

光学活性ジキスモン酸類の合成研究

井上宗宣

光学活性ジャスモン酸類の合成研究

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

平成八年度進学

井上 宗宣

指導教官 東京大学教授

北原 武

目次

略語表	・ ・ ・	2
序文	・ ・ ・	3
序章	ジャスモン酸類について	・ ・ ・ 6
第一章	Methyl <i>cis</i> -(Z)-dehydrojasmonateの両鏡像体の合成	・ ・ ・ 2 2
第二章	Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonateおよび Methyl β -D-glucopyranosyltuberonateの合成	・ ・ ・ 4 0
第三章	Methyl tuberonateおよびJasmine ketolactoneの 両鏡像体の改良合成	・ ・ ・ 5 4
第四章	Bacillariolide I, II, IIIの合成研究	・ ・ ・ 6 5
結論	・ ・ ・	8 1
実験の部	・ ・ ・	8 4
	第一章に関する実験の部	・ ・ ・ 8 5
	第二章に関する実験の部	・ ・ ・ 9 3
	第三章に関する実験の部	・ ・ ・ 1 0 2
	第四章に関する実験の部	・ ・ ・ 1 0 8
引用文献	・ ・ ・	1 1 8
発表論文	・ ・ ・	1 2 1
謝辞	・ ・ ・	1 2 2

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
An	acetone
Bu	butyl
18-c-6	18-crown-6
CAN	cerium ammonium nitrate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCA	dichloroacetyl
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
EE	ethoxyethyl
<i>ent</i>	enantiomer
Et	ethyl
Glc	glucose
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
KHMDS	potassium hexamethyldisiladide
LAH	lithium aluminum hydride
MCA	monochloroacetyl
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MEM	2-methoxyethoxymethyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
pyr	pyridine
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TF	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TMS	trimethylsilyl
tol	toluene
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

序文

Wöhlerの尿素の合成という最初の有機化合物の人工合成により、有機化合物の生気論が打破され、それ以来多くの有機化学者が自然界を凌駕すべく様々な天然物の合成に挑んできた。その象徴的な合成が、ノーベル化学賞受賞者であるRobert B. WoodwardによるVitamin B₁₂の合成である。彼は、“Perspective in Organic Chemistry”という本の中で以下のように述べている¹。

We conclude that organic synthesis is healthy, that its achievements measure for us the power and maturity of organic chemistry as a whole, and that it is armed for the attack as never before. What then may we expect of it in the future, and what are its functions? I for one will not conceal my hope, contrary though it may be to the often too narrowly utilitarian spirit of the day, that synthesis for its own sake will continue. There is excitement, adventure and challenge, and there can be great art in organic synthesis. These alone should be sadder when none of its practitioners are responsive to these stimuli.

Woodwardの出現以来、多くの有能な有機化学者が排出されB, Si, P その他遷移金属に至るまであらゆる元素を使つての試薬、反応が開発され、さらに時代はラセミ体合成から光学活性体合成へと移行し、有機化学はさらに高度に複雑に発達した。Woodwardの時代一握りの有能な化学者による複雑な構造を有する天然物のArtとしての合成から、単工程、高選択的、高収率に効率的に天然物を作るという化学のみならず、さらにそれを利用し生物学へ貢献するという発展的な化学にまで進歩し有機化学の目的という物が非常に細分化されてきている。

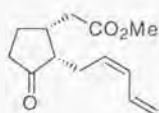
20世紀の有機化学の歴史を振り返ってみても、その科学および社会に与えた影響や恩恵は良くも悪くも絶大であったと言って過言ではない。それでは21世紀を迎えるにあたり、有機化学者は、有機化学を更に発展させるためには何をしていかなければならないのか？

名古屋大学の野依教授は、*Science*の紙上において有機合成化学の目的を以下のように述べている²。

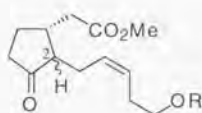
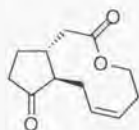
- 1) invention of efficient synthetic methods
- 2) synthesis of molecules that are architecturally interesting
- 3) cost-effective preparation of important compounds
- 4) discovery and creation of artificial substances having significant properties or functions
- 5) understanding of biological phenomena or physiological functions at the molecular level

例えば、試薬・反応の開発、全合成経路の方法論の開発、天然物の合成、それを用いての生物学への貢献等、個々の有機化学者の哲学によるものもあるが、共通して言えることは有機化学をとおして科学的、社会的に貢献できる研究がなされなくてはならないということであろう。

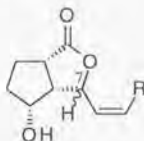
以上の事をふまえて農学部に進学した筆者は有機化学を通して農学に貢献できる方法を考え、最近植物生長調節物質として注目されているジャスモン酸類に着目した。ジャスモン酸類は、序章で述べるように様々な特異な活性を有しており、新たな植物ホルモンとして考えられつつある化合物である。構造的には、シクロペンタノン環に2つの側鎖がシスに結合しており、ケトンの α 位の側鎖は容易に異性化しやすい不安定な化合物である。生物学的には活性が非常に興味深く、活性発現にはジャスモン酸の持つ立体化学が重要であり、それらの機能解明の為には純度の高いサンプル供給が必要不可欠である。また化学的にみても、熱力学的に不安定なジャスモン酸類の合成法を開発し、さらにそれを利用しての、種々のジャスモン酸誘導体の普遍的な合成経路の確立は重要なことである。そこで筆者は、以上の化学的・生物学的貢献を目的として光学活性ジャスモン酸類の合成研究を行った。



1

2: 2- α H, R= β -D-Glc3: 2- β H, R= β -D-Glc4: 2- β H, R=H

5

6: 7- α H, R=...7: 7- β H, R=...8: 7- α H, R=...

第一章では、中国・台湾・日本原産の東洋蘭(*Cymbidium goeringii*)の主要香気成分である Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(1)の両鏡像体の合成について述べる。

第二章では、バレイショの塊茎形成誘導活性を有する、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)および、そのエピ体である Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)の合成について述べる。

第三章では、同じくバレイショの塊茎形成誘導活性を有する Methyl tuberonate(4)および、イタリアンジャスミンの精油成分である、Jasmine ketolactone(5)の両鏡像体の改良合成について述べる。

第四章では、珪藻(*Pseudo-nitzschia multiseries*)由来のエイコサノイドであり構造的にジャスモン酸類と類似している、Bacillariolide I(6), II(7), III(8)の合成研究について述べる。

モン酸類に関しては、良い総説が多くでていたので詳細はそれらを参照していただきたい。

1. 単離の歴史

現在までに多くのジャスモン酸類が単離されている(Fig.3)。当初は、香気成分として単離されてきたが、近年になり植物生長調節物質として単離されてきたものが多い。

1-1 香料・精油成分としてのジャスモン酸類

ジャスモン酸類の単離の歴史は古く、1933年マツリカ茶（烏龍茶に *Jasminum sambac* soland の乾燥花を入れたもの）の香気成分としてシス-ジャスモン(20)が単離されたのが最初の発見である⁴。1942年には、*Jasminum grandiflorum* L. の精油成分としてジャスミンケトラクトン(5)が単離された（構造決定は1964年）^{5,6}。1962年には、同じく *Jasminum grandiflorum* L. の精油成分としてジャスモン酸メチル(19)が単離構造決定された⁷。ジャスモン酸メチルの平面構造に関して、2つの不斉点を有しているために4つの立体異性体の存在が可能であり、それぞれの異性体間での香気の研究について行われている。1985年西田らのグループは4つの立体異性体[(16)~(19)]をHPLC分取し香気の比較を行ったところ、香気を有するのは天然型エピジャスモン酸メチル(16)だけであると報告している⁸。

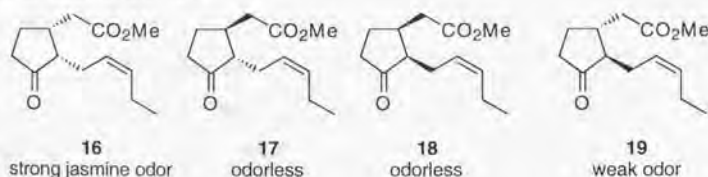


Fig.2 ジャスモン酸メチルの4つの異性体と香気

即ち、ジャスモン酸メチルの中でエピジャスモン酸メチル(16)が真の香気成分であり、工業的に合成されている *trans*-ジャスモン酸メチ

ルが香気を持っているのは、平衡的に微量に存在するエビジャスモン酸メチル(16)のためと考えられている (*trans*-ジャスモン酸メチル内に、約5%のエビジャスモン酸メチルが存在している。)。後に述べる生理活性と同様に、ジャスモン酸の持つ立体化学が香気に大きな影響を与えている。

また、ジャスモン酸メチル(19)および、ジヒドロジャスモン酸メチル(29)はそのジャスミン香のために工業的にも合成され、香料、フレーバーとして用いられている。

1-2 植物生長調節物質としてのジャスモン酸類

植物生長調節物質としてジャスモン酸類が単離されたのは、1971年植物病原菌 (*Lasiodiplodia theobromae* Grif. & Maubl.) の培養液より植物生長阻害物質として単離されたジャスモン酸(14)が最初である⁹。高等植物より単離されたのは、1974年カボチャ (*Cucurbita pepo* L.) の未熟種子より植物生長阻害物質としてククルビン酸(41)とそのグリコシド(43)の単離構造決定が行われたのが最初である¹⁰。1980年には、ニガヨモギ (*Artemisia absinthium* L.) からクロロフィル分解促進物質としてジャスモン酸メチル(19)が単離同定され¹¹、ジャスモン酸(14)自体も1981年に、ゴガツササゲ (*Phaseolus vulgaris* L.) などから、アブシジン酸と異なる植物生長阻害物質として単離された¹²。1982年には、ナシヒメシンクイガ (*Grapholitha molesta* B.) の性誘引物質の共力物質としてエビジャスモン酸メチル(16)が単離同定された¹³。これ以後、ジャスモン酸(14)、ジャスモン酸メチル(19)、エビジャスモン酸メチル(16)などは、様々な植物より生理活性を持つ物質として単離同定されてきている。1989年には、ジャスモン酸が酸化されたツベロン酸(32)、およびそのグリコシド(33)がシャガイモ (*Solanum tuberosum* L.) の葉より、塊茎誘導物質として単離構造決定され¹⁴、そのエステル体(2)も同活性によりキクイモ (*Helianthus tuberosus* L.) の葉より単離構造決定されている¹⁵。その他、ジャスモン酸類は、脂肪酸、エステル体、糖・アミノ酸との結合等の形で植物界に普遍的に存

在していることが示されている。

ジャスモン酸(14)とエピジャスモン酸(24)では、2位のオレフィン側鎖の立体化学が異なる。後に示す生合成経路を考えるとエピ体が最初に生合成されていると考えられている。それゆえ、トランス体に関しては生体内で、あるいは単離過程において異性化しているのか非常に問題のある所である。1980年代以降になり多くのシス体が単離されるようになったこと、また多くの植物からジャスモン酸の存在が確認できるようになったのは、ラジオイムノアッセイ、ラベル化合物の使用などによる、単離、定量技術が向上したためである。

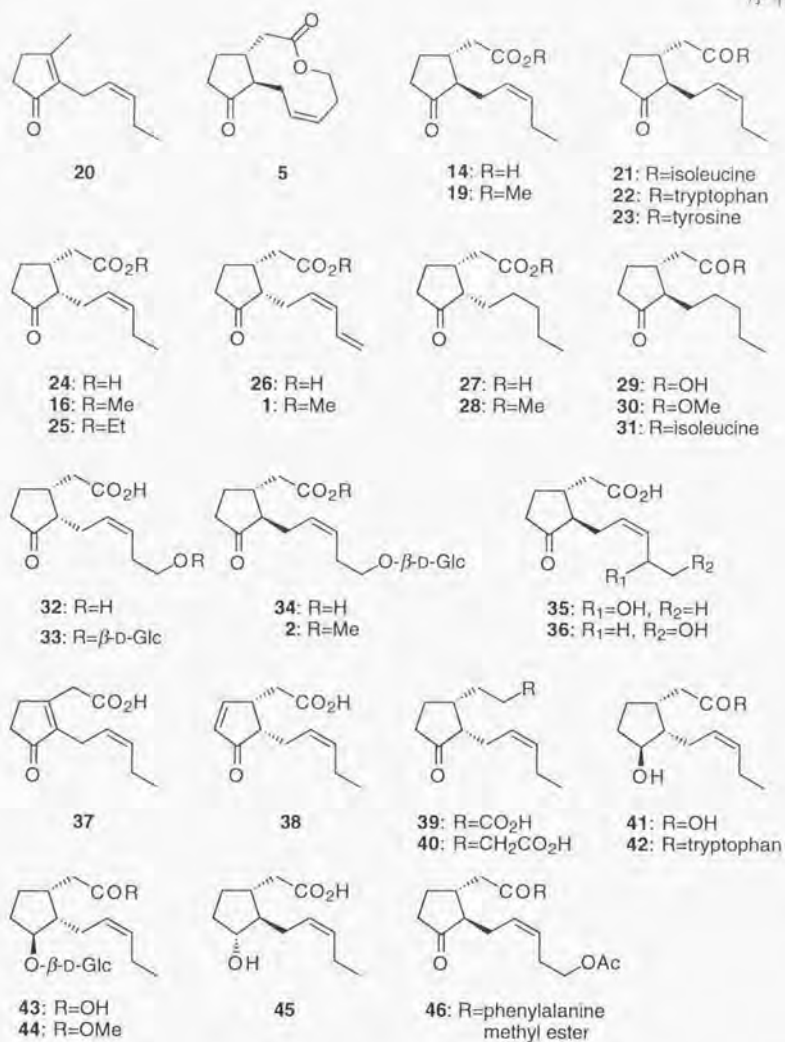


Fig.3 天然に存在するジャスモン酸類

2. ジャスモン酸の生理活性

ジャスモン酸の生理機能に関する研究の歴史は浅く、1980年以降に活発に行われるようになってきた。当初は、アブシジン酸との構造的類似性により同様の機能と考えられてきたが、最近になり独自の生理機能を持つことが明確になりつつある。ジャスモン酸の関わる生理機能に関しては多くの報告がされており以下のような活性がある。

2-1 ジャスモン酸の生理活性^{3a}

2-1-1 種子、花粉の発芽阻害¹²

レタス (*Lactuca sativa* L.) の種子の発芽をジャスモン酸が10ppm以上の濃度で阻害した。また、*Camellia*属の花粉の発芽を阻害した。しかし、両者とも投与を中止すると発芽能は回復した。種子、花粉の発芽阻害は毒性的でないことを示す。

2-1-2 茎葉根の伸長生長の阻害¹⁶

オートムギ (*Avena sativa* L.) 幼葉鞘切片伸長テストにおいてジャスモン酸が 10^{-6} 以上の濃度で伸長を阻害した。投与を中止すると伸長能は回復した。レタス (*Lactuca sativa* L.) および、イネ (*Oryza sativa* L.) の芽生えの成長をジャスモン酸が阻害した。ジベレリンの生長促進作用に対して阻害効果を示すことが推察される。二十日ダイコン (*Raphanus sativus* L.) 子葉の成長に対してもジャスモン酸 (メチル) が阻害効果を示した。このことは、アブシジン酸ほどでないが、サイトカイニンの作用に対して阻害活性を示すことを示唆している。ダイズカルス (根節) の生長も阻害した。これらのことは、ジャスモン酸類が細胞分裂に対して阻害作用を有していることを示している。

2-1-3 老化 (クロロフィル分解) 促進¹¹

ジャスモン酸メチルが生理活性物質として最初に単離されたのはアベナ葉切片を用いたクロロフィル分解試験においてである。切片などの外植体である場合に著しく老化促進 (クロロフィル分解あるいは、

カロチノイド系色素の分解促進) 効果が認められる。老化抑制効果を持つサイトカイニンに対しても、阻害的に作用する。アブシジン酸とは、相加効果がある。

2-1-4 離層形成促進¹⁷

ゴガツササゲ (*Phaseolus vulgaris* L.) 第一葉の葉柄切片を用いた系においてジャスモン酸 (メチル) は、離層形成を促進した。

2-1-5 塊茎形成誘導¹⁸

パレイシヨ (*Solanum tuberosum* L.) 塊茎肥大誘導活性物質としてツペロン酸¹⁴や、そのグリコシドが単離された¹⁵。塊茎は、短日条件において誘導されるが、その際何かしらのホルモン様物質の介在があると考えられており、それがツペロン酸と考えられている。

2-1-6 病傷害抵抗性の発現¹⁹

タバコの病傷害抵抗性発現におけるジャスモン酸の機能について研究されている。植物体が、何らかのストレス (傷、病原体等) を受けた場合、ジャスモン酸がストレス伝達物質として働き、防御遺伝子を活性化し誘導タンパク質を生産させることで、全身獲得抵抗性を有するようになると報告されている。

それ以外のジャスモン酸類の活性として、緑化阻害、気孔開度の阻害、不定根の発根促進、葉枕就眠運動の阻害、tendrils coilingの誘導、細胞壁微小管の分解等が報告されている。また、最近では低濃度で作物の健苗育成に有効ことがわかり、植物調節物質としての開発が行われている。しかし、植物のどのような生長生理現象にジャスモン酸類が関わっているか不明な点が多い。

2-2 構造活性相関に関する研究

ジャスモン酸の活性発現における構造活性相関について、特にバレイショの塊茎形成誘導について行われている。活性の有無について(+),(-)で記しFig.4に示すような結果を得た。結果から言えることは次の3つのことである¹⁸。1) 側鎖の二重結合が必要 2) カルボン酸あるいはエステルが必要である 3) シクロペンタノンのカルボニル部位は酸素官能基があればよい。

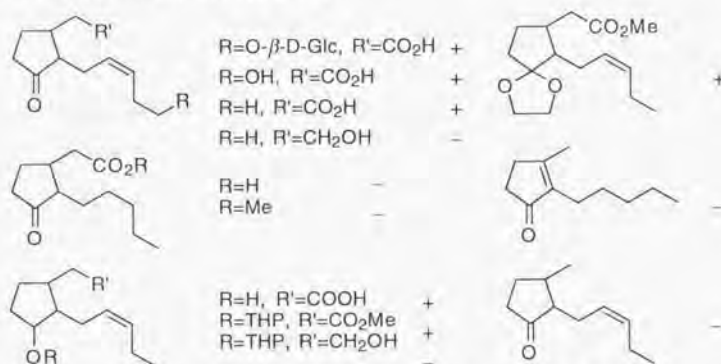
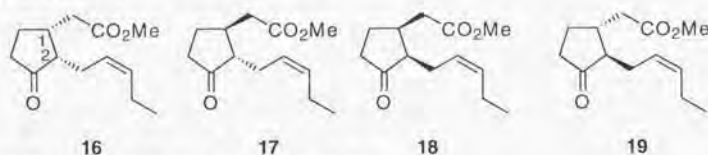


Fig.4 種々のジャスモン酸類縁体のバレイショの塊茎誘導活性

また、当研究室で合成した光学活性な4種のジャスモン酸メチル(16)~(19)のバレイショの塊茎形成誘導に関する構造活性相関についても行われた¹⁸。



活性については以下のような結果を得た。

バレイショの塊茎形成誘導活性 16>18>17>19

(活性発現には、2位の立体が重要であることが示唆される。)

ダイズカサの細胞分裂阻害活性 16>19>>17=18(活性なし)

(活性発現には、1位の立体が重要であることが示唆される。)

3. ジャスモン酸の代謝経路 (生合成から活性発現まで)

3-1 生合成経路²⁰

当初、ジャスモン酸の生合成経路は同系統の物質群であるプロスタグランジンと同様に、アラキドン酸カスケードによるものと考えられていた。しかしながら、その研究過程において、アラキドン酸カスケードにおいては存在しない中間体が発見され別の生合成経路によるものと示唆されるようになった。Vick等の研究によりジャスモン酸の生合成経路は解明され、現在では以下のように考えられている²⁰。

ジャスモン酸は、リノレン酸からリポキシゲナーゼ経路を経て生合成される。遊離のリノレン酸は、なんらかのシグナルによりリパーゼにより膜脂質から切り出される。リノレン酸の供給源としては、原形質膜と、葉緑体内のチラコイド膜の2つの場合が考えられている。生合成の場としても、細胞質と葉緑体内の2つが考えられている。

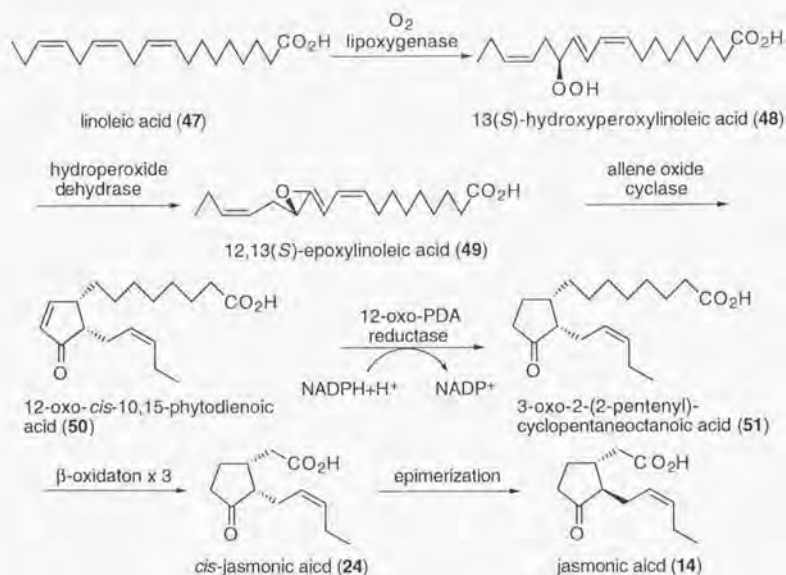


Fig.5 ジャスモン酸の生合成経路

リノレン酸(47)からリポキシゲナーゼによる酸化、5員環への環化、5員環内の二重結合の還元、3回の β 酸化によりエピジャスモン酸(24)が生合成される。さらに異性化が起こりジャスモン酸(14)が生合成される。ツペロン酸(32)は、エピジャスモン酸(24)の末端メチル基が酸化されて生合成されると考えられている。エステル、配糖体、アミノ酸結合体は、それぞれの化合物より変換される。

3-2 活性発現機構³⁴⁾

活性発現機構の大まかな概略をFig.6に示した。エリシターあるいは、傷害応答により、細胞質膜あるいはチラコイド膜よりリノレン酸が遊離し、上記で記した様に細胞内でジャスモン酸が生合成される。植物細胞は、生体内のジャスモン酸レベルが上昇すると、様々な遺伝子の発現が起こり、新たなタンパク質が誘導されることが知られている。現在までに、約30種のジャスモン酸誘導性タンパク質や、ジャスモン酸応答性遺伝子が同定されている。大別すると、病傷害に応答する遺伝子、果実の熟成や花芽形成に応答する遺伝子、栄養分の貯蓄・集積に関する遺伝子などがあげられるが、多くは病傷害応答遺伝子である。ジャスモン酸がどのような経路を経て遺伝子の発現が起こるかの機構については、今のところわかっていない。おそらく何らかのジャスモン酸結合タンパク質が存在し、それが仲介して遺伝子発現を誘導していると考えられている。ジャスモン酸結合タンパクの単離が早急の課題である。

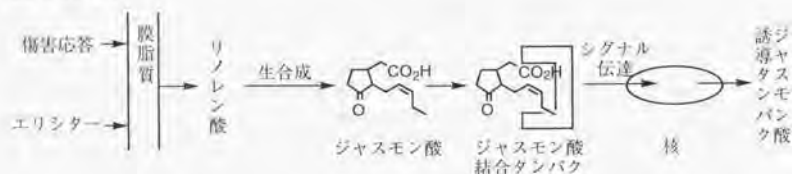


Fig.6 ジャスモン酸の活性発現機構

4. 過去のジャスモン酸類の合成

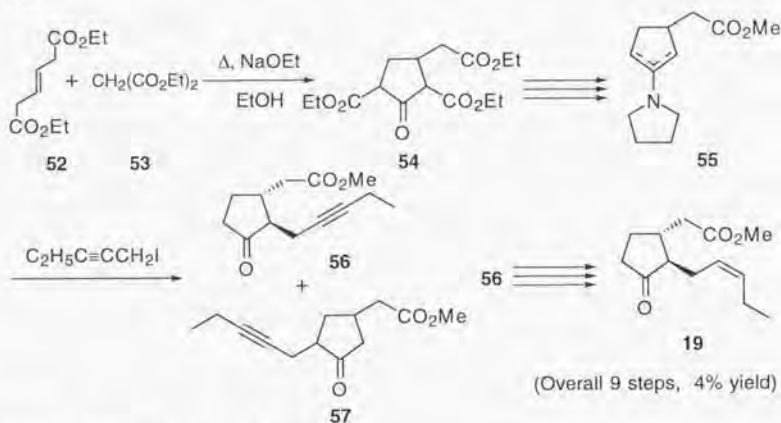
1962年Demoleによりジャスモン酸メチルの最初の合成が達成されて以来、多くのジャスモン酸類の合成がラセミ体、光学活性体で合成されてきた。その数は、70以上にのぼる。以下に代表的なジャスモン酸類の合成を記す。

4-1 ジャスモン酸メチルのラセミ体合成²¹

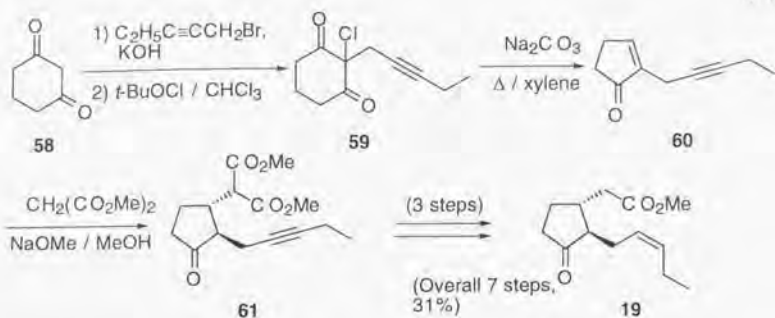
工業化を目指して単工程、高収率、高選択的を指向した合成が多く見られ、実際に工業化されている合成経路もある。

4-1-1 Demoleによるジャスモン酸メチルの合成^{21a}

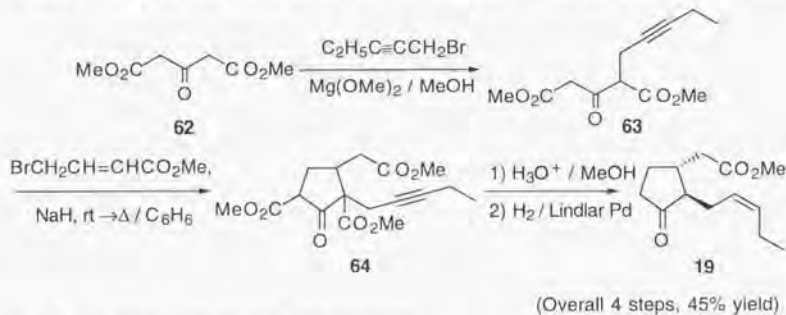
Demoleは、**52**を原料に9段階、4%の収率でジャスモン酸メチルの最初の合成を行った。これによりジャスモン酸メチルの構造が決定された。エナミン(**55**)のアルキル化の選択性がないため全体的に収率が悪い。

4-1-2 Büchi等による合成^{21b}

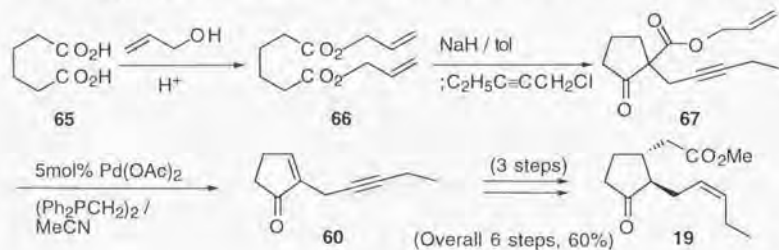
シクロヘキサン-1,3-ジオン(**58**)を出発原料として、**59**のFavorski転位を鍵段階として7段階、31%の収率でジャスモン酸メチルを得た。この方法は、Firmenich社により工業化された。

4-1-3 北原等による合成^{21e}

アセトンジカルボン酸ジメチル(62)を出発原料として、分子内マイケル付加を鍵段階として、4段階、50%という高効率な合成でジャスモン酸メチルを得た。高効率であるが、残念ながら工業化されなかった。

4-1-4 日本Zcon社の工業的合成法^{21d}

辻等のPd(II)を用いた酸化的アリルエステル除去法を鍵段階として、アジピン酸(65)より6段階、60%の収率でジャスモン酸メチルを得た。

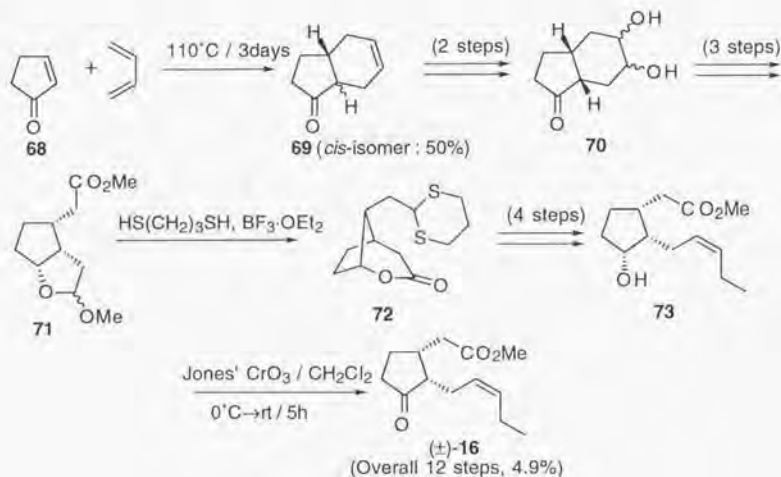


4.2 エピジャスモン酸メチルのラセミ体合成²²

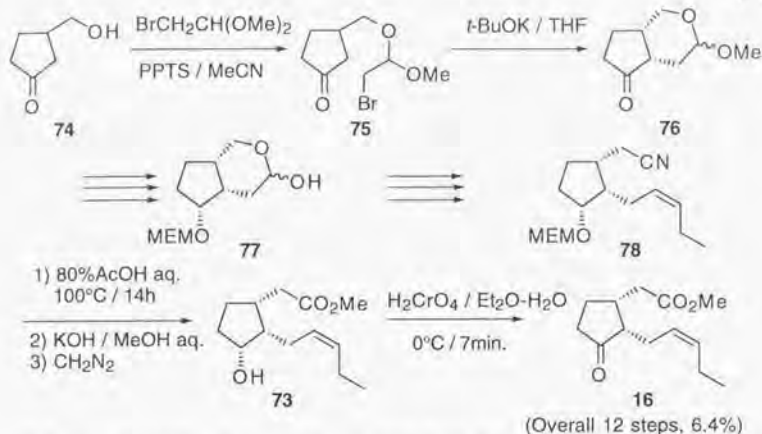
ジャスモン酸メチルの合成と異なりエピジャスモン酸メチルの合成においては、最終物がシス体であり容易に酸・塩基性条件においてトランス体へと異性化する。いずれの合成においても、ケトンへの酸化を最終段階に行い異性化を防ぐ酸化剤を検討している。

4.2-1 鳥居等によるエピジャスモン酸メチルの合成^{22a}

最初のエピ体の合成は鳥居等により行われた。シクロペンテノン(68)を出発原料として12段階5%の収率で得た。最後のケトンへの酸化はJones試薬を用いて行った。異性化等については不明である。

4.2-2 北原等によるエピジャスモン酸メチルの合成^{22b}

75の分子内アルキル化を鍵段階として、シスのオキサインダノン(76)を構築した。最後のケトンへの酸化は、クロム酸を二相系での酸化(Brown法)を用いた。97%以上の純度でエピジャスモン酸メチルを得た。

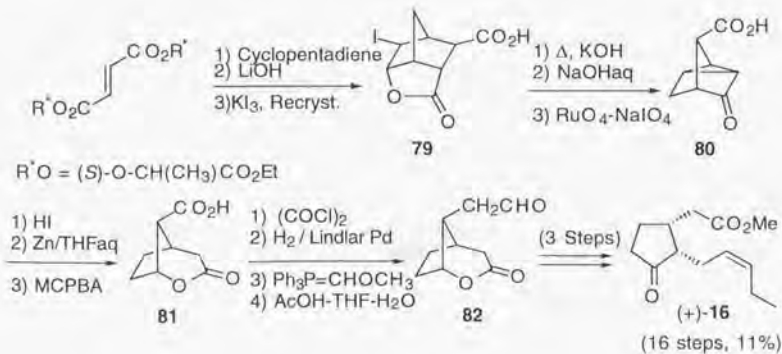


その他、Stork^{22c}、Stevens^{22d}、瀬戸^{22e}等のグループによっても合成が報告されている。

4.3 エピジャスモン酸メチルの光学活性体の合成²³

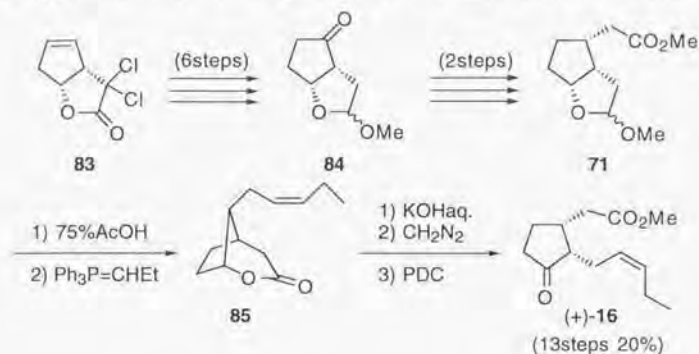
4.3-1 Helmchenによるエピジャスモン酸メチルの合成^{23a}

最初の光学活性体のエピジャスモン酸メチルの合成はHelmchenにより達成された。フマル酸の不斉Diels-Alder反応により調製できるジカルボン酸を出発原料として用いて、16段階11%の収率で天然型エピジャスモン酸メチル(16)の合成が行われた。

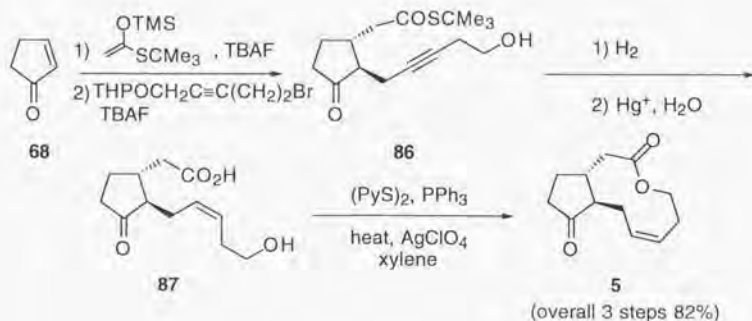


4-3-2 北原等による合成^{23b}

北原等はプロスタグランジンの合成中間体であるジクロロラクトン(83)を出発原料としてエビジャスモン酸メチル(16)の合成を13段階20%の収率で行った。本研究の合成は、この経路を基盤として用いた。

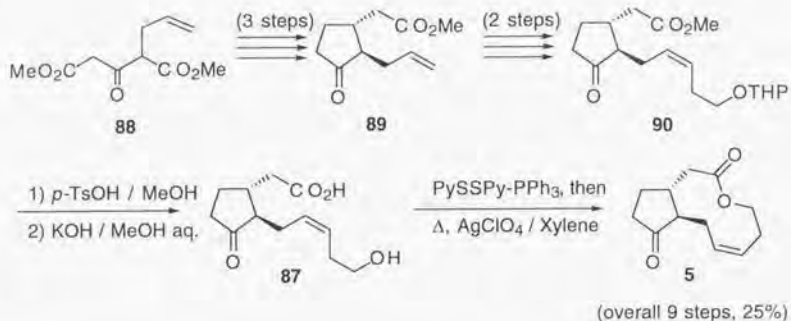
4-4 ツペロン酸メチル、ジャスミンケトラクトンの合成²⁴4-4-1 Gerlachの合成^{24a}

1978年にGerlach等によって最初のジャスミンケトラクトン(5)のラセミ体合成が行われた。中間体としてツペロン酸メチル(87)を経由しマクロラクトン化を行うことで4段階82%と非常に効率よく合成した。



4-4-2 北原等の合成^{24b}

先述の北原等によるジャスモン酸メチルの合成経路(4-2-2)を利用してジャスミンケトラクトン(5)の合成を行った。

4-4-3 北原等による光学活性体の合成^{24c}

第三章の序章で述べるように光学活性なエピジャスモン酸メチルの合成経路(4-3-2)を利用して光学活性なツベロン酸メチル(4)、ジャスミンケトラクトン(5)の合成を行った。

第一章 Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonateの 両鏡像体の合成

1. 序論

現在、約25,000種もの蘭科の植物が知られている。多種多様な色、形、匂いを持っており、人々に園芸、鑑賞用として楽しまれている植物である。蘭は匂いのない植物と考えられがちであるが、それは人による交配により作り出された人工の蘭に関しての事であり、天然の蘭は香気を持っている。スイスGivaudan社のR. Kaiserは、約2,200種の天然の蘭について調査し、その50%以上が強い香気を持ち、15~20%の蘭が香気が無いと報告している²⁵。

Kaiserは、独自の香気成分単離の手法を開発し、約250種の蘭の花より香気成分の単離に成功した。その中で、中国、台湾、日本南部原産の東洋蘭の一種である*Cymbidium goeringii*の香気成分の単離を行った²⁵。*Cymbidium goeringii*は、シュンランの一種で日本では、ホクロと呼ばれている蘭である。



Picture 1 *Cymbidium goeringii*

(Reprinted from "The Scent of Orchids" by Roman Kaiser)

Kaiserが*Cymbidium goeringii*より単離した香気成分は、Fig.1-1に記した。その中でジャスモン酸類として新規化合物であるMethyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)およびその*epi*体(**91**)が単離された。

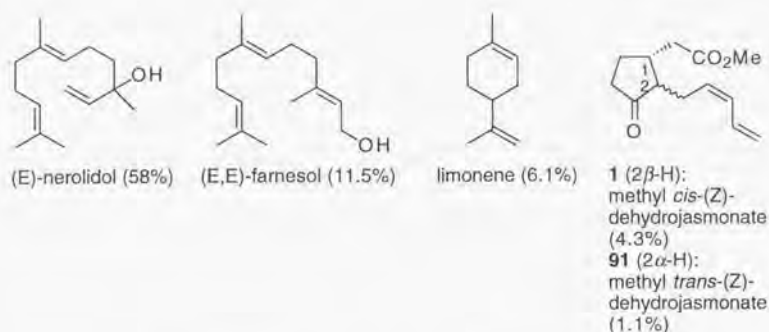


Fig.1-1 *Cymbidium goeringii* の主要香気成分

Kaiserは、市販のラセミ体のジャスモン酸メチル(**19**)よりMethyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)のラセミ体を合成し、天然物の相対立体配置をGCにより決定した。

しかしながら、Kaiserの単離した天然物は微量でありかつ合成品はラセミ体であるために、その絶対立体配置の決定まではされていない。また、**1**の遊離酸である *cis*-(Z)-Dehydrojasmonic acid (**26**) は、*Botryodiplodia theobromae*より植物生長調節物質として単離されている化合物であり²⁶、かつ**1**はエビジャスモン酸メチルと同様のジャスモン酸構造を持ち、ジャスモン酸と同様の馬鈴薯の塊茎形成活性などの生理活性を持っているものと考えられる。そこで、天然物の絶対立体配置の決定、および生理活性試験へのサンプルの供与を目的として、Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)の両鏡像体の合成に着手した。

2. 本論

2-1 合成計画(1)

当研究室においてすでにエピジャスモン酸メチル(16)の両鏡像体の合成が行われており(序章4-3-2参照)^{23b}、その合成方法にならって合成計画を立案した。すなわち、エピジャスモン酸メチル(16)の合成においてWittig試薬を変えることにより合成できうと考えた。目的物はシクロペントノン環に2つのシスの側鎖をもっており、酸性あるいは塩基性条件により容易にトランス体へと異性化すると考えられる。そこで、目的物のケトンは、最終段階でアルコール(A)の中性条件による酸化で得ることとした。アルコール(A)は、ラクトン(B)を加水分解、メチルエステル化後により得られ、ラクトン(B)は、ヘミアセタール(C)に対するWittig反応により導けると考えた。ヘミアセタール(C)は、エピジャスモン酸メチル(16)の合成においてすでに高光学純度で容易に入手可能な、プロスタグランジン合成の中間体ジクロロラクトン(83)より9段階で合成できる経路が確立されている。

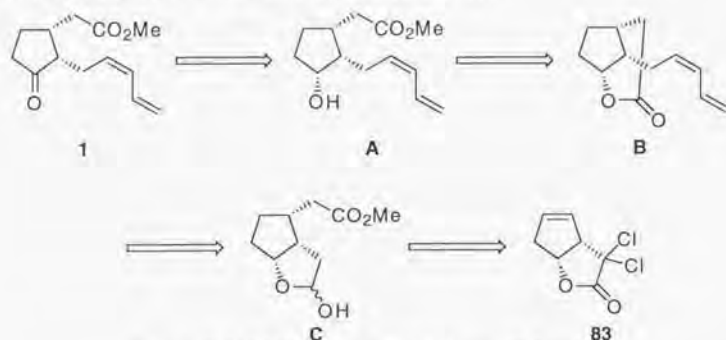


Fig.1-2 逆合成解析(1) (ヘミアセタール経由の合成)

合成的問題点は、側鎖にいかにより選択的にZのジエンを導入するかということと、シス配置をもち立体的に不安定で容易にトランス体へ異性化する目的物へのAからの酸化をいかに行うかということである。

2-2 実際の合成(1)

2-2-1 アセタール(71)の合成

アセタール(71)の合成は当研究室においてすでに合成経路が確立されており、その方法に従いほぼ同様の方法によって合成を行った(Fig. 1-3)。

すなわち、容易に大量入手可能な99.6% c.c.のジクロロラクトン[(+)-83]を出発原料とし、メタノール中、塩化アンモニウム存在下垂鉛により脱塩素化し(79%)、得られたラクトン(92)を水素化ジイソブチルアルミニウムによりヘミアセタールまでトルエン中 -78°C で半還元し、酸触媒存在下メタノールで処理することによりジアステレオ混合物であるアセタール(93)を得た($\alpha:\beta=1:3$)。93のオレフィン部分をメタクロロ過安息香酸で酸化してラクトン(92)より3段階60%の収率でエポキシド(94)とし、水素化アルミニウムリチウムにより位置選択的に還元してアルコール(95)とした(96%)。生じたアルコールを二クロム酸ピリジニウムにより酸化してケトン(84)とした(71%)。84に対して、テトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド(1:1)混合溶媒中ホスホノ酢酸トリメチルと水素化ナトリウムで調製したホスホナートとのHorner-Wittig反応を行うことにより二炭素増炭したエステル(96)を得た(84%)。生じたオレフィン部分を白金触媒下水素添加すると空いた β 側より水素が選択的に付加して目的とするアセタール(71)へ導けた(quant.)。 β 側より選択的に水素付加が起こったことは後の段階で確認した。

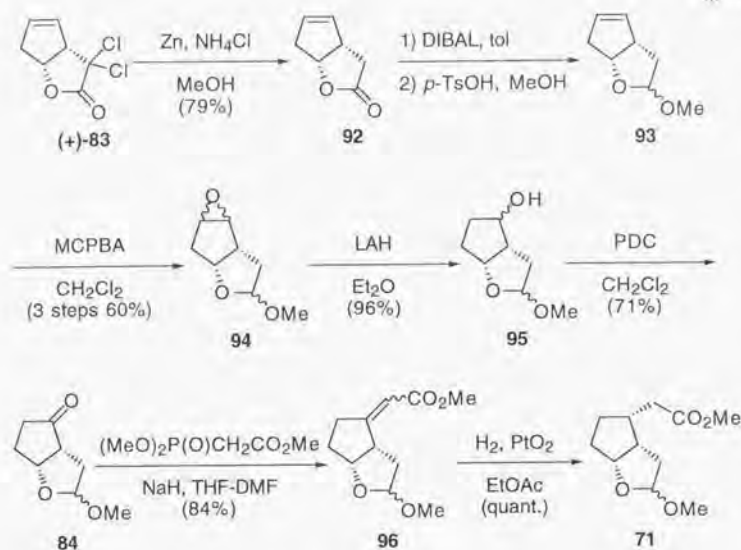


Fig.1-3 アセタール(71)の合成

2-2-2 ヘミアセタール(97)に対するWittig 反応の検討

アセタール(71)を75%酢酸水溶液により酸加水分解を行って79%の収率でヘミアセタール(97)を得た。このヘミアセタール(97)に対して、1,2-ジメトキシエタン中、臭化 2-プロペニルトリフェニルホスホニウムと*n*-ブチルリチウムによって調製した無塩ホスホランを用いたWittig反応を行ったところ、ラクトン(98)を60%の収率で、またヒドロキシエステル(99)を4%の収率で得た。主生成物はラクトン(98)であった。Wittig反応の進行と共に生じるヒドロキシアニオンが分子内のメチルエステルと反応してラクトンができるのであるが、このことは先の(96)の水素付加においてβ面より水素が付加したことを示唆している。(α面より水素付加が起こったらラクトンへの閉環は立体的に起こり得ないからである。)

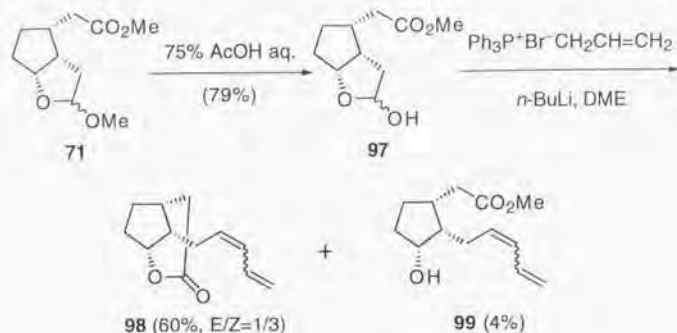


Fig.1-4 ヘミアセタール(97)に対するWittig反応(1)

ラクトン(98)の300MHz ¹H-NMRを測定して側鎖のペンタジエニル基のE/Z比を計算したところE/Z=1/3であった。E/Zの混合物の分離を硝酸銀含浸シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより試みたが、分離することはできなかった。収率的には許容できるものであったが、EZの選択性が満足いくものではないので別法の検討を行うことにした。

Nicolaou等によるHemibrevetoxin Bの合成²⁷においては末端のシスのジエン部分の合成においてフェニルセレン基の付いたWittig試薬[Ph₃P⁺Br⁻(CH₂)₃SePh(100)]を用いるWittig反応を行いシスのオレフィンを導入し、セレニド部分を過酸化水素で酸化的に脱離をさせて、選択的にシスのジエンの導入に成功しているのので、その方法を用いることにした。

Wittig試薬(100)の合成は次の様に行った。エタノール中ジフェニルジセレニドを水素化ホウ素ナトリウムにより還元してフェニルセレニドアニオンを発生させて、そこへ1,3-ジブロモプロパンを1/2当量加えると、主生成物として1-ブromo-3-フェニルセレノプロパンを得た。このものをトリフェニルホスフィン共存下ベンゼン中で還流することにより目的とするWittig試薬(100)を得ることができた。(Fig. 1-5)

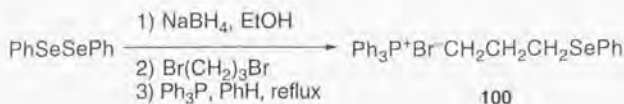


Fig. 1-5 Wittig試薬(100)の合成

テトラヒドロフラン中ヘキサメチルホスホリクトリアミド存在下、このホスホニウム塩(100)と*n*-ブチルリチウムによって調製できる無塩ホスホランを用いてヘミアセタール(97)とのWittig反応を0°Cで行ったところ、ラクトン(101)とヒドロキシエステル(102)をそれぞれ18%、3%の収率で得た。Wittig反応直後のラクトン(101)の段階では*E/Z*の選択性が決定できなかったため、(101)のフェニルセレノ基を過酸化水素を用いて酸化的脱離を行ってジエン(103)へと導いた(61%)。300MHz ¹H-NMRにより*E/Z*比を計算したところ*E/Z*=1/5と先ほどより若干、*Z*選択性が上昇したが満足いく選択性ではなかった。しかも、*E/Z*の分離は困難であり、収率も先ほどより大幅に減少してしまった。選択性をあげるために-78°Cで反応を行ったが、-78°Cでは反応が進行しなかった。

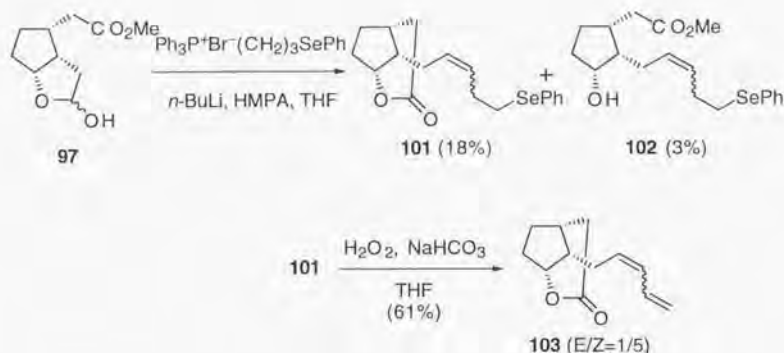


Fig. 1-6 ヘミアセタール(97)に対するWittig反応(2)

ヘミアセタールに対する Wittig 反応の Z 選択性の悪さの原因は次のようなことが考えられる。ヘミアセタール(97)は下図のようにヒドロキシアルデヒド(104)との平衡で存在しているが、5員環ヘミアセタールの安定性のため、大部分がヘミアセタール(97)として存在している。この Wittig 反応は、平衡状態において僅かに存在するヒドロキシアルデヒド(104)に対して反応を行わなければならない。そのため、反応を進行させるためには長い反応時間と、室温程度の温度が必要である。速度論的条件により形成される Z 体は、このような条件においては高い選択性は望めない。



Fig.1-7 ヘミアセタール(97)の平衡状態

2-3 合成計画(2)

以上のような結果より、Wittig反応のZ選択性を上げるためには、基質として反応性の低いヘミアセタール(97)を用いるのは断念した。反応性をあげるには、ヘミアセタール(97)の等価体である、アルデヒド(D)を用いることにした。アルデヒド(D)は、鳥居等のエビジャスモン酸メチルのラセミ体合成(序章4-2-1参照)^{22a)}において、アセタール(71)より導くことができている化合物である。

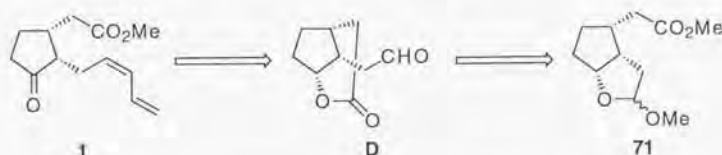


Fig.1-8 逆合成解析(2) (アルデヒド経由の合成)

2-4 実際の合成(2)

2-4-1 アルデヒド(82)に対するWittig反応

アルデヒド(82)は、鳥居等の方法に従ってアセタール(71)より合成した。アセタール(71)をクロロホルム中、1,3-プロパンジチオールと三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体で処理すると、ジチオアセタールのかかったラクトン(72)とヒドロキシエステル(105)の混合物を1:10の比で得た。欲しいラクトン(72)を得るために、混合物のまま触媒量の*p*-トルエンスルホン酸存在下、ベンゼン中還流することによりヒドロキシエステル(105)をラクトン(72)へと環化させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー分離精製後、生じる結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し、ラクトン(72)をアセタール(71)より69%の収率で得た。ラクトン(72)のチオアセタール部分を塩化水銀を用いて加水分解してアルデヒド(82)とした。(82)は続けて鍵反応であるWittig反応に用いた。Wittig反応は、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド中で、臭化 3-フェニルセレノプロピルトリフェニルホスホニウム(100)と*n*-ブチルリチウムを用いて調製した無塩ホスホラ

ンとアルデヒド(82)とを、テトラヒドロフラン中 -78°C で1時間反応させたところ、ジチアン(72)より57%の収率でオレフィン(106)を得た。先のヘミアセタール(97)に対するWittig反応の場合と同様にこの時点ではWittig反応の*E/Z*選択性がわからないのでフェニルセノ基の過酸化水素による酸化的脱離を行ってジエン(107)とした(91%)。この時点で、300MHz ^1H -NMRによって、*E/Z*比をみたところ98%以上の選択性で目的とする*Z*体が得られたことを確認した。Fig.1-10にジエン部分の ^1H -NMRを示す。

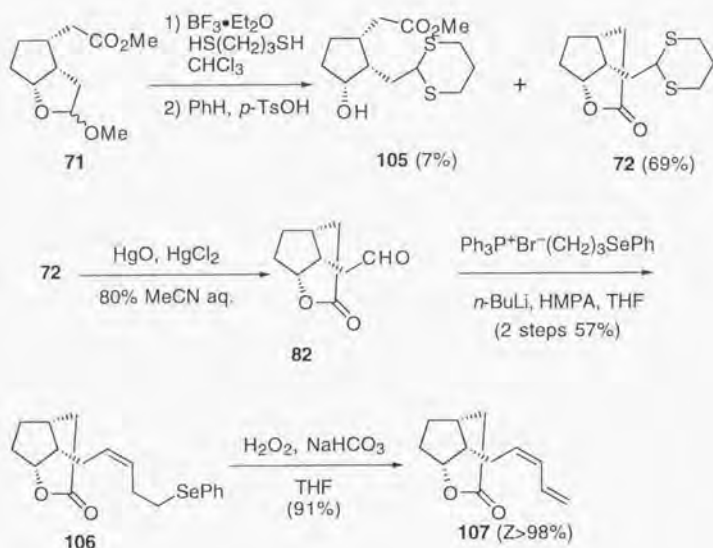
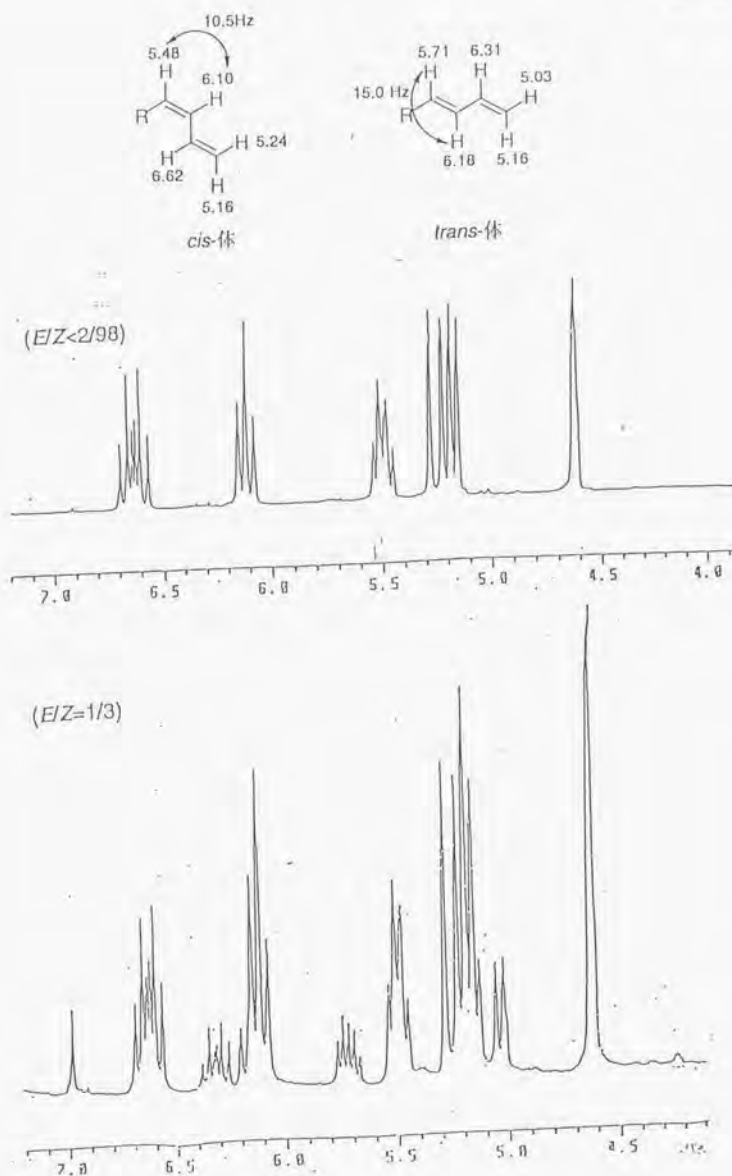


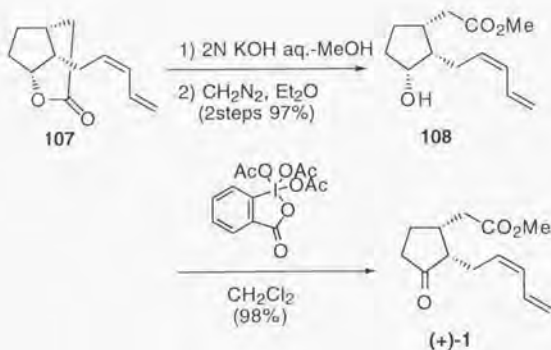
Fig. 1-9 アルデヒド(82)の合成および、82に対するWittig反応

Fig.1-10 107および98のジエン部分の ^1H -NMR

2-4-2 Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)の合成

高選択的に(Z)-ジエンを導入することができたので目的物の合成を行った。ラクトン(**107**)を2規定水酸化カリウム水溶液-メタノール(4:1)中、室温で攪拌という条件で加水分解を行い開環させ、生じるカルボン酸をジアゾメタンで処理することによりヒドロキシエステル(**108**)を97%の収率で得た。最後のケトンへの酸化であるが二クロム酸ピリジニウムを用いた酸化を行ったが、若干ケトンの α 位のプロトンの異性化が起きてしまった。反応中あるいは後処理中での異性化が考えられ、よりマイルドな酸化剤の検討と、中性シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うなどの後処理や精製法にも気をつけなければならない。

そこで、二クロム酸ピリジニウムに比べてより中性条件で酸化が行え、反応時間も短く、後処理も容易な酸化剤である Dess-Martin periodinane²⁸を用いてヒドロキシエステル(**108**)の酸化を行った。Dess-Martin periodinaneの場合、ケトンの α 位のプロトンの異性化をおこすことなく目的物である (+)-Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)を得ることができた(98%)。

Fig.1-11 (+)-Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)の合成

ケトンの α 位のプロトンの異性化の有無は次のように決定した。目的物(+)-Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)をテトラヒドロフラン中1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンを用いてケトンの α 位のプロトンの異性化を起こさせてMethyl *trans*-(Z)-dehydrojasmonate(**91**)を合成し、両者の300MHz $^1\text{H-NMR}$ の2.5~3ppm付近のピークを比較することにより決定した。

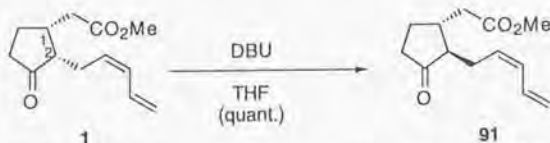


Fig. I-12 Methyl *trans*-(Z)-dehydrojasmonate(**91**)への異性化

$^1\text{H-NMR}$ のピークは、Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)の場合、2.86ppm付近に1位のプロトンのピークが観測できるが、DBUによりMethyl *trans*-(Z)-dehydrojasmonate(**91**)へと異性化させた場合、このピークが消滅し、新たに2.65ppm付近にピークを観測する事ができる。Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)のチャートの2.65ppm付近には、Methyl *trans*-(Z)-dehydrojasmonate(**91**)のピークがないことより異性化は起こっていないと思われる。この方法は、続く第2章、第3章のジャスモン酸類の合成においても異性化の有無の判断として用いた。

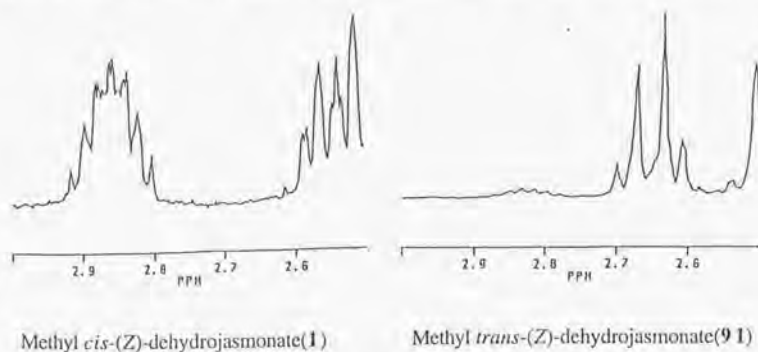
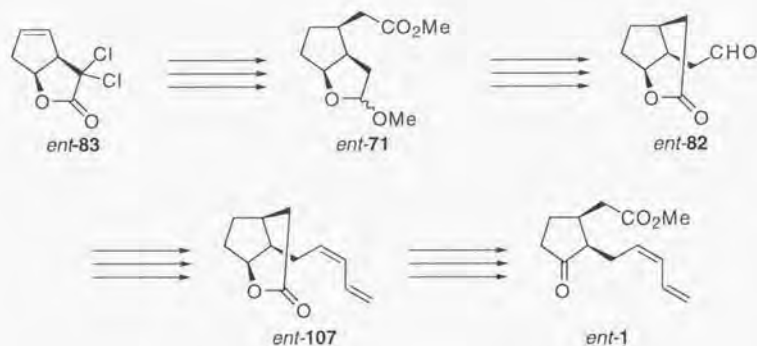


Fig. I-13 **1**及び**91**の300MHz $^1\text{H-NMR}$ (3.0~2.5ppm)

以上のように、(+)-ジクロロラクトン(**83**)よりアルデヒド(**82**)を経ることにより16段階、9%の収率で、また中間体アセタール(**71**)より8段階、34%の収率で目的物(+)-Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)を得ることができた。 $[\alpha]_D^{18} +40.5$ (c 0.80, MeOH)。 $^1\text{H-NMR}$ および、IRは p.38,39に示す。同様にして、鏡像体の(-)-ジクロロラクトン(*ent*-**83**)を出発原料としてアルデヒド(*ent*-**82**)を経ることにより16段階、9%の収率で、また中間体アセタール*ent*-**71**より8段階、34%の収率で (-)-Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate (*ent*-**1**)の合成も行うことができた。 $[\alpha]_D^{18} -39.8$ (c 0.83, MeOH)。

Fig.1-14 鏡像体*ent*-**1**の合成

2-5 天然物の絶対立体配置の決定

Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)の両鏡像体の合成を行ったので天然物の絶対立体配置の決定を行った。

合成したMethyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(**1**)、Methyl *trans*-(Z)-dehydrojasmonate(**91**)の両鏡像体の4サンプルをキラルな固定相として Octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl- γ -cyclodextrin)²⁹を用いたガスクロマトグラフィー分析を行い、それぞれのRetention indexを計算した。同様にKaiser博士により単離された天然物サンプルも同様の条件によってガスクロマトグラフィーを測定しRetention indexを計算した(Fig. 1-15)。

	synthetic	natural sample from <i>Cymbidium goeringii</i>
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 91	1749	1750
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 91	1755	
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 1	1784	
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 1	1790	1791

Fig. 1-15 デヒドロジャスモン酸メチルのRetention index

Operating conditions: Instrument, Shimadzu GC-14A; Column, DMPGCD-TH; Carrier He, 1.0kg/cm²; Temp., 70°C to 150°C (0.7°C/min)

Retention indexを比較することにより天然体は(+)-Methyl (1*R*,2*S*)-*cis*-(Z)-dehydrojasmonateであると決定した。また、天然体に微量に含まれている Methyl *trans*-(Z)-dehydrojasmonate の絶対立体配置は(1*R*,2*R*)-体であると決定した。

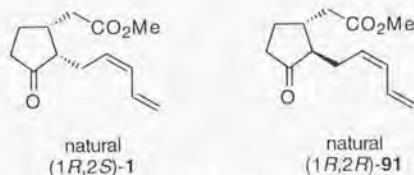


Fig. 1-16 **1**および**91**の天然体

2-6 生物活性試験

今回合成した、Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(1)の両鏡像体を北海道大学農学部幸田泰則博士にお願いして馬鈴薯の塊茎形成誘導活性についての生理活性試験を行った。試験方法として、パレイショの暗所で育成した黄化徒長茎を節毎に切り分け、表面殺菌後、基本培地(White培地)で25度で三週間培養した。培養後、(塊茎を形成した側芽数)/(発生した全側芽数)を塊茎形成率(rate of tuberization)とした。

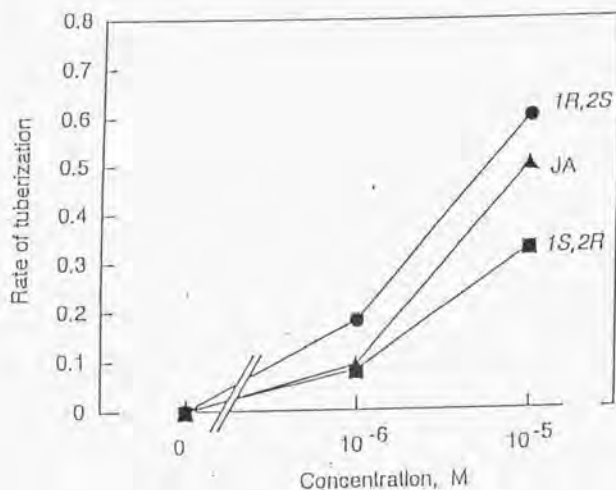
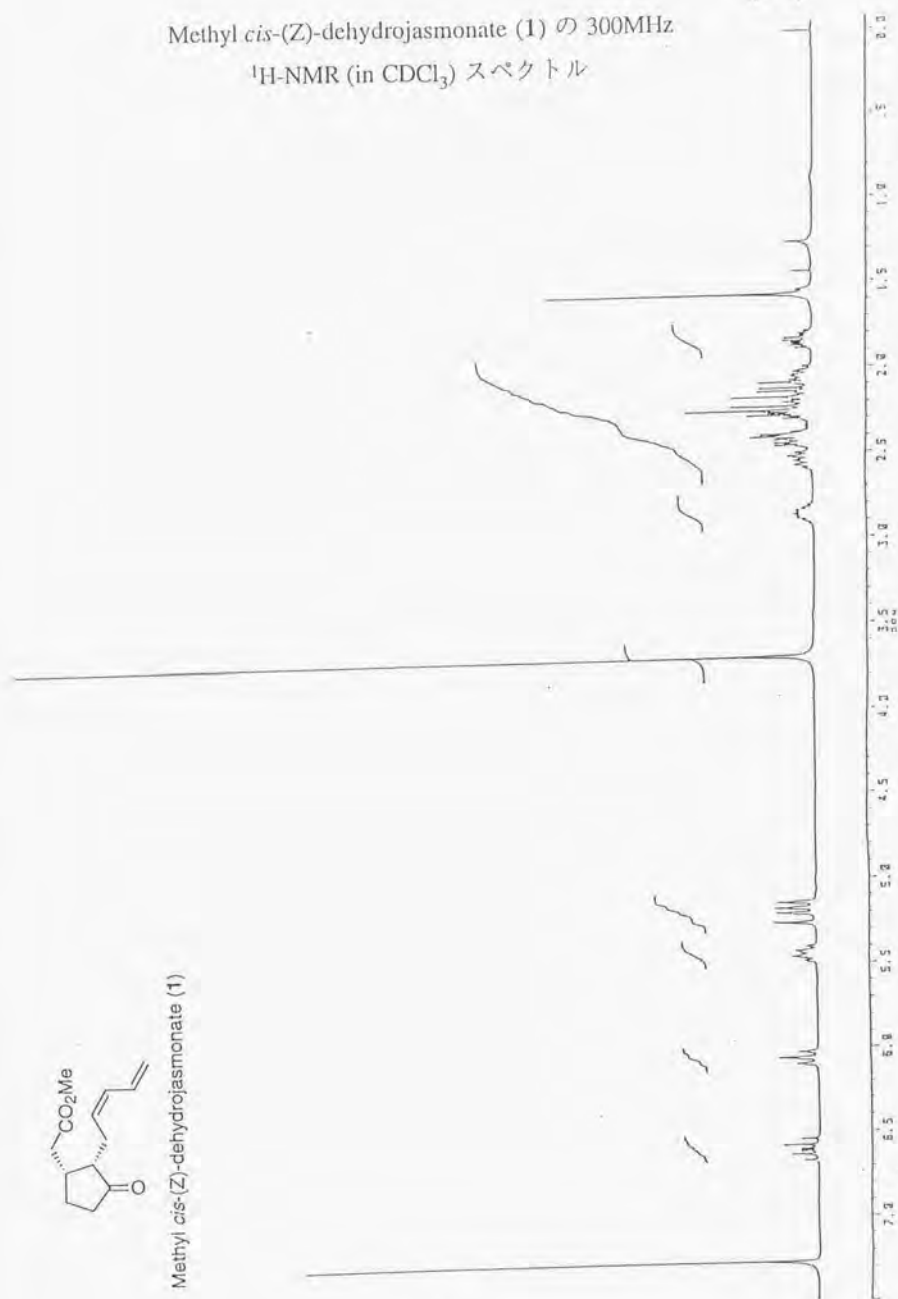
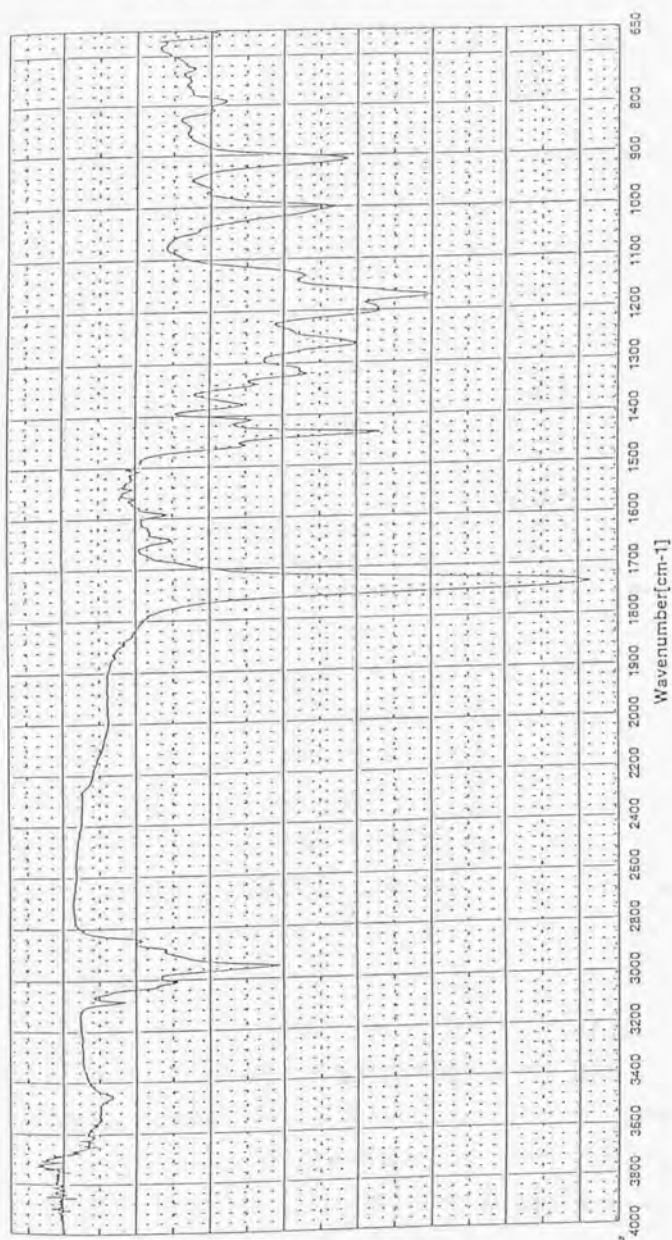


Fig. 1-17 馬鈴薯の塊茎誘導活性試験

無添加区だと塊茎は形成されないが、ジャスモン酸添加区では 10^{-6} Mの濃度より活性が発現し、 10^{-5} Mの濃度では、天然体[(1R,2S)体]が、ジャスモン酸と同等の0.6の活性値を示した。非天然体に比べて二倍位の誘導活性があることがわかった。以前の試験結果¹⁸と同様に、ジャスモン酸の持つ立体化学が活性に影響し、(1R,2S)の立体配置が活性に関わっているものと思われる。

Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate (1) の 300MHz ^1H -NMR (in CDCl_3) スペクトルMethyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate (1)

Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate (1) の IR スペクトル

第二章 Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate および Methyl β -D-glucopyranosyltuberonic acid の合成

1. 序論

1989年、北海道大学農学部 of 幸田、吉原等のグループは、馬鈴薯 (*Solanum tuberosum* L.) の葉から塊茎形成誘導活性物質として Tuberonic acid (32) および、 β -D-Glucopyranosyltuberonic acid (33) を単離し、その構造決定を行った¹⁴。

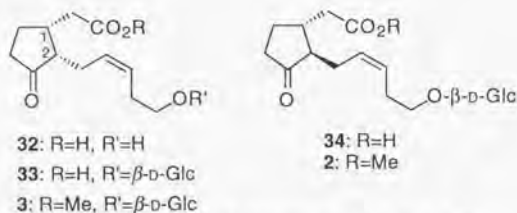


Fig. 2-1 光学活性なツベロン酸グリコシド類

その絶対立体配置は決定されていないが、吉原等の示した仮説[ツベロン酸グリコシド(33)の代謝経路は、エビジャスモン酸メチル(16)のペンテニル基の末端メチル基がアルコールへと酸化され、ツベロン酸(32)が生成し、それに糖が結合することによりツベロン酸グリコシド(33)が生合成されると考えられている。天然体エビジャスモン酸メチル(16)の絶対立体配置は、(1*R*,2*S*)-体であり、その立体がツベロン酸グリコシド(33)にも反映されていると考えられる。]により、その絶対立体配置は(1*R*,2*S*)-体であると考えられている。

また、1993年に幸田等のグループはキクイモ (*Helianthus tuberosus* L.) の葉から、同様の塊茎形成誘導物質である β -D-Glucopyranosyltuberonic acid (33) のメチルエステル体である、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate (2) を単離した¹⁵。1996年、藤田等のグループも青じそ (*Perilla frutescens*) の葉より β -D-Glucopyranosyloxyjasmonic acid

(34) を単離して、メチルエステル化することにより Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)に誘導して幸田等の構造を絶対立体配置を含めて図のように決定した³⁰。

Tuberonic acid(32)および、 β -D-Glucopyranosyltuberonic acid(33)は、シクロペンタノン環に対して2つのシスの側鎖を持っており、酸性、塩基性条件により容易にトランス体へと異性化すると考えられる。分子内にカルボン酸を有する(32)および(33)は、自己の酸性によりトランス体へと異性化することが単離段階において確認されている。

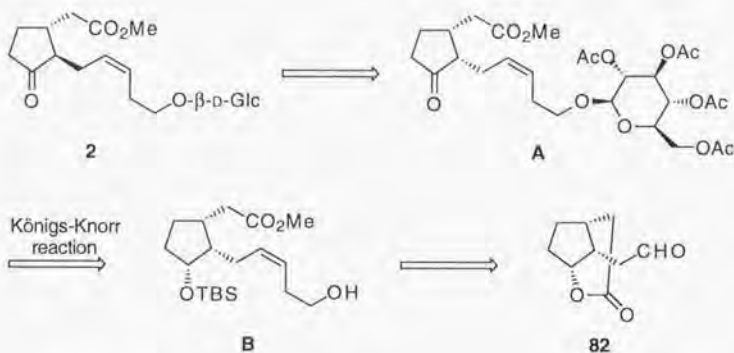
そこで、自己の酸性を抑制した形であるツベロン酸グリコシドのメチルエステルの2つのジアステレオマーである、トランス型のMethyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonte(2)および、シス型のMethyl β -D-glucopyranosyltuber onate(3)の双方を作り分ける合成経路を確立すること、天然物(2)の絶対立体配置の確認、また両ジアステレオマーを生理活性試験に供することを目的として両ジアステレオマー[(2)および(3)]の合成を開始した。

2. 本論

2-1 Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)の合成

2-1-1 合成計画

Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)の合成は、以下のような合成計画を考えた。シクロペンタノン環の2つの側鎖は、安定なトランス体であるために生成物の異性化を心配せずに合成できる。目的物は、Aのようなテトラアセチルケトンを経由して、アセチル基の脱保護を行うことで導けると考えた。ケトン(A)は、アルコール(B)と臭化テトラアセチル α -D-グルコピラノシルとのKönigs-Knorr反応により、選択的に β -グリコシドを合成し、ラクTONの開環、メチルエステル化、酸化により導けると考えた。アルコール(B)は、Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(1)の合成中間体である、アルデヒド(82)より、Wittig反応、ラクTONの開環、保護基の脱着を経ることでより合成できると考えた。

Fig.2-2 逆合成解析 (Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonateの合成)

2-1-2 実際の合成

2-1-2-1 アルコール(112)の合成

Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(1)の合成と同様の方法により、ジチアン(72)を出発原料として用いた。Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonate(1)の合成においては、ジチアンの加水分解を2価の水銀により行っていたが、収率、実験上問題があるため別法で加水分解を行うこととした。ジチアン(72)をアセトニトリルーリン酸緩衝液(pH7)混合溶媒中、ヨウ化メチルを用いて40°Cに加熱することでジチアン(72)の加水分解を行いアルデヒド(82)を得た。側鎖の水酸基の導入は、アルコール部分をテトラヒドロピラニル基によって保護されている Wittig 試薬($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$)³¹を用いて行った。最初、*n*-ブチルリチウムにより無塩ホスホランを調製し、1,2-ジメトキシエタン溶媒中、Wittig反応を行ないオレフィン(109)をジチアン(72)より57%の収率で得た。*E/Z*の選択性については、後の段階において300MHz ¹H-NMRを測定し、*E/Z*=1/3位のZ選択性であった。Z選択性が低かったため条件検討を行った。テトラヒドロフラン中、塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジド、カチオン捕捉剤として18-クラウン-6を用いてホスホランを調製し、アルデヒド(82)と反応させることで、ジチアン(72)より65%の収率でオレフィン(109)を得た。*E/Z*の選択性については、後の時点において300MHz ¹H-NMRを測定することにより99%以上の選択性でZ体を得たことを確認した。[また、オレフィン(109)のTHP保護基の脱保護(酢酸一水)、メタンスルホン化、塩基(DBU)によるスルホネートの脱離によりジエン(107)とし、Methyl *cis*-(Z)-dehydrojasmonateの合成中間体(107)と、一致したことによりZ選択的にオレフィンを導入できたことを確認した。]

ラクトン部分をアルカリ加水分解(水酸化カリウム水溶液-メタノール)により開環し、生じたカルボン酸をジアゾメタン処理することでヒドロキシエステル(110)を99%の収率で得た。2級のアルコール部分を塩化*n*-ブチルジメチルシリルにより保護基をかけシリルエーテル

(111)とした(99%)。2つの保護基(テトラヒドロピラニル基、シリル基)の内、選択的にテトラヒドロピラニル基を脱保護する検討を行った。普通の酸性条件(酢酸-水)で行うと、テトラヒドロピラニル基の脱保護と同時にシリル保護基の脱保護も起こってしまうために別法の検討を行った。ルイス酸として塩化ジメチルアルミニウムを用いると選択的にテトラヒドロピラニル基のみの脱保護が進行し、望むアルコール(112)を78%の収率で得ることができた³²。この段階で、300MHz ¹H-NMRを測定することによりビニルプロトン間の結合定数が10.7Hzであることより、オレフィンのZ選択性を確認した。

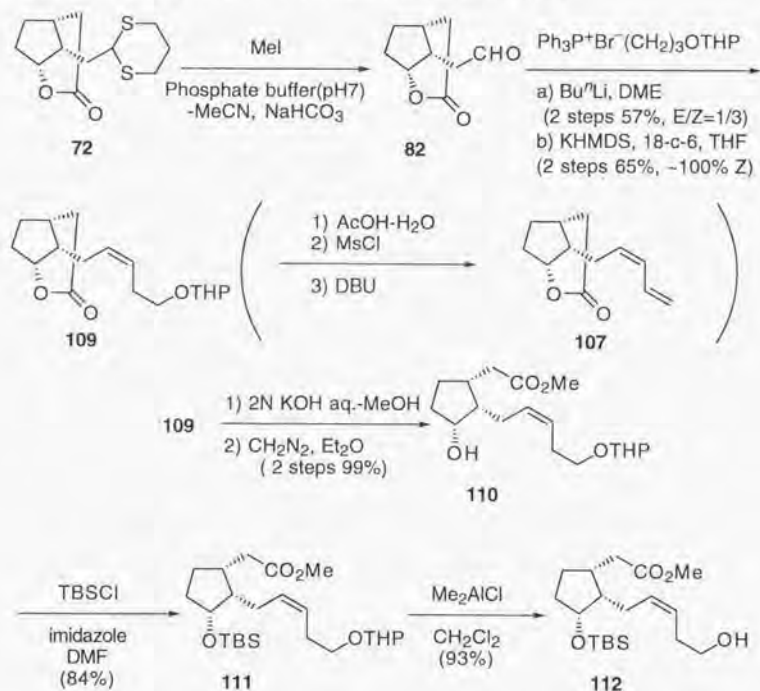


Fig.2-3 アルコール(112)の合成

2-1-2-2 Königs-Knorr反応

望むアルコール(112)が得られたので、Königs-Knorr 反応を行った³³。アルコール(112)と臭化テトラアセチル α -D-グルコピラノシル(113)とを、活性化剤としてシアン化水銀を用いて、ニトロベンゼン中で反応を行ない、目的とするグリコシド(114)を72%の収率で得た。糖のアノマー位の立体配置は、300MHz $^1\text{H-NMR}$ を測定し、アノマー位プロトンと糖の2位のプロトンとのカップリング定数が7.8 Hzであることから β 体であることを確認した。 β 選択的にグリコシル化が進行するのは、中間体として **trans**.-1 のように、2位のアセチル基による隣接基関与により、安定な環状アシロキソニウムイオンが生じ、 α 面がブロックされアルコールの付加が選択的に β 面より付加が進行するからである。

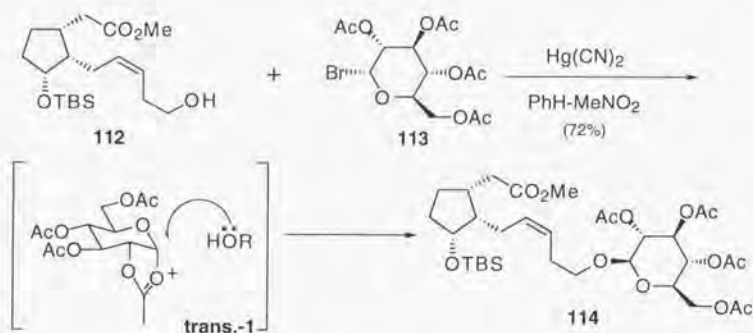


Fig.2-4 Königs-Knorr反応

2-1-2-3 Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)の合成

グリコシド結合を形成することができたので Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)の合成に着手した。2級水酸基にかかっているシリル保護基を46%フッ化水素酸により除去して、ヒドロキシエステル(115)とした(86%)。生じた2級水酸基をデヒドロジャスモン酸メチルの合成と同様にケトンの α 位のプロトンの異性化を防ぐために Dess-Martin 試薬で酸化してケトン(116)を得た(94%)。最後に、ケトン

の α 位の異性化を伴いつつ、糖の四つのアセチル基を脱保護し（ナトリウムメトキシド-メタノール）、定量的に目的とする、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(**2**)の合成を行うことができた。中間体であるジチアン(**72**)より10段階22%の収率であった。**2**の $^1\text{H-NMR}$ 、IRは、文献値¹⁶とよく一致した(p.52,53に示す)。 $[\alpha]_D^{18} -51.2$ (c 0.34, EtOH)は、文献値¹⁶の $[\alpha]_D^{18} -52.5$ (c 0.08, EtOH)と一致した。これらの結果より、幸田や藤田が決定した**2**の天然体の絶対立体配置(1*R*,2*R*)が正しいことを再確認することができた。

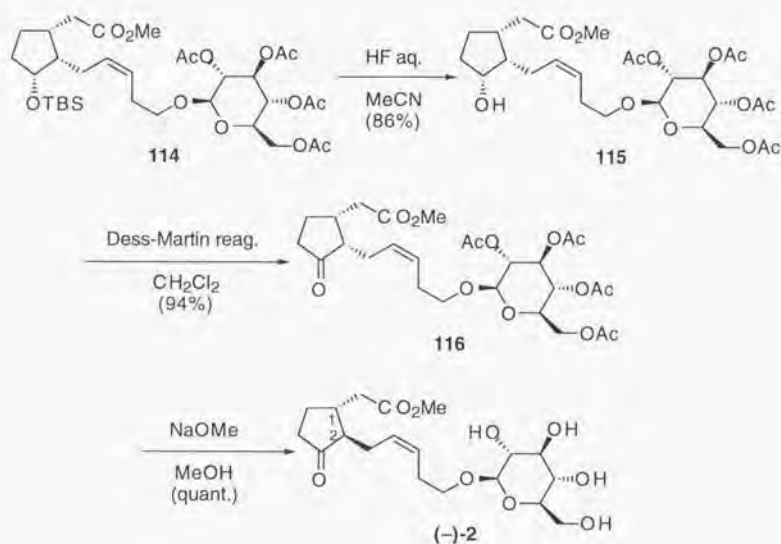
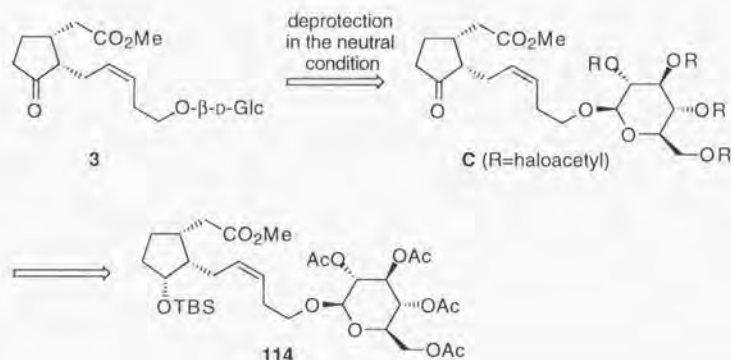


Fig.2-5 Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(**2**)の合成

2-2 Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)の合成

2-2-1 合成計画

Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)の合成については以下のような合成計画を考えた。目的物は、シクロペンタノン環にシスの2つの側鎖をもち、ケトン α 位のプロトンは、弱酸性、弱塩基性でさえ容易に安定なトランス体へと異性化しやすいと考えられる。最終段階において保護基の付いた糖をふくむケトン(C)から、温和な条件で α 位の異性化をおさえつつ、脱保護を行うことのできる保護基の探索が必要である。ケトン(C)は、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(2)合成の中間体(114)から、保護基の掛け替え、2級水酸基の脱保護、酸化により得られると考えた。合成の問題点は、糖の保護基の選択であり、ケトン(C)から温和な条件で脱保護できる保護基であると共に、(114)から保護基を掛け替えた後、脱TBS、酸化という条件には脱保護されずに耐える保護基でなくてはならない。保護基の候補として、アセチル基あるいは、アセチル基より脱保護のし易いハロアセチル基を用いて検討することとした。

Fig.2-6 逆合成解析 (Methyl β -D-glucopyranosyltuberonateの合成)

2-2-2 実際の合成

2-2-2-1 アセチル基の脱保護の検討

まずMethyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(**2**)の合成中間体である、ケトン(**116**)のテトラアセチル体の温和な条件によるアセチル基の脱保護の検討を行った。ケトン(**2**)のアセチル基の脱保護をケトンの α 位の異性化を起こさせることなく行えば、目的物を得ることができる。

メタノール中、塩基として触媒量の炭酸水素ナトリウム、あるいは青酸カリウムで脱保護の検討を行ったが、アセチル基の脱保護とともに α 位の異性化も起こってしまい目的物ではなく、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(**2**)しか得ることはできなかった。

また、酵素(リパーゼ)による脱保護の検討も行った。糖におけるリパーゼが用いられている一般的な例は、位置選択的なアセチル化、または脱アセチル化である³⁴。全保護基の脱保護を行っているという例はない。数種のリパーゼを混ぜることで全保護基の脱保護を行おうとしたが、部分的に脱保護されたものしか得ることができなかったの
でこれ以上の検討は行わなかった。

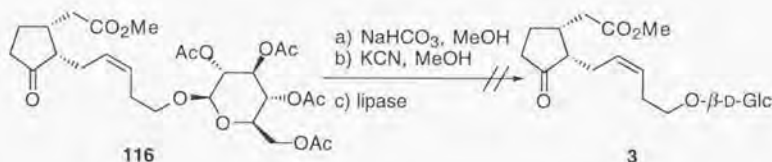


Fig.2-7 テトラアセチル体の脱保護の検討

2-2-2-2 ハロアセチル基の導入の検討

ハロアセチル(モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル)基は、置換ハロゲンの電子的効果によりカルボニル炭素の電子密度が下がるためにアセチル基より脱保護しやすい保護基である。そこで、糖のアセチル基をこれらのハロアセチル基に掛け替えて、アセチル基を落とした条件よりもさらに温和な条件により、脱保

護の検討を行うこととした。ただし、脱保護しやすいということは、保護基の掛け替えを行った後に行う、脱シリル化（フッ化水素酸水溶液）、Dess-Martin酸化の条件においても脱保護されてしまう可能性があるもので、この条件に耐えうる保護基でなくてはならない。

まず、テトラアセチル体(114)のアセチル保護基をメタノール中、ナトリウムメトキシドで加メタノール分解をしてテトラオール(117)として、そのテトラオール(117)をジメチルホルムアミド中、炭酸水素ナトリウム存在下、ハロ酢酸無水物[無水モノクロロ酢酸(MCAA)、無水ジクロロ酢酸(DCAA)、無水トリフルオロ酢酸(TFAA)]と反応させることで対応するテトラハロアセチル体を下記のように得た。

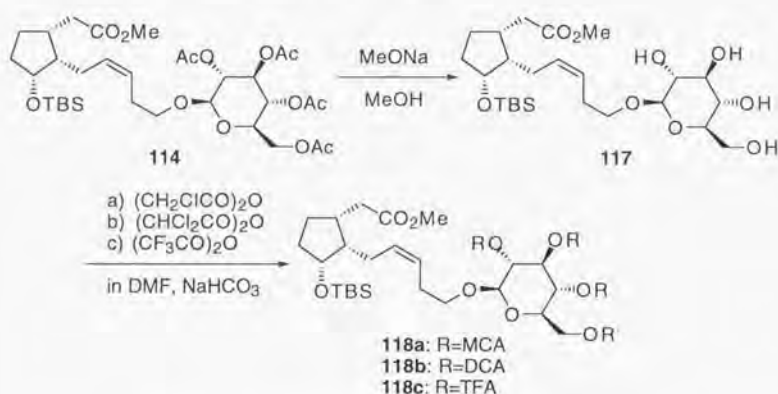


Fig.2-8 テトラキスハロアセチルグリコシドの合成

2-2-2-3 ハロアセチル基の脱保護の検討および、Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)の合成

得られたハロアセチル体をMethyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)の前駆体であるケトン(119)へ導くために、脱シリル化、Dess-Martin酸化を行うこととした。モノクロロアセチル(118a)、ジクロロアセチル(118b)保護の場合、脱シリル化、Dess-Martin酸化を行うことで目的とするケトン(119)を得ることができた。また、酸化条件においてケトン

の α 位の異性化は生じなかった。トリフルオロアセチル(118c)基の場合
 合脱シリル化(46%フッ化水素酸水溶液)、Dess-Martin酸化の条件に
 は耐えうることができずに部分的に脱保護されてしまった物の混合物
 を得てしまった。(119bは114より4段階27%)

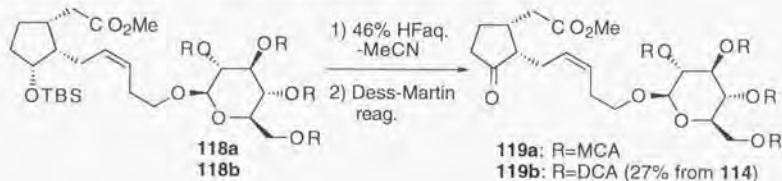


Fig.2-9 テトラキスハロアセチルグリコシドケトンの合成

以上の結果より、最後の脱保護の検討をモノクロアセチル(119a)、ジクロアセチル(119b)保護体を用いて行うこととした。二つの化合物のメタノール中、炭酸水素ナトリウムによる温和な条件による脱保護の検討を行っている最中、ジクロアセチル保護体(119b)は、無触媒でメタノール中脱保護が進行することを発見した。(モノクロアセチル保護体(119a)の場合、無触媒での脱保護は起こらなかった。)すなわち、テトラキスジクロアセチル体(119b)をメタノール中、室温で一晩撹拌することにより、全てのジクロアセチル基の脱保護が進行し、またケトンの α 位の異性化も起こることなく目的とする Methyl β -D-glucopyranosyltuberone(3)を(119b)より86%の収率で得ることができた。

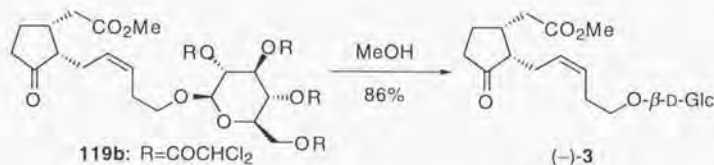
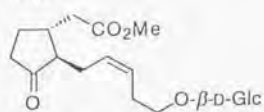


Fig.2-10 Methyl β -D-glucopyranosyltuberone(3)の合成

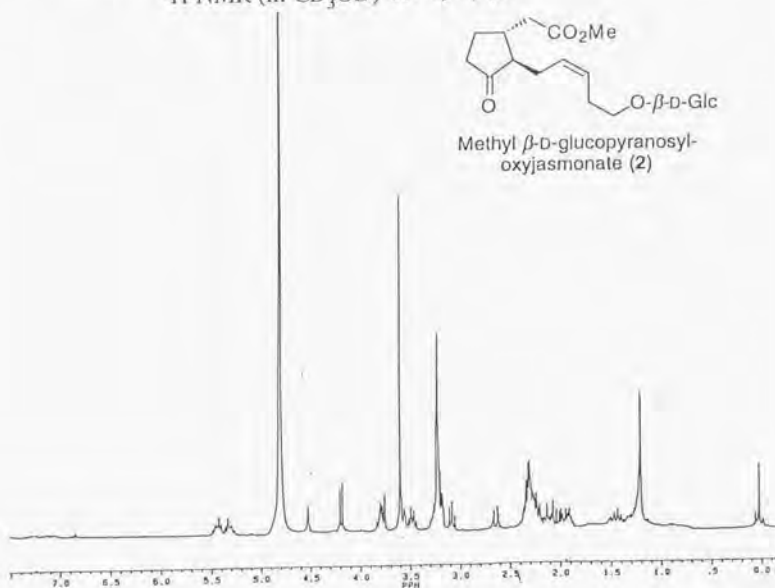
中間体のジチアン(72)より12段階8%の収率であった。3の¹H-NMRおよび、IRはp.52,53に示す。3の¹H-NMRは、(3)の遊離酸の形であるβ-D-glucopyranosyltuberonic acid(33)の¹H-NMRの文献値¹⁴と、メチルエステル部位以外はほぼ一致した。 $[\alpha]_D^{18} -3.22$ (c 0.27, MeOH)。

以上述べたように保護基の反応性の差異を利用することにより、ツペロン酸グリコシドの2つのジアステレオマー[シス体(3)とトランス体(2)]を作り分ける合成経路を確立することができた。両者の馬鈴薯の塊茎形成誘導活性試験へのサンプル供与を予定中である。

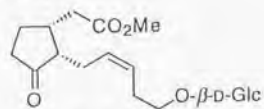
Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate (2) の 300MHz
 $^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) スペクトル



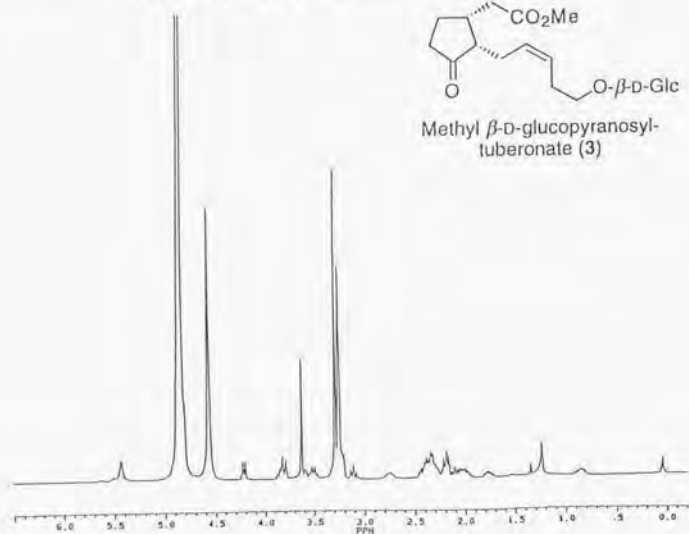
Methyl β -D-glucopyranosyl-
oxyjasmonate (2)

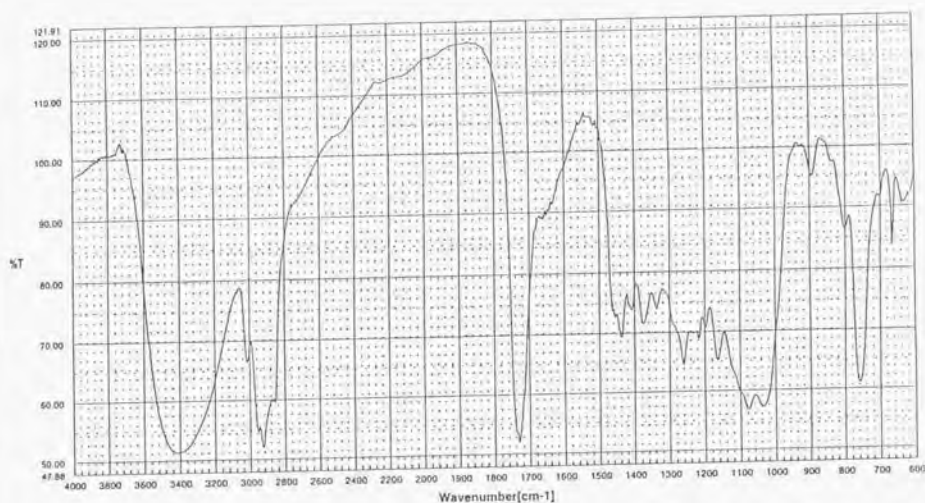
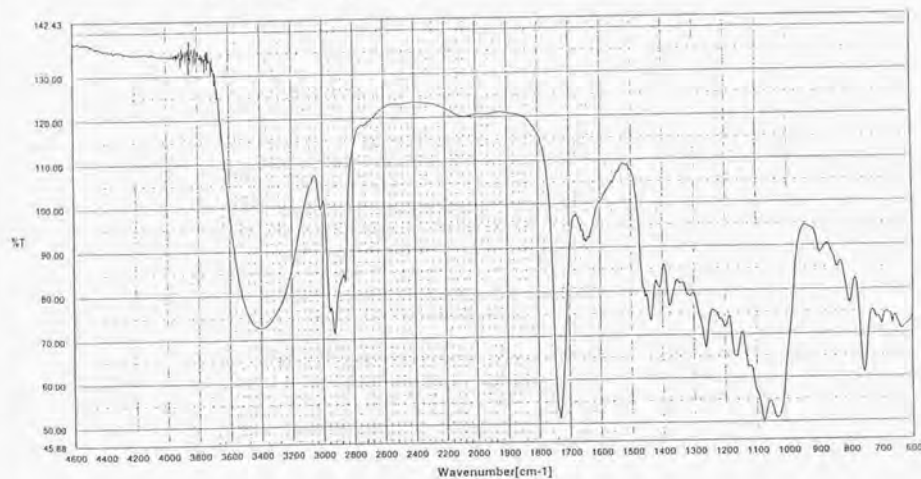


Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate (3) の 300MHz
 $^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) スペクトル



Methyl β -D-glucopyranosyl-
tuberonate (3)



Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate (2) の IR スペクトルMethyl β -D-glucopyranosyltuberonate (3) の IR スペクトル

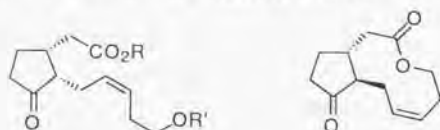
第三章 Methyl tuberonateおよびJasmine ketolactoneの両鏡像体の改良合成

1. 序論

Methyl tuberonate(4)は、北海道大学農学部幸田、吉原等のグループにより馬鈴薯(*Solanum tuberosum* L.)の葉から塊茎形成誘導活性物質として第二章で述べたように β -D-Glucopyranosyltuberonic acid(33)と共に単離されたTuberonic acid(32)のメチルエステル体である¹⁵。

Tuberonic acid(32)および、 β -D-Glucopyranosyltuberonic acid(33)は、自己の酸性により容易に安定なトランス体へと異性化しやすい。実際に、単離段階においても異性化が観察されている。序章で述べたようにTuberonic acid(32)は、エビジャスモン酸が酸化されて生合成され、さらに β -D-Glucopyranosyltuberonic acid(33)に変化することで生体内を移動し活性発現に関わっていると考えられている。

Jasmine ketolactone(5)は、*Jasminum grandiflorum* L. の精油成分として1942年に単離され⁵、1964年において構造が確認された⁶。その活性については報告はなされていない化合物である。



33: R=H, R'= β -D-Glc
32: R=H, R'=H
4: R=Me, R'=H

5

Fig.3-1 tuberonic acidとjasmione ketolactone

Methyl tuberonate(4)および、Jasmine ketolactone(5)は、本研究室の西、北原によりすでに合成が行われているが^{24c}、ジアステレオ選択性、収率等で問題がある合成であった。そこで、(4)および(5)の改良合成経路を確立すること、(4)および(5)の生理活性試験への試料の供与を目的として合成研究を開始した。

西、北原は、Methyl tuberone(4)の合成を以下のように行った。第二章の合成中間体であるオレフィン(109)より保護基の掛け替えをへてアルコール(120)とした。ラクTONの開環、エステル化後、酸化剤として、二クロム酸ピリジニウムをもちいてケトン(121)へと酸化した。最後に、エトキシエチル保護基を、75%酢酸、60°C、5分という条件で脱保護しMethyl tuberone(4)の合成を達成した。脱保護の段階で若干のケTONの α 位の異性化が起こるために保護基の検討を行い α 位の異性化を防ぐ改良合成が必要であった。

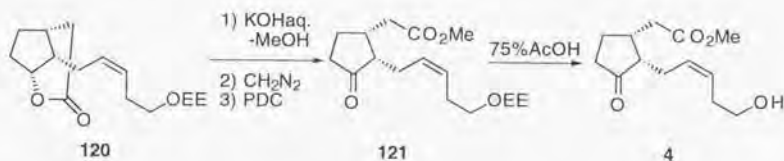


Fig.3-2 西、北原によるMethyl tuberone(4)の合成

また、Jasmine ketolactone(5)の合成においては、アルコール(122)のマクロラクTON化を、Gerlachの方法により48%の収率で行い^{24a}、シリル基の脱保護で生じるアルコールの二クロム酸ピリジニウム酸化で*epi*-Jasmine ketolactone(123)の合成を行っている。これをDBUで異性化させることにより目的物のJasmine ketolactone(5)を合成した。そこで著者は、マクロラクTON化の収率上昇、および*epi*-Jasmine ketolactoneのジアステレオ純度を向上させるために改良ルートの開発を行うこととした。

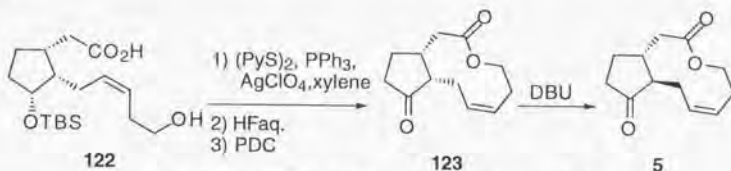


Fig.3-3 西、北原によるJasmine ketolactoneの合成

2. 本論

2-1 合成計画 (Methyl tuberonate および Jasmine ketolactone)

Methyl tuberonate(4)の合成上の問題点は、ケトン(A)からMethyl tuberonate(4)の変換におけるアルコールの保護基の選択と脱保護の条件である。西等の合成においてエトキシエチル基を用いていたが、それよりも更に温和な条件で落とせる保護基の検討が必要である。第二章で述べたMethyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)の合成の場合と同様に、ハロアセチル基を用いての検討を行うこととした。即ち、Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)合成の中間体であるアルコール(112)の一級水酸基をハロアセチル基で保護し、TBS保護基の脱保護、酸化によりケトン(A)を得て、ハロアセチル基の脱保護の検討を行うこととした。



Fig.3-4 Methyl tuberonateの逆合成解析

また、Jasmine ketolactone(5)の合成計画は西等の合成を基盤として、収率向上を目的とし、マクロラクトン化は最近良く用いられる山口法³⁵を用い、ジアステレオ純度の向上を目的としてケトンへの酸化はDess-Martin試薬を用いて行うこととした。

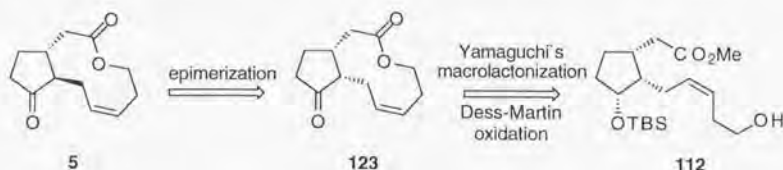


Fig.3-5 Jasmine ketolactoneの逆合成解析

2-2 Methyl tuberone(4)の両鏡像体の改良合成

2-2-1 アルコールの保護基の検討 (ジクロロアセチル基として)

合成計画で記したように、ケトンへの酸化後にケトンの α 位の異性化を起こさせずに脱保護の行えるアルコールの保護基の検討がまず必要である。第二章で記した、Methyl β -D-glucopyranosyltuberone(3)の合成において、温和な脱保護に成功したジクロロアセチル基を用いてのアルコールの保護の検討から行った。Methyl β -D-glucopyranosyltuberone(3)の合成中間体である、アルコール(112)に対してジメチルホルムアミド中、炭酸水素ナトリウム存在下、無水ジクロロ酢酸によりジクロロアセチル基をかけて、シリル保護基を46%フッ化水素酸により脱保護し、生じた二級水酸基をDess-Martin試薬によりケトン(124)へと酸化した。この酸化の条件においてはケトンの α 位の異性化は起こらなかった。Methyl β -D-glucopyranosyltuberone(3)の合成と同様に、メタノール中で無触媒で攪拌という温和な条件による脱保護を検討したが、脱保護は全く進行せず原料回収のみで目的物のMethyl tuberone(4)は得られなかった。

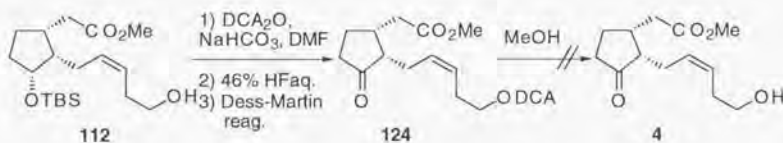


Fig.3-6 ジクロロアセチル基を用いての合成検討

2-2-2 アルコールの保護基の検討 (トリフルオロアセチル基として) と Methyl tuberone(4)の合成

ジクロロアセチル基では、全く脱保護が進行しなかったもので、ジクロロアセチル基よりさらに容易に脱保護できるトリフルオロアセチル基による検討を行うこととした。先と同様に、アルコール(112)に対してジメチルホルムアミド中、炭酸水素ナトリウム存在下、無水トリフルオロ酢酸によりトリフルオロアセチル化を行って、シリル保護基を

46%フッ化水素酸により脱保護し、Dess-Martin試薬によりケトン(125)へと酸化した[アルコール(112)より3段階49%]。この酸化においても、ケトンの α 位の異性化は起こらなかった。このケトン(125)をメタノール中で無触媒で一晩搅拌という温和な条件で脱保護を行ったところ、きれいに脱保護が進行し、88%の収率でケトンの α 位の異性化を全く起こすことなく目的物であるMethyl tuberonate(4)を高エナンチオ選択的かつ、ジアステレオ純度よく得ることができた。共通中間体の(-)-ジチオアセタール(72)より10段階21%の収率で得た。 $[\alpha]_D^{18} +33.9$ (c 0.34, MeOH)。4の $^1\text{H-NMR}$ および、IRはp.61,62に示す。4の $^1\text{H-NMR}$ は、4の遊離酸であるtuberonic acid(32)の $^1\text{H-NMR}$ の文献値¹⁴とメチルエステル部位以外はほぼ一致した。

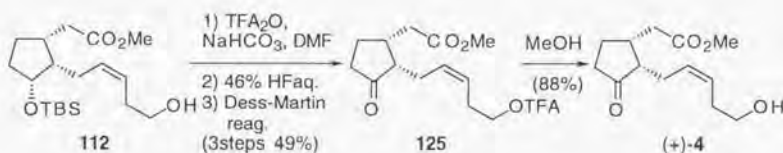


Fig. 3-7 Methyl tuberonate(4)の合成

同様にして、共通中間体の(+)-チオアセタール[(+)-72]より10段階31%の収率で鏡像体である(-)-methyl tuberonate[(-)-4]を得ることができた。 $[\alpha]_D^{18} -33.6$ (c 0.35, MeOH)。

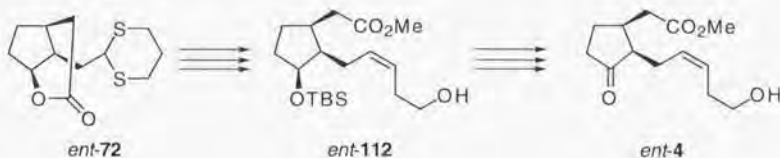


Fig. 3-8 ent-Methyl tuberonate(4)の合成

2-3 Jasmine ketolactone(5)および、*epi*-Jasmine ketolactone(123)の両鏡像体の改良合成

マクロラクトン化の前駆体であるヒドロキシカルボン酸(122)を、第二章のMethyl β -D-glucopyranosyltuberone(3)の合成中間体であるアルコール(112)のアルカリ加水分解により得た。マクロラクトン化は山口法を用いて行った。ヒドロキシカルボン酸と塩化2,4,6-トリクロロベンゾイルをテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンを用いて混合酸無水物に変換し、高希釈条件下トルエン中、ジメチルアミノピリジン(126)を塩基として還流下反応させることでアルコール(112)より2段階72%の収率で十員環ラクトン(126)を得ることができた。つづいて、シリル保護基を46%フッ化水素酸により90%の収率で脱保護を行い、アルコール(127)とした後に、Dess-Martin試薬を用いてケトンへ酸化したところ、ケトンの α 位の異性化をおこすことなく、*epi*-Jasmine ketolactone(123)を得ることができた(88%)。このケトン(123)を、テトラヒドロフラン中塩基としてDBUを用いることで、ケトンの α 位のプロトンの異性化を起こさせて目的物である天然体の(-)-Jasmine ketolactone(5)を得ることができた(90%)。

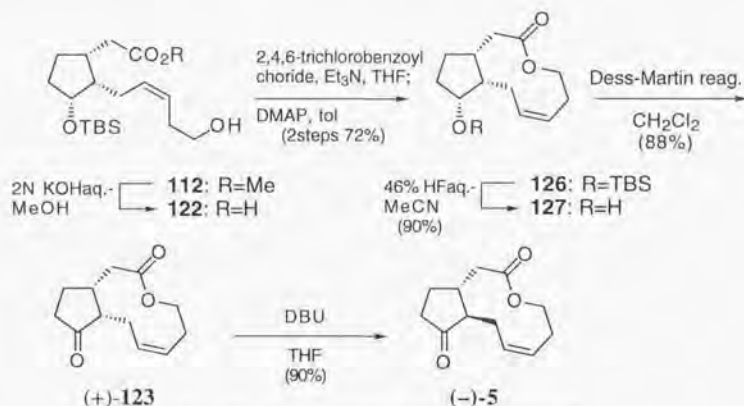


Fig. 3-9 Jasmine ketolactoneの天然体の合成

中間体のアルコール(**112**)より5段階51%の収率であった。マクロラクトン化の収率が上昇したために全体として高収率で得ることができた。 $[\alpha]_D^{18} -237$ (c 0.80, MeOH)。文献値⁵は、 $[\alpha]_D^{20} -260$ (c 3.05, MeOH)ではほぼ一致した。**5**と**123**の $^1\text{H-NMR}$ および、IRはp.63,64に示す。合成品の $^1\text{H-NMR}$ は、天然体の $^1\text{H-NMR}$ とはほぼ一致した。

鏡像体も同様に、アルコール(**112**)の鏡像体を出発原料として5段階46%の収率で非天然体である(+)-Jasmine ketolactoneを合成することができた。 $[\alpha]_D^{18} +240$ (c 1.01, MeOH)。

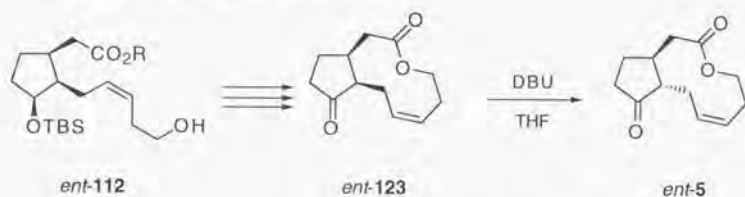
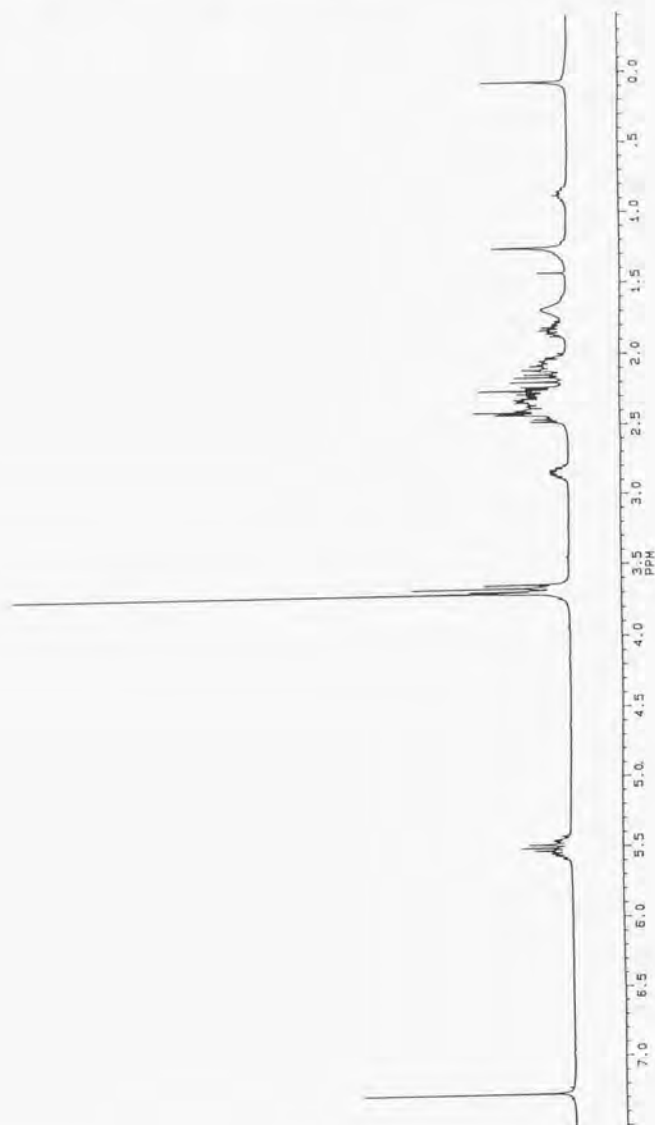
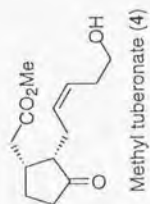


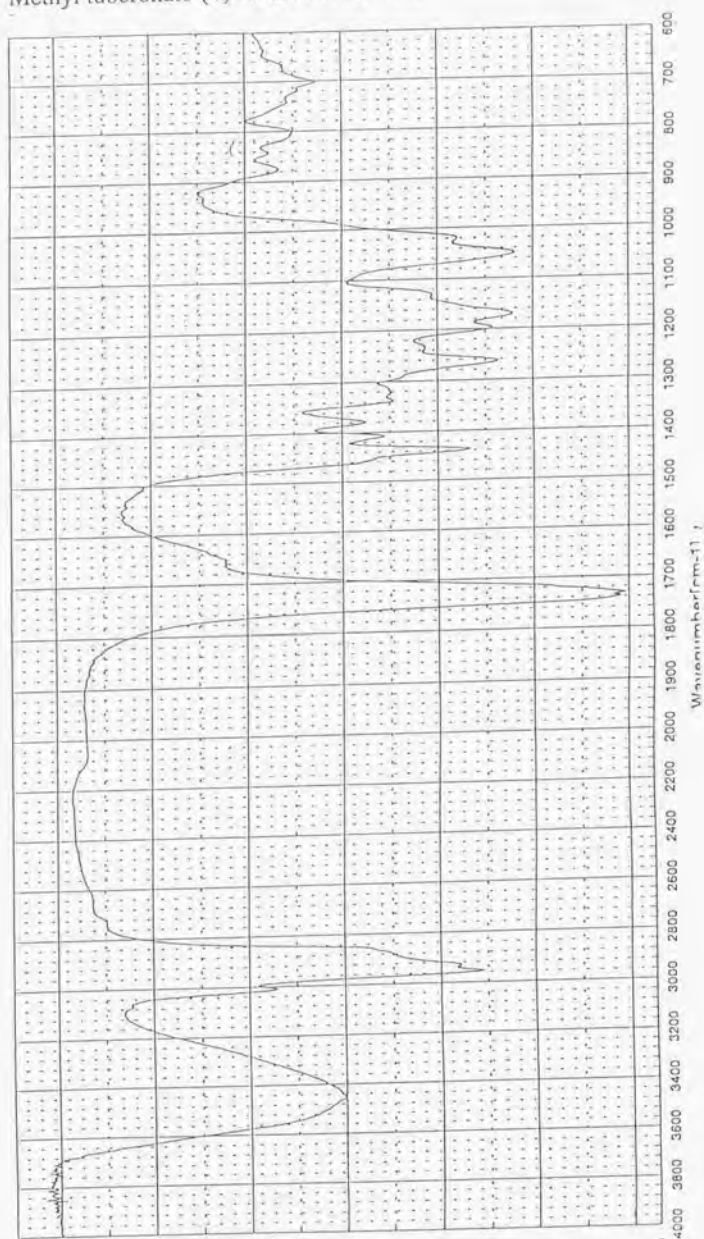
Fig. 3-10 Jasmine ketolactoneの非天然体の合成

以上、Methyl tuberonate(**4**)および、Jasmine ketolactone(**5**)の両鏡像体の改良合成を行うことができた。Methyl tuberonate(**4**)の合成においては、アルコールの保護基にトリフルオロアセチル基を用いる事により、最終物のトランス体への異性化を抑えて**4**の合成を行うことができた。また、Jasmine ketolactone(**5**)の合成においては、マクロラクトン化に山口法を用いることで大幅な収率向上で合成することができた。現在、合成した**4**及び**5**の生理活性試験へのサンプル供与を予定中である。

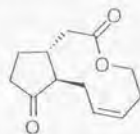
Methyl tuberonate (4) の 300MHz ^1H -NMR (in CDCl_3) スペクトル



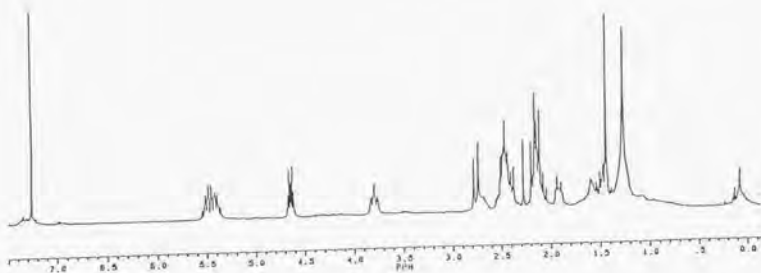
Methyl tuberonate (4) の IR スペクトル



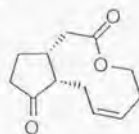
Jasmine ketolactone (5) の 300MHz ^1H -NMR (in CDCl_3) スペクトル



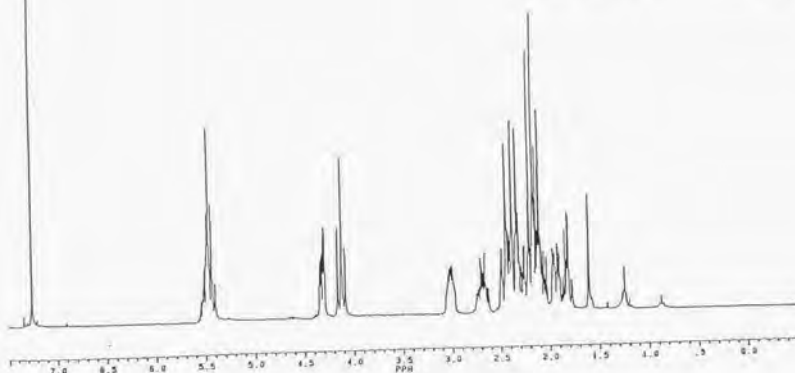
Jasmine ketolactone (5)



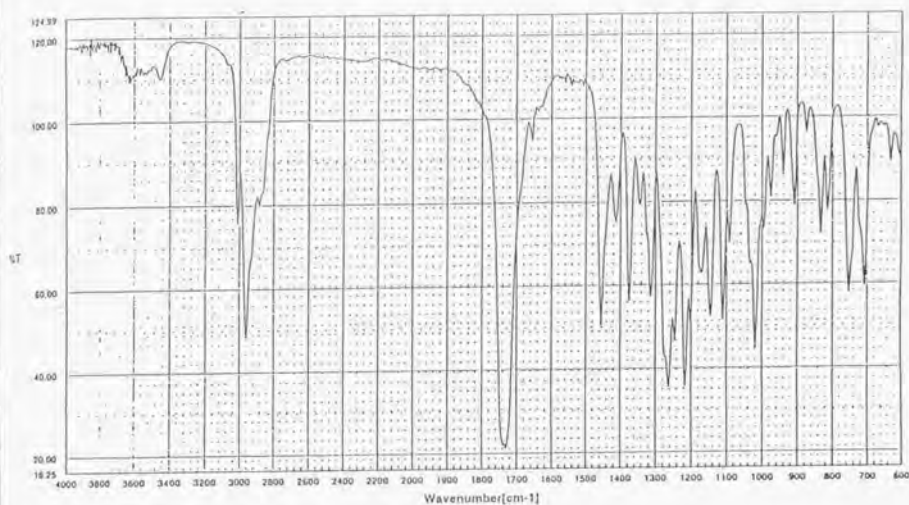
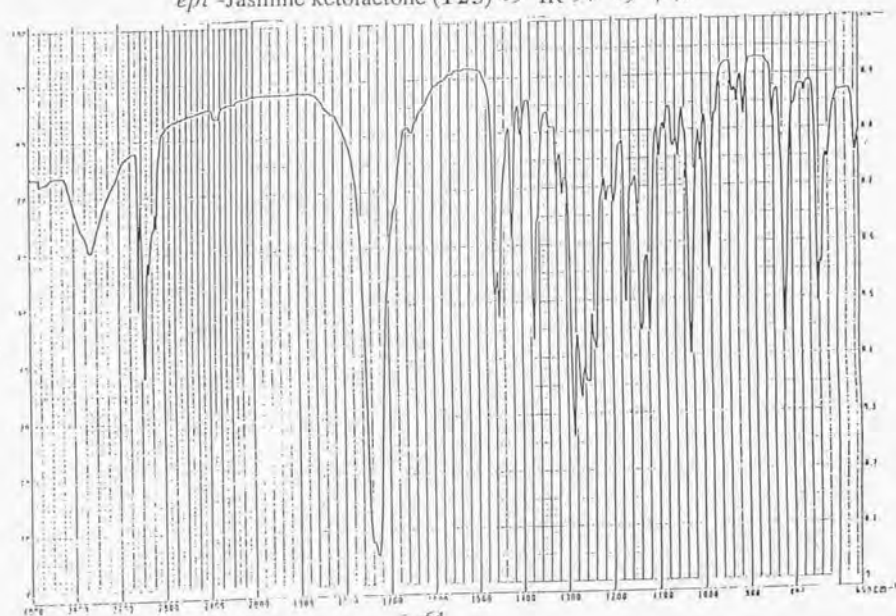
epi-Jasmine ketolactone (123) の 300MHz
 ^1H -NMR (in CDCl_3) スペクトル



epi-Jasmine ketolactone (123)



Jasmine ketolactone (5) の IR スペクトル

*epi*-Jasmine ketolactone (123) の IR スペクトル

第四章 Bacillariolide I, II, IIIの合成研究

1. 序論

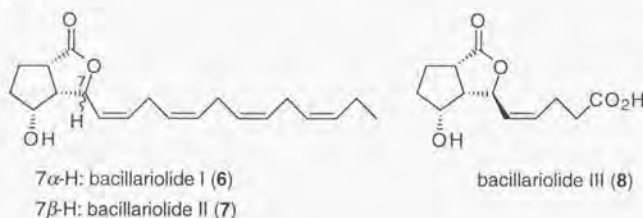


Fig. 4-1 Bacillariolide I, II, III

Bacillariolide I, II は、ロードアイランド大学の清水らのグループにより、カナダPrince Edward島近海で採集した珪藻 (*Pseudo-nitzschia multiseries*) より単離されたシクロペンタノール環に二つの側鎖を持つ海産エイコサノイドである^{36,37}。また、Bacillariolide IIIも同グループによりアメリカNarragansett湾で採集した同珪藻の培養液より単離されたエイコサノイド由来のカルボン酸である³⁸。その構造は、Bacillariolide Iに関しては誘導体をX線結晶構造解析を行うことにより絶対立体配置を含めて決定された。また Bacillariolide II および III は、I との¹H-NMRを比較することにより決定されたが、その絶対立体配置は Bacillariolide I と同じ生合成をたどり作られるという仮定により上記の構造であると推定されていた(Fig. 4-2)。

最近、東京薬科大学の山田らにより光学活性な Bacillariolide I, II, III の合成が達成され、それらの絶対立体配置も推定構造どおりということが確認された³⁹。山田らは、Shaplessの不斉エポキシ化を利用して作れるエポキシド(128)とアリルスルホンとの反応により一気にシクロペンタン環を構築し、数段階で導けるアルデヒド(130)と(131)に対するWittig反応によりBacillariolide I, II, IIIの合成を行った(Fig. 4-3)。

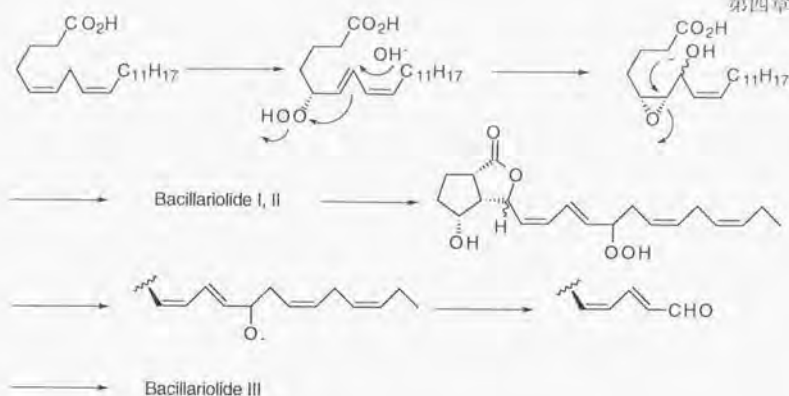


Fig.4-2 Bacillariolide I, II, IIIの生合成経路

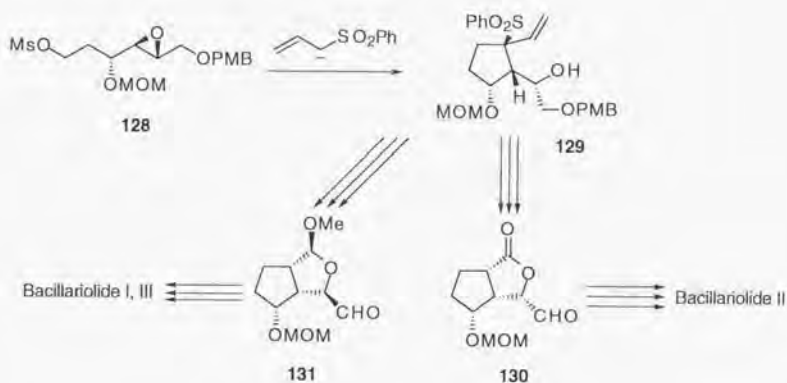


Fig. 4-3 山田らの合成経路

活性についての報告は、Bacillariolide I がホスホリパーゼA₂の阻害活性があることのみが報告されているだけで⁴⁰、それ以上の研究はなされていない。しかしながら、Bacillariolide II, III に関しても同様の活性が期待できること、またBacillariolideの構造がシクロペンタン環に二つの側鎖を持ち、一つにはカルボニル基、もう一つにはシスのオレフィンをもつというジャスモン酸との共通構造であることから

Bacillariolide類に関してもジャスモン酸の持つバレイショの塊茎形成誘導活性や、病傷害ストレス伝達などの活性が期待できることが示唆されている³⁸。そこで、3種のBacillariolide類の汎用的な合成ルートを開発し、種々の生理活性試験に試料を供するために合成研究を行った。

2. 本論

2-1 合成計画(1)

合成経路を考えるにあたり、オレフィン側鎖が β 側にむいている Bacillariolide I, III と、 α 側にむいている Bacillariolide II とを作り分けられるフレキシブルな経路を立てることが必要である。そこで、それぞれの目的物は、**A**あるいは**B**のようなアルデヒドに対して対応する Wittig 反応及び脱保護することで得られると考えた。**B**に関しては**A**を塩基で安定な β 側に異性化させることで得られると考えられるので、第一の合成ターゲットをアルデヒド(**A**)とした。第一、二、三章で述べたようにジャスモン酸類の合成経路を確立できたので、今回もこのルートを用いて合成することとした。ジャスモン酸類と bacillariolide 類の構造を比較すると、1) カルボニル基の付いた側鎖が炭素一つ少ない 2) シスのオレフィンのアリル位に水酸基が存在しているというのが大きな違いである。そこで、ジャスモン酸類合成と異なり以下のようにして目的物を得ることとした。アルデヒド(**A**)は、カルボン酸(**D**)の分子内環化反応によって得ることのできる**C**を経ることで、環化前駆体のカルボン酸(**D**)は、ジャスモン酸合成の中間体であるケトン(**84**)のケトン部位に一炭素増炭反応を行い酸化、アセタールの α 位に臭素をいれることで合成できると考えた。

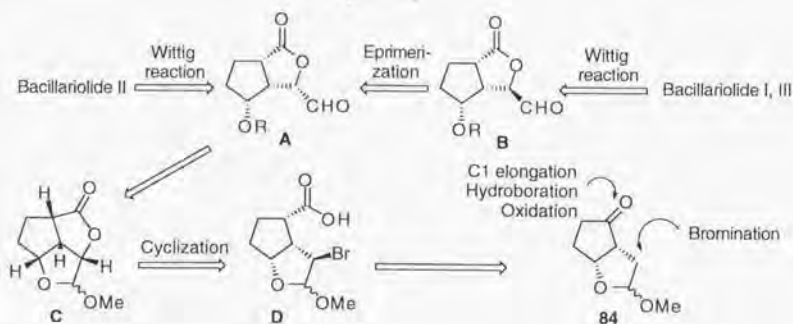


Fig.4-4 逆合成解析(1) (アセタールの臭素化経路の合成)

2-2 実際の合成(1)-アセタールの臭素化を経るルートの検討-

2-2-1 アセタール(135)の臭素化

第一章のジャスモン酸合成中間体のケトン(84)に対して、臭化メチルトリフェニルホスホニウムと*n*-ブチルリチウムから調製できるホスホランとのWittig反応を行うことによりオレフィン(132)を得た。このオレフィン(132)は、非常に揮発性の高い化合物であり精製を行わずして次の反応に用いた。ボランジメチルスルフィド錯体との、水ホウ素化反応、続くアルカリ性過酸化水素水による酸化的処理により目的とするアルコール(133)を、位置及び立体選択的にケトン(84)から収率70%で得ることができた。このものの立体は、酸処理により分子内アセタール(134)に変換できることにより確認した。アルコール部分をジメチルホルムアミド中、二クロム酸ピリジニウムによる酸化(68%)、あるいは、2段階(Dess-Martin試薬によるアルデヒドへの酸化、続く亜塩素酸ナトリウムによる酸化)による酸化によりカルボン酸(135)を得た(2段階で85%)。

アセタールは、臭素と反応させると自己触媒的に反応が進行し、アセタールの α 位を、臭素化することができることが知られている⁴¹。臭素化剤として、臭素、 $\text{Py} \cdot \text{HBr} \cdot \text{Br}_2$ などが知られている。合成により得ることができたカルボン酸(135)に対して $\text{Py} \cdot \text{HBr} \cdot \text{Br}_2$ を用いてアセタールの臭素化を行ったところ、アセタールの臭素化の起こったカルボン酸(136)と臭素化と同時に反応系中が臭化水素の発生により酸性になるためにカルボキシル基とメトキシ基との分子内アセタール交換が起こり、ラクトン環になった137を得た。後処理を容易にするためにカルボン酸(136)とラクトン(137)の混合物は、酸処理を行うことでカルボン酸(136)をラクトン(137)へone-potで変換し、ラクトン(137)をアセタール(135)より60%の収率で得ることができた。

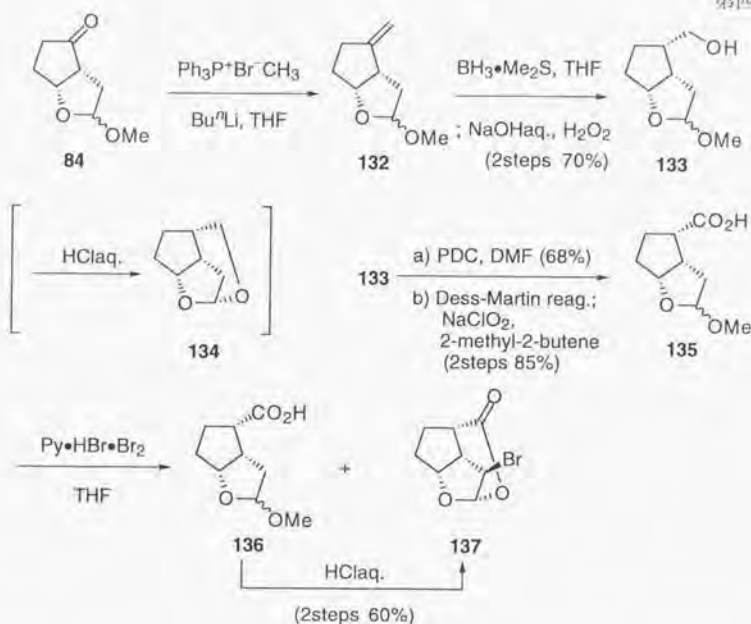


Fig.4-5 アセタールの臭素化

2-2-2 ラクトン環形成の検討(1)とヘミアセタールの開環

目的通りアセタールの臭素化を行うことができたので、続いて Bacillariolide のラクトン環の形成の検討を行った。ラクトン(137)を水酸化リチウム水溶液-テトラヒドロフランの混合溶媒中、40度に加熱することでラクトンのケン化が起こり、生じたカルボキシルアニオンが分子内ラクトン化を起こし、Bacillariolide の5員環ラクトンを持った三環性化合物(138)を80%の収率で得た。

目的とするラクトン環の構築ができたのでアルデヒドの調製を行うこととした。ヘミアセタール(138)は、強固な5員環なヘミアセタールであり、容易に開環する事はできなかった。そこで、不可逆的にヘミアセタールを開くために、Fig.4-6に記した条件によりジチアン(139)あるいは、ジチオラン(140)として開環する事を試みたが、脱水物などの分解物が得られるだけでチオアセタールは得ることができなかった。

た。

また、ラクトン(138)のヘミアセタール部位に対する直接のWittig反応の検討を行った。過剰の塩基を存在させることにより、ヘミアセタールの開環、生じたアルデヒドの異性化を経てWittig反応が進行して(141)を得られることを期待したが、Wittig反応は全く進行しなかった。

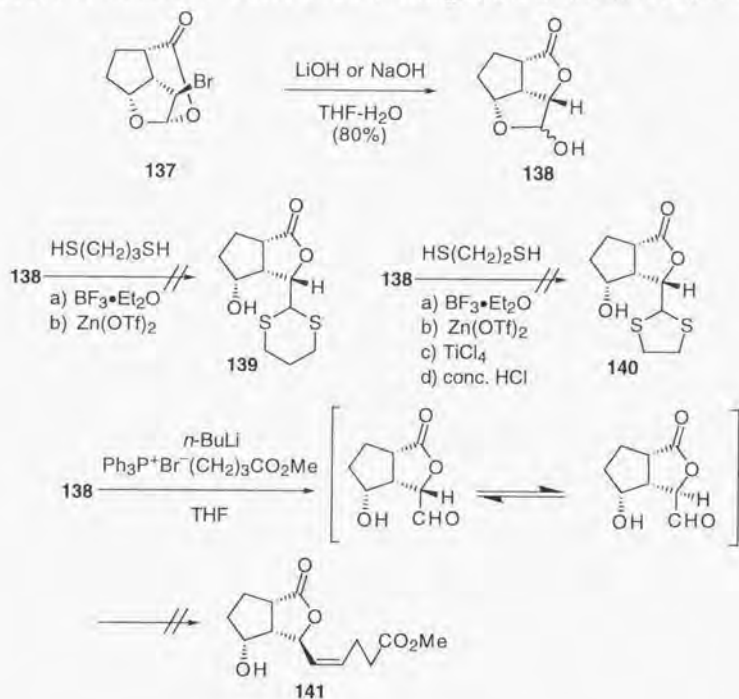


Fig.4-6 ラクTONの構築とヘミアセタールの開環

2-2-3 ラクTON環形成の検討(2)

ヘミアセタールの開環が思うように進行しなかったので、Fのようなジチオアセタールとして開環しといてからシクロペンタノールの保護、そして分子内ラクTON化でEのラクTONを得ると言う合成計画に考え直した。

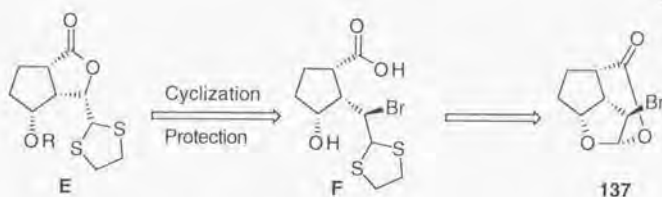


Fig.4-7 逆合成解析(2)

実際の合成は、ラクトン(137)を三フッ化ホウ素エーテル錯体存在下、1,2-エタンジチオールでアセタールの開環を行い、75%の収率でカルボン酸(142)を得た。続いて分子内環化の検討を行った。下記に示す種々の塩基性条件により分子内ラクトン化の検討を行ったが、目的とするラクトン(143)を得ることはできなかった。この反応は、**trans.-1**に示すように環化の際にconcaveサイトに、ヒドロキシル基とジチオアセタールが向いており立体障害が生じているため、かつシクロペンタン環とジチオラン環の間の非常に混んだ臭素への置換反応である為に進行しないと考えられる。

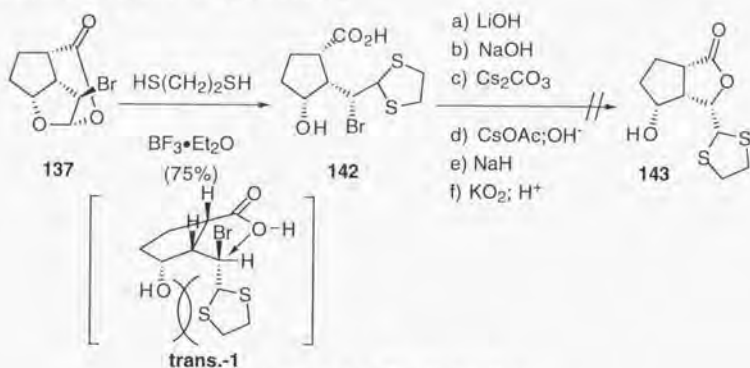


Fig.4-8 ラクトン環の形成の検討

以上、アセタールの臭素化を官能基導入の鍵段階として、合成中間体のアルデヒド(A)を得ようとしてきたが、思うように目的物が得られなかったため、臭素化によるルートを断念した。

2-3 合成計画(2)-アセタールの α 位の水酸基の導入-

アセタールの α 位の臭素化を行うルートを断念し以下のようなルートで行うことに変更した。まず最初にBacillariolide I, IIIの合成を目標として合成計画を考え直した。Bacillariolide IIに関してはBacillariolide Iの立体の反転により得ることとした。側鎖導入のWittig反応を行うアルデヒドは、合成計画(1)と同じ**B**とした。アルデヒド(**B**)は、アセタール(**F**)の脱保護で得られると考えた。 β 配置を持つアセタール(**F**)は、ジオール(**G**)の酸化によりラクトンへ変換できると考えた。ジオール(**G**)の二級水酸基の不斉点は、アセタール(**133**)に対して α 位の酸化を行えば空いた β 面より酸化がおり、望みの立体を持った水酸基を導入されたヘミアセタール(**H**)ができると考えた。(H)よりヘミアセタールの開環を経ればジオール(**G**)が得られると考えた。

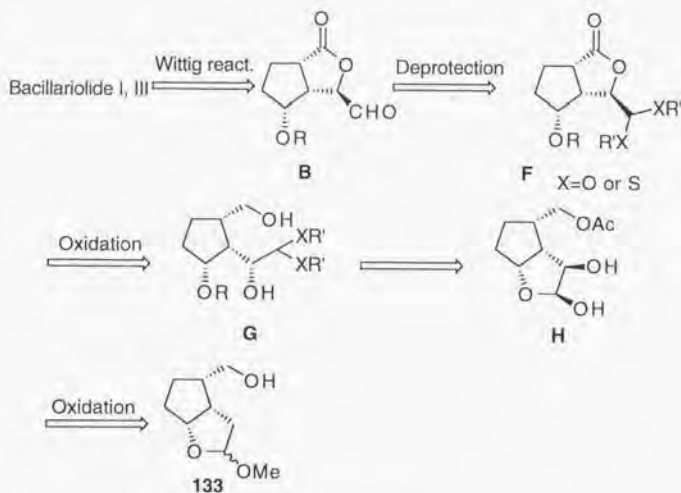


Fig. 4-9 逆合成解析(3)

2-4 実際の合成

2-4-1 ラクトンの構築

アセタール(133)の水酸基をピリジン中、無水酢酸でアセチル基として保護し(quant.)、続いてチオフェノールと触媒量のアンバーリスト存在下アセタール交換を行い、メチルアセタールをチオアセタール(145)とした(96%)。スルフィド部分をメタクロロ過安息香酸によりスルホキシドにまで -78°C で酸化し、生じたスルホキシドをトルエン中トリエチルアミン存在下、 60°C に加熱する事により、スルホキシドの α 脱離を行いジヒドロフランを得ることができた(2段階89%)。四酸化オスミウムによりオレフィン部分をジオールに酸化する事により、先のアセタール(133)の α 位に水酸基を導入した形のヘミアセタール(147)を得ることができた(74%)。水酸基の立体配置は、4位のプロトンに関してのNOE差スペクトルを測定することで、7位の α プロトンとNOEが観測されて事により、 β 面より選択的にジヒドロキシル化が起こった事を確認した。続いてヘミアセタール(147)を1,2-エタンジチオールあるいはエタンチオールと三フッ化ホウ素エーテル錯体または、四塩化チタンを用いてヘミアセタールを開環して、それぞれ148と152とした。ジチオラン(148)の2つの水酸基のうちシクロペンタノールの水酸基を選択的にトリフルオロメタンスルホン酸*i*-ブチルジメチルシリルと2,6-ルチジンでシリル保護をかけて149とした。一級水酸基のアセチル保護基をナトリウムメトキシドを用いてメタノリシスして脱保護し、ラクトン前駆体のジオール(150)を得た。ジオールのラクトンへの酸化は、Dess-Martin試薬を用いて行くと、51%の収率で目的とするラクトン(151)を得ることができた。ジエチルチオアセタール(152)の場合も同様に、シリルエーテル(153)に変換後、ラクトン前駆体のジオール(154)へと変換できたが、ラクトン(155)への酸化はスルフィドの酸化等が起こってしまい目的とするラクトンを得ることができなかった。そこで、(153)の段階で、ジチオアセタールをメタノール中ヨードベンゼンビストリフルオロアセテート⁴²を用いてジメチルアセタールへとアセタール交換をし、更にone-potで脱アセチル化まで

行い、ジオール(**156**)を68%の収率で得た。続くテトラプロピルアンモニウムパールテナート⁴³によるジオールの酸化でラクトン(**157**)を71%の収率で得ることができた。

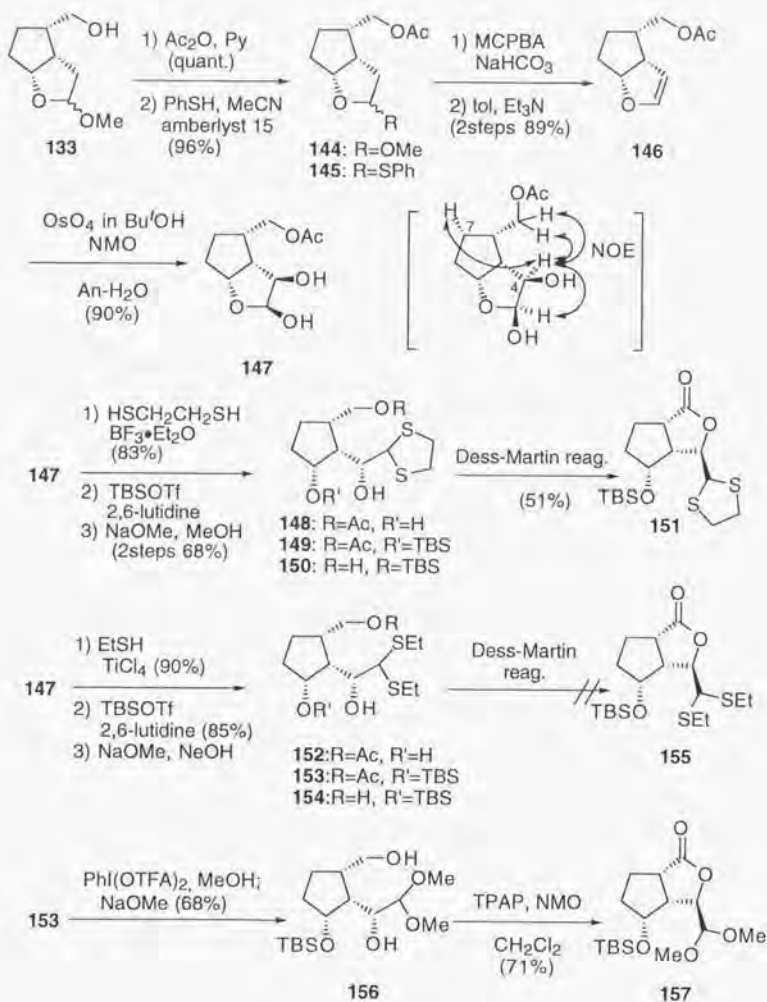


Fig. 4-10 ラクTONの合成

2-4-2 アセタールの加水分解の検討

つづいて、Wittig反応を行うアルデヒド(**158**)を得るためアセタールのアルデヒドへの変換の検討を行った。ジチオアセタール(**151**)を下記の様な種々の条件により脱保護の検討を行ったが、全く反応は進行せず原料回収または、分解物を得るのみで目的物であるアルデヒド(**158**)を得ることはできなかった。

ジメチルアセタール(**157**)の場合も下記のような条件による脱保護の検討を行った。酸性条件による脱保護は一切反応が進行しなかったが、塩化メチレン中、臭化トリメチルシリルあるいはヨウ化トリメチルシリル⁴⁴を用いての脱保護は進行し目的とするアルデヒド(**158**)を得ることができた。アルデヒド(**158**)は、不安定であるために素早く次の反応に用いた。

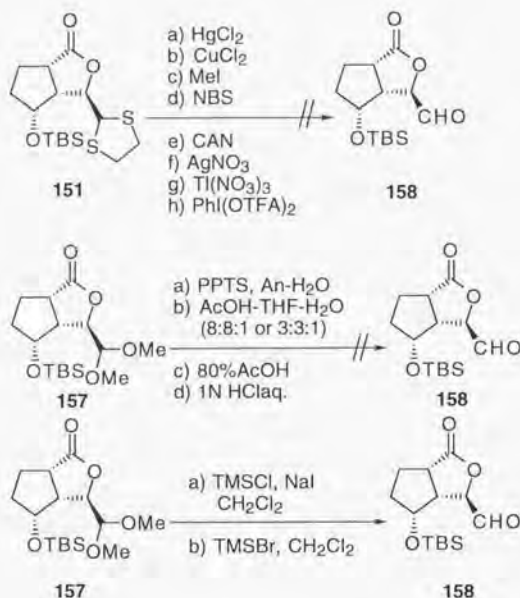


Fig 4-11 アセタールの脱保護の検討

2-4-3 Bacillariolide III(8)の合成

γ -ブチロラクトンより調製したWittig試薬 $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}]$ からカリウムヘキサメチルジシラシドを塩基としてテトラヒドロフラン中ホスホランを調製し、アルデヒド(158)とWittig反応を行ったところ側鎖を導入できたオレフィン(159)を得ることができた。オレフィン(159)を 1N HCl aq. 中、 60°C で加熱することで、シリル保護基とメチルエステルの加水分解を同時に行い、目的とするBacillariolide III(8)を得ることができた。

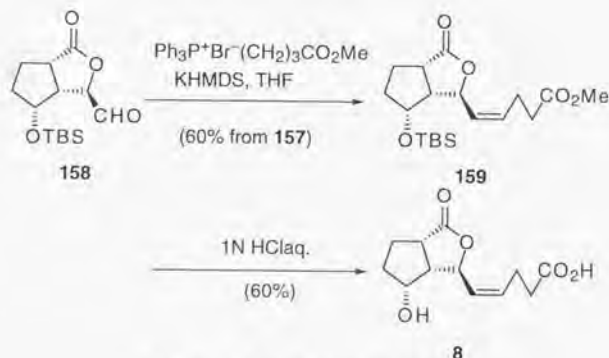


Fig. 4-12 Bacillariolide IIIの合成

得られたBacillariolide III (8)は、ジャスモン酸類合成の中間体であるケトン(84)より14段階6%の収率であった。合成した8および、天然体の8の $^1\text{H-NMR}$ はp.80に示す。得られたBacillariolide IIIは微量であるため、現在は、更なる収率の向上を目指し、大量にBacillariolide III (8)を得るべく検討中である。

また、Bacillariolide I(6)の合成は、中間体であるアルデヒド(158)に対してWittig試薬を変えることで合成が可能である。Bacillariolide II(7)の合成は、Bacillariolide Iの側鎖の不斉点の反転を行うか、あるいは中間体の水酸基の反転を行うことで導く予定であり現在検討中である。Bacillariolide I(6), II(7), III(8)が得られ次第生理活性試験にサンプル供与する予定である。

2-5 まとめ

以上第四章におけるBacillariolide類の合成研究をFig. 4-13にまとめた。

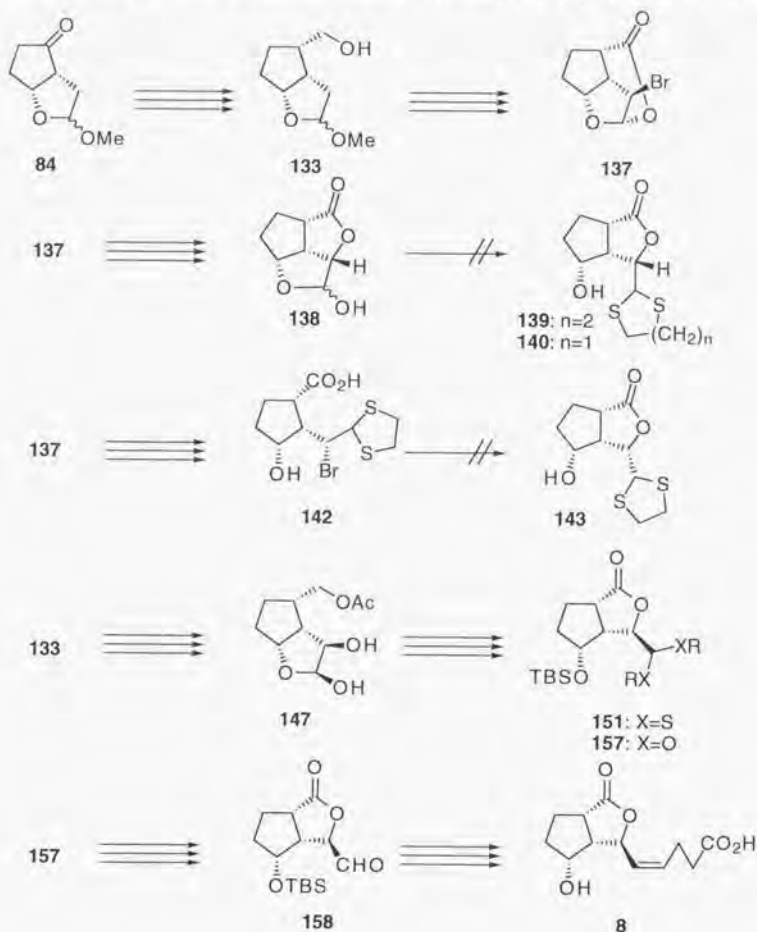
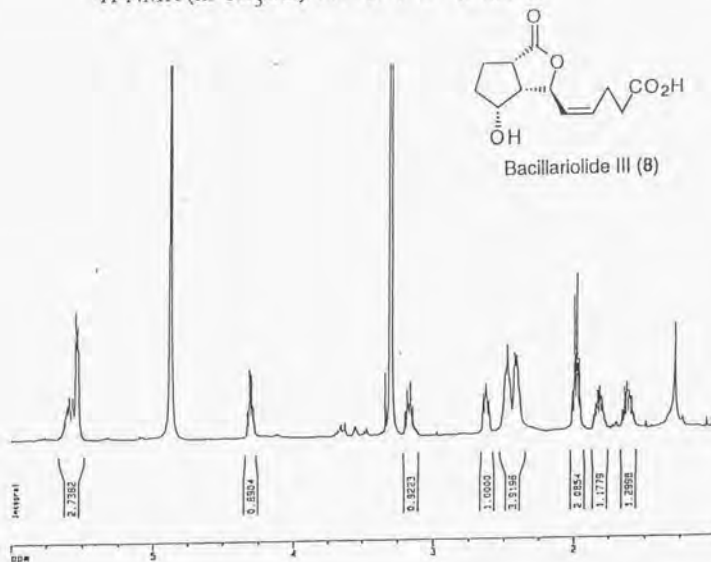


Fig. 4-13 第四章のまとめ

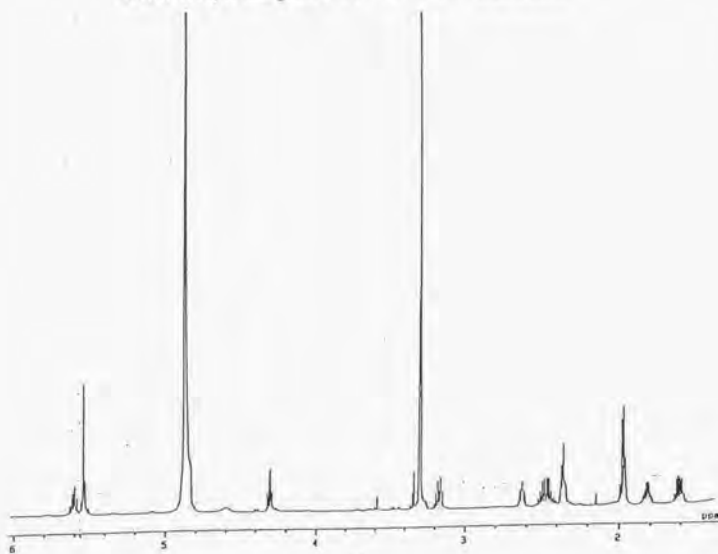
第一章のジャスモン酸類合成の中間体であるケトン(84)を出発原料として、一炭素増炭したアルコール(133)を得た。当初、アセタールの α 位の臭素化を鍵段階として得られるラクトン(137)を中間体として、分子内ラクトン化で得られる三環性化合物(138)のヘミアセター

ルの開環、あるいは、137より導けるチオアセタール(142)の分子内ラクトン化の検討を行ったが、思うように目的物が得られなかったので臭素化を鍵段階とする経路は断念した。続いて、アルコール(133)より数段階で導ける(133)のアセタールの α 位に水酸基を導入した形のヘミアセタール(147)を中間体として、二環性ラクトン(151)または(157)へと導いた。チオアセタール(151)の脱保護は、思うように進行しなかったが、ジメチルアセタール(157)の脱保護は進行し、Wittig反応の前駆体アルデヒド(158)を得ることができた。(158)に対するWittig反応後、脱保護を行うことで目的とする、Bacillariolide III(8)を得ることができた。

Bacillariolide III (8) の 400MHz
 $^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) スペクトル (天然物)



Bacillariolide III (8) の 500MHz
 $^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) スペクトル (合成品)



結論

以上のように、筆者は本論文において光学活性ジャスモン酸類のエナンチオ選択的合成法を開発し、種々のジャスモン酸類の合成に成功した結果について述べてきた。

第一章においては、東洋蘭(*Cymbidium goeringii*)の主要香気成分である Methyl *cis*-(*Z*)-dehydrojasmonate(**1**)の両鏡像体の合成を行った。容易に大量入手可能である光学活性なジクロロラクトン(**83**)を出発原料として用い、ケトン(**84**)を経ることで共通中間体のジチアン(**72**)を得た。ジチアンの加水分解で得られるアルデヒド(**82**)に対して Wittig 反応を行い、選択的に *Z* のジエンを導入した。最終段階のアルコール(**108**)のケトン(**1**)への酸化は、Dess-Martin 試薬を用いることでケトンの α 位の異性化を起こすことなく、高エナンチオ選択的かつ、高ジアステレオ純度で Methyl *cis*-(*Z*)-dehydrojasmonate(**1**)の両鏡像体の合成を行うことができた。天然物の絶対立体配置は、**1**および**91**の両鏡像体をキラルなカラムを固定相に用いた GC を測定し、天然物と retention index を比較することにより (1*R*,2*S*)-**1** が天然体であると決定した。また、バレイシヨの塊茎形成誘導活性試験においては天然体の方が活性が強いことがわかった。

第二章においては、キクイモ(*Helianthus tuberosus* L.)の塊茎形成誘導活性物質である、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(**2**)および、バレイシヨ(*Solanum tuberosum* L.)の塊茎形成物質である β -D-Glucopyranosic acid のメチルエステル体である Methyl β -D-glucopyranosyl-tuberonate(**3**)の合成を行った。第一章の中間体であるアルデヒド(**82**)に対する Wittig 反応の後数段階でアルコール(**112**)を得た。**112**と臭化テトラアセチル α -D-グルコピラノシルとの Königs-Knorr 反応により選択的に β グリコシド(**114**)を得ることができた。**114**より数段階で、Methyl β -D-glucopyranosyloxyjasmonate(**2**)の合成を行うことができた。また、グリコシド(**114**)より保護基をアセチル基からジクロロアセチル

基に掛け替え、数段階を経てケトン(119b)を得ることができた。最後のケトン(119b)のジクロロアセチル基の脱保護は、メタノール中で無触媒で攪拌することで α 位の異性化を起こさずに、Methyl β -D-glucopyranosyltuberonate(3)を合成することができた。本合成において、保護基の反応性の差異を利用することによりシス体(3)およびトランス体(2)を作り分けることができた。また、トランス体(2)の天然物の絶対立体配置の確認をすることができた。

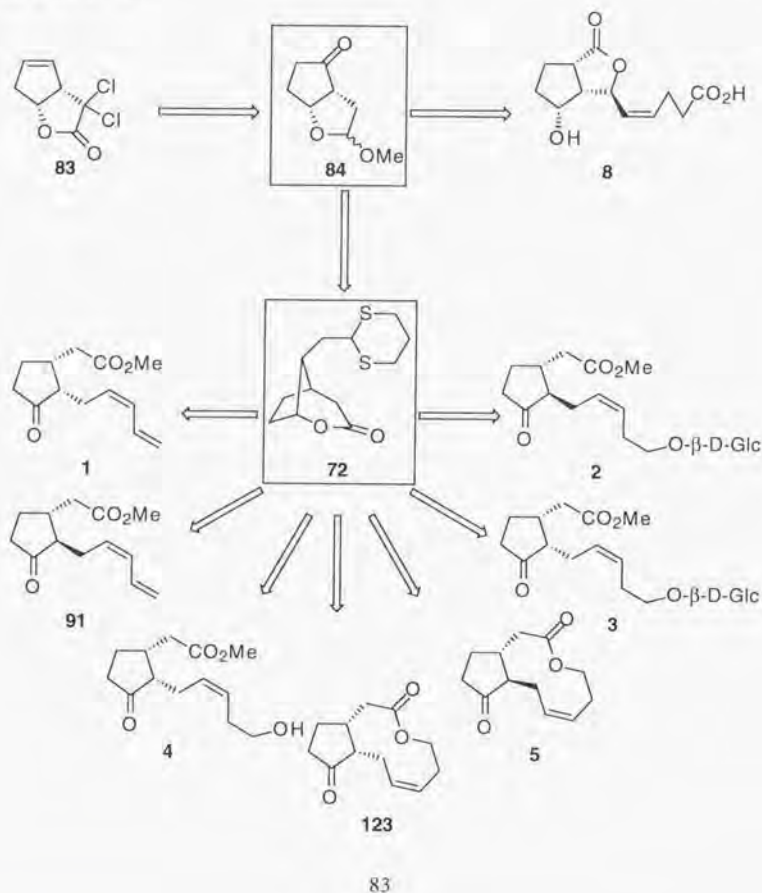
第三章においては、パレイショ(*Solanum tuberosum* L.)の塊茎形成誘導活性物質であるTuberonic acidのメチルエステル体であるMethyl tuberonate(4)の両鏡像体、イタリアンジャスミン(*Jasminum grandiflorum* L.)の精油成分であるJasmine ketolactone(5)の両鏡像体の改良合成を行った。第二章の合成中間体であるアルコール(112)より保護基としてトリフルオロアセチル基を掛け数段階でケトン(125)を得た。ケトン(125)のトリフルオロアセチル基の脱保護は、メタノール中無触媒で攪拌することで脱保護が進行し、目的物であるMethyl tuberonate(4)の両鏡像体の合成を行うことができた。また、アルコール(112)より得られるカルボン酸(122)を、山口法を用いてマクロラクトン化を行い、数段階を経て目的物であるJasmine ketolactone(5)の両鏡像体を合成することができた。本合成において、当研究室で行われた合成法を改良し、高ジアステレオ選択的、高収率で合成する事ができた。

第四章においては、珪藻(*Pseudo-nitzschia multiseries*)の生産するエイコサノイドであるBacillariolide I(6)、II(7)、III(8)の合成研究を行い、Bacillariolide III(8)の合成を達成した。第一章の合成中間体であるケトン(84)を出発原料として用い、一炭素増炭した後にアセタールの α 位の酸化を行うことで、ヘミアセタール(147)を得ることができた。ヘミアセタールをチオアセタール(152)と開環した後に、アセタール交換を行いジオール(156)とした。ジオール(156)のテトラプロピルアンモニウムパールテナートによる酸化で、ラクトン(157)へと変換し、アセタールの脱保護、続くWittig反応、脱保護で目的物である

Bacillarioide III(8)を得ることができた。Bacillarioide I, IIの合成についてはIIIの合成経路を利用して現在合成検討中である。

第二から第四章までで合成したジャスモン酸類の生理活性についてはサンプル供与予定中である。

まとめとして、筆者は下記に示すように容易に大量入手可能である光学活性なジクロロラクトン(83)を共通出発原料として用い、種々のジャスモン酸類を合成する事ができ、種々の誘導体合成が可能なフレキシブルな合成経路を確立できた。今後、この経路を用いての誘導体合成、ラベル化合物の合成等、生理機能解明のためのプローブ合成に活用したい。



実験の部

全ての融点は補正されていない。融点は YANACO micro melting point apparatusで測定した。赤外吸収(IR)スペクトルは油状物質はフィルムで、固体物質は臭化カリウム盤として 日本分光 IRA-102 又は FT /IR-230 分光光度計により測定した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、テトラメチルシラン(TMS)あるいは、クロロホルム(CHCl_3)、メタノール(CH_3OH)を内部標準物質として用い、日本電子 JNM EX-90、Bruker AC-300、日本電子 JNM α -500で測定した。比旋光度は、日本分光 DIP-1000で測定した。質量分析は、日本電子 JMS-SX102/SX102で測定した。カラムクロマトグラフィーには、Merck社の Kieselgel 60 Art No. 7734または、7754を用いた。

第一章に関する実験の部

(1*R*,5*R*,8*S*)-8-[(*EZ*)-2,4-ペンタジエニル]-2-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン **98**

97 (216mg, 1.08mmol) の無水1,2-ジメトキシエタン (1ml) 溶液に、無水1,2-ジメトキシエタン (45ml) 中、臭化 2-プロペニルトリフェニルホスホニウム (6.79g, 17.7mmol)、*n*-ブチルリチウム (7.2ml, 11.7mmol, 1.63Mヘキサン溶液) より、0°Cアルゴン雰囲気下調製した2-プロペニルトリフェニルホスホランの無塩1,2-ジメトキシエタン (11.2ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下0°Cで滴下し、0°Cで3時間攪拌した。反応混合物を、氷水にあげエーテルで抽出した。有機層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質 **98** (129mg, 60%) 及び、**99** (8mg, 4%) を得た。

化合物**98**

IR ν_{\max} (film) 2980 (m), 1730 (s), 740 (s)

¹H-NMR δ (300MHz, CDCl₃) 1.60~2.58 (9H, m), 2.78 (1H, m), 4.61 (1H, m, CHO), 5.03 (1/4H, d, $J=10.8$ Hz), 5.16 (1/4H, d, $J=18.4$ Hz), 5.16 (3/4H, d, $J=10.0$ Hz), 5.24 (3/4H, d, $J=16.6$ Hz), 5.48 (3/4H, dt, $J=10.5, 7.9$ Hz), 5.71(1/4H, dt, $J=15.0, 7.5$ Hz), 6.10 (3/4H, t, $J=11.0$ Hz), 6.18 (1/4H, t, $J=15.0$ Hz), 6.31 (1/4H, dt, $J=16.8, 10.2$ Hz), 6.62 (3/4H, dt, $J=16.6, 10.5$ Hz), $E/Z=1/3$

(1*R*,5*R*,8*S*)-8-[(*EZ*)-2,4-ペンタジエニル]-2-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン **103**

97 (347mg, 1.73mmol) の無水テトラヒドロフラン (2ml) 溶液に、無水テトラヒドロフラン (60ml) 中、臭化 3-フェニルセレノプロピルトリフェニルホスホニウム (7.7g, 14.3mmol)、*n*-ブチルリチウム (6.25ml,

10.4mmol, 1.66Mヘキサン溶液) とヘキサメチルホスホリクトリアミド (2.4ml) より、 -78°C アルゴン雰囲気下調製した3-フェニルセレノプロピルトリフェニルホスホランの無塩テトラヒドロフラン (50ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下 -78°C で滴下し、 0°C で一晩撹拌した。反応混合物を、氷水にあげエーテルで抽出した。有機層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質**101** (109mg, 18%) 及び**102** (21mg, 3%) を得た。**101** (60mg, 0.17mmol) をテトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解し、 0°C で過酸化水素水 (1.0ml, 30% soln.) と炭酸水素ナトリウム (143mg, 1.7mmol) を加え、3時間撹拌した。反応混合物を水でうすめ、酢酸エチルで抽出した。有機層を15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質**103** (20mg, 61%) を得た。

化合物**103**

IR ν_{max} (film) 2980 (m), 1730 (s), 740 (s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.60~2.58 (9H, m), 2.78 (1H, m), 4.61 (1H, m, CHO), 5.03 (1/6H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.16 (1/6H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.16 (5/6H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.24 (5/6H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.48 (5/6H, dt, $J=10.5, 7.9\text{Hz}$), 5.71 (1/6H, dt, $J=15.0, 7.5\text{Hz}$), 6.10 (5/6H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 6.18 (1/6H, t, $J=15.0\text{Hz}$), 6.31 (1/6H, dt, $J=16.8, 10.2\text{Hz}$), 6.62 (5/6H, dt, $J=16.6, 10.5\text{Hz}$), $E/Z=1/5$

(1R,5R,8S)-8-(1,3-ジチアン-2-イル)メチル-2-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン **72**

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (4.60g, 32.4mmol) のクロロホルム (35ml) 溶液に、**71** (3.25g, 15.2mmol) と1,3-プロパンジチオール (1.80g, 16.6mmol) のクロロホルム (15ml) 溶液を 0°C で撹拌しながら滴

第一章に関する実験の部下した。さらに、触媒量の水を加えて室温で12時間攪拌した。反応混合物は、氷水にあげクロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製シラクトン体(72)とヒドロキシエステル体(105)の混合物を得た。混合物は無水ベンゼン (80ml) に溶解し、触媒量の*p*-トルエンスルホン酸・一水和物を加えて、還流下メタノールをMS4Aで除去しながら4時間攪拌した。反応混合物は冷却後エーテルでうすめ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製シ72と105 (309mg, 7%)を得た。得られた72の結晶をジイソプロピルエーテルで再結晶し固体物質72 (2.70g, 69%)を得た。

同様に*ent*-71 (2.90g, 14.8mmol) より、*ent*-72 (2.34g, 67%)を得た。

化合物72

mp 101~102°C

$[\alpha]_D^{20}$ -82.9 (*c* 1.02, MeOH)

IR ν_{\max} (KBr) 2900 (m), 1722 (s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (90MHz, CDCl_3) 1.60~2.75 (12H, m), 2.75~3.00 (4H, m, CH_2S),

4.10 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$, SCHS), 4.65 (1H, m, CHO)

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$

計算値 C 55.78%, H 7.02% 実測値 C 55.61%, H 7.01%

化合物 *ent*-72

mp 101~102°C

$[\alpha]_D^{21}$ +83.1 (*c* 1.03, MeOH)

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは72と一致した。

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$

計算値 C 55.78%, H 7.02% 実測値 C 55.62%, H 7.03%

(1*R*,5*R*,8*S*)-8-[(*Z*)-5-フェニルセレン-2-ペンテニル]-2-オキサビシクロ
[3.2.1]オクタン-3-オン **106**

酸化水銀 (1.49g, 6.88mmol) と塩化水銀 (3.75g, 13.8mmol) を80%アセトニトリル水溶液 (30ml) に加え、その懸濁液に**72** (891mg, 3.45mmol) の80%アセトニトリル水溶液 (20ml) を0°Cで滴下した。アルゴン雰囲気下、煮沸還流を8時間続けた。反応混合物はセライトで濾過し、濾過残さは酢酸エチルで洗った。合わせた濾液と洗液を減圧下濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アルデヒド(**82**) (471mg) を得た。アルデヒド(**82**)は、そのまま次の反応に用いた。**82** (471mg) の無水テトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、テトラヒドロフラン中 (80ml)、臭化3-フェニルセレンプロピルトリフェニルホスホニウム (16.8g, 31.1mmol)、*n*-ブチルリチウム (16.2ml, 1.64Mのヘキサン溶液) とヘキサメチルホスホリクトリアミド (5.3ml) より、-78°Cアルゴン雰囲気下、調製した3-フェニルセレントリフェニルホスホランの無塩テトラヒドロフラン (60ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下-78°Cで滴下し、-78°Cで1時間攪拌した。反応混合物を、氷水にあげエーテルで抽出した。有機層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質**106** (681mg, 57%) を得た。

同様に*ent*-**72** (151mg, 0.58mmol) より*ent*-**106** (88mg, 43%) を得た。
化合物**106**

$[\alpha]_D^{20}$ -35.6 (c 1.01, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 2980 (m), 1730 (s), 740 (s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (90MHz, CDCl_3) 1.60~2.70 (12H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$, SeCH_2), 4.56 (1H, m, CHO), 5.51 (2H, m), 7.21~7.32 (3H, m, Ar),

7.43~7.56 (2H, m, Ar)

元素分析 $C_{18}H_{22}O_2Se$

計算値 C 61.89%, H 6.35% 実測値 C 61.92%, H 6.49%

化合物 *ent*-106 $[\alpha]_D^{21} +34.7$ (*c* 1.03, MeOH)IR 及び 1H -NMR スペクトルは **106** と一致した。元素分析 $C_{18}H_{22}O_2Se$

計算値 C 61.89%, H 6.35% 実測値 C 62.12%, H 6.47%

(1*R*,5*R*,8*S*)-8-[(*Z*)-2,4-ペンタジエニル]-2-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン **107**

106 (144mg, 0.41mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (340mg, 4.0mmol) と過酸化水素水 (1.7ml, 34.5% soln.) を 0°C で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を水でうすめ、酢酸エチルで抽出した。有機層を15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質 **107** (72mg, 91%) を得た。

同様に *ent*-**106** (91mg, 0.26mmol) より *ent*-**107** (42mg, 84%) を得た。化合物 **107** $[\alpha]_D^{20} -69.0$ (*c* 1.03, MeOH)IR ν_{\max} (film) 2946 (m), 1731 (s), 1643 (s)

1H -NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) 1.60~2.12 (5H, m), 2.32~2.58 (4H, m), 2.70~2.85 (1H, m), 4.61 (1H, m, CHO), 5.16 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 5.48 (1H, dt, $J=10.5, 7.9$ Hz), 6.10 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 6.62 (1H, dt, $J=16.6, 10.5$ Hz), *E/Z*=2/98

元素分析 $C_{12}H_{16}O_2$

計算値 C 74.97%, H 8.39% 実測値 C 74.80%, H 8.53%

化合物 *ent*-107[α]_D²⁰ +67.5 (*c* 1.07, MeOH)IR 及び ¹H-NMR スペクトルは **107** と一致した。元素分析 C₁₂H₁₆O₂

計算値 C 74.97%, H 8.39% 実測値 C 74.73%, H 8.45%

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-2-[(*Z*)-2,4-ペンタジエニル]-1-シクロペンタン
酢酸メチル **108**

107 (73mg, 0.38mmol) を2規定水酸化カリウム溶液-メタノール (2.5ml, 4:1) に溶解し、室温で4時間撹拌した後、1規定塩酸を加えて中和した。反応混合物をエーテルで抽出し、有機層に即座に別途調製しておいたジアゾメタンのエーテル溶液を0°Cでジアゾメタンの黄色が消失しなくなるまで滴下した。室温で、30分撹拌した後、反応混合物の黄色が消失するまで酢酸を滴下した。反応混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質**108** (83mg, 97%) を得た。

同様に *ent*-**107** (33mg, 0.17mmol) より *ent*-**108** (35mg, 91%) を得た。化合物 **108**[α]_D²⁰ -7.11 (*c* 1.03, MeOH)IR ν_{\max} (film) 3508 (s), 2951 (m), 1732 (s), 1643 (s)

¹H-NMR δ (300MHz, CDCl₃) 1.55~2.00 (6H, m), 2.18~2.30 (1H, m), 2.35~2.60 (4H, m), 3.66 (3H, s, OMe), 4.20 (1H, m), 5.13 (1H, d, *J*=10.2Hz), 5.21 (1H, d, *J*=16.9Hz), 5.50 (1H, dt, *J*=10.7, 7.7Hz), 6.04 (1H, t, *J*=11.1Hz), 6.69 (1H, dt, *J*=17.0, 10.5Hz)

元素分析 C₁₃H₂₀O₃

計算値 C 69.61%, H 8.99% 実測値 C 69.72%, H 9.08%

化合物 *ent*-108
 $[\alpha]_D^{19} +7.42$ (*c* 0.97, MeOH)
IR 及び ^1H -NMR スペクトルは **108** と一致した。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$

計算値 C 69.61%, H 8.99% 実測値 C 69.27%, H 8.99%

(+)-(1*R*,2*S*)-3-オキソ-2-[(*Z*)-2,4-ペンタジエニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル, [(*Sis*-(*Z*)-デヒドロジャスモン酸メチル] (+)-**1**

108 (39mg, 0.17mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液に、0°C で Dess-Martin 試薬 (115mg, 0.27mmol) を加え、室温で 50 分攪拌した。反応混合物をエーテルで薄めた。有機層を 15% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水であらい、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (+)-*Sis*-(*Z*)-デヒドロジャスモン酸メチル [(+)-**1**] (38mg, 98%) を得た。

同様に *ent*-**108** (32mg, 0.14mmol) より (-)-*Sis*-(*Z*)-デヒドロジャスモン酸メチル [(-)-**1**] (28mg, 88%) を得た。

化合物 **1**
 $[\alpha]_D^{18} +40.5$ (*c* 0.80, MeOH)
IR ν_{max} (film) 2952 (m), 1736 (s), 1643 (s)

^1H -NMR δ (300MHz, CDCl_3) 1.77~1.92 (1H, m), 1.99~2.65 (8H, m), 2.80~2.95 (1H, m), 3.69 (3H, s, OMe), 5.15 (1H, d, $J=10.1\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 5.43 (1H, dt, $J=10.9, 7.5\text{Hz}$), 6.05 (1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 6.59 (1H, dt, $J=16.8, 10.5\text{Hz}$)

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

計算値 C 70.24%, H 8.16% 実測値 C 69.97%, H 8.17%

化合物 *ent*-**1**
 $[\alpha]_D^{18} -39.8$ (*c* 0.83, MeOH)

IR及び ^1H -NMRスペクトルは1と一致した。

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

計算値 C 70.24%, H 8.16% 実測値 C 70.42%, H 8.33%

第二章に関する実験の部

(1*R*,5*R*,8*S*)-8-[(*Z*)-5-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)-2-ペンテニル]-2-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン **109**

ラクトン(**72**) (1.169g, 4.52mmol) のアセトニトリルーリン酸緩衝液 (pH7, 50ml, 4:1) 溶液に0°Cで、ヨウ化メチル (6.40g, 45.1mmol) を加えた。混合物を40°Cで、炭酸水素ナトリウムをpH7に保たれるように加えながら8時間攪拌した。反応混合物を水で薄め、酢酸エチルにより抽出した。有機層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アルデヒド(**82**) (698mg, 4.15mmol) を油状で得た。**82** (690mg, 4.10mmol) の無水テトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、テトラヒドロフラン (80ml) 中、臭化 3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルトリフェニルホスホニウム (5.5g, 11.3mmol)、カリウムヘキサメチルジシラジド (5.9ml, 9.7mmol, 1.65mol/l in tol)、18-クラウン-6 (8.46g, 32mmol) より調製した3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルトリフェニルホスホランのテトラヒドロフラン溶液 (52.5ml) をアルゴン雰囲気下-50°Cで加えた。混合物を-50°Cで1時間攪拌し、反応混合物を氷水に注ぎ、エーテルにより抽出した。有機層は、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物質**109** (887mg, 80%) を得た。

同様に、*ent*-**72** (661mg, 2.56mmol) より*ent*-**109** (565mg, 75%) を得た。

化合物**109**

$[\alpha]_D^{20}$ -40.4 (c 1.00, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 3020(m), 1740(s), 1660(m), 1420(m), 1140(s)

¹H-NMR δ (90MHz, CDCl₃) 1.48~2.45 (17H, m), 2.78 (1H, m), 3.37~3.55

(2H, m), 3.70~3.91 (2H, m), 4.55~4.66 (2H, m), 5.47~5.65 (2H, m)

元素分析 $C_{17}H_{26}O_4$

計算値 C 69.36%, H 8.90% 実測値 C 69.07%, H 8.91%

化合物 *ent*-109

$[\alpha]_D^{21} +40.1$ (c 0.90, MeOH)

IR及び 1H -NMRスペクトルは109と一致した。

元素分析 $C_{17}H_{26}O_4$

計算値 C 69.36%, H 8.90% 実測値 C 69.36%, H 9.00%

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-2-[(*Z*)-5-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル 110

109 (1.10g, 3.74mmol) の2規定水酸化カリウム水溶液-メタノール (2.5ml, 4:1) 溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸により中和し、エーテルにより抽出した。抽出物は、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られたカルボン酸のエーテル溶液に直ちに、ジアゾメタンのエーテル溶液を加えた。反応混合物に酢酸を加えて、過剰のジアゾメタンをこわした。反応混合物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物110 (1.21g, 99%) を得た。

同様に、*ent*-109 (251mg, 0.85mmol) より*ent*-110 (265mg, 95%) を得た。

化合物110

$[\alpha]_D^{19} -4.70$ (c 1.03, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 3490(s), 2946(m), 1738(s), 1652(m), 1120(s)

1H -NMR δ (90MHz, $CDCl_3$) 1.45~2.60 (19H, m), 3.20~4.00 (4H, m), 3.65 (3H, s, OMe), 4.13 (1H, m), 4.56 (1H, m), 5.20~5.60 (2H, m)

元素分析 $C_{18}H_{30}O_5$

計算値 C 66.23%, H 9.26% 実測値 C 65.94%, H 9.19%

化合物 *ent*-110

$[\alpha]_D^{19} +4.81$ (*c* 1.03, MeOH)

IR及び ^1H -NMRスペクトルは110と一致した。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5$

計算値 C 66.23%, H 9.26% 実測値 C 65.87%, H 9.19%

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(*Z*)-5-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル 111

110 (649mg, 1.99mmol) のジメチルホルムアミド (25ml) 溶液に塩化*t*-ブチルジメチルシリル (754mg, 5.0mmol) と、イミダゾール (1.09g, 16.0mmol) を0°Cで加えた。混合物を40°Cで一晩攪拌した後、水で薄めた。エーテルで水層を抽出し、抽出物は、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質111 (868mg, 99%) を得た。

同様に、*ent*-110 (210mg, 0.64mmol) より *ent*-111 (255mg, 90%) を得た。

化合物111

$[\alpha]_D^{20} -6.73$ (*c* 1.00, MeOH)

IR ν_{max} (film) 2952(s), 1739(s), 1650(m), 1253(s), 1120(s)

^1H -NMR δ (300MHz, CDCl_3) 0.02 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.48~1.91 (11H, m), 2.14 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.33~2.52 (5H, m), 3.35~3.55 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.73(1H, dt, $J=9.4, 7.2\text{Hz}$), 3.87 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.58 (1H, m), 5.33~5.56 (m, 2H)

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$

計算値 C 65.41%, H 10.06% 実測値 C 65.52%, H 10.06%

化合物 *ent*-111
 $[\alpha]_D^{20} +6.34$ (c 1.05, MeOH)
IR及び ^1H -NMRスペクトルは111と一致した。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$

計算値 C 65.41%, H 10.06% 実測値 C 65.38%, H 9.98%

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(*Z*)-5-ヒドロキシ-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル **112**

111 (771mg, 1.75mmol) の塩化メチレン (25ml) 溶液に、 -10°C で塩化ジメチルアルミニウム (3.3ml, 3.50mmol, 1.05mol/l in hexane) を加えた。混合物は、室温で4時間攪拌した。反応混合物に 0°C で水を加え、酢酸エチルにより抽出した。抽出物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水により洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物質**112** (485mg, 78%) を得た。

同様に、*ent*-**111** (250mg, 0.57mmol) より*ent*-**112** (141mg, 70%) を得た。

化合物**112**
 $[\alpha]_D^{18} -9.35$ (c 1.00, MeOH)
IR ν_{\max} (film) 3450(s), 3020(m), 1740(s), 1650(w), 1255(s), 1170(s), 1040(s)
 ^1H -NMR δ (300MHz, CDCl_3) 0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.50–2.50 (12H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.65 (s, 3H), 4.14 (1H, m), 5.37 (1H, dt, $J=10.7, 1.5, 7.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dt, $J=10.7, 1.5, 7.4\text{Hz}$)
元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$

計算値 C 64.00%, H 10.18% 実測値 C 64.04%, H 10.17%

化合物 *ent*-112
 $[\alpha]_D^{20} +9.37$ (c 1.00, MeOH)

IR及び¹H-NMRスペクトルは112と一致した。

元素分析 C₁₉H₃₆O₄Si

計算値 C 64.00%, H 10.18% 実測値 C 63.90%, H 10.17%

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(*Z*)-5-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-β-*D*-グルコピラノシルオキシ)-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル 114

112 (0.89g, 2.50mmol) のニトロメタン (50ml) とベンゼン (50ml) 溶液を110°Cに加熱し、水を共沸除去しながら溶媒 (80ml) を除いた。混合物に、臭化 2',3',4',6'-テトラ-*O*-アセチル-α-*D*-グルコピラノシル (2.07g, 5.03mmol) とシアン化水銀 (1.25g, 4.95mmol) を室温に加えた。混合物を40°Cで4時間攪拌した。反応混合物をセライトによりろ過して不溶物を除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物114 (1.25g, 72%) を得た。

化合物114

[α]_D¹⁸ -13.8 (*c* 1.05, MeOH)

IR ν_{max} (film) 2954(s), 1758(s), 1655(m), 1225(s), 1170(s), 1039(s)

¹H-NMR δ(300MHz, CDCl₃) 0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.50~2.50 (12H, m), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 3.47 (1H, dt, *J*=9.3, 7.2Hz), 3.64 (3H, s), 3.67 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.25 (1H, dd, *J*=4.5, 12.2Hz), 4.49 (1H, d, *J*=8.1Hz), 4.97 (1H, dd, *J*=8.1, 9.7Hz), 5.07 (1H, t, *J*=9.7Hz), 5.19 (1H, t, *J*=9.7Hz), 5.31 (1H, m), 5.46 (1H, m)

質量分析 C₃₃H₅₄O₁₃Si(M⁺)

計算値 686.3333 実測値 686.3384

(1*R*,2*S*)-3-オキソ-2-[(*Z*)-5-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-β-*D*-グルコピラノシルオキシ)-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル 116

114 (32mg, 0.033mmol) のアセトニトリル (1ml) 溶液に46%フッ化水素酸水溶液 (20mg) を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで50分攪拌し、反応混合物を水でうすめ、酢酸エチルで抽出した。抽出物は、飽和炭酸水素水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物**115** (24mg) を得た。**115** (22mg, 0.026mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液にDess-Martin試薬 (24mg, 0.056mmol) を0 °Cで加えた。混合物を室温で40分間攪拌し、反応混合物をエーテルで薄めた。有機層は、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物**116** (19mg, **114**より85%) を得た。
化合物**116**

$[\alpha]_D^{19} +2.16$ (c 0.90, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 2955(s), 1768(s), 1731(s), 1160(m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.82 (1H, m), 1.93–2.49 (10H, m), 2.00 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.85(m, 1H), 3.47 (1H, dt, $J=9.3$, 7.0Hz), 3.69 (s, 3H), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, dt, $J=9.3$, 6.5Hz), 4.13 (1H, dd, $J=2.3$, 12.3Hz), 4.27 (1H, dd, $J=4.6$, 12.3Hz), 4.50 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.97 (1H, dd, $J=9.4$, 8.1Hz), 5.07 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 5.20 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 5.35–5.49(2H, m)

質量分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{13}$ (M+)

計算値 570.2312 実測値 570.2293

(1R,2R)-2-[(Z)-5- β -D-グルコピラノシルオキシ-2-ペンテニル]-3-オキソ-1-シクロペンタン酢酸メチル[メチル β -D-グルコピラノシルオキシジヤスモナート] (-)- **2**

116 (12mg, 0.014mmol) のメタノール(5ml) 溶液に触媒量のナトリウムメトキシドを加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物にアンバ

ーリスト15を加えて、10分間攪拌しろ過によりアンバーリスト15を除いた。濾液を減圧下濃縮し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物**2** (5mg, 86%) を得た。

化合物**116**

$[\alpha]_D^{18} -51.2$ (c 0.34, EtOH)

IR ν_{\max} (film) 3895(m), 2927(m), 1740(s), 1730(s), 1160(m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CD_3OD) 1.55 (1H, m), 1.95~2.48 (10H, m), 2.73 (1H, dd, $J=4.0, 14.8\text{Hz}$), 3.17 (1H, dd, $J=7.9, 8.6\text{Hz}$), 3.21~3.40 (3H, m), 3.56 (1H, dt, $J=10.9, 7.3\text{Hz}$), 3.67 (1H, m), 3.68 (s, 3H), 3.80~3.95 (2H, m), 4.28 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.41 (1H, dt, $J=10.9, 7.3\text{Hz}$), 5.52 (1H, dt, $J=10.9, 7.1\text{Hz}$)

質量分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_9(\text{M}+\text{H})$

計算値 403.1968 実測値 403.1939

(1R,2S)-3-オキソ-2-[(Z)-5-(2,3,4,6-テトラキス-O-ジクロロアセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-シス-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル **119b**

114 (50mg, 0.09mmol) のメタノール (2ml) 溶液に触媒量のナトリウムメトキシドを加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物にアンバーリスト15を加えて、10分間攪拌した。アンバーリスト15をろ過により除去し、濾液を濃縮することで油状粗テトラオール**117** (37mg) を得た。**117** (37mg) の塩化メチレン (1.5ml) 溶液に、塩化ジクロロアセチル (176mg, 1.19mmol) とピリジン (0.4ml) を0°Cで加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、反応混合物をエーテルで薄めた。有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物**118b**を得た。**118b** のアセトニトリル (1ml) 溶液に、0°Cで、46%フッ化水素酸水溶液 (20mg) を加えた。混合物を0°Cで50分間攪拌した。反応混合物を水で薄め、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アルコール (24mg) を得た。アルコール (22mg, 0.026mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (24mg, 0.056mmol) を加え、混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を水で薄め、エーテルで抽出した。抽出物を15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物**119b** (19mg, **114**より27%) で得た。

化合物**119b**

$[\alpha]_D^{18} +8.97$ (*c* 0.43, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 2955(s), 1768(s), 1731(s), 1160(m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.81 (m, 1H), 1.95~2.46 (10H, m), 2.84 (1H, m), 3.54 (1H, dt, $J=9.3, 6.8\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.87 (1H, dt, $J=9.3, 6.8\text{Hz}$), 3.96 (1H, ddd, $J=2.4, 4.7, 9.7\text{Hz}$), 4.40 (1H, dd, $J=4.7, 12.3\text{Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J=2.4, 12.3\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.14 (1H, dd, $J=7.9, 9.7\text{Hz}$), 5.27 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 5.31~5.57 (2H, m), 5.54 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 5.87 (1H, s), 5.92 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.03 (1H, s)

質量分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_8\text{O}_{13}(\text{M}+\text{H})$

計算値 842.9272 実測値 842.9277

(1*R*,2*S*)-2-[(*Z*)-5- β -D-グルコピラノシルオキシ-2-ペンテニル]-3-オキソ-1-シクロペンタン酢酸メチル [メチル β -D-グルコピラノシルツペロナート]-(-)-**3**

119b (12mg, 0.014mmol) のメタノール (5ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物**3** (5mg, 86%) を得た。

化合物**3**

$[\alpha]_D^{18} -3.22$ (*c* 0.27, MeOH)

第二章に関する実験の部

IR ν_{\max} (film) 3417(m), 2924(m), 1740(s), 1732(s), 1645(w), 1166(m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CD_3OD) 1.77(1H, m), 1.95~2.47(10H, m), 2.75 (1H, m), 3.11(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.20~3.35 (3H, m), 3.57(1H, m), 3.62(1H, m), 3.63 (s, 3H), 3.71~3.85 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.35~5.53 (2H, m)

質量分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_9$ (M+H)

計算値	402.1889	実測値	402.1903
-----	----------	-----	----------

第三章に関する実験の部

(1*R*,2*S*)-3-オキソ-2-[(*Z*)-5-トリフルオロアセトキシ-2-ペンテニル]-1-シクロペンタン酢酸メチル **125**

112 (24mg, 0.067mmol) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (44mg, 0.21mmol) と炭酸水素ナトリウム (67mg, 0.80mmol) を0°Cで加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をエーテルで薄め、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エステル (21mg) を得た。エステル (21mg, 0.046mmol) のアセトニトリル (1ml) 溶液に、0°Cで46%フッ化水素酸水溶液 (20mg) を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水で薄め、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アルコール (12mg) を得た。アルコール (12mg, 0.035mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液に、Dess-Martin試薬 (30mg, 0.071mmol) を加えて、室温で40分間攪拌した。反応混合物をエーテルで薄め、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し油状物**125** (11mg, **112**より49%) を得た。

化合物**125**

IR ν_{\max} (film) 2956(s), 1789 (s) 1733(s), 1221(m), 1154(m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.83 (1H, m), 2.00~2.55 (9H, m), 2.85 (1H, m), 3.69 (s, 3H), 4.35 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.42 (1H, m), 5.61 (1H, m)

125は、非常に不安定な化合物であるので直ちに次の反応に用いた。

(+)-(1*R*,2*S*)-2-[(*Z*)-5-ヒドロキシ-2-ペンテニル]-3-オキソ-1-シクロペン

タン酢酸メチル, (+)-ツペロン酸メチル (+)-4

125 (11mg, 0.033mmol) のメタノール (150ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物**4** (7mg, 88%) を得た。

同様に、*ent*-**112** (15mg, 0.044mmol) より *ent*-**4** (7mg, 70%) を得た。

化合物**4**

$[\alpha]_D^{18} +33.9$ (*c* 0.45, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 3450(s), 3040(m), 1745(s), 1730(s), 1655(m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.71 (1H, bs), 1.82 (1H, m), 1.98~2.50 (10H, m), 2.83 (1H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.69 (3H, s, OMe), 5.40~5.60 (2H, m)

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$

計算値 C 64.98%, H 8.39% 実測値 C 64.90%, H 8.50%

化合物*ent*-**4**

$[\alpha]_D^{18} -33.6$ (*c* 0.35, MeOH)

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは**4**と一致した。

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$

計算値 C 64.98%, H 8.39% 実測値 C 64.75%, H 8.46%

(1*R*,7*Z*,10*S*,11*R*)-11-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキサビシクロ[8.3.0]トリデカ-7-エン-3-オン **126**

112 (129mg, 0.36mmol) の2規定水酸化カリウム-メタノール (5ml, 4:1)溶液を 60°Cで4時間攪拌した。反応混合物を、1規定塩酸により中和して、酢酸エチルにより抽出した。抽出物は無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮することにより粗カルボン酸**122** (124mg) を得た。**122** (124mg) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、室温でアルゴン置換下、トリエチルアミン (80mg, 0.79mmol) と塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル (176mg, 0.72mmol) のテトラヒドロフ

第三章に関する実験の部
ラン (0.5ml) 溶液を加えた。混合物を30分間攪拌し、セライトによりろ過し、残さをトルエンで洗った。混合酸無水物を含むろ液を、4-ジメチルアミノピリジン (264mg, 2.16mmol) のトルエン (40ml) 溶液に、100°Cでアルゴン置換下、5時間かけて滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、エーテルで薄めた。有機層を水、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物質 **126** (85mg, 72%) を得た。

同様に *ent*-**112** (116mg, 0.32mmol) から *ent*-**126** (86mg, 82%) を得た。
化合物 **126**

m.p. 81°C

$[\alpha]_D^{20}$ -24.6 (*c* 0.96, MeOH)

IR ν_{\max} (KBr disk) 3020(m), 1730(s), 1650(w), 1415(m), 1255(s), 1060(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 0.035 (3H, s), 0.039 (3H, s), 0.97 (9H, s,), 1.49~1.70 (2H, m), 1.75~2.01 (5H, m), 2.15 (1H, dd, $J=2.7, 13.6\text{Hz}$,), 2.52 (1H, m), 2.55~2.80 (2H, m), 2.91 (1H, dd, $J=12.7, 13.6\text{Hz}$), 4.09~4.30 (3H, m), 5.38~5.59 (2H, m)

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$

計算値 C 66.61%, H 9.93% 実測値 C 66.68%, H 9.91%

化合物 *ent*-**126**

m.p. 81°C

$[\alpha]_D^{19}$ +25.3 (*c* 1.05, MeOH)

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは**126**と一致した。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$

計算値 C 66.61%, H 9.93% 実測値 C 66.23%, H 9.54%

(1*R*,7*Z*,10*S*,11*R*)-11-ヒドロキシ-4-オキサビシクロ[8.3.0]トリデカ-7-エ

シ-3-オン 127

126 (84mg, 0.32mmol) のアセトニトリル (3ml) 溶液に46%フッ化水素酸水溶液 (36mg, 0.83mmol) を0°Cで加えた。混合物を0°Cで4時間攪拌した。反応混合物を水で薄め、酢酸エチルで抽出した。抽出物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**127** (49mg, 51%) を得た。

同様に *ent*-**126** (130mg, 0.40mmol) より *ent*-**127** (59mg, 70%) を得た。
化合物 **127**

m.p. 77°C

$[\alpha]_D^{20}$ -27.4 (*c* 0.99, MeOH)

IR ν_{\max} (KBr disk) 3480 (s), 3020 (m), 1710 (s), 1670 (w), 1155 (m), 1120 (m)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.53~2.19 (7H, m), 2.23 (1H, dd, $J=2.9, 13.6\text{Hz}$), 2.56 (1H, m), 2.60~2.85 (2H, m), 2.82 (1H, t, $J=13.6\text{Hz}$), 4.09~4.35 (3H, m), 5.38~5.62 (2H, m)

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$

計算値 C 68.54%, H 8.63% 実測値 C 68.21%, H 8.54%

化合物 *ent*-**127**

m.p. 77°C

$[\alpha]_D^{20}$ +26.9 (*c* 0.99, MeOH)

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは**127**と一致した。

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$

計算値 C 68.54%, H 8.63% 実測値 C 68.94%, H 8.85%

(1*R*,7*Z*,10*S*)-4-オキサビシクロ[8.3.0]トリデカ-7-エン-3,11-ジオン **123**

127 (56mg, 0.27mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液にDess-Martin 試薬 (170mg, 0.40mmol) を加え、混合物を室温で50分間攪拌した。反応混

化合物をエーテルで薄め、有機層は、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**123** (49mg, 88%) を得た。

同様に、*ent*-**127** (57mg, 0.27mmol) より、*ent*-**123** (51mg, 96%) を得た。

化合物**123**

$[\alpha]_D^{20} +66.0$ (*c* 0.99, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 3040(m), 1735(s), 1725(s), 1650(m), 1415(m), 1115(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.83 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.02~2.53 (8H, m), 2.70 (1H, m), 3.04 (1H, m), 4.13 (1H, ddd, $J=2.2, 10.5, 12.8\text{Hz}$), 4.32 (1H, ddd, $J=2.0, 4.4, 10.5\text{Hz}$), 5.39~5.58 (2H, m)

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

計算値 C 69.21%, H 7.74% 実測値 C, 69.16%, H 7.94%

化合物 *ent*-**123**

$[\alpha]_D^{20} -66.3$ (*c* 1.01, MeOH)

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは**123**と一致した。

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

計算値 C 69.21%, H 7.74% 実測値 C 69.22%, H 7.87%

(-)-(1*R*,7*Z*,10*R*)-4-オキサビシクロ[8.3.0]トリデカ-7-エン-3,11-ジオン,
(-)-ジャスミンケトラクトン (-)-**5**

123 (48mg, 0.23mmol) のテトラヒドロフラン 5ml) 溶液に触媒量のDBUを0°Cで加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、エーテルで薄めた。1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しジャスミンケトラクトン**5** (43mg, 90%) を得た。

同様に、*ent*-**123** (49mg, 0.23mmol) より、*ent*-**5** (44mg, 90%) を得た。

化合物**5**

$[\alpha]_D^{18} -237$ (*c* 0.80, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 3030(m), 1735(s), 1725(s), 1650(w), 1420(m), 1120(s), 1025(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.50 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.05~2.30 (4H, m), 2.35~2.60 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J=2.6, 14.0$ Hz), 3.79(1H, dt, $J=3.6, 10.1\text{Hz}$), 4.64 (1H, dt, $J=4.5, 10.1\text{Hz}$), 5.32~5.58 (2H, m)

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

計算値 C 69.21%, H 7.74% 実測値 C 68.93%, H 7.88%

化合物 *ent*-**5**

$[\alpha]_D^{20} +240$ (*c* 1.01, MeOH)

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは**5**と一致した。

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$

計算値 C 69.21%, H 7.74% 実測値 C 69.14%, H 7.84%

第四章に関する実験の部

(1*R*,3*RS*,5*S*,6*R*)-6-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-2-オキサビシクロ
[3.3.0]オクタン **133**

テトラヒドロフラン (120ml) 中、臭化メチルトリフェニルホスホニウム (30.4g, 85.1mmol)、*n*-ブチルリチウム (51.0ml, 78mmol, 1.53Mヘキサン溶液) より調製したホスホランに、**84** (6.17g, 40mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を 0°C で加え、一晚室温で攪拌した。反応混合物は、水に注ぎ込みエーテルで抽出した。抽出物をシリカゲルカラムを通し不純物を除去して、**132** のテトラヒドロフラン-エーテル溶液を得た。**132** は非常に揮発性の化合物であるため、常圧においてエーテルを蒸留除去して **132** のテトラヒドロフラン溶液を得た。これ以上の精製をせずに次の反応に用いた。**132** のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (9ml, 90mmol) を 0°C で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に、0°C で 15% 水酸化ナトリウム水溶液 (40ml)、34% 過酸化水素水 (25ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 15% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジアステレオ混合物 **133** (4.86g, 70%, 3*S*:3*R*=3:1) を得た。

化合物 **133**

IR ν_{\max} (film) 3390(s), 2952(m), 1043(s)

¹H-NMR δ (300MHz, CDCl₃) 3*S*体: 1.55~2.20 (7H, m), 2.44 (1H, m), 2.60 (1H, dt, *J*=9.8, 3.4Hz), 3.33 (1H, *J*=3.0, 9.1Hz), 3.44 (3H, s), 3.50 (1H, dd, *J*=3.7, 9.1Hz), 4.31 (1H, t, *J*=3.0Hz), 5.34 (1H, d, *J*=4.1Hz)

3*R*体: 3.28 (3H, s)

(1*R*,3*RS*,5*S*,6*R*)-3-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]-6-オクタンカルボン酸 **135**

133 (129mg, 0.75mmol) の塩化メチレン (4ml) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (376mg, 10mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物は、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アルデヒド (92mg) を得た。続いて、アルデヒド (90mg, 0.53mmol) の水-*t*-ブチルアルコール (4ml, 1:3) に、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (83mg, 0.53mmol) と、2-メチル-2-ブテン (161mg, 2.3mmol) と、亜塩素酸ナトリウム (163mg, 1.8mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えて酸性にし、エーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物質**135** (118mg, 85%)を得た。

化合物**135**

¹H-NMR δ (300MHz, CDCl₃) 1.50~2.35 (6H, m), 2.80 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.28 (3H, s), 4.60 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 9.30 (1H, bs)

(1*S*,4*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-9-ブロモ-2,10-ジオキサトリシクロ[5.2.1.0^{4,8}]デカン-3-オン **137**

135 (263mg, 1.41mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、Py·HBr·Br₂ (450mg, 1.41mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に、1規定塩酸 (0.5ml) を加え、更に1時間攪拌した。反応混合物は、エーテルで薄め、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物質**137** (200mg, 60%)を得た。

化合物**137**

¹H-NMR δ (300MHz, CDCl₃) 2.10~2.49 (4H, m), 2.95 (1H, dd, $J=3.8, 6.8$ Hz), 3.21 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 4.55 (1H, s), 5.03 (1H, t, $J=3.8$ Hz), 5.70 (1H, s)

(1*S*,2*S*,3*S*,1'*R*)-2-ブロモ(1,3-ジチオラン-2-イル)メチル-3-ヒドロキシ-1-

シクロペンタンカルボン酸 **142**

137 (82mg, 0.35mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、1,2-エタンジチオール (0.084ml, 10mmol) と、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.053ml, 0.42mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物は、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物質**142** (107mg, 75%) を得た。

化合物**142**

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.35 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.85~2.20 (3H, m), 2.30 (1H, bs), 2.75 (1H, m), 3.15~3.40 (4H, m), 4.35 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.88 (1H, dd, $J=2.7, 5.8\text{Hz}$)

(1*R*,3*RS*,5*S*,6*R*)-6-アセトキシメチル-3-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン **144**

133 (1.68g, 9.75mmol) のピリジン (40ml) 溶液に無水酢酸(4.2ml) を 0°C で加え、一晩室温で攪拌した。反応混合物は、水に注ぎ込みエーテルで抽出した。有機層は、一規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジアステレオ混合物**144** (2.08g, quant., 3*S*:3*R*=3:1)を得た。

化合物**144**

$[\alpha]_D^{18} +36.7$ (c 1.06, MeOH)

IR ν_{max} (film) 2953(m), 1739(s), 1045(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 3*S*体: 1.32 (1H, m), 1.55~1.95 (5H, m), 2.04 (3H, s), 2.22 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.98 (1H, dd, $J=8.6, 11.0\text{Hz}$), 4.11 (1H, dd, $J=6.9, 11.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3*R*体: 2.05 (3H, s)

元素分析 $C_{11}H_{18}O_4$

計算値 C 61.66%, H 8.47% 実測値 C 61.44%, H 8.43%

(1*R*,3*RS*,5*S*,6*R*)-6-アセトキシメチル-3-フェニルチオ-2-オキサビシクロ
[3.3.0]オクタン **145**

144 (2.00g, 9.3mmol) のアセトニトリル (30ml) 溶液にチオフェノール (2.97g, 27mmol) と、触媒量のアンバーリスト15を加え、一晩室温で攪拌した。反応混合物は、ろ過してアンバーリスト15を除き、濾液を濃縮した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジアステレオ混合物**145** (2.62g, 96%, 3*R*:3*S*=4:1) を得た。

化合物**145**

$[\alpha]_D^{20} +187.2$ (c 1.01, MeOH)

IR ν_{max} (film) 2952(m), 1739(s), 1583(s), 1481(s), 1438(s)

1H -NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) 3*R*体: 1.39 (1H, m), 1.55~1.70 (2H, m), 1.85~2.40 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.00 (1H, dd, $J=8.6$, 11.2Hz), 4.15 (1H, dd, $J=6.1$, 11.2Hz), 4.65 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=2.5$, 5.7Hz), 7.20~7.35 (3H, m), 7.45~7.53 (2H, m), 3*S*体: 2.05 (3H, s)

元素分析 $C_{16}H_{20}O_3S$

計算値 C 65.73%, H 6.89% 実測値 C 65.38%, H 6.88%

(1*R*,5*R*,6*R*)-6-アセトキシメチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン
146

145 (2.52g, 8.6mmol) の塩化メチレン (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (4.8g, 35mmol) 存在下、メタクロロ過安息香酸 (2.34g, 9.5mmol) の塩化メチレン溶液 (20ml) を-78°Cで加え、15分間攪拌した。反応混合物は、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ込みエーテルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をトルエン (70ml) に溶解し、トリエチルアミン (10ml) 存在

下、40°Cで3時間攪拌した。反応混合物は減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物質 **146** (1.40g, 89%) を得た。

化合物**146**

IR ν_{\max} (film) 2953(m), 1739(s), 1614(s), 1049(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.30 (1H, m), 1.55–1.90 (3H, m), 2.25 (1H, m), 3.44 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.99 (1H, dd, $J=8.4, 11.0\text{Hz}$), 4.10 (1H, dd, $J=6.8, 11.0\text{Hz}$), 4.66 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 5.03 (1H, dd, $J=5.8, 8.4\text{Hz}$), 6.36 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$)

(1*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-アセトキシメチル-3,4-ジヒドロキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン **147**

146 (1.10g, 6.0mmol) のアセトン-水 (35ml, 2:1) 溶液に、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド (2.86g, 24mmol) を加え、四酸化オスミウムの*t*-ブチルアルコール溶液 (8.2ml, 0.32mmol) を0°Cで加え、室温で一晩間攪拌した。反応混合物は、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ込みエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**147** (1.17g, 90%)を得た。

化合物**147**

IR ν_{\max} (film) 3330(s), 2950(m), 1730(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.30 (1H, m), 1.45–1.83 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.58 (1H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.97 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J=6.9, 11.3\text{Hz}$), 4.32 (1H, dd, $J=7.6, 11.3\text{Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 4.77 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.24 (1H, t, $J=3.5\text{Hz}$)

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$

計算値 C 55.55%, H 7.46% 実測値 C 55.14%, H 7.39%

(1*R*,2*S*,3*R*,1'*R*)-3-アセトキシメチル-2-(1,3-ジチオラン-2-イル)ヒドロキ

シメチルシクロペンタン-1-オール 148

147 (40mg, 0.18mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、1,2-エタンジチオール (0.045ml, 0.54mmol) と、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.028ml, 0.22mmol) を0°Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込みエーテルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**148** (45mg, 83%)を得た。

化合物148

¹H-NMR δ(300MHz, CDCl₃) 1.50~2.20 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.58 (1H, m), 3.22~3.40 (4H, m), 3.88 (1H, q, *J*=5.8Hz), 4.20 (1H, dd, *J*=7.8, 11.0Hz), 4.38 (1H, m), 4.42 (1H, dd, *J*=9.6, 11.0Hz), 4.92 (1H, d, *J*=5.8Hz)

(1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(1,3-ジチオラン-2-イル)-3-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-オン **151**

148 (64mg, 0.22mmol) の塩化メチレン(3ml)溶液に、2,6-ルチジン (0.26ml, 2.2mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸-*t*-ブチルジメチルシリル (0.06ml, 0.26mmol) を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込みエーテルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して粗生成物**149** (118mg)を得た。粗**149** (118mg) のメタノール溶液 (3ml) に触媒量のナトリウムメトキシドを加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し**150** (55mg, 68%)を得た。**150** (10mg, 0.027mmol) の塩化メチレン (0.4ml) 溶液に、ピリジン (40mg) および、Dess-Martin試薬 (51mg, 0.12mmol)を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物は、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液に空け、エーテルで抽出した。有機層は、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、

151 (5mg, 51%) を得た。

化合物**151**

IR ν_{\max} (film) 2960(m), 1775(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.30~2.10 (4H, m), 2.63 (1H, m), 3.10~3.38 (5H, m), 4.25 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.82 (1H, dd, $J=2.8, 4.6\text{Hz}$)

(1*R*,2*S*,3*R*,1'*R*)-3-アセトキシメチル-2-(2,2-ジエチルチオ-1-ヒドロキシエチル)シクロペンタン-1-オール **152**

147 (1.08g, 4.98mmol) の塩化メチレン (40ml) 溶液に、エタンチオール (3.72g, 60mmol) を加え、四塩化チタンの塩化メチレン溶液 (7.7ml, 7mmol) を0°Cで加え、室温で一晩間攪拌した。反応混合物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込みエーテルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**152** (1.17g, 90%)を得た。

化合物**152**

IR ν_{\max} (film) 3473(s), 2962(m), 1731(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70~1.93 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.34 (1H, m), 2.49~2.82 (5H, m), 3.07 (1H, bs), 4.04 (1H, dd, $J=4.3\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.28 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J=4.3, 11.0\text{Hz}$)

(1*R*,2*R*,3*R*,1'*R*)-1-アセトキシメチル-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-(2,2-ジエチル-1-ヒドロキシエチル)シクロペンタン **153**

152 (1.15g, 3.57mmol) の塩化メチレン(40ml)溶液に、2,6-ルチジン (1.5g, 14mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸*t*-ブチルジメチルシリル (0.96ml, 4.2mmol) を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込みエーテルで抽出した。

有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**153** (1.32g, 85%)を得た。

化合物**153**

IR ν_{\max} (film) 3491(s), 2956(m), 1737(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.60~1.90 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.58~2.85 (4H, m), 3.00 (1H, bs), 4.04 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 4.08~4.20 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J=4.3, 11.0\text{Hz}$)

(1*R*,2*R*,3*R*,1'*R*)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-(2,2-ジメチル-1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシメチルシクロペンタン **156**

153 (1.26g, 2.9mmol) のメタノール (50ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.1g, 8mmol)、ビストリフルオロアセトキシヨードベンゼン (2.6g, 6mmol) を0°Cで加え20分間攪拌した。アセタール交換が起こったことを確認して、反応混合物に触媒量のナトリウムメトキシドを加え、さらに室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**156** (656mg, 68%)を得た。

化合物**156**

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.65~2.10 (5H, m), 2.47 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.62 (1H, dd, $J=7.5, 12.1\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=6.3, 12.1\text{Hz}$), 4.10 (1H, dd, $J=6.0, 8.0\text{Hz}$), 4.33 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

(1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-ジメトキシメチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-オン **157**

156 (620g, 1.8mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液に、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド (703mg, 6mmol)、テトラプロピルアンモニウムバ

第四章に関する実験の部
ールテナート (63mg, 0.18mmol)を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。
反応混合物は、セライトでろ過し不溶物を除き、濾液を15%チオ硫酸
ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブ
ラインで洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得ら
れる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、
157 (432mg, 71%)を得た。

化合物**157**

$[\alpha]_D^{20} -11.1$ (c 1.01, MeOH)

IR ν_{\max} (film) 2955(m), 1777(s), 1082(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 0.055 (3H, s), 0.059 (3H, s), 0.07(9H, s),
1.55~1.75 (2H, m), 1.88~2.10 (2H, m), 2.83 (1H, ddd, $J=1.5, 6.3, 9.6\text{Hz}$),
3.04 (1H, dt, $J=4.1, 9.6\text{Hz}$), 3.46 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.23 (1H, m), 4.38
(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=1.5, 3.0\text{Hz}$)

(1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-*t*-ブチルジメチルシロキシ-4-[(*Z*)-4-メトキシカルボニ
ル-1-ブテニル]-3-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-2-オン **159**

157 (19mg, 0.06mmol) の塩化メチレン(0.8ml)溶液に、モレキュラー
シブ4A存在下、ヨウ化ナトリウム (36mg, 0.24mmol)と塩化トリメチル
シリル(20mg, 0.18mmol)を0°Cで加え、1時間攪拌した。反応混合物
は、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗生成
物**158**を得た。粗**158**のテトラヒドロフラン溶液(0.5ml)に、テトラヒ
ドロフラン(10ml)中、臭化 3-メトキシカルボニルプロピルトリフェニ
ルホスホニウム (350mg, 0.8mmol)とカリウムヘキサメチルジシラジド
(1.44ml, 0.72mmol, 0.5Mのトルエン溶液) から調製したホスホラン
(3ml)を-78°Cで加えた。-78°Cで1時間攪拌した後、反応混合物を水に
あけ、エーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減
圧下濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により精製し、**159** (13mg, **157**から60%)を得た。

化合物**159**

$^1\text{H-NMR}$ δ (300MHz, CDCl_3) 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.55~1.85 (2H, m), 1.90~2.15 (2H, m), 2.30~2.60 (2H, m), 3.08 (1H, dt, $J=6.6, 9.6\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 4.30 (1H, m), 5.37 (1H, bd, $J=12.0\text{Hz}$), 5.45 (1H, m), 5.53 (1H, m)

Bacillariolide III (**8**)

159 (13mg, 0.04mmol) の1規定塩酸溶液を60°Cで3時間攪拌した。反応混合物は、減圧下濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**8** (5mg, 60%)を得た。

化合物**8**

IR ν_{max} (film) 3600~2500(br), 2960(m), 1770(s), 1730(s)

$^1\text{H-NMR}$ δ (500MHz, CD_3OD) 1.61 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.98 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.62 (1H, ddd, $J=2.0, 7.0, 9.5\text{Hz}$), 3.17 (1H, dt, $J=7.0, 8.5\text{Hz}$), 4.30 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 5.52~5.62 (3H, m)

引用文献

1. Woodward, R. B. In *Perspective in Organic Chemistry*, Todd, A. R., Ed., Interscience: New York, **1956**, p.155
2. Noyori, R. *Science* **1992**, 258, 584.
3. ジャスモン酸の日本語の総説として以下のようなものがある。
- 3a. Ueda, J. *植物の化学調節* **1991**, 26, 173.
- 3b. Yoshihara, T.; Kitahara, T.; Nojiri, H.; Yamane, H.; Nakamura, K.; Ishikawa, A.; Imanishi, S.; Tazaki, H. *日本農芸化学会誌* **1995**, 69, 447.
- 3c. Takahashi, N.; Masuda, Y. *植物ホルモンハンドブック 英語の総説として*
- 3d. Creelman, R. A.; Mullet, J. E. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1997**, 48, 355.
4. Ruzicka, L.; Pfeiffer, M. *Helv. Chim. Acta* **1933**, 16, 1208.
5. Naves, Y. R.; Gramplöf, A. V. *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 1500.
6. Demole, E.; Willhalm, B.; Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 1152.
7. Demole, E.; Lederer, E.; Mercier, D. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 675.
8. Nishida, R.; Acree, T. E. *J. Agric. Food. Chem.* **1984**, 32, 1001.
9. Aldridge, D. C.; Galt, S.; Griles, D.; Turner, W. D. *J. Chem. Soc. (C)*. **1971**, 1623.
10. Fukui, H.; Koshimizu, K.; Usuda, S.; Yamazaki, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, 41, 175., Idem. *ibid.* **1977**, 41, 189.
11. Ueda, J.; Kato, J. *Plant Physiol.* **1980**, 66, 246.
12. Yamane, H.; Takagi, H.; Abe, H.; Yokota, T.; Takahashi, N. *Plant Cell Physiol.* **1981**, 22, 689.
13. Nishida, R.; Baker, T. C.; Roelofs, W. L. *J. Chem. Ecol.* **1982**, 8, 947.
14. Koda, Y.; Omer, E-S. A.; Yoshihara, T.; Shibata, H.; Sakamura, S.; Okazawa, Y. *Plant Cell Physiol.* **1988**, 29, 1047, Yoshihara, T.; Omer, E-S. A.; Koshino, H.; Sakamura, S.; Kikuta, Y.; Koda, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 2835.
15. Matsuura, H.; Yoshihara, T.; Ichihara, A.; Kikuta, Y.; Koda, Y. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, 57, 1253.
16. Kato, J. *植物の化学調節* **1987**, 22, 1., Ueda, J.; Kato, J. *Physiol. Plant.* **1982**, 54, 249.

17. Curtis, R. W. *J. Plant. Growth Regul.* **1984**, *3*, 157.
18. Kouda, Y.; Yoshihara, T. *植物の化学調節* **1993**, *28*, 8., Koda, Y.; Kikuta, Y.; Tazaki, H.; Tsujino, Y.; Sakamura, S.; Yoshihara, T. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1435., Koda, Y.; Kikuta, Y.; Kitahara, T.; Nishi, T.; Mori, K. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1111.
19. Senoo, S.; Sano, H.; Ouhashi, Y. *植物の化学調節* **1997**, *32*, 37.
20. Vick, B. A.; Zimmermann, D. C. *Plant Physiol.* **1983**, *111*, 470.
- 21a. Demole, E.; Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 692.
- b. Büchi, O.; Egger, B. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2021.
- c. Kitahara, T.; Mori, K.; Matsui, M.; Iwamoto, M.; Takagi, Y.; Warita, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 1639.
- d. Kataoka, H.; Yamada, K.; Goto, K.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4107.
- 22a Tanaka, H.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 462.
- b. Kitahara, T.; Warita, Y.; Abe, M.; Seya, M.; Takagi, Y.; Mori, K. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1013.
- c. Stork, G.; Ouerfelli, O. *New J. Chem.* **1992**, *16*, 95.
- d. Stevens, R. V.; Hrib, N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4791.
- e. Seto, H.; Yoshioka, H. *Chem Lett.* **1990**, *51*, 1797.
- 23a Helmchen, G.; Goeke, A.; Lauer, O.; Urmann, M.; Fries, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1024.
- b. Kitahara, T.; Nishi, T.; Mori, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6999.
- 24a Gerlach, H.; Kunzler, P. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 2503.
- b. Kitahara, T.; Iwamoto, M.; Takagi, Y.; Mori, K.; Matsui, M.; *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1731.
- c. Nishi, T.; Kitahara, T. *Proc. Japan Acad.* **1995**, *71B*, 2023.
- d. Shimizu, I.; Nakagawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4957.
25. Kaiser, R. The scent of orchids: Olfactory and chemical investigations. Elsevier, Amsterdam, **1993**.
26. Miersch, O.; Preiss, A.; Sembdner, G.; Schreiber, K. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 4037.
27. Nicolaou, K. C.; Reddy, K. R.; Skokatas, G.; Sato, F.; Xiao, X-Y.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558.
28. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
29. König, W. A.; Gehrecke, B.; Icheln, D.; Evens, P.; Dönneche, J.; Wang, W. *J. High Res. Chromatog.* **1992**, *15*, 367.
30. Fujita, T.; Terato, K.; Nakayama, M. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1996**, *60*, 732.
31. Schow, R. S.; McMorris, T. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3760.
32. Ogawa, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 663.

33. Martos, M. B.; Korosy, F. *Nature* **1950**, *165*, 369.
34. Holla, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 220.; Ong, G. -T.; Hang, K. -Y.; Wu, S. -H.; Wang, K. T. *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 327.
35. Inanaga, J.; Hirata, K.; Sacki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
36. Wang, R.; Shimizu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 413.
37. Wang, R.; Shimizu, Y.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 379.
38. Zheng, N.; Shimizu, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 399.
39. Miyaoka, H.; Tamura, M.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 621-624.; Miyaoka, H.; Shigemoto, T.; Tamura, M.; Yamada, Y. 第40回天然物化学討論会, **1998**, 205.
40. Shimizu, Y. *Annu. Rev. Microbiol.* **1996**, *50*, 431.
41. Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2344.
42. Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
43. Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitecombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.
44. Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761.

発表論文

第一章

Kitahara, T.; Inoue, M.; Tamogami, S.; Kaiser, R., SYNTHESIS OF BOTH THE ENANTIOMERS OF METHYL *CIS*-(*Z*)-DEHYDROJASMONATE, PRINCIPAL NOTE FOR THE SCENT OF *CYMBIDIUM GOERINGII*, TO DETERMINE THE ABSOLUTE CONFIGURATION. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1487.

第二章および第三章

Inoue, M.; Kitahara, T. Synthesis of Both the Enantiomers of Methyl Tuberonate, Natural Methyl β -D-Glucopyranosyloxyjasmonate and Its Epimer. *Tetrahedron* in press.

第三章

Inoue, M.; Nishi, T.; Kitahara, T. Enantioselective Synthesis of Both the Enantiomers of Jasmine Ketolactone and Its Epimer. *Biosci. Biotech. Biochem.* in press.

謝辞

本研究主題をいただいて以来、六年間にわたり直接御指導下さいました北原武東京大学教授に感謝いたします。また、教養学部時代から有機化学の基礎を御教授していただき、退官されるまで御指導下さいました森謙治東京大学名誉教授に感謝いたします。

研究室配属以来、有機化学のみならず様々なことについて御指導、御助言をして下さいました渡辺秀典東京大学助教授に感謝いたします。学生に近い立場から貴重な御助言をして下さいました石神健博士、清田洋正博士に感謝いたします。

実際に研究を行うにあたり、毎日試薬・溶媒を迅速に届けて下さいました山本良文氏、実験器具を届けて下さいました大内清海氏、水野正之氏、大内基義氏、元素分析を行って下さいました内藤洋子氏に感謝いたします。

全章を通じて、出発原料である3,3-ジクロロ-2-オキサビシクロ[3,3,0]オクト-6-エン-3-オンの両鏡像体を御供与下さいました富士薬品工業株式会社、第一章において天然物のサンプルを御供与下さいましたスイスGivaudan社のR. Kaiser博士、GC測定をして下さいました長谷川香料株式会社の田母神成行氏、生物活性試験を行って下さいました北海道大学の幸田泰則博士、第四章において天然物のスペクトルを御供与下さいましたロードアイランド大学の清水譲教授に感謝いたします。

毎日の研究室で、多方面にわたりお世話になりました各会社からの研究生の方々、海外からの留学生、研究室の先輩、同輩、後輩に感謝いたします。特に、第三章の共同研究者でもある西恒博博士に感謝いたします。

財政面で御援助下さいました、日本育英会、日本学術振興会に感謝いたします。

最後に色々な面から生活を支えてくれた両親に感謝します。

