

ジャガイモシストセンチュウに対する孵化促進物質

ソラノエクレピン A の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科
応用生命化学専攻博士後期課程
平成 23 年度進学 今岡 忠

指導教員
東京大学大学院農学生命科学研究科
教授 渡邊 秀典

目次

1. 略語表	1
2. 序論	3
3. 本論	4
3. 1. 背景	4
3. 1. 1. ジャガイモ疫病菌	5
3. 1. 2. ジャガイモシストセンチュウ	8
3. 1. 3. ダイズシストセンチュウの孵化促進活性物質	11
3. 1. 4. アレロケミカルの例	12
3. 2. 他グループによるソラノエクレピン A の合成研究	13
3. 2. 1. Hiemstra らの合成研究	13
3. 2. 2. 西川らの合成研究	15
3. 2. 3. 磯部らの合成研究	16
3. 2. 4. 谷野らの全合成	18
3. 2. 5. 当研究室における合成研究	21
3. 3. 逆合成解析	23
3. 4. 実際の合成 1	25
3. 5. 架橋エーテル構築方法の見直し	30
3. 6. 逆合成解析 2	37
3. 7. 実際の合成 2	38
3. 8. B 環構築方法の見直し	44
4. 総括	46
5. 実験項	49
6. 引用文献	64
7. 謝辞	67

1. 略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
br	broad
Bn	benzyl
BOM	benzyloxymethyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
d	doublet
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
d.r.	diastereomeric ratio
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide
EE	1-ethoxyethyl
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
m	multiplet
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl

MS	molecular sieves
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NOE	nuclear Overhauser effect
PG	protective group
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
pyr.	pyridine
quant.	quantitative
s	singlet
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonate
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate

2. 序論

天然から得られる有機化合物は数多くあり、その生理活性や構造的特徴は多くの天然物化学者の興味を引きつけた。分析技術の発達により、数ミリグラムの化合物が手に入れば、元素分析や質量分析により化学式が決定できるようになり、核磁気共鳴分光法により、化合物の炭素や水素の帰属が可能となり平面構造を導き出せるようになった。さらに、Mosher 法を組み合わせることで絶対立体配置の決定が可能となった。また、化合物を単結晶の形で得ることが可能であれば、X 線結晶構造解析による構造決定も可能となり、人類が手にすることが可能な分子は多岐にわたるようになった。しかし、生理活性の詳細な解析や、医薬品、農薬といった形での応用、実用化を検討する上で、試料の量的供給や類縁体を合成するための手法の開発は必要不可欠である。有機合成化学者は生理活性物質の合成研究を通じてこの分野に貢献をしてきた。合成の過程で得られた化合物から、構造活性相関の研究に発展し、より強い活性を有する誘導体や、安価に合成が可能な活性物質の創出を行ってきた。また、ビオチン誘導体を合成し、アフィニティークロマトグラフィーにより標的タンパク質を得る方法や、クリックケミストリーをはじめとする蛍光ラベル化により生命現象を可視化することで生命科学の解明にも貢献をしてきた。このように、有機合成化学は理学、薬学、工学のみならず、農学、生命科学の発展に寄与することが可能である。

天然物合成が有機合成化学に対して果たす役割は大きい。合成化学の発展により、あらゆる有機化合物が作られ、人々はその恩恵を意識せずに暮らせる程、それらは生活に浸透している。合成の過程で用いられる種々の有機反応は、複雑な骨格や官能基を有する天然物合成の場で鍛えられる。加えて、天然物の骨格に応じた合成法の開発が行われ、その中から有用な反応を見出すことも少なくない。

筆者は、農学と有機合成化学のいずれの見地からも興味深い生理活性と構造を有するソラノエクレピン A に注目をした。本化合物はジャガイモシストセンチュウに対する孵化促進活性を有しており、シストセンチュウの制御を行う上で非常に注目をされている。加えて、その複雑な骨格を構築する方法の開発は、有機合成化学的に意義深い。このような意義を踏まえ、本研究において、ソラノエクレピン A の合成に関する研究を行った。

3. 本論

3. 1. 背景

ジャガイモの起源は南米の高地にあるチチカカ湖畔に由来し、その栽培の歴史は紀元前に遡ると言われている。アンデスの地で栽培され、インカ文明の発展を食糧の面から支えてきたジャガイモは、紀元前 500 年頃から、南米、中米、北米へ広がっていった。1500 年代前半、スペインがインカ帝国に軍隊を派遣し侵略を行った際に、スペイン人兵士がジャガイモを持ち帰ったことがヨーロッパへの最初の伝来と言われている。南米からスペインに渡ったジャガイモはヨーロッパ各国に広がったが、ジャガイモは食糧として受け入れられることはなく奇妙な植物として観賞用にされるだけであった。18 世紀に飢饉が頻発したことに加え、1756 年からの七年戦争により食糧の不足が深刻な問題となったことから、ヨーロッパ各国の政府は食糧を確保するためジャガイモの栽培を奨励した。以降、ヨーロッパの国々において、ジャガイモは主食の一つとしての地位を確立し、多くの人々に親しまれるようになった。また、ヨーロッパ人が新大陸に移民として拡散したことや、諸外国との貿易を行なったことからジャガイモは世界中に広まった。

日本におけるジャガイモの歴史は、1601 年に南蛮の貿易船が持ち込んだことに遡る。その貿易船は、ジャワのジャガトラ港から来たことから、ジャガタライモと呼ばれた。日本に持ち込まれたジャガイモはヨーロッパと同じく鑑賞用として栽培されていたが、時とともに家畜の飼料として九州各地に広まった。1800 年頃には、ロシアの船が蝦夷の地を訪れるようになり、北海道にジャガイモをもたらした。これはエゾイモと呼ばれ、穀物の栽培に適さない冷涼な気候の北海道で盛んに栽培されるようになった。また、天保の大飢饉ではジャガイモが救荒作物として優れていると注目され、人々を飢饉から救った。こうしてジャガイモは食料として日本人の生活に馴染んでいった。

3. 1. 1. ジャガイモ疫病菌

ジャガイモが世界に伝播し栽培されるに従って疫病や病害虫の存在が問題となった。その歴史は 1840 年中頃に遡ることができる。当時、ジャガイモを主食としていたアイルランドで、アイルランド飢饉と呼ばれる大規模な飢饉が発生した。この大飢饉により、アイルランド国民の 100 万人が餓死し、100~150 万人のアメリカ移民を出した。アイルランド飢饉は *Phytophthora infestans* という疫病菌によって引き起こされた。*P. infestans* は原生生物界、ストラメノパイル類卵菌綱フハイカビ目フハイカビ科、またはクロミスタ界卵菌門卵菌綱フハイカビ目フハイカビ科に分類される生物である。属名の“*Phytophthora*”は、ギリシャ語で植物を意味する“phyto”と、破壊者を意味する“phthora”に由来していることから、作物に壊滅的な打撃を与える存在であることが伺い知れる。人類は農薬を用いることで *P. infestans* の防除を行ってきた。しかし、この疫病菌には有性生殖を営むという特徴があるため、世代を経る過程で遺伝的多様性を獲得し、現在では、農薬に対する耐性を獲得した疫病菌が広がりつつあるため、その防除は世界的な問題となっている。

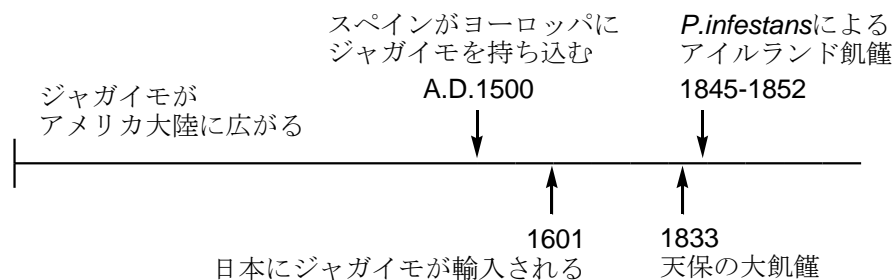


Figure 1. ジャガイモと人との関わり



Figure 2. *Phytophthora* と疫病菌の被害を受けたジャガイモ

一方で、*P. infestans* の有性生殖に関わるホルモンの探索は古くから行われており、1929年、Ashbyによりその存在が示唆された¹⁾。単離・構造決定は2005年に名古屋大学の小鹿らによって行われ、疫病菌の培養液 1830 リットルから、1.2 ミリグラムのホルモンを単離し、 $\alpha 1$ と命名された (Figure 3)²⁾。小鹿らは、 $\alpha 1$ が有する四つの不斉点のうち、両末端の水酸基近傍に位置する C3 位と C15 位の二つの絶対立体配置を改良 Mosher 法により NMR で決定をした³⁾。残る C7 位と C11 位の不斉中心については、矢島らにより四種類の全異性体の合成が行われ、絶対立体配置が決定された。C7 位の不斉中心は、両鏡像体が入手可能なシトロネラルを用い、C11 位の不斉中心は Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応によって導入された。合成した四異性体の NMR スペクトルを比較したが、スペクトルの違いによる絶対立体配置の決定が困難であったため、天然物と活性を比較することで、絶対立体配置を決定した (Scheme 1)⁴⁾。その後、彼らは合成した天然物の誘導体化を行うと同時に、C3 位、C15 位におけるエピ体を合成し、構造活性相関研究を行った。その結果、誘導体、異性体のいずれにおいても活性が顕著に低下することが示され、 $\alpha 1$ 受容体は不斉中心を含めた全炭素、および全官能基レベルで厳密にその構造を認識していることが明らかになった⁵⁾。また、2011年にもう一つの有性生殖を誘導するホルモン、 $\alpha 2$ を単離、構造決定した⁶⁾。これらの研究は、農薬を克服しつつある疫病菌の生物制御に向け、天然物化学の基礎的な研究が重要な役割を果たしている一例だと考えることができる。

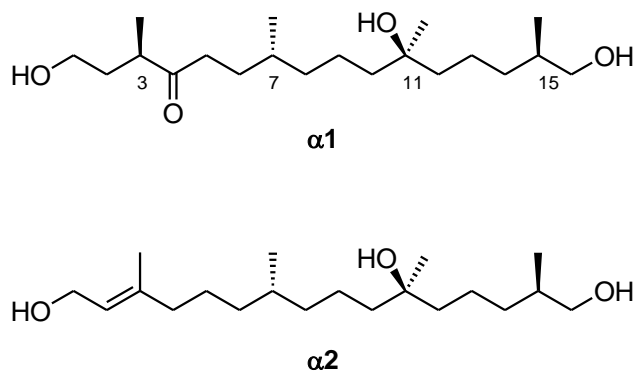
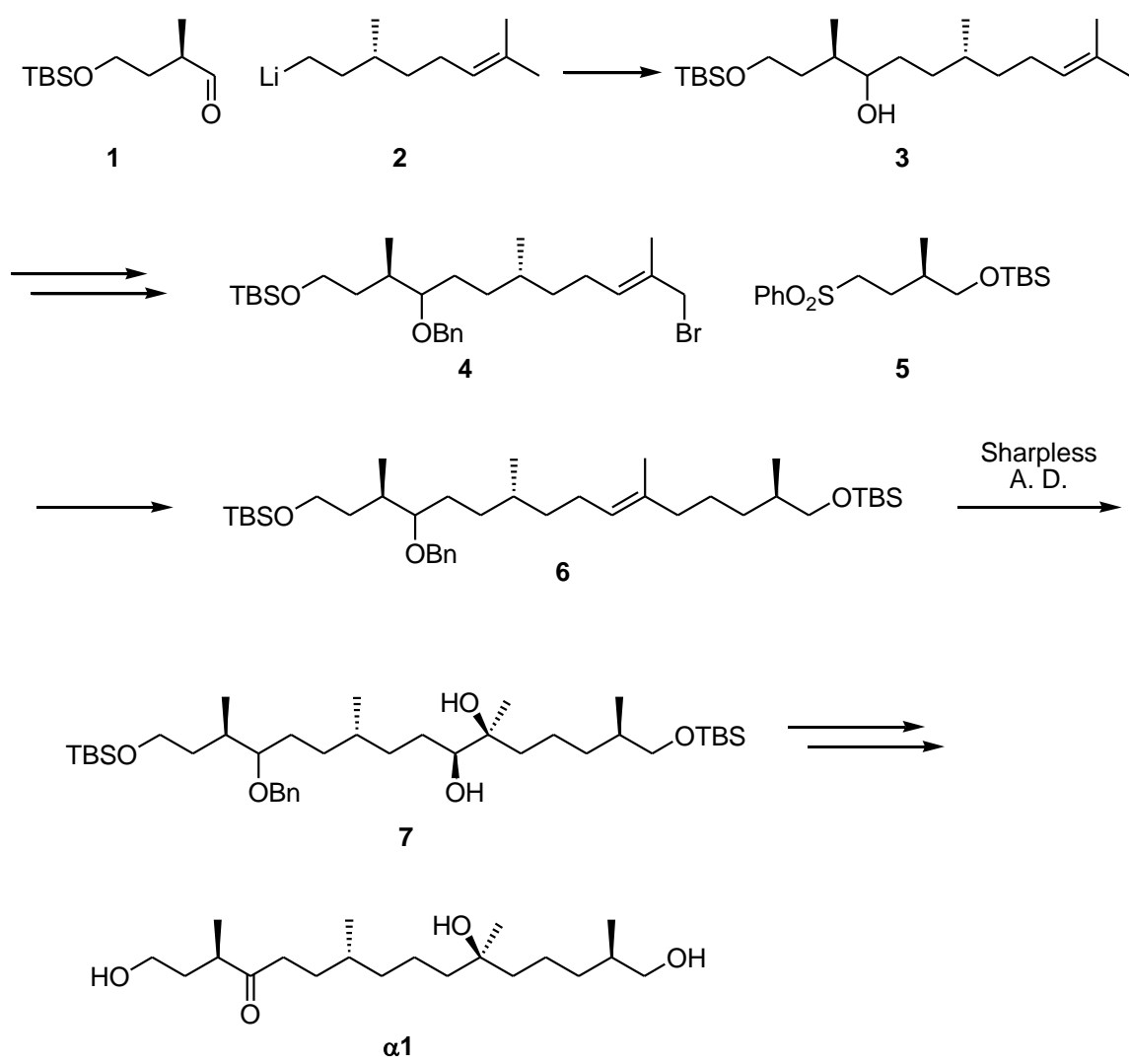


Figure 3. ジャガイモ疫病菌のホルモン



Scheme 1. 疫病菌のホルモン $\alpha 1$ の合成

3. 1. 2. ジャガイモシストセンチュウ

ジャガイモに害を為す存在は *P. infestans* だけではない。ジャガイモシストセンチュウもジャガイモの驚異として存在している。ジャガイモシストセンチュウはハリセンチュウ目ヘテロデラ科に属し、ジャガイモ、トマト、ナスを加害作物とする。宿主の根に寄生して栄養や水分の吸収を妨げる病害虫として知られており、日本には昭和 30 年代にペルーから輸入した肥料鳥糞石（グアノ）にシストが混入したことで持ち込まれた。日本におけるジャガイモシストセンチュウの発生は 1972 年に北海道で確認されており、2012 年の時点で 49 市町村、1 万 ha に拡大しており、防除の困難さが伺える。ジャガイモシストセンチュウに寄生されたジャガイモは、7 月中旬に葉のしおれと黄化が始まり、8 月の中旬には枯死してしまうため、収穫に多大な影響を及ぼす。発生が確認された圃場ではジャガイモシストセンチュウの宿主となるジャガイモの作付けを行わず、土壌中のシスト密度に応じて、殺センチュウ剤の使用、ジャガイモ以外の作物の作付け、抵抗性品種であるキタカアリ等の栽培を組み合わせることで土壌中のシスト密度を制御し、被害を最小限に抑えている。そのような努力にも関わらず、ジャガイモシストセンチュウの根絶は困難を極めるため、伝播の予防と早期発見に努めなければならない。

ジャガイモシストセンチュウの生活環を Figure 4 に示すが、その生態的特徴は宿主特異性と休眠状態の二点にある。ジャガイモシストセンチュウの雌はシストと呼ばれる褐色の殻に卵を内包して越冬する。春に宿主であるジャガイモの根から分泌される孵化促進物質の働きによって孵化し、5 月頃から根に侵入し、7 月には成虫となり肉眼でも観察が可能となる。そして 8 月以降にシストの状態ですべて土壌に離脱する。シストは乾燥や低温に強く宿主のいない状態で 10 年以上生存が可能である。以上の特徴から、その防除は多大な困難を伴う。

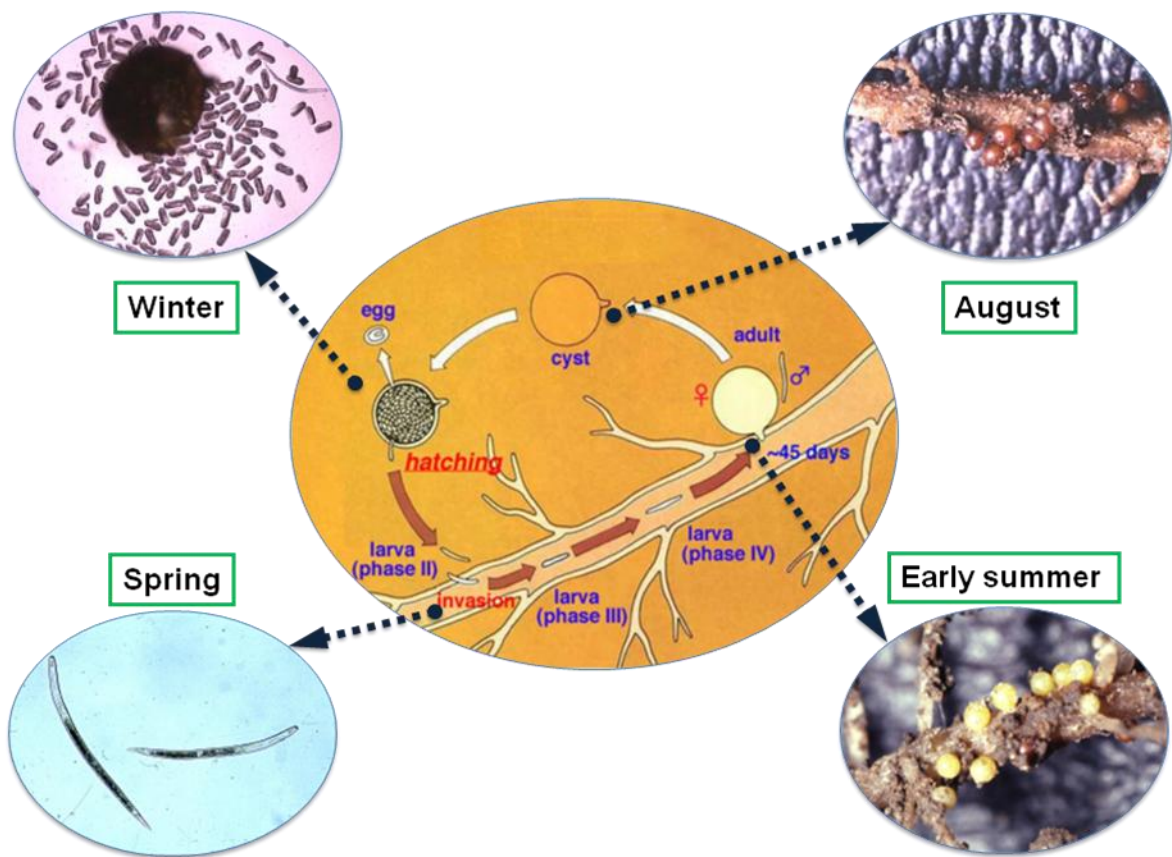


Figure 4. ジャガイモシストセンチュウの生活環

こうした背景の中、オランダの Mulder らは 1993 年にジャガイモの水耕培養液からソラノエクレピン A という化合物を単離、構造決定した (Figure 5) ^{7a, b}). 彼らはこの化合物がジャガイモシストセンチュウに対して孵化促進活性を有することを報告している。この報告により、ソラノエクレピン A を生態的農薬として用いればジャガイモシストセンチュウの防除が可能になるのではないかという期待が広がっている。

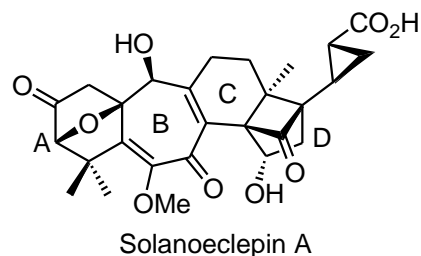


Figure 5. ソラノエクレピン A の構造

本化合物を宿主である作物が栽培されていない時期に散布すれば、シストセンチュウを強制的に孵化させ死滅させることが可能であると考えられている。しかし、本化合物は 700 株の水耕培養液から 245 μg しか得られないため、応用研究への展開が困難となっている。

3.1.2.節および 3.1.3.節で述べた、近年のジャガイモ疫病菌、およびシストセンチュウに関する天然物化学の研究の時系列を Figure 6 に示す。疫病菌とシストセンチュウの生理活性物質レベルにおける研究は、直近の四半世紀において大きな成果を上げており、農芸化学における天然物化学が貢献してきたと考えることができる。以上のような背景を鑑みるに、孵化促進活性物質の合成は、試料供給の面のみならず人類の食糧問題を根本的に解決する道筋に繋がることから、有機合成による今後の研究の発展を促さなくてはならない。

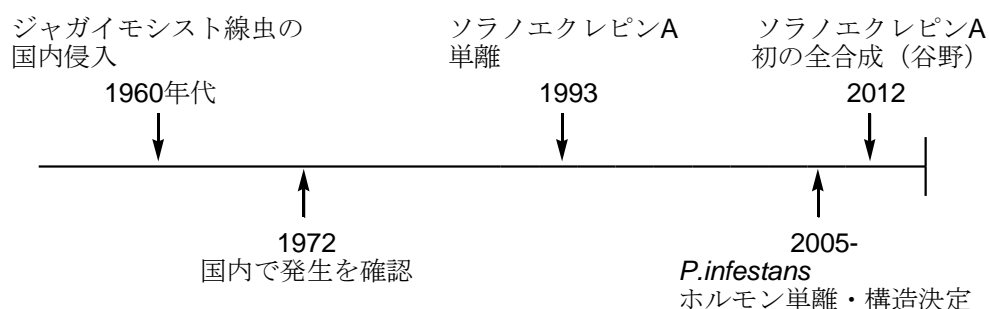


Figure 6. 国内におけるシストセンチュウの広がり と 活性物質の研究について

3. 1. 3. ダイズシストセンチュウの孵化促進活性物質

一方、ダイズにおいてもシストセンチュウによる被害が知られている。1980年代に北海道大学の正宗らは、ダイズシストセンチュウに対する孵化促進活性物質の探索を行った。正宗らは、インゲン豆の乾燥根 135 kg から、グリシノエクレピン A の誘導体を 1.25 mg を単離し、構造を決定した^{8a, b)}。グリシノエクレピン A はソラノエクレピン A と構造の類似性はあるものの、ジャガイモシストセンチュウに対する孵化促進活性を示さないことから、シストセンチュウに対する孵化促進活性物質は種特異的に作用する化合物であることも明らかとなっている。ソラノエクレピン A は、当研究室の渡邊らをはじめ、国内外 4 つのグループにより全合成が報告されている^{9a-e)}。グリシノエクレピン A とソラノエクレピン A の構造と活性を比較することで、孵化促進活性物質の活性の本体となるファーマコフォアに関する情報を効果的に理解し、シストセンチュウの制御化学を発展させることが可能になるものと期待される。3.1.2.節から 3.1.4.節において論じたことから、ソラノエクレピン A の合成研究は有機合成化学のみならず、農芸化学に対しても大きな影響を与えることが可能であり、非常に重要な研究課題であると言える。

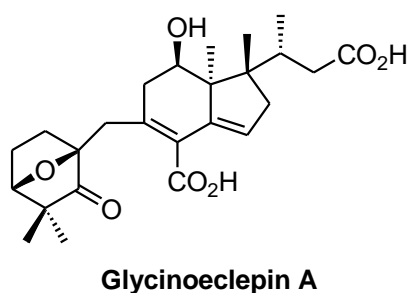


Figure 7. グリシノエクレピン A の構造

3. 1. 4. アレロケミカルの例

ジャガイモやダイズによって分泌される孵化促進活性物質は、寄生体であるシストセンチュウに対する活性から、アレロケミカルに分類される。アレロケミカルとは、生物の個体間に作用する生化学的シグナル分子のことであり、異種個体間に作用するものと定義されている。一方、同種個体間に作用するものはフェロモンと呼ばれている。このようなアレロケミカルの例として最も有名な化合物は、ストリゴラクトンと呼ばれる一群の化合物である。

ストリゴラクトンは、発見の当初は半寄生植物であるストライガ属に対し、発芽を誘導する天然物として見出された¹⁰⁾。植物が寄生体の発芽を呼び寄せるシグナル分子を分泌することは、生育上不利に働くため、何故植物がこのような化合物を作り出すのかは大きな謎であった。次第にストリゴラクトンの機能が明らかになった結果、この化合物は植物のリン欠乏条件下において、アーバスキュラー菌根菌との共生を促進することでリンの獲得を行うために働くことが明らかになった¹¹⁾。

また、ストリゴラクトンは植物の分枝を抑制する植物ホルモンとしての機能を有することも明らかとなった¹²⁾。これらの機能から、ストリゴラクトンはリン欠乏条件下における分枝の抑制（リンの節約）、リンを獲得するため菌根菌を呼び寄せるシグナル分子として作用することで植物の成長を促進に深く関与していると理解することができる。一方で、狡猾なストライガ属はこのシグナルを、宿主である植物の存在を検知することに利用してきた。

半寄生植物に対する活性を有するシグナル分子として見出されたストリゴラクトンは多様な機能を有するという結果は、孵化促進活性物質にも同様のことが言えるのではないかと、という興味深い問いが見出される。以上の点から、ソラノエクレピンAの活性は農学・生命科学にも興味深い研究対象であると考えられる。

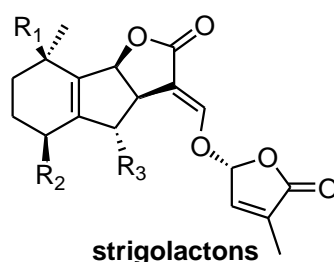


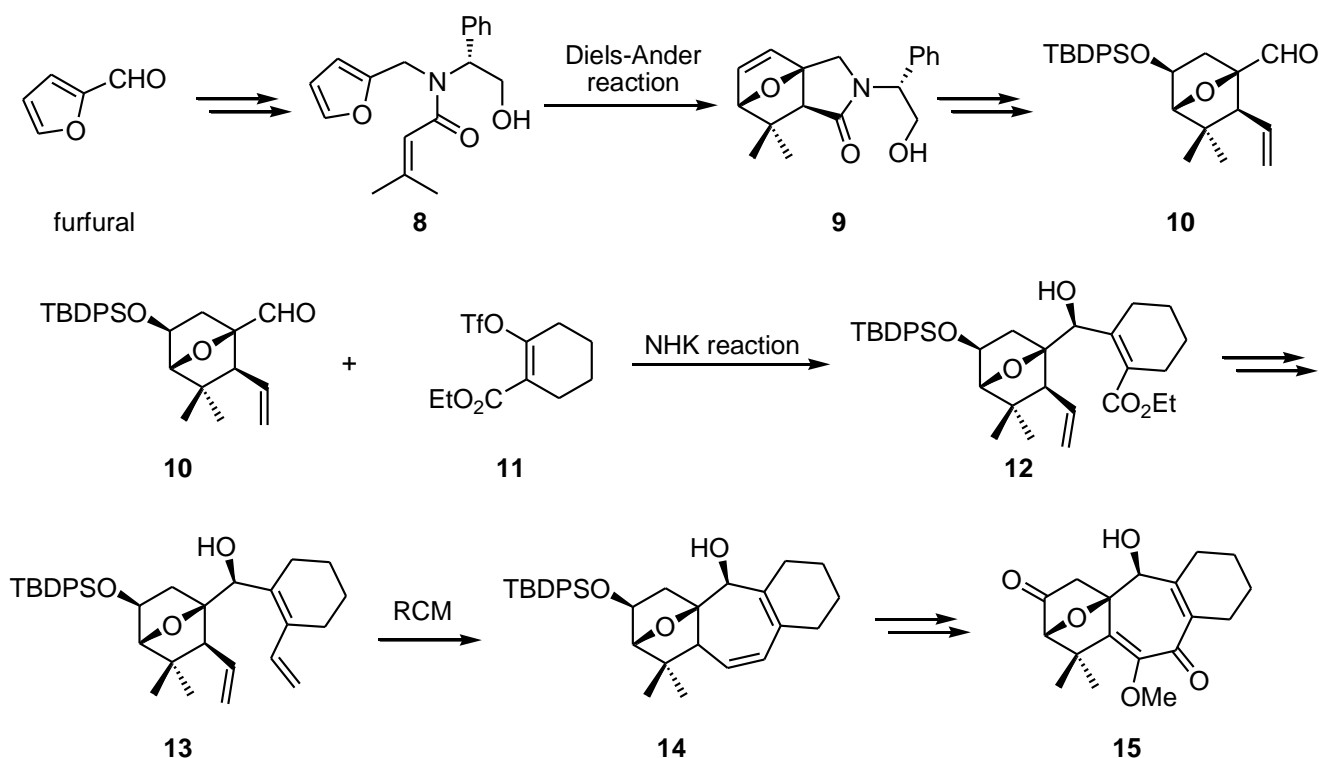
Figure 8. ストリゴラクトン類の基本骨格

3. 2. 他グループによるソラノエクレピン A の合成研究

本化合物の興味深い活性、それに加えて 3 から 7 員環までの炭素環を持つという構造的特徴から国内外の四つの研究グループによる合成研究が行われている。本節ではそれらを紹介する。

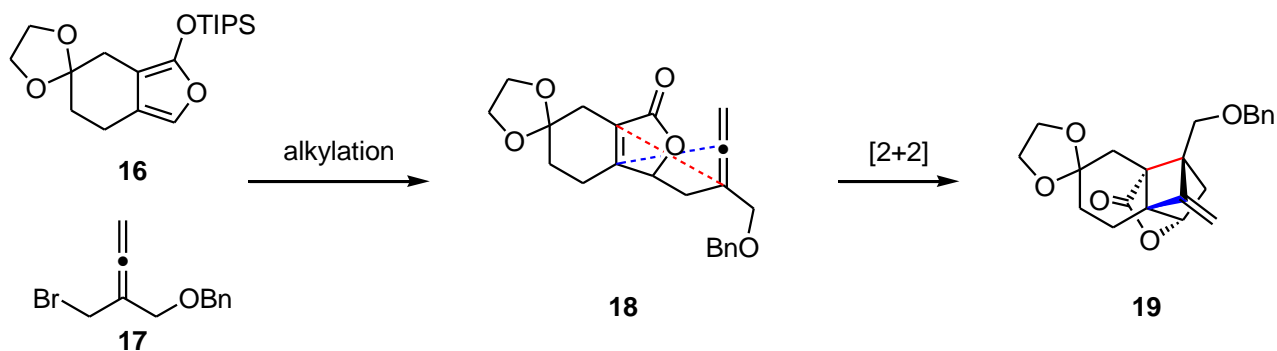
3. 2. 1. Hiemstra らの合成研究

オランダの Hiemstra らは、誰よりも早くソラノエクレピン A の合成研究を開始したグループである。彼らの AB 環部分の合成を Scheme 2 に示した。フルフラールを出発原料とし、向山らが報告した不斉補助基を用いたアミド **8** に対する分子内 Diels-Alder 反応によって A 環部分を構築したラクタム **9** を得た。ラクタムに対する官能基変換を行い、アルデヒド **10** に導き、C 環部分のモデル化合物であるエノールトリフラート **11** と NHK 反応によって連結した後に、化合物 **13** へと変換し、オレフィン閉環メタセシス反応により B 環の骨格構築を行った。その後、官能基変換を行い、B 環部分の酸化度を高め、**15** の合成を報告している¹³⁾。



Scheme 2. Hiemstra らの AB 環部構築方法

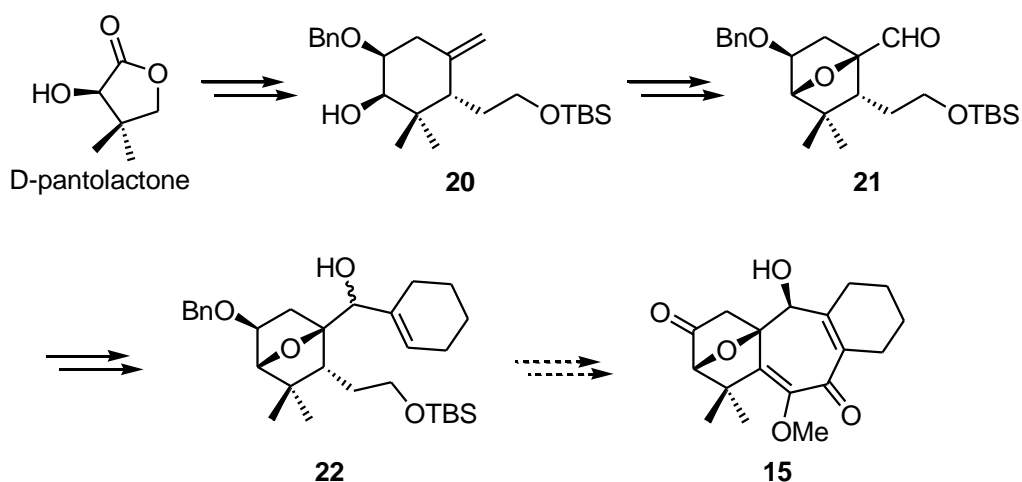
また、彼らの右側ユニットに関する合成は、[2+2]環化付加反応を鍵とした4員環構築である (Scheme 3)。即ち、C環部分に結合させた不飽和ラクトン **18** に対し、側鎖部分の二重結合を光照射下、[2+2]環化付加反応を行うことでD環部分と4員環を構築するものである¹⁴⁾。彼らの手法は、CD環の必要な官能基を全て備えてはいるものの、光学活性体の合成にはシロキシフラン **16** に対するアレン **17** の導入におけるエナンチオ選択的な反応の開発、或いは4員環構築後の光学分割が必要になる点が課題としてあげられる。



Scheme 3. Hiemstra らの CD 環部構築方法

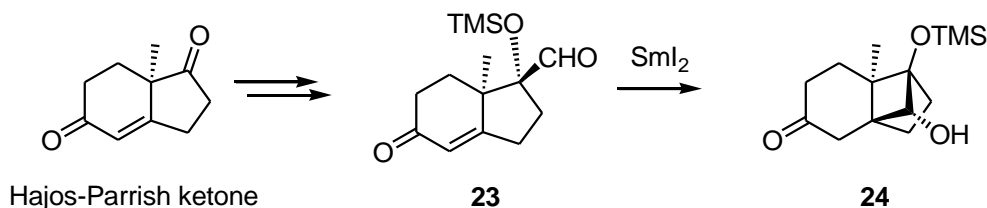
3. 2. 2. 西川らの合成研究

名古屋大学の西川らのグループは、D-パントラク톤を出発原料として合成したオレフィン **20** に対するヨードエーテル化反応により A 環部の 6 員環を構築した。その後、ヨウ化物をアルデヒドに変換することで、オキサビシクロ骨格を有するアルデヒド **21** に導き、C 環部に相当するシクロヘキセンを求核付加反応によって導入し、アリルアルコール **22** を得た。現在は化合物 **22** に対して B 環部分の構築を行い Hiemstra らが報告したモデル化合物 **15** の合成を検討していると報告している¹⁵⁾ (Scheme 4)。



Scheme 4. 西川らの AB 環部合成

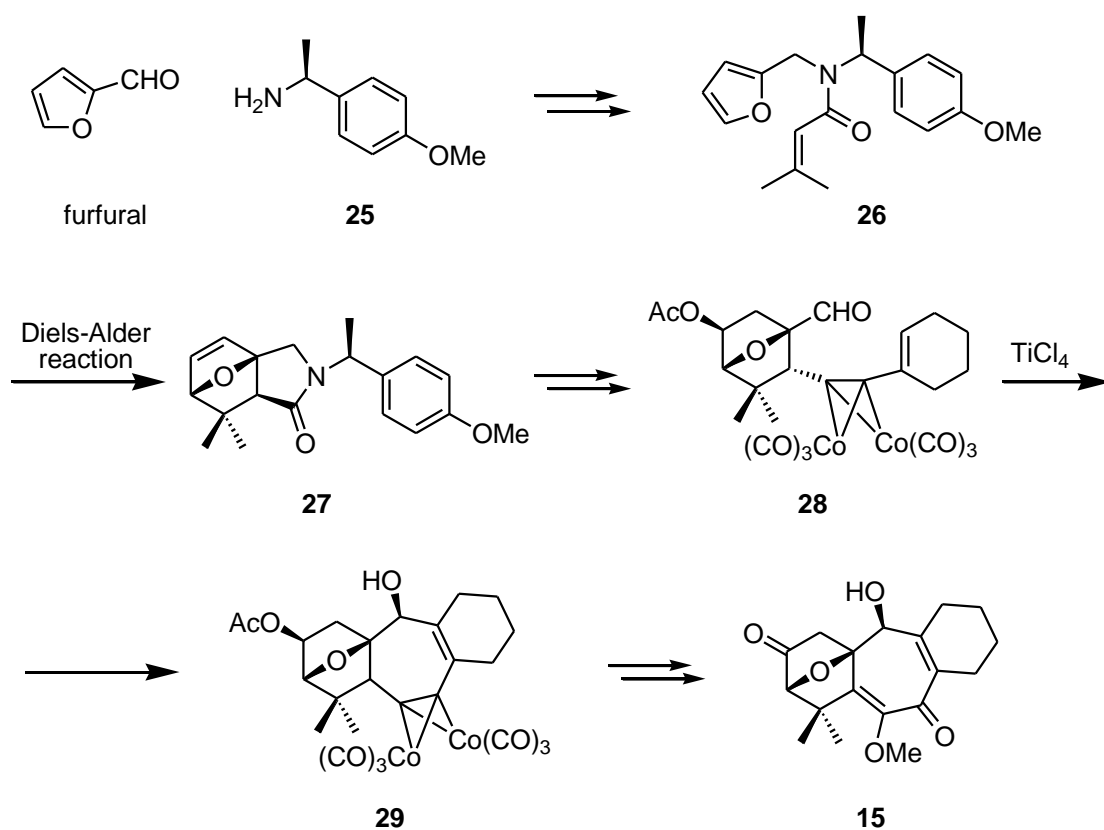
西川らのグループによる右側ユニットの構築はラジカル環化反応によって達成された (Scheme 5)。CD 環に相当する Hajos-Parrish ケトンを出発化合物とし、3 工程でアルデヒド **23** に導き、ヨウ化サマリウムを用いた還元的なラジカル反応によって、右側ユニットの骨格構築を行っている¹⁶⁾。この化合物は、D 環部の水酸基の不足と側鎖の伸長を如何にして達成するかが重要な問題となる。



Scheme 5. 西川らの CD 環部合成

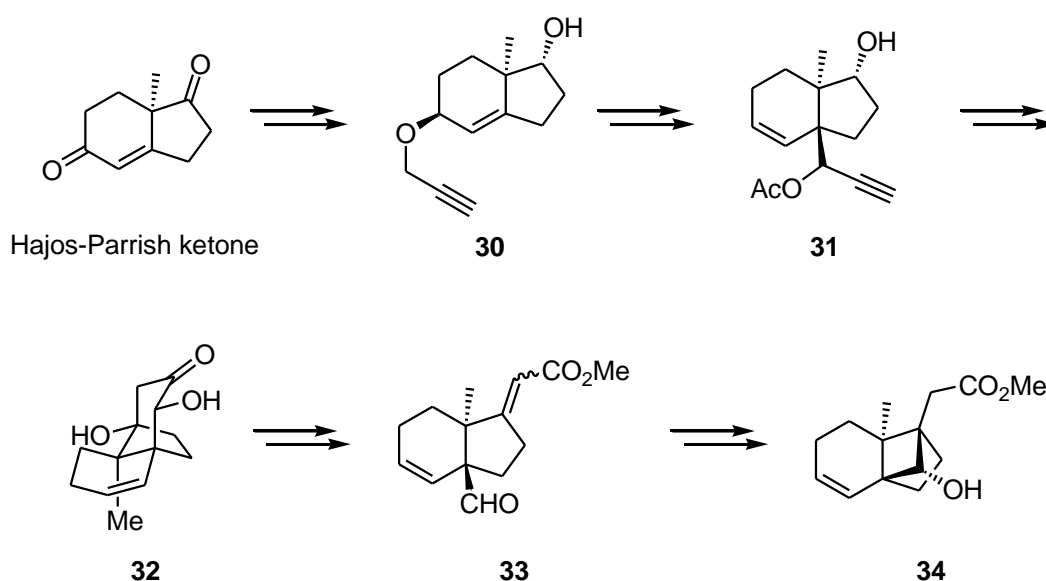
3. 2. 3. 磯部らの合成研究

中国科学院上海薬物研究所の磯部らのグループは、左右のユニットを合成する手法を報告している。左側ユニットについては、Hiemstra のグループと類似の手法による、不斉補助基を導入したアミド **25** に対する分子内 Diels-Alder 反応によって A 環部分を構築したラクタム **27** を合成した。ラクタムに対する官能基変換により、アルキンを導入後、コバルトヘキサカルボニルによってアルキンコバルト錯体 **28** に導き、四塩化チタンを用いた分子内反応により 7 員環の構築を達成後、酸素官能基を導入した **15** を得ている¹⁷⁾ (Scheme 6)。



Scheme 6. 磯部らの AB 環部合成

磯部らの右側ユニットの構築は、西川らと同じヨウ化サマリウムを用いた還元的なラジカル反応による手法であるが、既に側鎖が導入されている点において合成を有利に進めていると考えられる。即ち、Hajos-Parrish ケトンを出発化合物とし、アリルプロパルギルエーテル **30** に対する Wittig 転位反応によって 4 級不斉中心を構築した **31** を得た。**31** に対し、オキシ水銀化反応に続くアルドール反応を行うことでトリシクロ骨格 **32** を合成し、 α -ヒドロキシケトンの酸化的開裂により、不飽和エステルとアルデヒドを持つ **33** を得た。この化合物に対して、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応を行い、CD 環部分の骨格構築を達成している¹⁸⁾ (Scheme 7)。西川および磯部の合成研究から、ヨウ化サマリウムによるラジカル環化反応は歪んだシクロブタン骨格の構築に有用な反応であると理解できる。



Scheme 7. 磯部らの CD 環部合成

3. 2. 4. 谷野らの全合成

2012年に北海道大学の谷野らは、ソラノエクレピンAの全合成を報告した。彼らの合成は上述した3グループとは異なるアプローチであり、その逆合成を以下に示す¹⁹⁾ (Figure 9)。

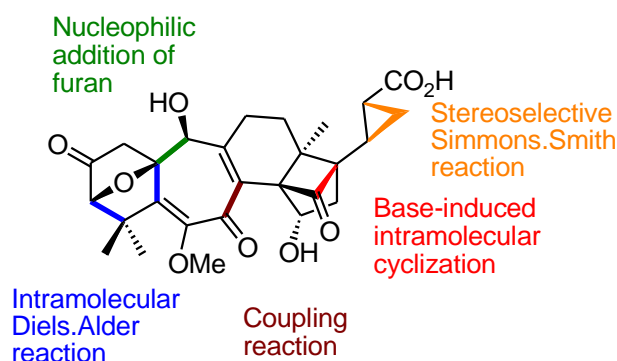
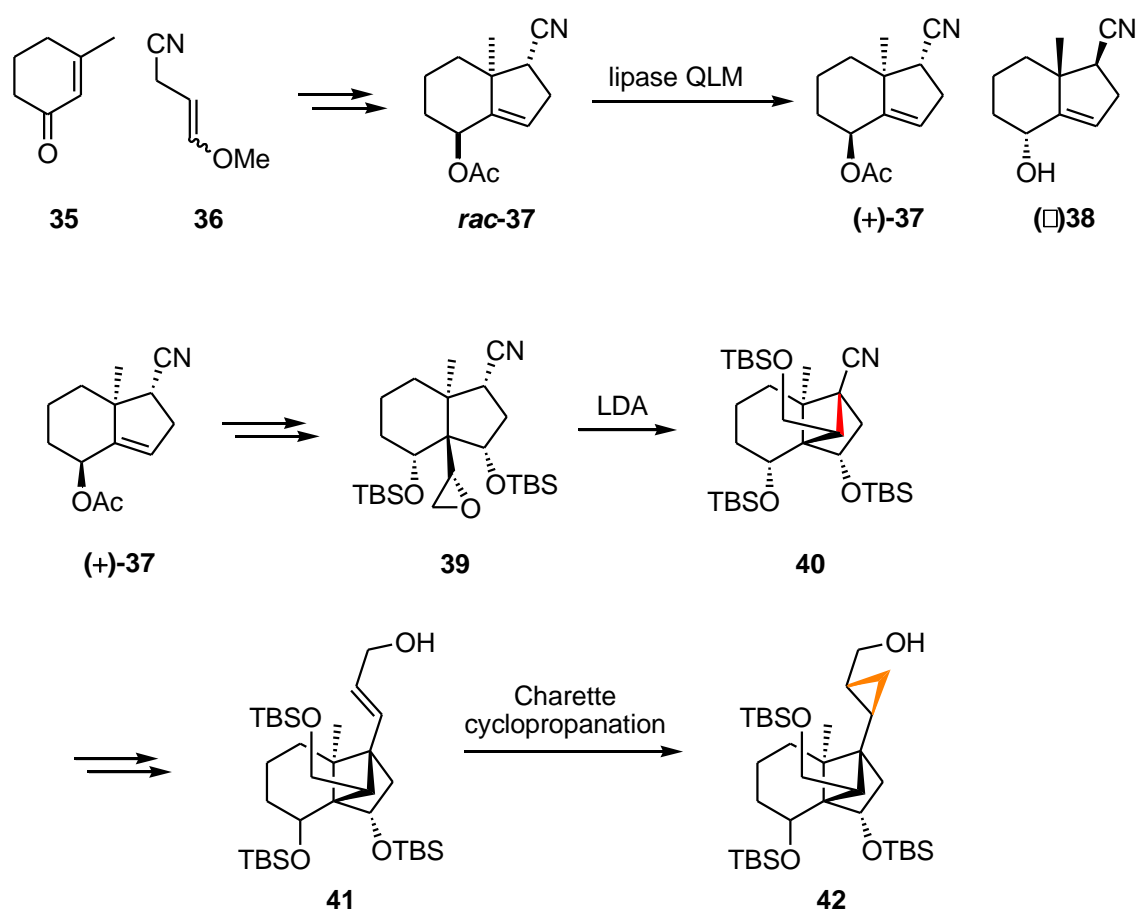


Figure 9. 谷野らの逆合成解析

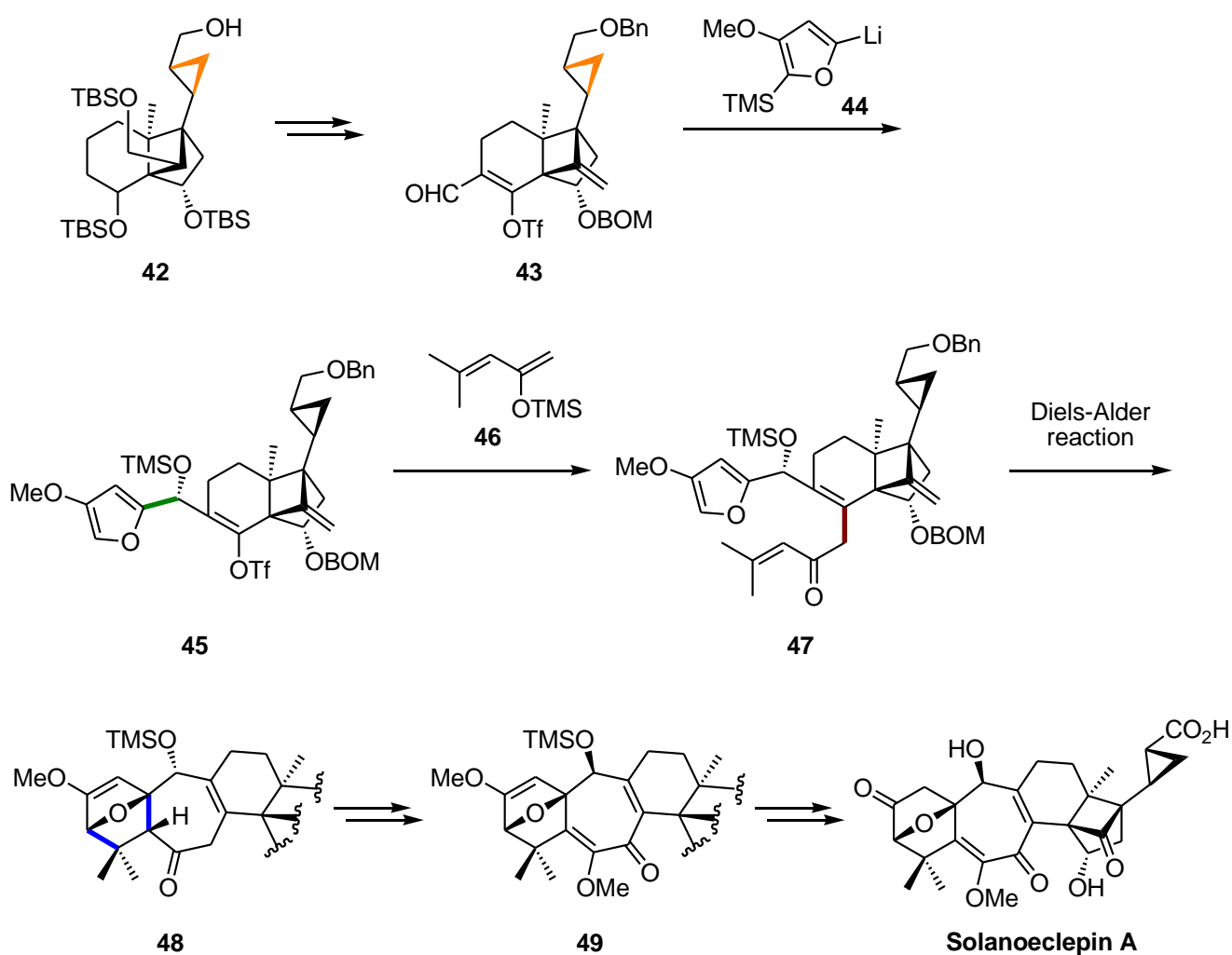
谷野らの逆合成解析は、合成の終盤に分子内 Diels-Alder 反応を用いることで、青で示した結合、即ち A 環と B 環を同時に構築した。Diels-Alder 反応におけるジエンユニットの導入は、フランの求核付加反応によって緑で示した結合を形成することで行われた。茶で示した結合は、エノラートカップリングと呼ばれる手法により達成された。右側ユニットの赤で示した 4 員環は、エポキシニトリルに対して塩基を作用させることで、分子内の環化反応により構築し、オレンジ色で示した 3 員環は Simmons-Smith 反応 (Charette 法) によって導入を行った。

谷野らの合成を Scheme 8 に示す。彼らは、独自に開発したシクロペンテン環化反応によって、**35** と **36** から合成したラセミ体の化合物 **37** に対し、リパーゼによる速度論的光学分割によって得られる光学的に純粋な(+)-**37** を CD 環に相当する出発化合物として用いた²⁰⁾。(+) **37** に対し、D 環部分の水酸基を導入し、4 員環構築前駆体となるエポキシニトリル **39** を合成した。この化合物に対して、リチウムジイソプロピルアミドを作用させることで、ニトリルの α 位にアニオンを生じさせ、エポキシドの開環を伴う環化反応を行い、4 員環を構築した **40** を得た。その後、側鎖を伸長したアリルアルコール **41** へと変換し、Charettte 法による立体選択的なシクロプロパン化を行うことで、右側骨格の官能基導入を完了した²¹⁾。



Scheme 8. 谷野らの合成 1

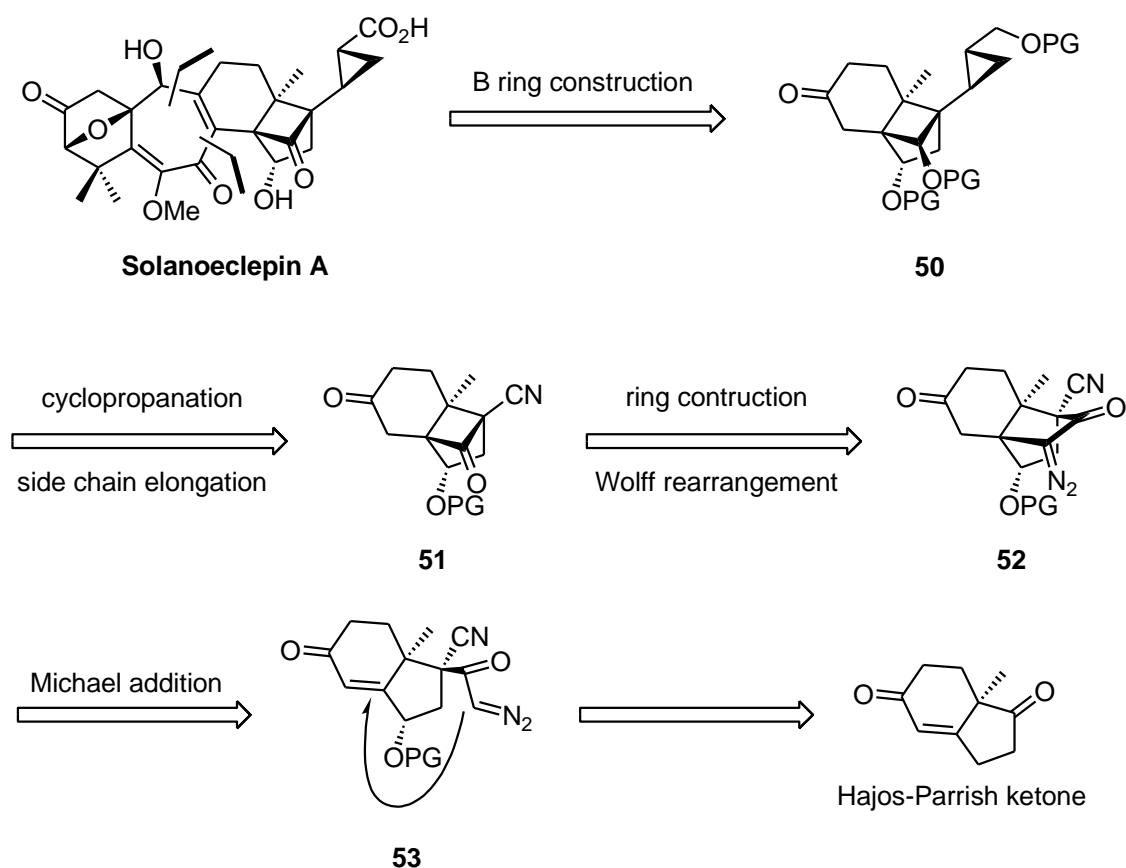
左側ユニットの構築はアルデヒド **43** に対し、2-メトキシフラン **44** のアニオンを求核付加させ **45** を得た後に、パラジウムを用いた **46** とのエノラートカップリングを行うことで、環化前駆体の **47** を得た。得られた **47** に対し、分子内 Diels-Alder 反応を行うことで AB 環の構築を行い、官能基変換により全ての炭素骨格の調った **48** 得た。最後に、B 環部分の酸化度を高め、7員環上の必要な官能基を導入した **49** に変換し、ソラノエクレピン A の不斉全合成を達成している (Scheme 9)。



Scheme 9. 谷野らの合成 2

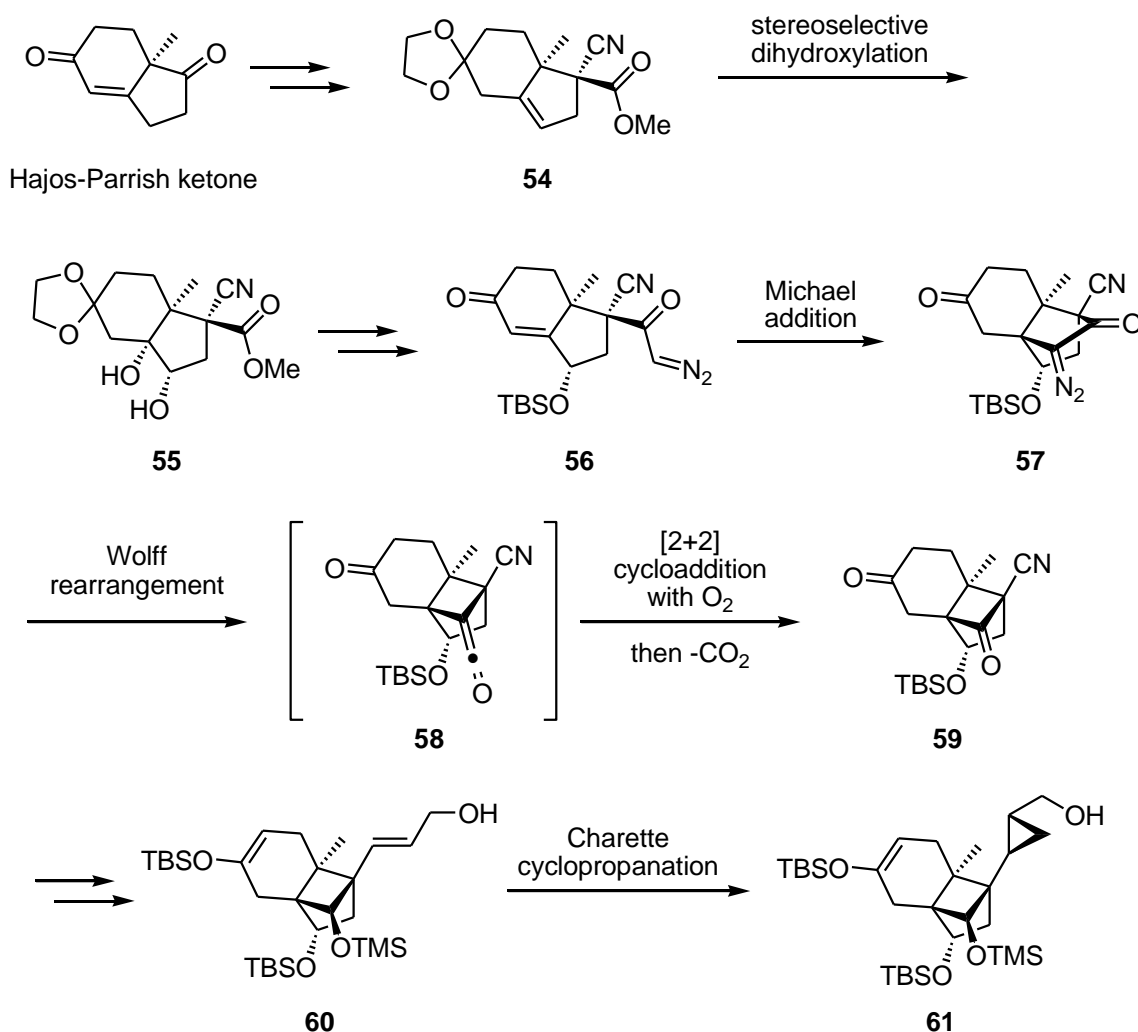
3. 2. 5. 当研究室における合成研究

当研究室右側ユニットの合成研究は中谷、楠本らにより行われ、その逆合成解析を Scheme 10 に示す。7 員環構築前駆体として、C 環以降の炭素骨格の構築と酸素官能基の導入を行ったケトン **50** を設定した。ケトン **50** は、側鎖の伸長とシクロプロパン化を行うことで、C、D 環を有するニトリル **51** から合成が可能であると考え、ニトリル **51** のシクロブタン環は Wolff 転位反応により、5 員環ジアゾケトン **52** から合成を行うこととした。一般にシクロブタン環のような歪んだ環構造の構築は、立体的歪みにより合成が困難であることが知られており、歪みの少ない 5 員環を縮小する戦略が有効であると考えたためである。5 員環ジアゾケトンは、6 員環不飽和ケトンに対する、ジアゾケトン **53** の Michael 付加反応によって構築すると考え、**53** は Hajos-Parrish ケトンから誘導が可能であると考えた。



Scheme 10. 当研究室における合成研究

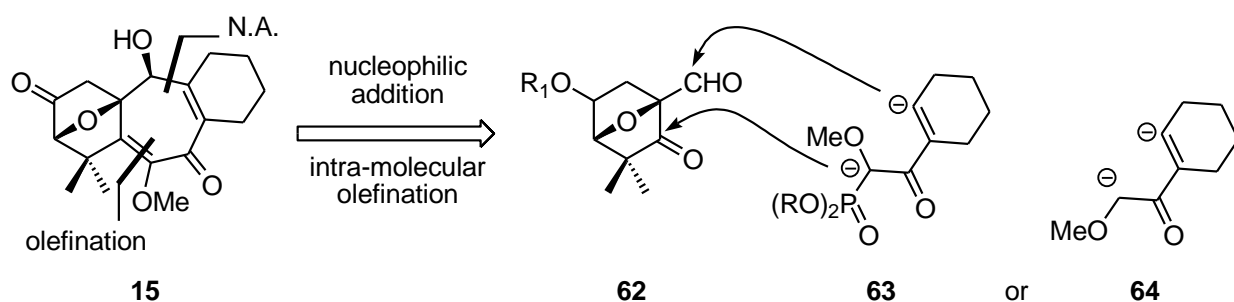
当研究室の中谷、楠本らは、ソラノエクレピン A の右側ユニットであるトリシクロ [5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格を合成するため、Hajos-Parrish ケトンを出発原料とし、側鎖伸長の足がかりとなるニトリルの導入と、エステルを導入を行った **54** へと変換し、四酸化オスミウムを用いた面選択的なジヒドロキシル化を達成した。ジオールをエノンに変換し、メチルエステルをジアゾケトン **56** とした後に、マイケル付加反応を行い、Wolff 転位反応前駆体 **57** へと導いた。ジアゾケトン **57** に対し、酸素雰囲気下光照射をすることで、Wolff 転位反応による 4 員環ケテン **58** が生じ、反応系内の酸素と [2+2] 環化付加反応、続く脱二酸化炭素が進行し、望む CD 環骨格の構築に成功した。続いて、ニトリルから側鎖の伸長を行い、アリルアルコール **60** とした後に、谷野らと同様の方法によるシクロプロパン化を行うことで、右側ユニットの合成を達成した (Scheme 11) ^{22a, b}。



Scheme 11. 中谷、楠本らの合成研究

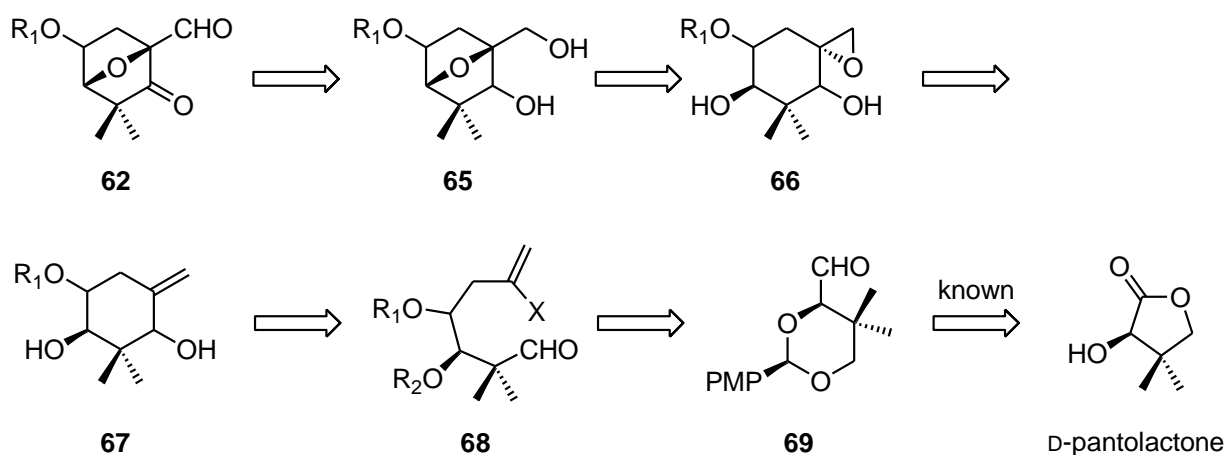
3. 3. 逆合成解析

筆者の逆合成解析を以下に示す (Scheme 12)。Solanoeclepin A を合成する上で重要となるのは官能基化された B 環部を如何に構築するかである。筆者は、全ての官能基を揃えた B 環を最終段階で構築する効率的合成法の開発を目標とし、右側部分を簡略化したケトホスホネート **63**、またはメトキシアセチルシクロヘキシルケトン **64** をモデル化合物として設定した。これら基質のビニルアニオンが A 環部分のアルデヒドに付加した後に、前者については A 環部のケトンと分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応²³⁾ が進行することで 7 員環の構築が可能であり、後者については分子内アルドール反応に続く脱水反応が進行することで同様に 7 員環が構築可能であると考えられる。



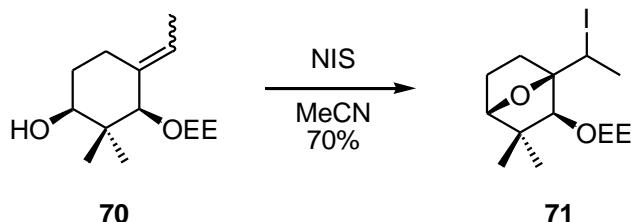
Scheme 12. 逆合成解析

続いて、A 環に相当するケトアルデヒド **62** の逆合成解析を示す (Scheme 13)。ケトアルデヒドの前駆体であるジオール **65** は、二通りの方法で合成が可能であると考えた。一つはエポキシド **66** の開環を伴う架橋エーテル化によって得られると考えた。エポキシド **66** はオレフィン **67** に対するエポキシ化によって得られると考えた。架橋エーテル化反応の前駆体オレフィン **67** は分子内 NHK 反応を行うことでアルデヒド **68** から得られると考えた。ここで生じる水酸基の立体化学はジアステレオマー混合物の可能性が考えられるが、水酸基の立体化学は反転が可能であることと、後にケトンへと酸化をすることから、環化反応の立体化学を厳密に制御する必要はないと判断した。アルデヒド **68** は D-パントラクトンを出発原料として、既知のアルデヒド **69** を経由して得られると考えた。



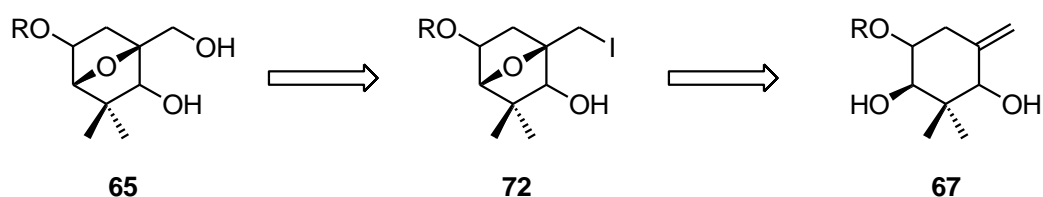
Scheme 13. エポキシドの開環を経由するケトアルデヒド **63** の逆合成解析

ジオール **65** を得るもう一つの方法は、ヨードエーテル化を経由する方法である。本反応は当研究室の渡邊らによって報告された、ダイズシストセンチュウに対する孵化促進活性を有するグリシノエクレピン A の合成で用いられた方法であり、収率よく架橋エーテルを構築している^{9d} (Scheme 14)。



Scheme 14. 渡邊らによって報告されたヨードエーテル化反応

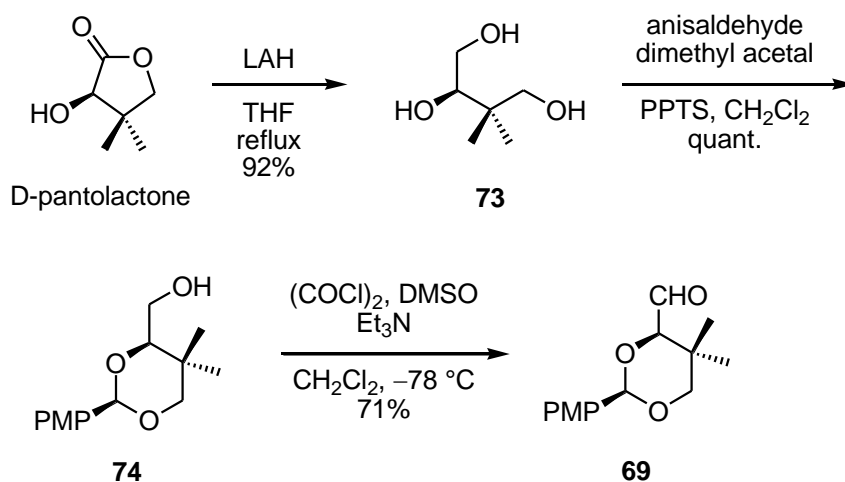
環化後のアリルアルコール **67** に対してヨードエーテル化反応を行うことで架橋エーテルの構築を行い、ヨウ化物 **72** を水酸基に変換することでケトアルデヒド前駆体のジオール **65** を得ようというものである (Scheme 15)。架橋エーテルの構築方法は以上の二通りが考えられるものの、まずは新しい合成法であるエポキシ化を経由する経路の検討をすることにした。



Scheme 15. ヨードエーテル化を経由するジオール **66** の逆合成解析

3. 4. 実際の合成 1

逆合成解析に従い、カップリング反応に用いるA環部ケトアルデヒド**62**の合成を検討した。まず、アルデヒド**69**を既知の方法に従って合成した²⁴⁾(Scheme 16)。出発原料のD-パントラクトンに対して、水素化リチウムアルミニウムを用いた還元によりトリオール**73**を得た。このトリオールに対して、*p*-メトキシベンズアルデヒドジメチルアセタールを用いることで1,3-ジオールのベンジリデンアセタール保護を行いアルコール**74**とし、1級の水酸基をSwern酸化²⁵⁾により酸化することでアルデヒド**69**を得た。

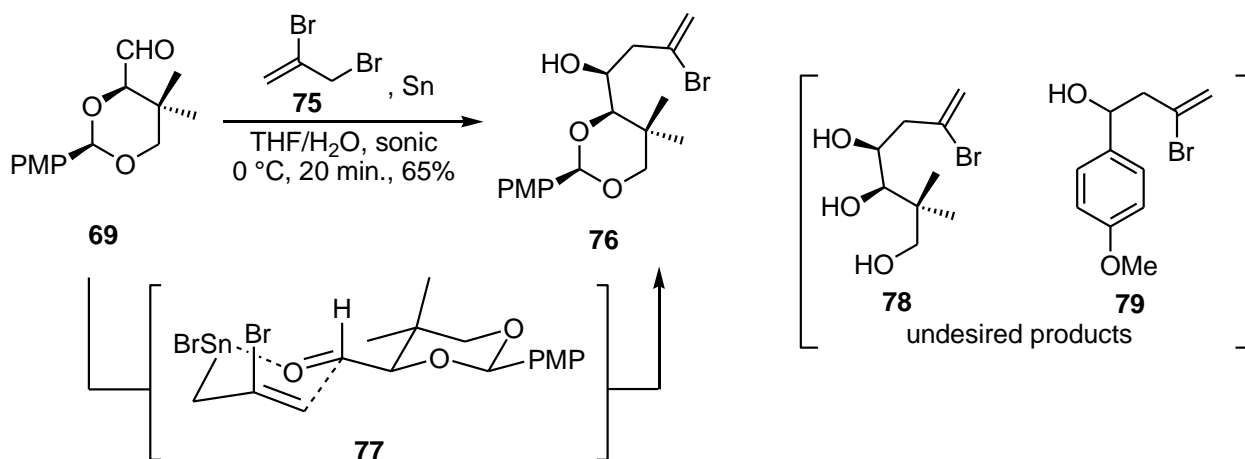


Scheme 16. アルデヒド**70**の合成

続いて、得られたアルデヒド**69**に対する Barbier 反応²⁶⁾の検討を行った (Scheme 17)。アルデヒド**69**に対し、粉末の金属スズ存在下、2,3-ジブロモプロパン**75**を低温で作用させることで、目的のアリル付加体**76**が単一のジアステレオマーとして50%程度の収率で得られた。しかし、系中に生じた臭化水素の酸性により、ベンジリデンアセタール保護が加水分解された**78**や、加水分解によって生じたアニスアルデヒドに対する付加反応が進行した**79**が副生成物として得られた。原料、生成物、副生成物**79**の分離が困難であったため、反応条件を検討した。その結果、低温にすることで脱保護反応の進行が起こらないようにし、短時間の超音波処理を行うことでアリルスズ化合物の付加反応を促進させることで、副反応を抑え再現性良く目的の付加体**76**を得ることに成功した。

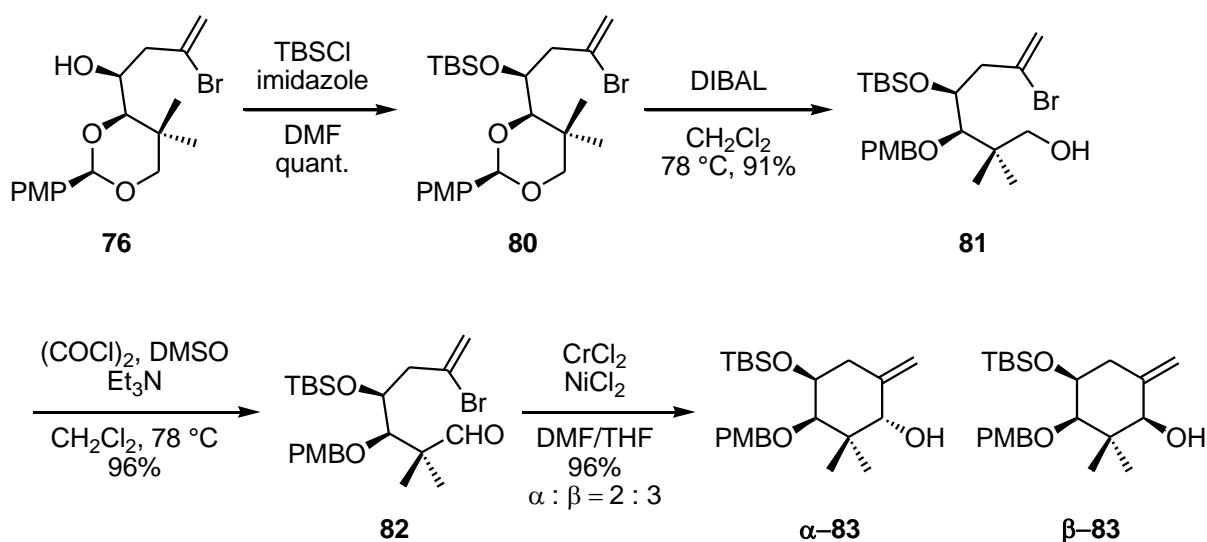
付加反応の立体化学が単一であった理由は、アセタールの酸素官能基とカルボニル酸素のキレーションによって Scheme 17 に示す遷移状態を取ったためと考えている。ここで生じた

水酸基の立体化学については、後に NOE 実験と ^1H NMR スペクトルの解析から確認を行ったため後述する。



Scheme17. Barbier 反応における立体化学の予測と副生成物

次に、分子内 NHK 反応による環化体 **83** の合成を検討した (Scheme 18)。付加反応によって得られたアルコール **76** を *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護し、得られたシリル保護体 **80** に対して水素化ジイソブチルアルミニウムを作用させ、ベンジリデンアセタールを還元し、アルコール **81** とした。還元によって生じた 1 級の水酸基に対して Swern 酸化を行いアルデヒド **82** に変換し、分子内 NHK 反応²⁷⁾ を行った。環化反応は収率良く進行し、 α 体と β 体が 2 : 3 の比率で得られた。両ジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離が可能であった。



Scheme 18. 環化体 α -83 と β -83 の合成

得られた環化体 α -83 と β -83 の立体化学を決定するため、 ^1H NMR スペクトルの解析と NOE 実験を行った (Figure 19)。まず、Barbier 反応で生じた立体化学については、C3 位のプロトンと C4 位のプロトンとの結合定数が α -83 と β -83 の双方において、それぞれ 11 Hz と 11.5 Hz であることから、両プロトンはトランスジアキシャルの関係にあると考えた。また、NHK 反応により生じた新たな不斉中心の立体化学に関しては、NOE 実験の結果、 α -83 では C1 位と C3 位のアキシャルプロトン間に NOE 相関が観測され、 β -83 についてはそれが見られなかったことから、 α -83 と β -83 は以下に示す立体化学を有していると結論づけた。

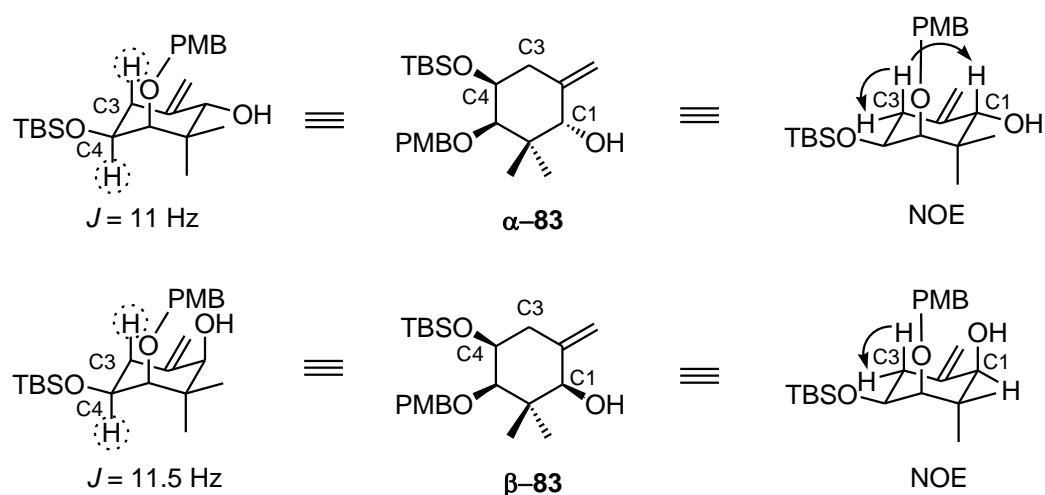
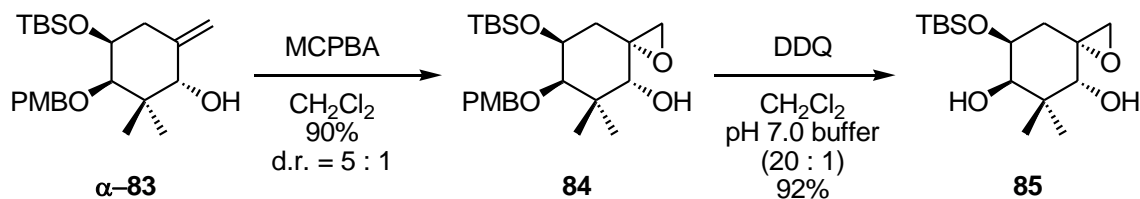


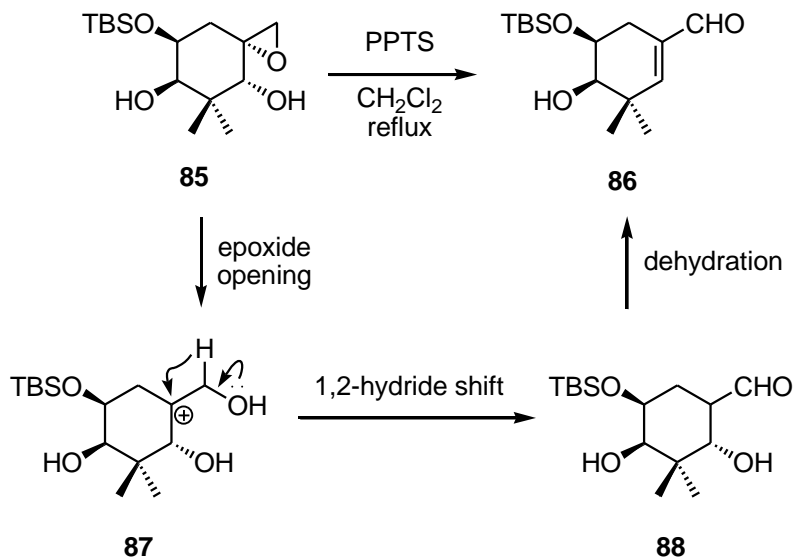
Figure 19. 環化後の立体化学の決定

両ジアステレオマーを分離することで得られた α -**83**に対し、エキソオレフィンのエポキシ化を行った。ここで α -**83**を用いた理由は、 α 面の水酸基が水素結合によりエポキシ化剤を α 面に誘導することでジアステレオ選択的なエポキシ化が可能であると予測したためである。実際にメタクロ過安息香酸を用いた酸化によって得られたエポキシド**84**は5:1のジアステレオマー混合物であった。しかし、ジアステレオマーのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離は困難であったため、ジアステレオマー混合物のまま検討を行った。また、その立体化学は先に述べた理由により、望む立体化学を有するエポキシドが優先していると仮定し、実験を進めた。エポキシド**84**に対してジクロロジシアノベンゾキノンを用いてパラメトキシベンジル基の除去を行い、エポキシジオール**85**を得た (Scheme 20)。



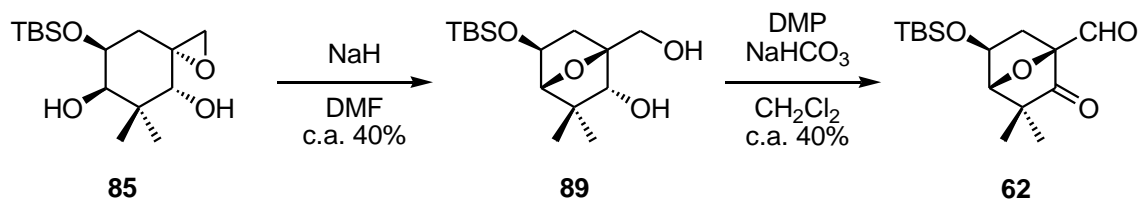
Scheme 20. エポキシジオール **85** の合成

エポキシジオール **85** に対して、エポキシドの開環に伴う架橋エーテル化反応を行った (Scheme 21)。酸としてピリジニウムパラトルエンスルホナートを用いたが、室温では反応が進行しなかった。そこで昇温を行ったところ反応は進行したが、得られたものは α,β -不飽和アルデヒド **86** であった。これは、酸によるエポキシドの開環によって生じたカチオン **87** の 1,2-ヒドリドシフトによりアルデヒド **88** が生成した後に、脱水反応が進行した結果と考えた。



Scheme 21 酸条件におけるエポキシドの開環

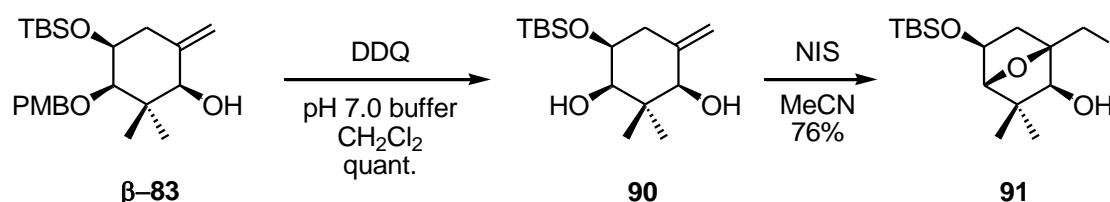
次に、塩基条件によるエポキシドの開環を試みた (Scheme 22)。塩基として水素化ナトリウムを用いたところ、およそ 40%の収率で望む架橋エーテル **89** を得ることができた。得られたアルコールに対して Dess–Martin 酸化²⁸⁾ を行うことで A 環部ケトアルデヒド **62** を得ることに成功したが、低収率であったことと、副生成物との分離が困難であったため、エポキシドの開環による架橋エーテルの構築を見直すことにした。



Scheme 22. 塩基条件におけるエポキシド **85** の開環

3. 5. 架橋エーテル構築方法の見直し

以上の結果を受けて、ケトアルデヒド **62** の合成方法を見直すことにした。すなわち、逆合成解析で述べた二つ目の架橋エーテル構築方法であるヨードエーテル化を試みた (Scheme 23)。先の中間体 **β -83** に対し、ジクロロジシアノベンゾキノンを用いることでパラメトキシベンジル基の除去を行い、ジオール **90** とした。続いてアセトニトリルを溶媒として、*N*-ヨードコハク酸イミドを用いるヨードエーテル化反応を行ったところ、室温で収率良くエーテル化反応が進行した。



Scheme 23. ヨードエーテル化反応による架橋エーテルの合成

得られたヨウ化物 **91** に対して、種々の条件下、酸素官能基への置換反応を試みたが、室温ではいずれも反応は進行しなかった。また、加熱をすると基質の分解が確認された。反応が進行しない理由はヨウ化物 **91** における反応点が立体的に混み合ったネオペンチル位に存在するため、求核剤の接近が困難であるからだと考えた (Figure 11)。

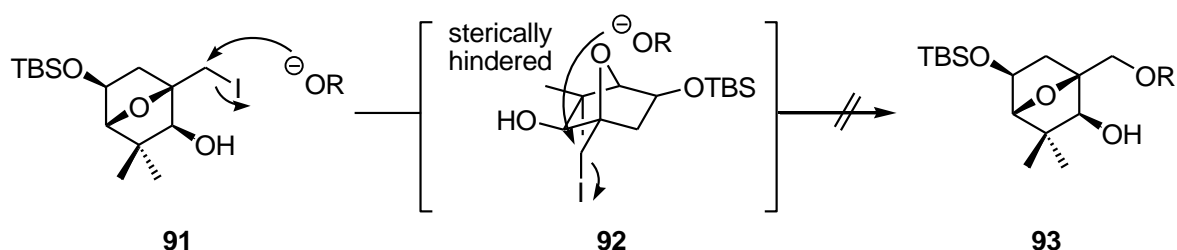
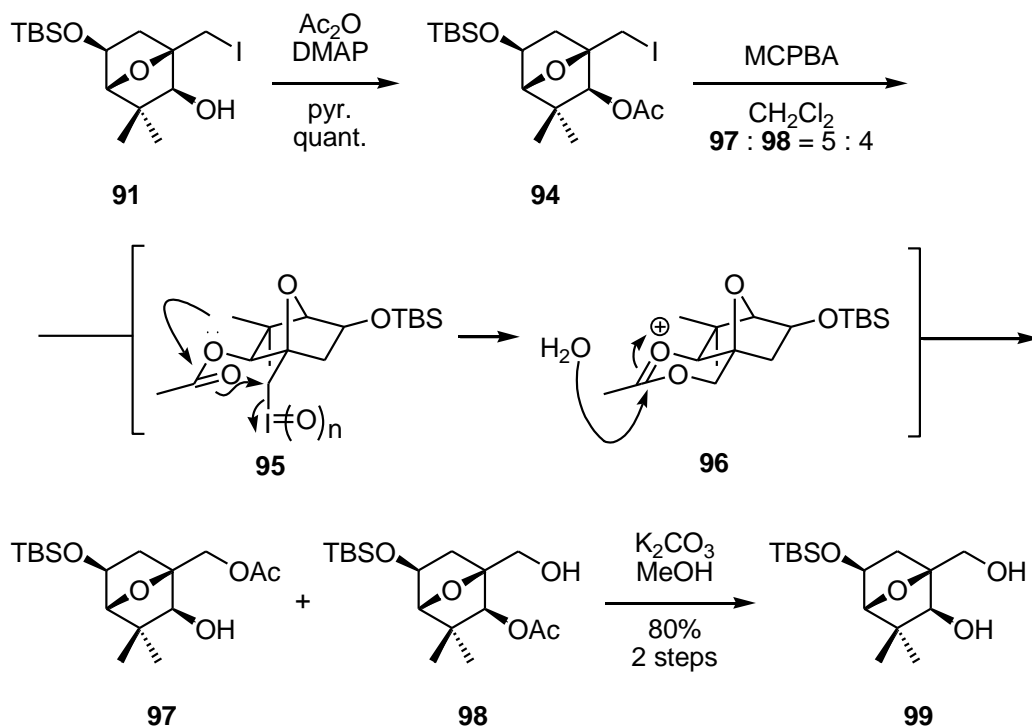


Figure 11. ヨウ化物の立体化学

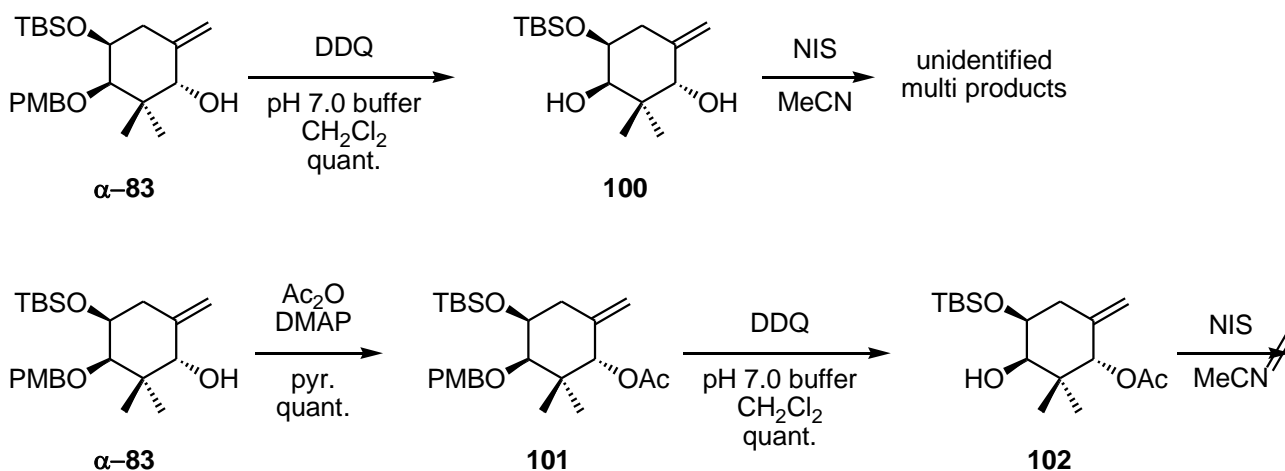
そこで、分子内の置換反応を行うことで立体的な混み合いの問題の解決を目指した。まず、ヨウ化物 **91** に対して水酸基のアセチル化を行った。続いてメタクロロ過安息香酸を用いてヨウ素を酸化すると、アセチル基による分子内の置換反応が進行し、アセチル基が転位したア

アルコール **97** と **98** を 5 : 4 の比で得た。これらは混合物のまま炭酸カリウム-メタノール条件下でアセチル基を除去して目的ジオール **99** を収率良く得ることに成功した (Scheme 24)。



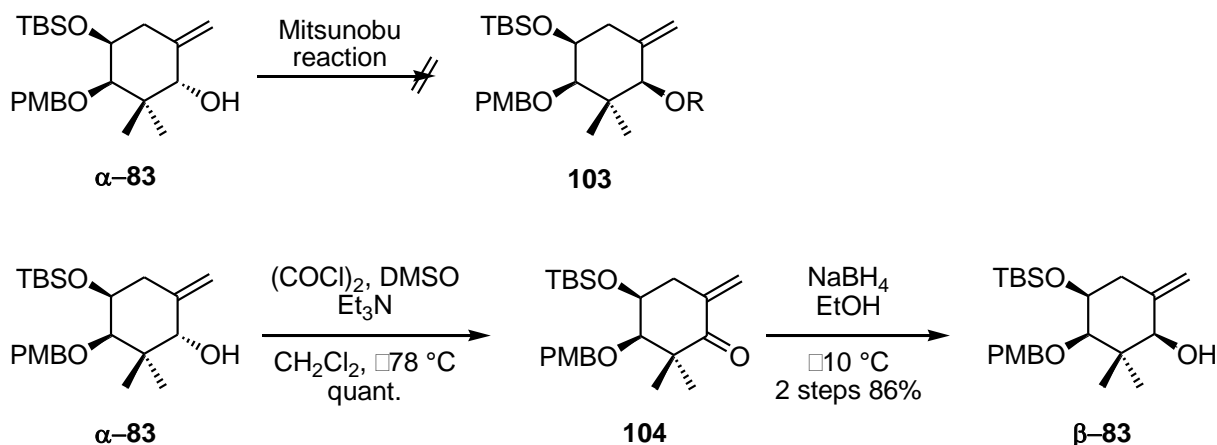
Scheme 24. 脱ヨウ素化によるジオール **51** の合成

β -**83** からジオール **99** への合成が達成されたため、 α -**83** からの誘導を試みた。 β -**83** の場合と同様に、 α -**83** のパラメトキシベンジル基の除去を行い、得られたジオール **100** に対してヨードエーテル化反応を行ったところ、複数の生成物が得られ、その精製は困難であった。また、後の酸化的脱ヨウ素化を視野に入れて α -**83** の水酸基にアセチル基を導入し、ヨードエーテル化反応を行ったが、望む反応は進行しなかった (Scheme 25)。



Scheme 25. $\alpha\text{-83}$ に対するヨードエーテル化

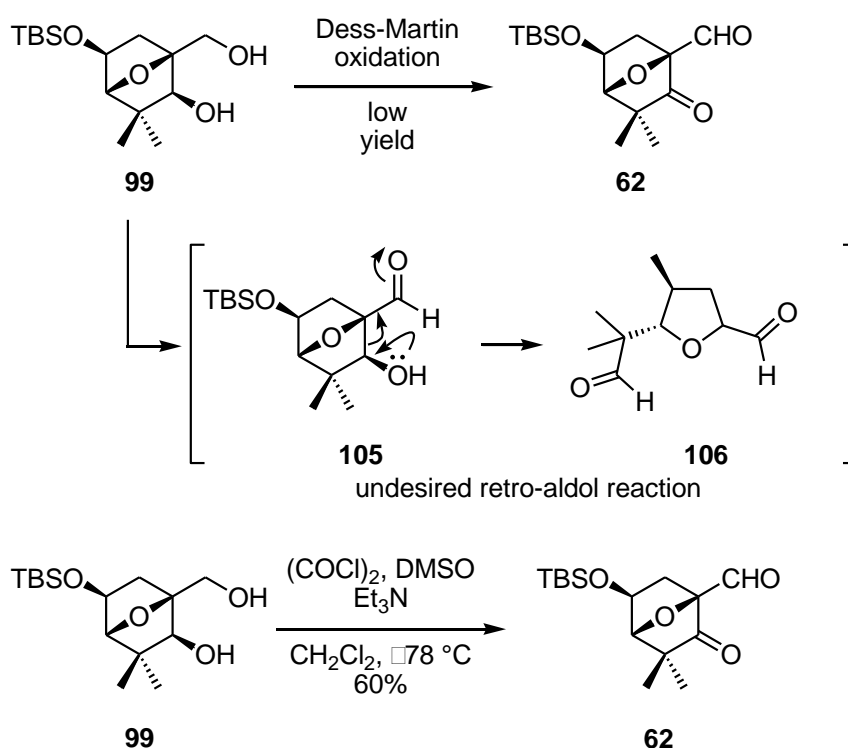
そこで、水酸基の立体化学を反転させて $\beta\text{-83}$ へ誘導することにした。まずは光延反応を試みたが $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応は進行しなかった。そのため、酸化還元による水酸基の反転を行った。 $\alpha\text{-83}$ をSwern酸化により酸化することで不飽和ケトン**104**とし、水素化ホウ素ナトリウムによる還元を行ったところ、望む $\beta\text{-83}$ を選択的に得ることに成功した (Scheme 26)。



Scheme 26. $\alpha\text{-83}$ から $\beta\text{-83}$ への誘導

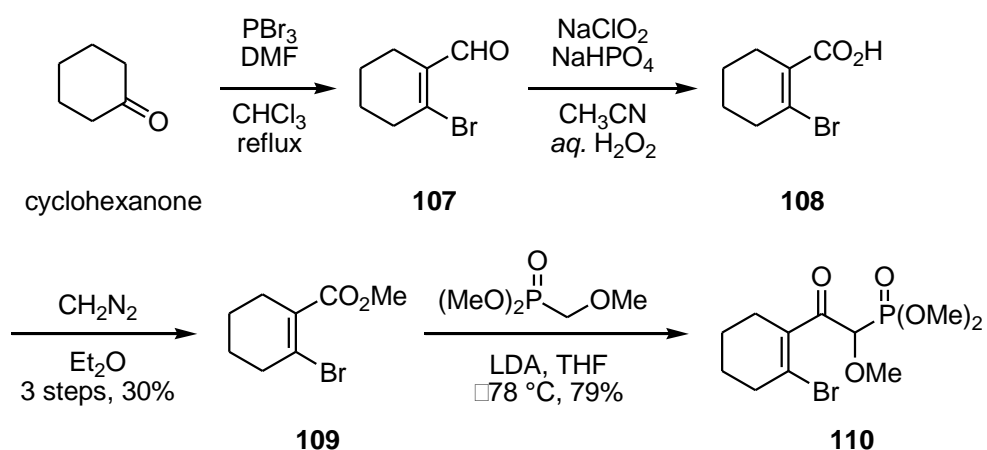
以上に示すように、NHK反応によって得られた両ジアステレオマーからジオール**99**への誘導が可能となった。続いてケトアルデヒド**62**を合成するため、酸化反応を試みた (Scheme 27)。ジオール**99**に対してDess–Martin酸化を行うと、望むケトアルデヒド**62**が得られたものの極めて低収率であった。これは、ジオール**99**の1級水酸基が酸化されて生じた β -ヒド

ロキシアルデヒド **105** がレトロアルドール反応を起こしたため、望むケトアルデヒド **62** の収率が低下したものと考えた。一方、Swern 酸化を用いれば、両水酸基に対してビスアルコキシスルホキソニウム塩中間体を經由しながら同時に酸化をすることが可能であり、ケトアルデヒドが得られると考えた。Swern 酸化は予想通り進行し、望むケトアルデヒド **62** の合成を達成した。



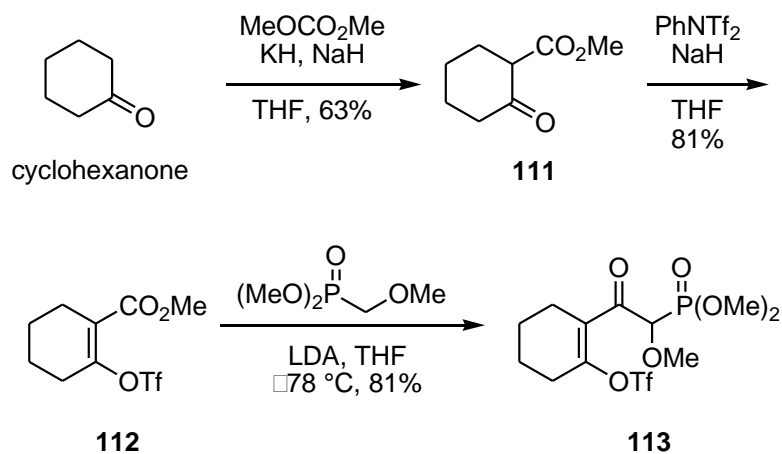
Scheme 27. ケトアルデヒド **62** の合成

A 環の合成を達成したので、B 環の形成に必要なホスホネートの合成を行った。ホスホネートとしては臭化ビニルを有する **110** とエノールトリフラートを有する **113** の二つを調製することとした。シクロヘキサノンに対して、Vilsmeier-Haack ホルミル化反応²⁹⁾を行い、不飽和アルデヒド **107** を合成した。続いて Pinnick 酸化³⁰⁾によりカルボン酸 **108** とした。カルボン酸 **108** に対してジアゾメタンを用いてメチルエステル **109** とし、ジメチルメトキシメチルホスホネートとの Claisen 縮合³¹⁾を行うことでホスホネート **110** を得た (Scheme 28)。



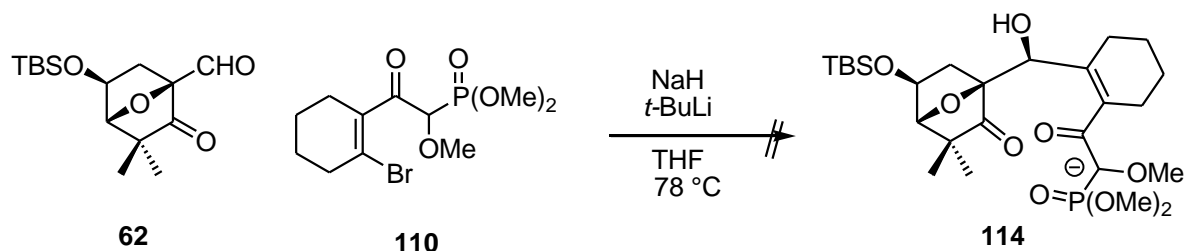
Scheme 28. ホスホネート **110** の合成

一方、エノールトリフラートを有するホスホネート **113** は、シクロヘキサノンと炭酸ジメチルとの Claisen 縮合によりβ-ケトエステル **111** とし、マクマリー試薬を用いることでエノールトリフラート **112** とした。得られた **112** に対してホスホネートとの Claisen 縮合を行ったところ、望むホスホネート **113** を与えた (Scheme 29)。



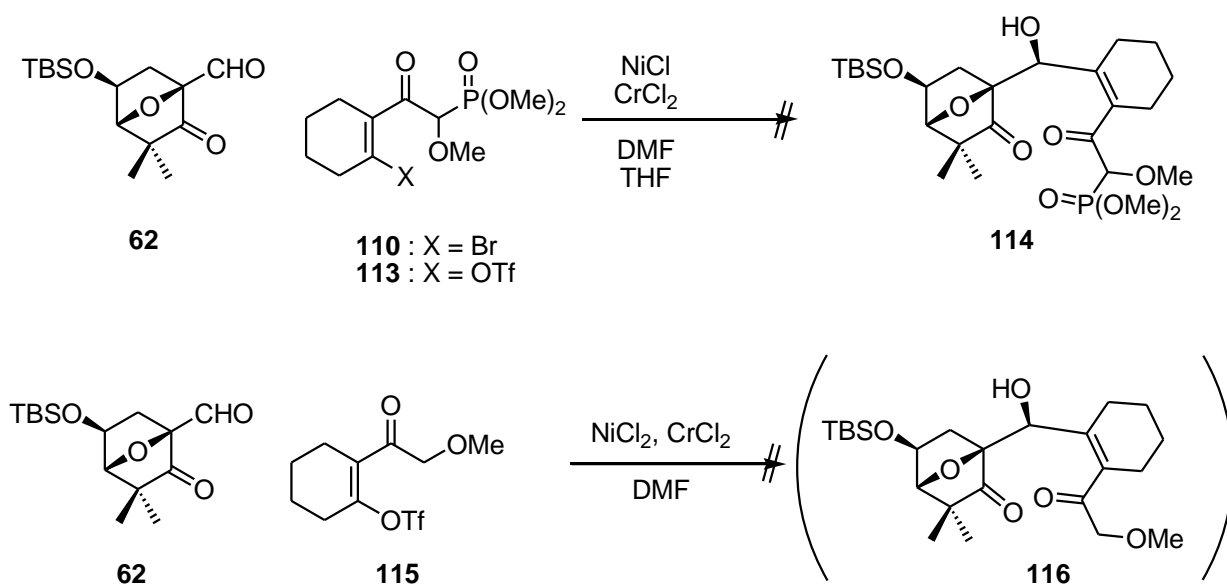
Scheme 29. ホスホネート **113** の合成

得られた臭化物 **110** およびトリフラート **113** を用いて、先に合成したケトアルデヒド **62** とのカップリング反応の検討を行った。臭化物 **110** に対し、水素化ナトリウムと *tert* ブチルリチウムを作用させることで、**110** のジアニオンを生じさせ 7 員環を一挙に構築する手法を試みたが、7 員環化合物や **114** を得ることができず、基質の分解が見られた (Scheme 30)。



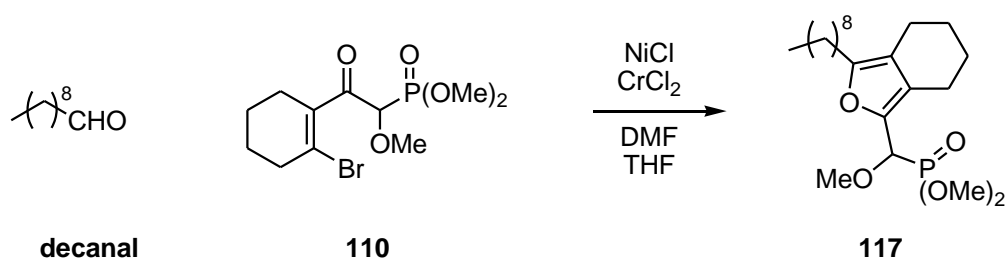
Scheme 30. ケトアルデヒド **62** と **110** のジアニオンによる 7 員環構築

以上の結果を受け、NHK 反応に続く HWE 反応、またはアルドール反応による、二段階の 7 員環構築の検討を行った。HWE 反応によって 7 員環を構築するため、臭化物 **110**、トリフラート **113** を用いた NHK 反応を行ったが、いずれも付加体 **114** を得ることができず、基質の分解が確認された。アルドール反応による 7 員環の構築を視野に入れ、トリフラート **115** を用いた NHK 反応を行ったが、付加体 **116** を得ることができず、基質の分解が確認された (Scheme 31)。



Scheme 31. NHK 反応を足がかりとする 7 員環構築反応の検討

そこで、臭化物やトリフラートが NHK 反応の基質として適当であるか、単純な直鎖のアルデヒドに対する NHK 反応を行うことで検証を行うこととした。その結果、付加反応によって生じた水酸基がケトンに巻き込むことで、生成物がフラン化した化合物として得られた (Scheme 32)。

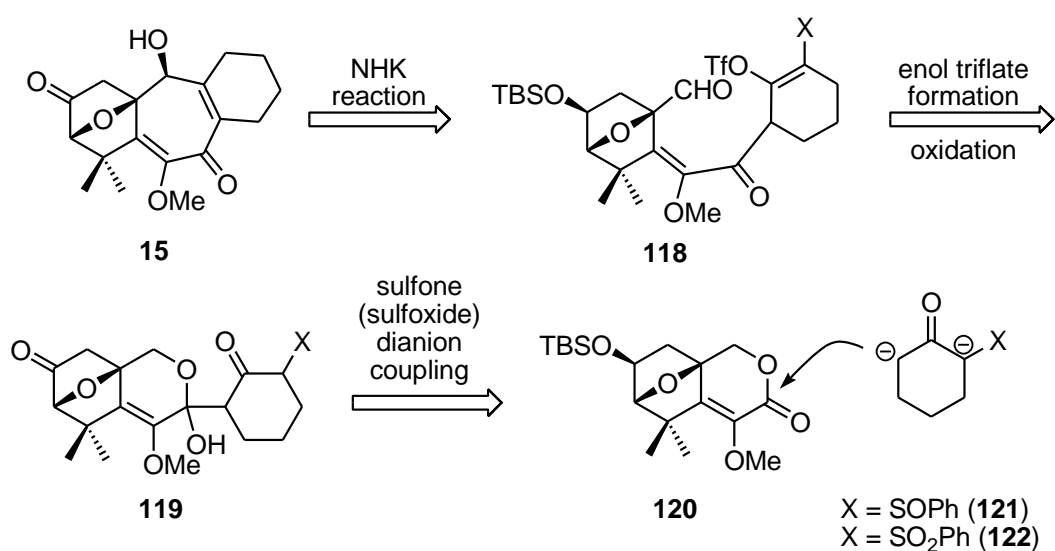


Scheme 32. 単純な化合物に対する NHK 反応

まだ検討の余地はあるものの、ケトアルデヒド **62** と C 環部分のエノールトリフラートを用いた NHK 反応による結合形成を起点とした B 環の構築は保留し、ケトン側から C 環との結合を形成し、NHK 反応による B 環の構築を検討することとした。従って、筆者はこれまでの合成経路を活かした上で 7 員環を構築する新たな合成方法の立案を行った。

3. 6. 逆合成解析 2

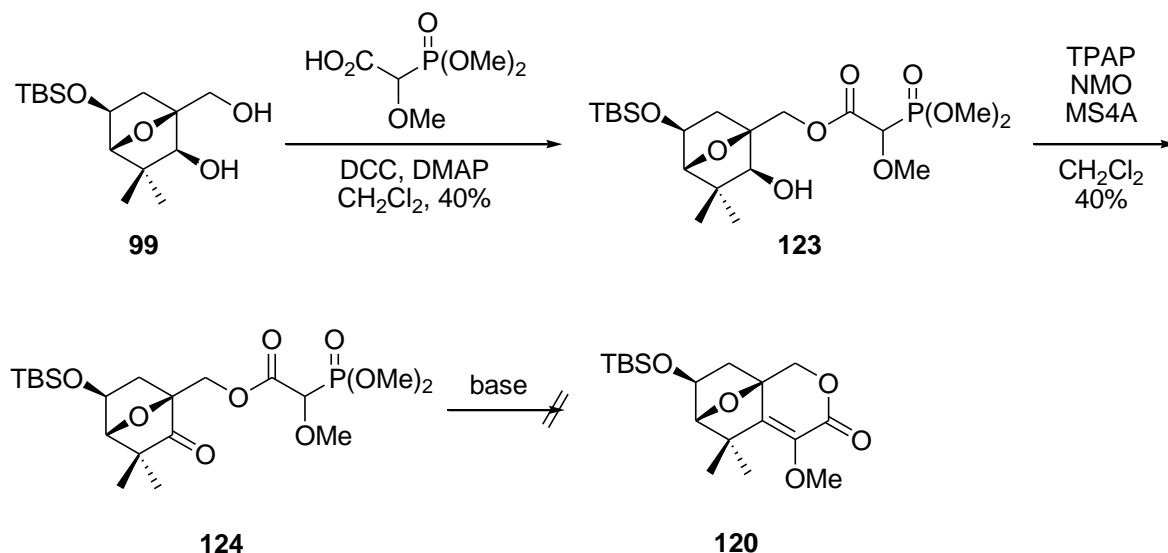
前節で述べたように、ケトアルデヒドに対する分子間 NHK 反応を起点とした B 環の構築が困難であったことから、分子内 NHK 反応を鍵反応とした新しい合成計画を立案した (Scheme 33)。A 環に相当する不飽和ラクトン **120** に対し、ケトスルホキシド **121**、或いはケトスルホン **122** より発生させたジアニオンと反応させることでラクトール **119** が得られると考えた。続いてケトンを変換し、ラクトールを酸化することでアルデヒド **118** が得られると考えた。この **118** に対して分子内 NHK 反応を行うことで B 環の構築が可能であると考えた。



Scheme 33. 逆合成解析 2

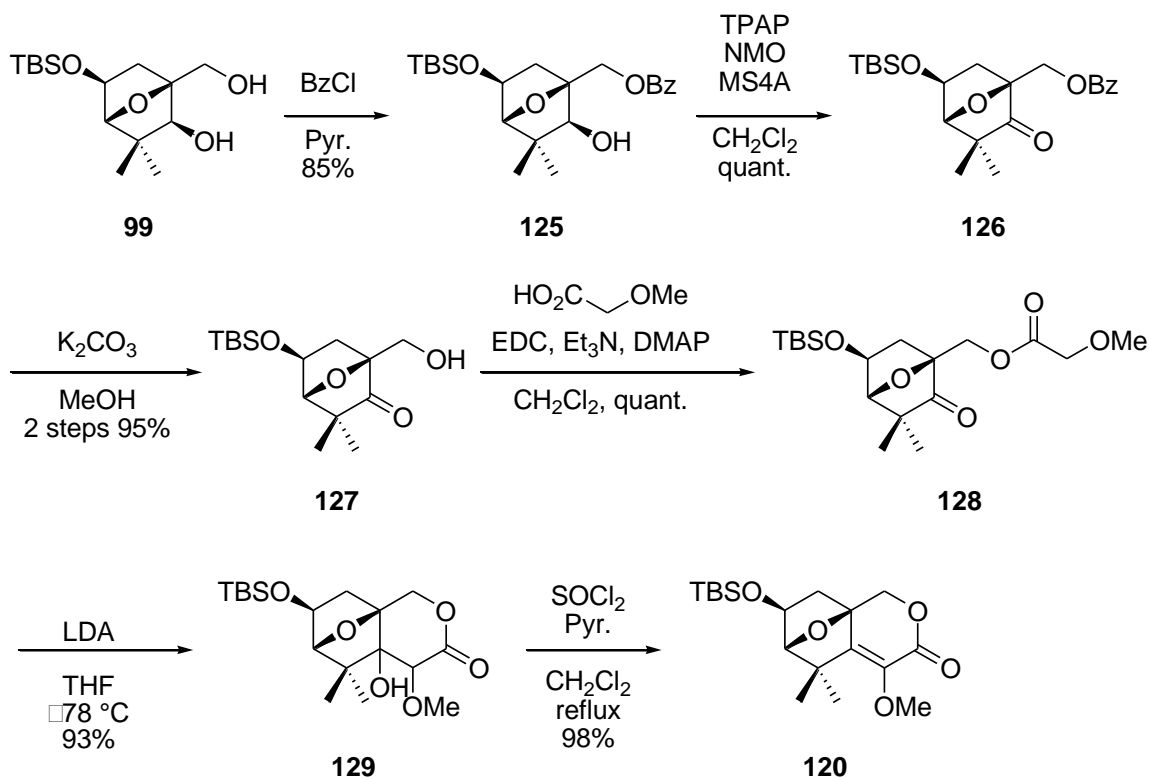
3. 7. 実際の合成 2

まず、A環に相当する不飽和ラクトン **120** の合成を検討することとした (Scheme 34)。不飽和ラクトン **120** は Scheme 24 で合成したジオール **99** から誘導が可能であると考えた。まず、1級の水酸基に対してホスホネートを有するカルボン酸と縮合した後に、2級の水酸基を酸化し、ケトン **124** を得た。続いて分子内の Horner–Wadsworth–Emmons 反応を試みたが、基質が分解するのみで、目的の不飽和ラクトン **120** は得られなかった。



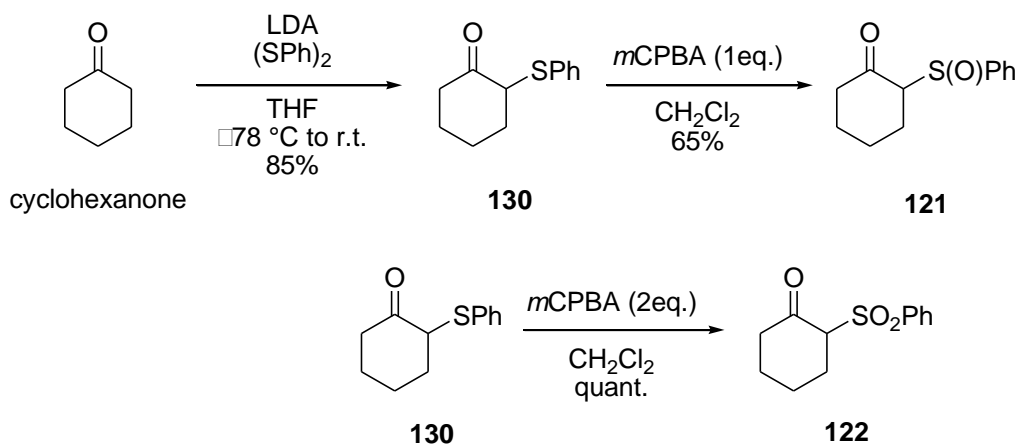
Scheme 34. 分子内 HWE 反応を経由する不飽和ラクトン **120** の合成

次にアルドール反応によりラクトン **120** を合成することにした (Scheme 35)。ジオール **99** の 1 級水酸基をベンゾイル基で保護し **125** を得た。続いて 2 級の水酸基を酸化しケトン **126** へと変換後、ベンゾイル基の除去を行いアルコール **127** とした。得られたアルコール **127** に対して、メトキシ酢酸との縮合を行い、続く分子内のアルドール反応により環化体の β -ヒドロキシラクトン **129** を単一の異性体として得た (立体化学は決定していない)。アルドール反応で生じた水酸基の脱水反応は塩化チオニルを用いることで円滑に進行し、目的の不飽和ラクトン **120** を得ることができた。



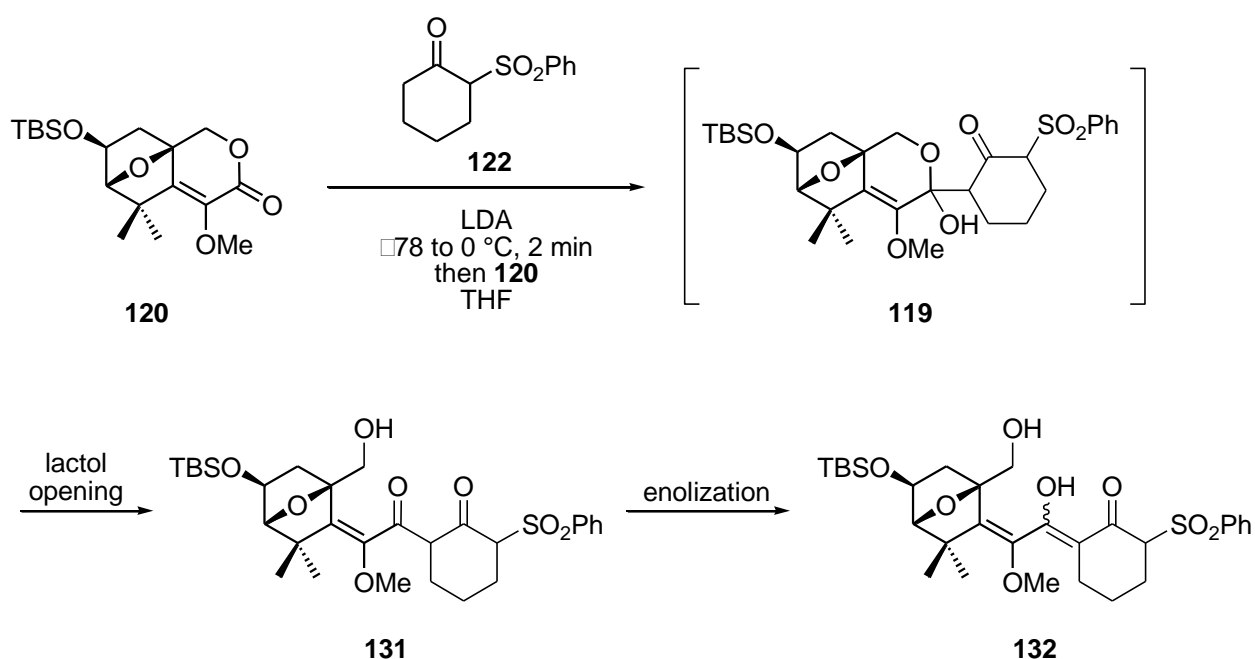
Scheme 35. 不飽和ラクトン **120** の合成

A 環に相当する不飽和ラクトンの合成を達成したため、カップリングの相手となるβ-ケトスルホキシド **121** とβ-ケトスルホン **122** の合成を行った (Scheme 36)。シクロヘキサノンのα位にスルフィドを導入し、続いてメタクロロ過安息香酸を用いて酸化することでスルホキシド **121** とスルホン **122** をそれぞれ調製した。



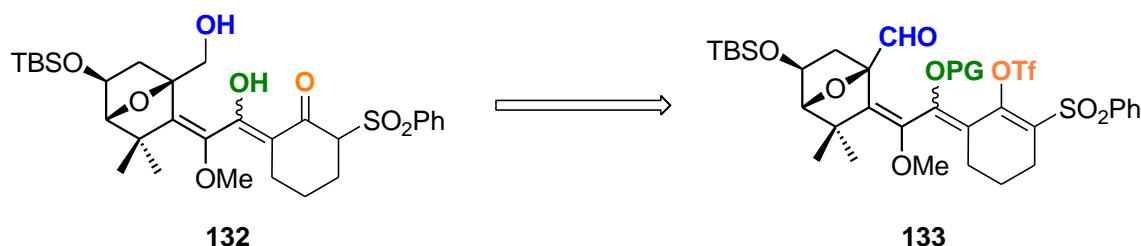
Scheme 36. スルホキシド **121** およびスルホン **122** の合成

ラクトン、およびスルホン、スルホキシドの合成が完了したため、ジアニオンの付加反応による結合形成の検討を行った。スルホキシド **121** を用いた場合は反応が進行せず、スルホン **122** において条件検討を行ったところ、2 当量のリチウムジイソプロピルアミドを反応させると赤色のジアニオンが生じた。このジアニオンは不安定であるため、手際よくラクトンと反応をさせることで付加体 **132** が得られた。ラクトンに対する付加反応において得られると予想していたラクトール **119** は全く得られず、ラクトールが開環したヒドロキシケトン **131** がエノール型として得られた。この化合物はエノールに関する *EZ* 異性体混合物として得られ、その分離は困難であった (Scheme 37)。



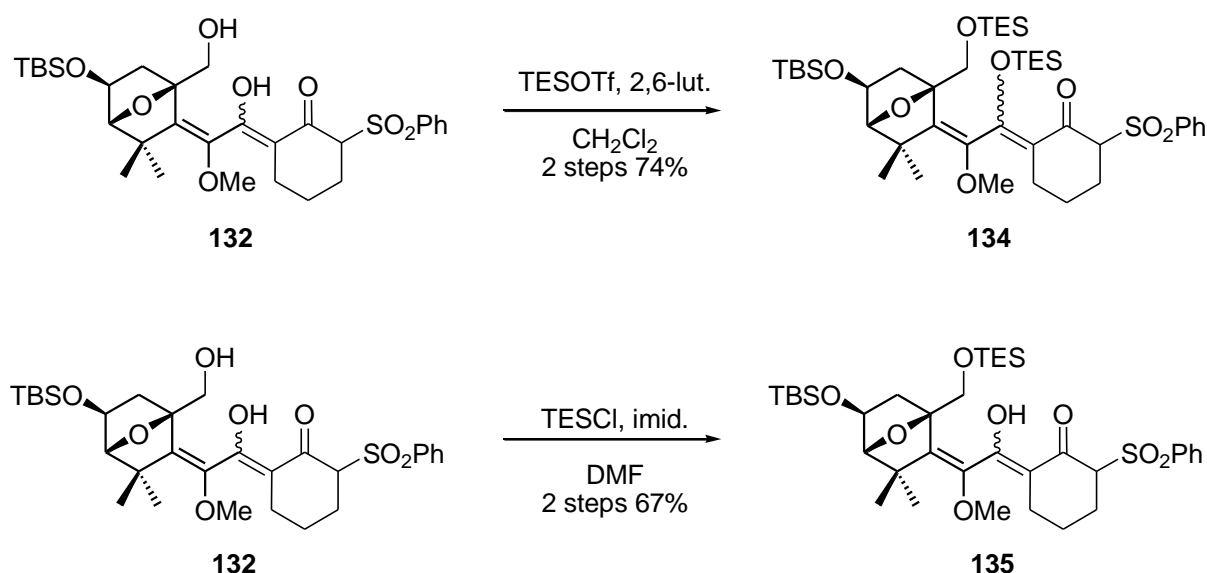
Scheme 37. スルホン **122** のジアニオンを用いたラクトン **120** に対する付加反応

ケトスルホンのジアニオン反応による付加体を得られたため、アルデヒドとエノールトリフラートを有する環化前駆体 **133** の合成を検討した。この変換を行うために注意すべき点は、1級水酸基（青）、エノール性水酸基（緑）、ケトン（橙）、これら3つの酸素官能基を区別することが可能な保護基の選択と、官能基変換における適切な反応条件の選択である。即ち、1級水酸基の保護、エノール性水酸基の保護、ケトンのエノールトリフラート化、1級水酸基の選択的な脱保護、アルデヒドへの酸化の変換を行わなければならない (Scheme 38)。



Scheme 38. 環化前駆体の合成における注意すべき点

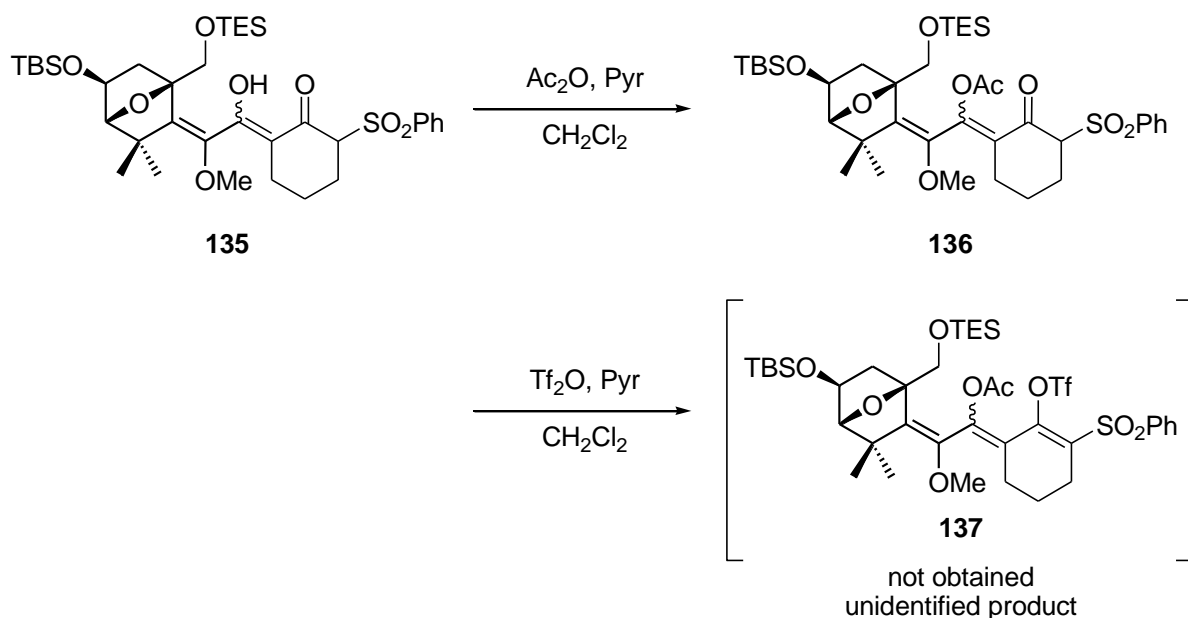
そこで、まずは1級水酸基に対する保護基の選択を検討した。エノール性水酸基との保護基のかけ分けや選択的脱保護を考慮し、トリエチルシリル基を選択した。トリエチルシリルトリフラートを用いると、1級水酸基とエノール性水酸基の両方がシリル化された **134** が得られたが、トリエチルシリルクロリドを用いると、選択的に1級水酸基のみが保護された **135** が得られた (Scheme 39)。



Scheme 39. ジアニオン付加体 **132** に対する酸素官能基の保護

1級水酸基に対する選択的な保護に成功したので、次にエノール性水酸基の保護基の選択を行った (Scheme 40)。後にトリエチルシリル基の除去を行わなければならないため、酸性条件やフッ素存在下において安定であり、温和な脱保護が可能なアセチル基を選択した。

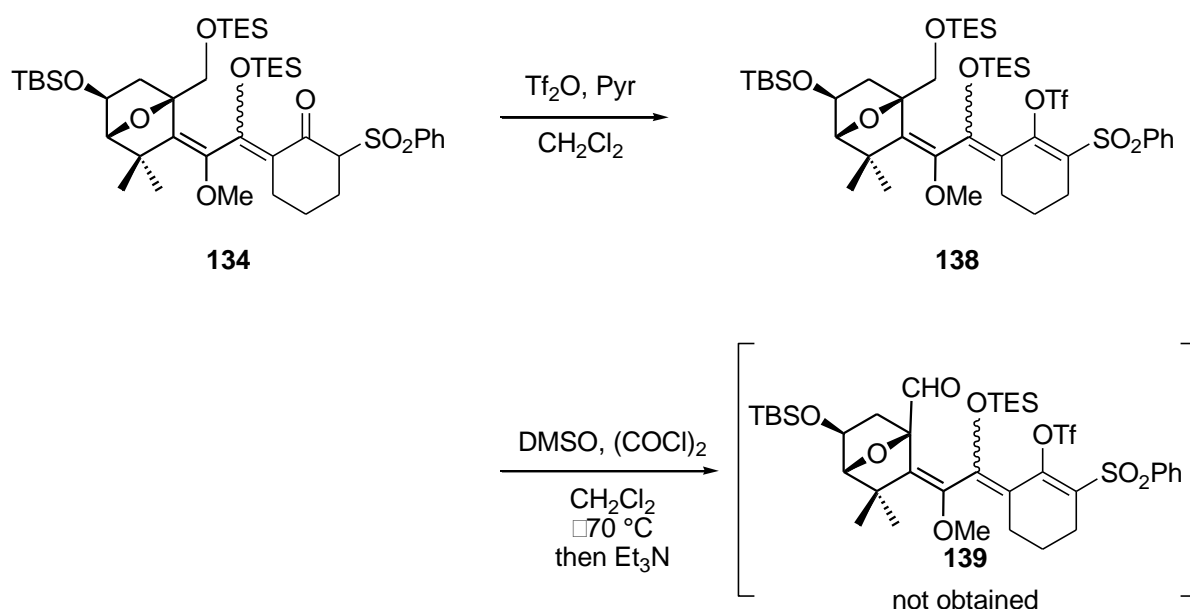
アセチル基の導入とエノールトリフラート化を試みたところ、アセチル基の導入は可能であったが、続くエノールトリフラート化を行うと、望む化合物 **137** を得ることができず、構造を同定できない副生成物のみが得られた。



Scheme 40. 環化前駆体 **137** の合成検討

そこで、1級水酸基の保護基を検討する過程で得られたビスシリルエーテル体 **134** の活用を検討することにした。一般に、トリエチルシリルエーテルに対して Swern 酸化を行うと、1級選択的に酸化反応が進行し、アルデヒドを与えることが知られており、環化前駆体の合成において有効な手段となり得ると考えた。

そこでまず、ビスシリルエーテル体 **134** をエノールトリフラート **138** に変換した後に、Swern 酸化を試みたが、選択的な酸化反応は進行しなかった。これは、1級水酸基がネオペンチル位という混み合った環境に存在しているためであると推察された (Scheme 41)。

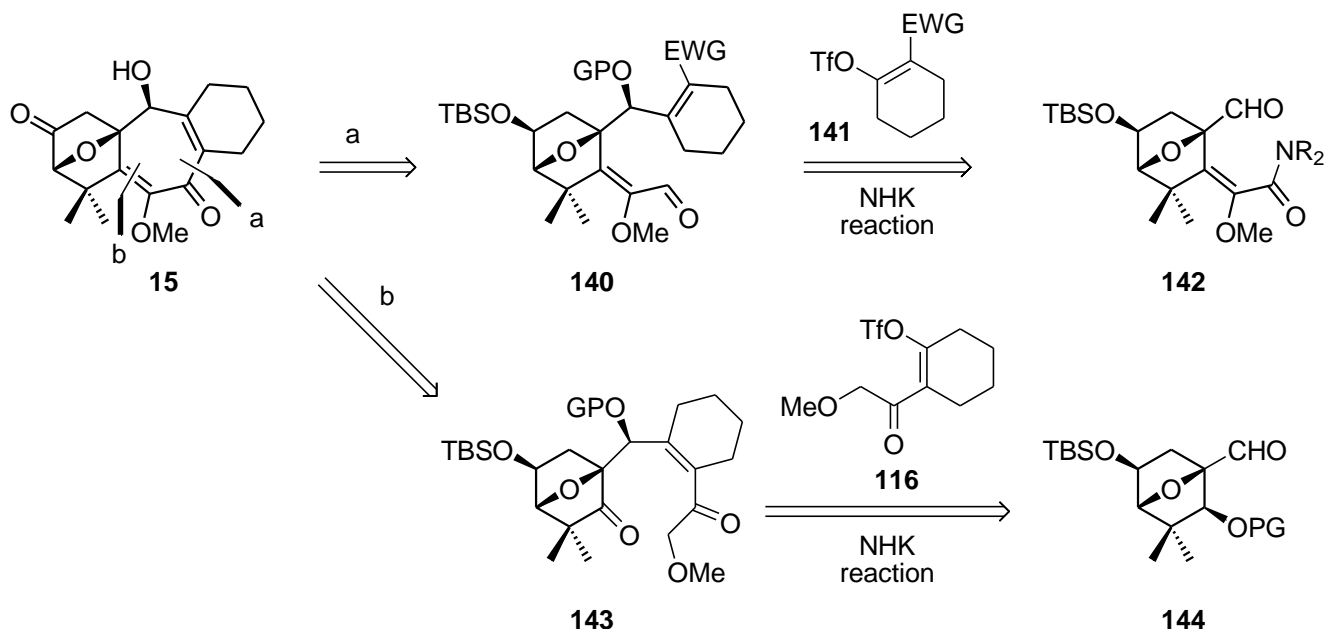


Scheme 41. ビスシリルエーテル体 **134** から環化前駆体 **139** への検討

これらの結果を受けて、ラクトンに対するジアニオン反応による結合形成を起点とする7員環の構築は、C環導入後における基質の選択的な官能基変換が困難であり、共役したトリエン構造も基質の安定性を低下させていると考え、再度合成経路を見直すことにした。

3. 8. B 環構築方法の見直し

中間体の安定性を考慮した結果、7 員環の構築における最初の結合形成反応は初期に提案したアルデヒドに対して行う方が良いと考えられる。従って、化合物 **140**、あるいは化合物 **143** が 7 員環構築前駆体として適当であると考えられる (Scheme 42)。

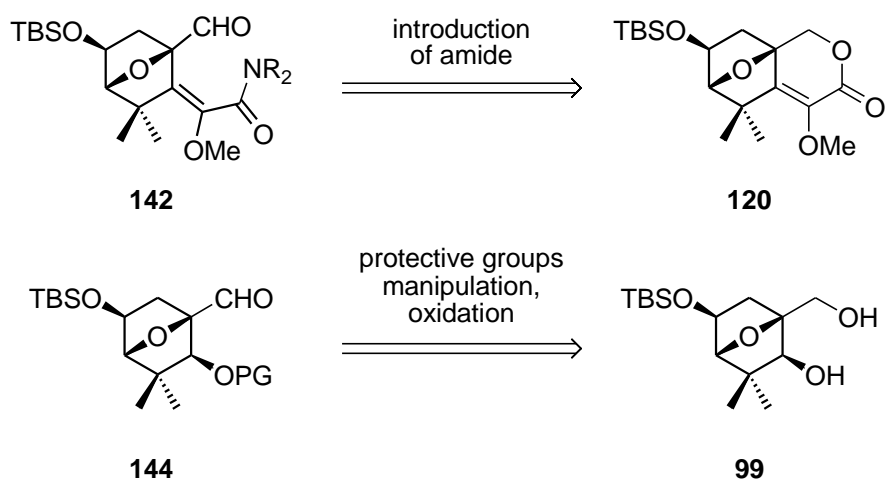


Scheme 42. 7 員環構築前駆体の再設計

前節で述べたように、C 環導入後の官能基変換が困難であったことなどから、3.3.節から 3.4.節で検討した初期の合成経路に立ち返って B 環の構築を検討することとした。Scheme 30 に示したケトアルデヒド **62** に対する NHK 反応ではフラン環を形成したため、環化の位置を変更することでフラン環の形成を回避し、C 環ユニットを導入する合成経路 **a** と、ケトアルデヒドのケトン部位を水酸基の保護体とした合成経路 **b** の二つを立案した。

従って、右側ユニットとの連結を NHK 反応によって行うと考えると、B 環構築前駆体は **140**、または **143** として得ておくことが望ましいと考えられる。**140** は、電子求引性基の γ 位にアニオンを生じさせることが可能であり、分子内のアルデヒドと反応をさせることで 7 員環の構築が可能であると考えられる。また、**143** は、ケトン同士の分子内アルドール反応に続く脱水を行うことで 7 員環の構築が可能であると考えられる。従って、これらの環化前駆体を得るには、左側ユニットを **142**、または **144** とした。

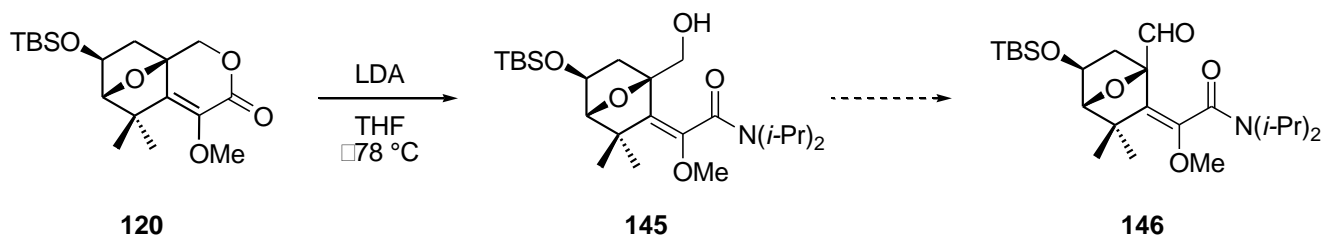
これらの左側ユニットについては、すでに合成が完了したジオール **99**、ラクトン **120** から合成を行うことが可能であると考えられる (Scheme 43)。



Scheme 43. 環化前駆体から A 環部への逆合成

これら二つの合成方法の中から、筆者はアミドを利用することにした。アミド **142** の合成上の利点として、既に合成済みの基質に対する不要な酸化還元、および選択的な保護基の導入を必要としない点が工程数の観点で望ましいと判断したためである。

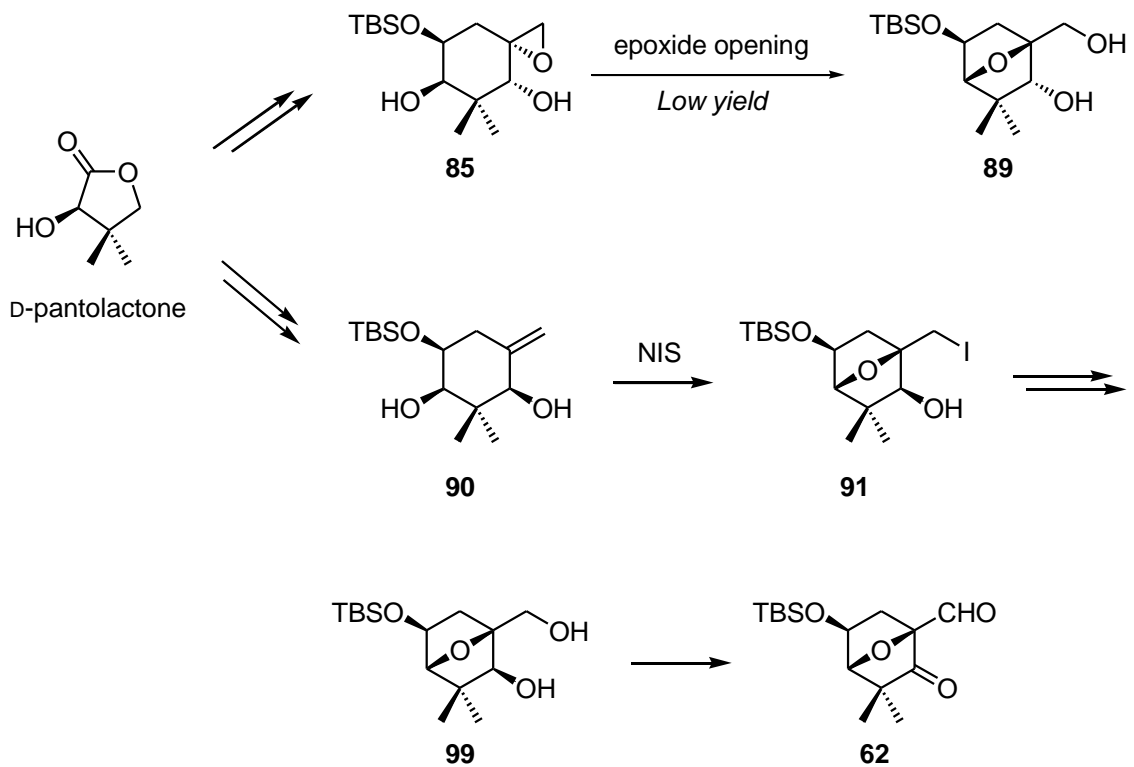
ラクトン **120** に対し、リチウムジイソプロピアミドを作用させたところ、ラクトンに対する付加および開環反応は速やかに進行し、アミド **146** を与えた。現在は、アミド **146** からアルデヒド **147** への変換を検討し、7員環の構築を目指している (Scheme 44)。



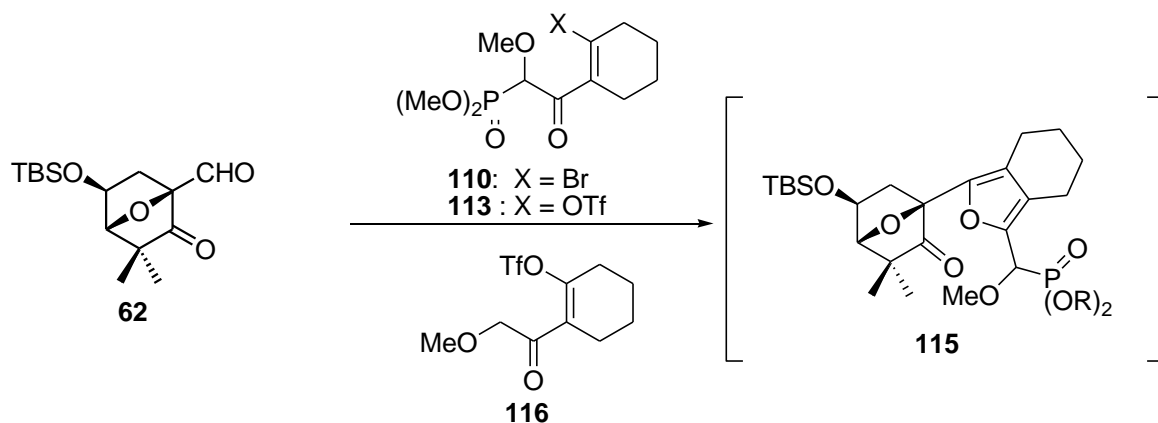
Scheme 44. アミド **146** の合成

4. 総括

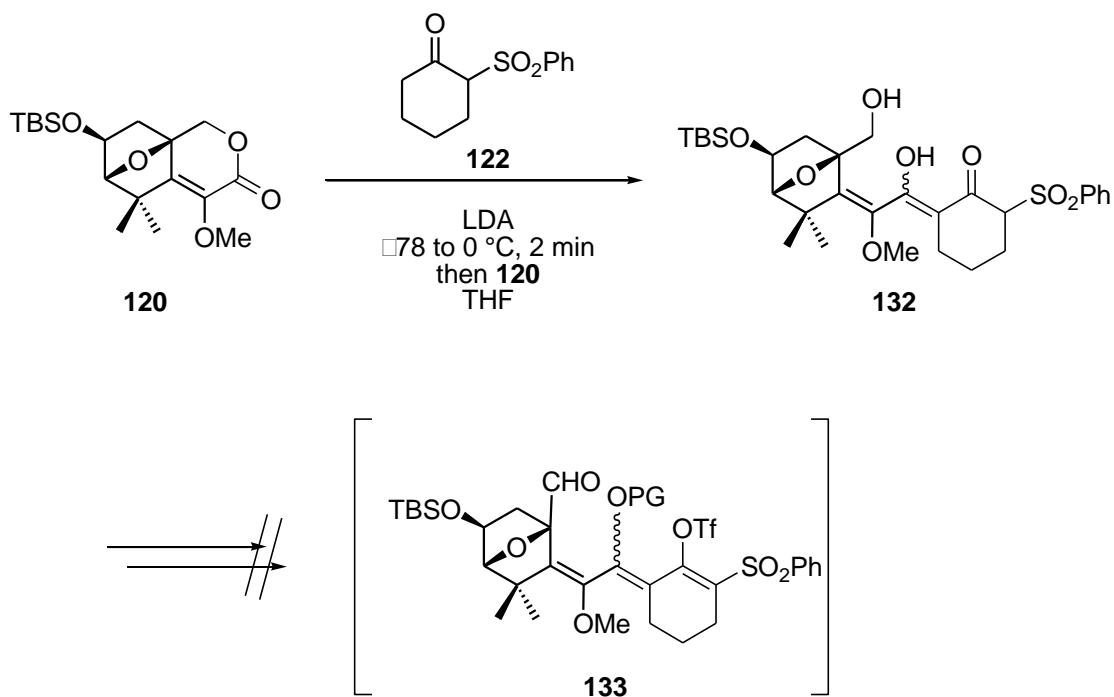
ジャガイモシストセンチュウに対する孵化促進活性を有するソラノエクレピン A を合成するため、A 環部であるケトアルデヒド **62** の合成を行った。D-パントラクトンから 9 工程で得られたエポキシドの開環による架橋エーテル環の構築を目指したが、ジオール **89** を低収率で得るに留まった。従って、ヨードエーテル化による架橋エーテル環の構築を行い、ジオール **99** から 5 工程でケトアルデヒド **62** を合成する経路を確立した。



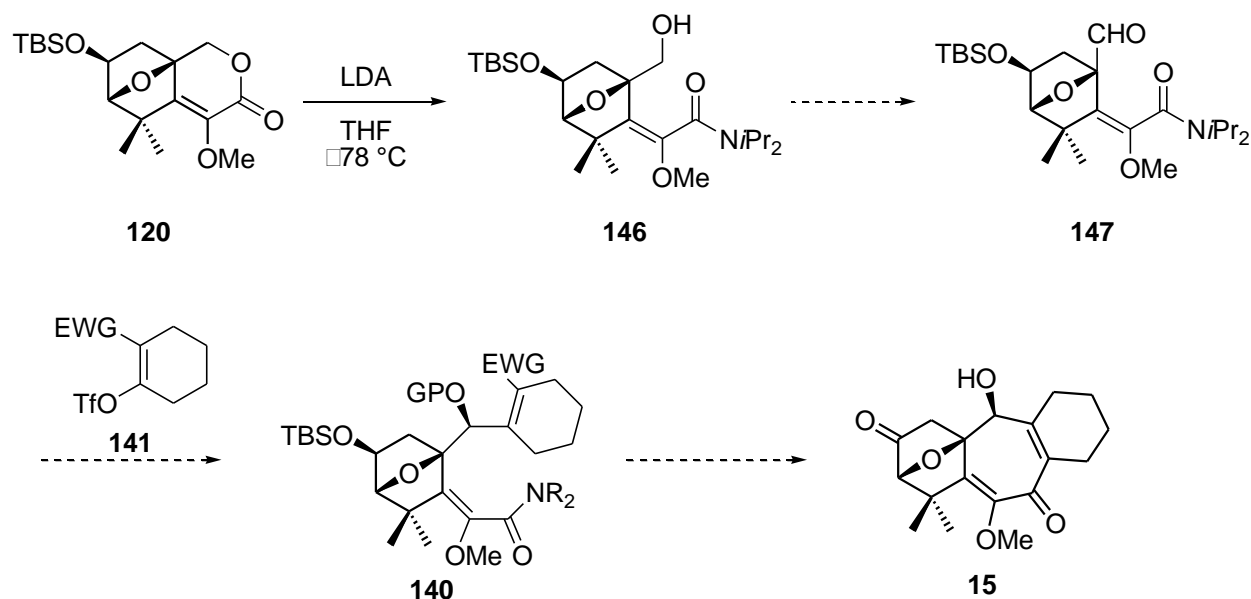
B 環の構築方法は、ホスホネート **110** および **113**、およびケトン **116** を用いた NHK 反応、分子内オレフィン化反応を検討した。これらの基質を用いた場合において、NHK 反応のカップリング体が得られなかったため、スルホキシド、またはスルホンを用いた 7 員環構築法を立案した。



スルホキシド、スルホンのカップリング相手となる A 環部に相当する不飽和ラクトン **120** は、ジオール **99** から合成を行い、その経路を確立した。ジアニオン反応を検討した結果、スルホン **122** を用いた場合において、望むラクトンに対する付加体 **132** が得られたため、7 員環構築前駆体への変換を行ったが、望む化合物 **133** を得ることができなかった。



スルホン **122** を用いたジアニオンによる合成では、その付加体において識別すべき酸素官能基を多く抱える点、および共役系の延長が問題であると考え、これらの問題を回避した合成経路を立案した。現在はラクトン **120** から得られるアミド **146** から、NHK 反応前駆体 **147** への変換を検討している。

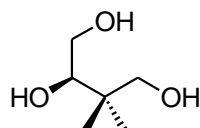


目的とするソラノエクレピン A の全合成の達成には至らなかったが、本研究において行われた酸化度の高い 7 員環を構築すると同時に、全ての官能基を一挙に導入する手法の開発は非常に挑戦的である。複雑な骨格や多官能基を有する基質においては基本的な反応でさえも望むように進行しない状況に直面することが多々ある。しかし、基質が抱える問題点を速やかに理解し、適切な合成経路を設計する行為そのものは、複雑な構造や官能基を有する天然物の合成に応用することが可能である。本研究における合成上の問題は、ソラノエクレピン A の合成研究における基質特異的な問題ではあるものの、このような知見の集積が有機合成の発展に寄与すれば幸いである。

5. 実験項

- 1) $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、重水素化溶媒中の残存プロトンピーク (CHCl_3 ; 7.26) を内部標準として用い、JEOL JNM AL - 300 (300 MHz) , JEOL JN ECS-400 (400MHz) 及び JEOL JNM GSX-500 (500 MHz) を用いて測定した。
- 2) シリカゲルカラムクロマトグラフィーには Merck silica gel 60 (粒径 0.06-0.20 mm) を用い、薄層クロマトグラフィーには Merck TLC plate silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) を用いた
- 3) 融点は未補正であり、ヤナコグループ社製融点測定装置 MP-J3 を用いた
- 4) 比旋光度は Jasco P-2100 を用いて測定した
- 5) 赤外吸収スペクトルは Jasco FT/IR-4200 を用いて測定した。
- 6) HRMS は JEOL JMX-T100LC を用いて測定された。

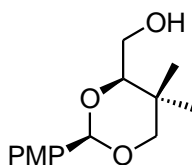
(*R*)-3,3-dimethylbutane-1,2,4-triol (**73**)



アルゴン雰囲気下、0℃で水素化アルミニウムリチウム (2.32 g, 61.2 mmol) を無水 THF (100 ml) に懸濁させ、滴下漏斗で (*R*)-パントラクトン (1.99 g, 15.3 mmol) の無水 THF (50 ml) 溶液を滴下した。3 時間加熱還流し、室温にした後、反応液が白色で均一な懸濁液となるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え吸引濾過した。残渣の白色固体を THF で 3 回すすぎ、減圧濃縮してトリオール **73** (1.89 g, 92%) を得た。

スペクトルデータは文献記載の値と一致した⁶⁾。

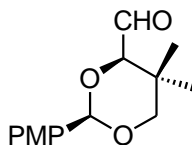
[(2*R*,4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methanol (**74**)



アルゴン雰囲気下、室温でトリオール **73** (1.89 g, 14.1 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液にアニスアルデヒドジメチルアセタール (26.4 ml, 15.5 mmol) を加え、5 分間攪拌した後 PPTS (1.06 g, 4.23 mmol) を加えた。室温で 6 時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、アセタール **74** (3.60 g, quant) を得た。

スペクトルデータは文献記載の値と一致した⁶⁾。

(2*R*,4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-carbaldehyde (**69**)

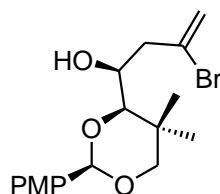


アルゴン雰囲気下、-78℃で塩化オキサリル (21.1 ml, 0.25 mol) の無水塩化メチレン (100

ml) 溶液に、DMSO (34.9 ml, 0.49 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。アセタール **74** (31.1 g, 0.12 mmol) の無水塩化メチレン (50 ml) 溶液を、キャヌラを通して滴下し 10 分間攪拌した後、トリエチルアミン (103 ml, 0.74 mmol) を滴下して 15 分間攪拌した。室温まで昇温し、10 分間攪拌した後、水を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、アルデヒド **69** (21.9 g, 71%) を得た。

スペクトルデータは文献記載の値と一致した⁶⁾。

(*S*)-3-bromo-1-[(2*R*,4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]but-3-en-1-ol
(**76**)

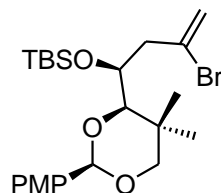


0°Cでアルデヒド **69** (111 mg, 0.44 mmol)、2,3-ジブロモプロペン (83.6 μ l, 0.89 mmol) の THF (0.5 ml)、脱イオン水 (0.5 ml) 混合溶液へ、スズ (mesh, 105 mg, 0.89 mmol) を加え、超音波を 15 分かけた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応液をセライト濾過し、ジエチルエーテルで 2 回すすぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、アルコール **76** (107 mg, 65%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.98 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.57 (1H, dd, J = 14.7, 9.5 Hz), 2.95 (1H, brd, J = 14.7 Hz), 3.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.66 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.07 (1H, m), 5.41 (1H, s), 5.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.71 (1H, brdd, J = 1.5 Hz), 6.89 (2H, m), 7.40 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 19.2, 22.4, 32.7, 46.2, 55.3, 68.9, 79.2, 86.3, 101.5, 113.5, 120.5, 127.3, 130.6, 130.9, 159.9; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) = 3495, 2962, 2853, 1633, 1613, 1518, 1399, 1254, 1090, 1033, 898, 832;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{17}H_{23}BrNaO_4Si$ $[M+Na]^+$ 393.0677, found 393.0660; $[\alpha]_D^{17}$ = -14.7° ($c = 1.00$, $CHCl_3$); m.p. 88-90 $^\circ C$

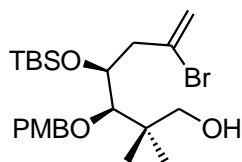
(2*R*,4*R*)-4-[(*S*)-3-bromobut-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-enyl]-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxane (**80**)



アルコール **76** (21.2 g, 57.1 mmol)、イミダゾール (4.66 g, 68.5 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に、TBSCl (10.3 g, 68.5 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 15 : 1) で精製し、シリルエーテル **80** (27.8 g, quant) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.09 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.93 (3H, s), 1.20 (3H, s), 2.68 (1H, brd, $J = 15.0$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 15.0, 7.8$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.17 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 5.41 (1H, s), 5.43 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.89 (2H, m), 7.42 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : -4.2, -4.0, 18.1, 19.9, 22.3, 25.9, 32.6, 45.5, 55.3, 69.5, 79.7, 89.1, 101.9, 113.5, 119.6, 127.5, 131.1, 132.2, 159.8; IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2856, 1616, 1519, 1470, 1392, 1250, 1082, 1036, 829, 775; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{23}H_{37}BrNaO_4Si$ $[M+Na]^+$ 507.1542, found 507.1537; $[\alpha]_D^{19} = -38.4^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

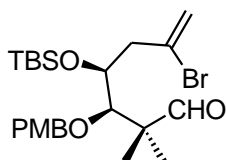
(3*R*,4*S*)-6-bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhept-6-en-1-ol (**81**)



アルゴン雰囲気下、 -78°C でシリルエーテル **80** (1.88 g, 3.87 mmol) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液に、1.04 M の DIBAL ヘキサン溶液 (11.2 ml, 11.6 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。室温まで昇温し、30 分間攪拌した後、ロッシェル塩を注意深く加え 1 時間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1~4 : 1) で精製し、アルコール **81** (1.62 g, 91%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.97 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 2.72 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.44 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.54 (1H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 (1H, dd, $J=7.8, 2.7$ Hz), 4.49 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.46 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 5.67 (1H, brs), 6.89 (2H, m), 7.28 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : -4.4, -4.0, 18.0, 20.5, 24.2, 25.9, 38.9, 46.1, 55.2, 71.5, 71.7, 74.3, 91.0, 113.8, 120.0, 129.5, 130.3, 132.4, 159.2; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 3445, 2955, 2857, 1613, 1515, 1471, 1250, 1039, 938, 829, 776; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{BrNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 509.1699, found 509.1650; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.6^{\circ}$ ($c=1.01$, CHCl_3)

(3*R*,4*S*)-6-bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhept-6-enal (**82**)



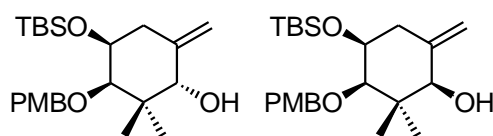
アルゴン雰囲気下、 -78°C で塩化オキサリル (0.42 ml, 4.89 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液に、DMSO (0.70 ml, 9.78 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。アルコール **81** (1.59 g, 3.26 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液を、キャヌラを通して滴下し 20 分間攪拌した後、トリエチルアミン (2.74 ml, 19.6 mmol) を滴下して 20 分間攪拌した。室温ま

で昇温し、水を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 10 : 1）で精製し、アルデヒド **82** (1.52 g, 96%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.11 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 15.0, 7.8$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.22 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.67 (1H, brs), 6.75 (2H, m), 7.24 (2H, m), 9.50 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : -4.5, -4.0, 18.0, 18.2, 20.7, 25.9, 46.1, 49.6, 55.2, 71.2, 74.0, 86.8, 113.6, 119.9, 129.2, 130.4, 131.7, 159.1, 204.9; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2857, 1726, 1613, 1515, 1470, 1251, 1076, 836, 758; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BrNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 507.1542, found 507.1494; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +11.2^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

(1*S*,3*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-methylencyclohexanol (α -**83**)

(1*R*,3*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-methylencyclohexanol (β -**83**)

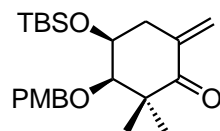


アルゴン雰囲気下、塩化クロム (15.1 g, 122 mmol)、塩化ニッケル (0.20 g, 1.54 mmol) に対して、超音波による脱気処理を行った無水 DMF 溶液 (100 ml) を加えた。アルデヒド **82** (14.9 g, 30.7 mmol) の脱気処理した無水 THF 溶液 (100 ml) をキャヌラを通じて滴下し、終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / アセトン = 10 : 1）で精製し、アルコール α -**83** (4.50 g, 39%)、 β -**83** (6.47 g, 57%) を得た。

α -83 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.10 (6H, s), 0.80 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.16 (3H, s), 2.32 (1H, dd, $J=12.5, 4.5$ Hz), 2.65 (1H, brt, $J=11.7$ Hz), 3.23 (1H, brs), 3.81 (3H, s), 4.02 (1H, ddd, $J=11, 4.5, 2.5$ Hz), 4.19 (1H, brs), 4.46 (1H, ddd, $J=11.1$ Hz), 4.89-4.94 (3H, m), 6.87 (2H, m), 7.31 (2H, m) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : -4.8, -4.6, 18.1, 24.0, 25.9, 38.4, 41.5, 55.2, 70.9, 75.2, 113.5, 129.2, 131.7, 146.8, 158.8; IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 3400, 2594, 2930, 2856, 1515, 1243, 1119, 1082, 863, 837, 778; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.2437, found 429.2428; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +10.1^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3) ; m.p. 88-92 $^\circ\text{C}$

β -83 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.21 (3H, s), 2.21 (1H, dd, $J=13.2, 4.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=13.2, 11.5$ Hz), 3.34 (1H, brs), 3.47 (1H, s), 3.80 (3H, s), 4.02 (1H, ddd, $J=11.5, 4.8, 2.5$ Hz), 4.46 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 4.88-4.92 (2H, m), 4.95 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.86 (2H, m), 7.28 (2H, m) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : -4.8, -4.5, 18.1, 24.6, 25.9, 34.4, 39.2, 55.2, 70.9, 76.0, 80.4, 87.7, 113.1, 113.6, 129.5, 130.7, 145.9, 159.1; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 3495, 2955, 1614, 1515, 1471, 1251, 1038, 834, 757; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.2437, found 429.2438; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +35.4^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl_3) ; m.p. 46-47 $^\circ\text{C}$

(3*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-methylcyclohexanon (**104**)

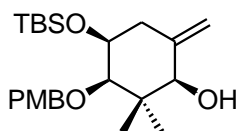


アルゴン雰囲気下、 -78°C で塩化オキサリル (1.84 ml, 21.5 mmol) の無水塩化メチレン (50 ml) 溶液に、DMSO (3.05 ml, 42.8 mmol) を滴下し、15 分間攪拌した。アルコール α -83 (5.80 g, 14.3 mmol) の無水塩化メチレン (50 ml) 溶液を、キャヌラを通して滴下し 15 分間攪拌した後、トリエチルアミン (12.0 ml, 85.8 mmol) を滴下して 15 分間攪拌した。室温ま

で昇温し、水を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1~4 : 1）で精製し、ケトン **104** (5.96 g, quant) を定量的に得た。

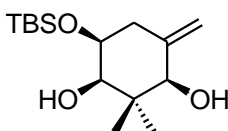
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.14 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.21 (3H, s), 2.62 (1H, dd, $J=12.1, 5.1$ Hz), 3.03 (1H, m), 3.48 (1H, brs), 3.80 (3H, s), 4.43 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.18 (1H, brs), 5.81 (1H, brs), 6.85 (2H, m), 7.25 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : -4.8, -4.7, 18.0, 21.9, 24.9, 25.8, 36.7, 49.2, 55.2, 68.7, 74.7, 87.2, 113.5, 122.1, 129.2, 131.0, 141.8, 158.9, 204.7; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 2930, 2857, 1706, 1613, 1515, 1471, 1250, 1088, 837, 758; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.2281, found 427.2232; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -16.7^\circ$ ($c = 1.02, \text{CHCl}_3$)

(1*R*,3*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-methylencyclohexanol (β -**83**)



-10°C で、ケトン **104** (0.74g, 1.83 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (40.1 mg, 0.97 mmol) を加えた。15分攪拌後、反応溶液に飽和重曹水を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 10 : 1）で精製し、アルコール β -**83** (640 mg, 86%) を得た。スペクトルデータは β -**83** と一致した。

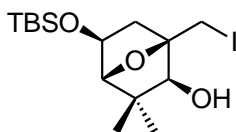
(1*R*,3*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-6-methylencyclohexane-1,3-diol (**90**)



アルコール**β-83** (1.00 g, 2.37 mmol) の塩化メチレン (10 ml)、pH 7.0 緩衝液 (0.5 ml) の混合溶液に、DDQ (1.29 g, 5.68 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。0°C に冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え、1 時間攪拌した。エーテルで抽出し、有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、ジオール **90** (0.72 g, quant) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.09 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.30 (3H, s), 2.21 (1H, dd, $J = 13.5, 5.4$ Hz), 2.65 (1H, m), 3.47 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.55 (1H, s), 3.93 (1H, m), 4.91-4.93 (2H, m) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : -5.0, -4.6, 18.0, 23.0, 23.8, 25.7, 33.2, 38.2, 69.6, 79.0, 80.4, 113.2, 145.2; IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 3436, 2955, 1472, 1362, 1336, 1257, 1201, 1084, 963, 934, 892, 836, 781; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.1862, found 309.1871; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +32.1^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3); m.p. 35-37 °C

(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert* butyldimethylsilyloxy)-1-(iodomethyl)-3,3-dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**91**)

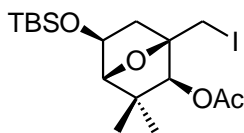


暗条件下、ジオール **90** (676 mg, 2.36 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) に NIS (0.80 g, 3.54 mmol) を加え、終夜攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、ヨウ化物 **91** (0.74 g, 76%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.59 (1H, ddd, $J = 13.2, 1.8, 1.5$ Hz), 2.16 (1H, dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.47 (1H, s), 3.49 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.29 (1H, dd, $J = 6.6, 1.8$

Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4.7, -4.6, 3.8, 18.2, 22.1, 23.7, 25.9, 43.7, 44.6, 71.2, 81.8, 87.8, 93.0; IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 3391, 2856, 1471, 1256, 1156, 1076, 1005, 965, 932, 880, 837, 775; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{INaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 435.0828, found 435.0855; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +31.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); m.p. 82-84 $^\circ\text{C}$

(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(iodomethyl)-3,3-dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl acetate (**94**)



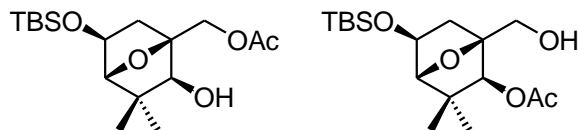
ヨウ化物 **91** (48.0 mg, 0.12 mmol) のピリジン溶液 (0.1 ml) に、無水酢酸 (35.1 μl , 0.35 mmol)、DMAP (1.4 mg, 0.01 mmol) を加え、5分撹拌した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を 1*N* 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、ヨウ化アセチル **94** (58 mg, quant) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.92 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.58 (1H, ddd, $J = 13.5, 1.8, 1.5$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.25 (1H, dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz), 4.52 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4.7, -4.6, 2.4, 18.2, 20.6, 22.6, 23.1, 25.9, 44.1, 45.1, 71.1, 82.8, 86.6, 93.3, 170.8; IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) = 2927, 2854, 1741, 1472, 1373, 1248, 1079, 1058, 1012, 932, 835, 776; HRMS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 477.0934, found 477.0931; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -10.8^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

{(1*S*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}methyl acetate (**97**)

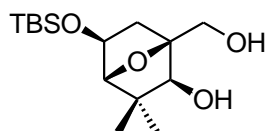
(1*S*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-7-

oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl acetate (**98**)



ヨウ化アセチル **94** (50.0 mg, 0.11 mmol) の塩化メチレン溶液 (1ml) に、メタクロロ過安息香酸 (58.4 mg, 0.22 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。**97** と **98** を 5:4 の混合物 (36 mg) として得た。これらは分離精製せず次の反応に用いた。

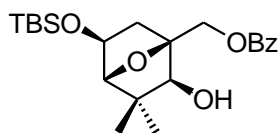
(1*S*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**99**)



アセテート **97**、**98** 混合物のメタノール (2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (0.22 g, 1.65 mmol) を加え、15 分撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2:1) で精製し、ジオール **99** (26 mg, 2 段階収率 80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.48 (1H, ddd, $J = 13.2, 1.6, 1.2$ Hz), 1.87 (1H, dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz), 2.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.00 (1H, brd, $J = 12.6$ Hz), 4.05 (1H, brd, $J = 12.6$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz)

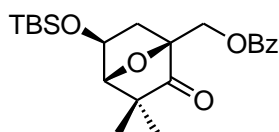
{(1*S*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}methyl benzoate (**125**)



0°Cでジオール **99** (31 mg, 0.10 mmol) のピリジン溶液 (0.5 ml) に、塩化ベンゾイル (14.3 μ l, 0.12 mmol) を加え、攪拌した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ベンゾエート **125** (34.5 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.09 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.2, 2.1, 1.2$ Hz), 1.90 (1H, dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz), 3.39 (1H, s), 3.73 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.33 (1H, dd $J = 6.6, 2.1$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.44 (2H, m), 7.57 (1H, m), 8.06 (2H, m)

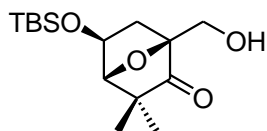
{(1*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}methyl benzoate (**126**)



アルゴン雰囲気下、ベンゾエート **125** (0.22 g, 0.53 mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1 ml) に、NMO (0.25 g, 2.12 mmol) 、モレキュラーシーブ 4A (0.25 g) 、TPAP (9.3 mg, 0.03 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾過し、ケトン **126** (0.23 g, quant) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.85 (1H, dd, $J = 13.5, 2.0, 1.5$ Hz), 2.04 (1H, dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 7.41 (2H, m), 7.55 (1H, m), 8.01 (2H, m)

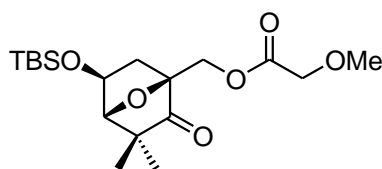
(1*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one (**127**)



ケトン **126** (0.22 g, 0.53 mmol) の、メタノール (1 ml) 溶液に、炭酸カリウム (0.73 g, 5.31 mmol) を加え、15 分撹拌した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、β-ヒドロキシケトン **127** (151 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.76 (1H, ddd, $J = 13.5, 2.1, 1.5$ Hz), 1.95 (1H, dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 6.6, 2.1$ Hz)

{(1*S*,4*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}methyl 2-methoxyacetate (**128**)

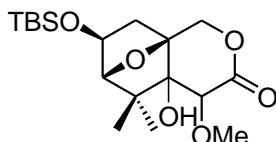


β-ヒドロキシケトン **127** (0.12 g, 0.38 mmol) の塩化メチレン溶液 (1 ml) に、メトキシ酢酸 (58.3 μl , 0.76 mmol)、EDC (0.15 g, 0.76 mmol)、ジメチルアミノピリジン (2.3 mg, 0.02 mmol) トリエチルアミン (0.5 ml) を加え室温で 15 分撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、β-メトキシアセチルケトン **128** (0.16 g, quant) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.21 (3H, s),

1.73 (1H, ddd, $J = 13.5, 1.8, 1.5$ Hz), 1.97 (1H, dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.11 (1H, d, 1.5 Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 13.0$ Hz)

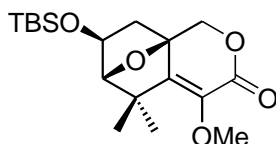
(1*S*,8*R*,9*S*)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-5-methoxy-7,7-dimethyl-3,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-4-one (**129**)



アルゴン雰囲気下、 -78°C で β -メトキシアセチルケトン **128** (14.7 mg, 0.04 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) に、0.47 M LDA (340 μl , 0.16 mmol) を加えた。15分攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温に昇温した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、 β -ヒドロキシラクトン**129** (13.7 mg, 93%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.29 (1H, dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 12.0, 6.9$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.72 (1H, s), 3.99 (1H, s), 4.40 (1H, dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 12.6$ Hz)

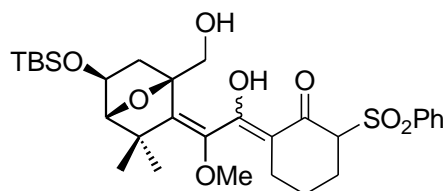
(1*S*,8*R*,9*S*)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methoxy-7,7-dimethyl-3,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-5-ene-4-one (**120**)



アルゴン雰囲気下、0 °Cでβ-ヒドロキシラクトン**129** (20 mg, 0.05 mmol)、ピリジン (86 μl, 1.07 mmol) に対し、塩化チオニル (39 μl, 0.54 mmol) を加え、35°Cに加熱し、終夜撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、不飽和ラクトン **80** (18.7 mg, 98%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.28 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.75 (1H, ddd, *J* = 12.9, 2.7, 1.2 Hz), 2.39 (1H, dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91 (1H, brs), 4.44 (1H, dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz), 4.54 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 10.8 Hz)

2-[(*E*)-2-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-(*tert*-butyldimethylsiloxy-3,3-dimethyl-1-methylenoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene)-1-hydroxy-2-methoxyethylidene]-6-(benzenesulfonyl)cyclohexanone (**132**)



アルゴン雰囲気下-78°Cでジイソプロピルアミン (64.9 μl, 0.373 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に対し、*n*-ブチルリチウム (2.64 M in Hex, 141 μl, 0.373 mmol) を滴下し、0°Cに昇温して15分撹拌した。再度-78°Cに冷却して、スルホン **122** (41.4 mg, 0.186 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml) をキャヌラにより滴下し、0°Cに昇温して30分撹拌した。赤色のジアニオン発生を確認し、-78°Cに冷却して不飽和ラクトン **120** (22 mg, 0.062 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 0.5 ml をキャヌラにより滴下し、0°Cに昇温して15分撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、ジアニオン付加体 **132** (29 mg, 82%) を得た。

6. 引用文献

- 1) Ashby, S. F. *Trans. Br. Mycol. Soc.* **1929**, 14, 18.
- 2) Qi, J.; Asano, T.; Jinno, M.; Matsui, K.; Atsumi, K.; Sakagami, Y.; Ojika, M. *Science* **2005**, 309, 1828.
- 3) Ojika, M.; Qi, J.; Kito, Y.; Sakagami, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1763.
- 4) Yajima, A.; Qin, Y.; Zhou, X.; Kawanishi, N.; Xiao, X.; Wang, J.; Zhang, D.; Wu, Y.; Nukada, T.; Yabuta, G.; Qi, J.; Asano, T.; Sakagami, Y. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 235.
- 5) Molli, S. D. ; Qi, J.; Yajima, A.; Shikai, K.; Imaoka, T.; Nukada, T.; Yabuta, G.; Ojika, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 681.
- 6) Ojika, M.; Molli, S. D.; Kanazawa, H.; Yajima, A.; Toda, K.; Nukada, T.; Haimeng Mao, H.; Murata, R.; Asano, T.; Qi, J.; Sakagami, Y. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, 7, 591.
- 7a) Mulder, J. G.; Diepenhorst, P.; Brüggemann-Rotgans, I. E. M. PCT Int. Appl. WO 9302083, **1993**.
- 7b) Schenk, H.; Driessen, R. A. J.; Goubitz, K.; Niebober, H.; Brüggemann-Rotgans, I. E. M. *Croat. Chem. Acta.*, **1999**, 72, 593
- 8a) Masamune, T.; Anetai, M.; Takasugi, M.; Katsui, N. *Nature*, **1982**, 297, 495.
- 8b) Fukuzawa, A.; Furusaki, A.; Ikura, M. Masamune, T.; Hall, L. D.; Rajanayagam, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 748.
- 9 a) Murai, A.; Tanimoto, N.; Sakamoto, N.; Masamune, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1985.
- 9b) Mori, K.; Watanabe, H. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 543.
- 9c) Corey, E. J.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8997.
- 9d) Watanabe, H.; Mori, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2919.
- 9e) Shiina, Y.; Tomata, Y.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 835-837.
- 10) Hauck, C.; Muller, S.; Schildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1992**, 139, 474.
- 11) Akiyama, K.; Matsuzaki, K.; Hayashi, H. *Nature*, **2005**, 435, 824.

- 12) Umehara, M.; Hanada, A.; Yoshida, S.; Akiyama, K.; Arite, T; Takeda, N.; Magome, H.; Kamiya, Y.; Shirasu, K.; Yoneyama, K.; Kyojuka, J. Yamaguchi, S. *Nature*, **2008**, 455, 195.
- 13) Benningshof, J. C. J.; Ijsselstijn, M; Wallner, S. R.; Koster, A. L.; Blaauw, R. H.; Ginkel, A. E. V.; Briere, J. F.; Maarseveen, J. H. V.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra H. J. *J. Chem. Soc. Parkin Trans. 1*, **2002**, 1701-1713.
- 14) Buu Hue, B. T.; Dijkink, J.; Kuiper, S.; Schaik, S.; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 127.
- 15) 鳥居真衣、足立昌篤、西川俊夫 日本農芸化学会 2010 年度大会 講演要旨集, **2010**, 13.
- 16) Komada, T.; Adachi, M.; Nishikawa, T. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 287.
- 17) Lin, Y. T.; Lin, F. Y.; Isobe, M. *Org. Lett. A.S.A.P.*
- 18) Chuang, H. Y.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4166.
- 19) Tanino, K.; Takahashi, M.; Tomata Y.; Tokura, H.; Uehara, T.; Narabu, T.; Miyashita, M. *Nature Chemistry*, **2011**, 3, 484.
- 20) Tanino, K.; Tomata, Y.; Shiina, Y.; Miyashita, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006** 328.
- 21) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11943.
- 22a) 平成 20 年度 中谷祐介 東京大学大学院農学生命化学研究科 博士論文
- 22b) 平成 23 年度 楠本善史 東京大学大学院農学生命化学研究科 博士論文
- 23) Wadsworth, W. S. Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733.
- 24) Dam, J. H.; Fristrup, P.; Madsen, R. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3228.
- 25) Sharma, A. K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 1503.
- 26) Barbier, P. *C. R. Acad. Sci.*, **1899**, 110.
- 27) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3179.
- 28) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155.
- 29) Fischer, O.; Muller, A.; Vilsmeier, A. *J. Prakt. Chem.*, **1925**, 109, 69.
- 30) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Jr., Pinnick, H. W. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2091.

31) Claisen, L.; Lowman, O. *Ber.* **1887**, *20*, 651.

7. 謝辞

本研究を行うにあたり、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室、渡邊秀典教授には適切なご指導、ご助言をいただきました。また、実験化学者としての姿勢や化学の魅力に触れる機会を頂き、深く感謝いたします。

同研究室准教授の石神健先生には、理論的思考をはじめ、多岐に渡りご指導をいただきました。感謝を申し上げます。

同研究室助教の森直紀先生には、日々の実験や生活についての規範を示していただき、研究者の姿勢を学ばせて頂きました、感謝を申し上げます。

実験を不自由なく行えたのは、試薬類を迅速に供給して下さった山本薬品商会の山本良文様、上田真梨子様のお陰であり、深く感謝申し上げます。また、実験器具の修理、補充をしていただいた故大内基義様、大内清海様に深く感謝を申し上げます。

日々の研究室生活の中で切磋琢磨し苦楽を共有した小佐野雄太君、葛谷一馬君、若森晋之介君、深津裕一君、堀之内妙子さんのお陰です、感謝を申し上げます。また、ご指摘やご助言を頂いた有機化学研究室の先輩、後輩に深く感謝を申し上げます。

私に有機化学の魅力を提示し学ぶきっかけを下さった、東京農業大学の藪田吾郎先生、額田恭郎先生、矢島新先生に深く感謝を申し上げます。

研究以外の数少ない私的な時間に私を励まして下さった良き友人たちに深く感謝します。

最後に経済的、精神的に支えて下さった両親、家族に深く感謝します。