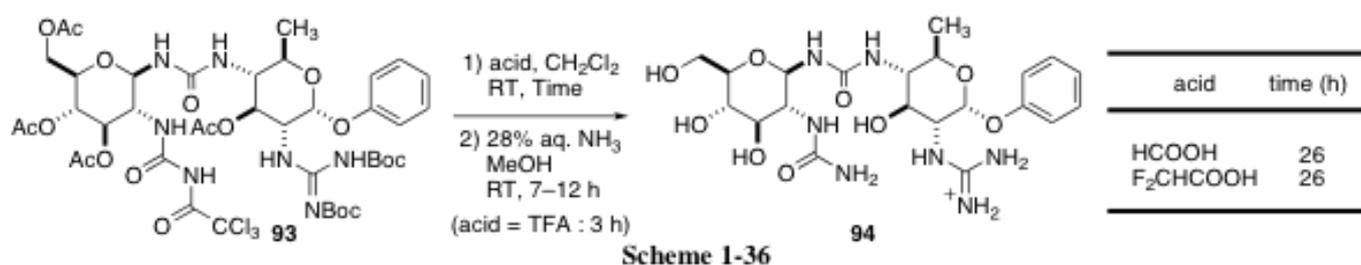
Scheme 1-34

Ichikawa's route : 10 steps, overall 6%
Revised route : 15 steps, overall 26%

二つめの問題点である、グリコシナスペリミシン D の全合成最終工程におけるベンゾイル基の除去の問題は、遊離の水酸基を有する **67** と、TBS 保護された水酸基を有する **86** の二種類のアミノ糖 A を合成して解決しようとして試みた (Scheme 1-35)。しかし、**73** を用いてアミノ糖 B (**4**) とカップリングを行い、グリコシナスペリミシン完全保護体 **76** の合成に成功したが検討の余地を残す結果となった。



三つめの問題点である Boc 基の除去は、様々なモデル化合物を用いて検討を行ったところ、ギ酸もしくはジフルオロ酢酸を用いると、簡便な処理で脱保護が可能であった (Scheme 1-36)。これにより、TFA よりも穏和に Boc 基を除去し、B 糖のウレアグリコシドの加水分解を抑制できると考えられ、今後実際の基質で検討する予定である。



第二部

ジャガイモシストセンチュウに対して孵化促進活性を有する

ソラノエクレピン A の合成研究

第一章 序

ジャガイモと人間の関わり合いの古さは驚異に値し、一部の学者の推定では野生のジャガイモはチリの沿岸地域で 1 万 3 千年も前から存在すると言われている。遅くとも 7 千年前には、アンデス地域の人為的栽培を始めており、場所はボリビア北部でティティカカ湖とポーポー湖の間の盆地と推測されている。ヨーロッパ大陸に伝えられたのは、スペイン人がジャガイモを本国に持ち帰った 1570 年頃で、新大陸の「お土産」として船乗りや兵士達によってもたらされたものであると言われている。さらに 1600 年頃になるとスペインからヨーロッパ諸国に伝播するが、この伝播方法にも諸説あり、はっきりとは判明していない。いずれにせよ 16 世紀末から 17 世紀にかけては植物学者による菜園栽培が主であり、ヨーロッパの一般家庭に食料としてジャガイモが登場するのは、さらに後のことである。ジャガイモは 18 世紀にはアイルランド移民の手によりアメリカへ渡り、アメリカ独立戦争における兵士たちの胃袋を満たす貴重な食料源となった。ジャガイモが日本に上陸したのは 1598 年 (1603 年との説もある) オランダの交易船が蘭領ジャガタから長崎にもたらし、ジャガダラ芋がジャガイモと訛り、17 世紀中頃から救荒作物として広く栽培され始めた。

ジャガイモがこのような地位を占めるのは、寒冷地にも強く、年に複数回の栽培が可能であり、土壌の選り好みがないことが挙げられる。また、単位面積あたりの収穫量が断然優れており、栽培に技術も手間もそれほど必要としないことである。さらに、調理が簡単であり、ビタミンの含有 (当時はこの知識は皆無) が豊富な点も挙げられる。

これだけの特徴を備えた食べ物は急速に普及して当然であると言える。そして、このジャガイモに過大に依存してしまうことで、史上有名なアイルランド飢饉が起こってしまった。19 世紀のアイルランドの小作農家たちは、地主に地代を納めなくてもよい自分たちの小さな庭地で、生産性の高いジャガイモの栽培を始めた。それによって、ジャガイモが貧農の唯一の食料となってゆき、飢饉直前には人口の 3 割がジャガイモに食料を依存するようになっていた。

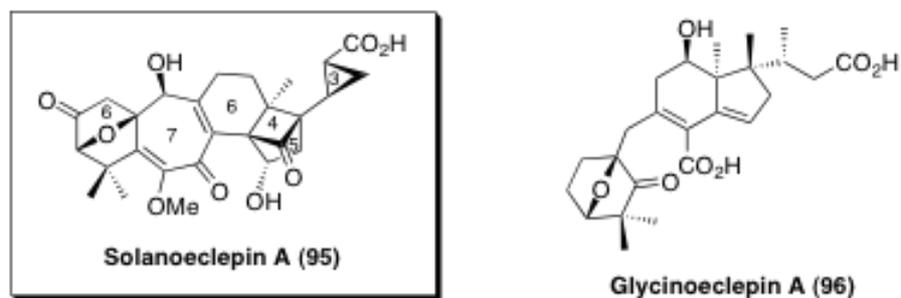
しかし、1845 年から 1849 年の 4 年間にわたってヨーロッパ全域で「ジャガイモ疫病菌」が大発生し、人口の 20%が餓死及び病死してしまった。

そして、現在ジャガイモの生産農家に多大な被害を与えているのが、ジャガイモシストセンチュウと呼ばれる病害虫である。ヨーロッパでは、1852 年にこの病害虫が確認され、それ以後世界各地に伝搬し、現在世界 50 ヶ国へ拡大している。日本では、1972 年に北海道羊蹄山麓で最初に確認されてから、北海道の各地に被害が拡大していった。

ジャガイモシストセンチュウはジャガイモの根に寄生して養水分の吸収を妨げることで、収量の低下や、枯死をもたらす病害虫である。また、この病害虫の防除が進展しない理由は、センチュウの特異な生態のためである。この病害虫は球形にふくれたメス成虫のシストと呼ばれる殻の中の卵の状態、土の中で 10 年以上生存可能である。シストの中の卵は寄主植物のない状態では孵化せず、毎年前年の 70% 程度が生きのまま残り、乾燥・低温・薬剤に強い耐性を持っている。一度侵入したほ場・地域から根絶させることは不可能であると言われており、防除法として輪作、抵抗性品種の栽培や殺線虫剤の散布などが挙げられるがどれも目立った効果は見られず、早期発見によるまん延防止が重要であるとされている。

このセンチュウは極めて寄主特異性が強く、寄主の根が分泌する孵化促進物質に反応して寄生するという特異な生態的特徴を持つことが知られている。そこで、孵化に関わる生理活性物質を解明することで、害虫制御を行えないかというプロジェクトがオランダで始まり、1993 年に Mulder らによってジャガイモの水耕培養液よりソラノエクレピン A (Solanoeclepin A) (95) が単離された¹⁾。彼らは、この化合物がジャガイモシストセンチュウに対して顕著な孵化促進活性を示すことを報告している。そこで、寄主植物が植えられていない冬季に Solanoeclepin A (95) を散布することでシストから強制的に孵化を促し、低温条件によって死滅させるという、新たな生態学的農薬となる可能性が示唆された。しかし、Solanoeclepin A (95) は水耕培養液 700 株分から僅か 245 µg しか得られず、このことが実用化研究の障害となっている。

次に Solanoeclepin A (**95**) の構造式を示す (Scheme 2-1)。1999 年に Schenk らによって、各種スペクトル解析及び、X 線結晶構造解析によって相対立体配置が決定された²⁾。



Scheme 2-1

Solanoeclepin A (**95**) の構造的特徴は、3 員環から 7 員環まで全ての員数の炭素環や、架橋エーテル、高度に歪みのかかった架橋環などを有しており、とても特徴的な構造を有す化合物である。このことから、有機合成化学者の興味を惹いており、現在国内外でいくつものグループが合成研究を行っている。構造決定されてから 11 年の月日が経っており、複雑な構造のためか長年全合成の報告はなかったが、2010 年の 9 月に北海道大学の谷野らによって初の全合成の報告がなされ、絶対立体配置が決定された³⁾。

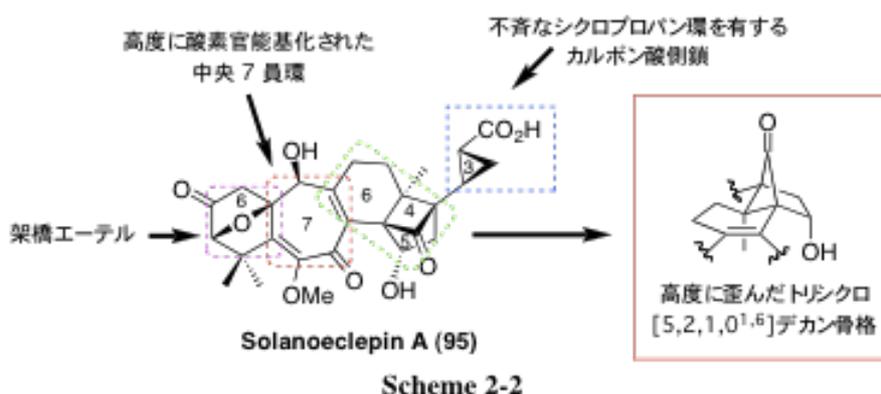
また、Solanoeclepin A (**95**) の類似の構造をもつ Glycinoeclepin A (**96**) という化合物がある。Glycinoeclepin A (**96**) は当研究室の渡邊らを始め、いくつものグループにより全合成が達成されており⁴⁾、ダイズシストセンチュウ対して孵化促進活性を有していると報告がある。興味深いことに、Glycinoeclepin A (**96**) はジャガイモシストセンチュウに対しては、全く活性を示さないとわかっている。よって、Solanoeclepin A (**95**) が大量供給可能になれば、Glycinoeclepin A (**96**) との構造の類似性を参考に活性研究を行い、新たな興味深い知見が得られるのではないかと期待を抱くことができる。

こうした背景の下、筆者は Solanoeclepin A (**95**) の挑戦的な構造と今後の研究が期待される活性に興味を持ち、効率的な全合成を目的として、合成研究に着手することにした。

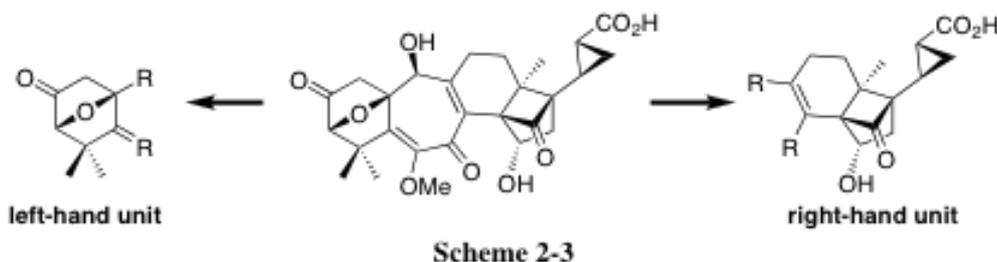
第二章 これまでの背景

先にも述べたが、Solanoeclepin A (95) はその構造の複雑故に長年全合成の報告例はなかった。合成を行う上で問題となる構造を以下に示した (Scheme 2-2)。

まず、Solanoeclepin A (95) の合成において最重要課題となるのが、連続する 3 つの不斉中心点をもつトリシクロ[5,2,1,0^{1,6}]デカン骨格の構築である。この骨格は、非常に歪んでいるため結合の開裂などが予想され、構築法や構築後の官能基変換などの点で問題となる骨格である。さらに、不斉なシクロプロパン環を有するカルボン酸側鎖側とも直結しているため、合成が非常に困難であると予想される。次に、高度に酸素官能基化された中央 7 員環が挙げられる。この骨格を挟むようにして、架橋エーテルとトリシクロ[5,2,1,0^{1,6}]デカン骨格が存在しているため、効率よく合成を進めることが求められる。



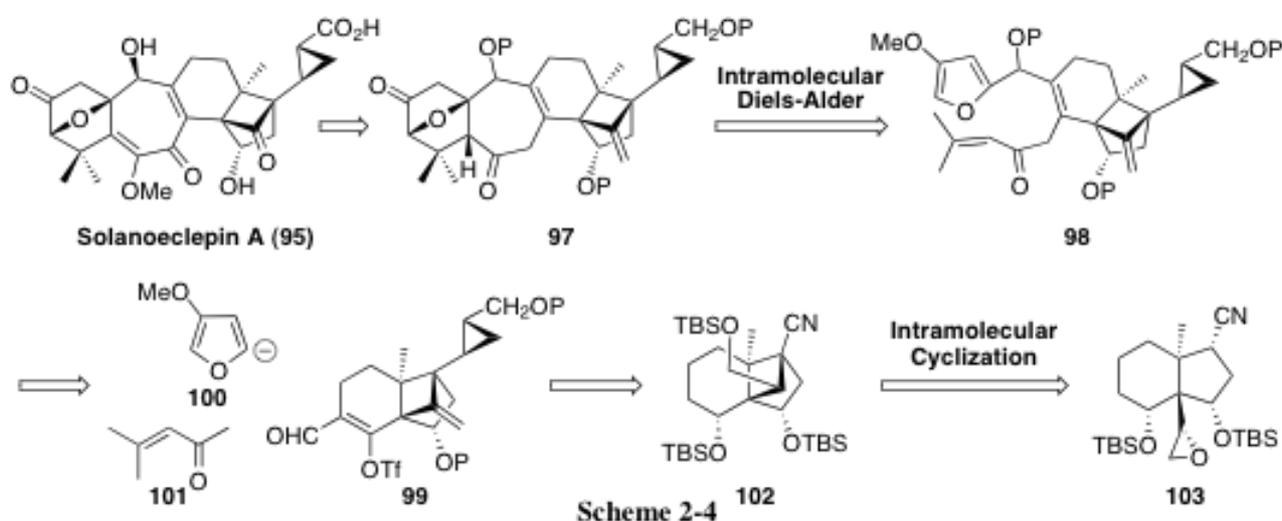
これらを考慮した結果、収束型の合成法が適していると考えられる。すなわち、中央 7 員環を挟んだ左右ユニットを合成後、最終段階で両ユニットを結合させ、中央 7 員環を構築する方法である。実際に複数の研究グループが採用しており、我々もこの方法で合成研究を行うこととした。また以後便宜上、トリシクロ[5,2,1,0^{1,6}]デカン骨格を「右側ユニット」、架橋エーテル骨格を「左側ユニット」と定義する (Scheme 2-3)。次に他の研究グループの合成アプローチを説明する。



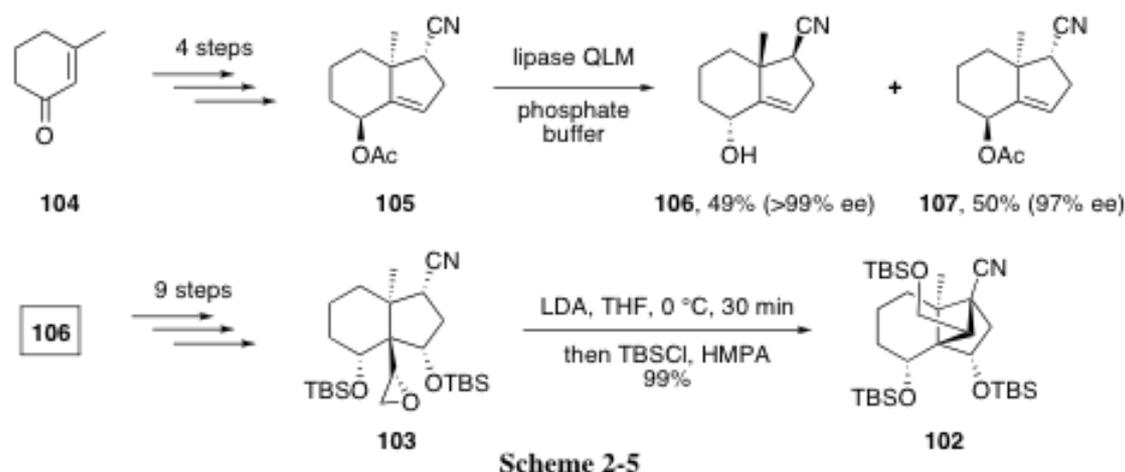
2-1) 他の研究グループの合成アプローチ

Solanoeclepin A はその構造の複雑さ故に、長年報告例がなかったが、最近北海道大学の谷野らにより全合成が達成されたので、簡単に説明する。

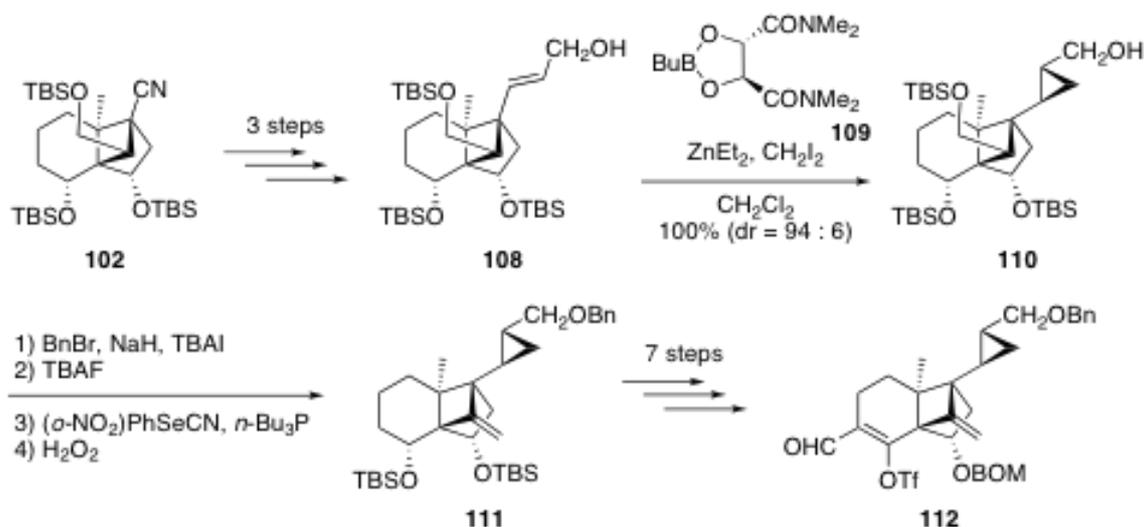
谷野らは、Solanoeclepin A (**95**) の鍵中間体として **97** を設定し、中央 7 員環部分と左側架橋エーテル部分を分子内 Diels-Alder 反応により構築しようと計画した (Scheme 2-4)。環化前駆体 **98** は、右側ユニットに相当するアルデヒド **99** と、フラン誘導体 **100**、不飽和ケトン **101** の 3 成分を連結して構築する。また、高度に歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **102** は、エポキシニトリル **103** の分子内環化反応により構築する計画である。



実際の合成では、出発原料のエノン **104** から 4 工程を経て合成したラセミ体 **105** に対して、リパーゼを用いて光学分割を行い、光学活性な **106** を合成した⁵⁾ (Scheme 2-5)。得られた **106** から 9 工程を経てエポキシニトリル **103** へと誘導し、LDA を作用させて分子内環化⁶⁾を行った後、系中で TBSCl を加えて、トリシクロデカン骨格 **102** を合成している。

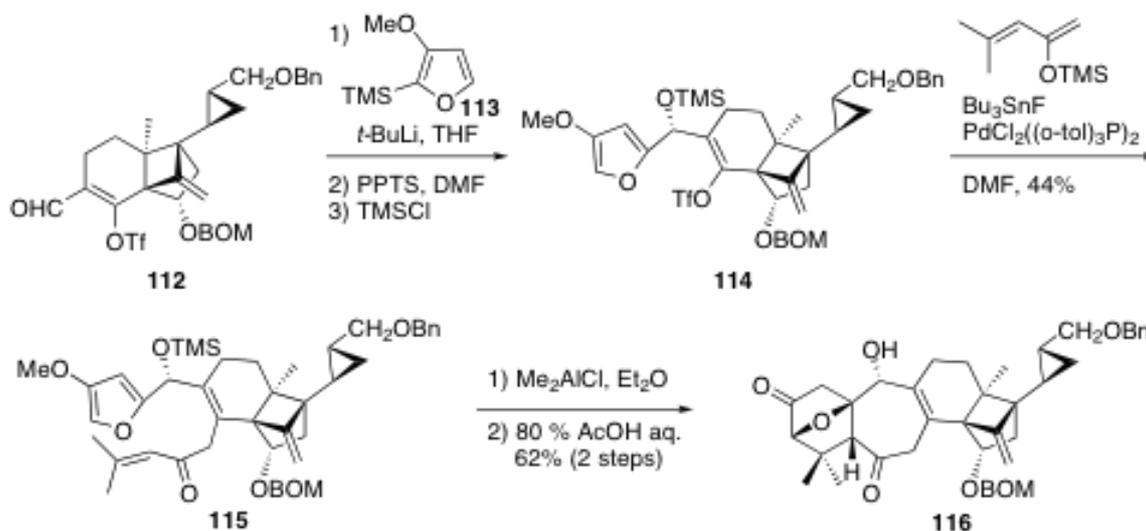


得られたニトリル **102** から 3 工程を経てアリルアルコール **108** へと誘導し、酒石酸アミドから誘導された光学活性ホウ素試薬 **109** を用いる Charett 法⁷⁾を用いて、立体選択的にシクロプロパン誘導體 **110** を得ている (Scheme 2-6)。続いて、側鎖の水酸基の保護と、架橋部位の TBS 基の除去後、Nishizawa-Grieco 法⁸⁾によりエキソオレフィン **111** に変換している。そして、7 工程の官能基変換を行い、右側ユニットであるアルデヒド **112** を合成している⁵⁾。



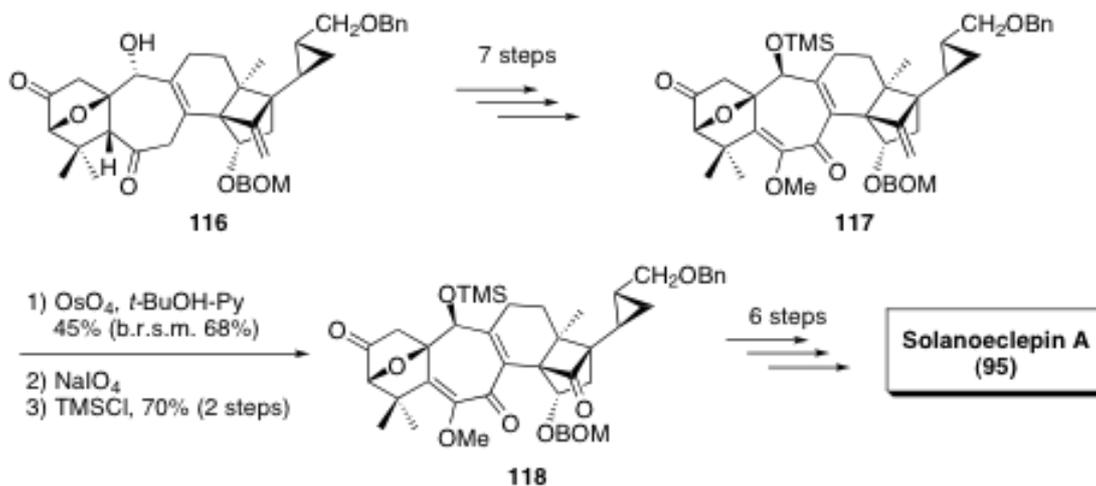
Scheme 2-6

得られた右側ユニットに相当するアルデヒド **112** に対して、フラン誘導體 **113** から調製したフリルリチウムを作用させ、さらに 2 工程を経て **114** へと誘導している (Scheme 2-7)。得られた **114** に対して桑島法¹⁰⁾によるエノン側鎖の連結を経て、環化前駆体 **115** へと誘導し、鍵反応である分子内 Diels-Alder 反応により中央 7 員環骨格と架橋エーテルを構築している (**116**)。



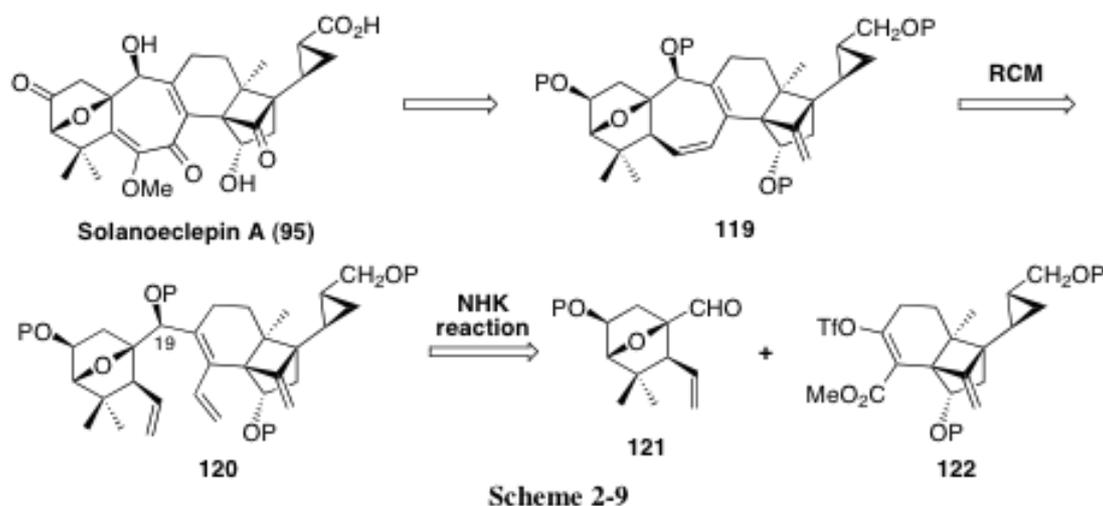
Scheme 2-7

そして、環化体 **116** から 7 工程を経て、中央 7 員環の官能基を調べ **117** とし、エキソオレフィンの酸化によりシクロブタノン骨格 **118** へ誘導した (Scheme 2-8)。最後に、種々の官能基変換を行い Solanoclepin A (**95**) の全合成を達成している。しかし、総工程数 52 工程、総収率 0.11% と多段階であるのが惜まれる。

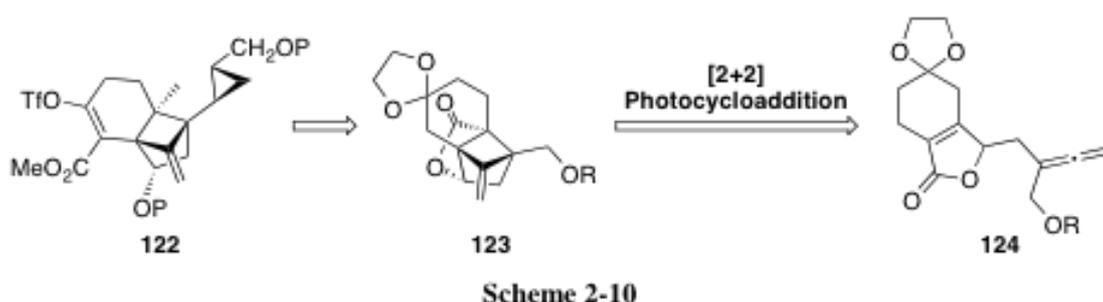


Scheme 2-8

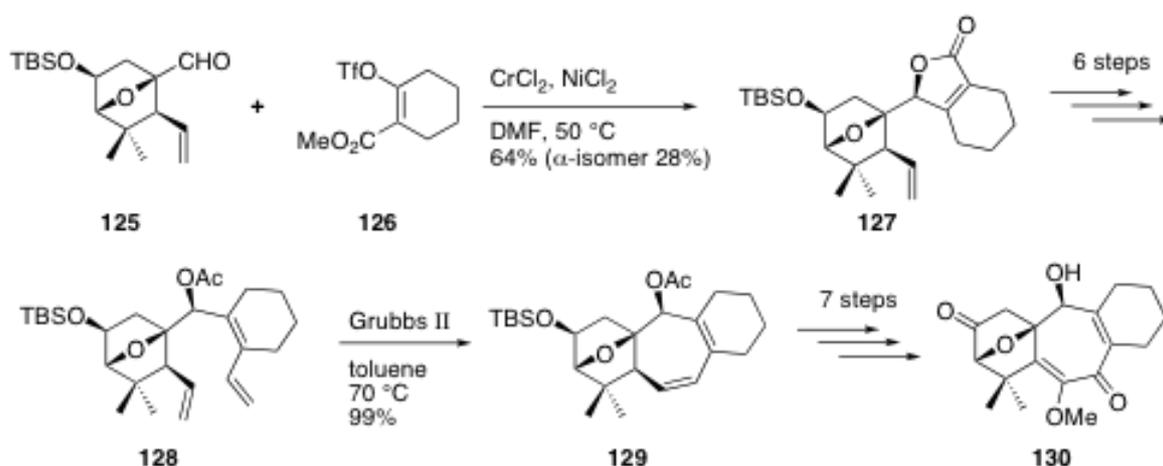
アムステルダム大学の Hiemstra らは最も早くから Solanoeclepin A の合成研究を開始したグループである。合成計画は鍵中間体として **119** を設定している (Scheme 2-9)。すなわち、中央 7 員環の合成は、左側アルデヒド **121** と右側ビニルトリフレート **122** の NHK 反応により 19 位の水酸基を有する **120** へと誘導し、続く Grubbs 触媒を用いて閉環メタセシス反応で合成する計画である。



また、合成困難なトリシクロデカン[5.2.1.0^{1,6}]骨格 **123** の構築は、アレンを側鎖に有するブテノリド **124** の光照射により、アレンとオレフィンとの [2+2] 環化反応によって構築可能であると計画している (Scheme 2-10)。

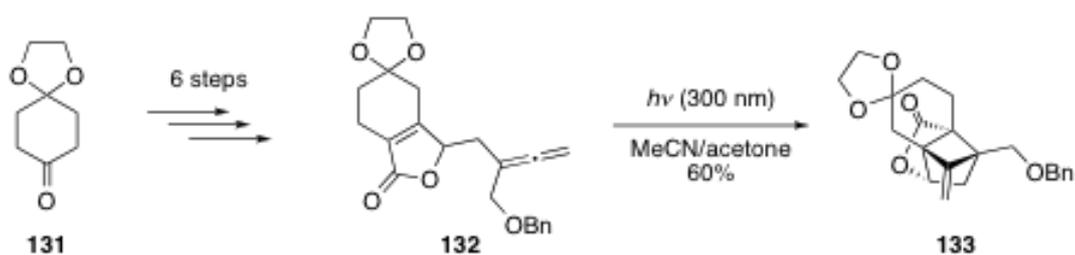


実際の合成報告は、向山の不斉補助基から誘導した左側アルデヒド **125** と、右側モデル化合物 **126** を用いて NHK 反応を行いラクトン **127** を合成し、さらに 6 工程を経て RCM 前駆体 **128** へと誘導している (Scheme 2-11)。得られた **128** に対して Grubbs 触媒による RCM 反応により、ジエン **129** を合成し、最後に 7 工程を経て官能基変換を行いモデル化合物 **130** の合成に成功している^{10a)}。しかし、7 員環の形成に 15 工程を費やさなければならず、必ずしも効率的な合成法とはいえない。



Scheme 2-11

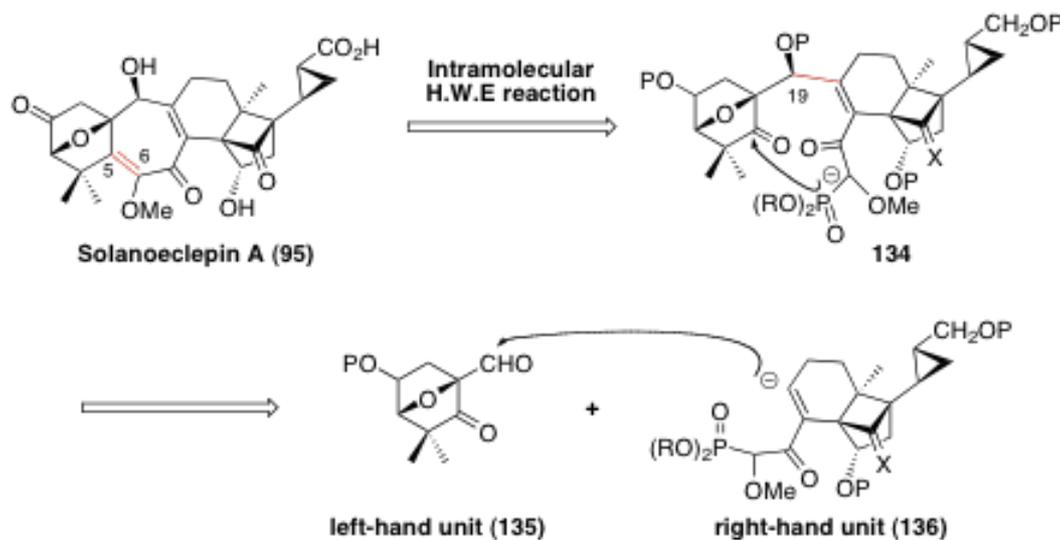
また、トリシクロデカン骨格の構築は **131** から 6 工程で誘導した、アレンを有するブテノライド **132** に対する光照射により、[2+2]光環化反応を用いて合成を行っている^{10b)}(Scheme 2-12)。環化体 **133** は 8 工程と短工程での合成に成功しているが、その後の官能基変換が非常に煩雑であり、光学活性体合成の適用は困難であると予想される。



Scheme 2-12

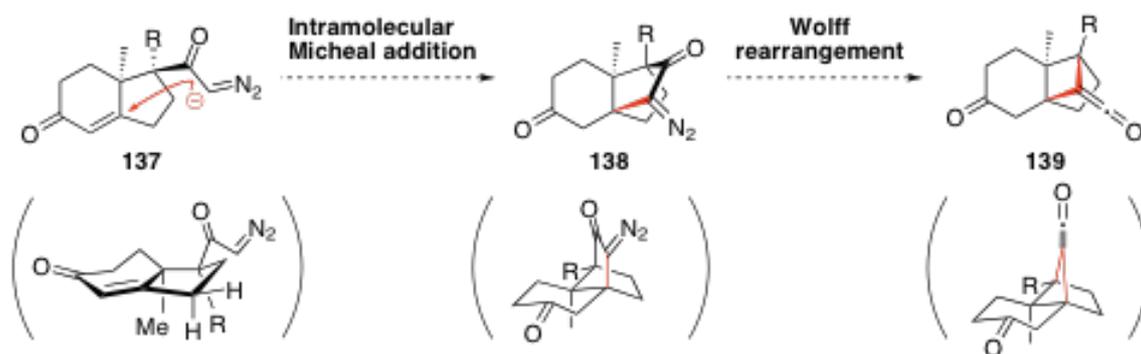
2-2) 当研究室の合成計画と研究背景

他グループの合成計画は、中央 7 員環部分の構築において多段階の官能基変換が必要となっている。それに対して当研究室では、より短工程に中央 7 員環部分を構築する収束的な合成法を計画し、効率的な全合成を目的とした。左側ケトアルデヒド **135** と右側ホスホネート **136** のカップリング反応を鍵反応として構築できると考えた (Scheme 2-13)。すなわち、Hiemstra と同様に右側ユニットのビニルアニオン **136** が、左側ユニットのアルデヒド **135** と付加すれば、19 位の水酸基が望む β -配置である **134** が主生成物で得られると予想した。さらに、続く分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応が進行すれば 5 位と 6 位間の二重結合が一挙に形成され、僅か 2 工程で中央 7 員環部分を構築できるのではないかと考えた。尚、左側ケトアルデヒド **135** の合成は、共同研究者が現在研究を進行中である。



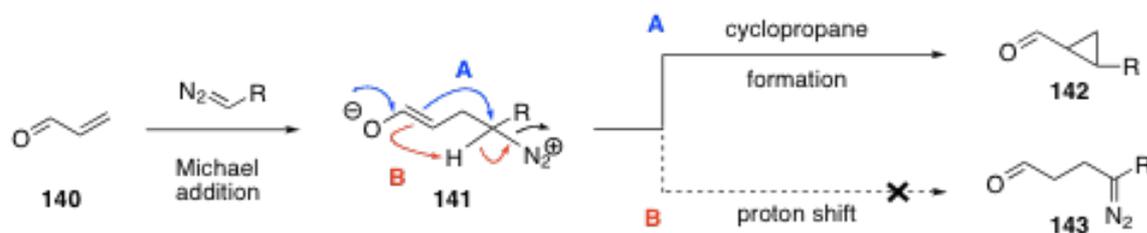
Scheme 2-13

次に右側ユニットの合成計画を示す (Scheme 2-14)。右側ユニットは Solanoeclepin A の全合成において、最重要課題である高度に歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **136** の構築が問題となる。これまでに当研究室の中谷らは独自の手法を用いて、この問題を解決している¹¹⁾。中谷らは α -ジアゾケトン **137** に対して分子内マイケル付加反応が進行すれば、より環のひずみが軽減されたトリシクロウンデカン骨格 **138** に導けると考えた。そして、Wolff 転位¹²⁾による縮環反応を行い、より歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **139** が合成できるのではないかと考えた。

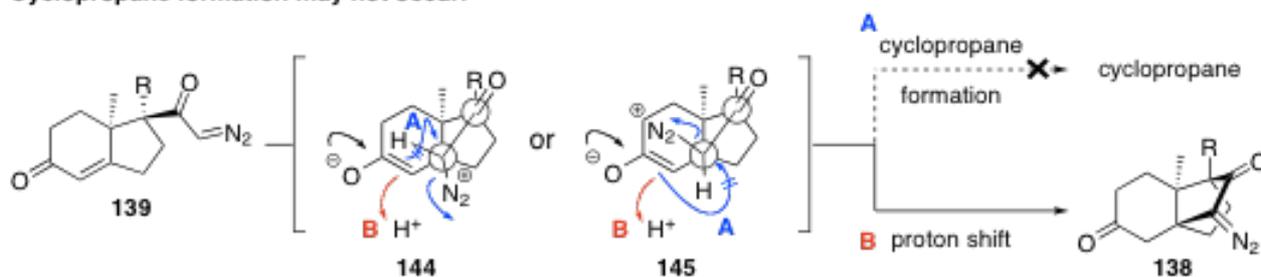


Scheme 2-14

しかし、通常ジアゾケトンのマイケル付加反応では生じたエノレートが **A** の矢印で示すように窒素のつけねの炭素を求核攻撃して、シクロプロパン骨格 **142** を形成することが知られている (Scheme 2-15)。 **B** の矢印で示すように、プロトンシフトによる α -ジアゾケトン体 **143** が形成される報告例は未だ存在しない。しかし **139** の場合、エノレートが窒素のつけねの炭素を攻撃する際、立体的な制約により求核攻撃が不可能である (**144** or **145**)。よって、三員環形成ができずにプロトンシフトが起こり、 α -ジアゾケトン体 **138** が合成できるのではないかと考えた。次に中谷らの実際の実験結果を説明する。

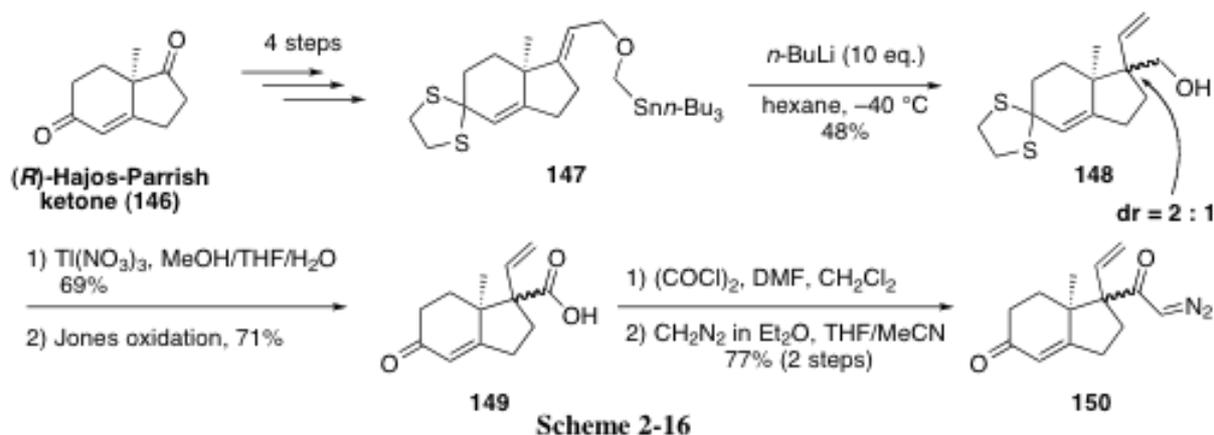


Cyclopropane formation may not occur.

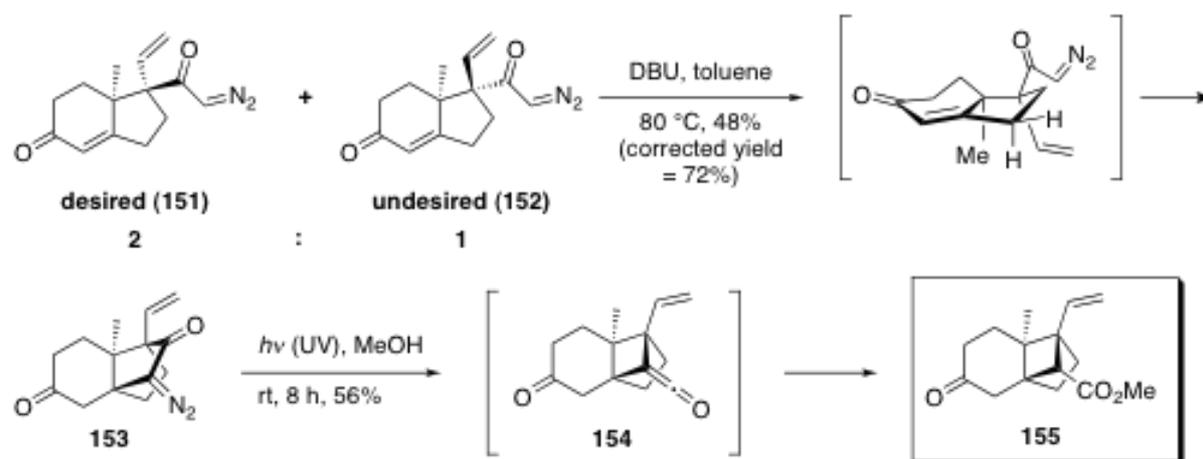


Scheme 2-15

Hajos–Parrish ケトン¹³⁾ (**146**) から 4 工程で得られる **147** に対して¹⁴⁾、*n*-ブチルリチウムを 10 当量用いて $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で Wittig 転位反応を行い、**148** の合成に成功している (Scheme 2-16)。ジチオアセタール基の除去、Jones 酸化を行い **149** とし、塩化オキザリルを作用させて酸塩化物に変換後、ジアゾメタン処理を行うことで、マイケル付加反応前駆体の α -ジアゾケトン体 **150** を合成している。また、この時点でも Wittig 転位によって生じたジアステレオマーは分離できていないため、混合物のまま次の反応に用いている。



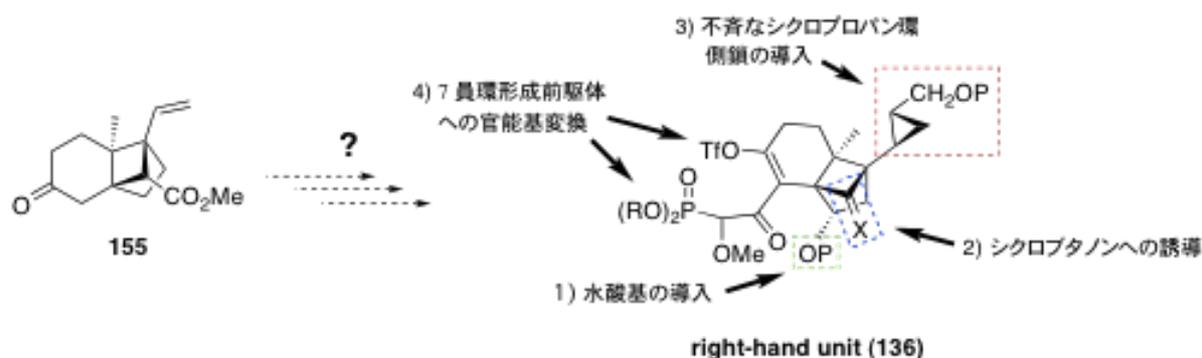
続いて、鍵反応である α -ジアゾケトンの分子内マイケル付加反応を行っている (Scheme 2-17)。塩基として DBU を用いて加熱条件で反応させたところ、前述の予想通りマイケル付加が起こり、続いてプロトンシフトによって得られた **153** を単一の異性体で合成することに成功している。また、望まない異性体 **152** はマイケル付加を起こせずに、原料のまま回収されている。そして、もう一つの鍵反応である Wolff 転位反応を行っており、紫外線を照射することでケテン中間体 **154** を経由した、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **155** の合成に成功している。



Scheme 2-17

以上のように中谷らは、Solanoeclepin A の全合成において、最重要課題である高度に歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **155** の構築に成功している。しかし、全合成に向けて右側ユニット構築の課題はまだ山積みであり、それを箇条書きで以下に示す (Scheme 2-18)。

- 1) 望む立体化学の 5 員環への水酸基導入
- 2) シクロブタノンへの誘導
- 3) 不斉なシクロプロパン環を有する側鎖の導入
- 4) 7 員環形成のための前駆体への官能基変換

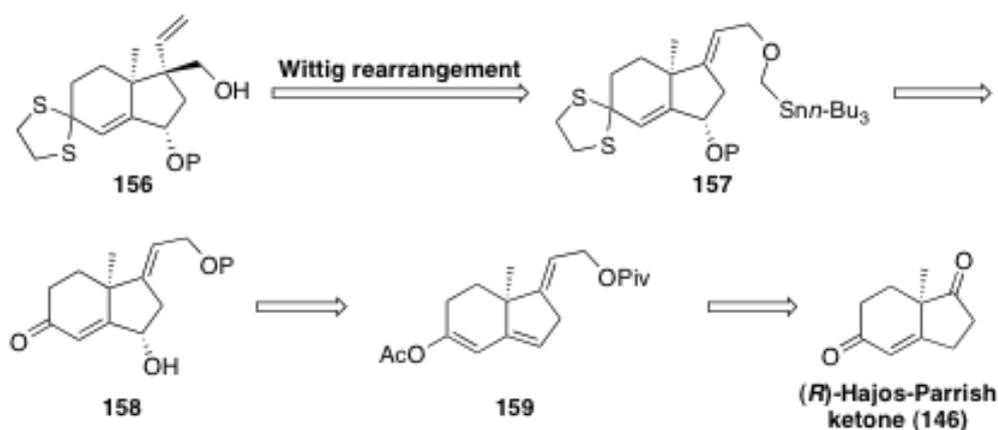


Scheme 2-18

この中で早期に検討すべき課題として、望む立体化学の 5 員環への水酸基導入が挙げられる。中谷らによって、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **155** の構築に成功しているが、この骨格構築後に水酸基を導入するのは、立体的な制約、足掛かりとなる官能基が乏しいため、非常に困難であると予想される。よって、マイケル付加反応と Wolff 転位を行う前に水酸基を導入しておく必要がある。そこで、筆者は右側ユニット **136** の合成に向けて、まず望む立体化学 5 員環への水酸基導入を検討することにした。

第三章 望む立体化学の水酸基導入の検討

第二章ではこれまでの研究背景と検討すべき点について述べた。本章から筆者の実際の実験結果について述べる。まずは、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **155** の構築の前に、5員環への望む立体化学の水酸基導入の検討を行った。逆合成計画を下に示す (Scheme 2-19)。水酸基導入の時期として、Wittig 転位反応前が適切であると考えた。これは、望む立体化学の水酸基 **158** が導入できれば、Wittig 転位反応前駆体 **157** の α -面が遮へいされ、結果として転位体 **156** の立体選択性が向上することが期待できるからである。望む **158** は、ジエニルアセテート **159** から誘導可能と考え、Hajos–Parrish ケトン (**146**) を原料として合成を開始した。



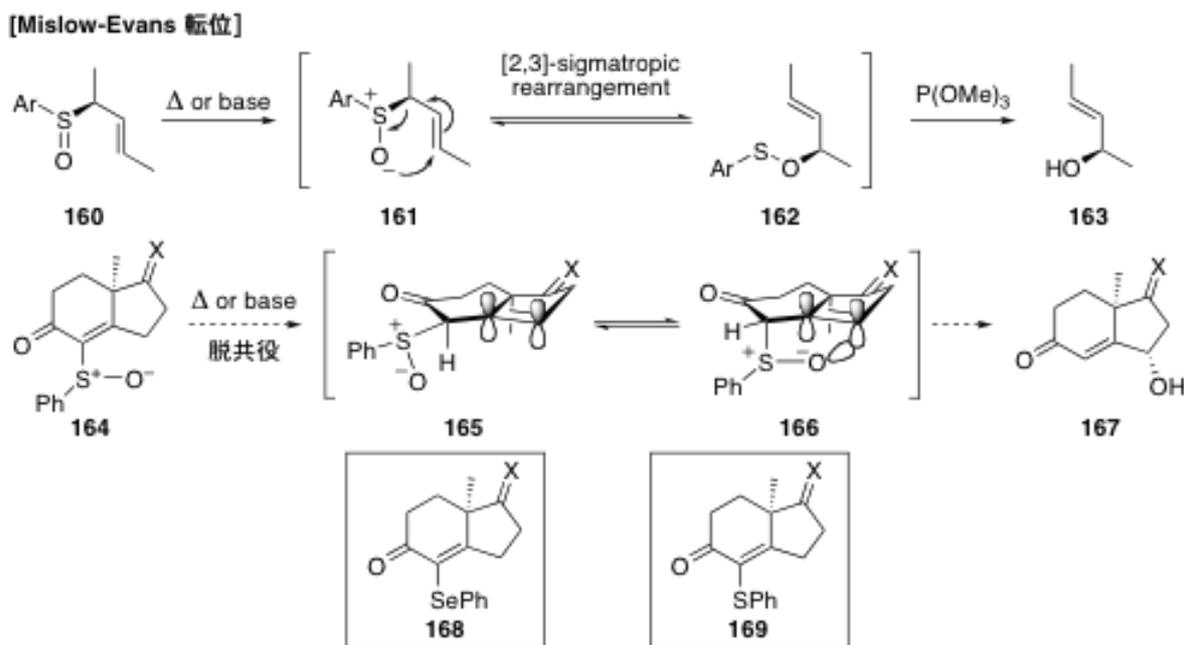
Scheme 2-19

3-1) Mislow- Evans 転位反応を用いた水酸基の導入

初めに Mislow- Evans 転位による水酸基の導入を検討した。この反応は、アリルスルホキシド **160** が熱的条件により [2,3] シグマトロピー転位を起こし、アリルスルフェナート **162** との平衡状態になることが Mislow らによって発見された¹⁵⁾ (Scheme 2-20)。この知見を元に **162** を捕捉するリン試薬などを添加し、アリルアルコール **163** を合成できることが Evans らにより見出され¹⁶⁾、合成手法としての可能性が示された。さらに、この反応は立体特異的に進行し、不斉点を持つスルホキシドの場合にはキラル転写が観測される。また、アリルセレノキシドを用いてもこの転位反応は進行する。

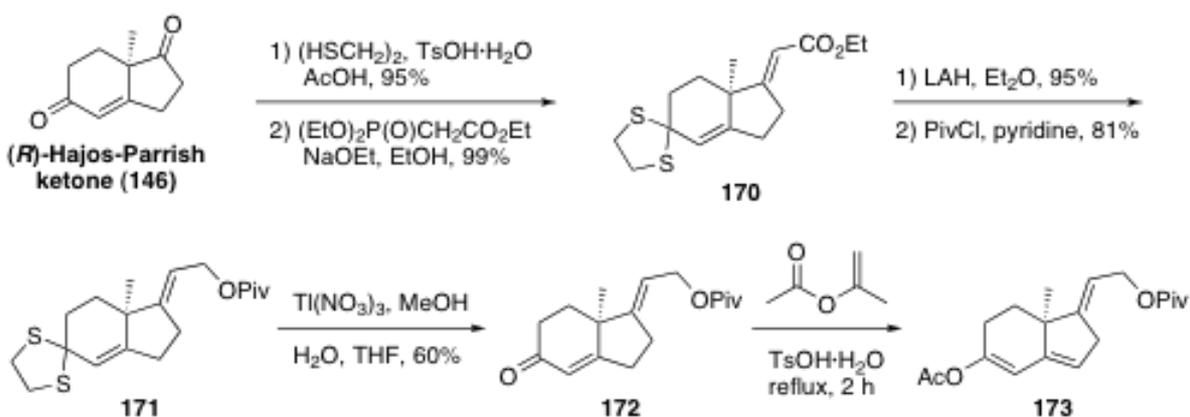
そこで、スルホキシド **164** に対して脱共役を引き続く Mislow- Evans 転位が進行すれば、遷移状態 **165** と **166** が予想される。この時、**165** の場合スルホキシドはエクアトリアル配向であり、二重結合の π 軌道と重ならないため反応が進行しないが、**166** のようにアキシシャル位に

スルホキシド基が異性化した場合のみ反応が進行し、望む α 側に水酸基が導入された **167** が得られるのではないかと予想した。そこで、まずセレニド **168** もしくは、スルフィド **169** の基質合成を検討した。



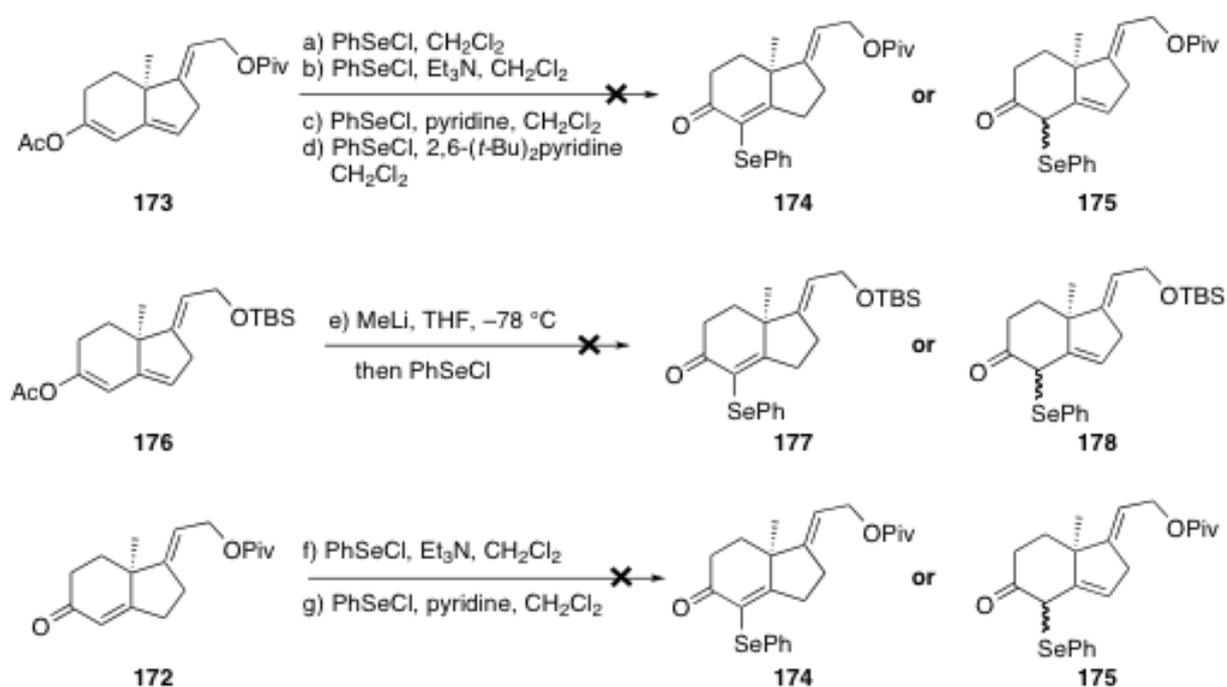
Scheme 2-20

中谷らの初期段階の合成を参考に、Hajos-Parrish ケトン (**146**) の α,β -不飽和ケトンのみをジチオアセタールとして保護をし、続く Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い不飽和エステル **170** を得た (Scheme 2-21)。不飽和エステル部位を LAH により還元し、水酸基をピバロイル基で保護し **171** とした。そして、ジチオアセタール基の除去を行い **172** とし、イソプロペニルアセタート存在下、*p*-トルエンスルホン酸一水和物を酸触媒として加熱還流を行い、望むジエニルアセタート **173** を得た。得られた **173** は不安定なため未精製のまま次の反応に用いた。



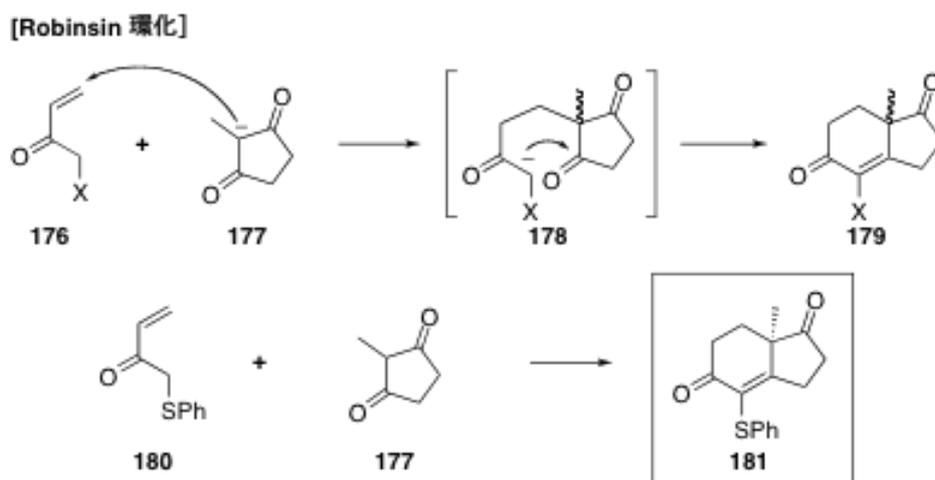
Scheme 2-21

得られたジエニルアセテート **173** に対して、塩化フェニルセレンルを作用させて反応を行った (Scheme 2-22)。塩基を用いない **a)** の条件は、目的の **174** (or **175**) は得られずに原料回収とアセチル基が除去された生成物のみが得られた。種々の塩基を用いた **b) ~ d)** の反応も、複雑な混合物を与えるのみで目的物を得ることはできなかった。TBS 保護体 **176** に対して、メチルリチウムを作用させてジエノラートを経由する **e)** の反応を行ったが、目的物を得ることはできなかった。 α,β -不飽和ケトン **172** に塩化メチレン中、塩基存在下で塩化フェニルセレンルを作用させた **f), g)** の反応も、複雑な混合物を与えるのみであった。この反応においては、エチリデン部位の二重結合なども反応してしまうため、複雑な混合物を与える結果になったと考察している。よって、中谷らの合成計画の途中段階で、セレニドやスルフィドに変換するのは困難であると考え、さらに初期段階で導入しようと考えた。

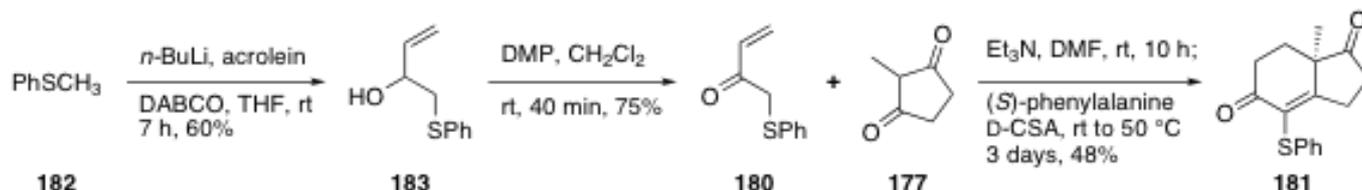


Scheme 2-22

メチルビニルケトン誘導体 **176** と市販の 2-メチル 1,3-シクロプロパンジオン **177** のロビンソン環化反応により、 α,β -不飽和ケトンの α -位に置換基を持つ Hajos-Parrish ケトン (**179**) の合成報告が多数存在する (Scheme 2-23)。その中で Wicha らによって報告されている¹⁷⁾ チオフェニルメチルビニルケトン **180** と **177** の反応により、目的とするチオフェニル基を持つ **181** を合成することができる。この報告をもとに、基質合成を行った。



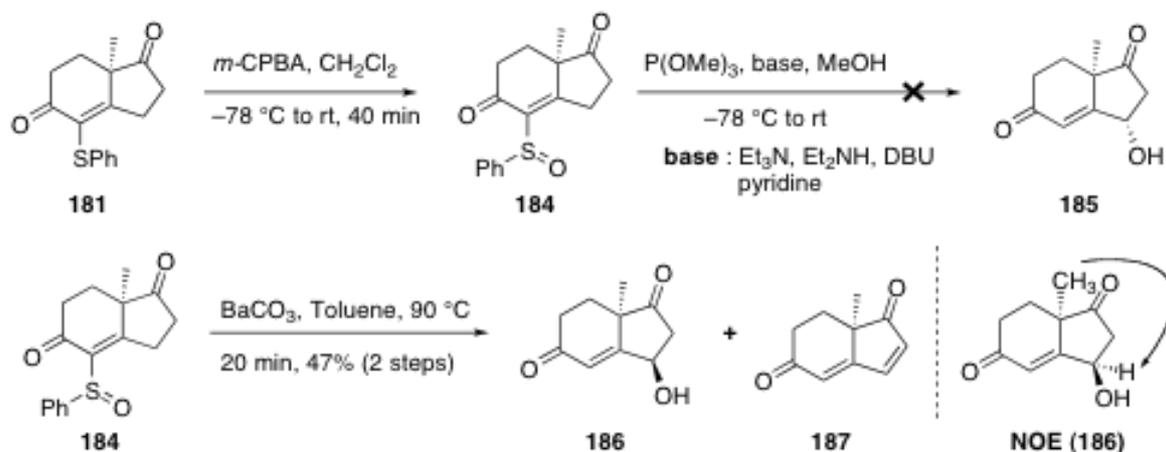
チオアニソール **182** に *n*-ブチルリチウムを作用してアニオンを発生させ、アクロレインに付加させることにより、アリルアルコール **183** を合成した (Scheme 2-24)。得られた **183** を Dess-Martin 酸化を行い、ロビンソン環化前駆体 **180** へと誘導した。理由は不明であるが、Dess-Martin 試薬以外での酸化剤では反応が進行せず、原料を回収するのみであった。次に、合成した **180** と **177** を用いてロビンソン環化反応を行った。トリエチルアミン存在下でマイケル付加反応を進行させ、続いて有機触媒として (*S*)-phenylalanine を用いたアルドール縮合を行い、目的の **181** を得ることが出来た。一般的にロビンソン環化反応の際の有機触媒として proline を用いる例が知られているが、この基質の場合は (*S*)-phenylalanine の方が光学純度は向上するとの報告¹⁷⁾があるため、これを有機不斉触媒として用いて反応を行った。



得られたスルフィド **181** を *m*-CPBA を用いてスルホキシド **184** へと酸化し、未精製のまま次の反応に用いた。一般的な Mislow- Evans 転位反応条件である塩基存在下、スルフィン酸エステル捕獲剤である亜リン酸トリメチルを用いて反応を検討したが、原料を回収するのみで目的物は得られなかった (Scheme 2-25)。

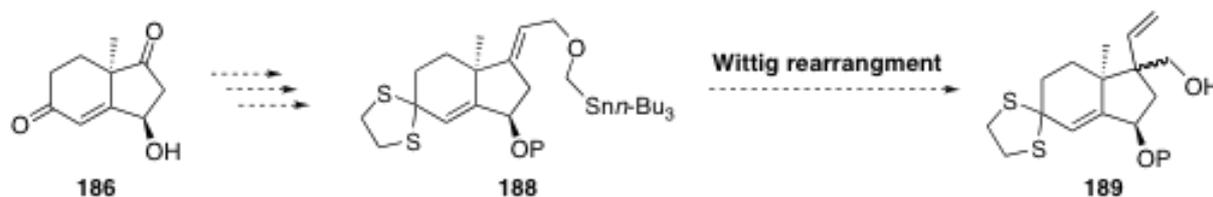
次に、加熱条件で反応を検討した。スルホキシド **184** をトルエンに溶解させ、90 °C に加熱すると、望む転位反応が進行した **186** を主生成物で得ることに成功した。しかし、同時に β -脱離した化合物 **187** も得られたので、緩衝剤として炭酸バリウムを添加したところ、若干の収率の改善が見られた。

しかし、得られた **186** の水酸基の立体化学を NOE 実験により確認したところ、予想とは異なり核間位のメチル基と水酸基のつけねのプロトンとの間で NOE が観測される結果となり、望む立体化学とは逆であることがわかった。望む立体化学の水酸基を得ることは出来なかったが、合成の途中で水酸基の反転を行えばよいと考え、このまま先の反応の検討を行った。



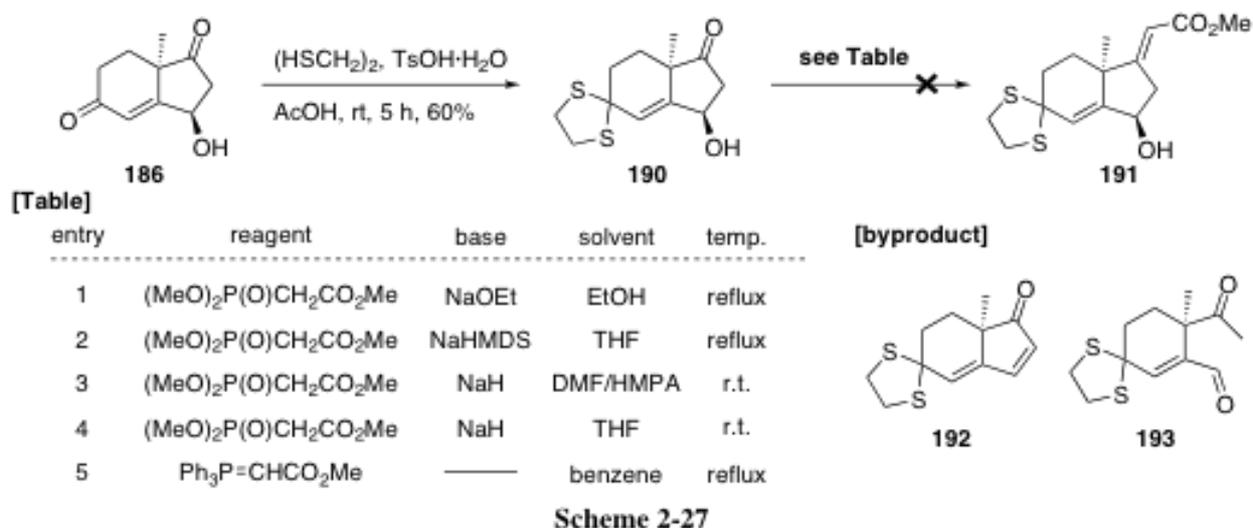
Scheme 2-25

望む立体化学ではなかったが、後の反応を検討するため、まず Wittig 転位反応前駆体である **188** まで誘導しようと試みた (Scheme 2-26)。

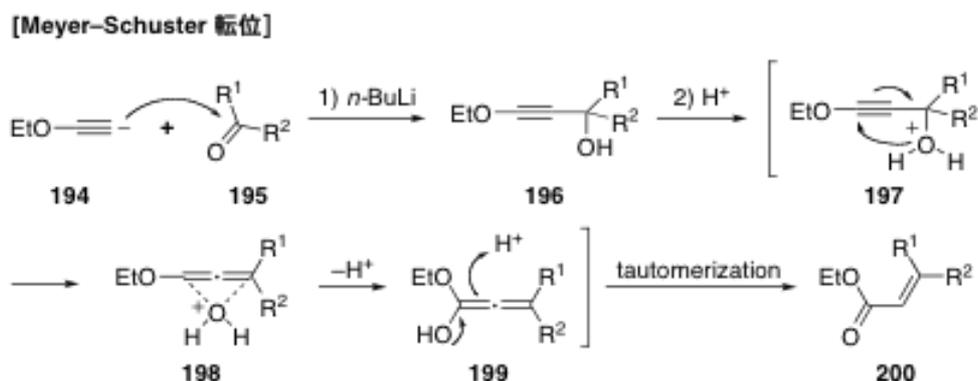


Scheme 2-26

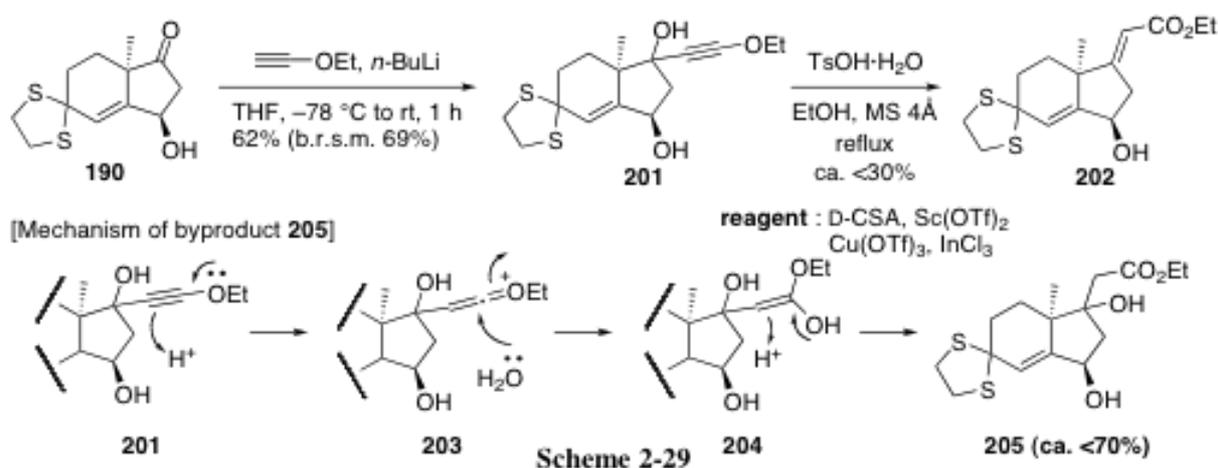
前述した方法と同様に、ジチオアセタール保護を行い **190** とし、次にケトン部位の不飽和エステル **191** への変換を検討した (Scheme 2-27)。Entry 1~4 で示しているように、様々な塩基、溶媒、温度を検討したが望む **191** を得ることは出来なかった。副生成物として β -脱離した化合物 **192** と、レトロアルドール反応が起きた **193** のみを与える結果であった。Entry 5 では安定イリドを用いて、中性条件で反応を試みたが結果は同じであった。また、水酸基を TBS 基で保護した化合物でも検討を行ったが、 β -脱離した化合物と同定不可能な副生成物を与える結果であった。



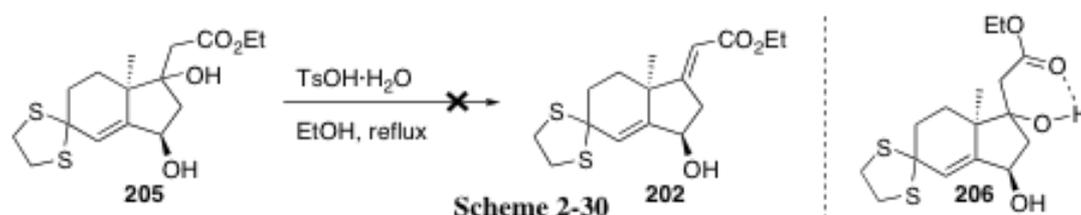
次に、Meyer-Schuster 転位反応¹⁸⁾を用いて不飽和エステルの合成を検討した (Scheme 2-28)。この反応は、まずケトン **195** に対して、リチウムエトキシアセチリド **194** を付加させて、プロパギルアルコール **196** へと誘導する。得られた **196** に対して酸処理を行うと、プロパギルカチオン **197** が [1,3]-シフトを起こし **198** を経由して、アレニルカチオン **199** へと異性化し不飽和カルボニル化合物 **200** を得ることができる。この反応を用いて不飽和エステル **191** の変換を検討した。



ケトン **190** に対して、エトキシアセチリドを付加させてプロパギルアルコール **201** を 69% の収率で合成した (Scheme 2-29)。得られた **201** に対して Meyer-Schuster 転位反応を検討した。エタノール溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸一水和物をプロトン酸として加熱還流を行うと、低収率ではあるが望む不飽和エステル **202** を得ることに成功した。しかし、主生成物はヒドロキシエステル **205** であった。反応機構は、Scheme 2-29 に示すように **201** のエトキシ基の酸素原子の電子の押し出しによりプロトン化が起こり **203** となり、続く水が付加し **204** の中間体を経て、結果的に **205** が得られる。水が存在するため **205** が得られるのではないかと考え、モレキュラーシーブスを添加し、プロトン酸として D-CSA を用いての検討や、アルコール溶媒中で種々のルイス酸を用いて反応¹⁹⁾を検討したが同様の結果を与えた。



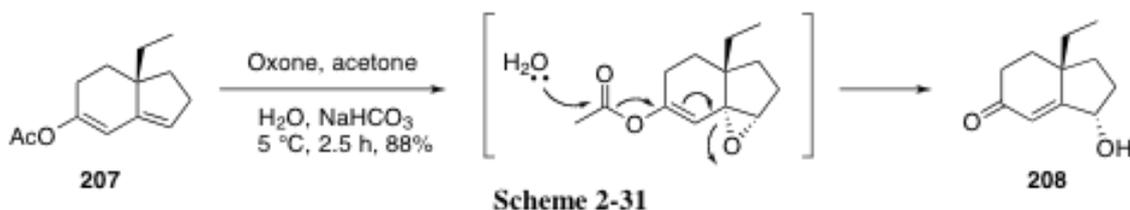
また、副生成物のヒドロキシエステル **205** に対して、*p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いて長時間加熱還流による脱水反応を試みたが、原料を回収するのみであった (Scheme 2-30)。この理由として立体的な要因や、**206** に示すようにエステルのカルボニル基と水酸基との間で水素結合が形成され、安定化されているため反応は進行しなかったのではないかと考察している。



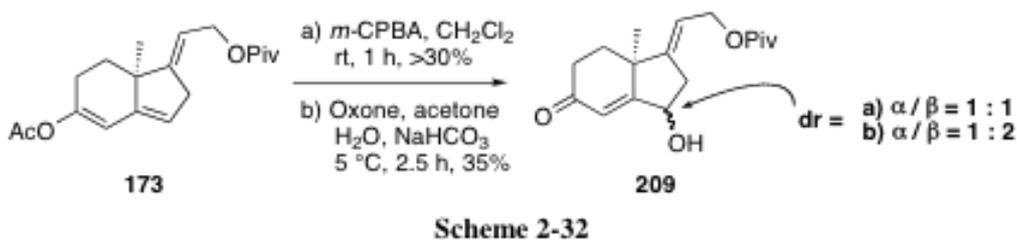
以上の結果より、Mislow-Evans 転位反応で水酸基の導入には成功したが、望む立体化学を得ることは出来なかった。また、**187** を得る際に大量スケールで反応を行うと収率の低下が見られる結果であった。よって、効率的な合成法とは言えないため、この計画は断念した。

3-2) エポキシ化、続く開環反応による水酸基の導入

ジエノールアセテート **207** に対してエポキシ化を行うと、同時にアセチル基の加水分解によりエポキシ基が開環し、 γ -ヒドロキシ α,β -不飽和ケトン **208** を与えるという報告例²⁰⁾が存在する (Scheme 2-31)。この報告を参考に検討を行った。

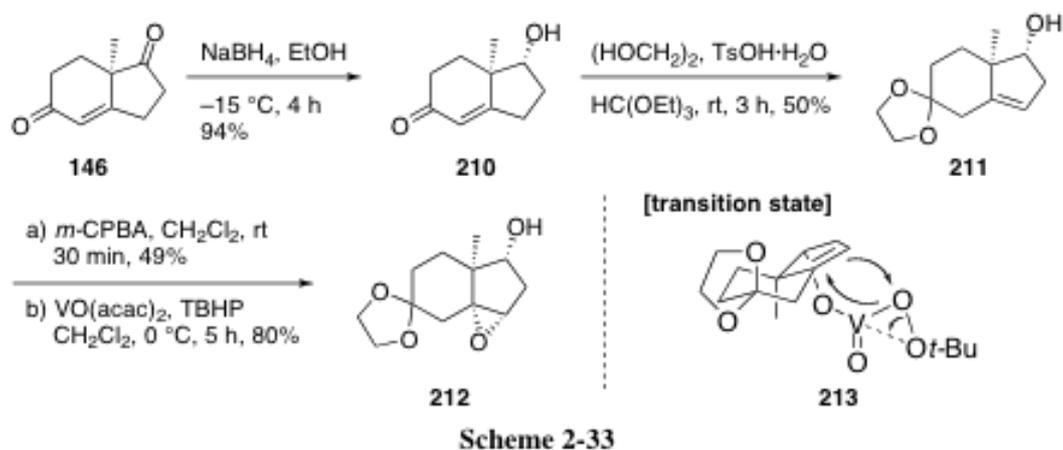


先に合成したジエノールアセテート **173** に対して、*m*-CPBA とジメチルジオキシランの二種類の酸化剤を用いて検討した (Scheme 2-32)。しかし、いずれの条件でも目的物は得られてくるものの収率、立体選択性ともに良い結果を与えなかった。エポキシ化の位置選択性が悪いことも、低収率である原因ではないかと考えている。

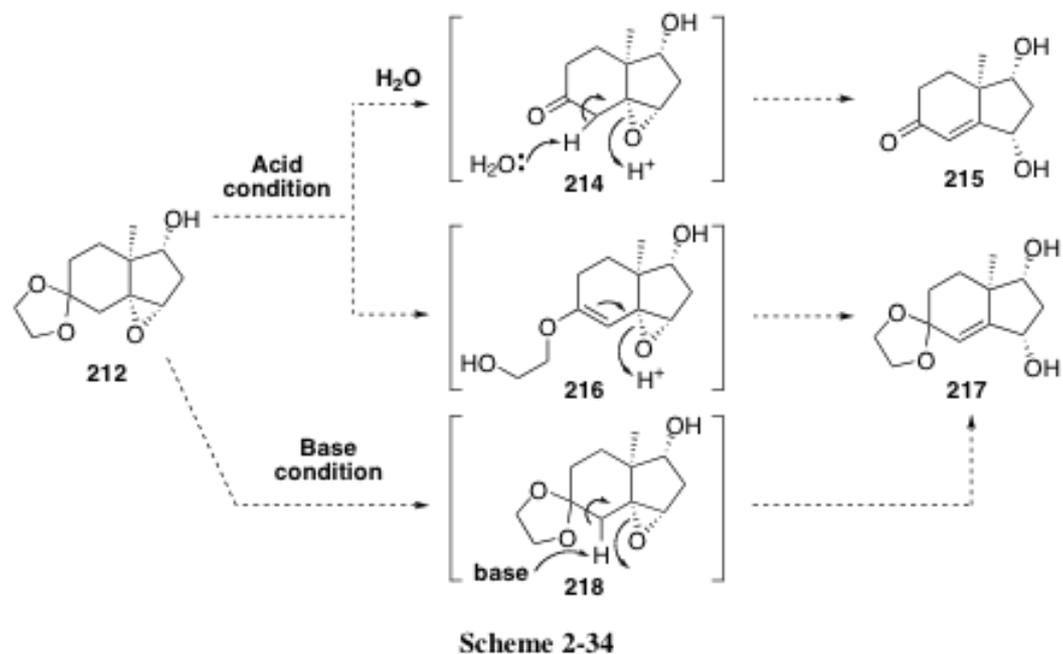


次に、エポキシ化の立体選択性、位置選択性を向上させるため **212** のような基質を用いることとした (Scheme 2-33)。 **146** に対して $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ で水素化ホウ素ナトリウムを作用させて、ケトン部位のみを還元することでアルコール **210** を得た。得られた **210** のカルボニル基をエチレングリコールによって、二重結合の異性化を伴いながら、アセタール保護を行い **211** へと誘導した。

次に、水酸基を足掛かりとしたエポキシ化反応を検討した。反応 **a)** に示す様に *m*-CPBA を用いて酸化したところ予想通り、望む α -面からエポキシ化が進行した **212** を単一の異性体として得ることに成功したが、収率は中程度であった。そこで **b)** で示した、エポキシ化剤として TBHP を選択し、VO(acac)₂ のバナジウム錯体を用いると、**213** に示すようにアルコールとキレート構造をとる遷移状態を経由し、目的の **212** を 80% の収率で得ることに成功した。

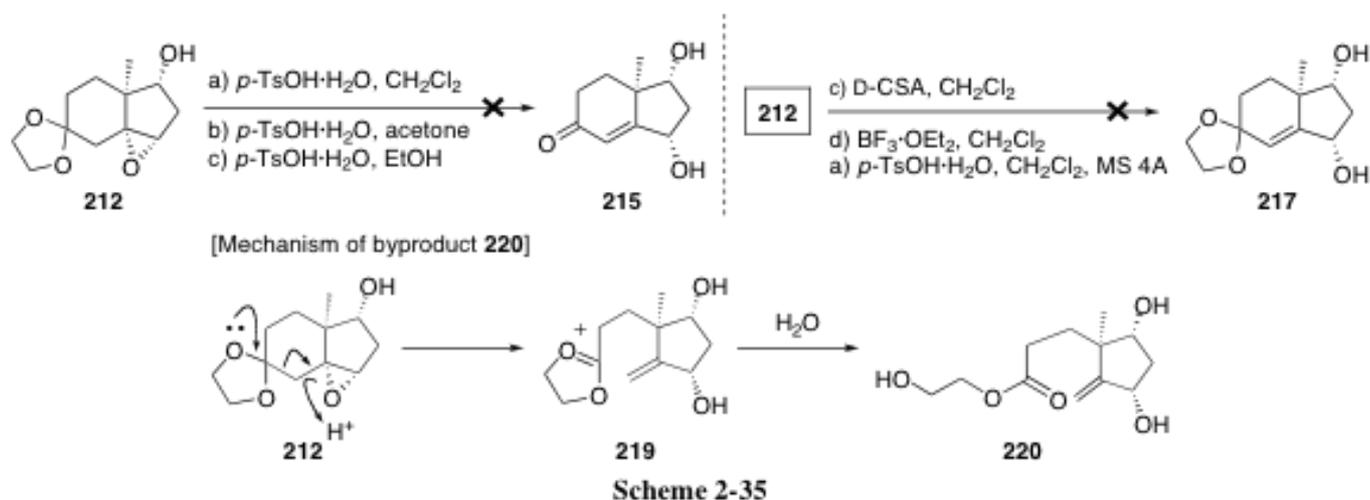


立体選択的に望むエポキシド **212** が得られたので、次に酸性または塩基性条件下でのエポキシドの開環反応を検討した (Scheme 2-34)。含水中での酸性条件下では、まずアセタール基の脱保護が起こり **214** となり、続くエポキシドの β -脱離により、望むジオール **215** が得られるのではないかと推定した。また、水が存在しない酸性条件下では、中間体 **216** を経由して、続くエポキシドの β -脱離により、望むアセタール保護基をもつジオール **217** が得られるのではないかと推定した。塩基性条件では、**218** に示すような脱プロトン化が進行すれば、熱力学的に安定な生成物である **217** が得られるのではないかと推定した。

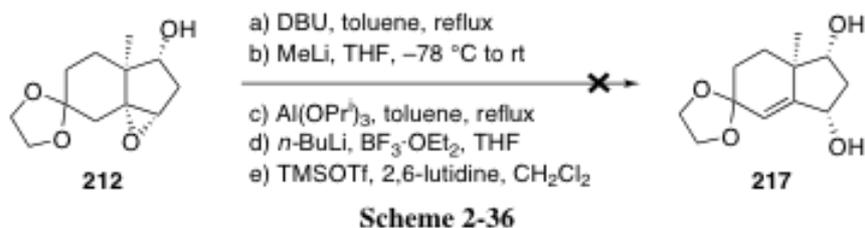


まず、プロトン酸として *p*-トルエンスルホン酸一水和物と、D-CSA を用いて酸性条件下で反応を行ったが、目的物 **215** (or **217**) は得られず、ルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合にも良い結果を与えなかった (Scheme 2-35)。溶媒や、温度などの検討を行ったが著しい変化はなく、

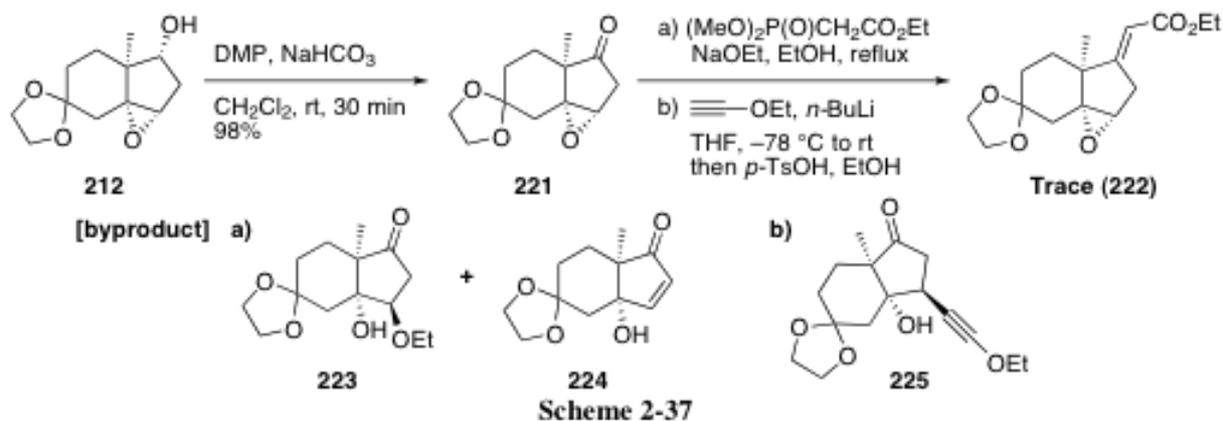
複雑な混合物を与えるのみであった。詳細な解析の結果、混合物の中で主生成物として得られているのが **220** であることがわかった。エポキシドの活性化によって、アセタール基の酸素原子からの電子の押し出しにより C-C 結合とエポキシドが一挙に開環し **219** となり、水が付加することで **220** が得られたのだと考えている。つまりアセタール基の酸素原子よりも、エポキシドの酸素原子の方が活性化されやすく、望む **215** (or **217**) を得ることは出来なかったのだと考えられる。



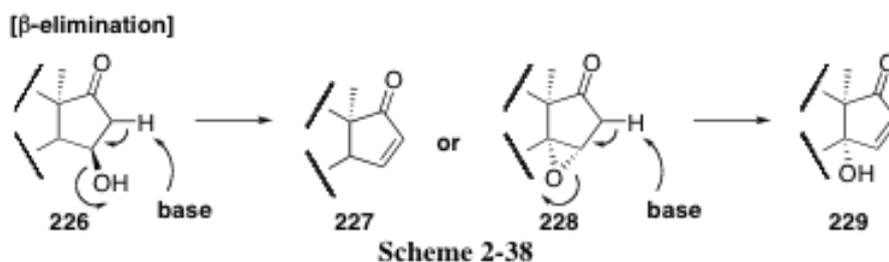
そこで次に、塩基性条件で反応を検討した (Scheme 2-36)。しかし、**a), b)** は原料回収、**c), d)** は複雑な混合物、**e)** は分解物を与える結果であり、望む **217** を得ることは出来なかった。



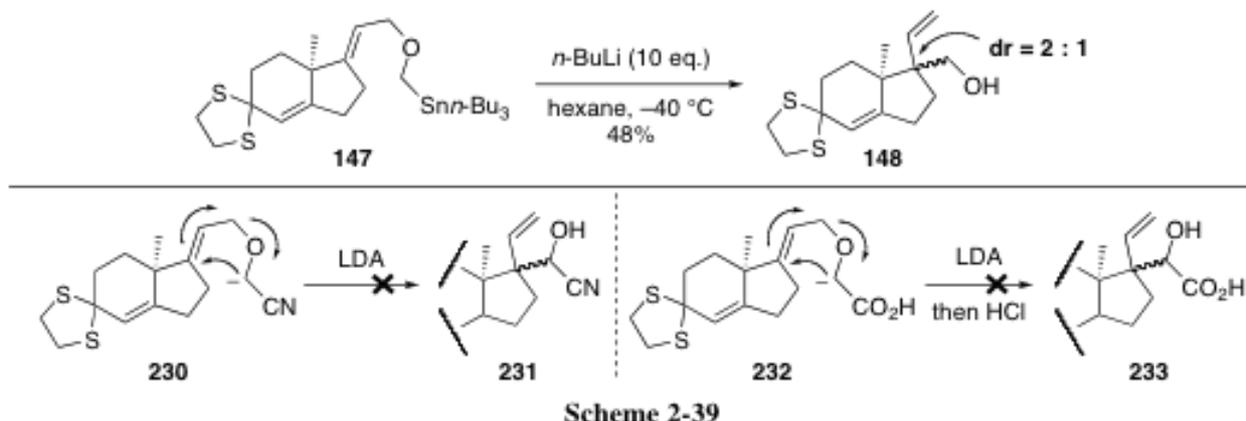
この段階でエポキシドの開環は困難であったので、後に開環を行うことにし、先に不飽和エステル **222** への変換を試みた (Scheme 2-37)。アルコール **212** を Dess-Martin 酸化により、収率良くケトン **221** を得ることに成功したが、続く不飽和エステル **222** への変換は痕跡量のみ得られる結果であった。反応 **a)** では、エポキシドにエトキシ基が求核攻撃して開環した **223** や、ケトンの α -位の水素が引き抜かれエポキシドが開環した **224** が主に得られてきた。反応 **b)** では、エポキシドの空いている側からエトキシアセチリドが求核攻撃した **225** が、主生成物として得られる結果となってしまった。



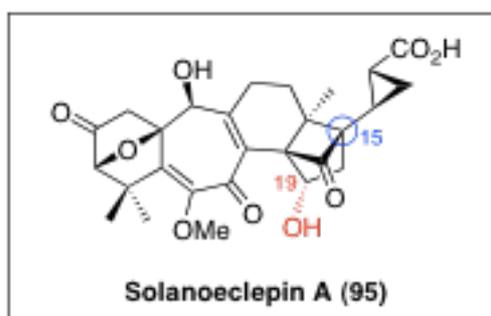
以上の結果より、立体選択的なエポキシドの形成には成功したが、続く開環反応は良い結果を与えなかった。これは、Mislow-Evans 転位で水酸基を導入した時にも観測されたが、Wittig 転位反応前駆体へ誘導する際に、中間体のケトンを経由することにより、 β -脱離した化合物 **227** や **229** が得られてしまうためであった (Scheme 2-38)。よって、Wittig 転位反応後に水酸基を導入すれば、このような副反応を防ぐことは可能ではないかと考えられる。



しかし、先に示した中谷らの合成における Wittig 転位反応の収率や、選択性は満足のいく結果ではなかった。さらに、*n*-ブチルリチウムを 10 当量用いなければ原料は消失しない点も問題であった。Wittig 転位に関して試薬の当量や加え方、反応温度、溶媒、HMPA や TMEDA などの添加剤など、様々な検討を行ったが収率や、選択性の改善は見られなかった。**230** または **232** の転位反応も検討したが²¹⁾、望む **231** または **233** を得ることは出来なかった (Scheme 2-39)。



この時点で合成計画を見直すこととした。これまで 15 位の不斉四級炭素の構築に Wittig 転位反応を用いてきた。しかし、収率や選択性は低く、大過剰の試薬を用いるため大量スケールでの反応に向かず、決して効率的な合成法とは言えない。さらに、19 位の水酸基を導入後、Wittig 転位反応前駆体への変換を試みると β -脱離してしまうため、水酸基導入が困難であった。これらを考慮した結果、本合成スキームは効率的な合成法となる可能性が低いと結論づけた。そこで、別のアプローチによる 15 位の不斉四級炭素の構築法と、19 位の水酸基の導入を考案することにした。次章でその合成計画を述べることにする。



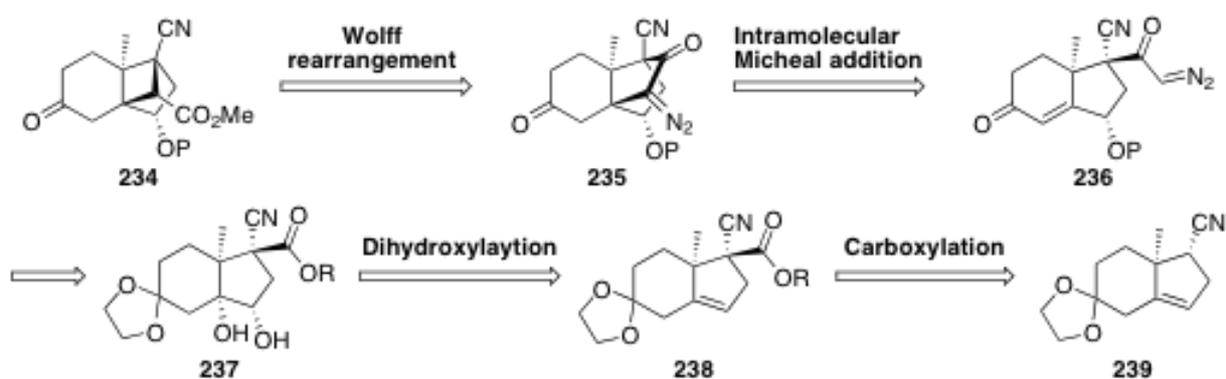
第四章 改訂した合成計画による望む立体化学の水酸基導入ならびにトリシクロ [5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築

4-1) 改訂した合成計画

前章において望む立体化学の水酸基を導入することは出来なかった。さらなる検討を行うには問題点が多いことから、以前の合成計画は断念した。そこで本章では、新たに合成計画を立案したので以下に説明する (Scheme 2-40)。

トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **234** の構築は以前と同様に、 α -ジアゾケトン **236** の分子内マイケル付加反応を行い **235** とし、続く Wolff 転位反応により構築可能であると考えた。 α -ジアゾケトン **236** の合成は、ジオール **237** の脱アセタール化と脱水反応を一挙に行えば合成できると考えた。ジオール **237** は、エステル **238** のジヒドロキシル化により導くことが可能である。さらに、エステル基の立体障害により α 面から立体選択的にジヒドロキシル化が進行することで、望む立体化学の水酸基が合成できると考えた。エステル **238** の不斉四級炭素の構築は、**239** のニトリル α 位に対してカルボニル化反応により合成できると考え、核間位のメチル基を避けるように反応が進行すれば、立体選択的に望む骨格が得られると推測した。ニトリル **239** は大量供給可能で、優れた不斉原料である Hajous–Parrish ケトンから誘導できると考え、合成研究に着手することにした。

[Revised retrosynthetic strategy]

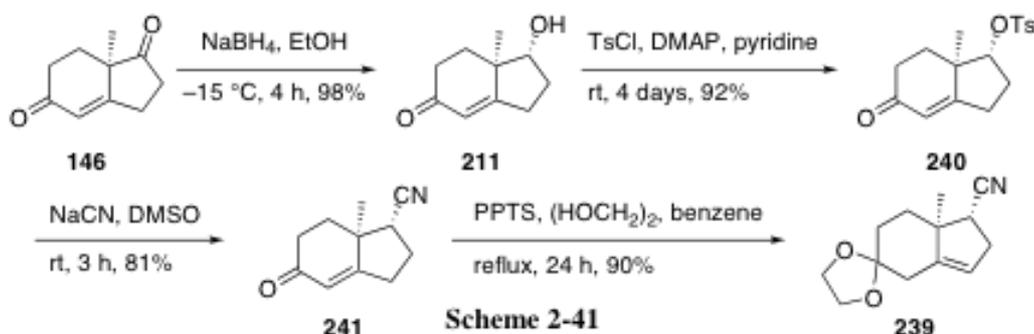


Scheme 2-40

4-2) α -ジアドケトンの合成

Hajous–Parrish ケトン (**146**) を出発原料として、文献既知の方法に従いニトリル **241** の合成を行った²²⁾ (Scheme 2-41)。光学活性な **146** に対して、 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ の低温下で反応を行うことで、

共役していないケトン部位のみを還元しアルコール **211** を得た。得られた **211** に対してトシル化を行い **240** とし、シアン化ナトリウムを用いてニトリル **241** を調製した。得られた **241** のカルボニル基に対し、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウムを酸触媒としてエチレングリコールを作用し、二重結合の異性化を伴いながら、アセタール保護を行い望む **239** へと誘導にした。

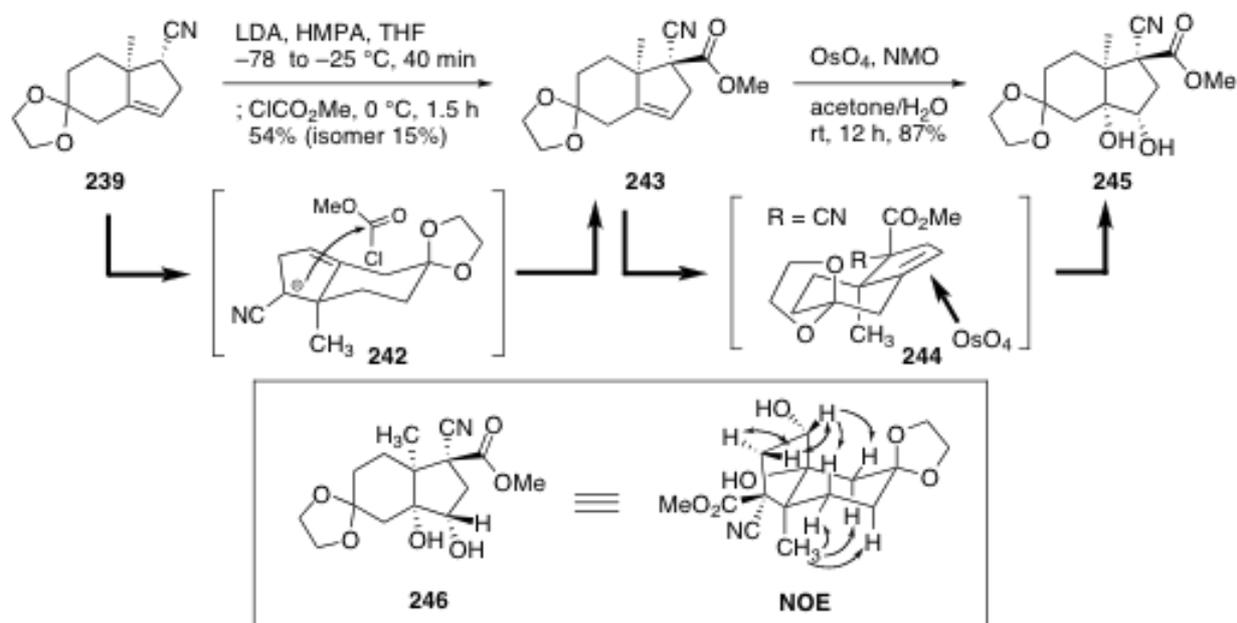


次に、ニトリルの α 位のアルコキシカルボニル化反応を用いた不斉四級炭素の構築と、ジヒドロキシル化を用いた立体選択的な水酸基の導入を検討した (**Scheme 2-42**)。

得られた **239** に対して、LDA を用いてニトリルの α 位にアニオンを発生させ、クロロギ酸メチルを加えたところ反応は速やかに進行し、望むメチルエステル体 **243** を得ることに成功した。この時、ニトリルの α 位にアニオンを発生させる際の反応温度の検討は、非常に困難であった。まず、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ では目的物は痕跡量しか得られず大半が原料回収であり、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではアニオンが不安定なためか反応は進行しなかった。反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から少しずつ昇温させて検討した結果、 $-25\sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ でアニオンを発生させるのが最も良い結果を与えた。立体選択性に関しては **242** に示すように、核間位のメチル基の立体障害により、 β 面からクロロギ酸メチルが近づいてくるため、望む立体化学の選択性がみられたと考えている。これにより、目的としていた不斉四級炭素の構築に成功した。続いて、ジヒドロキシル化による水酸基の導入を検討した。

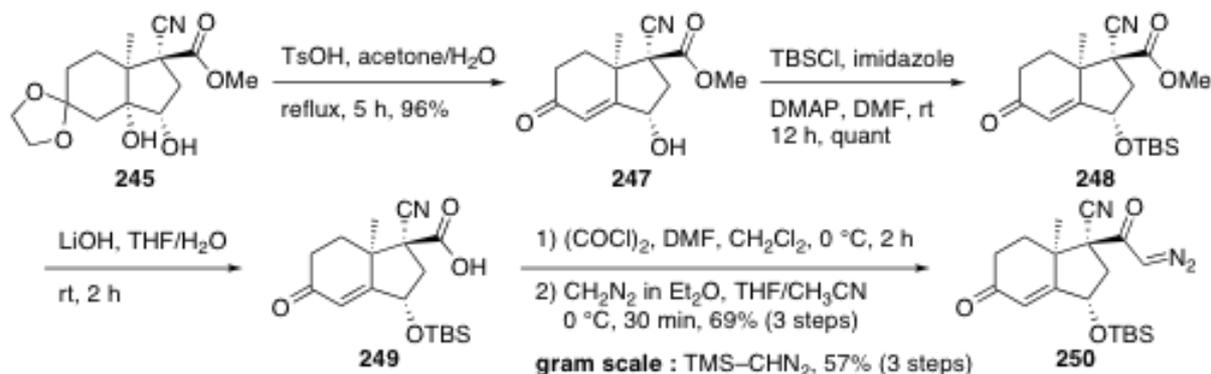
初めに、得られた **243** に対して、塩基を添加して四酸化オスミウムを当量用いて検討を行ったが、反応は進行せず原料を回収するのみであった。次に、四酸化オスミウムを触媒量加え、NMO を再酸化剤として用いたところ、反応は速やかに進行し、望むジオール **245** を得ることに成功した。また、メチルエステル基の立体障害により、四酸化オスミウムは **244** で示す α 面から接近することで、立体選択的にジヒドロキシル化が進行したと考えられる。立体化学については、**246** で示すように NOE 実験により確認している。以上のように、非常に困難であっ

た不斉四級炭素の構築、望む立体化学の水酸基導入に成功した。次に、 α -ジアゾケトン **250** への変換を行った。



Scheme 2-42

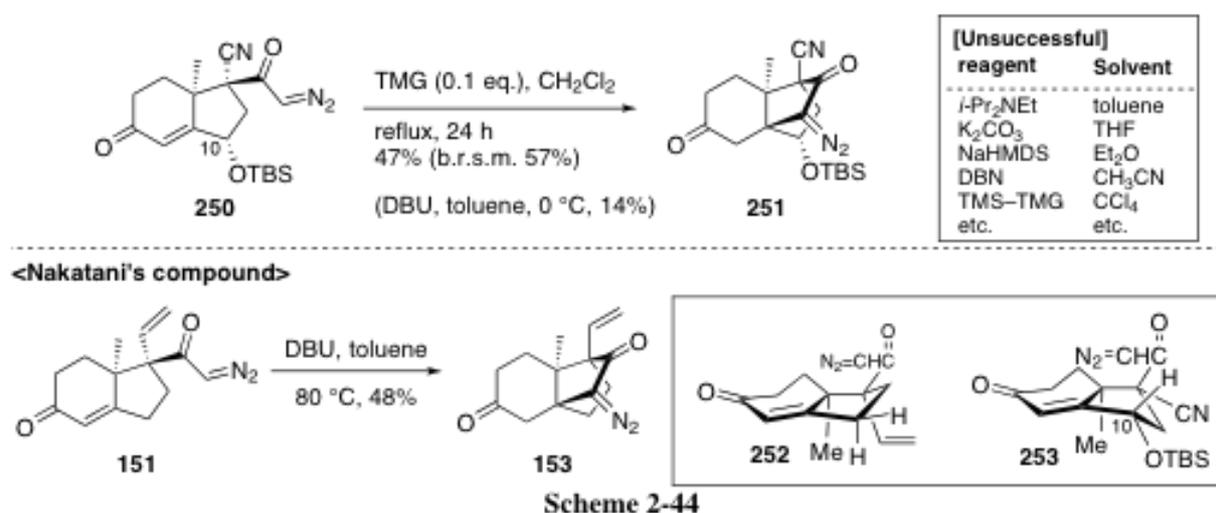
ジオール **245** に対して、含水アセトン中 *p*-トルエンスルホン酸一水和物を加えて加熱還流を行ったところ、アセタール基の除去と脱水反応が一挙に進行し、望む γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン **247** の合成に成功した (Scheme 2-43)。得られた **247** の水酸基を TBS 基で保護し **248** とした後、メチルエステルを加水分解して、カルボン酸 **249** を粗生成物として得た。得られた **249** に、塩化オキザリルと触媒量の DMF を加えて酸塩化物へと変換し、ニトロソメチルウレアから調製したジアゾメタンと反応させることで、目的とする α -ジアゾケトン **250** を得ることに成功した。また、大量スケールで **250** を合成する際は、TMS-ジアゾメタンを用いた方が良い結果を与えた。以上のように水酸基を有する α -ジアゾケトン **250** を効率的に合成することに成功した。



Scheme 2-43

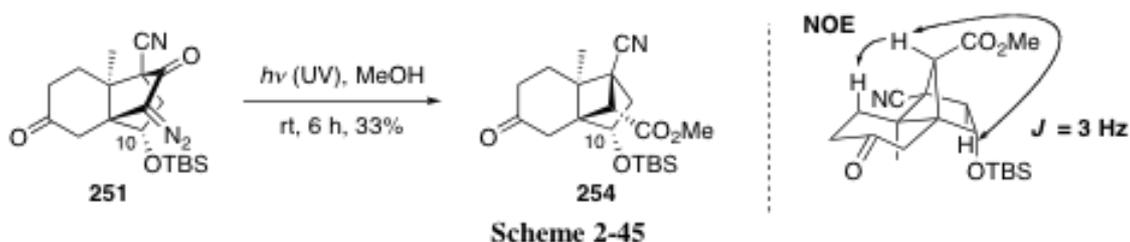
4-3) 水酸基を有するトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築

続いて、一つ目の鍵反応である α -ジアゾケトン **250** のマイケル付加反応を検討した (Scheme 2-44)。初めに、中谷らの条件と同様に塩基として DBU を用いて、80 °C の加熱条件下で反応を行ったが分解物を与えるのみであった。次に、DBU を添加して 0 °C に冷却して反応を検討したところ、低収率ではあるが望む分子内マイケル付加反応が進行した **251** の合成に成功した。収率の向上を目的とし、様々な試薬や溶媒、反応温度を検討した結果、塩化メチレン溶液にテトラメチルグアニジンを用いて、加熱還流条件下で 24 時間反応させることで、中程度の収率まで向上させることに成功した。また、中谷らのモデル化合物 **151** に比べて **250** の場合、より低温で反応が進行した理由については、コンホメーションの相違によって説明できると考えられる。すなわち、下に示すように 10 位に置換基のないモデル化合物 **151** は **252** のようなエンベロップ型構造を取っており、あまり二重結合には接近していない。しかし、**250** の場合は核間位のメチル基と 10 位の TBSO 基の 1,3-ジアキシナルの相互作用により、**253** のようなエンベロップ型構造が反転し、より二重結合に接近しているため、**151** よりも **250** の方が反応性が向上していると考察している。



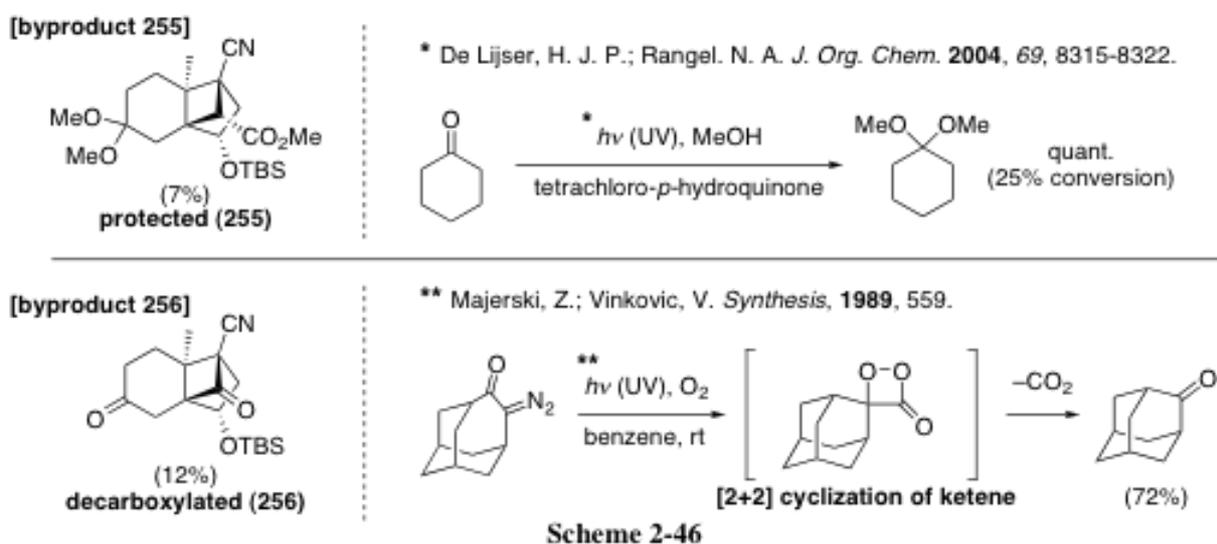
鍵反応の一つである分子内マイケル付加反応が成功したので、続くもう一つの鍵反応である Wolff 転位の検討を行った (Scheme 2-45)。モデル実験によると、金属試薬を用いての Wolff 転位反応は進行しなかったと報告されていたため、光照射による Wolff 転位反応を行った。中谷らと同様に紫外線を照射した所、予想通り Wolff 転位反応が進行し、望む 10 位水酸基を有するトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **254** の構築に成功した。架橋部位の立体化学は、NOE 実験

および、遠隔カップリングが見られたことにより決定している。

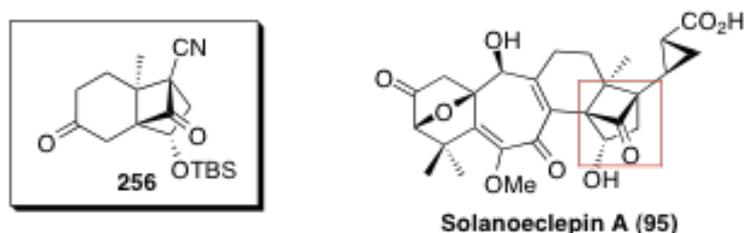


ここで極微量ではあるが、予期せぬ副生成物 **255** と **256** の二種類が得られてきた (Scheme 2-46)。一つ目の副生成物 **255** は、目的物である **254** のケトン基がジメチルアセタール化された化合物であると考えられた。過去の知見を調べてみると、2005 年に De Lijser らによってテトラクロロ-*p*-ヒドロキノンを経由して反応を行うとジメチルアセタールが形成される例が存在した²³⁾。そこで、**255** のジメチルアセタールに対して、酢酸—水を添加して反応させると、予想通りアセタールが加水分解されたケトン **254** が得られてきた。

二つ目の副生成物は、構造決定が非常に困難であったが、赤外吸収スペクトルなどから判断すると Wolff 転位後に脱炭酸が起こった **256** ではないかと考えられた。これも過去の知見を調べてみると、1989 年に Majerski らの報告が一例だけ存在することがわかった²⁴⁾。彼らは、環状の α -ジアゾケトンに対してワンポットで、光照射による Wolff 転位反応、続いて酸素雰囲気下にするすることで、ケテンと酸素の [2+2] 環化反応が進行し、最後に脱炭酸することで環が一つ縮環したケトン体を合成している。今回の **256** の生成も酸素の [2+2] 環化付加を経て、脱炭酸してできたと考えられる。



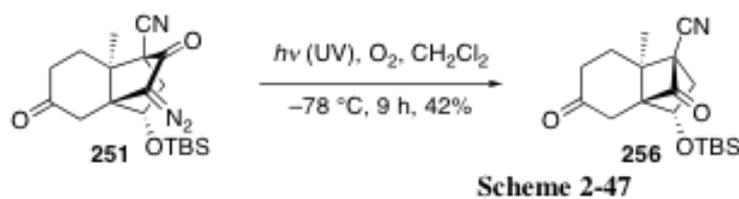
この副反応の発見は Solanoeclepin A (**95**) の合成研究において大きな意味を持つ。つまり、シクロブタノン **256** は、Solanoeclepin A の持つシクロブタノン骨格そのものに相当し、Wolff 転位生成物 **254** からのトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカノン骨格への変換がワンポットで進行したことになる。トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカノン **256** を主生成物として得ることができれば、他のグループよりも Solanoeclepin A の全合成において大幅な工程数の削減が見込めることとなる。そこで、**256** を主生成物で得るために酸素雰囲気下での Wolff 転位反応の検討を行った。



初めに、酸素雰囲気下での Wolff 転位は金属試薬もしくは、可視光により反応が進行するかもしれないと考え検討を行ったが、以前と同様に原料回収のみであった。光増感剤などの添加も試みたが、良い結果は与えなかった。

次に、紫外線を用いて検討を行った (Scheme 2-47)。種々の溶媒や反応温度を検討した結果、塩化メチレン溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、酸素雰囲気下で激しく攪拌することで、望むシクロブタノン環を持つ **256** を主生成物として得ることに成功した。

[Wolff rearrangement under O₂]



Other examined conditions

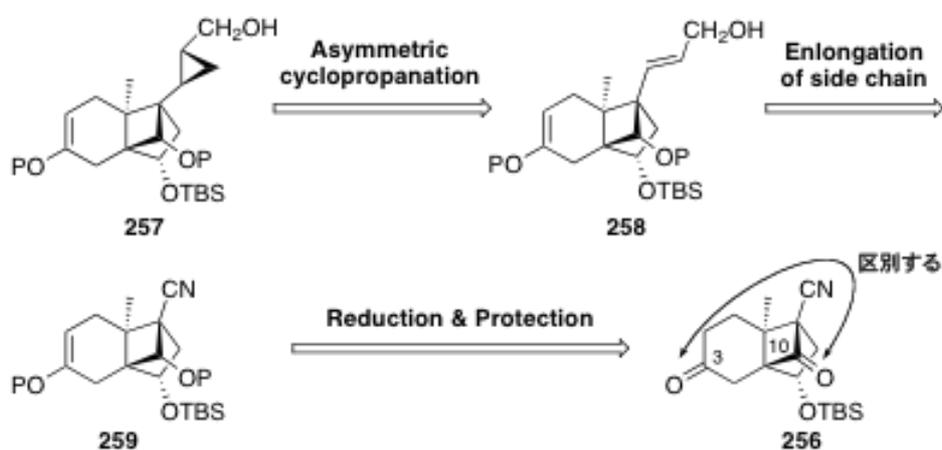
solvent	temp.	result
benzene	rt	N.R.
THF	rt	trace
CH ₃ CN	rt	20%
CH ₃ CN	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	32%
CH ₂ Cl ₂	rt	19%

以上の結果より、Solanoeclepin A の全合成において、四級不斉炭素の構築および水酸基の導入を行い、最重要課題であるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築に成功した。さらに、Wolff 転位反応の副生成物を解析及び同定したところ、興味深い事に Solanoeclepin A が持つシクロブタノン環を有する化合物であった。再検討を行った結果、塩化メチレン中で $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却して、酸素雰囲気下で Wolff 転位を行うと、シクロブタノン環を有するトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格 **256** を一挙に構築することに成功した。次章では、不斉シクロプロパン環を有する側鎖の導入を検討した。

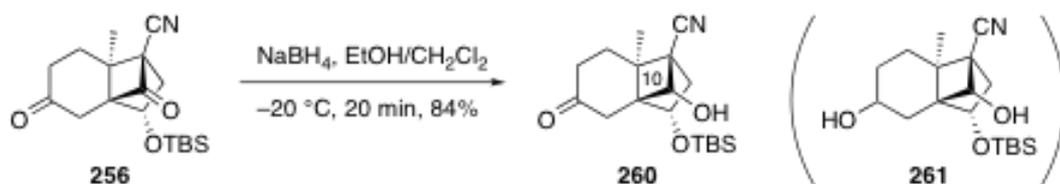
第五章 不斉なシクロプロパン環を有する側鎖の導入

前章において、シクロブタノン環を有するトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築に成功した。本章では、不斉シクロプロパン環を有する側鎖の導入を検討した (Scheme 2-48)。次に合成計画を説明する。

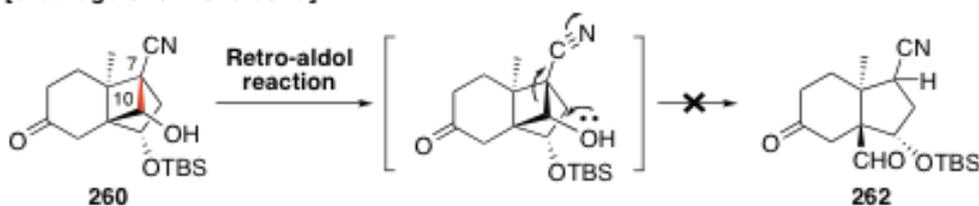
目的とするシクロプロパン誘導体 **257** は、アリルアルコール **258** の不斉シクロプロパン化によって構築できると考えた。アリルアルコール **258** への誘導は、ニトリルの還元、続く側鎖の伸長を行うことで得られると考えた。また保護体 **259** は、前章で合成したジケトン **256** の還元と保護によって誘導可能であるが、10位と3位のケトンを区別しなければならないため、選択的な還元が必要である。この計画で、不斉シクロプロパン環の構築を検討した。



まず、ジケトン **256** の二つのカルボニル基を区別する選択的な還元を試みた (Scheme 2-49)。ジケトン **256** に対して、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元反応を行った。種々条件を検討した結果、反応温度を -20°C に維持することで、架橋部位のケトンのみが還元されたアルコール **260** を得ることに成功した。副生成物のジオール **261** は、反応温度を低温に保ち、試薬の当量を抑えることで、痕跡量まで抑えることに成功した。この時点で、10位の立体化学は決定していないが、単一の生成物として得ることができた。また、高度に歪んだトリシクロデカン骨格のため、副反応であるレトロアルドール反応により、C7-C10結合の切断が懸念されたが、そのような副生成物 **262** は観測されなかった。10位のカルボニルのみの選択的還元成功したので、この水酸基を保護した後、3位のカルボニルをエノールエーテルとして保護すれば、両者の保護基を区別できるのではないかと考えた。

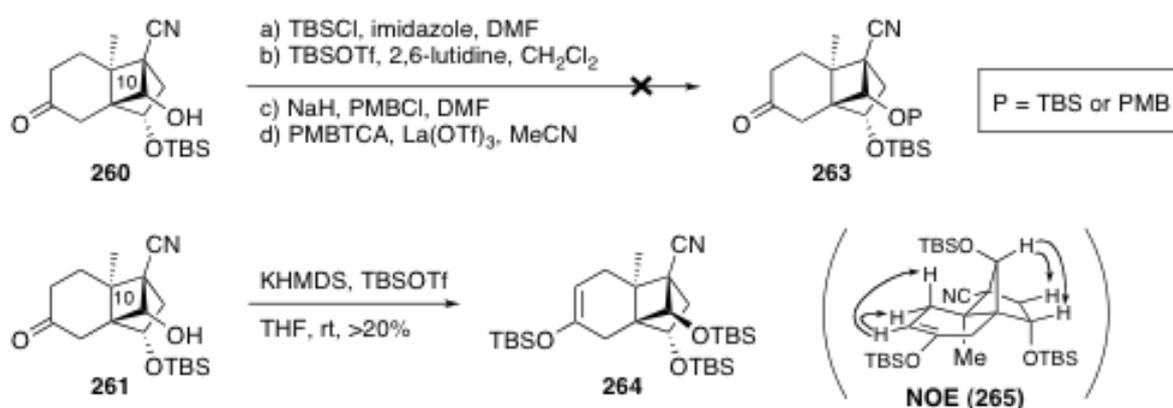


[Cleavage of C7–C10 bond]



Scheme 2-49

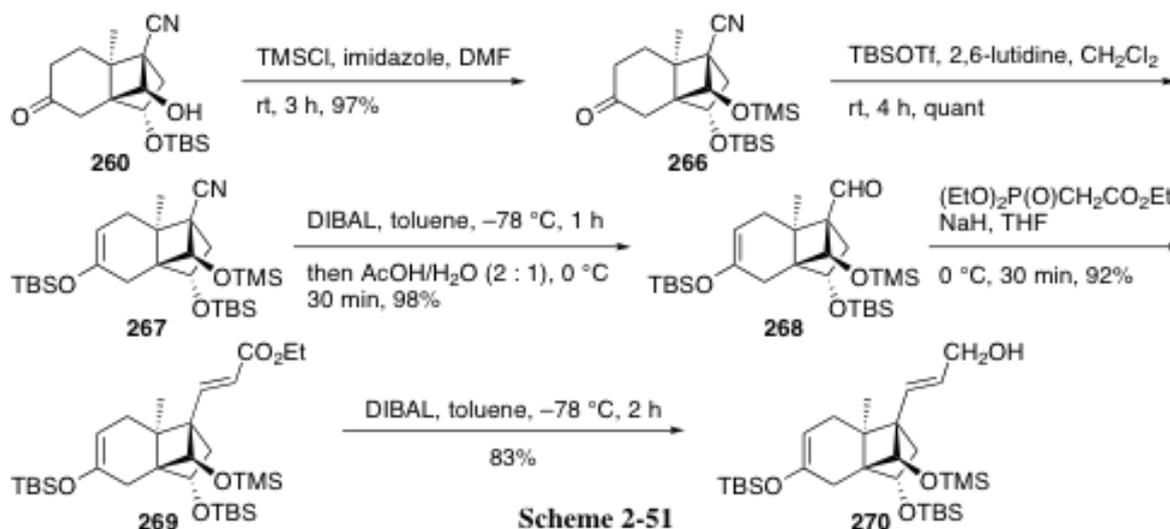
そこで、10 位の水酸基の保護を行った (Scheme 2-50)。保護基は、TBS 基と PMB 基を用いて検討をしたが下に示す条件では、目的の水酸基の保護体 **263** を得ることは出来なかった。そこで、KHMDS のような強塩基を用いて反応を行ったところ、低収率ではあるが望む TBS 保護体 **264** を得ることに成功した。この時点で架橋部位の水酸基の立体化学については、**265** に示すように NOE 実験によりできた。しかし、**264** は低収率でしか得られず、おそらくアルコキシドが発生した際に、上述したレトロアルドール反応が起きてしまい、収率が低下したのではないかと考察している。また、架橋部位の水酸基の環境は非常に混みいつているため、PMB 基のような嵩高い置換基では接近することが不可能だったのではないかと考えている。



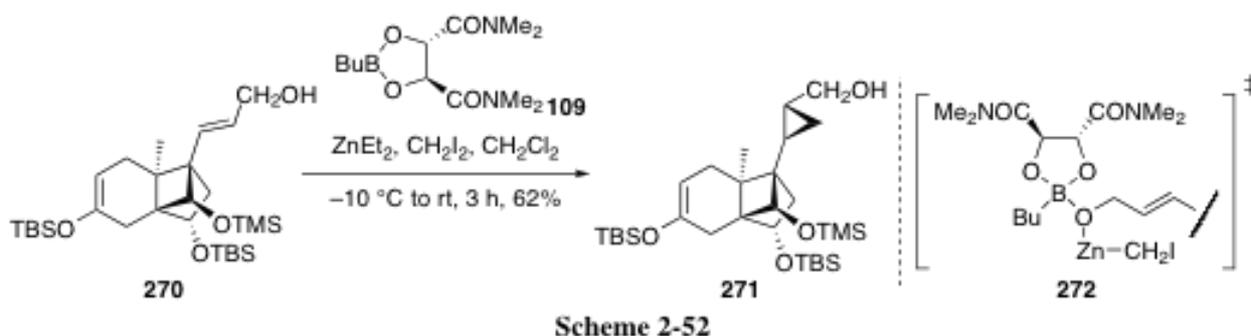
Scheme 2-50

そこで、比較的嵩高くない TMS 基で保護の検討を行った (Scheme 2-51)。アルコール **260** に対して、TMSCl を用いて反応させたところ、反応は速やかに進行し、望む **266** を得ることに成功した。得られた **266** に対して、TBSOTf を作用させてケトン部位を保護したシリルエノールエーテル **267** へと誘導し、次に側鎖の伸長を検討した。ニトリル基を DIBAL 試薬によりイ

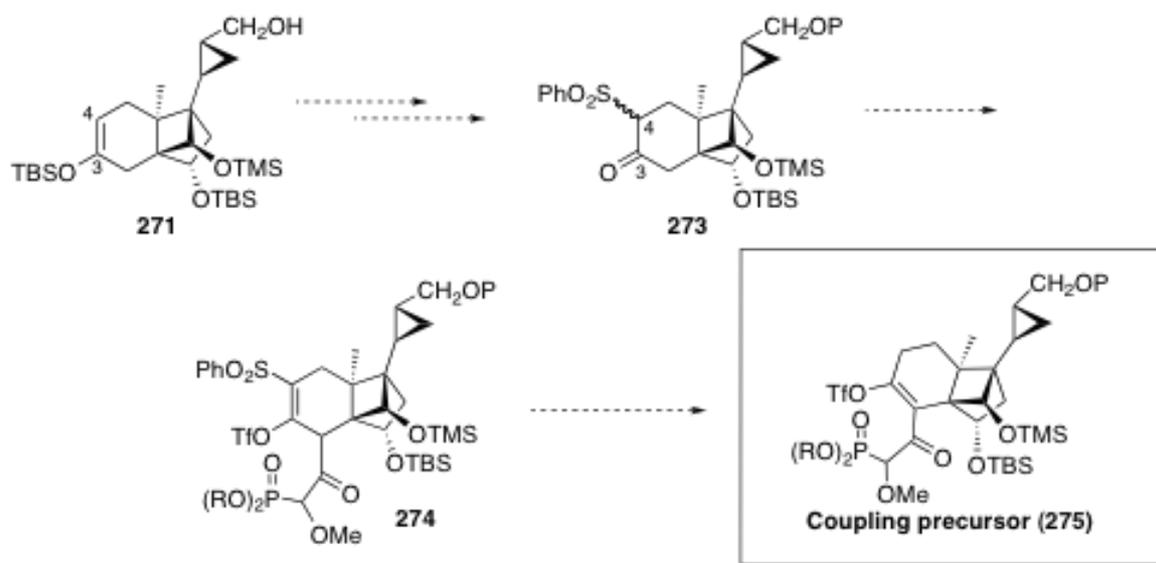
ミンへと還元後、酢酸/水の混合溶液を加え、酸性条件で加水分解を行い、望むアルデヒド **268** を得ることができた。得られた **268** に対して、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い不飽和エステル **269** へと変換後、エステル基を DIBAL 試薬を用いてアルコールまで還元することで、シクロプロパン化前駆体のアリルアルコール **270** を得ることに成功した。



得られたアリルアルコール **270** に対して、不斉シクロプロパン化反応を検討した (Scheme 2-52)。しかし、**270** に対して通常の Simmons-Smith 反応によるシクロプロパン化では、望む立体化学を有するシクロプロパン環の選択的な形成は困難であると考えられる。また、アリルアルコールの二重結合よりも、反応性の高いシリルエノールエーテルがシクロプロパン化される可能性も考えられる。そこで、酒石酸アミドから 2 工程で調製した光学活性ホウ素試薬 **109** を用いる Charette 法⁷⁾を適用したところ、目的とするシクロプロパン誘導体 **271** を得ることに成功した。反応は **272** で示すような遷移状態を経由するため、アリルアルコールの二重結合に対して選択的に反応したと考えられる。この段階では導入したシクロプロパンの立体化学は決定していないが、谷野らも同様の条件でシクロプロパン化を行っていることから、望む立体化学のシクロプロパン環が得られていると考えている。



以上の結果より、目的とする不斉なシクロプロパン環を有する側鎖の導入に成功した。これで、3員環から6員環を有するすべての環を含む右側ユニット **271** の構築に成功したことになる。あとは、左側ユニットと連結させるための、カップリング前駆体 **275** への変換のみである (Scheme 2-53)。この変換は、まず合成した **271** から2工程を経てケトスルホン **273** へと誘導する。このケトスルホン **273** のジアニオンに対し、 β -ケトホスホネートを導入し、反応液のエノラートをトリフレートとして捕捉して **274** とする。最後に脱硫反応と二重結合の異性化を経て、目的の **275** を合成できると考えている。そこで、右側ユニットのカップリング前駆体 **275** への合成の前に、Solanoeclepin A の中央7員環構築のモデル実験を行うこととした。次章でその検討について述べる。

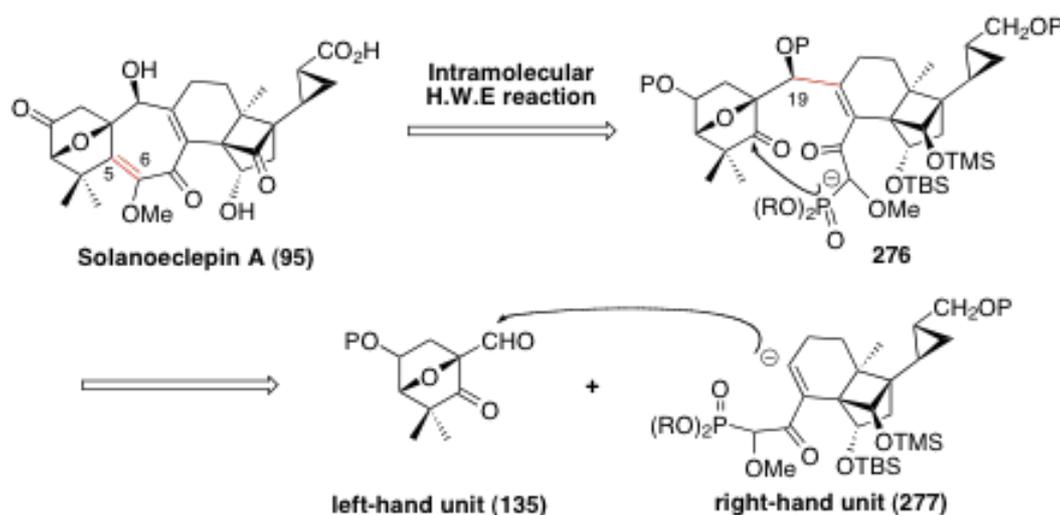


Scheme 2-53

第六章 Solanoclepin A の中央 7 員環骨格構築のモデル実験

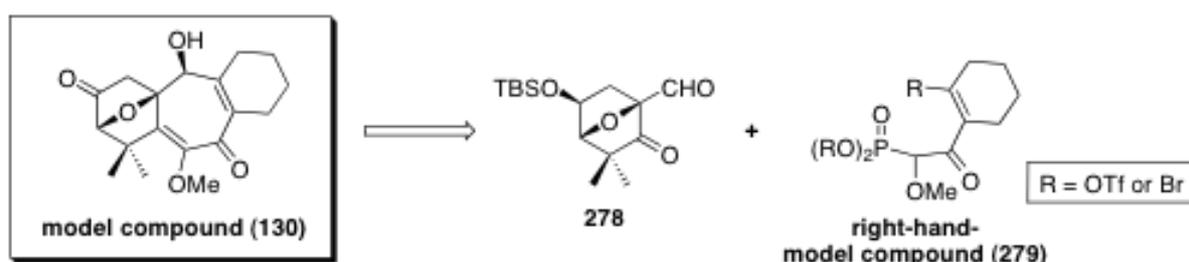
前章において、不斉シクロプロパン環を有する側鎖の導入に成功し、3 員環から 6 員環を有するすべての環を含む右側ユニットの構築に成功した。本章では、Solanoclepin A の中央 7 員環骨格構築のモデル実験を検討した。ここで、もう一度合成計画を示す (Scheme 2-54)。

左側ケトアルデヒド **135** と右側ホスホネート **277** のカップリング反応により、中央 7 員環骨格が構築できると考えた。右側ユニットのビニルアニオンが、左側ユニットのアルデヒドとカップリング反応が進行すれば、望む 19 位の水酸基をもつ **276** が得られると予想した。さらに、続く分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応が進行すれば 5 位と 6 位間の二重結合が一挙に形成され、目的の中央 7 員環部分を構築できるのではないかと考えた。



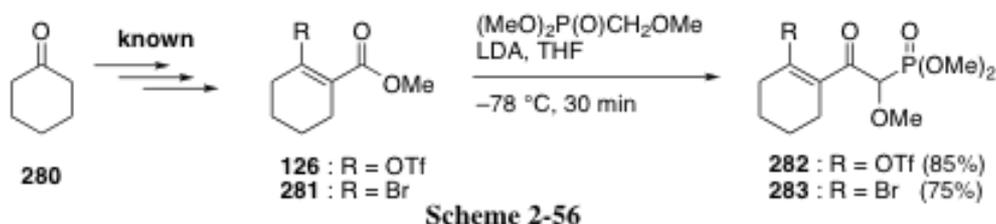
Scheme 2-54

そこで、モデル化合物 **130** を設定して、左側ケトアルデヒド **278** と右側のモデル化合物 **279** を用いて検討を行った (Scheme 2-55)。左側のケトアルデヒド **278** の合成については本論文では述べないが、共同研究者が合成を達成している。まず、右側ユニットのモデル化合物 **279** の合成を行った。



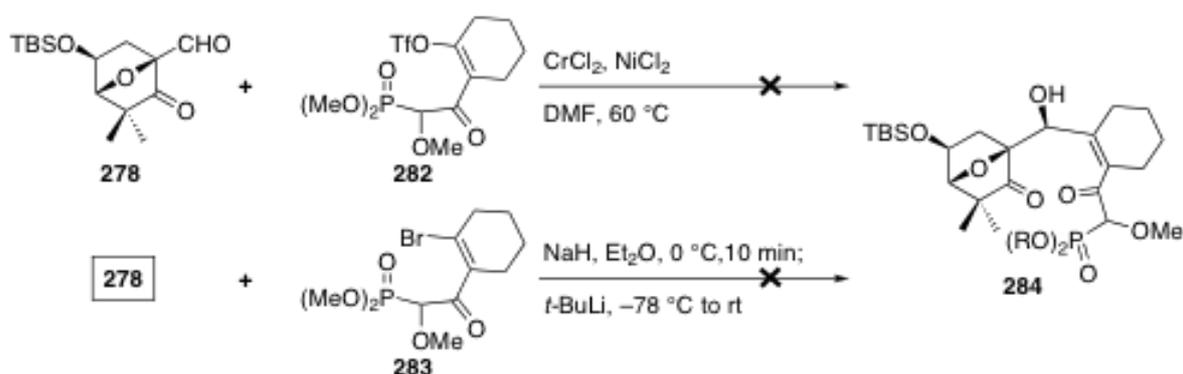
Scheme 2-55

シクロヘキサノン **280** から、文献既知の手法^{25a,b)}で **126** および **281** を合成した (Scheme 2-56)。そして、これらとメトキシメチルホスホン酸ジメチルの共存下 LDA を添加すると²⁶⁾、目的のモデル化合物 **282** および **283** の合成に成功した。

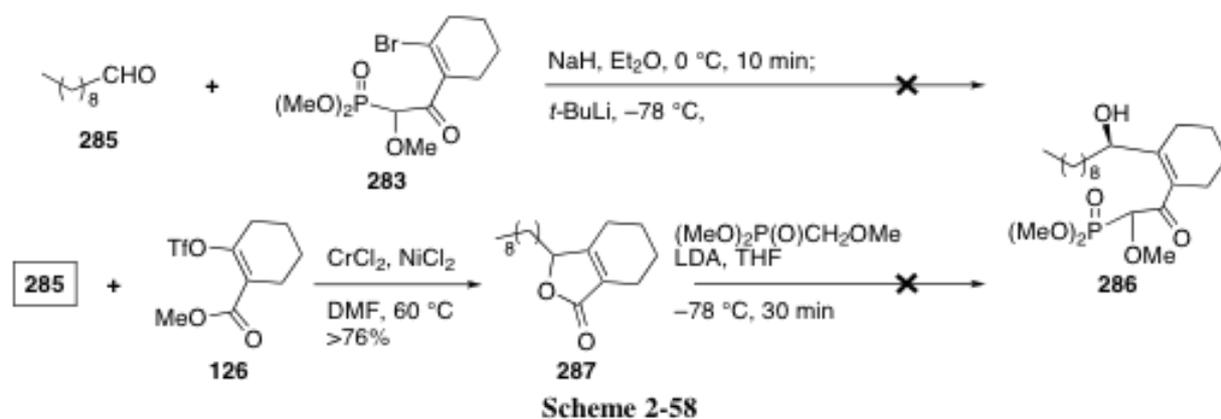


右側のモデル化合物が得られたので、カップリング反応の検討を行った (Scheme 2-57)。まず、左側のケトアルデヒド **278** と右側のモデル化合物であるトリフレート **282** の NHK 反応を検討した。しかし、反応は複雑化し目的物は得られず、同定不可能な副生成物を多数得る結果となった。その中の一つの副生成物はメトキシ基が外れており、おそらく塩化クロムによる一電子還元を受けたのではないかと考察している。そこで、**282** のケトン部位をシリルエノールエーテルで保護をして反応を行ったが、シリルエノールエーテル基が外れた **282** が定量的に得られるのみであった。

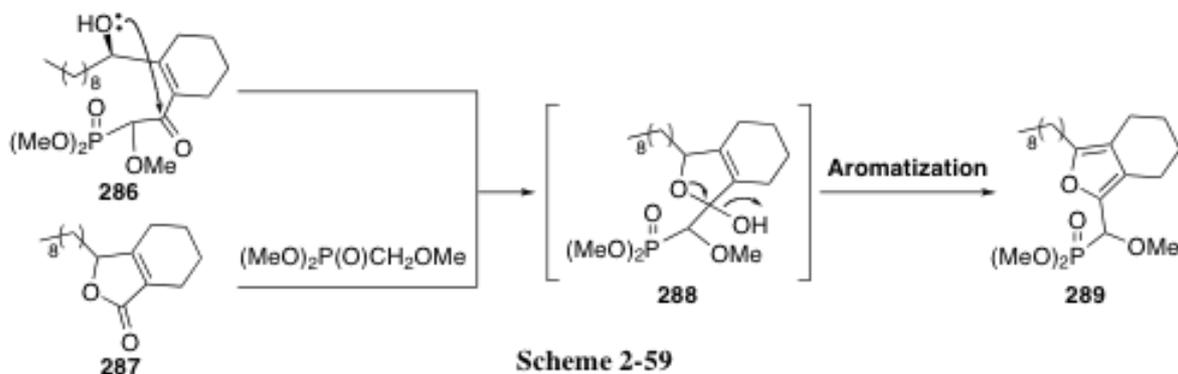
次にブロモ体 **283** に対して、水素化ナトリウムと *t*-ブチルリチウムを用いて、ジアニオンによるカップリング反応を検討した。しかし、この反応も複雑な混合物を与える結果となった。詳細な検討を行った所、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではアルデヒドには付加が進行せず、徐々に反応を昇温させていくと、複雑な混合物を与える結果となった。*t*-ブチルリチウムを過剰量用いて、**278** と反応させる検討も行ったが、結果は同じであった。ここで、ケトアルデヒド **278** は立体的に込みあっているため、付加反応が進行しにくいのではないかと考え、単純なアルデヒドで付加反応が進行するのかを検討することにした。



そこで、*n*-デシルアルデヒド **285** を用いて左側ユニット **283** との反応を検討した (Scheme 2-58)。初めに、ジアニオンによる検討を行ったが目的物 **286** は得られず、望まない副生成物を与えた。この生成物については後述する。次に NHK 反応を試みたが、**282** を用いると先に述べたメトキシ基の還元的脱離が懸念されたので、メチルエステル **126** を用いて反応させ、後にリン酸エステル部分を導入することとした。この NHK 反応は速やかに進行し、目的のラクトン **287** を得ることに成功した。しかし、得られた **287** に対して、ホスホン酸ジエステルを用いて、クライゼン縮合を行ったが、望む **286** を得ることは出来なかった。興味深いことに、この反応で得られた生成物は、上述した副生成物と一致する結果となった。



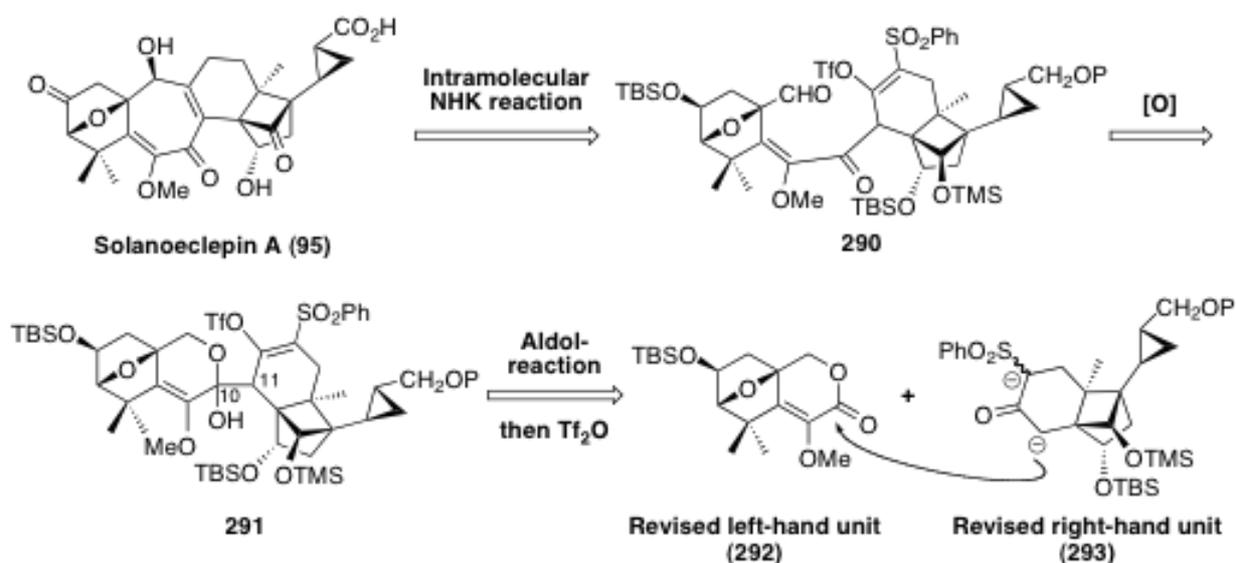
詳細な生成物の解析及び同定を行ったところ、生じた水酸基がケトン基に求核攻撃しラクトール **288** となり、続く脱水が起による芳香化で、より安定なフラン **289** が得られていることがわかった (Scheme 2-59)。同様に、ラクトン **287** に対してリン酸ジエステルとクライゼン縮合を行っても、同様にラクトール **288** を経由して、フラン **289** を与えていることがわかった。



以上の結果より、生じた水酸基がケトン基に求核攻撃をし、環化しやすいことがわかった。よって、ケトン基を導入する前に、水酸基を保護する必要が考えられた。よって、この時点で合成計画を一部見直すこととした。

改訂した合成計画を下に示す (Scheme 2-60)。まず、改訂した左側ユニットとしてラクトン **292** を設定し、このものと改訂した右側ユニットのジアニオン **293** とのクライゼン縮合を行い、生じたエノレートをトリフレートとして捕捉すれば、C10-C11 炭素骨格を連結させたラクトール **291** が得られると考えた。得られた **291** に対して、酸化反応を行うと、ラクトールが開環しながら一級水酸基が酸化され、アルデヒド **290** へと導けるのではないかと考えた。得られた **290** に対して、分子内 NHK 反応を行い、続く脱硫反応が進行すれば、中央 7 員環を構築できるのではないかと考えた。現在、この検討は共同研究者と連携して右側のモデル化合物を用いて行っている。

[Revised retrosynthetic strategy]

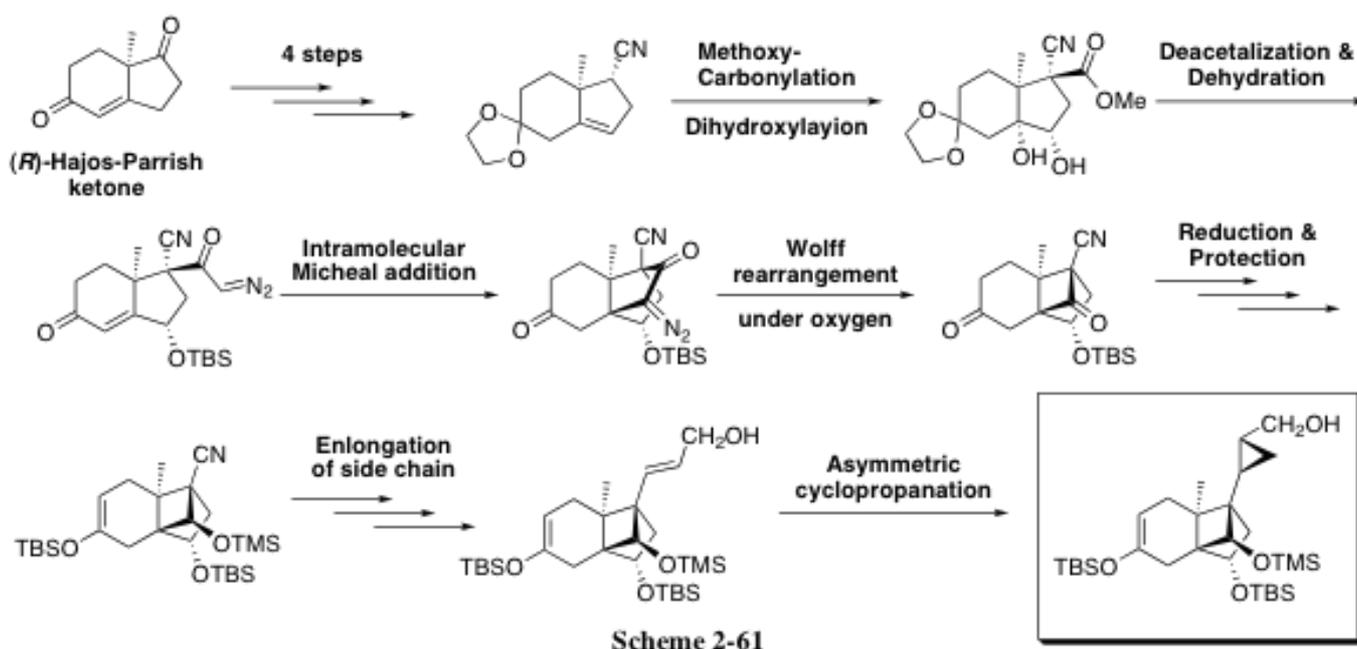


Scheme 2-60

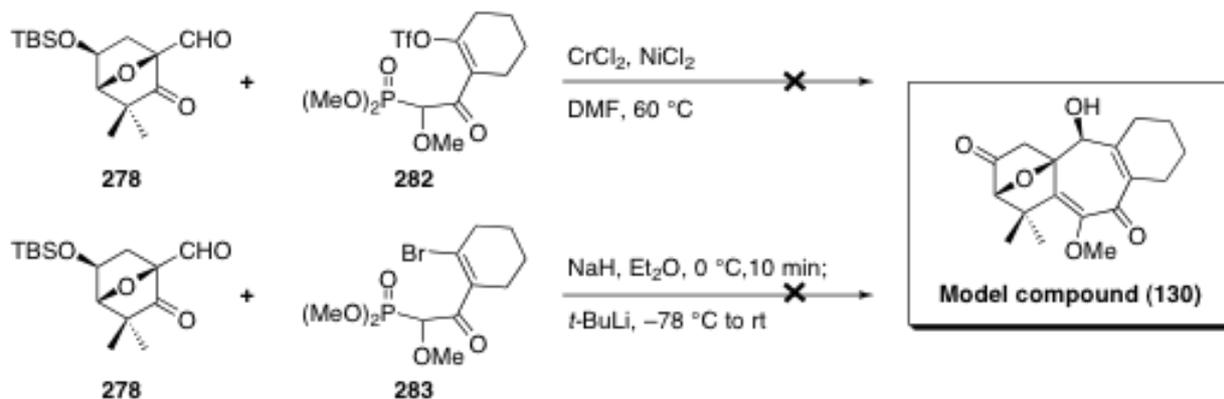
第七章 結論

本章でこれまでの結果をまとめる (Scheme 2-61)。筆者は、ジャガイモシストセンチュウに対して孵化促進活性を有する Solanoclepin A の合成研究を行った。以前の合成計画では、効率的な合成を行うには困難であると判断し、改訂した合成計画で合成研究を行った。

Hajous–Parrish ケトン (**146**) を出発原料として、既知の 3 工程を経てニトリルを合成し、二重結合の異性化を伴いながら、アセタール保護を行い **239** へと誘導した。得られた **239** のニトリルの α 位のメトキシカルボニル化反応により四級不斉炭素を構築し、 α 面から立体選択的に水酸基の導入を行いジオール **245** へと誘導した。さらに、アセタール基の脱保護に続き、脱水反応を経て α -ジアゾケトン **250** を合成した。ここで、鍵反応である分子内マイケル付加反応を行い、環のひずみが軽減されたトリシクロウンデカン骨格 **251** へと誘導し、続く Wolff 転位による縮環反応を進行させることで、Solanoclepin A の合成において最重要課題である、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築に成功した。さらに興味深いことに、酸素雰囲気下で Wolff 転位反応を行うと、中間体ケテンと酸素の[2+2] 環化反応が進行し、最後に脱炭酸することで、ワンポットでシクロブタノン環 **256** まで変換できることを発見した。続いて、還元と保護を行い **267** へと変換し、側鎖を導入してアリルアルコール **270** を得た。不斉シクロプロパン化反応は、光学活性ホウ素試薬を用いる Charette 法により、立体選択的に目的とするシクロプロパン誘導体 **271** の合成に成功した。

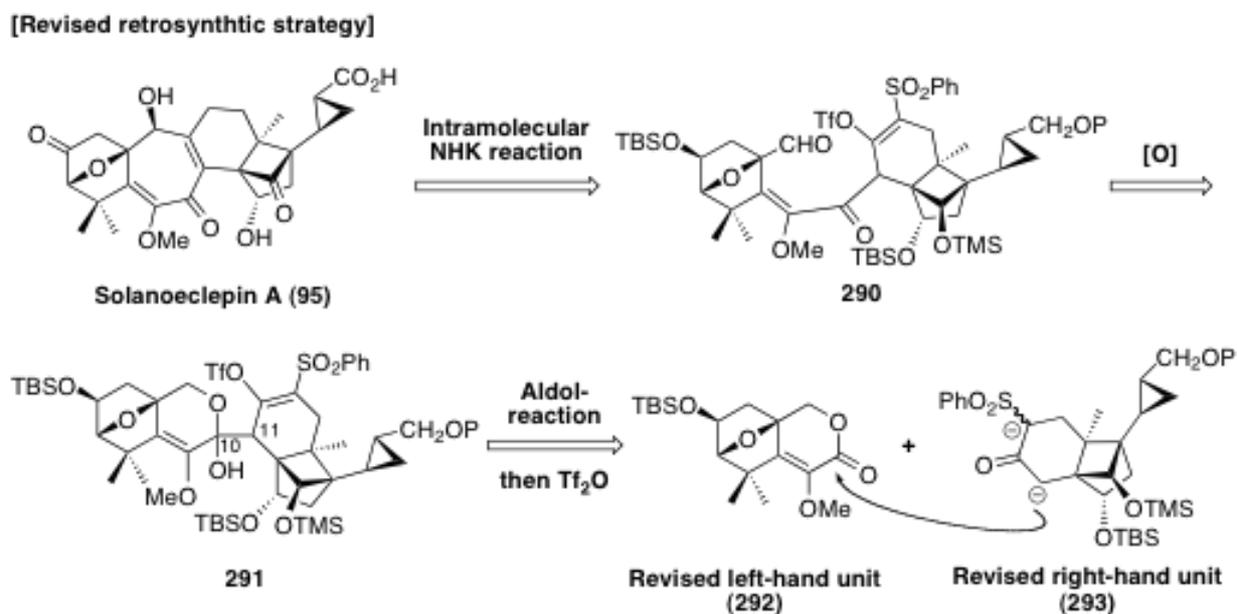


また、Solanoeclepin A の中央 7 員環骨格構築に関しても、モデル化合物 **130** を設定し検討を行った (Scheme 2-62)。左側ユニット **278** と右側のモデル化合物 **282** あるいは、**283** を用いて、反応を行ったが望む **130** を得ることは出来なかった。



Scheme 2-62

現在、改訂した合成計画にしたがい、Solanoeclepin A の中央 7 員環骨格の構築を検討している (Scheme 2-63)。



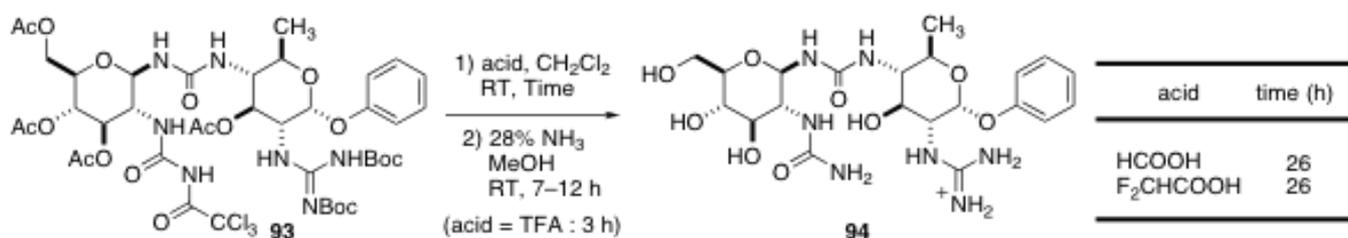
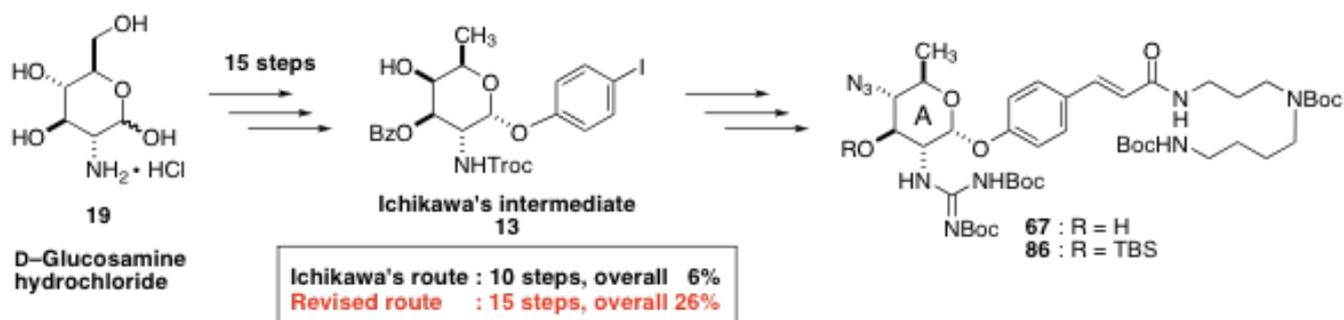
Scheme 2-63

総括

本論文において筆者は冒頭に述べた、有機合成化学における「効率的合成」の重要性を視野に入れ、グリコシナスペリミシン D とソラノエクレピン A について合成研究を行った。

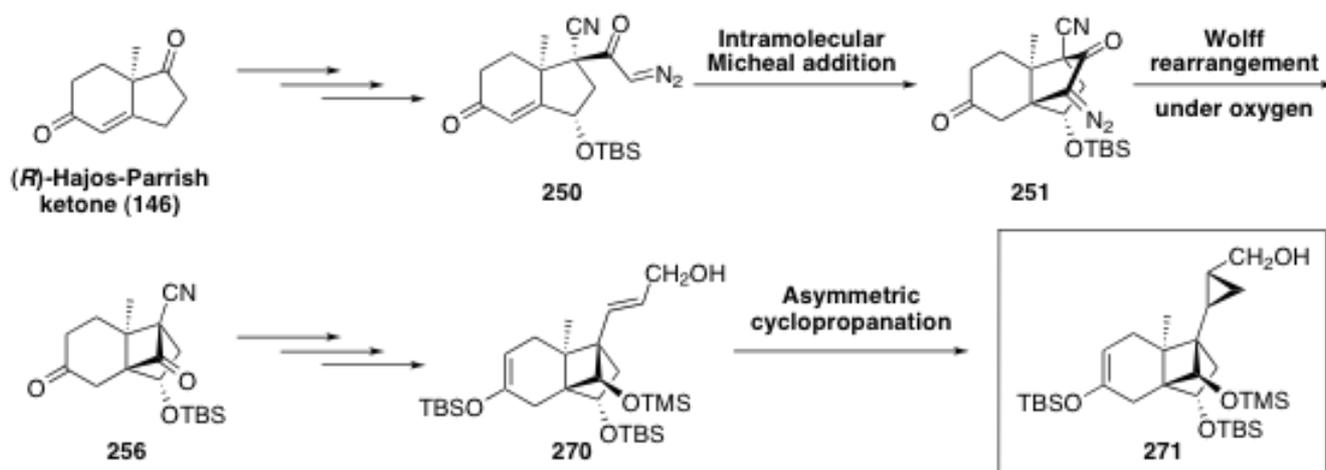
第一部では、アミノ糖系抗生物質グリコシナスペリミシン D の合成研究を行い、三つの問題を改善して、効率的な合成経路の確立を目的とした。

安価に入手可能な D-グルコサミン塩酸塩 (**19**) を出発原料として、市川らが報告している中間体 **13** の合成に成功し、15 工程と若干工程数は増えたものの、総収率 26% と大幅な収率の改善に成功した。また、遊離の水酸基を有する **67** と、TBS 保護された水酸基を有する **86** の二種類のアミノ糖 A の合成に成功し、全合成最終工程におけるベンゾイル基の除去の問題を解決できると考えている。そして、収率の悪かった Boc 基の除去に関しては、モデル化合物を用いた検討により、ギ酸もしくはジフルオロ酢酸を用いると、穏和に Boc 基を除去し B 糖のウレアグリコシドの加水分解を抑制できることを見出した。

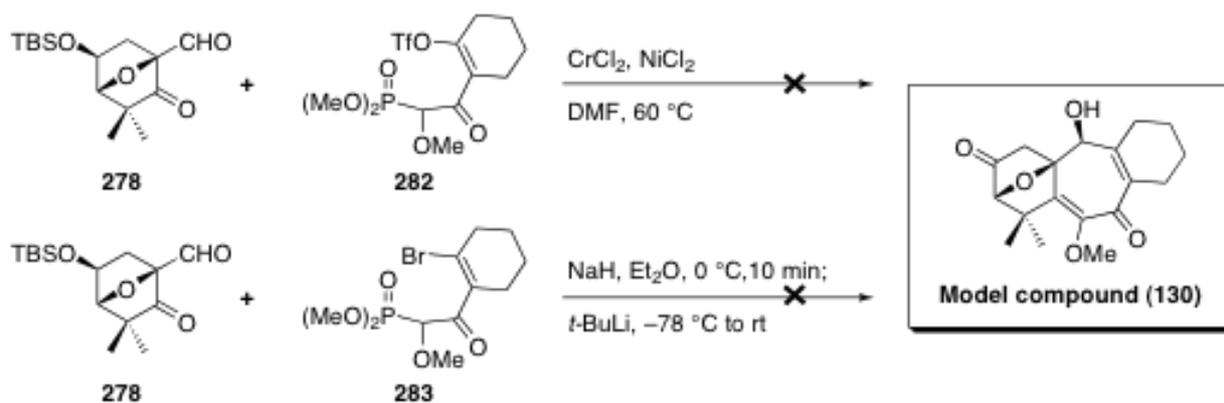


第二部では、ジャガイモシストセンチュウに対して孵化促進活性を有するソラノエクレピン A の合成研究を行った。

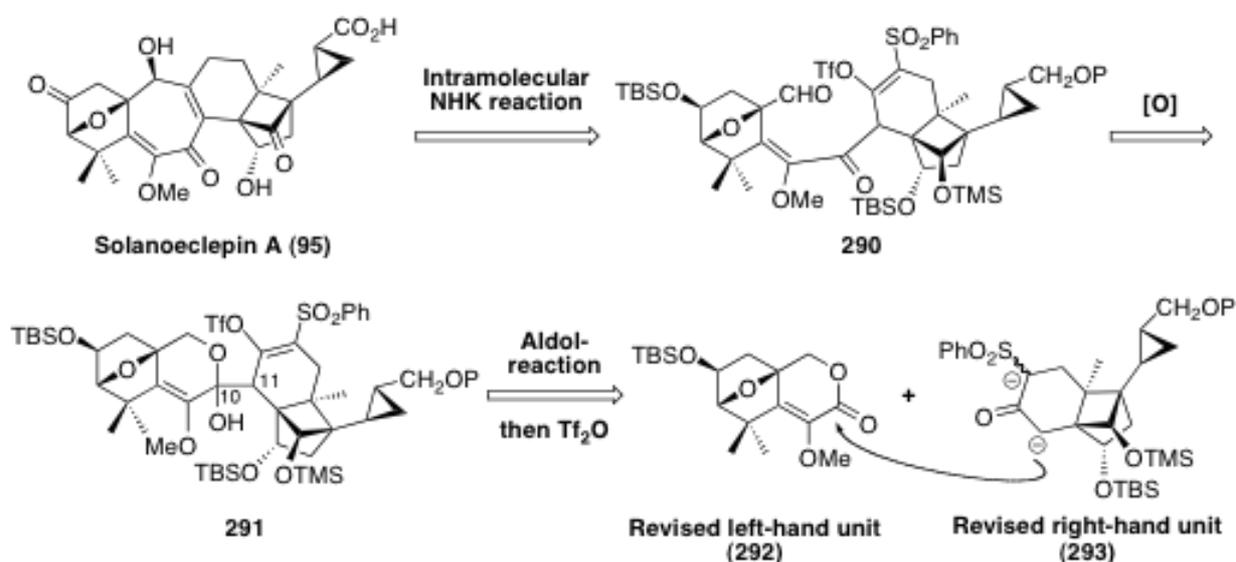
優れた不斉な出発原料である Hajos–Parrish ケトン (**146**) から数工程を経て、 α -ジアゾケトン **250** の合成を行った。鍵反応である分子内マイケル付加反応を行い、トリシクロウンデカン骨格 **251** へ誘導し、続く Wolff 転位による縮環反応を進行させることで、Solanoeclepin A の合成において最重要課題である、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築に成功した。さらに興味深いことに、酸素雰囲気下で Wolff 転位反応を行うと、ワンポットでシクロブタノン環 **256** まで変換できることを発見した。さらに数工程を経て、アリルアルコール **270** へと誘導し、不斉シクロプロパン化反応を行い、シクロプロパン誘導体 **271** の合成に成功した。よって、3 員環から 6 員環までの全ての環を含む右側ユニットの合成に成功した。



そして、Solanoeclepin A の中央 7 員環骨格構築のモデル化合物 **130** を設定し検討を行った。左側ユニット **278** と右側のモデル化合物 **282** あるいは **283** を用いて、反応を行ったが望む **130** を得ることは出来なかった。現在、改訂した合成計画で Solanoeclepin A の中央 7 員環骨格の構築を検討している。新たに設定した右側ユニットに対し、クライゼン縮合と分子内 NHK 反応を用いることにより、中央 7 員環の構築が可能になり Solanoeclepin A の効率的全合成が達成できるものと考えている。



[Revised retrosynthetic strategy]



以上筆者は、グリコシナスペリミシン D とソラノエクレピン A の二つの天然物の合成研究を行った。両者とも特異な官能基や骨格を有する化合物であり、効率的な合成経路を設定しなければ全合成は困難である。さらに、生物活性試験も視野に入れると効率的合成法の確立は必要不可欠である。まだまだ検討の余地もあり、全合成も達成していないが、筆者の研究がこれらの化合物の全合成につながるとともに、今後まだ発見されていない複雑な天然物合成の基礎研究に、少しでも貢献できたら幸いである。

第一部の実験

・測定機器は以下のものを用いた

➤ 融点 (mp)

東亜計器製作所製 Yanaco Mp-S3

➤ 赤外吸収スペクトル (UV): JASCO 社製 FT/IR-460

赤外吸収スペクトルは、波数 (cm^{-1})で示した。

➤ ^1H 核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR): JEOL 社製 LA 400 (400 MHz)

データの記載は、 ^1H NMR (測定溶媒, 磁場の大きさ) d 化学シフト値 (ppm) (多重度, 水素数, 結合定数, 帰属)とした。

結合定数(J) は, Hz で算出した。

化学シフト値は, 標準物質として TMS (δ 0.00), CHCl_3 (δ 7.26), CHD_2OD (δ 3.30)を用い, parts per million (ppm)で示した。

ピークの多重度は, s (シングレット), δ (ダブルット), t (トリプレット), q (カルテット), quint (クインテット), br (ブロード), m (マルチプレット)と示した。

➤ ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR): JEOL 社製 LA 400 (100 MHz)

データの記載は, ^{13}C NMR (測定溶媒, 磁場の大きさ) d 化学シフト値 (ppm)とした。

化学シフト値は, 標準物質として TMS (δ 0.00), CHCl_3 (三重線中央の δ 77.16), CD_3OD (七重線中央の δ 49.0)を用い, parts per million (ppm)で示した。

➤ 比旋光度 ($[\alpha]_D$): JASCO 社製 DIP-370

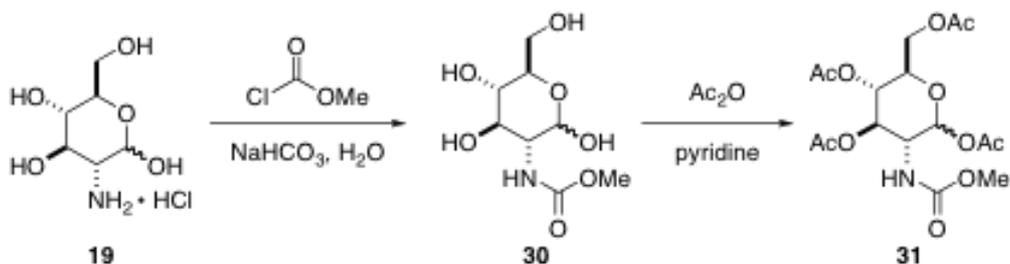
データの記載は, $[\alpha]_D$, 温度, 比旋光度 (濃度, 測定溶媒)とした。

➤ 元素分析: PERKIN ELMER 社製 PE 2400 Series II CHNS/O analyzer 一般操作

➤ 分析用薄層クロマトグラフィー (TLC): Merck 社製プレコートシリカゲル 60 F₂₅₄ Art 1.05715.0009

・検出には、以下の方法を用いた。

1. 紫外線ランプ (254 nm)
2. 5%リンモリブデン酸エタノール溶液
(リンモリブデン酸 25 g, エタノール 500 ml)
3. 2.5%リンモリブデン酸-1%硫酸セリウム4水和物-硫酸水溶液
(リンモリブデン酸 12 g, 硫酸セリウム4水和物 5.0 g, 濃硫酸 30 ml, 水 470 ml)
4. アニスアルデヒド系発色剤
(アニスアルデヒド 12 ml, 酢酸 5.0 ml, 濃硫酸 17 ml, エタノール 400 ml)
5. ヨウ素
 - 分取用薄層クロマトグラフィー (TLC) : Merck 社製プレコートシリカゲル 60 F₂₅₄ Art 1.05717.0009 (2 mm)
 - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (silica gel column chromatography)
関東化学 Cica-Reagent Silica Gel 60 (particle size 0.063-0.2 nm, 70-230 mesh ASTM)

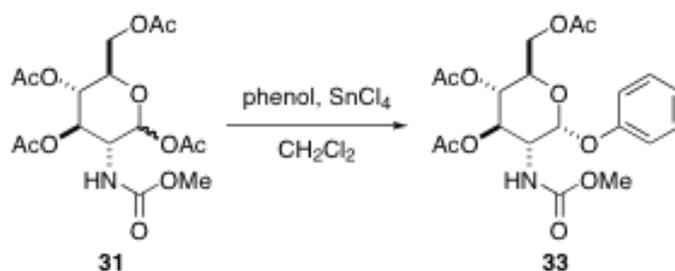


(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-(Acetoxymethyl)-3-(methoxycarbonylamino)tetrahydro-2*H*-pyran-2,4,5-triyl triacetate (31)

D-グルコサミン塩酸塩 **19** (10.8 g, 50 mol) の炭酸水素ナトリウム (6.3 g, 75 mmol) 水 (100 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、クロロギ酸メチル (2.3 ml, 30 mmol) を滴下して、室温で 2 時間 30 分間攪拌した。さらに、炭酸水素ナトリウム (6.3 g, 75 mmol) とクロロギ酸メチル (2.3 ml, 30 mmol) を加えて 1 時間 40 分間攪拌した。もう一度、炭酸水素ナトリウム (0.42 g, 5 mmol) とクロロギ酸メチル (0.38 ml, 4.9 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (150 ml) を加えて中和し、減圧濃縮した。得られた粗 **30** は未精製のそのまま次の反応に用いた。

先の反応で得られた粗 **30** のピリジン (50 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、無水酢酸 (20 ml) をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 12 時間攪拌した後、氷冷水 (25 ml) にあけ激しく攪拌させ、減圧濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解させ、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた粗 **31** (17.7 g) の一部を精製し、分析用に用いた。

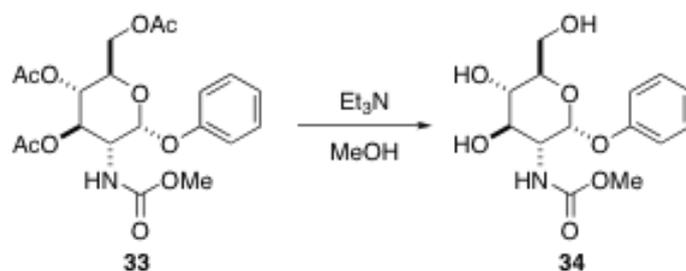
M.p. 145 °C; $[\alpha]_D^{23} = +15$ (*c* 0.99, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3385, 2958, 1754, 1717, 1537, 1371, cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.44 (1H, ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.12 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 4.29 (2H, dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz), 5.04 (1H, brd, *J* = 10.0 Hz), 5.11 (1H, t, *J* = 10.0 Hz), 5.22 (1H, t, *J* = 10.0 Hz), 5.74 (1H, d, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 20.5, 20.6, 20.6, 20.8, 52.4, 54.8, 61.6, 68.0, 72.4, 72.6, 92.5, 156.4, 169.4, 170.6, 170.8; Anal. Calcd for C₁₆H₂₃NO₁₁: C, 47.41; H, 5.72; N, 3.46; Found: C, 47.33; H, 5.81; N, 3.40.



(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(Acetoxymethyl)-5-(methoxycarbonylamino)-6-phenoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate (33)

アルゴン雰囲気下、先の反応で得られた粗 **31** (17.7 g) とフェノール (12.4 g, 131 mmol) の塩化メチレン (200 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、四塩化スズ (7.7 ml, 65.7 mmol) を滴下して、室温で 14 時間攪拌した。さらに、四塩化スズ (1.0 ml, 8.6 mmol) を加えて 12 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、10% 炭酸カリウム水溶液を加えて、室温で 30 分間激しく攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残さを塩化メチレン (300 ml) に溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えて室温で 30 分間激しく攪拌した。この操作を 2 回行い、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた粗 **33** (15.8 g) の一部を精製し、分析用に用いた。

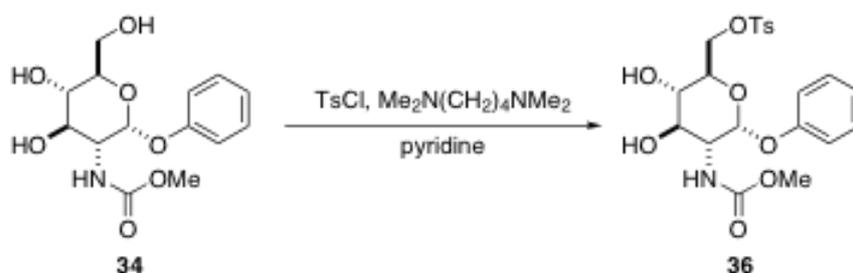
M.p. 50–52 °C; $[\alpha]_D^{24} = +19.3$ (c 1.00, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1750, 1592, 1493, 1225, 1033, 842 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.03–4.15 (2H, m), 4.20–4.27 (2H, m), 5.09 (1H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.20 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 10.0, 9.5$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.06–7.34 (5H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 20.5, 20.6, 20.7, 52.4, 53.7, 61.6, 68.0, 68.3, 70.9, 95.9, 116.4, 123.0, 129.6, 155.8, 156.4, 169.3, 170.5, 171.1; Anal. Calcd for C₂₀H₂₅NO₁₀: C, 54.67; H, 5.73; N, 3.19. Found: C, 54.54; H, 5.87; N, 3.37.



Methyl[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-phenoxytetrahydro-2-*H*-pyran-3-yl]-carbamate (34**)**

先の反応で得られた粗 **33** (15.8 g) のメタノール (180 ml) 溶液にトリエチルアミン (15.1 ml, 108 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、析出した固形物を塩化メチレンで洗浄した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶をし、**34** (11.1 g, 4 段階収率 71 %) を白色固体として得た。

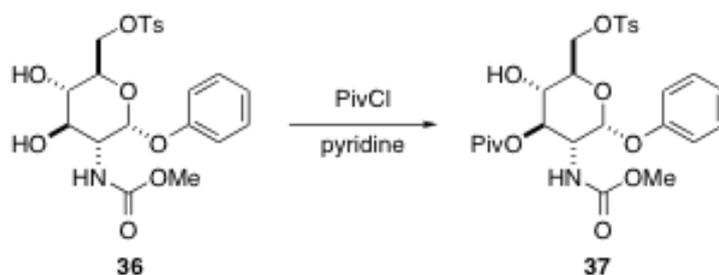
M.p. 200–202 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +184$ (c 1.00, MeOH); IR (KBr) ν_{max} 3310, 1693, 1550, 1228, 1024 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 3.49 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.65–3.78 (4H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 10.5, 8.5$ Hz), 4.59 (1H, s) 5.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.98–7.29 (5H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 52.7, 57.1, 62.4, 71.9, 72.8, 74.5, 98.4, 118.1, 123.6, 130.5, 158.6, 159.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: C, 53.67; H, 6.11; N, 4.47. Found: C, 53.71; H, 6.20; N, 4.55.



((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-Azido-3,4-dihydroxy-6-phenoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate (36**)**

アルゴン雰囲気下、トリオール **34** (10.0 g, 31.9 mmol) と *N,N,N',N'*-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン (4.60 ml, 34.6 mmol) のピリジン (340 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、トシルクロリド (7.80 g, 40.9 mmol) を加えて、室温で 9 時間攪拌した。さらに、トシルクロリド (0.65 g, 3.42 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残さ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 : 3) で精製し **36** (12.0 g, 80 %) を白色固体として得た。

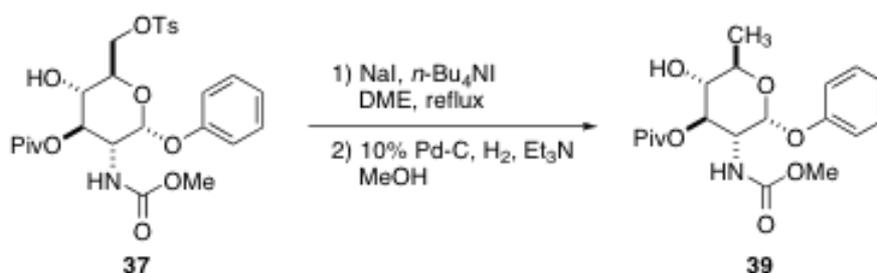
M.p. 70–72 °C; $[\alpha]_D^{22} = +92.4$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3380, 1704, 1360, 1176, 553 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 2.43 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.83–3.94 (4H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.34 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.97–7.78 (9H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 21.6, 52.5, 55.0, 68.7, 69.8, 70.2, 72.6, 96.7, 116.7, 122.8, 128.0, 129.5, 129.7, 132.7, 144.8, 156.3, 157.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_9$: C, 53.95; H, 5.39; N, 3.00. Found: C, 53.74; H, 5.56; N, 3.08.



(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-Hydroxy-5-(methoxycarbonylamino)-6-phenoxy-2-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl pivalate (37)

アルゴン雰囲気下、トシレート **36** (12.0 g, 25.6 mmol) のピリジン (100 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、ピバロイルクロリド (2.67 ml, 21.7 mmol) を加えて、室温で 9 時間攪拌した。さらに、3 回に分けてピバロイルクロリド (1 回目 : 0.80 ml, 6.51 mmol; 2 回目 : 1.60 ml, 13.0 mmol; 3 回目 : 0.80 ml, 6.51 mmol) を 1 時間おきに加えた。反応液を室温で 7 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **37** (10.7 g, 75 %) を白色固体として得た。

M.p. 69–71 °C; $[\alpha]_D^{21} = +98.8$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3448, 2360, 1177, 668, 553 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.70 (1H, br), 3.61 (3H, s), 3.77–3.83 (2H, m), 4.05–4.22 (2H, m), 4.35 (1H, dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz), 5.05 (1H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.18 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.90–7.78 (9H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 21.6, 26.9, 39.0, 52.3, 53.3, 68.0, 68.2, 70.5, 73.2, 96.4, 116.4, 122.9, 128.0, 129.6, 129.8, 132.6, 145.0, 156.0, 156.3, 179.8; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}\text{S}$: C, 56.61; H, 6.03; N, 2.54. Found: C, 56.55; H, 6.28; N, 2.67.

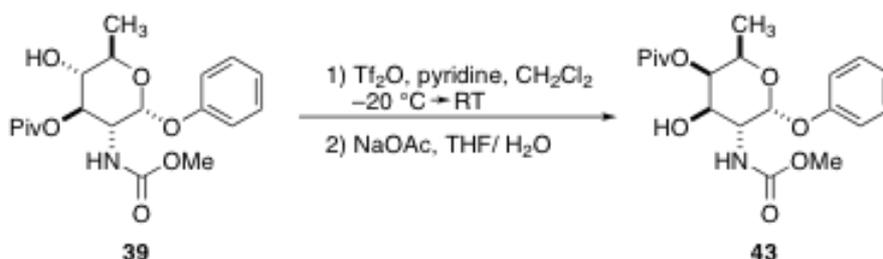


(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-Hydroxy-5-(methoxycarbonylamino)-2-methyl-6-phenoxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl pivalate (39**)**

ピバレート **37** (10.7 g, 19.3 mmol) の DME (100 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (14.5 g, 96.6 mmol) とテトラメチルアンモニウムヨード (14.1 g, 38.7 mmol) を加えて 4 時間加熱還流を行った。反応液を室温までもどして、飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗 **38** (22.6 g) は未精製のまま次の反応に用いた。

先の反応で得られた粗 **38** (22.6 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、10 % Pd/C (1.00 g) とトリエチルアミン (8.08 ml, 58.0 mmol) を加えて、水素雰囲気下で 6 時間激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残さ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 **39** (5.46 g, 2 段階収率 65 %) を白色固体として得た。

M.p. 64–65 °C; $[\alpha]_D^{14} = +137$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3324, 1733, 1528, 1041 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.23 (9H, s), 1.29 (3H, d, $J = 6.0$ Hz) 2.41 (1H, br), 3.45 (1H, dt, $J = 6.0, 10.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.85 (1H, dq, $J = 3.0, 6.0$ Hz), 4.17 (1H, dt, $J = 3.5, 10.0$ Hz), 5.05 (1H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.18 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.03–7.33 (5H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 21.6, 52.5, 55.0, 68.7, 69.8, 70.2, 72.6, 96.7, 116.7, 122.8, 128.0, 129.5, 129.7, 132.7, 144.8, 156.3, 157.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 59.83; H, 7.14; N, 3.67. Found: C, 59.93; H, 7.25; N, 3.79.

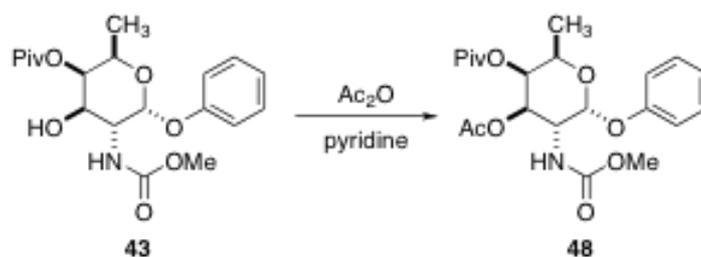


(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-5-(methoxycarbonylamino)-2-methyl-6-phenoxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl pivalate (43**)**

アルゴン雰囲気下、6-デオキシピラノース **39** (8.16 g, 21.4 mmol) とピリジン (10 ml) の塩化メチレン (200 ml) 溶液を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (4.32 ml, 25.7 mmol) を加えて、室温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られたトリフレート (11.4 g) は未精製のまま次の反応に用いた。

先の反応で得られたトリフレート (11.4 g) の THF (160 ml)–水(40 ml) 混合溶液に、酢酸ナトリウム (7.80 g, 0.11 mol) を加えて、室温で 45 時間激しく攪拌した。さらに、酢酸ナトリウム (7.80 g, 0.11 mol) を加えて、室温で 43 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **43** (6.68 g, 2 段階収率 82 %) を白色固体として得た。

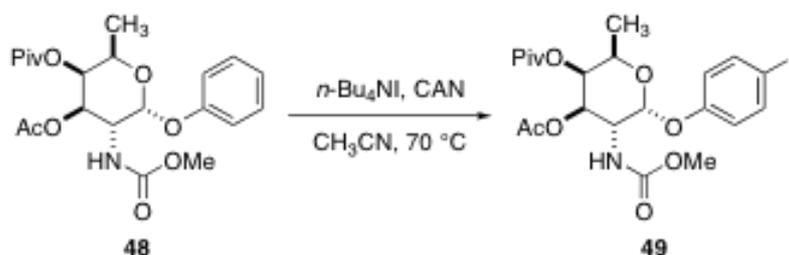
M.p. $138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +156$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 3496, 1730, 1542, 1043 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.13 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.33 (9H, s), 2.54 (1H, br), 3.70 (3H, s), 4.13–4.20 (3H, m), 5.11 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.04–7.33 (5H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 16.3, 27.3, 39.4, 52.1, 52.6, 66.3, 69.5, 72.2, 96.6, 116.3, 122.7, 156.4, 158.0, 178.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 59.83; H, 7.14; N, 3.67. Found: C, 59.72; H, 7.29; N, 3.61.



(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Acetoxy-5-(methoxycarbonylamino)-2-methyl-6-phenoxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl pivalate (48)

アルゴン雰囲気下、4-ピバレート **43** (6.68 g) のピリジン (180 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、無水酢酸 (90 ml) をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 11 時間攪拌した後、0 °C で飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **48** (7.42 g, quant) を白色固体として得た。

M.p. 145–147 °C; $[\alpha]_D^{14} = +152$ (c 1.00, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1733, 1698, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.12 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.32 (9H, s), 2.01 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.23 (1H, q, $J = 6.0$ Hz), 4.42 (1H, dt, $J = 3.5, 10.0$ Hz), 4.98 (1H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.28 (1H, brd, $J = 3.0$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz), 5.58 (1H, d, 3.5 Hz), 7.03–7.34 (5H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 15.9, 16.0, 20.7, 27.2, 27.3, 39.3, 49.5, 50.0, 52.3, 65.8, 65.9, 69.0, 70.0, 96.7, 116.2, 116.3, 122.7, 129.6, 129.7, 156.3, 156.6, 170.7, 178.0; Anal. Calcd for C₂₁H₂₉NO₈: C, 59.56; H, 6.90; N, 3.31. Found: C, 59.65; H, 7.12; N, 3.56.

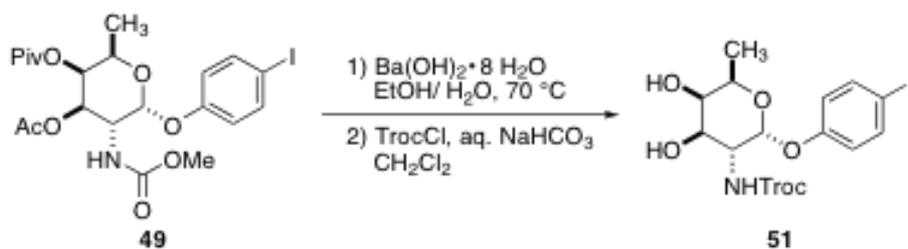


(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Acetoxy-6-(4-iodophenoxy)-5-(methoxycarbonylamino)-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl pivalate (49)

アセテート **48** (7.42 g, 14.5 mmol) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に、CAN (29.0 g, 52.5 mmol) とテトラメチルアンモニウムヨード (9.72 g, 26.3 mmol) を加えて、70 °C にて 12 時間

攪拌した。反応液を室温までもどして、飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **49** (8.70 g, 90%) を黄色の固体物質として得た。

M.p. 75–77 °C; $[\alpha]_D^{21} = +133$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1734, 1483, 1227, 1043 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.11 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.33 (9H, s), 2.01 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.13 (1H, q, *J* = 6.0 Hz), 4.42 (1H, dt, *J* = 3.5, 10.0 Hz), 4.93 (1H, brd, *J* = 10.0 Hz), 5.27 (1H, brd, *J* = 3.0 Hz), 5.32 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz), 5.58 (1H, d, 3.5 Hz), 6.83–7.61 (4H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 15.9, 16.0, 20.7, 27.2, 27.3, 39.3, 49.5, 49.6, 52.4, 66.0, 66.1, 68.8, 69.6, 85.3, 96.7, 118.5, 118.6, 138.5, 138.6, 156.1, 156.6, 170.7, 177.9; Anal. Calcd for C₂₁H₂₈INO₈: C, 45.91; H, 5.14; N, 2.55; Found: C, 45.99; H, 5.16; N, 2.80.



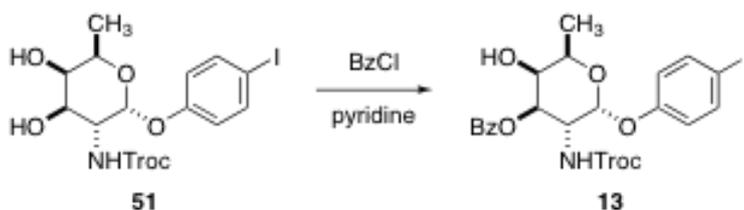
2,2,2-Trichloroethyl [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4,5-dihydroxy-2-(4-iodophenoxy)-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]carbamate (**49**)

ヨードフェニルグリコシド **49** (8.70 g, 16.0 mmol) のエタノール (160 ml)–水(40 ml) 混合溶液に、水酸化バリウム八水和物 (50.0 g, 0.16 mol) を加えて、70 °Cにて 21 時間攪拌した。反応液を室温までもどして、ドライアイスを加えて過剰量の水酸化バリウム八水和物を炭酸バリウムとして沈殿させた。懸濁液を遠心分離機で 30 分かけて沈殿した炭酸バリウムを除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗 **50** は未精製のまま次の反応に用いた。

得られた粗 **50** (8.70 g, 16.0 mmol) の塩化メチレン (200 ml)–飽和炭酸水素ナトリウム水(200 ml) 混合溶液を 0 °C に冷却し、Troc-Cl (2.20 ml, 15.8 ml) を加えて、室温で 2 時間激しく攪拌した。さらに、2 回に分けて Troc-Cl (0.64 ml, 4.74 mmol) を 1 時間おきに加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、*N,N'*-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (2.00 ml, 15.8 mmol) を加えて、

室温で 30 分激しく攪拌した。反応液を飽和食塩水にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、析出した固形物をジエチルエーテルで洗浄し、**51** (5.12 g, 2 段階収率 60%) を白色固体として得た。

M.p. 218–220 °C (dec.); $[\alpha]_D^{21} = +142$ (*c* 0.20, MeOH); IR (KBr) ν_{\max} 3524, 3362, 1691, 1226 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.28 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.37 (1H, br), 2.90 (1H, br), 3.84 (1H, br), 3.99–4.06 (2H, m), 4.22 (1H, dt, $J = 3.5, 10.0$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.33 (1H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.54 (1H, d, 3.5 Hz), 6.84–7.61 (4H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 16.7, 53.2, 68.8, 69.4, 72.8, 75.6, 98.3, 120.3, 139.5, 158.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{INO}_6$: C, 33.33; H, 3.17; N, 2.59. Found: C, 33.55; H, 3.26; N, 2.64.

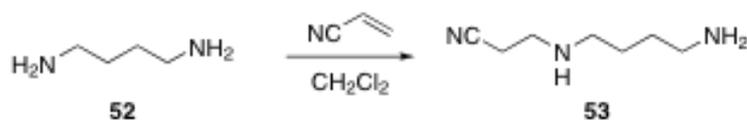


(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-Hydroxy-6-(4-iodophenoxy)-2-methyl-5-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino) tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl benzoate (13**)**

アルゴン雰囲気下、ジオール **51** (200 mg, 0.37 mmol) のピリジン (5.0 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、ベンゾイルクロリド (2.67 ml, 21.7 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。さらに、2 回に分けてベンゾイルクロリド (2.3 ml, 30 mmol) を 1 時間おきに加えた。反応液を室温で 40 分間攪拌した後、*N,N'*-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン (0.09 ml, 0.74 mmol) を加えて、室温で 30 分激しく攪拌した。反応液を 1 M 硫酸水素カリウムにあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **13** (2.29 mg, 96%) を白色の固体物質として得た。

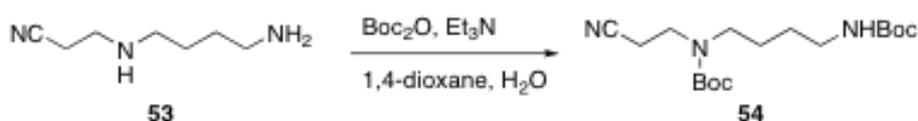
M.p. 142 °C; $[\alpha]_D^{28} = +137$ (*c* 1.02, CHCl_3); ν_{\max} 3439, 2940, 1718, 1484, 1279 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.29 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.22 (1H, br), 4.09 (1H, br), 4.18 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 12.0$, Hz), 4.73 (1H, dt, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.37 (1H, brd, $J =$

11.0 Hz), 5.56 (1H, dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.87–8.10 (9H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 16.1, 49.3, 67.2, 69.7, 72.3, 74.4, 85.5, 95.2, 96.8, 118.8, 128.5, 129.0, 130.0, 133.6, 138.5, 154.4, 156.1, 166.3; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{C}_3\text{INO}_7$: C, 40.99, H, 3.28, N, 2.17; Found: C, 40.99, H, 3.25, N, 2.13.



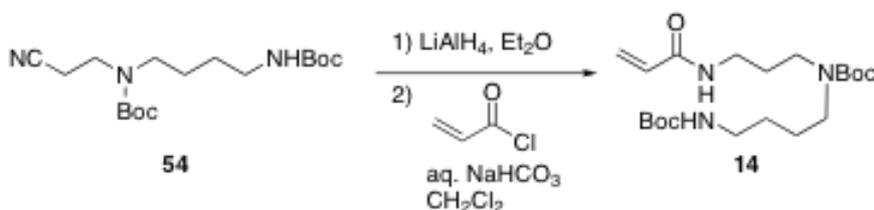
3-(4-Aminobutylamino)propanenitrile (53)

1,4-ジアミノブタン **52** (3.0 g, 34.0 mmol) の塩化メチレン (38.0 ml) 溶液に、アクリロニトリル (2.24 ml, 34.0 mmol) をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 24 時間攪拌し、減圧濃縮した。残さをクーゲロールで蒸留 (120 ~ 160 °C, 0.61 mmHg) 精製し **53** (2.53 g, 53%) を無色の油状物質として得た。



tert-Butyl [(4-tert-butoxycarbonylamino)butyl](2-cyanoethyl)carbamate (54)

ニトリル **53** (8.0 g, 56.6 mmol) とトリエチルアミン (51.0 ml, 0.36 mol) の1,4-ジオキサラン (198 ml)-水(22 ml) 混合溶液を 0 °C に冷却し、 Boc_2O (49.0 ml, 0.21 mol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応液を 1 M 硫酸水素カリウムにあけ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **54** (12.8 g, 66%) を無色の油状物質として得た。



N^1 -Acryloyl- N^2, N^3 -bis-(tert-butoxycarbonyl)spermidine (14)

アルゴン雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム (1.00 g, 26.4 mmol) のジエチルエーテル

(40.0 ml) 懸濁液を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、**54** (3.00 g, 8.79 mmol) のジエチルエーテル (40.0 ml) 溶液をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 3 時間攪拌し、氷冷しながら水 (3.0 ml)、15 % 水酸化ナトリウム (3.0 ml)、水 (3.0 ml) を 30 分おきにゆっくりと加えた。懸濁液を室温で 12 時間攪拌後、酢酸エチルで洗浄しながらセライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗 **55** (2.84 g) は未精製のまま次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、先の反応で得られた粗 **55** (2.84 g) の塩化メチレン (40 ml ml)- 炭酸水素ナトリウム (7.0 g, 82.2 mmol) 水 (40 ml) 混合溶液を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、アクロイルクロリド (1.34 ml, 16.4 mmol) を滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、*N,N'*-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (3.10 ml, 16.4 mmol) を加えて過剰量のアクロイルクロリドを除去した。反応液を室温で 30 分激しく攪拌し、酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄を行い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残さ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 : 3) で精製し、**14** (2.36 g, 2 段階収率 67 %) を無色の油状物質として得た。

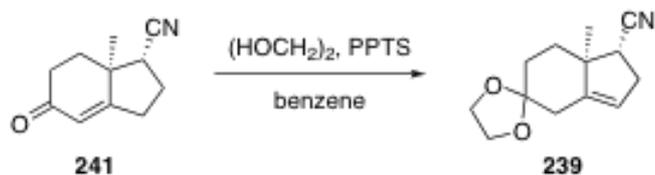
IR (KBr): ν_{max} 3327, 3080, 2977, 2914, 2869, 1695, 1628, 1538 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.40–1.60 (4H, m), 1.63–1.75 (2H, m), 3.05–3.20 (4H, m), 3.22–3.37 (4H, m), 4.60 (1H, br), 5.62 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J = 16.5, 10.0$ Hz), 6.28 (1H, brd, $J = 16.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 25.6, 27.4, 27.5, 28.3, 35.6, 40.0, 43.2, 46.5, 79.1, 79.7, 125.6, 131.4, 155.8, 156.4, 165.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 60.12, H, 9.33, N, 10.52; Found: C, 60.09, H, 9.35, N, 10.48.

第二部の実験

- 融点は未補正であり、Buchi 社製融点測定装置を用いた。
- 比旋光度は Jasco DIP-1000 を用いて測定した。
- 赤外吸収スペクトルは Jasco FT/IR-230 を用いて測定した。
- ^1H NMR スペクトルは、重水素化溶媒中の残存プロトンピーク (CDCl_3 ; 7.26 ppm) を内部標準物質として用い、JEOL JNM AL300 (300 MHz)、および JEOL LNM LA500 (500 MHz) により測定した。
- ^{13}C -NMR スペクトルは、クロロホルム (CDCl_3 , 77.0 ppm) を内部標準物質として用い、JEOL LNM LA500 (125 MHz) により測定した。
- FAB-HRMS は JEOL JMS-SX102 及び JMS-700T を用いて測定した。
- 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。
- 分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーは MERCK Kieselgel F₂₅₄ 0.5 mm を用いて行った。

アルゴン雰囲気下での無水反応には以下の様に処理した溶媒を用いている。

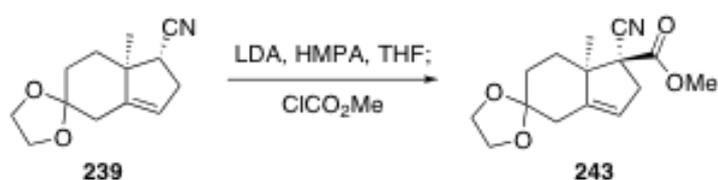
THF、エーテルはベンゾフェノンケチルから蒸留した。塩化メチレンは五酸化二リンから蒸留した。DMF、ベンゼン、トルエンはモレキュラーシーブス 4A により、アセトニトリルはモレキュラーシーブス 3A によりそれぞれ乾燥した。



(1R,7aS)-5,5-(Ethylenedioxy)-7a-methyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indene-1-carbonitrile (239)

ニトリル **241** (14.4 g, 82.0 mmol) のベンゼン (600 ml) 溶液に、エチレングリコール (90.0 ml, 164 mmol)、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (6.2 g, 24.0 mmol) を加えて 24 時間加熱還流を行った。反応液を冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **239** (16.3 g, 90 %) を白色固体として得た。

M.p. 65–66 °C; $[\alpha]_D^{28} = -76.9$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2957, 2925, 2884, 2852, 2237, 1662, 1451, 1377 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.22 (3H, s, 7a-Me), 1.49–1.93 (4H, m, 6-H_a, 6-H_b, 7-H_a, 7-H_b), 2.33 (1H, m, 4-H_a), 2.43 (1H, dd, 14.7, 2.7 Hz, 4-H_b), 2.56–2.75 (2H, m, 2-H_a, 2-H_b), 2.79 (1H, dd, 10.2, 8.1 Hz, 1-H), 3.89–3.98 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5.26 (1H, brd, 2.1 Hz, 3-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 18.6, 31.0, 35.1, 36.1, 36.4, 40.6, 47.3, 64.4, 108.7, 119.7, 120.5, 145.6; Anal. Calcd for C₁₃H₁₇NO₂: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39; Found: C, 71.35; H, 7.68; N, 6.46.

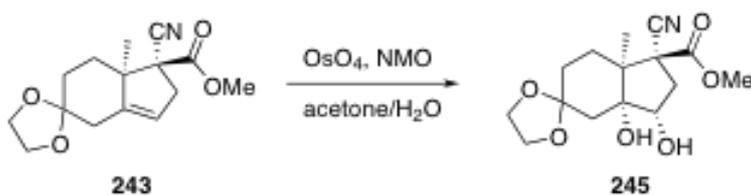


Methyl (1S,7aR)-1-cyano-5,5-(ethylenedioxy)-7a-methyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indene-1-carboxylate (243)

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (0.67 ml, 4.78 mmol) の THF (20 ml) 溶液を -78 °C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.65 M ヘキサン溶液, 4.32 ml, 25.7 mmol) を加えて、0 °C で 30 分間攪拌し LDA を調製した。反応液を -78 °C に冷却後、HMPA (1.97 ml, 11.3 mmol) を加えて 5 分間攪拌し、**239** (500 mg, 2.27 mmol) の THF (10 ml) 溶液を 15 分間かけて滴下した。反応液を -25 °C まで昇温して 40 分間攪拌後、再び反応液を -78 °C に冷却してクロロギ酸メチル (0.38

ml, 4.54 mmol) を滴下した。反応液を 0 °C で 1 時間 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 ~ 3 : 1) で精製し **243** (342 mg, 54 %) を白色固体として得た。

M.p. 69–70 °C; $[\alpha]_D^{26} = -128$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2955, 2886, 2239, 1748, 1453, 1434, 1382, 1356 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.46 (3H, s, 7a-Me), 1.42–1.55 (2H, m, 6-H_a, 7-H_a), 1.68 (1H, m, 6-H_b), 1.86 (1H, m, 7-H_b), 2.32 (1H, m, 4-H_a), 2.46 (1H, dd, 14.1, 2.7 Hz, 4-H_b), 2.88 (1H, ddd, 16.8, 3.9, 1.8 Hz, 2-H_a), 3.23 (1H, dt, 16.8, 2.4 Hz, 2-H_b), 3.80 (3H, s, CO₂Me), 3.84–3.95 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5.30 (1H, m, 3-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 21.1, 31.0, 31.3, 36.2, 40.6, 53.1, 53.5, 55.5, 64.5, 108.2, 119.4, 119.7, 145.4, 168.1; Anal. Calcd for C₁₅H₁₉NO₄: C, 64.97; H, 6.91; N, 5.05; Found: C, 65.05; H, 6.79; N, 5.07.

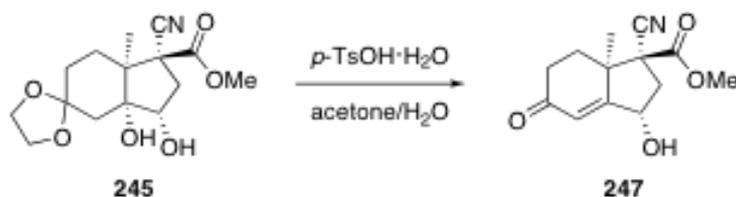


Methyl (1*S*,3*S*,3*aR*,7*aS*)-1-cyano-3,3*a*-dihydroxy-5,5-(ethylenedioxy)-7*a*-methyloctahydro-1*H*-indene-1-carboxylate (**245**)

メチルエステル **243** (1.05 g, 3.78 mmol) のアセトン(63 ml)–水(8.0 ml) 混合溶媒を 0 °C に冷却し、四酸化オスミウムの *t*-ブチルアルコール溶液 (20 ml, 0.75 mmol)、NMO (664 mg, 5.67 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、亜硫酸水素ナトリウムを加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **245** (1.02 g, 87%) の白色固体として得た。

M.p. 55–56 °C; $[\alpha]_D^{29} = -2.7$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3455, 2955, 2888, 2243, 1747, 1646, 1433, 1329 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.00 (1H, m, 7-H_a), 1.41 (1H, m, 7-H_b), 1.47 (3H, s, 7a-Me), 1.56–1.72 (2H, m, 6-H_a, 6-H_b), 1.72 (1H, d, 14.1 Hz, 4-H_a), 1.91 (1H, dd, 14.1, 2.1 Hz, 4-H_b),

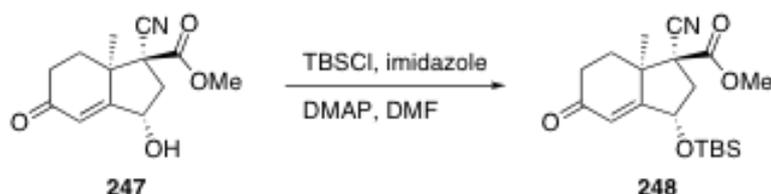
2.14 (1H, dd, 14.7, 7.5 Hz, 2-H_a), 2.87 (1H, brd, 6.9 Hz, OH), 3.06 (1H, s, OH), 3.20 (1H, dd, 14.7, 9.6 Hz, 2-H_b), 3.80 (3H, s, CO₂Me), 3.83–4.00 (4H, m, OCH₂CH₂O), 4.80 (1H, ddd, 9.6, 7.5, 6.9 Hz, 3-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 15.7, 28.5, 30.0, 38.4, 39.0, 50.5, 53.5, 53.7, 63.8, 64.6, 72.1, 81.5, 107.7, 120.5, 167.9; Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₆: C, 57.87; H, 6.80; N, 4.50; Found: C, 57.65; H, 6.66; N, 4.42.



Methyl (1*S*,3*S*,7*aR*)-1-cyano-3-hydroxy-7*a*-methyl-5-oxo-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-1-carboxylate (247)

ジオール **245** (1.02 g, 3.30 mmol) のアセトン(33 ml)–水(8.25 ml) 混合溶媒に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (6.2 g, 33.0 mmol) を加えて、5 時間加熱還流を行った。反応液を 0 °C に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 : 2) で精製し **247** (790 mg, 96%) の白色固体として得た。

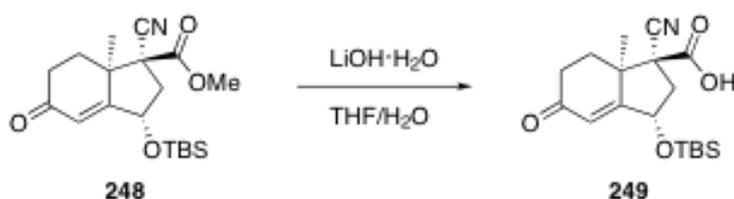
M.p. 130–132 °C; $[\alpha]_D^{24} = -97.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3436, 2956, 2251, 1743, 1667, 1445, 1383, 1319 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.60 (1H, m, 7-H_a), 1.65 (3H, s, 7*a*-Me), 2.09 (1H, ddd, 12.9, 5.1, 1.8 Hz, 7-H_b), 2.39 (1H, dd, 14.1, 6.6 Hz, 2-H_a), 2.46–2.64 (2H, m, 6-H_a, 6-H_b), 2.92 (1H, dd, 14.1, 7.8 Hz, 2-H_b), 3.37 (1H, brd, 4.8 Hz, OH), 3.79 (3H, s, CO₂Me), 5.08 (1H, m, 3-H), 6.05 (1H, s, 4-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 22.6, 31.3, 32.9, 41.7, 49.3, 53.6, 55.7, 71.6, 116.8, 125.1, 168.4, 170.5, 198.0; Anal. Calcd for C₁₃H₁₅NO₄: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62; Found: C, 62.49; H, 6.08; N, 5.51.



Methyl (1*S*,3*S*,7*aR*)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-cyano-7*a*-methyl-5-oxo-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-1-carboxylate (248)

アルゴン雰囲気下、**247** (10.0 g, 40 mmol) の DMF (400 ml) 溶液にイミダゾール (13.6 g, 0.2 mol)、DMAP (488 mg, 4.0 mmol) を加え 0 °C に冷却し、TBSCl (18.0 g, 0.12 mol) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 = 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製し **248** (14.4 g, quant) を白色固体として得た。

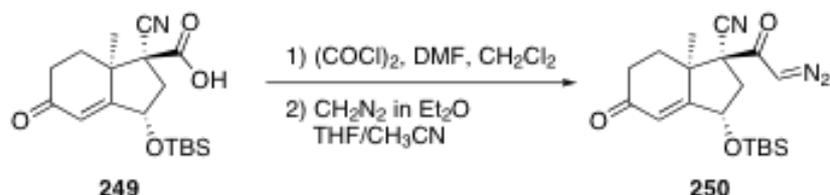
M.p. 93–94 °C; $[\alpha]_D^{25} = -69.0$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2954, 2930, 2857, 2247, 1744, 1678, 1463, 1442 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.09 (3H, s, SiMe), 0.10 (3H, s, SiMe), 0.87 (9H, s, SiBu^t), 1.61 (1H, m, 7-H_a), 1.65 (3H, s, 7*a*-Me), 2.08 (1H, ddd, 12.6, 5.1, 1.8 Hz, 7-H_b), 2.33 (1H, dd, 14.1, 5.7 Hz, 2-H_a), 2.40–2.64 (2H, m, 6-H_a, 6-H_b), 2.85 (1H, dd, 14.1, 7.8 Hz, 2-H_b), 3.79 (3H, s, CO₂Me), 5.08 (1H, m, 3-H), 5.94 (1H, s, 4-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) –4.62, 17.8, 22.4, 25.6, 31.4, 33.0, 43.1, 49.2, 53.5, 55.8, 72.3, 117.0, 125.0, 168.6, 170.0, 197.6; Anal. Calcd for C₁₉H₂₉NO₄Si: C, 62.78; H, 8.04; N, 3.85; Found: C, 62.64; H, 8.02; N, 3.77.



(1*S*,3*S*,7*aR*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-cyano-7*a*-methyl-5-oxo-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-1-carboxylic acid (249)

不飽和ケトン **248** (346 mg, 0.95 mmol) の THF(7.5 ml)–水(2.5 ml) 混合溶液を 0 °C に冷却し、

水酸化リチウム一水和物 (80 mg, 1.9 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、1 M 塩酸を加えて pH 2~3 にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残さ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 : 2 followed by 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製し **249** (305 mg) を無色の油状物質として得た。



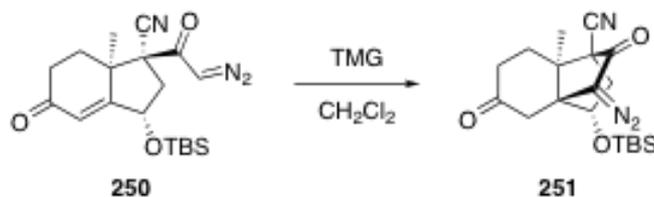
(1*S*,3*S*,7*aR*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(diazoacetyl)-7*a*-methyl-5-oxo-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (250**)**

アルゴン雰囲気下、**249** (305 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、塩化オキザリル (0.36 ml, 4.36 mmol)、DMF (60 μ l) を加えて 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた酸塩化物は精製することなく次の反応に用いた。

氷冷した 5 M KOH 水溶液 (50 ml)-ジエチルエーテル (50 ml) の混合溶媒に、ニトロメチルウレア (2.6 g, 26.1 mmol) をゆっくりと加え、0 °C で 1 時間攪拌した。得られたジアゾメタンエーテル溶液を別のフラスコに移し、固体の水酸化ナトリウムで 0 °C にて 30 分間乾燥させ、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液とした。先の反応で得られた酸塩化物の THF (10 ml)-アセトニトリル (10 ml) 混合溶媒を 0 °C に冷却し、別途調製したジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を過剰量加えて 0 °C で 30 分間攪拌した。反応液に窒素を吹き込み過剰のジアゾメタンを除去した後、減圧濃縮した。残さ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 **250** (235 mg, 3 段階収率 69%) を黄色の油状物質として得た。

M.p. 105–107 °C; $[\alpha]_D^{29} = +19.2$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 3121, 2954, 2930, 2857, 2238, 2115, 1673, 1634 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.08 (6H, s, SiMe_2), 0.85 (9H, s, SiBu^t), 1.62 (3H, s, 7*a*-Me), 1.94–1.98 (2H, m, 7- H_a , 7- H_b), 2.25 (1H, dd, 13.8, 6.0 Hz, 2- H_a), 2.38–2.62 (2H, m, 6- H_a , 6- H_b), 2.76 (1H, dd, 13.8, 7.8 Hz, 2- H_b), 5.02 (1H, m, 3-H), 5.91 (1H, br, 4-H), 6.04 (1H, s, COCHN_2);

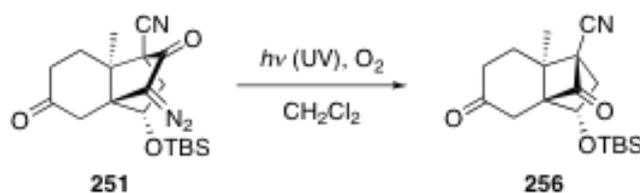
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) $-4.62, 17.8, 22.7, 25.6, 30.5, 32.9, 43.2, 49.4, 56.7, 58.2, 72.5, 118.9, 124.2, 170.7, 187.9, 197.6$; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$: C, 61.10; H, 7.29; N, 11.25; Found: C, 61.19; H, 7.28; N, 11.02.



(1*R*,6*R*,7*S*,10*S*)-10-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-9-diazo-6-methyl-3,8-dioxotricyclo[5.2.2.0^{1,6}]undecane-7-carbonitrile (251)

アルゴン雰囲気下、ジアゾケトン **250** (3.79 g, 10.1 mmol) の塩化メチレン (150 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、テトラメチルグアニジン (0.12 ml, 1.01 mmol) を加えて 28 時間加熱還流を行った。反応液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウムにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さを 2 回のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目; ヘキサン: 酢酸エチル: 塩化メチレン = 1 : 4 : 1, 2 回目; ベンゼン: ジエチルエーテル: 塩化メチレン = 10 : 1 : 1) で精製し **251** (1.77 g, 47% (b.r.s.m 57%)) を橙色の結晶として得た。

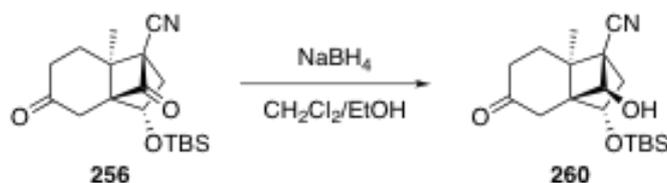
M.p. 158–159 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -128$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 2952, 2857, 2243, 1711, 1463, 1389, 1346, 1258 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.06 (3H, s, SiMe), 0.09 (3H, s, SiMe), 0.90 (9H, s, SiBu^t), 1.64 (3H, d, 0.6 Hz, 6-Me), 1.96 (1H, ddd, 13.8, 6.9, 1.8 Hz, 5-H_a), 2.10 (1H, m, 5-H_b), 2.35 (1H, dd, 15.6, 1.8 Hz, 2-H_a), 2.37 (1H, dd, 14.1, 2.4 Hz, 11-H_a), 2.42 (1H, m, 4-H_a), 2.58 (1H, m, 4-H_b), 2.62 (1H, dd, 14.1, 6.9 Hz, 11-H_b), 2.99 (1H, d, 15.6 Hz, 2-H_b), 5.91 (1H, dd, 6.9, 2.4 Hz, 10-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) $-5.12, -4.82, 15.2, 17.8, 25.5, 31.3, 36.1, 37.9, 41.2, 52.2, 57.1, 58.2, 62.8, 74.8, 114.8, 188.0, 207.6$; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$: C, 61.10; H, 7.29; N, 11.25; Found: C, 61.34; H, 7.25; N, 11.19.



(1*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-9-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-3,10-dioxotricyclo[5.2.1.0^{1,6}]decane-7-carbonitrile (256)

酸素雰囲気下、**251** (30 mg, 0.08 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、UV を 9 時間照射しながら激しく撹拌した。減圧濃縮後、残さ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 **256** (11 mg, 42%) を白色固体として得た。

M.p. $128\text{--}129\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -79.3$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 2929, 2857, 2247, 1763, 1708, 1464, 1415, 1249 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.03 (3H, s, SiMe), 0.89 (3H, s, SiMe), 0.90 (9H, s, SiBu^t), 1.51 (1H, dd, 16.5, 1.5 Hz, 2-H_a), 1.71 (3H, s, 6-Me), 2.12 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.49–2.65 (2H, m), 2.54 (1H, d, 16.5 Hz, 2-H_b), 2.62 (1H, dd, 14.4, 2.7 Hz, 8-H_a), 2.78 (1H, dd, 14.4, 6.6 Hz, 8-H_b), 4.23 (1H, dd, 6.6, 2.7 Hz, 9-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -5.25 , -4.84 , 15.4, 17.8, 25.5, 30.1, 35.7, 35.8, 38.3, 42.2, 50.7, 53.8, 57.4, 71.6, 114.1, 198.1, 206.0; ESI-HRMS m/z Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 356.1652, found 356.1650.



(1*R*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-9-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-10-hydroxy-6-methyl-3-oxotricyclo[5.2.1.0^{1,6}]decane-7-carbonitrile (260)

アルゴン雰囲気下、**256** (124 mg, 0.37 mmol) のエタノール (9.0 ml) –塩化メチレン (3.0 ml) 混合溶液を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (3.5 mg, 0.09 mmol) を加えて、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 20 分間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **260** (104 mg, 84%) を白色固体として得た。

M.p. 175–177 °C; $[\alpha]_D^{20} = -117$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{\max} 3387, 2949, 2929, 2857, 2254, 1702, 1595, 1470 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -0.06 (3H, s, SiMe), 0.07 (3H, s, SiMe), 0.86 (9H, s, SiBu^t), 1.25 (1H, dd, 16.5, 1.5 Hz, 2-H_a), 1.56 (3H, s, 6-Me), 1.89 (1H, ddd, 14.4, 6.3, 2.1 Hz, 5-H_a), 2.32 (1H, d, 16.5 Hz, 2-H_b), 2.35 (1H, dd, 14.1, 6.6 Hz, 8-H_a), 2.41 (1H, dd, 14.1, 3.6 Hz, 8-H_b), 2.43 – 2.57 (2H, m, 4-H_a, 5-H_b), 2.69 (1H, d, 5.4 Hz, OH), 3.30 (1H, m, 4-H_b), 3.38 (1H, d, 5.4 Hz, 10-H), 4.08 (1H, dd, 6.6, 3.6 Hz, 9-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -5.23 , -4.84 , 16.9 , 17.7 , 25.5 , 28.6 , 36.1 , 36.4 , 39.1 , 43.9 , 50.5 , 51.5 , 54.5 , 71.1 , 75.7 , 117.8 , 208.7 ; ESI-HRMS m/z Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 358.1808, found 358.1835.

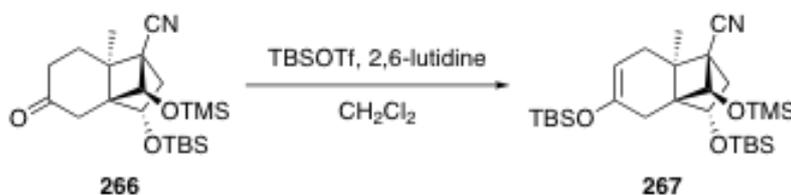


(1R,6S,7S,9S,10R)-9-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-3-oxo-10-(trimethylsilyloxy)tricyclo-[5.2.1.0^{1,6}]-decane-7-carbonitrile (266)

アルゴン雰囲気下、**260** (132 mg, 0.39 mmol) の DMF (5.0 ml) 溶液にイミダゾール (135 mg, 1.97 mol) を加え 0 °C に冷却し、TMSCl (125 μl , 0.98 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。さらに、TMSCl (12 μl , 0.09 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 **266** (156 mg, 97%) を白色固体として得た。

M.p. 126–128 °C; $[\alpha]_D^{22} = -114$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{\max} 2954, 2930, 2896, 2857, 2241, 1715, 1596, 1472 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -0.04 – 0.07 (15H, m, SiMe₂, SiMe₃), 0.86 (9H, s, SiBu^t), 1.23 (1H, dd, 15.9, 1.8 Hz, 2-H_a), 1.56 (3H, d, 0.6 Hz, 6-Me), 1.89 (1H, ddd, 14.4, 6.3, 2.1 Hz, 5-H_a), 2.31 (1H, d, 15.9 Hz, 2-H_b), 2.35 (1H, dd, 14.1, 6.6 Hz, 8-H_a), 2.41 (1H, dd, 14.1, 3.6 Hz, 8-H_b), 2.41 – 2.56 (2H, m, 4-H_a, 5-H_b), 3.26 (1H, s, 10-H), 3.35 (1H, m, 4-H_b), 4.08 (1H, dd, 6.6, 3.6 Hz, 9-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -5.22 , -4.82 , -0.25 , 17.0 , 17.8 , 25.6 , 28.7 , 36.5 , 39.7 , 44.2 , 50.7 ,

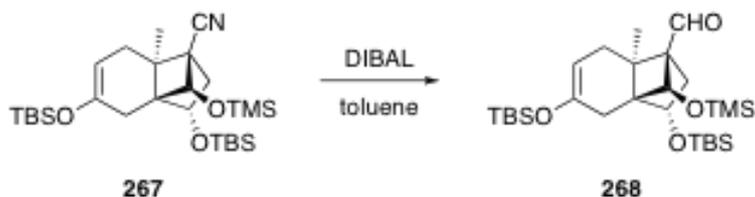
51.7, 54.4, 71.2, 117.7, 208.5; ESI-HRMS m/z Anal. Calcd for $C_{21}H_{37}NO_3Si_2$ $[M+Na^+]$ 430.2204, found 430.2233.



(1*R*,6*S*,7*S*,9*S*,10*R*)-3,9-Bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-10-(trimethylsilyloxy)tricyclo[5.2.1.0^{1,6}]-dec-3-ene-7-carbonitrile (267)

アルゴン雰囲気下、**266** (68 mg, 0.16 mmol) の CH_2Cl_2 (3.0 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、2,6-lutidine (48 μ l, 0.40 mmol)、TBSOTf (51 μ l, 0.19 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。さらに 2,6-lutidine (56 μ l, 0.48 mmol)、TBSOTf (55 μ l, 0.25 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 = 12 : 1）で精製し **267** (87 mg, quant) を白色固体として得た。

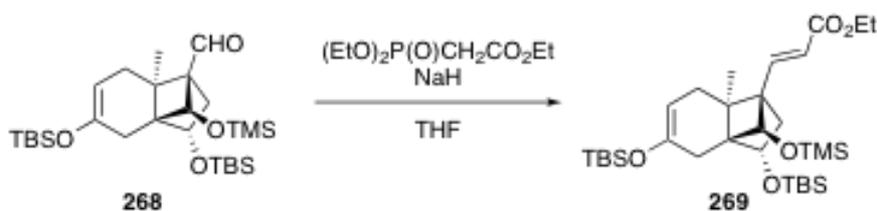
M.p. 122–124 °C; $[\alpha]_D^{22} = -101$ (c 1.00, $CHCl_3$); IR (film) ν_{max} 2955, 2930, 2857, 2239, 1666, 1471, 1388, 1360; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.01–0.12 (21H, m, $SiMe_2$, $SiMe_2$, $SiMe_3$), 0.61 (1H, dd, 17.4, 2.1 Hz, 2- H_a), 0.87 (18H, s, $SiBu^t$, $SiBu^t$), 1.30 (3H, s, 6-Me), 1.89 (1H, brdd, 17.1, 5.4 Hz, 5- H_a), 2.07 (1H, m, 2- H_b), 2.26 (2H, m, 8- H_a , 8- H_b), 3.26 (1H, s, 10-H), 3.57 (1H, brd, 17.1 Hz, 5- H_b), 4.12 (1H, dd, 6.6, 4.2 Hz, 9-H), 4.98 (1H, brd, 5.4 Hz, 4-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -5.20, -4.79, -4.56, -4.40, -0.20, 17.8, 17.9, 18.4, 24.5, 25.6, 29.9, 39.1, 43.9, 50.3, 50.6, 51.3, 71.2, 104.1, 118.3, 145.3; ESI-HRMS m/z Anal. Calcd for $C_{27}H_{51}NO_3Si_3$ $[M+Na^+]$ 544.3069, found 544.3051.



(1*R*,6*R*,7*R*,9*S*,10*S*)-3,9-Bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-10-(trimethylsilyloxy)tricyclo[5.2.1.0^{1,6}]dec-3-ene-7-carbaldehyde (268)

アルゴン雰囲気下、**267** (40 mg, 0.07 mmol) のトルエン (1.5 ml) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、DIBAL (1.0 M ヘキサン溶液, 92 μl , 0.09 mmol) を滴下して $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸 (1.0 ml)–水 (2.0 ml) の混合液を加えて、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 30 分間激しく攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄を行い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残さ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 = 12 : 1) で精製し **268** (39 mg, 98%) を白色固体として得た。

M.p. $117\text{--}119\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -100$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 2955, 2929, 2894, 2857, 1709, 1668, 1590, 1471; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) $-0.08\text{--}0.10$ (21H, m, SiMe_2 , SiMe_2 , SiMe_3), 0.60 (1H, dd, 18.0, 2.1 Hz, 2- H_a), 0.86 (9H, s, SiBu^t), 0.88 (9H, s, SiBu^t), 1.14 (3H, s, 6-Me), 1.95 (1H, dd, 13.8, 7.2 Hz, 8- H_a), 1.95 (1H, m, 5- H_a), 2.09 (1H, brd, 18.0 Hz, 2- H_b), 2.18 (1H, dd, 13.8, 3.6 Hz, 8- H_b), 3.38 (1H, s, 10-H), 3.87 (1H, brd, 17.1 Hz, 5- H_b), 4.11 (1H, dd, 7.2, 3.6 Hz, 9-H), 5.00 (1H, brd, 5.4 Hz, 4-H), 9.90 (1H, s, CHO); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -5.25 , -4.76 , -4.56 , -4.35 , -0.34 , 17.8, 17.9, 18.0, 24.4, 25.6, 30.7, 39.8, 49.7, 52.7, 64.7, 71.3, 78.1, 104.4, 145.6, 203.6; ESI-HRMS m/z Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{NO}_4\text{Si}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 547.3065, found 547.3078.

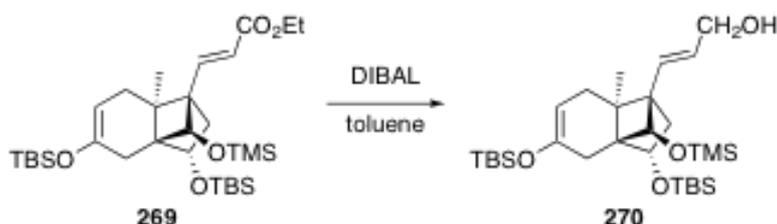


Ethyl-3-[(1*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*R*)-3,9-Bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-10-(trimethylsilyloxy)tricyclo

[5.2.1.0^{1,6}]dec-3-ene-7-yl]-2-propenoate (269)

水素化ナトリウム (8 mg, 0.18 mmol) の THF (0.8 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル (43 μ l, 0.21 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に **268** (40 mg, 0.07 mmol) の THF (0.8 ml) 溶液を加えて、0 °C で 30 分間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 = 12 : 1) で精製し **269** (40 mg, 92%) を白色固体として得た。

M.p. 54–56 °C; $[\alpha]_D^{18} = -53.3$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2956, 2930, 2898, 2857, 1722, 1666, 1589, 1471; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) –0.10–0.08 (21H, m, SiMe₂, SiMe₂, SiMe₃), 0.60 (1H, dd, 18.0, 2.1 Hz, 2–H_a), 0.87 (18H, s, SiBu^t, SiBu^t), 1.00 (3H, s, 6–Me), 1.30 (3H, t, 7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.71 (1H, 17.1, 6.0 Hz, 5–H_a), 1.91 (1H, brdd, 13.5, 7.5 Hz, 8–H_a), 2.03 (1H, brdd, 13.5, 3.6 Hz, 8–H_a), 2.08 (1H, m, 2–H_b), 3.07 (1H, s, 10–H), 3.58 (1H, brd, 17.1 Hz, 5–H_b), 4.15 (1H, m, 9–H), 4.21 (2H, q, 7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃) 4.97 (1H, brd, 6.0 Hz, 4–H), 5.87 (1H, d, 16.2 Hz, CHCHCO₂Et), 7.10 (1H, d, 16.2 Hz, CHCHCO₂Et); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) –5.19, –4.72, –4.53, –4.35, –0.31, 14.2, 17.7, 17.8, 17.9, 24.7, 25.6, 30.3, 39.9, 42.6, 49.4, 52.5, 57.3, 60.3, 71.6, 79.4, 104.8, 122.7, 145.7, 146.1, 166.1; ESI-HRMS *m/z* Anal. Calcd for C₃₁H₅₆NO₅Si₃ [M+Na⁺] 617.3484, found 617.3523.

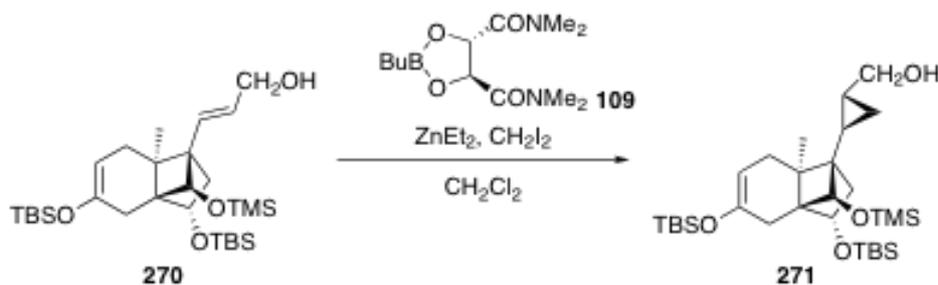


3-[(1*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*S*)-3,9-bis(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-10-(trimethylsilyl-oxy)tricyclo-[5.2.1.0^{1,6}]-dec-3-ene-7-yl]-2-propen-1-ol (**270**)

アルゴン雰囲気下、**269** (22 mg, 0.03 mmol) の トルエン (0.5 ml) 溶液を –78 °C に冷却し、DIBAL (1.0 M ヘキサン溶液, 92 μ l, 0.09 mmol) を滴下して –78 °C で 2 時間攪拌した。反応液に飽和-(+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて、0 °C で 3 時間激しく攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄を行い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残さ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 = 5 : 1) で精製し **270**

(17 mg, 83%) を無色の固体として得た。

M.p. 47–49 °C; $[\alpha]_D^{21} = -53.5$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 3339, 2955, 2930, 2896, 2857, 1667, 1588, 1471; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -0.11 – 0.08 (21H, m, SiMe_2 , SiMe_2 , SiMe_3), 0.60 (1H, dd, 18.0, 2.1 Hz, 2– H_a), 0.87 (18H, s, SiBu^t , SiBu^t), 0.98 (3H, s, 6–Me), 1.64 (1H, 17.1, 6.0 Hz, 5– H_a), 1.88 (1H, dd, 13.2, 7.2 Hz, 8– H_a), 2.00 (1H, dd, 13.2, 3.6 Hz, 8– H_a), 2.07 (1H, m, 2– H_b), 3.01 (1H, s, 10–H), 3.51 (1H, brd, 17.1 Hz, 5– H_b), 4.16 (1H, dd, 7.2, 3.6 Hz, 9–H), 4.20 (2H, m, CHCHCH_2OH), 4.97 (1H, brd, 6.0 Hz, 4–H), 5.71 (1H, dt, 16.2, 5.4 Hz, CHCHCH_2OH), 5.85 (1H, d, 16.2 Hz, CHCHCH_2OH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -5.17 , -4.69 , -4.53 , -4.35 , -0.12 , 17.5, 17.8, 24.7, 25.6, 30.3, 39.9, 43.0, 48.3, 52.2, 56.5, 64.0, 71.7, 79.6, 105.0, 129.3, 131.0, 145.9; ESI-HRMS m/z Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{NO}_4\text{Si}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 575.3378, found 575.3340.



(1*S*,2*R*)-2-[(1*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*R*)-3,9-Bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-10-(trimethylsilyl-oxy)-tricyclo-[5.2.1.0^{1,6}]-dec-3-ene-7-yl]-cyclopropylmethanol (271)

アルゴン雰囲気下、ジエチル亜鉛 (1.0 M ヘキサン溶液, 100 μl , 0.10 mmol) の塩化メチレン (0.2 ml) 溶液を -10 °C に冷却し、ジヨードメタン (16 μl , 0.20 mmol) を加えて 0 °C で 10 分間攪拌した。反応液に **270** (8.0 mg, 0.03 mmol) の塩化メチレン (0.1 ml) 溶液を加え、次に **109** (11 mg, 0.02 mmol) の塩化メチレン (0.1 ml) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さ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 = 6 : 1) で精製し **271** (7.0 mg, 62%) を無色の油状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -0.11 – 0.08 (21H, m, SiMe_2 , SiMe_2 , SiMe_3), 0.30 (2H, m, CHCH_2CH) 0.56 (1H, dd, 18.0, 2.1 Hz, 2– H_a), 0.85 (9H, s, SiBu^t), 0.87 (9H, s, SiBu^t), 1.18 (3H, s, 6–Me),

1.40 (1H, dd, 13.2, 3.6 Hz, 8-H_a), 1.50 (1H, dd, 13.2, 7.2 Hz, 8-H_b), 1.69 (1H, 17.1, 6.0 Hz, 5-H_a), 2.04 (1H, m, 2-H_b), 2.98 (1H, s, 10-H), 3.43 (1H, dd, 10.8, 7.8 Hz, CH₂OH), 3.49 (1H, brd, 17.1 Hz, 5-H_b), 3.69 (1H, dd, 10.8, 6.0 Hz, CH₂OH), 4.05 (1H, dd, 7.2, 3.6 Hz, 9-H), 4.98 (1H, brd, 6.0 Hz, 4-H).

引用文献（第一部）

- 1) Dobashi, K.; Nagaoka, K.; Watanabe, Y.; Nishida, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1166.
- 2) Ellestad, G. A.; Cosulich, D. B.; Barbatschi, R. W.; Martin, J. H.; Kunstmann, M. P.; Morton, G. O.; Lancaster, J. E.; Fulmor, W.; Lovell, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2515.
- 3) Nishiyama, T.; Isobe, M.; Ichikawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4372.
- 4) a) Ichikawa, Y.; Nishiyama, T.; Isobe, M. *Synlett* **2000**, 1253. B) Ichikawa, Y.; Nishiyama, T.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4200.
- 5) Ratcliffe, R. M.; Lemieux, R. U. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244.
- 6) Sugiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *53*, 2847.
- 7) Bayley, H.; Stading, D. N.; Knowles, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3633.
- 8) Dullenkopf, W.; Castro-Palomino, J. C.; Manzoni, L.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 135.
- 9) Nishiyama, T.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Synlett* **2004**, 89.
- 10) 平成 17 年度 原 加那子 高知大学理学部物質科学科 学士論文
- 11) Yoshida, Y.; Shimonishi, K.; Sakakura, Y.; Okada, S.; Aso, N.; Tanabe, Y. *Synthesis* **1999**, 1633.
- 12) Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stutz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, C5.
- 13) a) Binkley, R. W.; Sivik, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2619. B) Binkley, R. W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3892.
- 14) Bouvet, V. R.; Ben, R. N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3619.
- 15) Surprenant, S.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 848.
- 16) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791.

引用文献 (第二部)

- 1) Mulder, J. G.; Diepenhorst, P.; Bruggemann-Rotgans, I. E. M. *CT Int. Appl.* WO 9302083, **1992**.
(*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 185844z.)
- 2) Schenk, H.; Driessen, R. A. J.; Gelder, R.; Goubitz, K.; Nieboer, H.; Bruggemann-Rotgans, I. E. M.; Diepenhorst, P. *Croat. Chem. Acta.* **1999**, *72*, 593.
- 3) 第 52 回天然有機化合物討論会 (2010 年、静岡) 講演要旨集、139.
- 4) a) Watanabe, H.; Mori, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2919. B) Murai, A.; Tanimoto, M.; Sakamoto, N.; Masamune, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1985. C) Corey, E. J.; Houppis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8997. D) Corey, E. J.; Giroux, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5617. E) Shina, Y.; Tomata, Y.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 835.
- 5) Tanino, K.; Tomata, Y.; Shiina, Y.; Miyashita, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 328.
- 6) Stork, G.; Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5270.
- 7) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
- 8) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.
- 9) Kuwajima, I.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6831.
- 10) a) Benningshof, J. C.; Blaauw, H. R.; Goubitz, K.; Schenk, H.; Hiemstra, H. *Chem Commun.* **2000**, 1465. B) Buu Hue, B. T.; Dijkink, J.; Kuiper, S.; Schaik, S.; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 127.
- 11) 平成 20 年度 中谷祐介 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士論文
- 12) Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129.
- 13) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- 14) Gool, M. V.; Zhao, X. Y.; Sabbe, K.; Vandewalle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2241.
- 15) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869.
- 16) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956.
- 17) Przewdziecka, A.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1589.
- 18) Meyer, K. H.; Schuster, K. *Ber.* **1922**, *55B*, 819.

- 19) a) Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027. B) Engel, D. A.; Lopez, S. S.; Dudley, G. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6988.
- 20) Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645.
- 21) Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 69.
- 22) Yang, Z.; Shannon, D.; Truong, V.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4693.
- 23) De Lijser, H. J. P.; Rangel, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8315.
- 24) Majerski, Z.; Vinkovic, V. *Synthesis*. **1989**, 559.
- 25) a) Boyd, R. E.; Rasmussen, C. R.; Press, J. B. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1045. B) Radhakrishnan, J. *Revue Roumaine de Chimie*. **1981**, *26*, 1305.
- 26) Maloney, K. M.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7574.

公表論文

1) Synthesis of Glycocinnasperimicin D

Nishiyama, T.; Kusumoto, Y.; Okumura, K.; Hara, K.; Kusaba, S.; Hirata, K.; Kamiya, Y.; Isobe, M.; Nakano, K.; Kotsuki, H.; Ichikawa, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 600-610.

謝辞

指導教官である有機化学研究室教授の渡邊秀典先生には、本研究に行うにあたり適切なご指導、ご助言をいただきました。また、実験やゼミを通しての好奇心、観察力、洞察力、論理的思考の大切さをご指導していただき、有機化学の楽しさ奥深さを教えていただき、厚く御礼申し上げます。同研究室准教授の石神健先生には、研究室に所属前からお世話になり、研究面では常に冷静で的確なご助言をいただきました。また、研究者としての考え方や、生き方など身を削ってまでご助言いただき深く感謝し、厚く御礼申し上げます。同研究室助教授の森直紀先生には、複雑な天然物合成に挑む姿勢や、モチベーション、実験に対する取り組み方、厳しさなどをご指導していただきました。また、博士課程においての考え方や生き方などを、身を削ってまで示していただき深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

高知大学の市川善康教授には、有機化学を一からご指導していただきました。博士課程進学の際には、全面的にご支援していただき深く感謝し、厚く御礼申し上げます。同大学の小槻日吉三教授には、有機化学の基本や英語論文の読み方、有機化学の魅力などをご指導、ご助言していただきました。また、研究者としての生き様を、身をもってご指導していただき深く感謝し、厚く御礼申し上げます。同大学の中野啓二准教授には、研究室生活において多方面でのご助言をいただき、深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

毎週のゼミで熱く討論していただき、農学部ソフトボール大会でも大変お世話になりました、理化学研究所の田代卓哉博士に深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

実験が常に不自由なく行えたのは、試薬類を迅速に届けてくださいました、山本良文さん、絶え間なく実験器具の修理、補充をしてくださいました大内晴海さん、大内基義さんのおかげです。深く感謝いたします。NMR 測定において多大なご助言をいただきました、降旗一夫博士に感謝いたします。元素分析でお世話になりました堀喜満さんに感謝いたします。

日々の研究室生活で常に切磋琢磨し刺激を与えてくださいました有機化学研究室の皆様、諸先輩方に深く感謝いたします。

そして、最後に大学院進学のお機会を与えてくださり、経済的、精神的に支えてくださいました家族には特に感謝いたします。ありがとうございました。