

生物活性を有するオキシリピン型天然物の合成研究

東北大学大学院農学研究科

生物産業創成科学専攻

生物有機化学分野

倉科 友輔

指導教員 桑原 重文 教授

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Bn	benzyl
ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
Bz	benzoyl
CAN	ceric ammonium nitrate
conc.	concentrated
DBU	1, 8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
decomp.	decomposition
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
<i>ent.</i>	enantiomer
Et	ethyl
eq.	equivalent
GG	galactosyl glycerol
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRMS	high resolution mass spectrometry
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
Im	imidazole
K-Selectride®	potassium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LAH	lithium aluminum hydride
L-Selectride®	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LDA	lithium diisopropylamide
LRMS	low resolution mass spectrometry

lut	lutidine
mCPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MS	Molecular sieves
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NMR	nuclear magnetic resonance
n.r.	no reaction
ⁿ Oct	normaloctyl
PEI	polyethyleneimine
PG	protecting group
Piv	pivaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PT	1-phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-yl
ⁱ Pr	isopropyl
Py	pyridine
rt	room temperature
satd.	saturated
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBDMS (or TBS)	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
Tf	trifluoromethylsulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Tr	triphenylmethyl (trityl)
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl (tosyl)

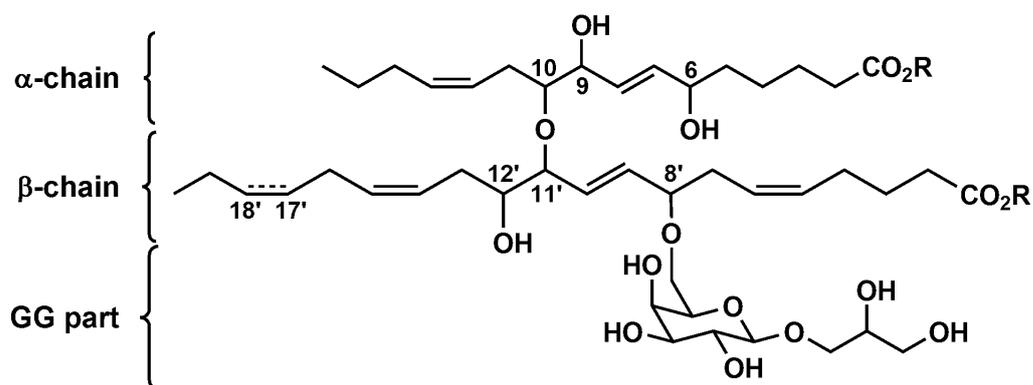
目次

序論	p.1
第 1 章 Malyngic acid 及び fulgidic acid の立体選択的合成	
1.1 背景	p.3
1.2 合成計画	p.4
1.3 アルデヒド 9 の調製	p.5
1.4 ホスホネート 8 及び鍵中間体 7 の調製	p.5
1.5 Malyngic acid (5)の合成	p.7
1.6 Fulgidic acid (6)の合成	p.8
1.7 小括	p.11
第 2 章 Nigricanoside 類の合成研究	
2.1 Nigricanoside 類の立体化学の予想及び合成計画	p.12
2.2 α 鎖保護体の合成	
2.2.1 合成計画	p.17
2.2.2 ホスホネート 45 の調製	p.19
2.2.3 アルデヒド 39 の調製	p.20
2.2.4 C6 位不斉点導入の検討	p.20
2.2.5 アルデヒド 58 及び鍵中間体 66 の調製	p.23
2.2.6 C9 位ヒドロキシ基選択的保護の検討	p.25
2.2.7 PMB 基存在下における選択的還元	p.28
2.2.8 α 鎖保護体 77 の合成	p.30
2.2.9 改良型 α 鎖保護体 79 の合成	p.31
2.3 GG 部保護体 98 の合成	
2.3.1 グリセロール保護体 80 の合成	p.33
2.3.2 Königs-Knorr 法による GG 部位保護体調製の検討	p.33
2.3.3 Schmidt グリコシル化を経由する GG 部位保護体 98 の合成	p.34
2.4 β 鎖モデルの調製と GG 部位保護体との連結の検討	
2.4.1 β 鎖モデル 100 の調製	p.36
2.4.2 GG セグメント 98 の 99 への変換	p.37
2.4.3 β 鎖モデル 100 と GG 部位の連結の検討	p.38

2.5	新規合成計画	p.43
2.6	3 ”の南東セグメントの合成	
2.6.1	GG 部位合成中間体 92 から 119 への変換の検討	p.46
2.6.2	6”- <i>O</i> -アリルガラクトシルグリセロール誘導体 141 の調製	p.50
2.6.3	グリコール酸 120 及び Evans アルキル化前駆体 122 の調製	p.51
2.6.4	アリル型ヨウ化物 123 の調製	p.52
2.6.5	Evans 不斉アルキル化による南東セグメント合成の検討	p.54
2.6.6	Myers 不斉アルキル化による南東セグメント合成の検討	p.55
2.6.7	南東セグメント合成のための新規合成計画	p.58
2.6.8	酸化的開裂によるグリコール酸誘導体 162 調製の検討	p.59
2.6.9	酸化的開裂を経由しないグリコール酸誘導体 162 調製の検討	p.59
2.6.10	162 から Evans アルキル化の基質 159 への変換の検討	p.61
2.6.11	不斉補助基を有するグリコール酸ユニットの直接的な導入の検討	p.62
	総括	p.64
	実験の部	p.66
	引用文献	p.94
	謝辞	p.97

序論

Nigricanoside A (1)及び B (2)は希少海洋性緑藻 *Avrainvillea nigricans* によって生産されるグリセロ糖脂質であり, 2つの脂肪酸とガラクトースが前例の無い様式のエーテル結合によって連結された極めて稀な構造を有している¹⁾(Figure 1)。両物質は, Williams らによる単離研究の過程で対応するジメチルエステル 3 及び 4 に変換されて精製が進められ, 3, 4 のスペクトル解析によって Figure 1 に示すような平面構造が提唱された。



nigricanoside A (1): R = H, 17',18'-saturated
nigricanoside B (2): R = H, 17',18'-unsaturated
nigricanoside A dimethyl ester (3): R = Me, 17',18'-saturated
nigricanoside B dimethyl ester (4): R = Me, 17',18'-unsaturated

Figure 1. Nigricanoside A 及び B の構造

Nigricanoside A (1)のジメチルエステル体 (3)はヒト乳がん細胞 MCF-7 及び大腸がん細胞 HCT-116 に対する強力な有糸分裂阻害活性を示し ($IC_{50} \approx 3$ nM), その極めて特異な構造と相俟って, 新しい範疇の抗がん剤リード化合物として極めて有望であると考えられる。しかしながら, この化合物の自然界からの単離量は極めて微量であり (8年間に渡って集められた *A. nigricans* 28 kg からわずか 0.8 mg), 再単離も困難であったため, 立体化学は未決定のまま残されるとともに, 十分な生物活性評価もなされてこなかった。一方, nigricanoside B (2)のジメチルエステル体 4 はさらに少ない 0.4 mg しか単離されず, 立体化学の決定はもとより, 生物活性の評価も実施されなかった。なお, 3, 4 の単離の過程で 1, 2 を含む粗抽出物をメチル化したところ活性の顕著な低下が見られたことから, 1, 2 そのものは 3, 4 よりさらに強力な有糸分裂阻害活性を持つものと考えられている。このような背景のもと, 著者は nigricanoside A (1)及び B (2)の立体化学の決定と, 詳細な生物活性評価を実施するための標品供給を目標として, 合成化学的アプローチによる研究を開始した。

Nigricanoside 類は, 分子上部と中部の脂肪酸部位 (以降, それぞれ α 鎖, β 鎖と呼称する)

及び下部のガラクトシルグリセロール部位（以降，GG 部位と呼称する），合計 3 つのセグメントの連結体とみなすことができる。合成化学的手法により **nigricanoside** 類の立体化学を決定するためには，各セグメントの立体化学を正確に制御した合成法の確立が必要不可欠である。そこで著者は，**nigricanoside** 類の合成研究に先立ち，まず α 鎖及び β 鎖と同様なトリヒドロキシ不飽和脂肪酸型構造を持つ天然物の立体選択的合成研究を実施して合成の方法論を確立し，**nigricanoside** 類の立体化学決定に適用するという基本構想を立てた。

第 1 章では，オキシリピン型天然物である **malynpic acid** 及び **fulgidic acid** の合成を通じたトリヒドロキシ不飽和脂肪酸類の立体選択的合成法の確立について述べる。また第 2 章ではその手法を用いた **nigricanoside** 類の α 鎖保護体の合成と GG 部位及び β 鎖の合成研究について記述する。

第1章 Malyngic acid 及び fulgic acid の立体選択的合成

1.1 背景

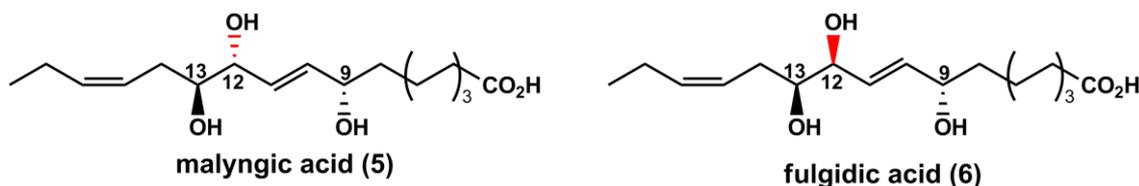


Figure 2. Malyngic acid (5)及び fulgic acid (6)の構造

Malyngic acid (5) は Cardellina と Moore によって海洋性藍藻 *Lyngbya majuscula* から単離されたトリヒドロキシ不飽和脂肪酸である²⁾(Figure 2)。一方、5のC12位に関するエピマーである fulgic acid (6) は Herz と Kulanthaivel によってキク科植物 *Rudbeckia fulgida* から単離されたトリヒドロキシ不飽和脂肪酸である³⁾。6は後に Kato らによっていもち病菌 *Pyricularia oryzae* に感染したイネ (cv. Sasanishiki) から単離され、同菌に対する抗菌活性を示すことが明らかとなっている⁴⁾。

これらの化合物はその構造上の特徴や興味深い活性により、これまで幾つかの合成研究が行われてきた^{5,6)}。しかしながら、両者を同一の合成中間体から作り分ける手法については報告されておらず、トリヒドロキシ不飽和脂肪酸類全般に適用できる合成手法も知られていなかった。

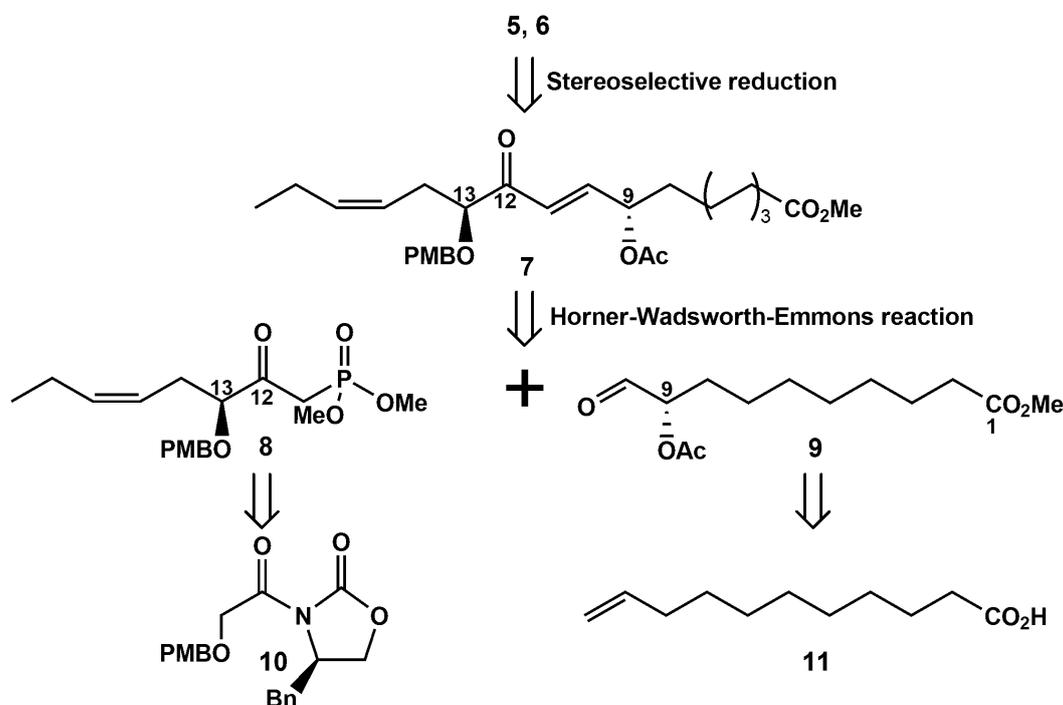
以上の背景から、著者は nigricanoside 類の合成化学的研究に先立ち、トリヒドロキシ不飽和脂肪酸類の立体化学を高立体選択的かつ効率的に制御する手法を開発する必要があると考えた。5, 6の不斉点を高度に制御しつつそれぞれを共通鍵中間体から作り分けることができれば、関連するトリヒドロキシ不飽和脂肪酸類の合成に応用できる一般的な手法となり得ると思われ、また nigricanoside 類のより短期間での立体化学決定に繋がり得ると思われる。この着想に基づき、著者らは以降に示す 5, 6の合成研究を実施した。

1.2 合成計画

Scheme 1 に 5, 6 の逆合成解析を示す。5, 6 の共通鍵中間体として 7 を設定し、両者を 7 に対する立体選択的な還元によって作り分けることができれば、nigricanoside 類の合成化学的研究にも適用できる手法が確立できると思われる。7 は、ホスホネート 8 とアルデヒド 9 との Horner-Wadsworth-Emons 反応 (以下, HWE 反応) によって調製できると考えた。ホスホネート 8 は D-phenylalanine から容易に調製できる既知化合物 10 より Evans の不斉アルキル化⁸⁾を経て導くこととし、アルデヒド 9 は安価な市販のカルボン酸 11 より D-DIPT を用いる Sharpless の速度論的光学分割を含む数工程で得られると考えた。

このスキームにおいて、8 の鏡像体は Evans 不斉アルキル化において天然型の L-phenylalanine から調製される不斉補助基を用いれば容易に得ることができる。同様に、9 の鏡像体は Sharpless の速度論的分割において L-DIPT を用いることで得られる。それぞれの試薬は入手が容易であることから、左右のフラグメントともに目的に応じて望む立体化学を有するものを作り分けることが可能である。加えて、両フラグメントの組み合わせにより $2 \times 2 = 4$ 種類のジアステレオマーを作り分けることができ、さらにエノンの立体選択的還元が実現できれば vicinal *syn*-diol 及び vicinal *anti*-diol の作り分けが可能である。トリヒドロキシ不飽和脂肪酸類は、計算上 $2^3 = 8$ 種類の立体異性体が存在し得るが、この手法を用いればその全てを同一の合成戦略により合成することができる。

以上の観点からこの合成スキームは関連するトリヒドロキシ不飽和脂肪酸類の一般的合成手法として有用なものになり得ると考え、実際の合成研究に着手した。



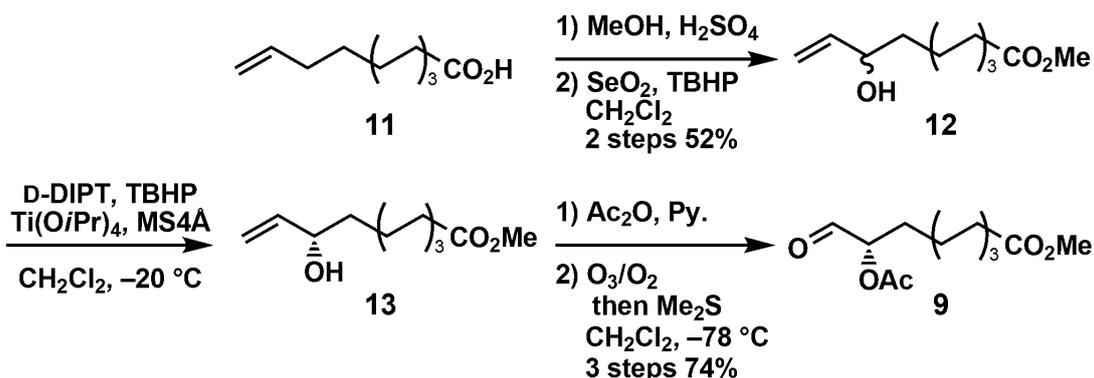
Scheme 1. 5 及び 6 の逆合成解析

1.3 アルデヒド 9 の調製

当研究室の三浦の方法⁷⁾に従い、アルデヒド 9 の調製を行った(Scheme 2)。

即ち、市販の原料である 10-undecanoic acid (11) のメチルエステル体に対し Riley の二酸化セレン酸化⁸⁾を行い、ラセミ体のアリルアルコール 12 を得た。12 に対して D-DIPT を用いて Sharpless の速度論的光学分割⁹⁾を行い、カラムクロマトグラフィーによる精製を経て光学活性な 13 を得た。13 の光学純度は対応する (*R*)-及び(*S*)-MTPA エステルへと変換し、¹H NMR スペクトル解析を行うことにより >98% ee であることを確認した。

ここで、三浦の研究においてはアルコール 13 の保護基として Piv 基を選択していたが、合成の最終段階におけるジオール中間体 (7 頁, Scheme 4 の 22 の Ac が Piv になった化合物) のジアステレオマーが分離できなかったことから、著者は 13 の保護基として Ac 基を選択して検討を行うこととした。13 のヒドロキシ基を Ac₂O / Pyridine 条件で Ac 化し、続くオゾン分解により末端二重結合を酸化開裂することで目的とするアルデヒド 9 を得た。9 は不安定な化合物であり、またアルデヒド α 位のエピマー化によって一部ラセミ化する恐れがあったことから、精製後は速やかに次の反応に用いた。



Scheme 2. アルデヒド 9 の調製

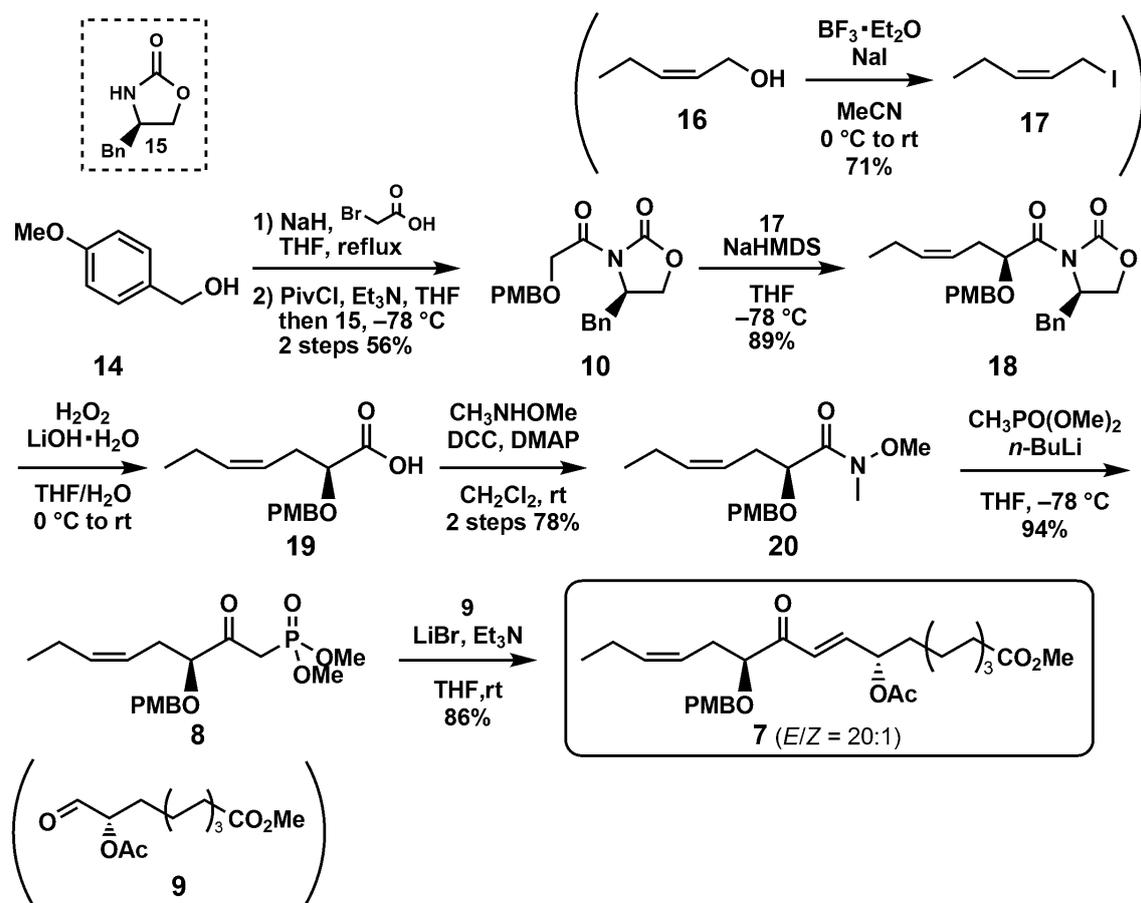
1.4 ホスホネート 8 及び鍵中間体 7 の調製

ホスホネート 8 の調製も、三浦の方法に準拠して実施した(Scheme 3)。

アニスアルコール(14)より既知の方法に従ってオキサゾリジノン誘導体 10¹⁰⁾を得た。10 に対し、別途調製した (*Z*)-1-ヨード-2-ペンテン 17¹¹⁾を用いて Evans の不斉アルキル化反応¹²⁾を行うことで、高立体選択的に 18 を得た (*dr* = 96:4)。17 は光への暴露やカラムによる精製操作により *E* 体への異性化を起こしやすい不安定な化合物であることが三浦により指摘されていたため、調製においては反応後の溶液をペンタン抽出し、水洗・濃縮のみを行って速やかに反応に用いた。著者が行った実験においては、望まない *E* 体の生成は確認されなかった。

18 の不要なジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィーにより除いた後、LiOOH で処理することで不斉補助基の除去¹³⁾を行い、カルボン酸 19 とした。19 を反応性の高い Weinreb アミド 20 とした後、CH₃PO(OMe)₂ より調製されるカルバニオンと反応させることによりホスホネート 8 を得た¹⁴⁾。なお、三浦の報告にあるように 18 から直接的にホスホネート 7 へと導くことは困難であった。

アルデヒド 9 及びホスホネート 8 が調製できたため、両フラグメントを用いて HWE 反応を検討した。本反応において、強塩基を用いる通常の方法ではアルデヒド 9 のエピマー化が危惧されたため、より温和な条件で反応が進行する Roush-正宗らの方法¹⁵⁾を用いることとし、反応条件の最適化を行った。検討の結果、塩基として Et₃N、添加剤として LiBr を用いることで反応が円滑に進行し、望む鍵中間体 7 が高収率・高幾何選択的に得られることを見出した。この結果に関しては、本反応において、通常用いられる LiCl に代えて、THF への溶解性がより高い LiBr を用いたことによる寄与が大きいと考えている。反応において僅かに生じた 7 の幾何異性体はカラムクロマトグラフィーによる分離・除去が可能であった。



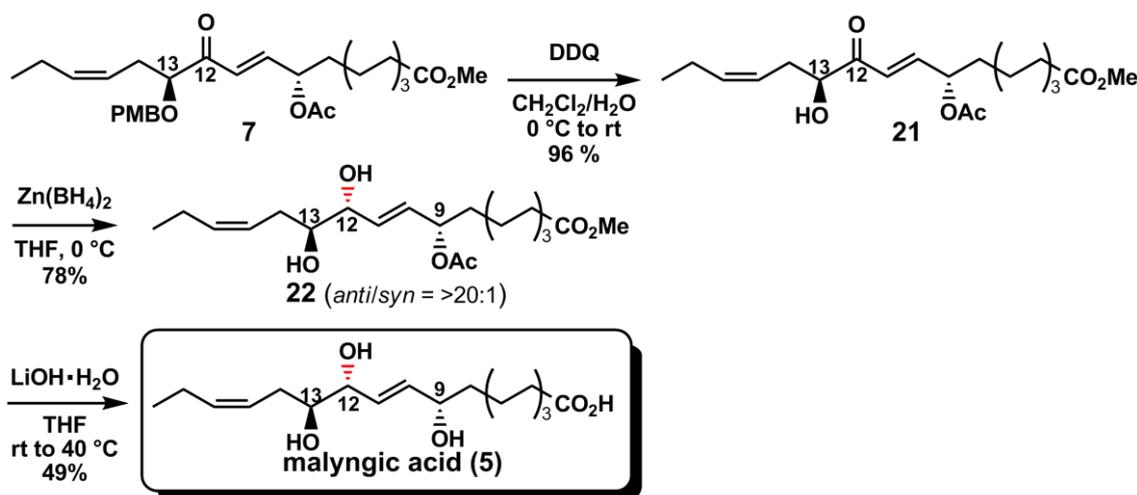
Scheme 3. ホスホネート 7 の調製及び HWE 反応による 7 の合成

1.5 Malyngic acid (5)の合成

鍵中間体 **7** から、まず malyngic acid (**5**)の合成を目指した(Scheme 4)。**7** のケトン基に対して C13 位の保護ヒドロキシ基と *anti* になるようなジアステレオ選択的還元を行えば目的とする **5** の保護体が得られることになる。

還元を検討に先立ち、還元剤に対する基質のキレーション能を向上させるため DDQ を用いて PMB 基の脱保護を行い、アルコール **21** とした。**21** に対し還元条件を種々検討したところ、THF 溶媒を用いて $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を系内調製し、氷浴下で反応を行ったときに最も良い選択性が得られた($22/12\text{-epi}\text{-}22 \geq 95:5$)¹⁶⁾。さらに、このとき僅かに生じるジアステレオマーである $12\text{-epi}\text{-}22$ (= **26**, Scheme 7)はシリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィーにより分離可能であることを見出した。これは、6 位ヒドロキシの保護基として Ac 基を用いたことによる幸運であった。

最後に酢酸エステル及びメチルエステルの加水分解を行うことで、目的とする malyngic acid (**5**)の合成を達成した。この反応の後処理において、強い酸性条件にさらした時にヒドロキシ基の脱水が危惧されたため、温和な条件で中和が行える citric acid を用いてクエンチを行った。合成した malyngic acid (**5**)の各種データは報告されたものと良い一致を示した²⁾。



Scheme 4. 選択的還元を用いた malyngic acid (**5**)の合成

21 の還元における立体選択性は Figure 3 に示すモデルで説明できる。 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ は反応系内において、13 位ヒドロキシ基の酸素原子及び隣接する 12 位カルボニル基の酸素原子に配位して **23** のようなキレート構造を取ると考えられる。この **23** に対し、より立体的に空いている *si* 面側 (紙面手前側) からヒドリドの攻撃が起こり、望む **22** が優先的に得られるものと思われる。

なお、この反応においては、市販の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いたときには十分な立体選択性が発現せず、 ZnCl_2 と NaBH_4 から系内調製した $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いた時のみ良好な結果を与えた。

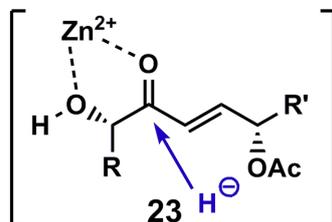
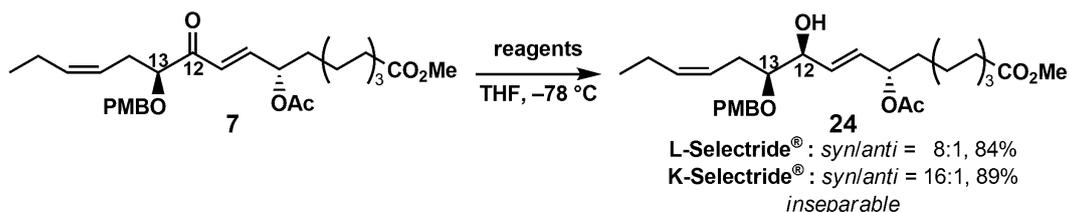


Figure 3. Vicinal *anti*-diol **22** 生成の推定遷移状態

1.6 Fulgic acid (**6**)の合成

次に、同一の中間体 **7** から fulgic acid (**6**)の合成を試みた。**6** は 12-*epi*-**5** に相当することから、前項の場合とは逆に、還元剤として酸素原子への配位能が低い試薬を選択し、Felkin-Anh 型の遷移状態を経て反応を進行させることで合成可能と考えた(Scheme 5)。

まず **7** に対し、酸素原子への配位能が低く嵩高い還元剤である L-Selectride[®]¹⁷を用いて低温で反応を行ったところ、アルコール **24** が *syn/anti* = 8:1 (**24**/12-*epi*-**24** = 8:1)の選択性で分離不能な混合物として得られた。さらに反応条件を検討した結果、還元剤として L-Selectride[®]よりもカウンターカチオンのイオン半径が大きい K-Selectride[®]¹⁸を用いると、選択性は *syn/anti* = 16:1 (**24**/12-*epi*-**24** = 16:1)まで向上することを見出した。一方、還元剤として DIBAL-H を用いて低温で処理した場合には全く反応が進行しなかった。



Scheme 5. 立体選択的還元による vicinal *syn*-diol 生成の検討

この場合の還元における立体選択性は Figure 4 の図で説明できる。前項 Figure 3 の場合とは異なり、酸素への配位能を持たない還元剤を用いて低温下 **7** を処理した場合には、反応は **25** に示す Felkin-Anh 型の遷移状態を取って還元が進行すると考えられる。このとき、ヒドリドの攻撃は PMBO 基との立体障害を避ける *re* 面側から起こり、結果として vicinal *syn*-diol が優先的に生成する。

用いた還元剤を L-Selectride[®] から K-Selectride[®]に変更すると立体選択性が向上した事

実はこの仮定を裏付ける。K-Selectride®のカウンターカチオンである K⁺は L-Selectride®のカウンターカチオンである Li⁺よりも酸素原子への配位能が低いため、**23** (Figure 3)のようなキレート構造をよりとりにくいと考えられる。そのため、**25**のような Felkin-Anh 型遷移状態の優位性が顕著となり vicinal *syn*-diol **24** をより高い選択性で与えたものと考えられる。

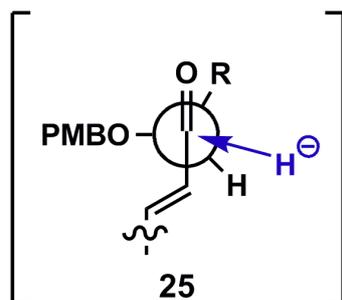
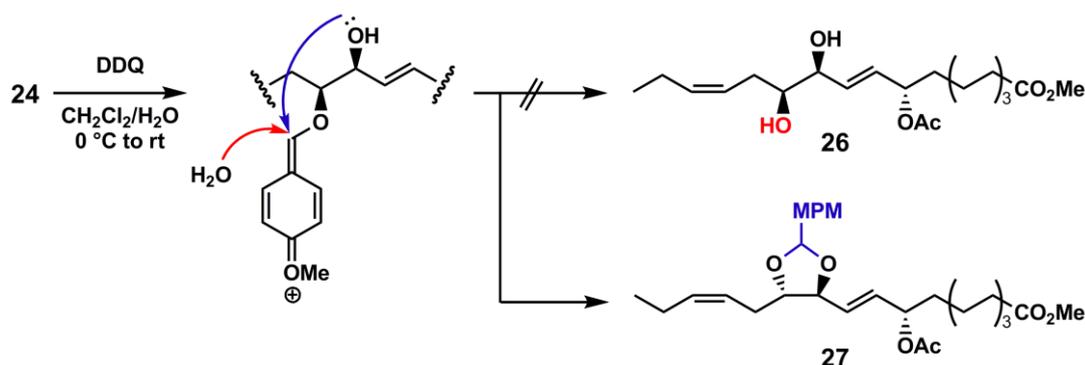


Figure 4. Vicinal *syn*-diol **24** 生成の推定遷移状態

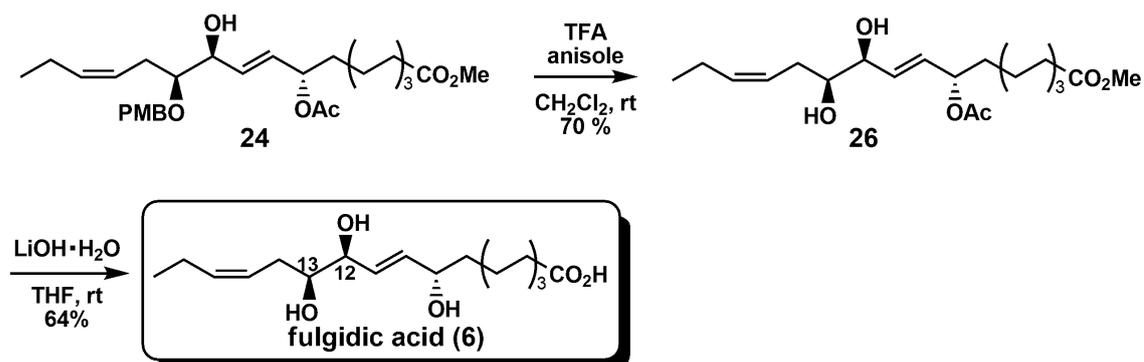
得られたジアステレオマー混合物 **24** に対して PMB 基の脱保護を試みた。しかし、**24** を前項の DDQ を用いた酸化的脱保護条件に付したところ、望む **26** ではなくジオールがベンジリデンアセタールを形成した **27** のみが生成した。これは、PMB 基が DDQ により酸化的に除去される途中の段階において、隣接するヒドロキシ基の分子内攻撃が水の付加による PMB 基の脱離よりも優先的に起こったためであると考えられる (Scheme 6)。



Scheme 6. DDQ による **27** の生成

酸を用いたベンジリデンアセタール **27** の脱保護は困難であり、また収率にも問題があったため、別の方法で **24** の PMB 基の脱保護を行うこととした。検討の結果、CH₂Cl₂ を溶媒として anisole の存在下、TFA で処理することで望むジオール **26** が高収率で得られること

が分かった¹⁹⁾ (Scheme 7)。この反応において、anisole は系内で生じる *p*-メトキシベンジルカチオンの捕捉剤として添加した。生じた **26** と 12-*epi*-**26** (= **22**, Scheme 4) を中性シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーにより分離して望む **26** を単離したのち、**22** の場合と同様に加水分解を行うことで望む fulgidic acid (**6**) の合成を達成した。合成した fulgidic acid (**6**) の各種データは報告されたものと良い一致を示した²⁰⁾。



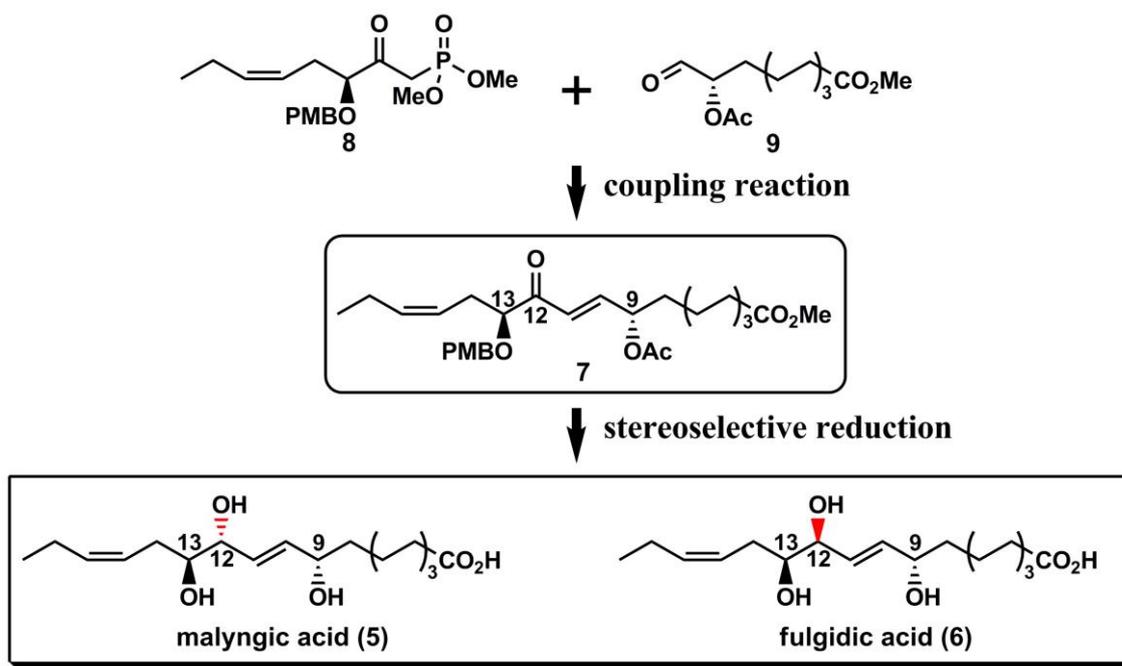
Scheme 7. Fulgidic acid (**6**) の合成

1.7 小括

著者は共通の鍵中間体 **7** から *nigricanoside* 類の脂肪酸部分に類似した構造を有する *malyngic acid* (**5**) 及びその 12-エピマーである *fulgidic acid* (**6**) の合成を達成した²¹⁾(Scheme 8)。即ち、アルデヒドフラグメント **9** とホスホネートフラグメント **8** を HWE 反応によって連結して鍵中間体 **7** とした後、**7** またはその脱 PMB 体に対する立体選択的還元法を用いることで **5** (12,13-*anti*-diol 体) 及び **6** (12,13-*syn*-diol 体) を作り分けることに成功した。

4 頁で述べたように、本合成で用いた **8** と **9** は、それらの鏡像体も容易に入手できる。さらに、左右フラグメントの組み合わせや還元における立体選択性を変化させることで、すべての立体異性体を自在に合成することが可能となるため、本研究で確立することができた合成手法は、関連する構造を有するトリヒドロキシ不飽和脂肪酸類の合成に広く応用できる汎用的合成法に成り得るものと考えられる。

著者はこの手法を用いて、*nigricanoside* 類の合成研究を行うこととした。



Scheme 8. 共通中間体 **7** を経由する *malyngic acid* (**5**) 及び *fulgidic acid* (**6**) の立体選択的合成

第2章 Nigricanoside 類の合成研究

2.1 Nigricanoside 類の立体化学の予想及び合成計画

第1章で確立した方法を用いて nigricanoside 類のセグメント合成を行うこととした。実際に合成を行うにあたり、最初に合成を目指す立体異性体として何を選ぶかを決める必要があったため、関連する海洋産天然物について詳細な文献検索を行って、nigricanoside 類の立体化学の予想を行った。

検索の結果、海洋性渦鞭毛藻 (*Amphidinium* sp.) から得られる細胞毒性物質 amphidinolactone A (**28**)²²⁾が nigricanoside B のβ鎖に相当する構造を持つことが分かった。Figure 5 に示す通り、amphidinolactone A のラクトン構造が加水分解により開環した構造は nigricanoside B のβ鎖と同一の炭素骨格及びヒドロキシ基の配置を有している。著者はこの事実を拠り所として、nigricanoside B におけるβ鎖の立体化学は、amphidinolactone A と同一であろうと仮定した。

Nigricanoside 類のα鎖については、β鎖と同様の生合成に基づいて合成されている可能性を考えて、β鎖と同様な立体化学を有すると仮定した。GG 部位に関しては、現在までに報告されているガラクトシルグリセロール類縁体を構成するガラクトースは通常の D 型であり、グリセロール部位は全て S 配置であることから、nigricanoside 類についても同様であろうと考えた。また、nigricanoside A と nigricanoside B の構造の類似性から、両者は同一の立体化学を有しているものと仮定した。

以上の推定に基づき、著者は、17', 18'位が飽和型となっているため、不飽和型の nigricanoside B より合成が容易であると考えられる nigricanoside A の立体化学として Figure 5 に示す構造 **1'**を設定し、そのジメチルエステル体 **3'**の全合成を目指すこととした。天然の nigricanoside A に由来するジメチルエステル (**3**: 1 頁の Figure 1 参照) の NMR スペクトルが報告されており、合成によって得られる立体異性体 **3'** (及びその立体異性体) の NMR スペクトルと比較することで、**3** の立体化学を決定できると考えたためである。

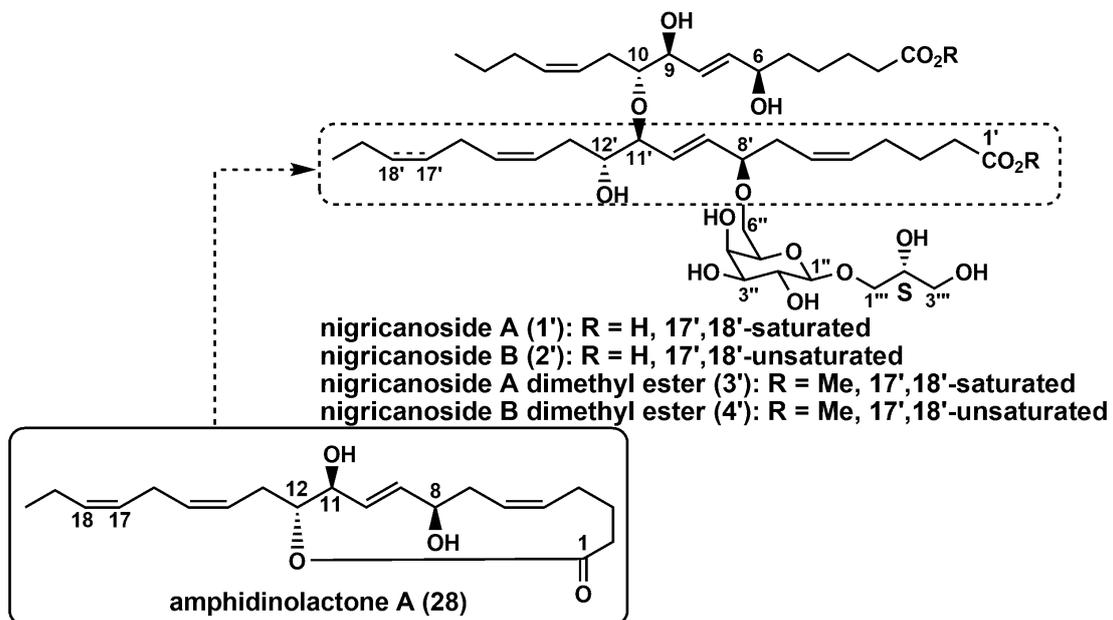


Figure 5. Nigricanoside 類の立体化学の予想

序論で述べたとおり、nigricanoside 類は多数の不斉中心を有する立体化学未知の化合物であるため、数種の立体異性体を合成してスペクトルデータを比較することによりその立体配置を考察する必要性が生じると考えられる。著者は nigricanoside 類の各セグメントにおけるヒドロキシ基の位置選択的な酸化と非立体選択的な還元等により比較検討に必要な立体異性体の混合物を得ようと考えた。

Scheme 9 に nigricanoside A の立体化学決定の戦略を示す。なお、本章に記載した化合物の原子の位置番号は、糖単独の場合であっても Figure 5 に示した番号付けに従うこととする。

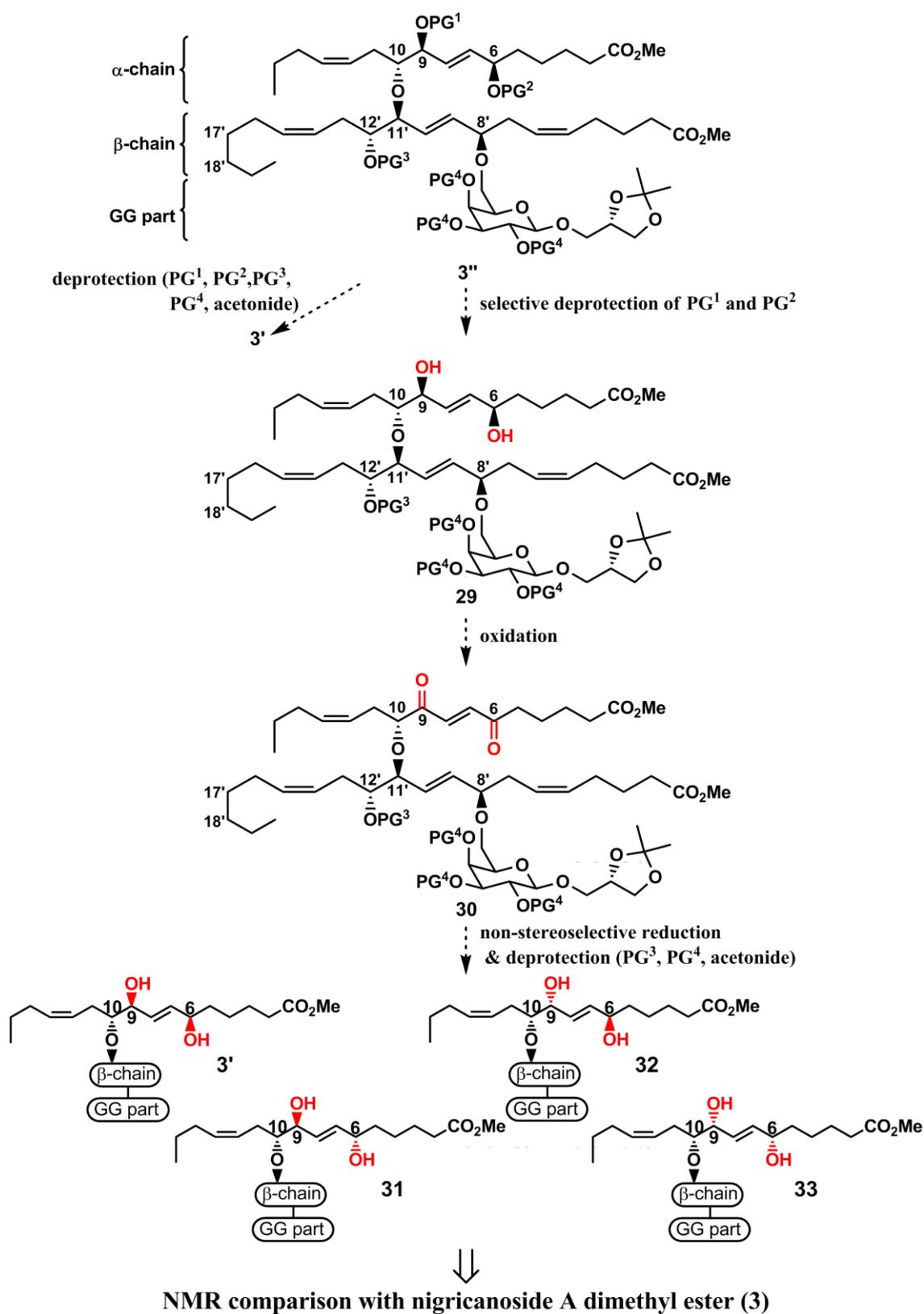
まず、予想した立体化学を有する nigricanoside A ジメチルエステル (**3'**)の保護体 **3''** (Scheme 9)を合成し、4種の保護基 (PG¹, PG², PG³, PG⁴) とグリセロール部位のアセトナイド保護基を除去して **3'**を得る。その NMR を天然の nigricanoside A に由来するジメチルエステル (**3**)の NMR と比較し、両者が一致していれば、その時点で nigricanoside A の立体化学が **1'**で示されることを決定できる。

一致しない場合には、**3''**の PG¹ と PG²の選択的脱保護を行ってジオール **29**とし、その酸化によりジケトン **30**を得る。**30**を非立体選択的に還元した後、PG³, PG⁴及びアセトナイドを除去すれば **3'**, **31**, **32**, **33** から成るジアステレオマー混合物が得られるはずである。その混合物の中に、**3**の NMR データと一致するものが含まれている場合には、**3**の立体化学は **31**, **32**, **33** のいずれかで表されると判断できる (つまり、β鎖と GG 部位については **3'**で示された予想立体化学で間違いないと判断できる)。それら 3種のジアステレオマーからの絞り込みには以下のような手法を用いる。まず、PG¹ と PG²を選択的 (または非選択的)に脱保護し、C6位及びC9位の立体反転反応を用いることで、**3''**から **31**, **32**, **33**を立体選択的に合成する。それらの NMR を、それぞれ **3**の NMR と比較することにより、**3**の立体化学を決定する。

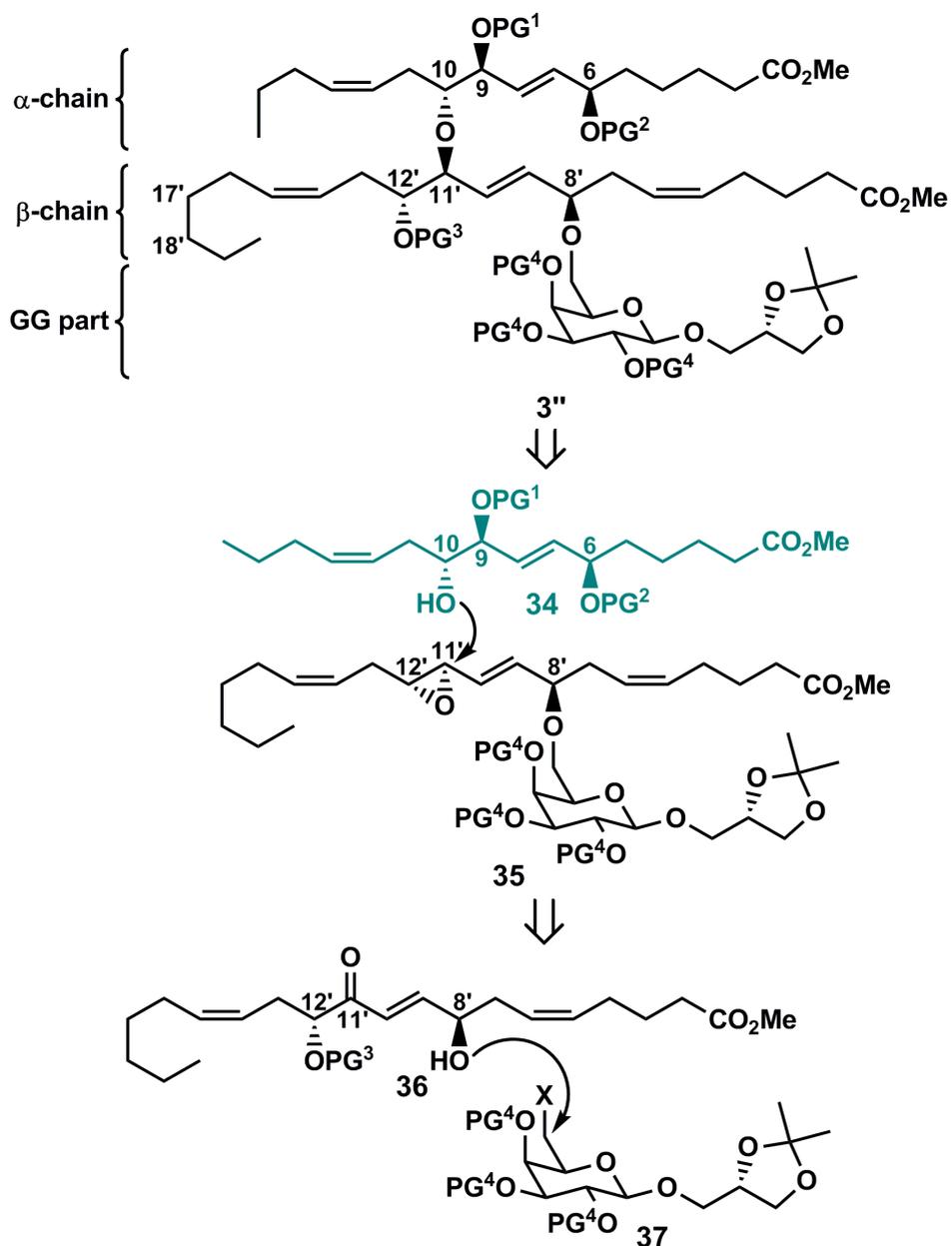
3', **31**, **32**, **33**ともに **3**と一致しない場合でも、それらの NMR と **3**の NMR を比較することにより、α鎖の立体化学については推定可能であると考えているが、α鎖の立体化学について最終的な結論を得るためには、10-*epi*-**3''**を合成し、**3''**に用いた脱保護/酸化/非立体選択的還元を経る手法を適用して確定する必要がある。

α鎖の立体化学が決定できたら、同様な手法をβ鎖の C12'位に適用して立体化学の可能性を絞り込んで行く。また、第一章で確立したトリヒドロキシ不飽和脂肪酸の合成法を用いれば、β鎖の C8'位及び C11'位に関する立体異性体の取得もできるため、最終的には **3**の立体化学を決定できるはずである。

以上述べた方法論を実現するためには、**3''**の各セグメントのヒドロキシ基の保護基 (PG¹, PG², PG³, PG⁴) は、選択的に除去できるものにしておく必要がある。このことを念頭に置くとともに、nigricanoside 類の生合成に関する考察に基づき²³⁾、著者は Scheme 10 に示す **3''**の合成計画を立案した。



Scheme 9. Nigricanoside A の立体化学決定のための基本戦略



Scheme 10. **3''**の逆合成解析

3''は、 α 鎖保護体 **34** の C10 位ヒドロキシ基をエポキシド **35** でエーテル化することで得られると考えた。**35** は β 鎖に相当する **36** と GG 部位 **37** の連結により得られると思われる。即ち、GG 部位、 β 鎖、 α 鎖を順次連結していくことによって **3''**を得る戦略である。

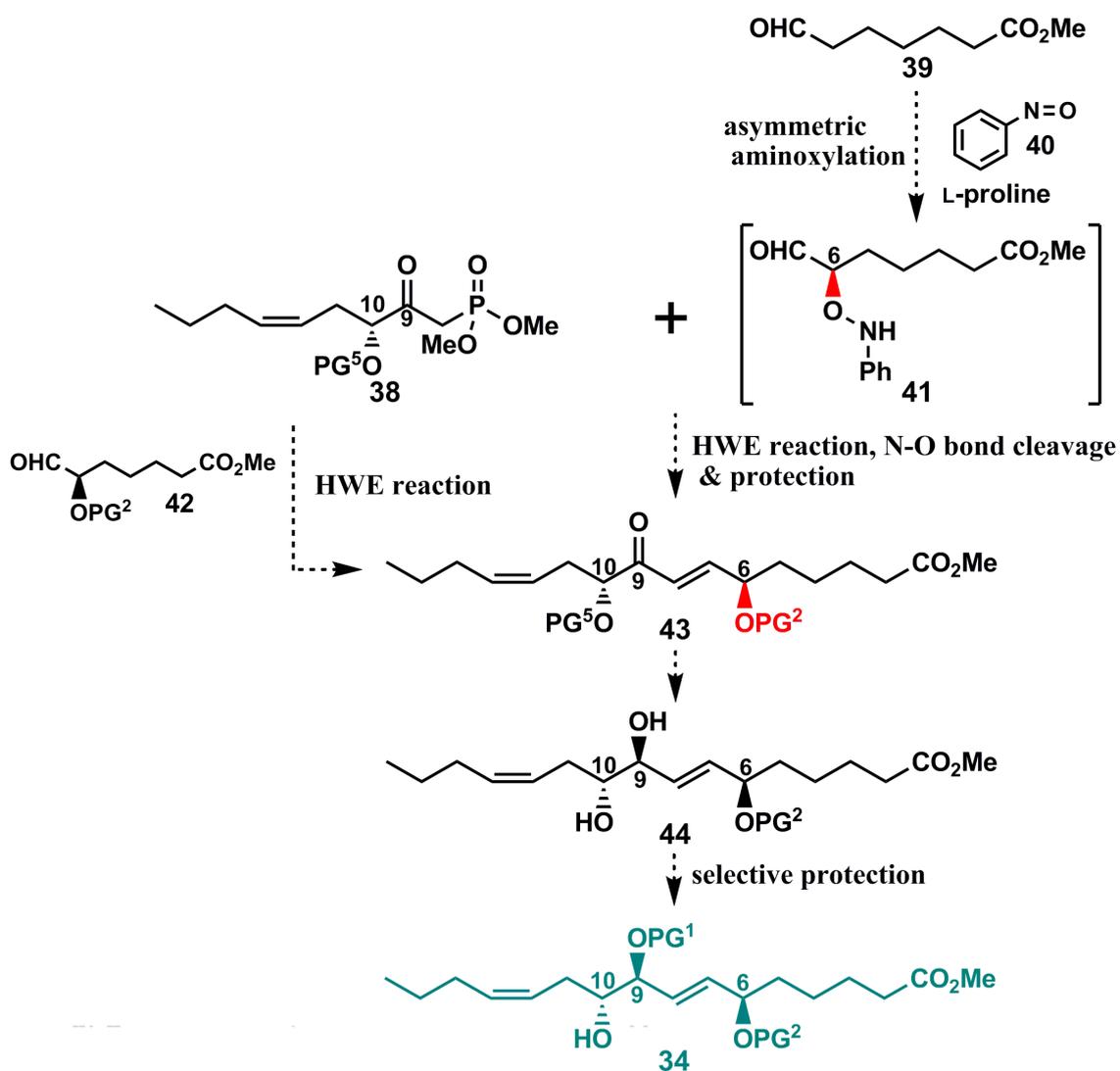
以上の合成計画に基づき、著者はまず第 1 章で確立した手法を用いて α 鎖保護体 **34** の合成を行うこととした。

2.2 α 鎖保護体の合成

2.2.1 合成計画

第1章で確立した方法に基づくと, **34**の前駆体である **43**はホスホネート **38**と Sharpless の速度論的光学分割により得られる光学活性アルデヒド **42**を HWE 反応により連結することで調製できると考えられる (Scheme 11)。しかしながら, 簡便ではあるものの, Sharpless 法による分割には光学活性な酒石酸を 1 当量以上使う必要があるとともに, 分割に用いるラセミ体のアリルアルコールのうち半分は対応するエポキシドに変換されるため, その後の合成経路に用いることができないという問題があった。そこで著者は, より効率的な **43**の調製法を開拓すべく, L-proline を触媒として用いるアルデヒド **39**の不斉 α -aminoxylation (アミノキシル化) により **41**を調製し, ワンポットで **38**との HWE 連結反応に付した後, N-O 結合を切断するというルートをまず試してみることにした²⁴⁾。**43**は C9 位ケトンの *anti*-選択的還元を経て **44**に変換できるはずであり, **44**の C9 位ヒドロキシ基を選択的に保護²⁵⁾することにより, **34**が得られるものと考えた。なお, L-proline の代わりに D-proline を用いれば, **41**の鏡像体を得ることもできる。

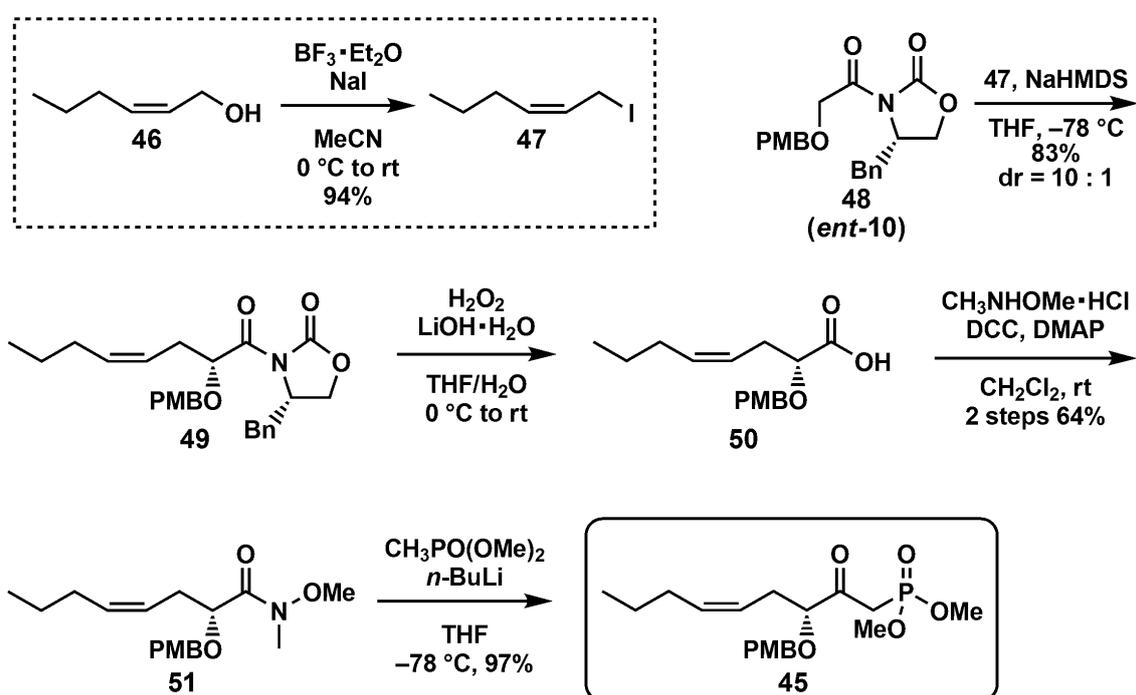
以上の合成計画に沿って, まずホスホネート **38**の調製に着手した。



Scheme 11. α 鎖保護体 **34** の合成計画

2.2.2 ホスホネート 45 の調製

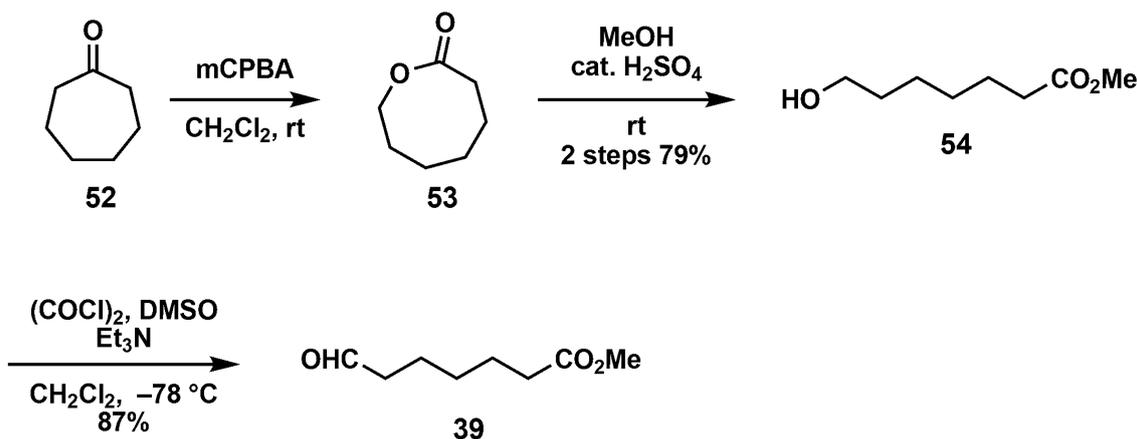
第 1 章で述べた方法に従いホスホネート 45 (= 38: PG⁵ = PMB) の調製を行った (Scheme 12)。オキサゾリジノン誘導体 48 (= *ent*-10) に対し、市販のアリルアルコール 46 から調製したアリル型ヨウ化物 47 を用いて Evans 不斉アルキル化反応を行い 49 とした。49 と第 1 章における 18 (6 頁 Scheme 4) との構造上の違いはアルキル鎖が 1 炭素分長いことのみだが、驚いたことに本反応における立体選択性は有意に低下した (*dr* = 10:1)。このとき生じた不要なジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィーにより除いた後、3 工程の変換を経てホスホネート 45 へと導いた。



Scheme 12. ホスホネート 45 の調製

2.2.3 アルデヒド 39 の調製

続いて文献既知のアルデヒド 39 の調製を行った²⁶⁾ (Scheme 13)。市販のシクロヘプテノン (52) に対し Baeyer-Villiger 酸化を行いラクトン 53 とした後、メタノリシスによるラクトンの開環により 54 を得、Swern 酸化を行うことで 39 へと導いた。



Scheme 13. アルデヒド 39 の調製

2.2.4 C6 位不斉点導入の検討

ホスホネート 45 及びアルデヒド 39 が得られたため、L-proline を用いた C6 位不斉点の導入及び HWE 反応による 55 の調製を試みた (Scheme 14)。

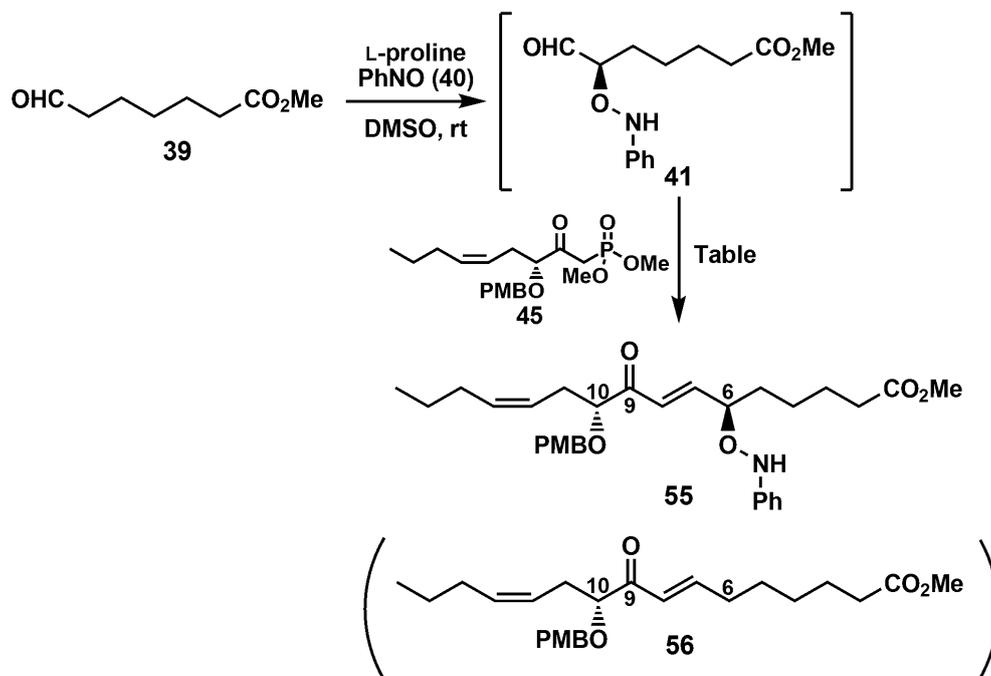
当初、既知の方法に従い DMSO 溶媒中で不斉アルドール反応を行った後、ワンポットでホスホネート 45 と LiCl 及び DBU を加えて HWE 反応を行ったところ、複雑な混合物を与えるに留まった (entry 1)。この原因を LiCl の DMSO への溶解性の悪さによるものと考え、DMSO への溶解性がより高い LiBr を用いて反応を行ったところ、望む 55 ではなく C6 位にアミノキシ基が導入されていない 56 のみを得られた (entry 2)。これはアルデヒド 39 が不斉アミノキシル化反応を起こさずに、そのままホスホネート 45 と反応した結果であると考えられる。

種々条件を検討したところ、塩基として Cs₂CO₃ を用いて室温下で反応を行うと、56 とともに 55 が得られることが分かった。得られた 55 は不安定な化合物であり、中性シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによる精製でも一部分解することが判明したため、55 は粗生成物のまま以降の検討に用いた。

55 の N-O 結合の切断によるアリルアルコール 57 への変換を試みた (Scheme 15)。Entry 1 に示す通り、satd. NH₄Cl aq. を用いた場合には反応は進行しなかった。そこで 2 価の銅を用いて反応条件の検討を行ったところ、57 を得ることはできたが、その収率は満足のい

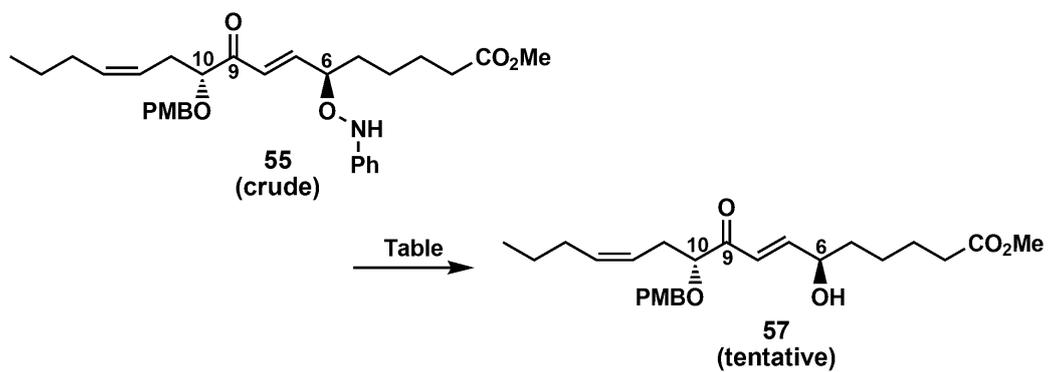
くものではなかった。なお、得られた **57** の量が少なかったため、C6 位の立体化学に関する純度は決定できなかった。

以上の検討から不斉アミノキシル化による C6 位の不斉点導入は難しいと判断し、第 1 章で確立した方法に従ってアルデヒド **42** を調製することにした。



entry	conditions	yield
1	LiCl, DBU, MeCN, -15 °C to rt	complex mixture
2	LiBr, DBU, DMSO, -15 °C to rt	56
3	Cs ₂ CO ₃ , rt, DMSO	55 (52%) & 56

Scheme 14. α 鎖 C6 位不斉点導入の検討



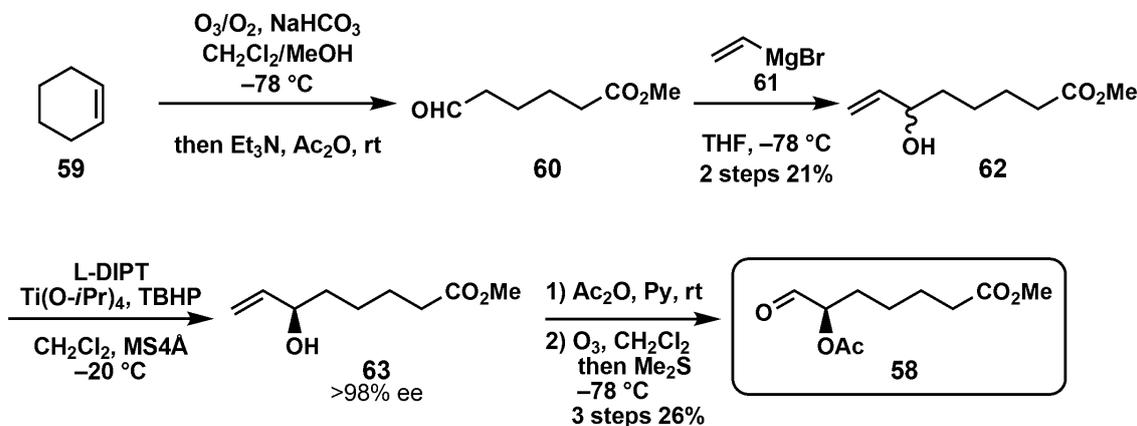
entry	conditions	product
1	satd. NH_4Cl aq.	n.r.
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$, EtOH	57 (2 steps 11%)
3	CuSO_4 , MeOH	57 (trace)

Scheme 15. **55** の N-O 結合切断の検討

2.2.5 アルデヒド 58 及び鍵中間体 66 の調製

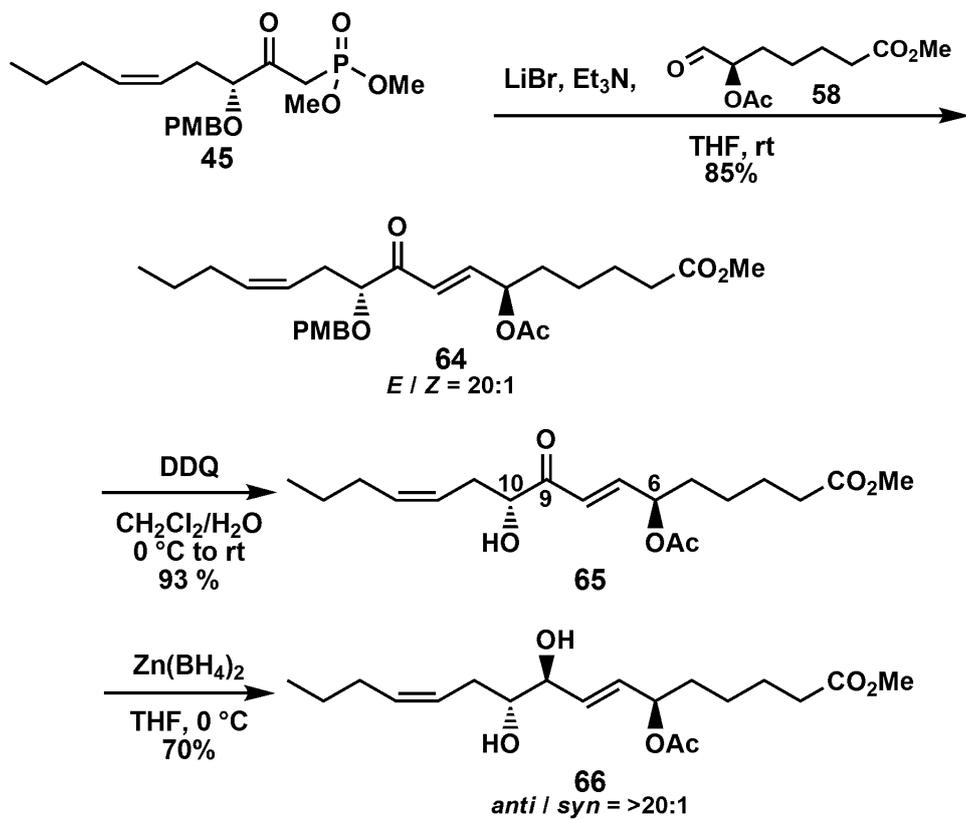
C6位にヒドロキシ基を有するアルデヒド **58** (= **42**: PG² = Ac)の調製は Scheme 16 に示す経路で実施した。

安価な原料である **59** に対し, Creegee の方法により **60** を得た^{27,28}。**60** のアルデヒド基に対し臭化ビニルマグネシウム(**61**)を付加させて **62**²⁹とし, 第 1 章で述べた方法により Sharpless の速度論的光学分割を行って光学活性な **63** を得た後, 2 工程の変換を経てアルデヒド **58** へと導いた。第 1 章の場合と同様に, **63** の光学純度は対応する (*R*)-及び(*S*)-MTPA エステルへと変換し, ¹H NMR スペクトル解析を行うことにより >98% *ee* であることを確認した。**58** についてもアルデヒドα位のエピマー化によって光学純度が低下するおそれがあったことから, 精製後は速やかに次の反応に用いた。



Scheme 16. アルデヒド **58** の調製

アルデヒド **58** と先に調製したホスホネート **45** との HWE 反応は高収率・高立体選択的に進行し, 僅かに生じた幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離することで純粋な **64** (= **43**: PG² = Ac, PG⁵ = PMB)を得た(Scheme 17)。次に DDQ を用いて **64** の PMB 基を脱保護し, 系内で調製した $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ で処理することで高立体選択的に vicinal *anti*-diol **66** (= **44**: PG² = Ac)を得た(Scheme 17)を得た(**66**/12-*epi*-**66** \geq 95:5)。僅かに副生した vicinal *syn*-diol は中性シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーにより分離・除去した。



Scheme 17. 9,10-*anti*-diol 66 の調製

2.2.6 C9位ヒドロキシ基の選択的保護の検討

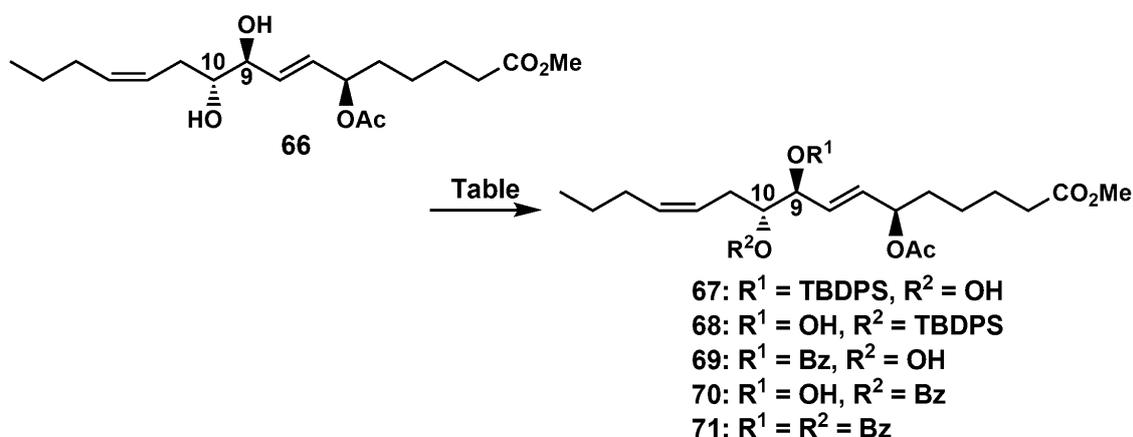
66のC10位のヒドロキシ基に対する選択的保護を試みた。類似した構造を持つジオールの選択的保護の前例から類推すると²⁵⁾、66のC9位ヒドロキシ基とC10位ヒドロキシ基では立体的環境に差があるものと考えられる。即ち、C10位の炭素は両側とも sp^3 混成軌道の炭素に隣接しているのに対して、C9位の炭素は sp^3 混成軌道の炭素と sp^2 混成軌道の炭素(8位)に挟まれている。そのため、C9位ヒドロキシ基の周囲はC10位ヒドロキシ基の周囲よりも、僅かではあるが、立体的に空いていると考えられることから、C9位ヒドロキシ基はC10位ヒドロキシ基よりも優先的に保護されると考えた。

基質の立体障害に敏感な嵩高い保護基として TBDPS 基を選択して検討を行ったところ、通常よく用いられる TBDPSCl / imidazole / DMF 条件においては全く反応が進行しなかった (Scheme 18, entry 1)。そこでより反応性の高い TBDPSOTf / lutidine / CH_2Cl_2 の条件を検討したが、意外なことに、還流温度でも全く反応が進行しなかった (entry 2)。

より強い塩基を用いた TBDPSOTf / Et_3N / CH_2Cl_2 / 0 °C 条件で反応を行うと、僅かではあるが C9 位ヒドロキシ基を優先的に保護できることを見出した (entry 3)。このとき C9 位と C10 位の両方が TBDPS によって保護された生成物は観測されなかった。しかしながら、選択性は 1.6:1 にとどまるとともに、反応の収率も極めて低く、大部分の原料が回収された。選択性の向上を意図してより低温での反応も試みたが、-5 °C 以下で処理した場合には原料が回収されるのみであった。

ここまでの検討より TBDPS 基は 66 の保護基としては不適切であると考え、次に、エステル系保護基の検討を行うこととした。66 の C6 位 Ac 基との区別の必要性を考慮して、Bz 基を新たな保護基として選択し検討を行った。

当初 Bz_2O / Et_3N / CH_2Cl_2 の条件において反応を検討したが、室温までの昇温では反応が全く進行しなかった (entry 4)。そこで、より強力な $BzCl$ / Et_3N / DMAP / CH_2Cl_2 の条件で処理したところ、原料が完全に消失し、ジベンゾエート 71 (27%) とともにモノベンゾエート 69 と 70 が 2:1 の比率で得られたが、収率は両位置異性体を合わせても 20% に満たなかった。本反応において $BzCl$ は 1.2 当量しか用いていなかったため、66 の Bz による保護をモノエステル化の段階で止めることは困難であると判断した。

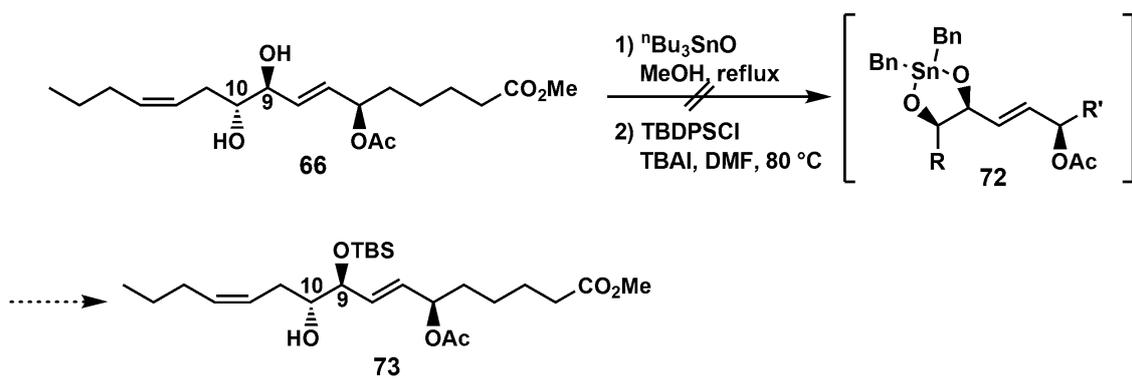


entry	conditions	products and selectivity	yield
1	TBDPSCI (1.1 eq.), Im DMF, -10 °C to rt	n.r.	-
2	TBDPSOTf (1.1 eq.), 2,6-lut CH ₂ Cl ₂ , -78 °C to reflux	n.r.	-
3	TBDPSOTf (1.1 eq.), Et ₃ N CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	67 : 68 = 1.6 : 1	trace
4	Bz ₂ O (1.2 eq.), Et ₃ N CH ₂ Cl ₂ , -78 °C to rt	n.r.	-
5	BzCl (1.2 eq.), DMAP, Et ₃ N CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	69 : 70 = 2 : 1	16% (69 + 70) 27% (71)

Scheme 18. 9,10-*anti*-diol **66** の選択的保護の検討

66 の保護基として TBDPS 基と Bz 基を用いた場合には満足する結果が得られなかったため、さらに別の保護基を用いて選択的な保護を検討した。文献検索の結果、ⁿBu₃SnO を用いて vicinal diol を処理することで環状スズアルコキシド中間体が生成し、ワンポットで TBDPSCI を加えることで立体障害の小さいヒドロキシ基のみを TBS 基で保護できるという報告を見つけた³⁰⁾。その例を参考にして、**66** を ⁿBu₃SnO / MeOH で処理した後に濃縮により MeOH を除去し、TBSCl / TBAI / DMF を加えることで **73** が得られるのではないかと期待した(Scheme 19)。しかし、残念ながらこの反応は全く進行せず、目的とする **73** を得ることはできなかった。

ここまでの検討より、著者は vicinal *anti*-diol **66** に対して選択的に保護をかけることは非常に困難であると判断し、C9 位ヒドロキシ基と C10 位ヒドロキシ基を区別するための新たな方法を探索することとした。

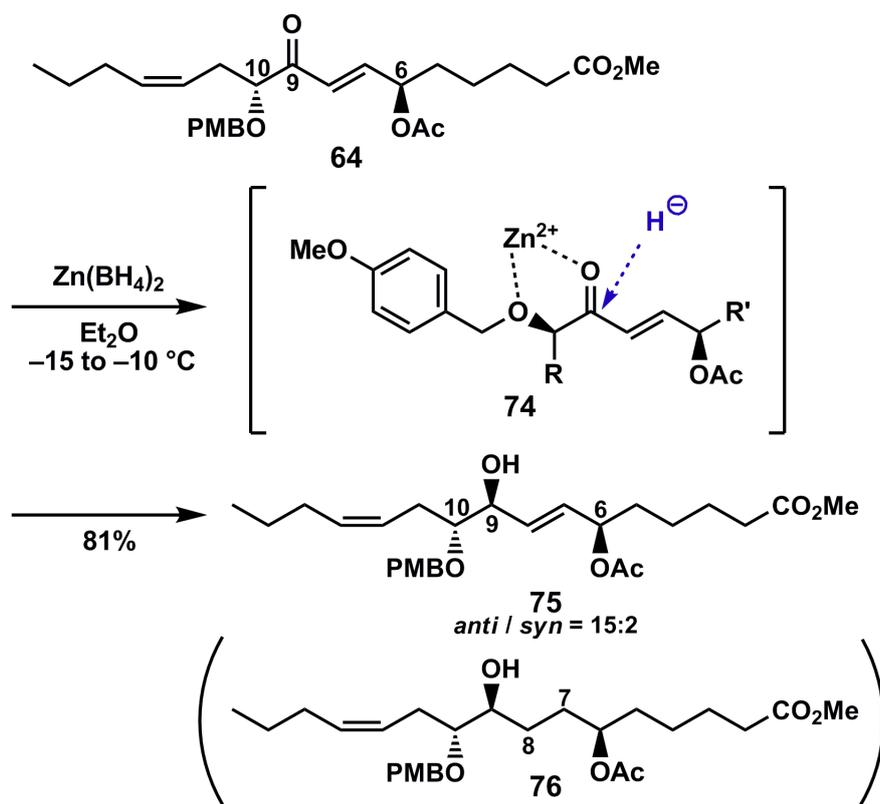


Scheme 19. $n\text{Bu}_3\text{SnO}$ を用いた選択的保護の検討

2.2.7 PMB 基存在下における選択的還元

ここで著者は、PMB 基の存在下に **64** の C9 位カルボニル基の還元を行い、生じたヒドロキシ基の保護と C10 位 PMB 基の選択的脱保護により、C9 位ヒドロキシ基が保護され、C10 位に遊離のヒドロキシ基を持つ中間体が得られるのではないかと考えた。PMBO 基の酸素原子はヒドロキシ基の酸素原子と同様に Lewis 酸の金属に対する配位能を有しているため、**74** に示す遷移状態を経て還元が進行すれば、ヒドロキシ基が遊離の場合と同様な選択性が発現するのではないかと考えた。

実際に検討を行った結果を Scheme 20 に記す。還元剤としては前項と同様に $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を系内調製して用いた。溶媒については、金属に対する溶媒和能が THF よりも低い Et_2O を用いることで選択性が向上することを期待した。**64** に対して -15°C で還元を行ったところ、10 時間経過後の TLC で原料が残っていることが確認された。そこで反応温度を -10°C に昇温し、さらに 5 時間攪拌したところ、反応が完結して **75/9-*epi*-75 = 15:2** のジアステレオマー混合物が 81% の収率で得られた。このとき、C7-C8 位の二重結合が還元された副生成物 **76** も僅かながら確認された。このことは、本反応においてはエノンの 1,4-還元も起こっていることを意味している。立体選択性は低温下で長時間の反応を行うと上昇する傾向が見られ、系内調製した $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ に対し **64** の Et_2O 溶液を -40°C で加えた後、反応温度を -15°C に昇温して 19 時間反応させたところ、立体選択性は **75/9-*epi*-75 \geq 20:1** まで向上したが、**75** の収率は 49% まで低下し、**76** の割合が増加した。なお、この反応で生じた両ジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であったため、混合物のまま次の反応に用いることとした。



Scheme 20. 64 に対する *anti* 選択的還元

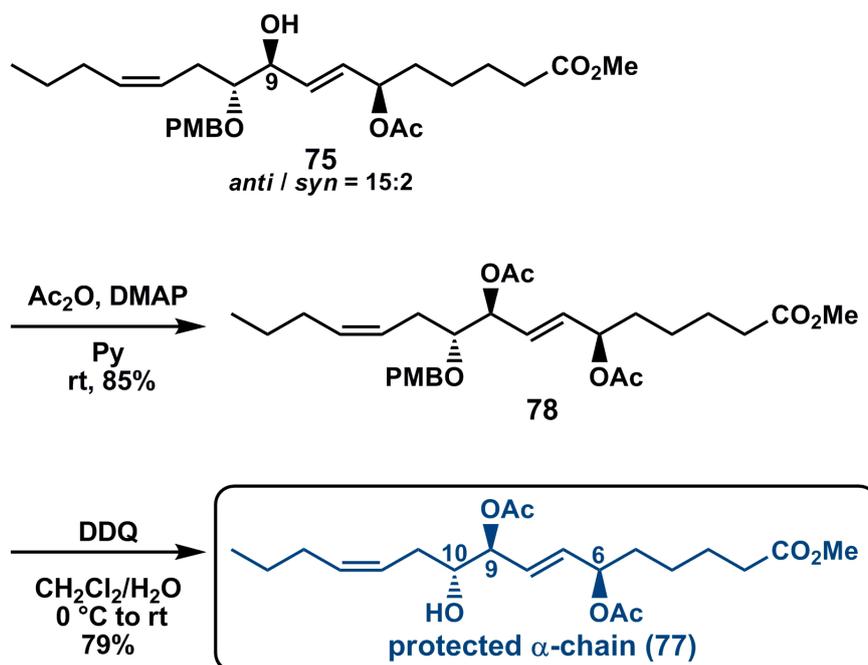
2.2.8 α 鎖保護体 **77** の合成

75 (**75/9-*epi*-75** \geq 20:1) から, Scheme 21 に示す方法で α 鎖保護体 **77** (= **34**: PG¹ = PG² = Ac)の合成を行った。

75 の C9 位ヒドロキシ基は種々の保護条件に対して不活性であり, TBDPS 基, Bz 基のいずれの保護体も得られなかった。

最終的には AcCl / DMAP / Pyridine を用いた時に唯一反応が進行し, 酢酸エステル **78** を得ることができた。幸いにも, この時点で C9 位におけるジアステレオマーの分離が可能であった。

DDQ による **78** の PMB 基の脱保護は円滑に進行し, α 鎖保護体 **77** を得た³¹⁾。しかしながら, **77** は C6 位と C9 位のヒドロキシ基がともに Ac 基で保護されており, それら 2 つの Ac 保護基を区別して除去することには困難が予想された。このことは, Scheme 9 (15 頁参照) で述べた *nigricanoside* A の立体化学決定のための基本戦略を実行する上で障害になると思われたため, 合成スキームを見直し, C6 位ヒドロキシ基の保護基を変更した改良型 α 鎖保護体の合成を目指すこととした。



Scheme 21. α 鎖保護体 **77** の合成

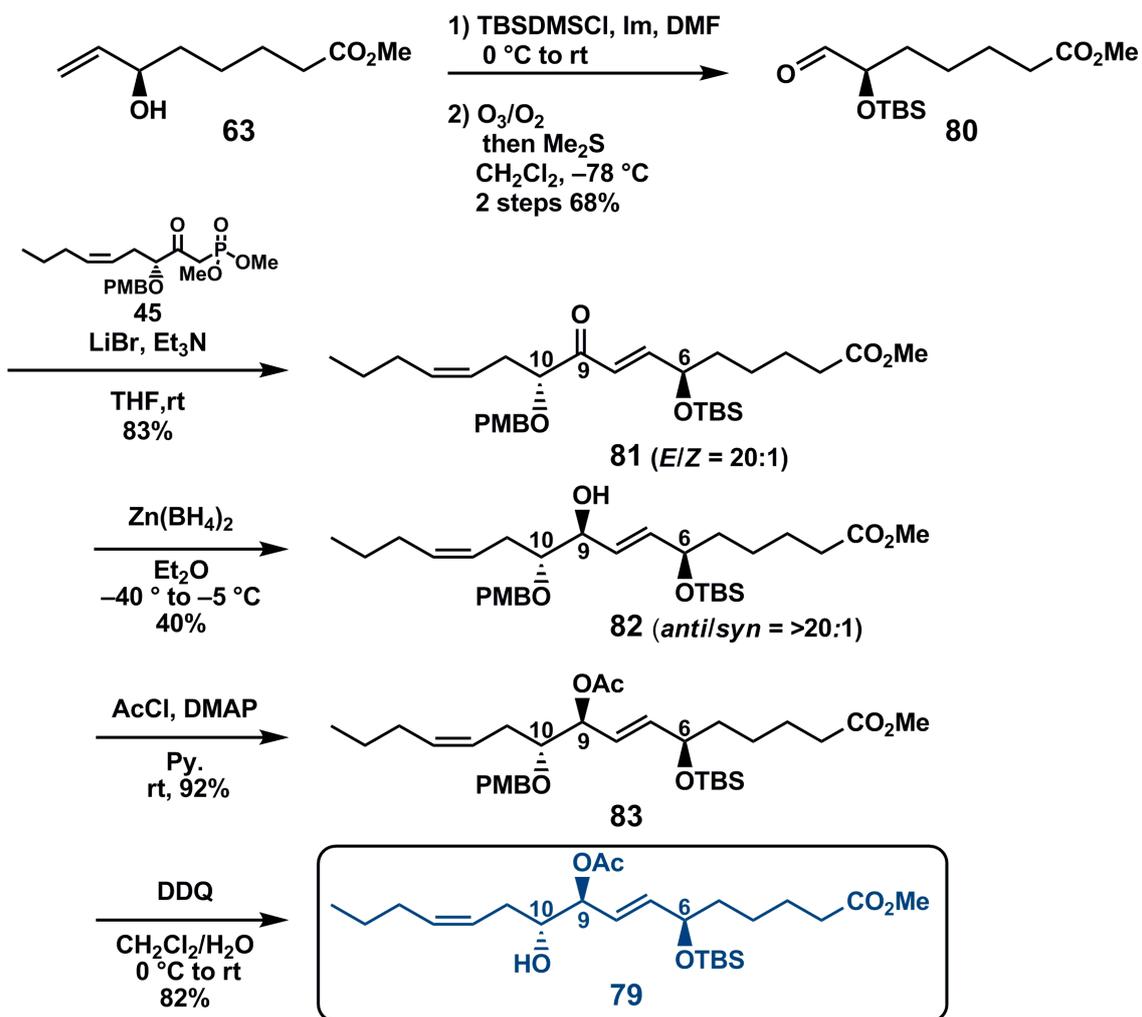
2.2.9 改良型 α 鎖保護体 **79** の合成

前項の検討により、**75** の C9 位ヒドロキシ基の保護は Ac 基でのみ可能であったため、C6 位ヒドロキシ基は Ac 基と区別可能な別の保護基で保護することとした。そのため、**75** の右側部位となるアルデヒドフラグメントのヒドロキシ基の保護基としてシリコン (Si) 系の保護基を選択し、改良型 α 鎖保護体 **79** (= **34**: PG¹ = Ac, PG² = TBS)の合成を行った (Scheme 22)。

アルデヒドフラグメント前駆体 **63** (Scheme 16 参照) に対して TBDMS 基による保護を行い、続くオゾン分解によりアルデヒド **80** へと導いた。**80** とホスホネート **45** との HWE 反応により得られる **81** に対し、*anti*-選択的な還元を検討を行った。Scheme 20 で得られた知見をもとに還元条件を検討したところ、反応温度 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ でほぼ完全な *anti*-選択性が発現し(**82**/*9-epi*-**82** $\geq 20:1$)、中程度の収率(40%)で **82** を得た。**82** の C9 位ヒドロキシ基を Ac 基で保護し、還元の際に僅かに生じた C9 位に関するジアステレオマーを分離することにより、C6 位、C9 位、C10 位のヒドロキシ基が別々の官能基で保護された **83** を合成することができた。

最後に、DDQ を用いて **83** の PMB 基を脱保護することで、 α 鎖保護体 **79** を得た。**79** の C6 位と C9 位の両保護基を区別して別々に除去することは容易であるため、Scheme 9 の基本戦略を実施するために好適な α -鎖セグメントであると思われる。

著者は次に、nigriganoside 類の GG 部位の合成に着手した。



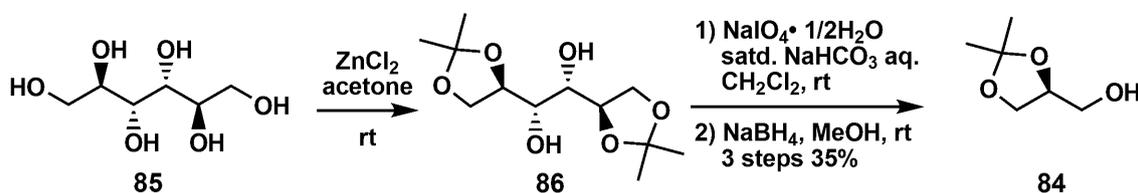
Scheme 22. 改良型 α 鎖保護体 79 の合成

2.3 GG 部位保護体 98 の合成

GG 部位保護体の合成は、グリセロール保護体をガラクトース保護体によってグリコシル化する手法で行った。

2.3.1 グリセロール保護体 84 の調製

Scheme 23 に示す方法で既知物質であるグリセロール **84** を調製した³²⁾。D-mannitol (**85**) と acetone より C_2 対称性を持つアセトナイド保護体 **86** を得た。**86** に対し、vicinal diol 部を過ヨウ素酸ナトリウムで酸化開裂してアルデヒドとした後、すみやかに還元を行うことで光学活性な **84** を得た。**84** の光学純度は対応する (*R*)-及び (*S*)-MTPA エステルの ^1H NMR スペクトル解析、及び既知物質との旋光度の比較により >98% *ee* であることを確認した。



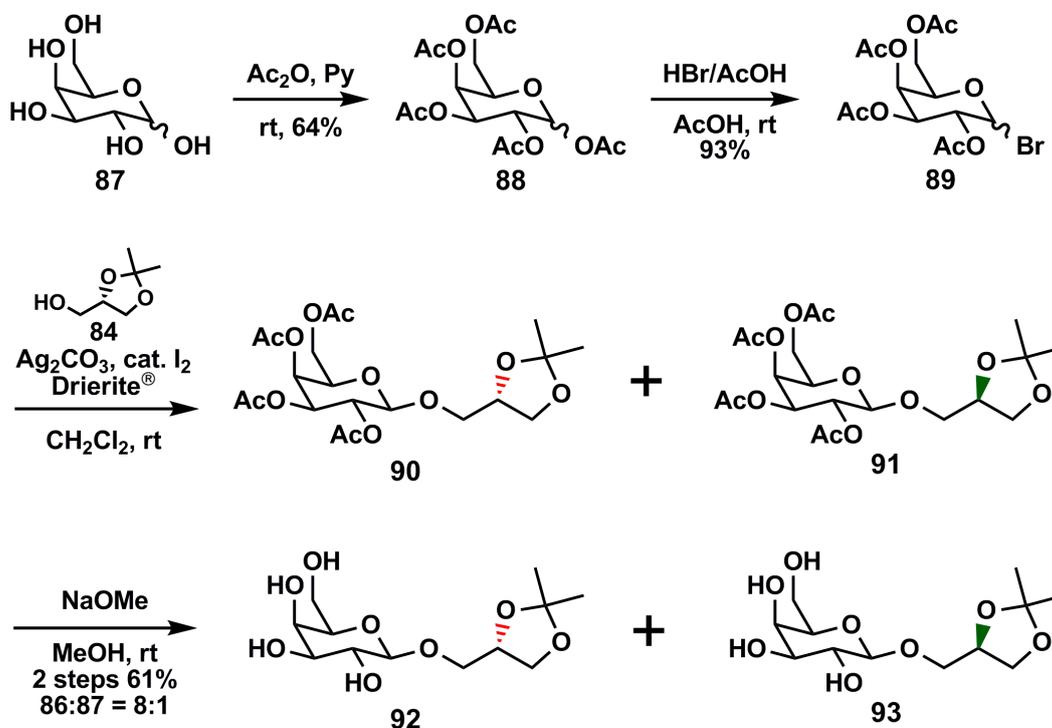
Scheme 23. グリセロール保護体 **84** の調製

2.3.2 Königs-Knorr 法による GG 部位保護体の調製の検討

続いて、グリセロール保護体 **84** とガラクトース誘導体を Königs-Knorr 法により連結して GG 部位保護体を得る方法の検討を行った³³⁾。ガラクトース誘導体の C2 位ヒドロキシ基の保護には、隣接基関与により β -選択的グリコシル化が期待できるエステル系保護基を用いることとした。

Scheme 24 に示すように、まず D-galactose (**87**) のすべてのヒドロキシ基をアセチル基で保護して **88** とした後、 HBr/AcOH を用いてアノマー位のアセチル基のみが臭素で置換された **89** に導いた。**89** とグリセロール保護体 **84** との Königs-Knorr グリコシル化を行ったところ、望む β グリコシド **90** は得られたものの、意外なことにグリセロール部の中央の不斉中心の立体化学が反転したと考えられる **91** も副生した。**90** と **91** の混合物に対して、 NaOMe/MeOH によりすべての Ac 基の脱保護を行って **92** と **93** の混合物に導き、その ^1H NMR スペクトル解析により、両エピマーの生成比は約 8:1 であることを決定した。著者らは、このエピマー化の原因を、Königs-Knorr 反応で用いた I_2 のルイス酸性により **84** のジオキソラン環が開裂してオキソニウムイオン中間体を生じ、遊離のヒドロキシ基が新たなジオキソラン環を生成する形でその中間体を求核攻撃することで、**84** の一部ラセミ化が起こったためと考察した。 I_2 を添加しないでこの反応を行うと反応時間が長くなり、収率も著しく低下した。

以上の結果から、次に、トリクロロアセトイミダートを經由する Schmidt グリコシル化法を検討することとした。



Scheme 24. Königs-Knorr グリコシル化の検討

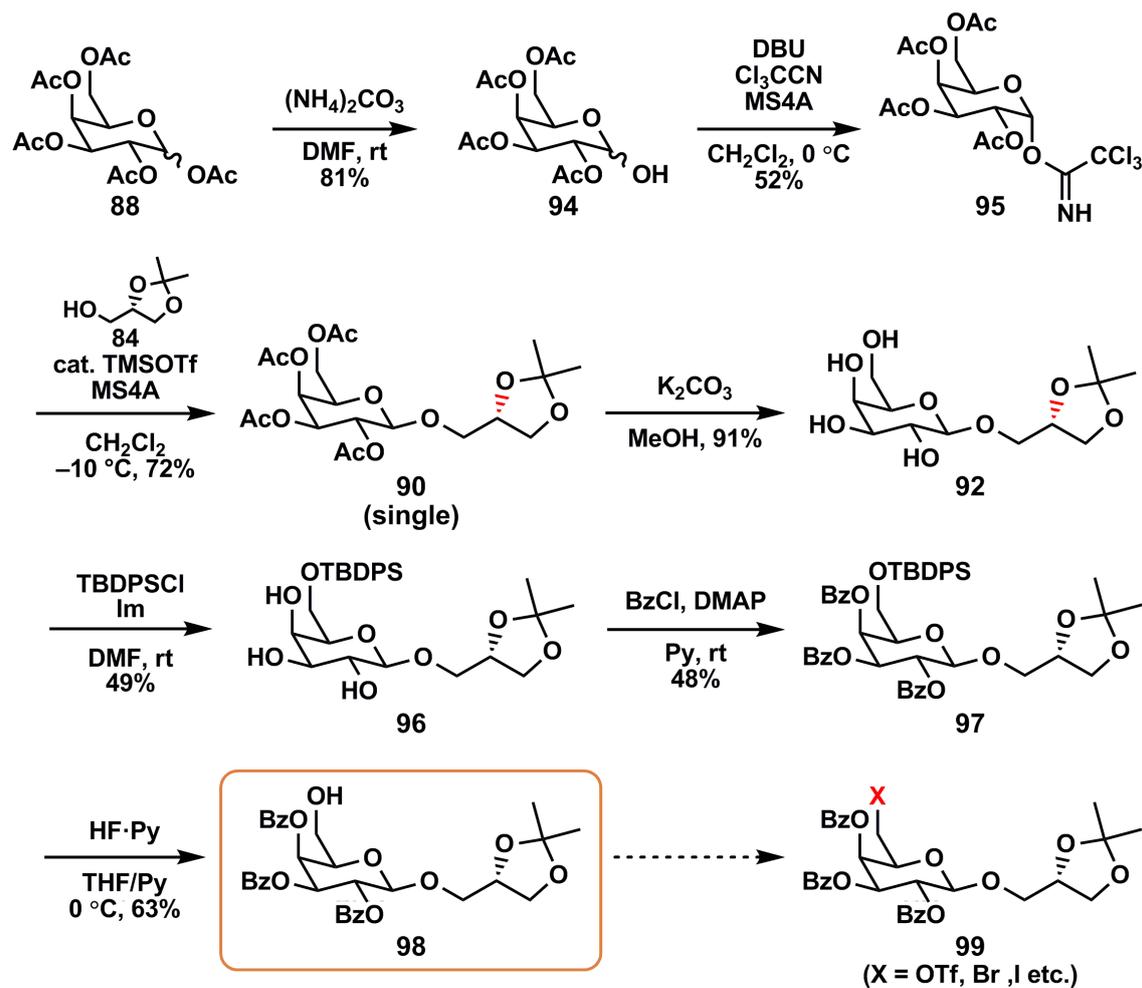
2.3.3 Schmidt グリコシル化を經由する GG 部位保護体 98 の合成

Scheme 24 で得た中間体 88 に対し、既知の方法³⁴⁾に従って C1”位の Ac 基のみを脱保護して 94 とした (Scheme 25)。94 に対し、塩基として DBU を用いトリクロロアセトニトリル (Cl_3CCN) と反応させることでトリクロロアセトイミダート 95 を調製した³⁵⁾。このとき、95 の C1”位の立体化学については α 体のものが多く得られたが、一部 β 体のものが混在していた。トリクロロアセトイミダート 95 は結晶性が良好であったため、カラムクロマトグラフィーの後に EtOAc / hexane から再結晶を行うことで、 α 体のみを単離して以降の実験に使用した。

95 とグリセロール 84 との Schmidt グリコシル化を検討したところ、MS4A の存在下、触媒量の TMSOTf を Lewis 酸として加えると反応が進行し、 β -選択的に文献既知の 90 が得られた³⁵⁾。この条件下では、グリセロール部のエピマー化は観察されなかった。90 の Ac 基をメタノリシス ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$) により除去し、テトラオール 92 へと導いた。92 に対し、C6”位の一級ヒドロキシ基を TBDPSCl / Imidazole / DMF で選択的に保護して 96 に導いた。96 の 3 つの 2 級ヒドロキシ基を BzCl / DMAP / Pyridine で保護して 97 とした後、

1級シリル保護を HF・Py で除去することで GG 部位保護体 **98** を得た。**98** は結晶性が良く、保存に安定な化合物であった。

次の課題は、**98** の 1 級ヒドロキシ基を適切な脱離基に持つ **99** (= **37**: PG⁴ = Bz) に変換し、β鎖保護体と連結することであるが、その検討に先立ち、単純化されたβ鎖モデルを用いて、**99** との連結のための反応条件を探索することにした。



Scheme 25. GG 部位保護体 **98** の合成

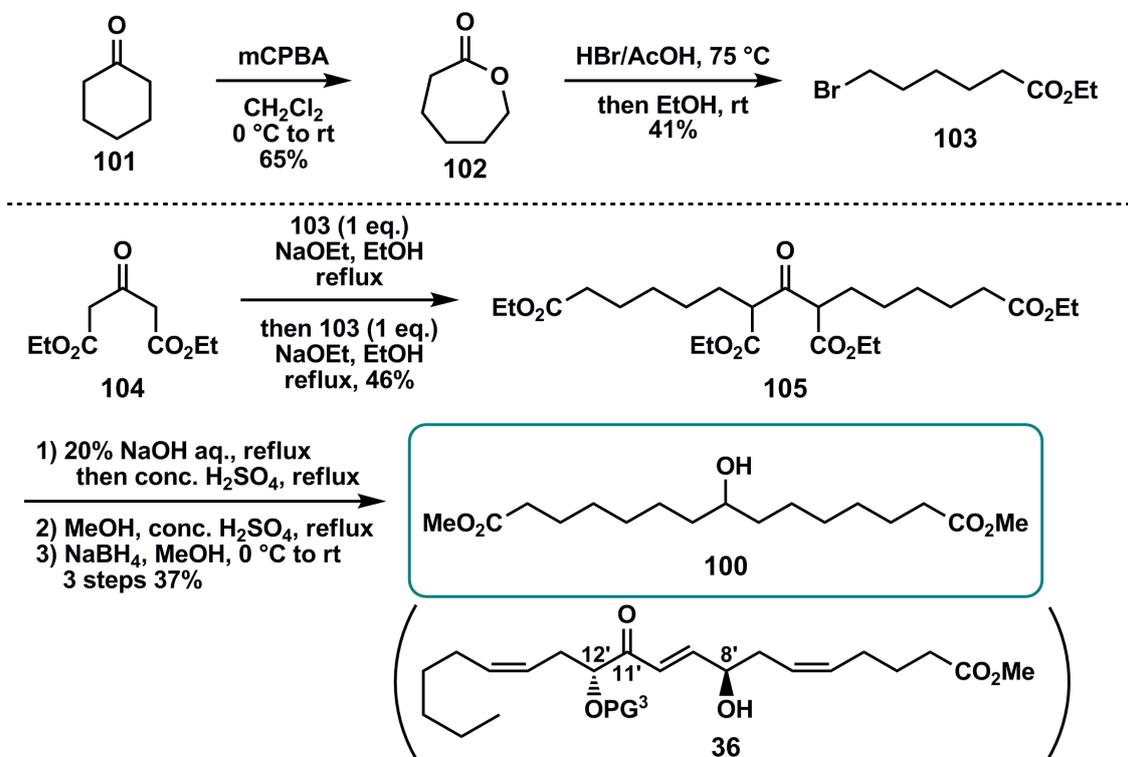
2.4 β鎖モデルの調製と GG 部位保護体との連結の検討

2.4.1 β鎖モデル 100 の調製

著者はβ鎖のモデルとして、**100** が適切であると考えた (Scheme 26)。その理由は、①**100** は分子内にエステル基を有する 2 級アルコールであり、実際の連結に用いることを計画しているβ鎖フラグメント **36** と類似している；②左右対称型の化合物であり、連結時にジアステレオマーを生じない；③長い炭素鎖の中央部に 2 級ヒドロキシ基を有しており、**36** に類似している；④効率的な合成法が既に報告されており、調製のためのコストが安い³⁷⁾以上、4 点である。

報告された方法に従い、市販のシクロヘキサノン (**101**) に対し Baeyer-Villiger 酸化を行いラクトン **102** とした後、HBr / AcOH を用いてラクトン環を開環するとともに末端ヒドロキシ基を Br に変換し、ワンポットで EtOH を加えることによって ω-ブromoエステル **103** に導いた。

次に、市販の diethyl 3-oxoglutarate (**104**) を **103** で左右に増炭 (アルキル化) することで **105** とした。**105** の 4 つのエステルを加水分解した後に酸性条件下で脱炭酸を行ってケトジカルボン酸とし、Fisher エステル化でジメチルエステルに変換した後にケトンの還元を行うことでβ鎖モデル **100** を調製した。合成した **100** の各種データは報告されたものと良い一致を示した。



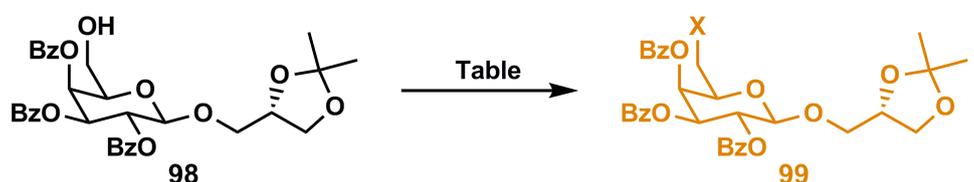
Scheme 26. β鎖モデル 100 の調製

2.4.2 GGセグメント 98 の 99 への変換

β鎖モデル **100** と実際に連結するための GG セグメントを得るために, Scheme 25 で調製した **98** の 1 級ヒドロキシ基を脱離基に変換して **99** に導く検討を行った (Scheme 27)。まず, 脱離能の高さを考慮して OTf 体 (トリフラート体) への変換を試みたが, 意外にも生成したのはエキソオレフィン **107** であった (entry 1)。これは, トリフラート化が進行した後に, HOTf の脱離が起こった結果であると考えられる。反応条件や後処理を工夫することでトリフラートの調製・単離を試みたが, 目的を達することはできなかった。

そこで著者はトリフラート体よりも安定であると思われるハロゲン化物への変換を試みることとした。しかし, I₂ を用いるヨウ化物への変換の試みでは, entry 1 と同様に **107** が生じ (entry 2), CBr₄ / PPh₃ / Imidazole による臭化物への変換は全く進行しなかった (entry 3)。

次に, トシラートへと変換することを試みた。**98** を TsCl / DMAP / Pyridine という条件を用いて室温で反応を行った場合には反応は全く進行せず, 原料を回収するのみであった。一方, TsCl / Et₃N / Me₃N·HCl / CH₂Cl₂ を用いる田辺らの条件³⁸⁾においては, 反応は進行したものの, やはり脱離が起こって **107** が生成した (entry 4)。一方, メシラートへの変換を田辺法で行ったところ目的とするメシラート **106** を高収率 (81%) で得た。メシラート以外への変換は不成功に終わったため, **106** を用いてβ鎖モデル **100** との連結反応を検討することとした。



entry	conditions	X	product
1	Tf ₂ O, 2,6-lut, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	-OTf	107
2	I ₂ , PPh ₃ , Im, 0 °C to rt	-I	107
3	CBr ₄ , PPh ₃ , Py, 0 °C to rt	-Br	n.r.
4	TsCl, Et ₃ N, Me ₃ N·HCl, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to rt	-OTs	107
5	MsCl, Et ₃ N, Me ₃ N·HCl, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to rt	-OMs	106 (81%)

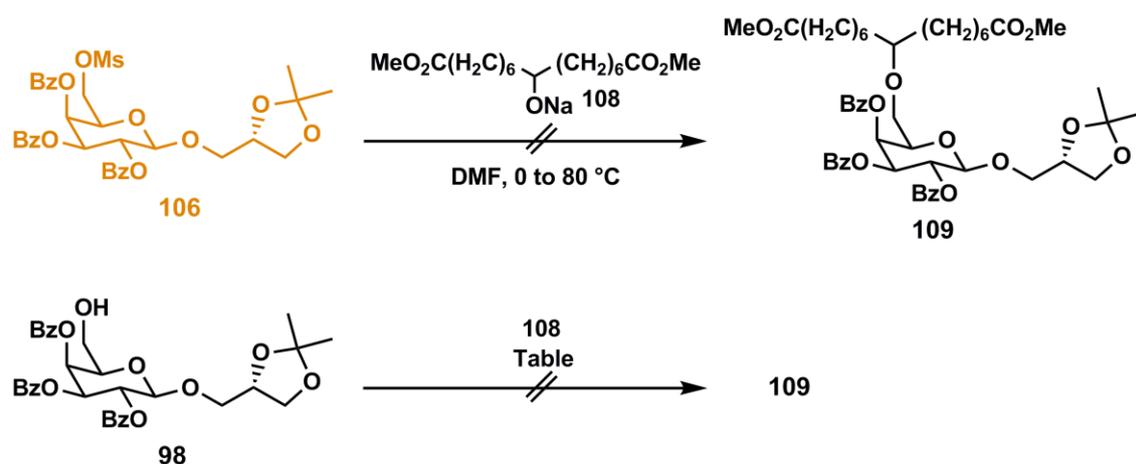


Scheme 27. **98** の脱離基 **99** への変換の検討

2.4.3 β鎖モデル 100 と GG 部位の連結の検討

β鎖モデル 100 から調製したアルコキシド 108 とメシラート 106 との S_N2 反応による連結反応を検討した(Scheme 28)。しかしながら、種々の条件検討にもかかわらず目的とする 109 は得られなかった。この反応では、エキソオレフィン 107 は生じず、原料 106 が未反応のまま回収されたため、106 及び 108 の立体障害が置換反応の進行を妨げたのではないかと考えている。

Scheme 27 の entry 1 の条件でトリフラートを調製しようとした際にエキソオレフィン 107 が生じたことから、その条件においては反応系内で一時的にトリフラートが生成していると考えられる。そこで 98 をトリフラート調製の反応条件に付した後、ワンポットで 108 を加えることで目的とする 109 が得られるのではないかと考えたが、残念ながら entry 1~4 に示す通り、溶媒、温度、塩基等を変えても目的とする生成物 109 は得られず、エキソオレフィン 107 が生じるのみであった。なお、entry 3 に示す通り、低温下においてはトリフラート化も含めて全く反応が進行しなかった。

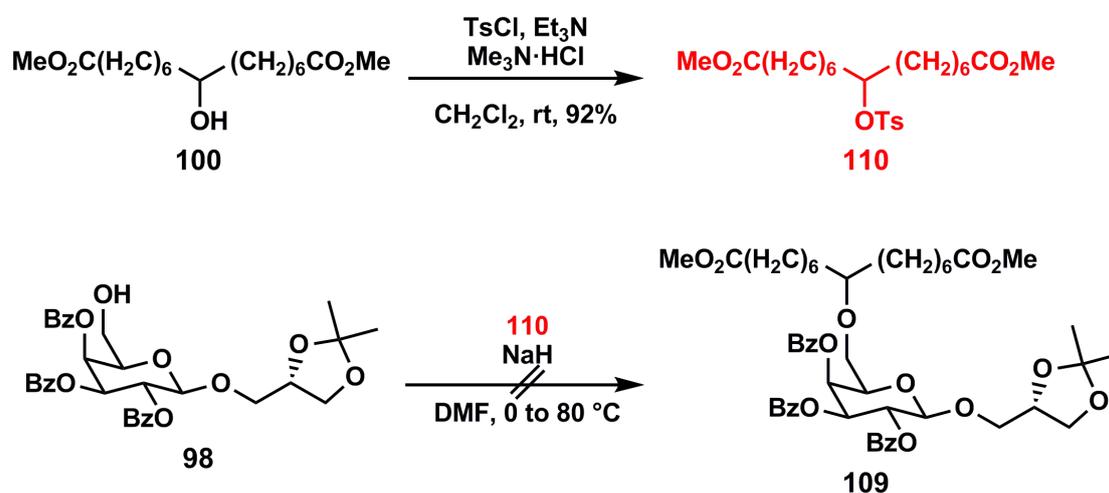


entry	conditions	result
1	Tf ₂ O, 2,6-lut, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, then 108, THF, -10 °C	decomp.
2	Tf ₂ O, 2,6-lut, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, then 108, THF, 0 °C to rt	decomp.
3	Tf ₂ O, Py, -40 °C, then 108, DMF, -40 °C to rt	n.r.
4	Tf ₂ O, Py, 0 °C, then 108, DMF, -40 °C to rt	decomp.

Scheme 28. アルコキシド 108 と GG 部位との連結検討

以上の検討から、GG 部位側を求電子種として連結を行うことは実際のβ鎖セグメントを用いた場合でも困難であると予想された。そこで、GG 部位を求核種としてβ鎖モデルと連結する検討を行うことにした。

β 鎖モデル **100** に対し、田辺らの条件によりトシル化を行いトシラート **110** を得た。**110** を GG 部位との連結における求電子種として用い、**98** から発生させたアルコキシドとの S_N2 型連結反応を試みたが、残念なことに、目的とする **109** を得ることはできなかった (Scheme 29)。実験の手順としては、まず NaH を hexane で洗浄した後に DMF に懸濁し、そこに **98** の DMF 溶液を氷浴下で滴下することでアルコキシド中間体の調製を行った。しかしこの段階で反応液を TLC で分析すると、原料 **98** のスポット以外に多数のスポットが出現していることが分かった。その後、**110** の DMF 溶液を氷浴で滴下し、しばらく室温で経過を観察したが TLC 上では反応の進行は見られず、反応溶液を加熱しても基質が分解するのみであった。



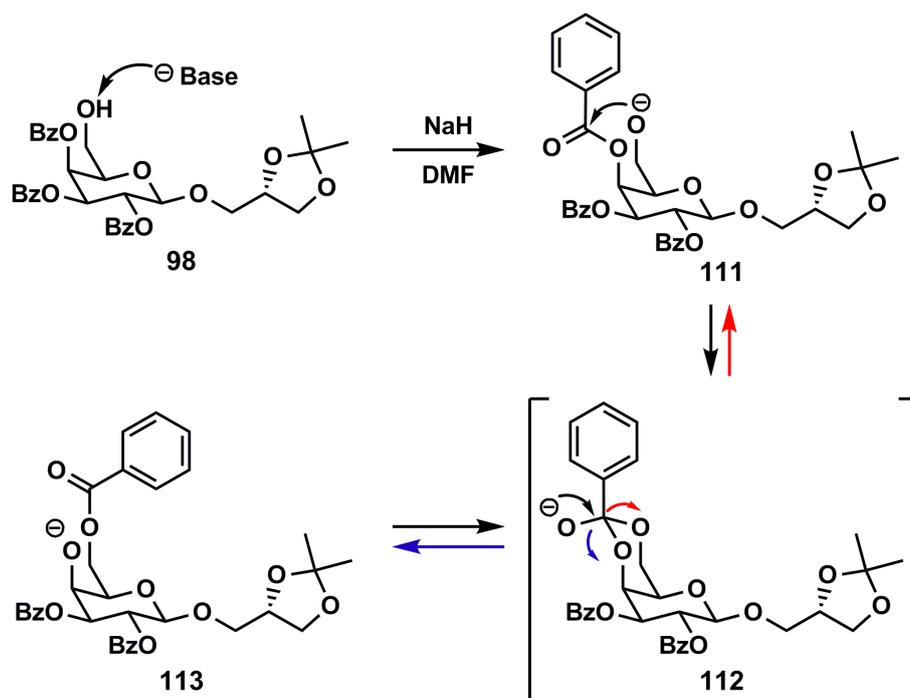
Scheme 29. トシラート **110** の調製と GG 部位との連結検討

98 からアルコキシド中間体を調製する段階で多数の生成物が生じた原因については Scheme 30 に示すメカニズムが考えられる。まず、アルコール **98** に対して NaH を作用させると、C6''位ヒドロキシ基のプロトンが引き抜かれアルコキシド **111** を生じるはずである (カウンターカチオンの Na⁺は省略)。**111** がトシラート **110** と分子間 S_N2 反応を起こすと目的とする **109** が得られることになるが、このとき C6''位のアルコキシドアニオンは C4''位 BzO 基と空間的に近接しているため、分子間反応に優先して C4''位 Bz 基のカルボニルに対して分子内求核攻撃を起こし、**112** に示す環状アルコキシドを形成すると考えられる。**112** は赤の矢印で記した電子移動により再びアルコキシド **111** へと戻ることが可能であるが、青の矢印で記した電子移動が起こると C4''位の Bz 基が C6''位に転移した新たなアルコキシド **113** が生成することになる。**113** からは望む **109** が得られないのは勿論のこと、C3''位の Bz 基が C4''アルコキシド部位に転移したり、さらに C2''位の Bz 基が新たに生じた C3''アルコキシド部位に転移することも可能である。以上の考察から、**98** を NaH で処理した

際に TLC で確認された多数のスポットは、Bz 基が様々に転移した平行混合物の生成が主な原因であると推察した。一般にアシル基は、近傍にヒドロキシ基が存在する場合には、塩基処理により、より立体障害の小さなヒドロキシ基に転移しやすい傾向があり、C4'位の2級ヒドロキシ基の Bz 基がより立体障害の小さな C6''位の1級ヒドロキシ部位に転移することは十分考えられる。

また、Scheme 30 に示した平衡において、112 のヘミアセタールは安定な6員環構造を有しているため、比較的高い割合で反応系内に存在しているものと思われる。このことは、111 の存在確率を低下させることに繋がり、111 からの反応生成物が生成しにくくなる要因の1つであると考えている。

以上の考察により、GG 部位を求核種として連結反応に用いる場合に、2級ヒドロキシ基の保護基としてエステル系保護基を用いることは不適切であると判断し、別の保護基を用いて2級ヒドロキシ基の保護を行う検討を行った。



Scheme 30. 98 の Bz 基転移反応機構

ガラクトースを含む6単糖の2級ヒドロキシ基の保護を目的として、汎用的に用いられている保護基は次の5種に大別できる。①Ac 基、Bz 基などのエステル系保護基；②TBS 基などのシリル系保護基；③アセトナイド基、MOM 基などのアセタール系保護基；④ジオール部位を一括して保護する環状シリレン系または環状ジシロキサン系保護基；⑤Bn 基、PMB 基などのベンジル系保護基。

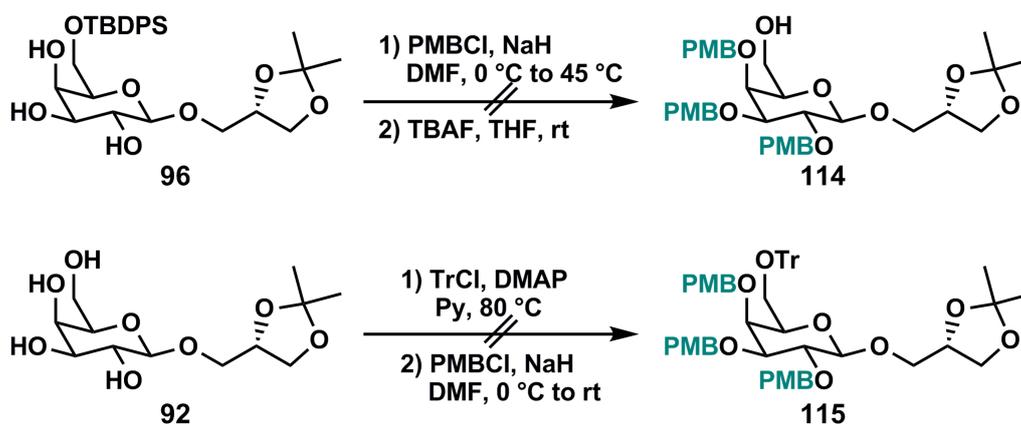
GG 部位を求核種として用いる系においては、①エステル系保護基が不適當であることは既に述べた。②シリル系保護基については TBS 基が 2 級ヒドロキシ基の保護に用いられることが多いが、TBS 基も Bz 基と同様に近接するアルコキシドに転移しやすいことが知られている。TBS 基よりも嵩高い TBDPS 基や TIPS 基などは、92→96 (Scheme 25 参照)の反応からも分かる通り、一般に立体障害の小さな 1 級ヒドロキシ基の保護に用いられる。両保護基による 2 級ヒドロキシ基の保護も不可能ではないが、近接したいくつかのヒドロキシを同時に保護する必要がある今回の目的に適用するには立体障害が大きく、難しいと考えられる。一方、③アセタール系保護基は転移を起こさないという点では適切な保護基と言えるが、最終的にそれらを酸処理により除去して 3' を得る際に、同じくアセタール構造を持つグリコシド結合が損なわれてしまう危険がある。④の環状シリレン系ないし環状シロキサン系保護基にも転移の可能性があり、試薬自体も高価であるため、適當とは言えないと思われる。

糖を用いる多くの合成においては、⑤の Bn 基が最も多用される傾向にある。これは、Bn 基が一般的な酸や塩基いずれの条件でも安定である上に、脱保護を加水素分解という中性条件で行うことができるためと考えられる。しかし、nigriganoside 類は分子内に多数の二重結合を有するため、Bn 基の除去のために加水素分解を用いることはできず、ルイス酸 (BF₃·OEt₂ など) による脱保護も基質の分解を引き起こす可能性が高い。

著者は以上の考察から、ベンジル系保護基に属し、Bn 基と同様に酸や塩基に比較的安定でありながら、DDQ や CAN などの酸化試薬によって選択的に脱保護することができる PMB 基 (*p*-メトキシベンジル基) を GG 部位の 2 級ヒドロキシ基の保護基として選択し、GG 部位の合成を進めることとした。

まず、96 の 3 つのヒドロキシ基が PMB 基で保護された 114 の調製を試みた (Scheme 31)。96 に対して PMBCl / NaH / DMF の条件で処理した後、TBAF / THF により TBDPS の脱保護を行うこととした。だがこの方法で得られたものは解析困難な化合物であり、マスペクトルでも 114 の生成を確認することはできなかった。

C6"位の 1 級ヒドロキシ基の保護に用いた TBDPS 基は、TBS 基と同様に塩基性条件下で (頻度は低いものの) 近接する酸素原子に転位することが知られている。その可能性を考えて、次に C6"位の 1 級ヒドロキシ基の保護として、塩基性条件では転移が起こらない Tr 基を用いることとした。テトラオール 92 を TrCl / DMAP / Pyridine の条件下加熱することで 1 級ヒドロキシ基をトリチル化した後、PMBCl / NaH / DMF の条件で残りの 3 つのヒドロキシ基を PMB 化する試みを行った。しかしながらこの反応においても複雑な混合物が生成し、目的とする化合物を見出すことができなかった。テトラオール 92 のピリジンに対する溶解性が極めて低いことが変換が不成功に終わった一因であると考えられる。



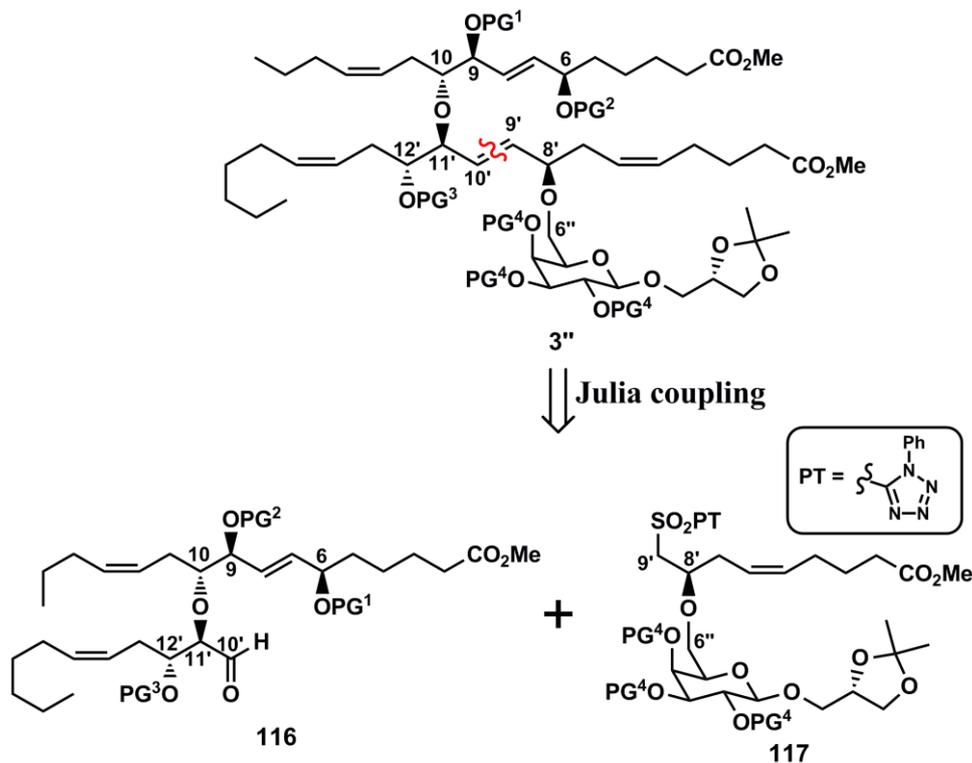
Scheme 31. PMB 基で保護された GG 部位の調製の検討

ここまで様々な手法を用いて GG 部位とβ鎖モデルとの連結を検討してきたが、連結体は得られなかった。実際に反応を行うβ鎖はモデルよりも複雑な構造を有しているため、これまで行ってきた戦略による **3'** の合成は不可能と判断し、著者は、新しい合成戦略による **3'** の合成を目指すことにした。

2.5 新規合成計画

著者は, nigricanoside A ジメチルエステルの予想立体異性体の保護体 **3''** を 3 つのセグメント (α 鎖, β 鎖, GG 部位) に分割し, それぞれの保護体を調製してから順次連結するという Scheme 10 の合成戦略を見直し, **3''** を β 鎖の中央に存在する 2 重結合部位で切断して大きく 2 つのセグメント (北西セグメント **116** と南東セグメント **117**) に分割し, それぞれのセグメントを調製してから連結するという新たな合成計画を立案した (Scheme 32)。Scheme 28 及び Scheme 29 で行ってきた β 鎖モデルの中央部に存在するヒドロキシ基と GG 部位とを連結する反応が不成功に終わった原因として, β 鎖モデル **100** が長鎖であるため (実際の β 鎖保護体でも同様), その中央に位置するヒドロキシ基自体の立体障害が大きく, 反応性が低いのではないかと考えた。そこで, 立体障害が小さな中間体の段階で C10-C11' エーテル結合を形成し, 生じたエーテル中間体の変換により調製したアルデヒド **116** と, 同じく立体障害の小さな中間体の段階での C8'-C6'' エーテル結合形成を経て調製したスルホン **117** とを, β 鎖中央部での Julia カップリングで連結して **3''** に導くことを着想した。**117** のような β -アルコキシスルホンとアルデヒドとの Julia カップリングによる *E*-オレフィン形成にはいくつかの前例が有り³⁹⁾, スルホンの中でも Kocienski らの PT スルホンを用いれば, 1 工程でオレフィン生成物を得ることも可能となると考えた⁴⁰⁾。

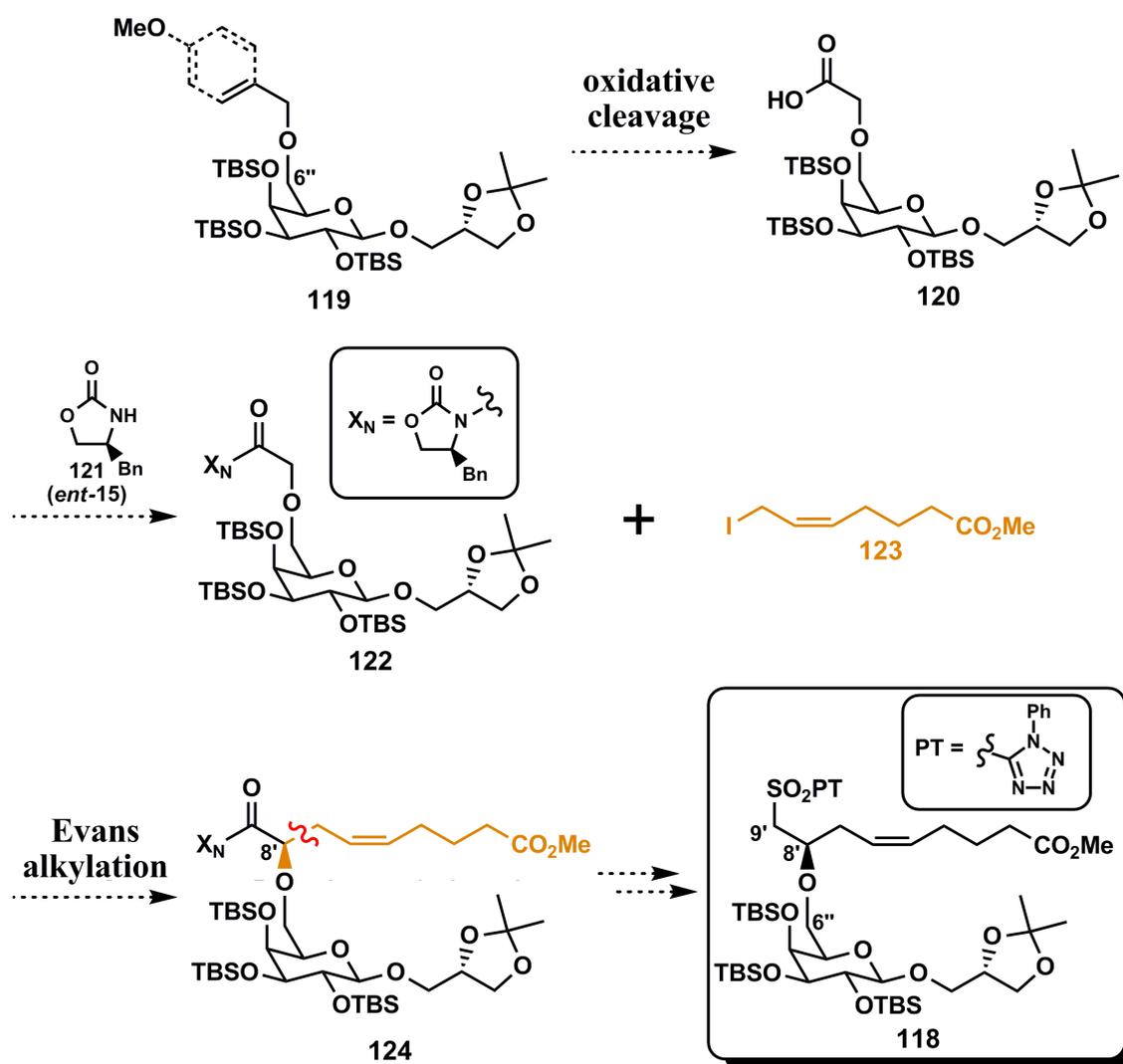
本博士論文では南東セグメント **117** の合成について研究を展開した。



Scheme 32. **3''** の新規基本合成戦略

南東セグメント **118** (= **117**: PG⁴ = TBS)は Scheme 33 に示す経路により合成が可能であると考えた。C6''位のヒドロキシ基がアリル, Bn, PMB など, 酸化反応による二重結合の開裂でカルボキシ基に変換可能な保護基で保護され, 3つの2級ヒドロキシ基が TBS 基で保護された **119** をまず調製する。次に C6''位の保護基を酸化開裂によりグリコール酸誘導体 **120** へと導く。この時点で既に C8'-C6''エーテル結合が形成されていることになる(実際には C6''ヒドロキシ基を保護した **119** の時点で C8'-C6''エーテル結合が形成されていることになる)。 **120** を L-Phenylalanine から調製される不斉補助基 **121** (= *ent*-**15**) とのアミド **122** とし, アリル型ヨウ化物 **123** との Evans 不斉アルキル化を行うことでβ鎖右側部分を増炭しつつ C8'位の不斉点を構築して **124** を得る。**124** は不斉補助基の除去を含む3工程で目的とする **118** へと導くことができると思われる。

上で述べたように, 糖の2級ヒドロキシ基の保護基(= PG⁴) としてはTBS基を選択した。TBS 基は脱着が容易であり, 合成を進めて行く過程で保護基の変更の必要が生じた場合にも問題なく対応できること, 及び **119** から **118** に至る経路で用いる予定の反応条件において安定であると考えたからである。



Scheme 33. 南東セグメント **118** の合成計画

他方、北西セグメント **116** についてはいくつかの合成ルートが考えられるが、現在、共同研究者によって検討がなされているところであるため、本博士論文での記述は差し控えたい。

以下に、南東セグメント **118** の合成に関する著者の研究を述べる。

2.6 3”の南東セグメントの合成

2.6.1 GG 部位合成中間体 92 から 119 への変換の検討

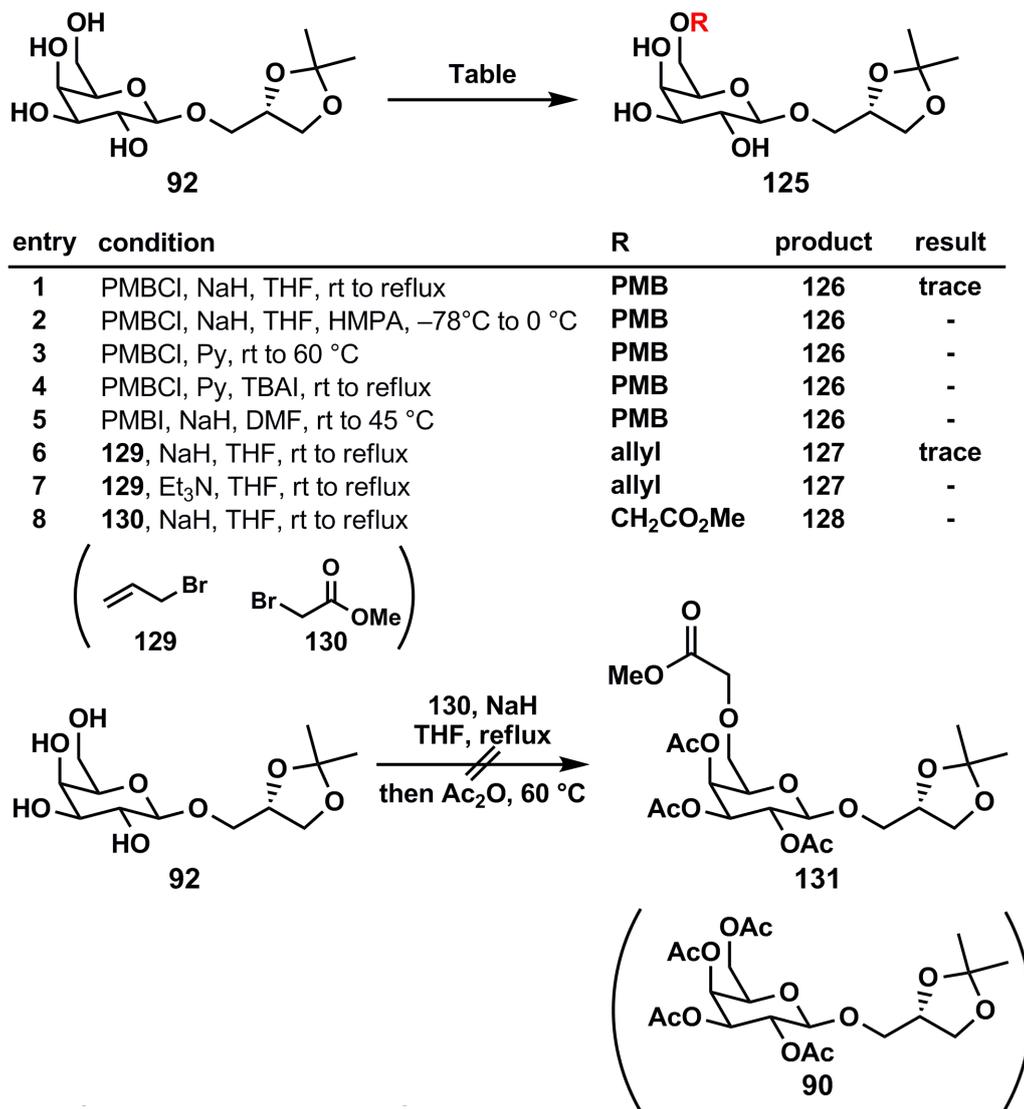
まず, Scheme 24 で調製した GG 部位合成中間体 **92** の C6”位に存在する 1 級ヒドロキシ基と他の 2 級ヒドロキシ基との立体障害の差を利用して, 1 級ヒドロキシ基のみを PMB エーテルとし, 他の 3 つの 2 級ヒドロキシ基は TBS 基で保護した後, PMB 基を酸化分解することで **120** を得るルートを検討することとした (Scheme 34)。なお, PMB 基は容易に酸化開裂を受けることが当研究室における研究で確かめられていたため, 最初に検討してみることにした。

NaH を塩基とし, THF 溶媒中 PMBCl を用いて室温でエーテル化反応を行ったときは反応の進行は観測されなかった。反応溶液を加熱したところ, C6”位のみが PMB 化された **126** が僅かながら生成してくることは確認できたが, その他の 2 級ヒドロキシ基も PMB 化された生成物も得られてきた (entry 1)。この結果を受け, *O*-PMB 化を加速する HMPA を添加し, 低温で反応を行うことで選択性を出そうと試みたが, 目的物の生成は確認できなかった (entry 2)。

NaH の代わりに塩基性の弱い Pyridine を用いた場合には, TBAI の有無に関わらず反応は全く進行しなかった (entry 3, 4)。また, 反応直前に高活性な PMB 化剤である PMBI を調製し, DMF / NaH で処理した場合にも目的物の生成は確認できなかった (entry 5)。

PMB 化の代わりに臭化アリル (**129**) を用い, 塩基として NaH を使ってアリル化を行った場合にも, entry 1 と同様の結果となった (entry 6)。一方, 塩基を NaH から Et₃N に変えると, 反応は全く進行しなかった (entry 7)。

これらの結果を受け, C6”位の修飾を α -ブロモエステル **130** を用いて行う検討を行った。この反応が成功した場合には, PMB 基やアリル基を導入した際に必要となる酸化開裂の工程を省くことができると考えた。Entry 6 と同様の条件で **130** を用いて反応を行うと, TLC による分析では, 原料の消失と新たなスポットの出現が観察された。しかし, この反応溶液を MeOH によってクエンチし Celite で濾過を行うと目的のスポットは消失しており, 原料が回収されるのみという不可解な結果を得た (entry 8)。後処理により目的の生成物 **128** が分解した可能性を考え, **92** を entry 8 の条件に付した後, 反応液を室温に戻し, 直接無水酢酸 (Ac₂O) を加えて再度加熱を行ってみたが, **90** が中程度の収率で得られたのみであった。



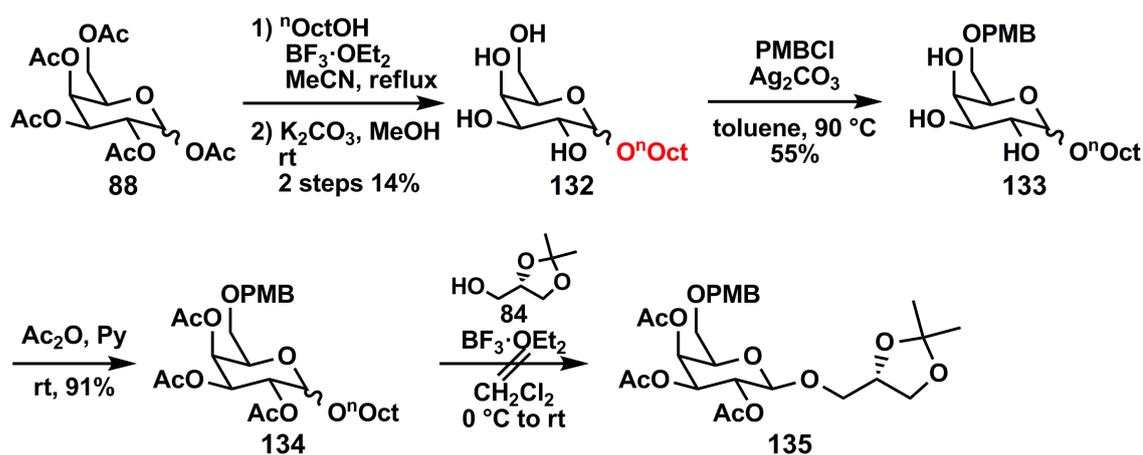
Scheme 34. 92 に対する 1 級ヒドロキシ基選択的官能基化の検討

文献によると、D-galactose の 1 級ヒドロキシ基を選択的に PMB 基で保護する手法については、アノマー位(C1”位) に長鎖のアルキル基を導入した基質に対し Ag₂CO₃ を用いて導入する方法が知られていたため⁴¹⁾、120 を得るための工程数が長くなる欠点はあったが、その方法を試してみることにした。Scheme 35 及び Scheme 36 に実験の結果を示した。

D-galactose の全てのヒドロキシ基をアセチルで保護した 88 に対し、文献の手法⁴²⁾を参考に 1-octanol を作用させると、低収率 (16%) ではあるもののオクチルグリコシド中間体を得た。その後、生成物の全てのアセチル基の脱保護を行うことで文献既知の PMB 化前駆体 132 に変換した⁴¹⁾。

次に、**132** の C6''位ヒドロキシ基の選択的 PMB 化によって **133** を得る反応を行った。文献の手順を参考にしてトルエン溶媒を用いて室温で遮光下 48 時間反応させたところ、報告とは異なり **133** は痕跡量しか得られなかった (文献収率 91%)⁴¹⁾。反応の様子を観察すると、極性の低いトルエン溶媒にテトラオール **132** が僅かしか溶解していないことが分かった。そこで、Ag₂CO₃を加える前に **132** のトルエン懸濁液に超音波照射して部分的に溶解させた後、90°Cで2時間反応させたところ、**133** を 55%の収率で得ることができた。

Ag₂CO₃を利用した C6''位選択的 PMB 化の条件は見出せたものの、**133** のオクチル基を除去することができなかった。そこで、**133** の2級ヒドロキシ基を再びアセチル化して **134** に変換した後、強力な Lewis 酸を用いてグリセロール保護体 **84** と反応させることで直接 **135** を得ることを試みたが、目的とする **135** を得ることはできなかった。なお、反応生成物中にはルイス酸に不安定な PMB 基の脱落が起こった生成物が混在していることが推察された。

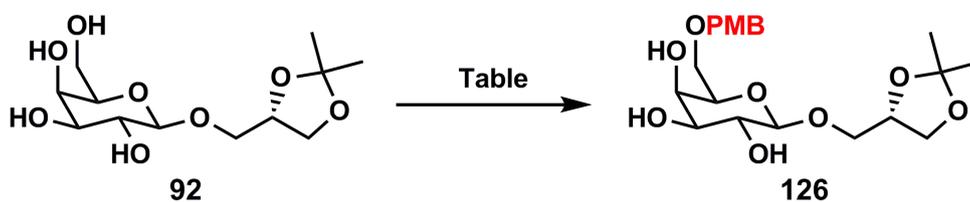


Scheme 35. C6''位選択的 PMB 化及びグリセロール保護体との連結の試み

次に、**92** に対して Scheme 35 で用いた条件 (Ag₂CO₃ / PMBCl) で1級ヒドロキシ基選択的 PMB 化を行った結果について述べる (Scheme 36)。トルエン溶媒中、室温で長時間反応させる entry 1 の条件においては、予想された通り **92** が十分に溶媒に溶解せず、全く反応は進行しなかった。そこで **133** を得た時と同様に、**92** のトルエン懸濁液に超音波を照射することで一部溶解させ、遮光下で温度を上げて反応を行うとごく僅かながら目的とする化合物 **126** の生成が確認された (entry 2)。

92 と **132** の構造上の違いはアグリコン部位が保護グリセロールかオクタノールかだけであるが、**92** はグリセロールの構造内に酸素原子を2つ有していることから **132** よりも極性が高いと考えられる。このことがトルエンに対する溶解性の悪さに影響している可能性を考え、次に溶媒を DMF に変更して反応を行った。Entry 3 に示す通り、この条件において

も反応は極めて低収率であった。さらに反応系中に TBAI を添加して PMBCl をより高活性な PMBI に変えて反応させる実験も行ったが、この場合には目的物の生成すら確認できなかった。



entry	condition	result
1	PMBCl, Ag ₂ CO ₃ , toluene, rt	-
2	PMBCl, Ag ₂ CO ₃ , toluene, rt to 60 °C	trace
3	PMBCl, Ag ₂ CO ₃ , DMF, rt	trace
4	PMBCl, Ag ₂ CO ₃ , TBAI, DMF, rt	-

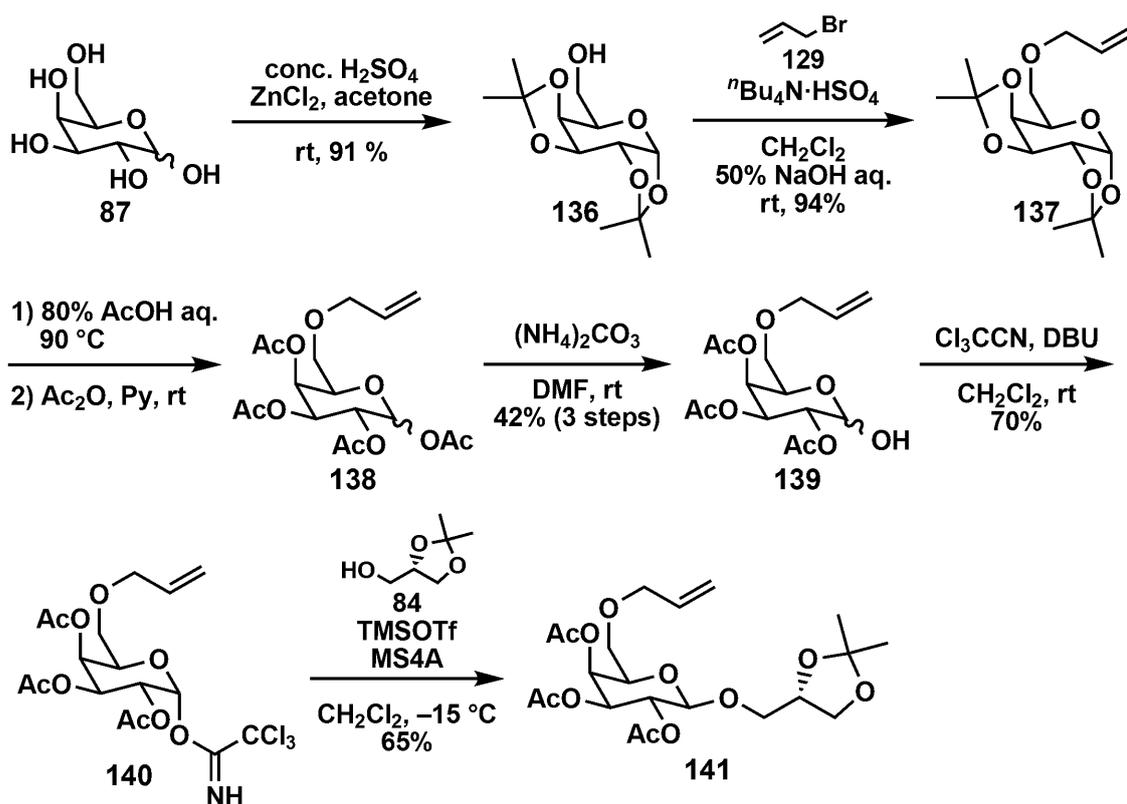
Scheme 36. 炭酸銀を用いた **92** の C6'位選択的保護の検討

これまでの検討より、グリセロール部位を導入した後に C6'位ヒドロキシ基を修飾することは難しいと結論づけ、合成の早い段階で C6'位ヒドロキシ基をエーテル化する経路を検討した。

2.6.2 6''-O-アリルガラクトシルグリセロール誘導体 141 の調製

Scheme 33 の議論の中で述べたように、アリル基は PMB 基と同様に酸化開裂によりアルデヒドやカルボン酸に変換可能であるため、ガラクトースの C6'' ヒドロキシ基がアリル基で保護された化合物の合成法を検索していたところ、Neumann らによる前例を見つけることができた⁴³⁾。著者は、その文献を参考にして、6''-O-アリルガラクトシルグリセロール誘導体 141 の調製を行うこととした (Scheme 37)。

既知の方法⁴⁴⁾に従って、まず D-galactose (87) の C1'', C2'' 位及び C3'', C4'' 位のヒドロキシ基をアセトナイドで保護して 136 を得た。なお、¹H NMR 解析によると、アノマー位については $\alpha:\beta = 20:1$ の比率であった。CH₂Cl₂ と 50% NaOH の 2 相系溶媒に 136 を溶解し、相関移動触媒の存在下、臭化アリル (129) を滴下することで C6'' 位アリル保護体 137 を高収率で得た。2 つのアセトナイドの脱保護と生じたヒドロキシ基のアセチル化により 138 を得た後、Scheme 25 の方法で既知物質 140⁴³⁾ を合成した。トリクロロアセトイミダート 140 とグリセロール保護体 84 とのグリコシル化は円滑に進行し、目的とする 141 を β 選択的に得ることができた。

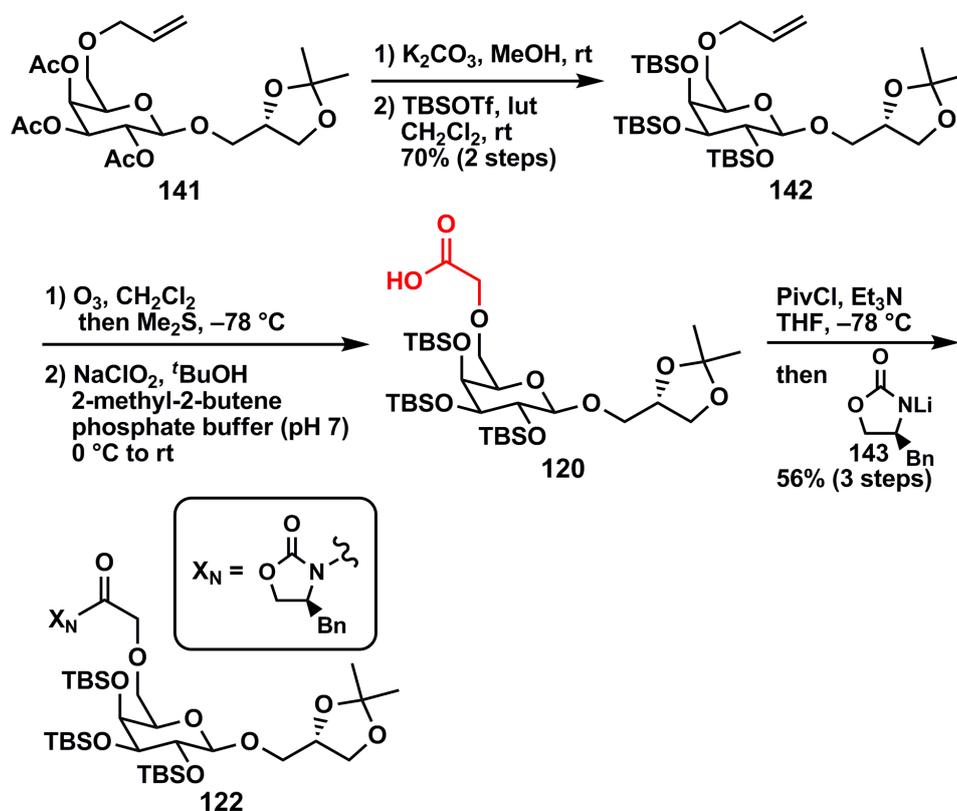


Scheme 37. ガラクトシルグリセロール誘導体 141 の調製

2.6.3 グリコール酸 120 及び Evans アルキル化前駆体 122 の調製

141 の 3 つのアセチル基を脱保護した後、生じたトリオールを TBSOTf / lutidine / CH₂Cl₂ の条件に付すことにより、すべてのヒドロキシ基が TBS 基で保護された 142 (トリ TBS 保護体) に変換した (Scheme 38)。このとき TBS 基が 2 つ導入された化合物 (ジ TBS 保護体) も若干量 (17%) 生成したが、単離後再度 TBS 化を行うことで 142 へ収束させた。同様の反応を TBSCl / AgNO₃ / pyridine / DMF の条件で行うと、トリ TBS 保護体が 54%、ジ TBS 保護体が 10% の収率で得られた。

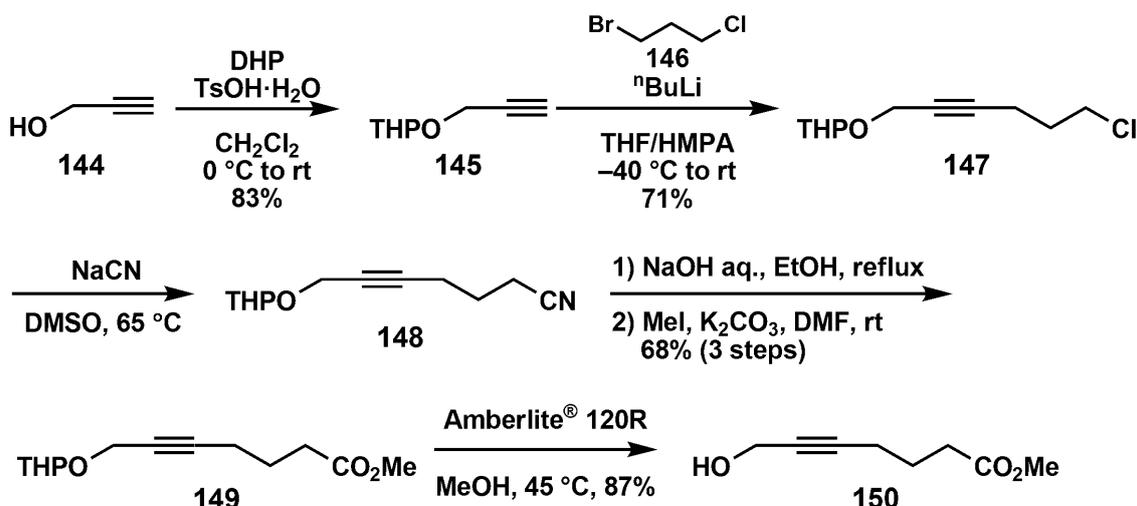
142 に対し酸化的開裂反応を試みた。このとき三塩化ルテニウム (触媒量) と NaIO₄ を用いるカルボン酸への 1 工程での酸化よりも、より穏和な条件と思われるオゾン分解によるアルデヒドへの変換とそのアルデヒドのピニック酸化によるカルボン酸への酸化という 2 段階での変換を検討した。142 をオゾン分解反応に付してアリル基の二重結合を酸化開裂してアルデヒドを得た後、粗生成物を速やかに Pinnick 酸化することでグリコール酸誘導体 120 を調製した。¹H NMR による解析の結果、120 は crude の状態でも次の反応に用いることができるほど純粋であることがわかったため、そのまま PivCl / Et₃N により混合酸無水物に変換後、Evans 不斉アルキル化反応の基質となる 122 に導いた。142 から 122 まで 3 工程 51% の収率であった。



Scheme 38. Evans アルキル化反応の基質 122 の合成

2.6.4 アリル型ヨウ化物 123 の調製

既知の方法⁴⁵⁾を参考にして Evans アルキル化反応のアルキル化剤 **123** の調製を行った (Scheme 39)。市販のプロパルギルアルコール (**144**) のヒドロキシ基を THP 基により保護した後、1-bromo-3-chloropropane (**146**) により増炭して **147** を得た。末端の Cl を CN 基で置換してニトリル **148** とした後、ニトリルのカルボン酸への加水分解とメチルエステル化により **149** とした。**149** の THP 基を酸性イオン交換樹脂により脱保護することでプロパルギルアルコール誘導体 **150** を調製した。



Scheme 39. プロパルギルアルコール誘導体 **150** の調製

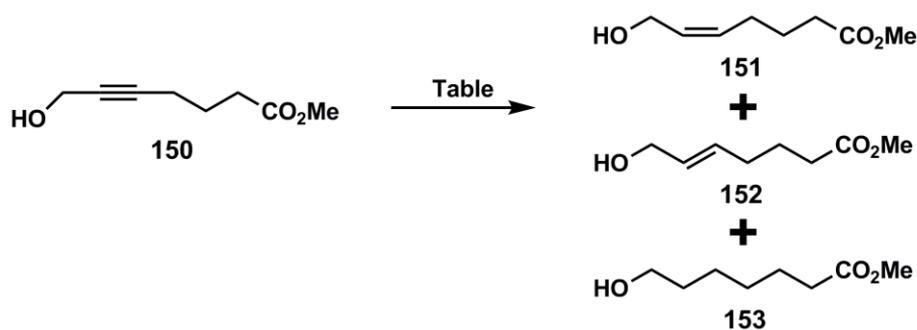
150 の半還元により **151** を得る方法は Luo ら文献などにより既知であったが^{45b,c)}、実際に実験を行ったところ反応スケールにより異なる結果が得られることが分かった (Scheme 40)。まず、少スケール (100 mg 程度)での反応では、リンドラー触媒をキノリンによって被毒し EtOAc / hexane の混合溶媒中で反応を行うと、報文の通り *Z*-オレフィン **151** が優先的 (*Z*: *E*= 20:1) に得られてきた (entry 1)。ところがこの反応をスケールアップして 3 g 以上の **150** を還元しようとした場合には、反応時間の延長とともに幾何選択性の低下 (*Z*: *E*= 5:4) が観察され、*E*-オレフィン **152** が 4 割ほども副生した (entry 2)。なお、同様の現象は Johnson らにより報告されている^{45c)}。キノリンの量や溶媒の極性を調整することで **152** の生成を抑えようとしたものの、溶媒を hexane のみにした場合には反応時間の延長とともにやはり **152** が副生し (entry 3)、逆に EtOAc のみを用い、キノリンを添加しなかった場合は二重結合も還元された **153** のみが生成した (entry 4)。

次に佐治木らによって開発された Pd / PEI 触媒による半還元を検討した⁴⁶⁾。この触媒はパラジウムをポリエチレンイミンポリマーに担持させたものであり、ポリマーの分子内に存在する多数のアミン性窒素によりパラジウムが予め被毒されているため、さらなる被毒

を必要とせずに *Z*-オレフィンを再現性よく得られるとされている。この触媒を **150** に用いたところ、意外にもオレフィンは得られずアルカン **153** が生じるのみであった。溶媒の変更により反応速度に変化が見られたものの、**151** を得る条件を見出すことは出来なかった (entry 5~7)。

さらに条件を検討した結果、反応系内で調製した Ni(BH₄)₂ を用いることで速やかに反応が進行し、**151** を極めて良好な幾何選択性 (*Z*:*E* =>25:1) で収率良く (88%) 得ることに成功した (entry 8)。この触媒による還元は大スケールでの反応にも問題なく適用可能であり、再現性良くアリルアルコール **151** を得ることが可能となった。

151 からアリル型ヨウ化物 **123** を調製する方法は Johnson らによって報告されていた^{45c)} が、Scheme 3 で述べた方法により調製した。**123** は光や SiO₂ への暴露によって異性化する恐れがあったため、使用直前に調製し、粗生成物のまま速やかに次の反応に用いた。得られた **123** の ¹H NMR は既知物質のそれと良い一致を示したが、**123** を明所で 8 時間ほど放置した後に再度 ¹H NMR を測定すると、*Z*:*E* 比は約 1:1 程度まで低下していることが判明した。



entry	condition	result	<i>Z</i> : <i>E</i>
1	H ₂ , Lindlar's cat., quinoline, hexane/EtOAc, rt, 1 h	151	20:1
2	H ₂ , Lindlar's cat., quinoline, hexane/EtOAc, rt, 1 h, gram scale	151 + 152	5:4
3	H ₂ , Lindlar's cat., quinoline, hexane, rt, 8 h	151 + 152	5:1
4	H ₂ , Lindlar's cat., EtOAc, rt, 4h	153	-
5	H ₂ , Pd/PEI, hexane, rt, 3 d	153	-
6	H ₂ , Pd/PEI, hexane/EtOAc, rt, 3h	153	-
7	H ₂ , Pd/PEI, EtOAc/MeOH, rt, 22 h	153	-
8	H ₂ , Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O, ethylenediamine, NaBH ₄ , MeOH, 0 °C to rt, 4 h, gram scale	151	>25:1



Scheme 40. 半還元を経るアリル型ヨウ化物 **123** の調製

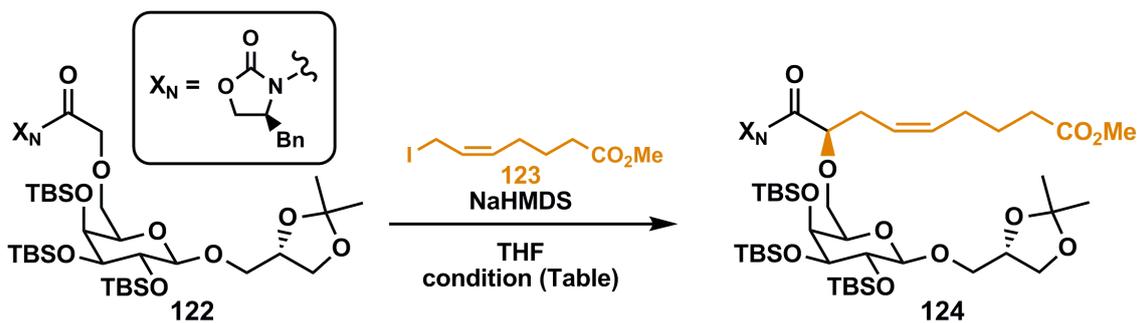
2.6.5 Evans 不斉アルキル化による南東セグメント合成の検討

122 と **123** の Evans 不斉アルキル化の検討結果を Scheme 41 に示した。Entry1~3 に示す通り、氷冷温度または極低温で行うと基質の分解が起こるか反応が進行しない結果となった。

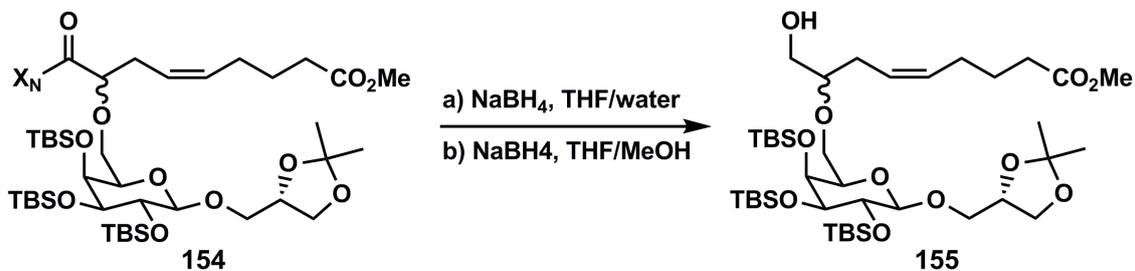
反応を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 4 時間行うと TLC 上に新たなスポットが出現し、カラムクロマトグラフィーによる精製の結果 22%の収率でアルキル化体を得た (entry 4)。 $^1\text{H NMR}$ による解析により、生成物は 2 種類のジアステレオマーの混合物 ($dr = 4:1$) であることが分かったため、両者の中性シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィーにより分離したところ、**122** から 7%の単離収率で **124** と思われる化合物を単離できたが、単離量が微量であったため立体化学の決定には至らなかった。十分量のサンプルが調製でき次第、化学変換により立体化学既知の化合物に誘導することにより、**124** の立体化学を決定したいと考えている。

さらに反応条件を検討するうち、反応混合物を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 3 時間、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間反応させると収率は 31%まで向上したが (entry 5)、意外なことに、この条件における反応の立体選択性は entry 4 に比較して低下する結果となった。

次に、立体異性体の混合物のまま **154** の不斉補助基の除去を行った。 NaBH_4 を用いる穏やかな還元条件で反応は進行しアルコール **155** を得た ($^1\text{H NMR}$, LRMS で確認)。このとき、溶媒として a) THF / water を用いる条件よりも b) THF / MeOH を用いる条件において反応が円滑に進行した。**155** は 1 級ヒドロキシ基の官能基変換により南東セグメント **118** (Scheme 33) に導けるものと思われる。



entry	condition	yield	major:minor
1	0 °C 4 h	decomp	-
2	-78 °C to -60 °C 5 h, -40 °C 13 h	decomp	-
3	-90 °C to rt over 7 h	trace	-
4	-20 °C 4 h	22%	4:1
5	-78 °C 3h, -40 °C 2 h	31%	3:2

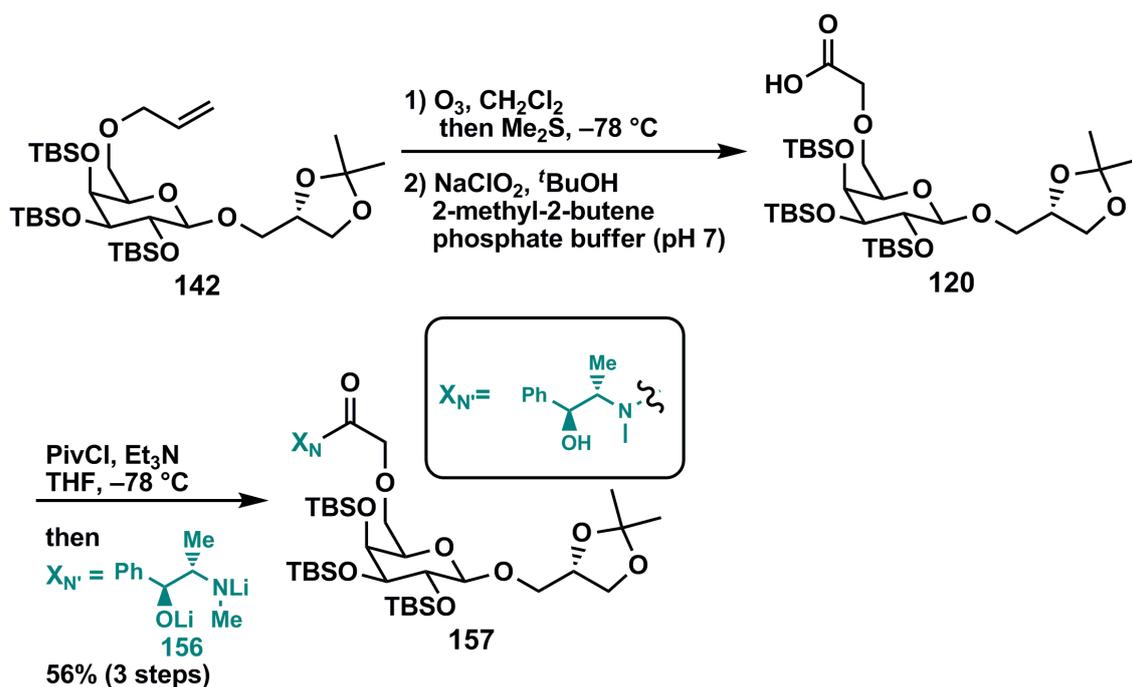


Scheme 41. Evans 不斉アルキル化を経由する南東セグメント前駆体 **155** の合成

2.6.6 Myers 不斉アルキル化による南東セグメント合成の検討

前述した Evans アルキル化による増炭及び C8'位不斉点導入については立体選択性及び収率に問題があった。そこで、Evans アルキル化ほど多用されていないが、同じ目的を達することができる Myers 不斉アルキル化⁴⁷⁾について検討することとした。

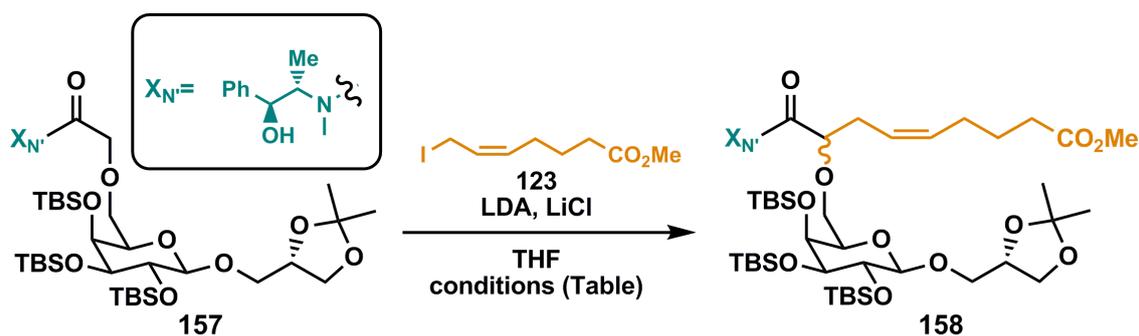
Scheme 38 に従って調製したグリコール酸誘導体 **120** を PivCl / Et₃N により混合酸無水物へと変換し (Scheme 42), プソイドエフェドリン (pseudoephedrine) から調製される **156** と反応させることで Myers アルキル化反応の基質 **157** を調製した。



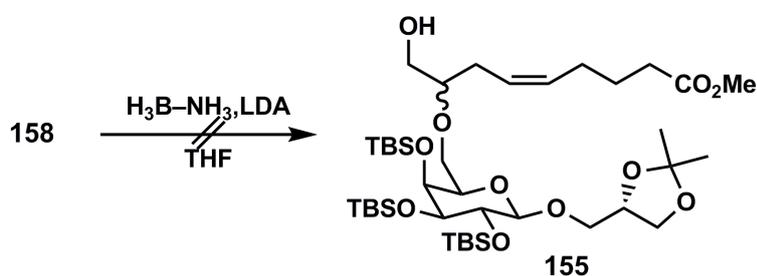
Scheme 42. Myers アルキル化反応の基質 **157** の調製

157 の Myers 不斉アルキル化については十分な検討を行っていないが、これまでのところ、良好な結果は得られていない(Scheme 43)。Entry 1 に示す一般的な条件においては反応が全く進行せず、原料を回収するのみであった。なお、Evans アルキル化の場合に比べて、原料回収率は比較的高かった。一方、氷-食塩浴下で **157** から発生させたエノラートに対して **123** の THF 溶液を滴下し、加温して長時間反応させたところ、30%の収率でアルキル化体の生成が認められた(生成物の LRMS 分析により **158** と分子量が一致した)。 ^1H NMR による解析ではジアステレオマー比を算出するのが困難であったため、立体選択性は不明である。

得られた **158** に対し、不斉補助基であるプソイドエフェドリンの除去を検討した。しかしながら、本補助基の除去のために一般的に用いられる $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{NH}_3/\text{LDA}/\text{THF}$ 条件に付したところ、望む **155** は得られず基質が分解するのみであった。



entry	conditions	yield
1	0 °C to rt, 21 h	n.r.
2	-10 °C to rt 3 h, 40 °C 16 h	30%



Scheme 43. Myers 不斉アルキル化及び不斉補助基除去の検討

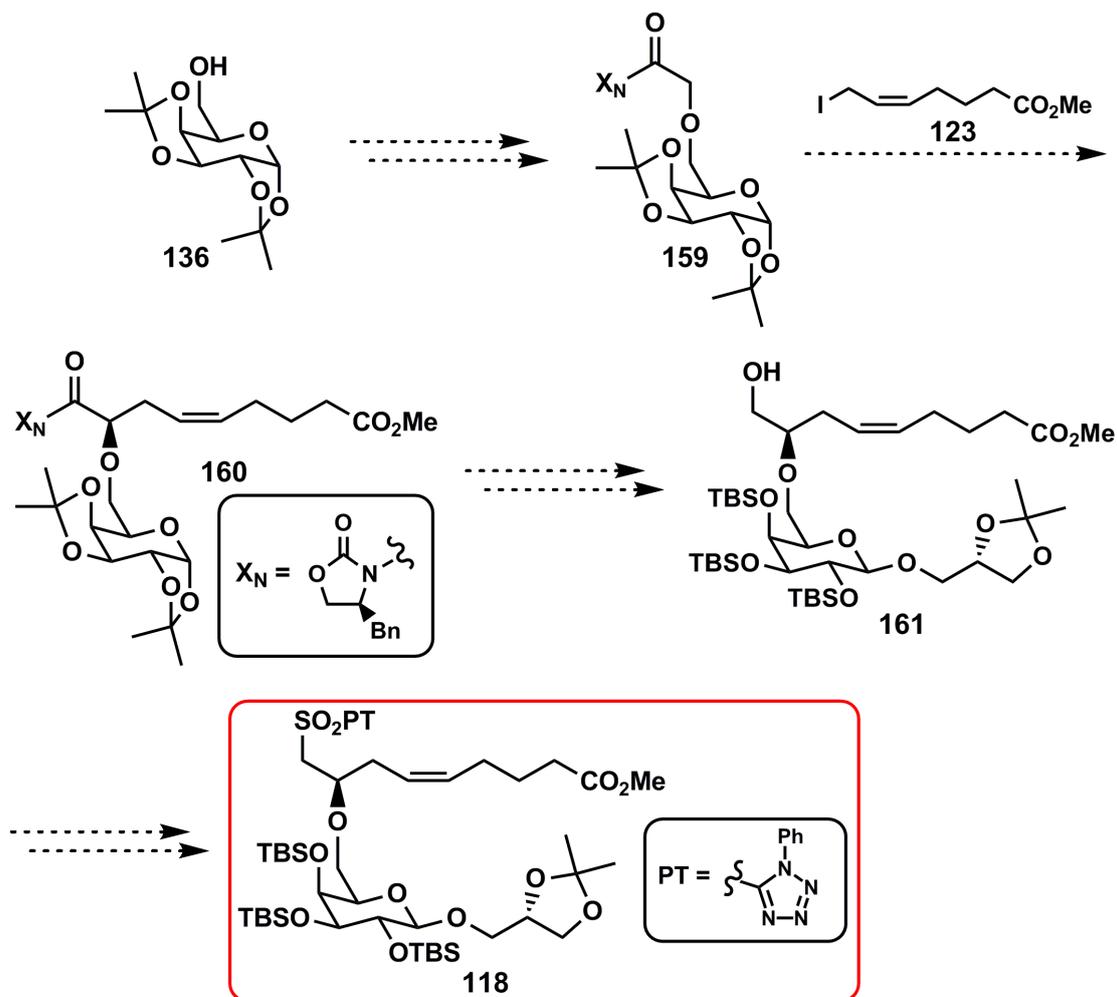
2つの不斉アルキル化を比較すると、著者の基質に対しては Evans の方法がより適していると思われたが、Evans における立体選択性及び収率の改善は避けて通れない問題であった。

本来、Evans 不斉アルキル化は立体選択的アルキル化を行うための極めて信頼性の高い手法であるため、立体選択性を低下させている要因は用いた基質にあると推測された。著者はこの要因が飯能店の近傍における立体障害ではないかと考えた。特に、C4'位のアキシャル酸素の保護基である TBS 基は不斉アルキル化の反応点 C8'に近接している可能性があり、 ζ リチウムエノラートの形成やそのアルキル化の際の面選択性に悪影響を及ぼしているかもしれないと思われた。

以上の推論に基づき、C8'位の周辺がよりコンパクトな基質に対して Evans 不斉アルキル化を行うべく、新たな合成計画を立てることとした。

2.6.7 南東セグメント合成のための新規合成計画

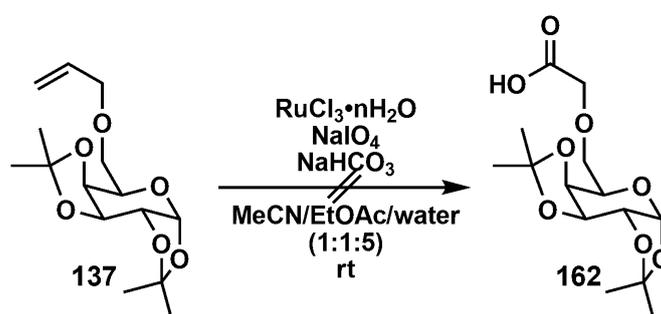
前節の推論に基づき、著者は Scheme 44 に示す合成計画を立案した。即ち、C1'', C2''位及び C3'', C4''位のアセトナイド保護体 **136** に対して C6''位ヒドロキシ基のアリル化を行った後、アセトナイドを保ったまま Evans アルキル化反応の基質前駆体 **159** まで導く。**159** は C4''位のヒドロキシ基が C3''位のヒドロキシ基との間のアセトナイドとして保護されている。一般に、環状構造は類似した置換様式の鎖状構造に比べてコンパクトにまとまっており、周辺の反応点に及ぼす立体障害が小さいため、立体障害に敏感な反応の効率を向上させる傾向にある。そのため、Scheme 41 における Evans アルキル化の効率の悪さの原因が基質である **122** の反応点の周りの立体障害にあるとすると、**122** の代わりに **159** を用いれば、収率、選択性ともに向上することが期待できよう。アルキル化生成物 **160** は、不斉補助基の除去及びグリセロール部位の連結等により、**161** (= **155** の光学活性体) を経て南東セグメント **118** に導けると考えた。



Scheme 44. 南東セグメント **118** の新規合成計画

2.6.8 酸化的開裂によるグリコール酸誘導体 **162** の調製の検討

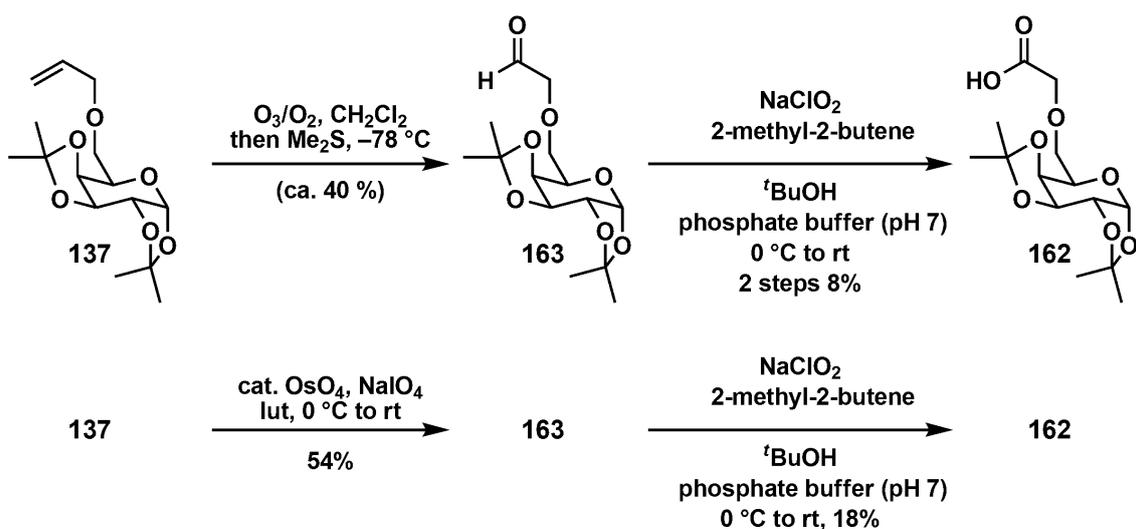
Scheme 38 の議論の中で言及したように、**136** から 1 工程で得られる **137** (Scheme 37 参照) の C6'' 位のアリル基は RuCl₃ (触媒量) と NaIO₄ による環化開裂により直接カルボン酸に変換できる可能性があるため、Sharpless らの条件⁴⁹⁾を参考に、**137** を RuCl₃·nH₂O / NaIO₄ / NaHCO₃ で処理したが、目的とするカルボン酸 **162** は得られなかった (Scheme 45)。反応後の混合物について ¹H NMR による解析を行ったところ、C1'', C2'' 位のアセトナイドの消失が示唆されるとともに、オレフィン領域のプロトンが観測されたが、化合物の同定には至らなかった。



Scheme 45. C6'' 位 *O*-アリル基のカルボン酸への直接的酸化的開裂の検討

この結果を受け、Scheme 38 と同様に、2 工程での段階的な酸化的開裂を行うこととした (Scheme 46)。しかし、**137** に対して Scheme 38 と同じ条件でオゾン分解を行ったところ、基質の量 (約 4 g) の割には長時間 (2 時間) の反応が必要であった。得られたアルデヒド **163** を含む粗生成物の Pinnick 酸化を行うと、TLC 上に多数のスポットが確認された。その結果、カラムクロマトグラフィーにより単離精製できた **162** は極微量であり (**137** から 2 工程 8%)、反応経路を先に進めるために十分な量の **162** を確保することは難しいと判断した。

そこで lutidine 存在下で Lemieux-Johnson 酸化を行う Yu らの条件⁵⁰⁾を用いて **137** の酸化開裂を行ったところ、54%の収率でアルデヒド **163** が得られたものの、次の Pinnick 酸化による **162** への変換収率はやはり満足のいくものでは無かった。本反応の変換 (**137**→**162**) と Scheme 38 における変換 (**142**→**120**) の違いはグリセロール部位の有無とガラクトース部位の保護基の種類である。これまでの検討では、C3'', C4'' 部位のアセトナイド保護基が C6'' 位の *O*-置換基の反応性に悪影響を及ぼしているのか、反応条件に対するアセトナイド保護基自身の安定性に問題があるのか、結論を出せていない。

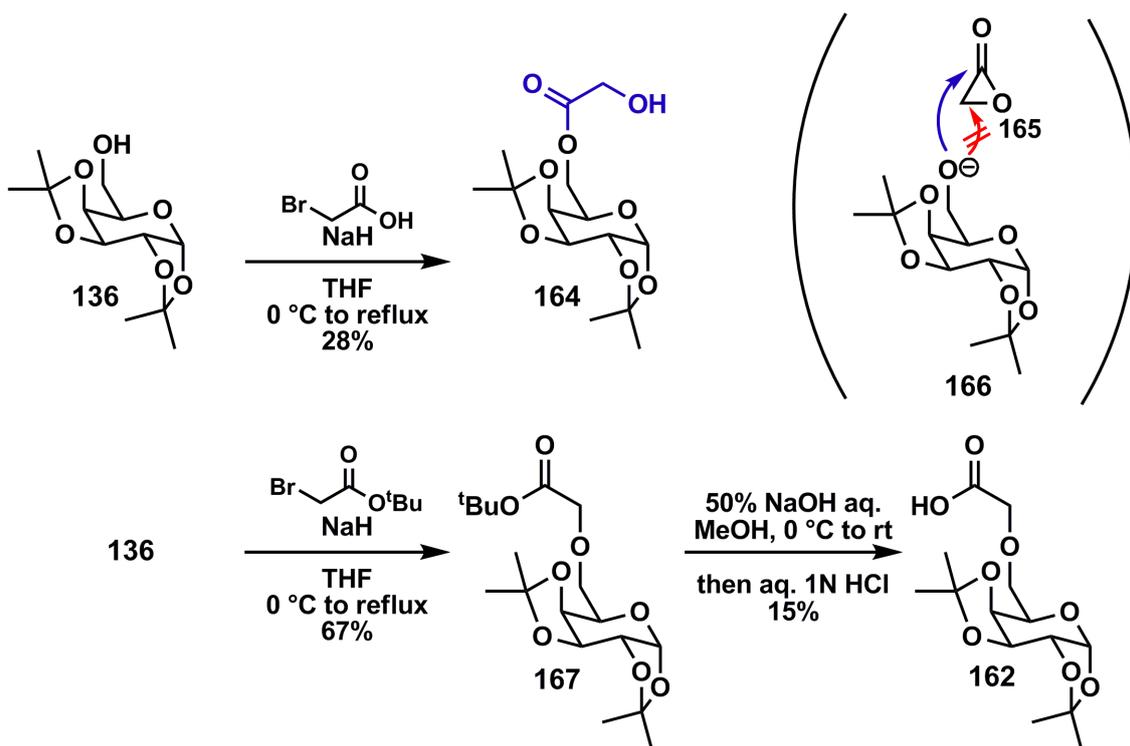


Scheme 46. C6”位 *O*-アシル基のカルボン酸への段階的酸化的開裂の検討

2.6.9 酸化開裂を経由しないグリコール酸誘導体 162 の調製の検討

次に、アルコール **136** に対してグリコール酸ユニットを直接導入することで **162** に導く反応を検討した (Scheme 47)。Scheme 3 における **14**→**10** の変換を参考にして、**136** に対してブromo酢酸を反応させることで **162** が得られると考えたが、予想に反して *O*-アシル化生成物 **164** が低収率で得られるだけであった。この反応においては **136** に対する求電子剤であるブromo酢酸は塩基の作用で環化した **165** になっていると考えられる。**165** が **136** から生成したアルコキシド **166** に攻撃を受ける箇所は 2 点あり、本反応においては望む攻撃 (赤の矢印) ではなく、カルボニル炭素への攻撃 (青の矢印) が優先的に起こったことを示している。

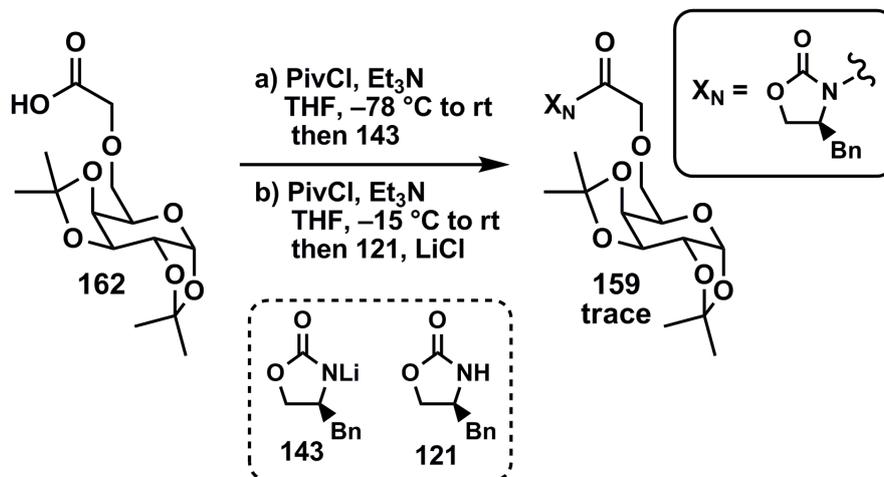
次に、立体障害によりカルボニル炭素への攻撃を受けにくい求電子剤である *tert*-butyl bromoacetate を用いて同様の反応を行った。先の実験と同じ条件で反応を行ったところ、目的とするエステル **167** がまずまずの収率 (67%) で得られることが分かった。既知の報文⁵¹⁾を参考に **167** を強アルカリ条件で加水分解したところ、低収率 (15%) ながら目的とするグリコール酸 **162** を調製することに成功した。今後、より温和な *t*-Bu 基の除去法を試してみたいと考えている。



Scheme 47. 直接的なグリコール酸ユニットの導入による **162** の調製の検討

2.6.10 162 から Evans アルキル化の基質 159 への変換の検討

Scheme 47 で調製した **162** を用いて Evans 不斉補助基との縮合を検討した (Scheme 48)。これまでと同様に **162** と PivCl から混合酸無水物を系内調製し、不斉補助基の *M*-リチオ化体 **143** を加えたところ、複雑な混合物が生じる結果となった (反応条件 a)。そこで無水 LiCl の存在下、不斉補助基 **121** と混合酸無水物を長時間反応させる条件を試したが、反応の TLC 上の挙動や反応生成物の比などは **143** を用いた場合とほぼ同様な結果を示した。カラムクロマトグラフィーによる精製で目的物 **159** と思われる化合物を単離できたものの、その量は極めて少なく、Evans アルキル化の検討はできなかった。

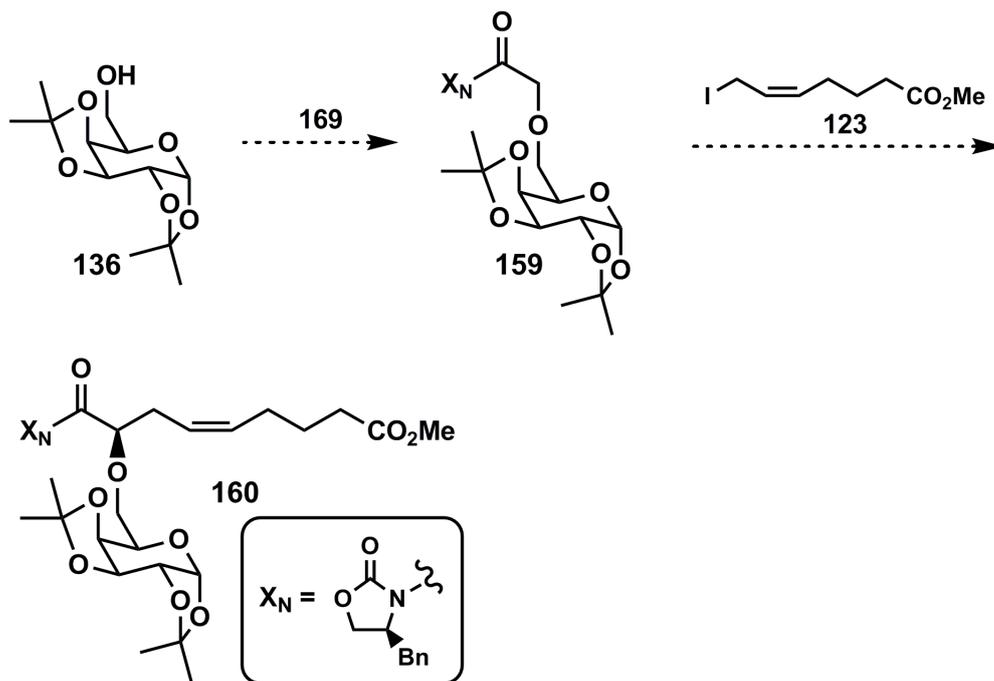
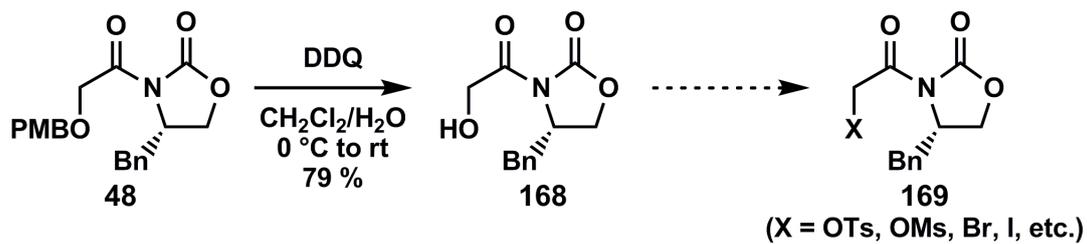


Scheme 48. Evans アルキル化の基質 **159** の調製の検討

2.6.11 不斉補助基を有するグリコール酸ユニットの直接的導入の検討

Scheme 47 において、**136**→**167** の反応が進行したことから、**136** から調製されるアルコキシドはカルボニル α 炭素に対する求核攻撃能を持っていることが分かる。そこで、求電子剤となるグリコール酸ユニットに予め Evans 不斉補助基を導入しておき、**136** と連結することで Evans アルキル化の基質 **159** を一挙に調製しようと考えた。

現在、**48** に対し、PMB 基の除去を行うことで **168** を得ている (Scheme 49)。今後は **168** の 1 級ヒドロキシ基を脱離基に変換することで **169** とし、**169** と **136** との連結反応を検討する予定である。十分量の **159** が確保できたら、その Evans 不斉アルキル化反応にチャレンジしたいと考えている。



Scheme 49. 168 の調製と今後の予定

総括

本博士論文では強力な有糸分裂阻害作用を有する **nigricanoside A & B (1, 2)** の合成化学的アプローチによる立体化学決定を最終目標として研究を行った (Figure 6)。

第 1 章では **nigricanoside** 類の α 鎖, β 鎖に類似した構造を持つトリヒドロキシ不飽和脂肪酸型天然物として **malyngic acid (5)** 及び **fulgidic acid (6)** を選択し, C12 位の還元法を変えることで, 両者を共通の中間体 **7** から作り分けることに成功した。本合成法の確立により, **nigricanoside** 類を構成する脂肪酸鎖 (α 鎖, β 鎖) を含めて, 類似構造を有するオキシピリン類の全立体異性体の自在で効率的な合成が可能になるものと考えられる。

第 2 章では第 1 章で確立したトリヒドロキシ不飽和脂肪酸の合成法を用いて **nigricanoside** 類の α 鎖保護体 **79** の合成を完了した。また, GG 部位と β 鎖モデルとの連結反応の検討を通して **nigricanoside** 類の全骨格を北西セグメントと南東セグメントとのカップリングにより構築する合成計画を立案し, そのうち, 南東セグメントの全骨格を有する **124** の合成を達成した。

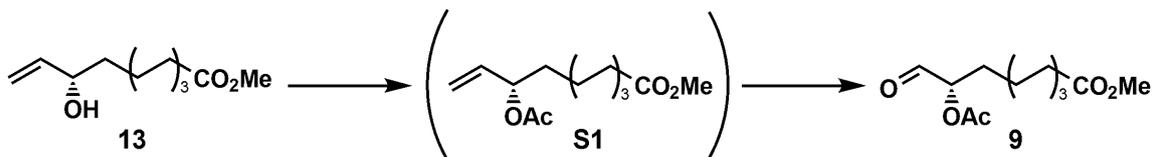
今後は, 南西セグメントのより効率的な合成法の確立を目指して, **Evans** 不斉アルキル化反応の立体選択性及び収率の向上を含めて, 合成経路の最適化を図るとともに北西セグメントとの連結法の探索を行って, **nigricanoside** 類の全合成と立体化学決定に繋げたい。

実験の部

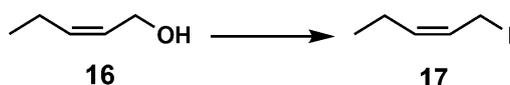
General procedures. IR spectra were recorded by a Jasco FT/IR-4100 spectrometer using an ATR (ZnSe) attachment. NMR spectra were recorded with TMS as an internal standard in CDCl₃ by a Varian MR-400 spectrometer (400 MHz for ¹H and 100 MHz for ¹³C) unless otherwise stated. Optical rotation values were measured with a Jasco DIP-371 polarimeter, and the mass spectra were obtained with Jeol JMS-700 spectrometer operated in the EI or FAB mode. Melting points were determined with a Yanaco MP-J3 apparatus and are uncorrected. Column chromatography was conducted with Merck silica gel 60 (7–230 mesh) or Kanto Kagaku silica gel 60N (spherical neutral, particle size 100–210 μm).

Solvents for reactions were distilled prior to use: MeOH from Mg and I₂; THF and Et₂O from Na and benzophenone; CH₂Cl₂, DMF and CH₃CN from CaH₂. Pyridine was predried with activated MS4Å and direct use for reaction without distillation. All air- or moisture-sensitive reactions were conducted under a nitrogen or argon atmosphere.

第1章 Malyngic acid 及びfulgidic acidの立体選択的合成

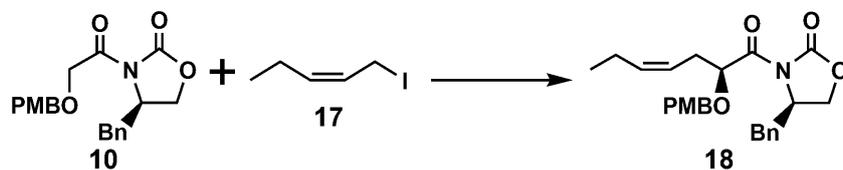


Methyl (S)-9-acetoxy-10-oxodecanoate (9). To a stirred solution of **13** (112 mg, 0.523 mmol) in pyridine (0.26 ml) was added Ac₂O (0.15 ml, 1.59 mmol) at room temperature. After 6.5 h, the mixture was quenched with satd aq NaHCO₃, stirred for 35 min, and then extracted with ether. The extract was successively washed with cold 1 M HCl (× 2), satd aq NaHCO₃, water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give corresponding acetic ester **S1** (124 mg, 93%). $[\alpha]_D^{25} -7.25$ (c 1.02, CHCl₃); IR: ν_{\max} 1736 (vs), 1650 (w), 1235(s); ¹H NMR: δ 1.25–1.34 (8H, m), 1.56–1.66 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.30 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.67 (3H, s), 5.13–5.25 (3H, m), 5.77 (1H, ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.3$ Hz); ¹³C NMR: δ 21.2, 24.8, 24.9, 28.97, 29.04, 29.1, 34.0, 34.1, 51.4, 74.8, 116.5, 136.6, 170.3, 174.2; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₄H₂₅O₄, 257.1753; found, 257.1758 ([M+H]⁺). Ozone was bubbled into a stirred solution of acetic ester (124 mg, 0.484 mmol) in CH₂Cl₂ (6 ml) at –78 °C until the disappearance of starting material was observed by TLC monitoring. Me₂S (excess) was then added, and the mixture was gradually warmed to room temperature. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **9** (107 mg, 80%). $[\alpha]_D^{25} -23.5$ (c 1.15, CHCl₃); IR: ν_{\max} 2725 (w), 1734 (s), 1230 (m); ¹H NMR: δ 1.28–1.36 (6H, m), 1.36–1.45 (2H, m), 1.57–1.66 (2H, m), 1.67–1.87 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.30 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.98 (1H, br dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz), 9.51 (1H, d, $J = 0.8$ Hz); ¹³C NMR: δ 20.6, 24.8, 28.5 (2C), 28.9 (2C), 29.0, 34.0, 51.4, 78.2, 170.6, 174.2, 198.3; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₃H₂₃O₅, 259.1545; found, 259.1550 ([M+H]⁺)

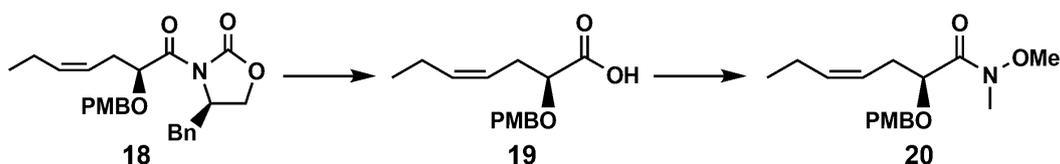


(Z)-1-Iodo-2-pentene (17). To a stirred solution of (Z)-2-penten-1-ol (**16**) (0.500 ml, 4.95 mmol) and NaI (1.50 g, 10.0 mmol) in CH₃CN (15 ml) was added BF₃·OEt₂ (1.30 ml, 10.3 mmol) at 0 °C under N₂. The mixture was stirred at room temperature for 1.25 h and quenched with satd aq NaHCO₃ and Na₂S₂O₃. The mixture was extracted with pentane and the extract was successively washed with water (× 2) and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo to give **17** (694 mg, 71%). IR: ν_{\max} 3016 (m), 1640 (w), 1146 (s), 742 (m); ¹H NMR: δ 1.03 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.07–2.16 (2H, m), 3.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.48 (1H, dt, $J = 10.6, 7.4$ Hz), 5.68–5.77 (1H, m); ¹³C NMR: δ 0.5, 13.0, 20.1, 126.0, 136.4; HRMS (EI): m/z calcd for C₅H₉I, 195.9749; found, 195.9751 (M⁺). This compound was chemically and isomerically pure enough to enable its direct use in the next step without

chromatographic purification.

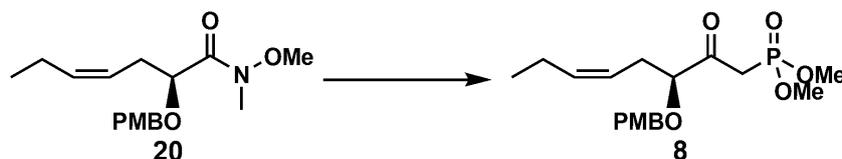


(*R*)-4-Benzyl-3-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-4-heptenoyl]-2-oxazolidinone (**18**). To a stirred solution of NaHMDS (1.0 M in THF, 1.65 ml, 1.65 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise a solution of **10** (420 mg, 1.18 mmol) in THF (5 ml) at -78°C under N_2 . After 1 h, a solution of **17** (688 mg, 3.51 mmol) in THF (5 ml) was added, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 3 h. The mixture was quenched with satd aq NH_4Cl and extracted with hexane/EtOAc (1:1). The extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (hexane/EtOAc) to give **18** (447 mg, 89%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -80.5$ (*c* 1.10, CHCl_3); IR: ν_{max} 1775 (vs), 1705 (s), 1612 (w), 1513 (m), 1245 (s); ^1H NMR: δ 0.95 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.03–2.11 (2H, m), 2.50–2.64 (2H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 13.3, 9.7$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.12–4.17 (2H, m), 4.48 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.56–4.62 (1H, m), 5.12 (1H, dd, $J = 7.1, 5.0$ Hz), 5.43–5.56 (2H, m), 6.84–6.88 (2H, m), 7.18–7.21 (2H, m), 7.27–7.35 (5H, m); ^{13}C NMR: δ 14.1, 20.7, 30.8, 37.9, 55.0, 55.3, 66.7, 72.4, 76.5, 113.6 (2C), 122.8, 127.4, 128.9 (2C), 129.4 (2C), 129.7, 130.0 (2C), 134.8, 135.0, 153.0, 159.3, 172.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$, 446.1944; found, 446.1944 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

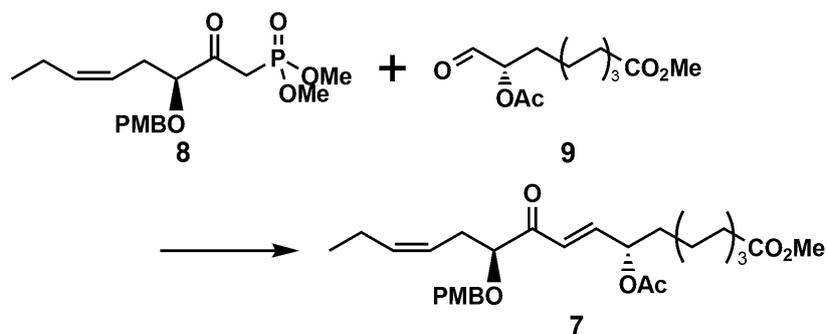


(*2S,4Z*)-*N*-Methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-*N*-methyl-4-heptenamamide (**20**). To a stirred solution of **18** (1.02 g, 2.41 mmol) in THF/ H_2O (3:1, 48 ml) were added dropwise 30% aq H_2O_2 (930 mg, 8.20 mmol) and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 4.77 mmol) at 0°C . After 1.5 h, the mixture was quenched with 1.5 M aq Na_2SO_3 and gradually warmed to room temperature over 1.5 h. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was diluted with EtOAc and extracted with satd aq NaHCO_3 . The aqueous solution was acidified with 2 M aq HCl to pH ca. 2, and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo to give **19** (548 mg). To a stirred solution of crude **19** (539 mg, 2.04 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) were added $\text{MeNH}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$ (300 mg, 3.08 mmol), DMAP (429 mg, 3.51 mmol) and DCC (724 mg, 3.51 mmol) at 0°C under N_2 . The mixture was gradually warmed to room temperature over 3 h and filtered through a pad of Celite. The filtrate was successively washed with satd aq NH_4Cl , satd aq NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4),

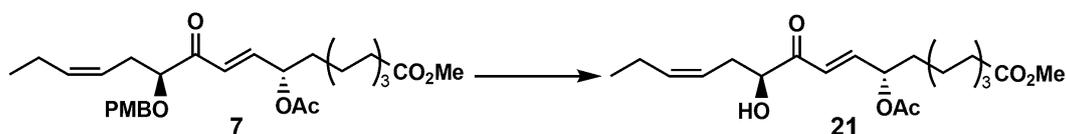
and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **20** (570 mg, 78% from **18**). [α]_D²⁷ -7.25 (*c* 1.02, CHCl₃); IR: ν_{\max} 1670 (s), 1612 (m), 1513 (s), 1246 (s); ¹H NMR: δ 0.93 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.99–2.08 (2H, m), 2.43–2.55 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (1H, br t, *J* = 5.7 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 5.37–5.53 (2H, m), 6.84–6.88 (2H, m), 7.26–7.30 (2H, m); ¹³C NMR: δ 14.1, 20.5, 30.1, 32.3, 55.2, 61.3, 71.0, 75.0, 113.6 (2C), 123.6, 129.5 (2C), 129.9, 134.2, 159.2, 172.9; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C₁₇H₂₆NO₄, 308.1862; found, 308.1865 ([M+H]⁺).



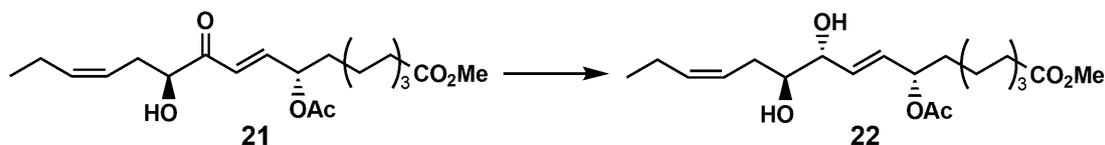
Dimethyl [(S)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-oxo-5-octenyl]phosphonate (8). To a stirred solution of MeP(O)(OMe)₂ (0.903 ml, 8.33 mmol) in THF (50 ml) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.59 M in hexane, 5.00 ml, 7.59 mmol) at -78 °C under N₂. After 1h, a solution of **20** (513 mg, 1.67 mmol) in THF (10 ml) was added, and the resulting mixture was stirred for 5 h. The mixture was quenched with satd aq NH₄Cl and extracted with EtOAc. The extract was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **8** (580 mg, 94%). [α]_D²⁵ -17.3 (*c* 1.13, CHCl₃); IR: ν_{\max} 1718 (w), 1612 (w), 1514 (m), 1247 (s), 1025 (vs); ¹H NMR: δ 0.95 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.99–2.08 (2H, m), 2.40–2.53 (2H, m), 3.16 (1H, dd, *J* = 21.9, 14.6 Hz), 3.32 (1H, dd, *J* = 21.7, 14.6 Hz), 3.76 (3H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.79 (3H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.46 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.29–5.37 (1H, m), 5.47–5.54 (1H, m), 6.86–6.90 (2H, m), 7.26–7.30 (2H, m); ¹³C NMR: δ 14.0, 20.6, 29.3, 36.2 (d, *J* = 133.1 Hz), 52.9 (d, *J* = 5.3 Hz), 53.0 (d, *J* = 5.3 Hz), 55.2, 72.2, 84.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 113.8 (2C), 122.6, 129.4, 129.6 (2C), 134.9, 159.4, 203.9 (d, *J* = 6.9 Hz); HRMS (FAB): *m/z* calcd for C₁₈H₂₈O₆P, 371.1623; found, 371.1625 ([M+H]⁺).



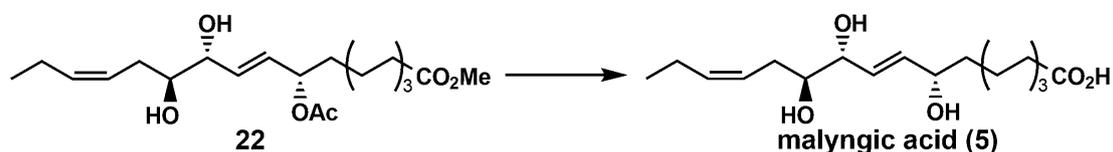
Methyl (9S,13S)-9-acetoxy-13-(4-methoxybenzyloxy)-12-oxo-10,15-octadecadienoate (7). A mixture of **8** (821 mg, 2.22 mmol) and LiBr·H₂O (465 mg, 4.43 mmol) in THF (27 ml) was stirred at room temperature for 30 min under N₂. To the mixture were added dropwise Et₃N (0.37 ml, 2.65 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. A solution of **9** (601 mg, 2.33 mmol) in THF (22 ml) was then added, and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was quenched with satd aq NH₄Cl, concentrated in vacuo, diluted with water, and then extracted with ether. The extract was successively washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **7** (1.07 g, 96%) as a single geometrical isomer. $[\alpha]_D^{25} -33.2$ (*c* 1.16, CHCl₃); IR: ν_{\max} 1737 (s), 1698 (m), 1514 (m), 1232 (s); ¹H NMR: δ 0.92 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.26–1.36 (8H, m), 1.56–1.69 (4H, m), 1.93–2.05 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.30 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.44 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.66 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.28–5.36 (1H, m), 5.38–5.44 (1H, m), 5.44–5.52 (1H, m), 6.61 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.5 Hz), 6.84–6.91 (3H, m), 7.22–7.27 (2H, m); ¹³C NMR: δ 14.0, 20.6, 21.0, 24.8, 24.9, 28.96, 29.01, 29.1, 30.2, 33.8, 34.0, 51.4, 55.2, 72.0, 72.8, 83.8, 113.8 (2C), 122.6, 124.0, 129.4, 129.7 (2C), 134.7, 144.9, 159.4, 170.0, 174.2, 200.7; HRMS (ED): *m/z* calcd for C₂₉H₄₂O₇Na, 525.2829; found, 525.2830 ([M+Na]⁺).



Methyl (9S,10E,13S,15Z)-9-acetoxy-13-hydroxy-12-oxo-10,15-octadecadienoate (21). A stirred mixture of **7** (206 mg, 0.410 mmol) and water (0.4 ml) in CH₂Cl₂ (4.1 ml) was added DDQ (280 mg, 1.23 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The extract was successively washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **21** (151 mg, 96%). $[\alpha]_D^{25} +4.5$ (*c* 1.02, CHCl₃); IR: ν_{\max} 3481 (w), 1737 (s), 1697 (m), 1635 (m), 1231 (s); ¹H NMR: δ 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.26–1.37 (8H, m), 1.57–1.70 (4H, m), 1.98–2.07 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.30 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.37–2.45 (1H, m), 2.54–2.62 (1H, m), 3.48 (1H, br s, OH), 3.67 (3H, s), 4.43 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.28–5.36 (1H, m), 5.39–5.45 (1H, m), 5.50–5.58 (1H, m), 6.36 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.4 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.3 Hz); ¹³C NMR: δ 14.1, 20.7, 20.9, 24.77, 24.84, 28.9, 28.95, 29.01, 31.8, 33.7, 33.9, 51.4, 72.5, 75.3, 122.0, 123.9, 135.4, 145.7, 170.0, 174.2, 199.9; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C₂₁H₃₅O₆, 383.2433; found, 383.2435 ([M+H]⁺).

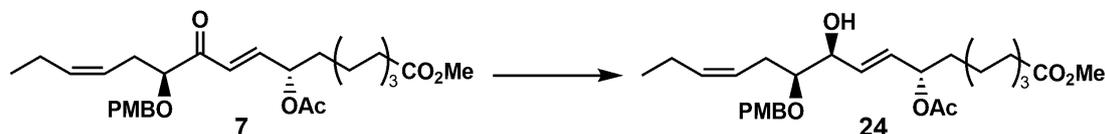


Methyl (9S,10E,12R,13S,15Z)-9-acetoxy-12,13-dihydroxy-10,15-octadecadienoate (22). To a stirred solution of ZnCl_2 (71.2 mg, 0.522 mmol) in THF (1 ml) was added NaBH_4 (40.0 mg, 1.06 mmol) at 0 °C under Ar. The mixture was stirred overnight at room temperature, and then re-cooled to 0 °C. To the mixture was added dropwise a solution of **21** (50.0 mg, 0.131 mmol) in THF (5 ml). After 30 min, the mixture was quenched with satd aq NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (hexane/EtOAc) to give **22** (44.1 mg, 88%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -20.1$ (c 1.17, CHCl_3); IR: ν_{max} 3468 (m), 1736 (s), 1237 (s), 1020 (m); ^1H NMR: δ 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.24–1.34 (8H, m), 1.52–1.69 (4H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.11–2.19 (1H, m), 2.21–2.29 (1H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.48 (1H, br s, OH), 3.67 (3H, s), 3.66–3.72 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz), 5.22 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 5.33–5.41 (1H, m), 5.52–5.59 (1H, m), 5.70 (1H, dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz); ^{13}C NMR: δ 14.2, 20.7, 21.3, 24.8, 25.0, 28.9, 29.00, 29.04, 29.8, 34.0, 34.3, 51.4, 73.8, 74.3 (2C), 124.1, 130.5, 131.5, 135.1, 170.5, 174.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_6$, 385.2590; found, 385.2595 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



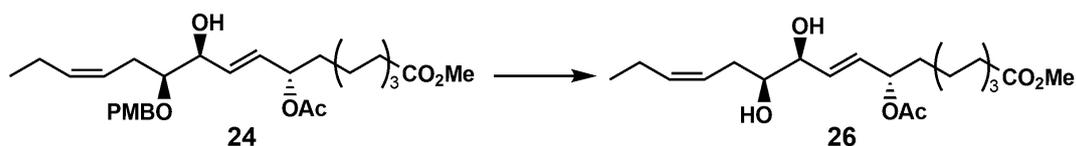
(9S,10E,12R,13S,15Z)-9,12,13-Trihydroxy-10,15-octadecadienoate (5). A mixture of **22** (36.0 mg, 0.0936 mmol), water (0.05 ml) and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (43.6 mg, 1.04 mmol) in THF (0.15 ml) was stirred for 3 h at room temperature and for an additional 1 h at 40 °C. The mixture was concentrated in vacuo, dilute with water and then extracted with ether. The aq solution was acidified with 0.9 M citric acid to pH 3 and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to give **5** (15.2 mg, 49%) as a white solid. Mp: 48.7–49.8 °C (lit.¹ mp 48.5–51 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +7.4$ (c 0.730, MeOH) [lit.² $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} +7.5$ (c 1.2, MeOH), lit.^{5a} $[\alpha]_{\text{D}} +7.7$ (MeOH)]; IR: ν_{max} 3316 (m), 1696 (s), 1434 (m), 1073 (s); ^1H NMR (CD_3CN): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.24–1.34 (8H, m), 1.39–1.48 (2H, m), 1.50–1.59 (2H, m), 2.03 (2H, quint, $J = 7.3$ Hz), 2.03–2.12 (1H, m), 2.14–2.22 (1H, m), 2.25 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.50 (1H, dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz), 3.91–3.95 (1H, m), 3.98–4.03 (1H, m), 5.39 (1H, dtt, $J = 10.8, 6.8, 1.4$ Hz), 5.46 (1H, dtt, $J = 10.8, 6.8, 1.4$ Hz), 5.59–5.68 (2H, m); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 14.6, 21.7, 26.1, 26.5, 30.2, 30.4, 30.5, 31.7, 35.0, 38.3, 73.3, 75.96,

76.02, 126.35, 130.6, 134.4, 136.8, 177.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{18}H_{32}O_5Na$, 351.2148; found, 351.2151 ($[M+Na]^+$).



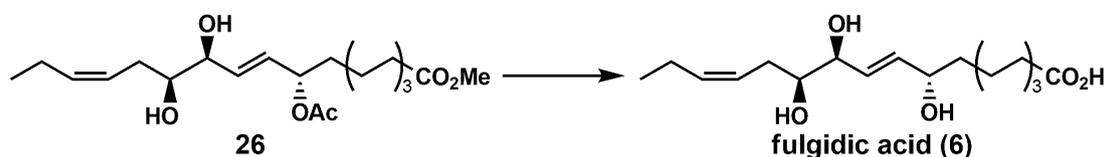
(9*S*,10*E*,12*S*,13*S*,15*Z*)-9-Acetoxy-12-hydroxy-13-(4-methoxybenzyloxy)-10,15-octadecadienoate (**24**).

To a stirred solution of **7** (106 mg, 0.211 mmol) in THF (2.1 ml) was added K-Selectride (1 M in THF, 0.220 ml, 0.220 mmol) at -78 °C under N_2 . After 80 min, the mixture was quenched with satd aq NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (hexane/EtOAc) to give **24** (94.2 mg, 89%) as a 16:1 diastereomeric mixture. $[\alpha]_D^{20} -3.4$ (c 2.57, $CHCl_3$); IR: ν_{max} 3508 (w), 1735 (s), 1613 (w), 1514 (m), 1240 (s); 1H NMR: δ 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.24–1.33 (8H, m), 1.55–1.65 (4H, m), 2.00–2.08 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.24–2.32 (1H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.36–2.44 (1H, m), 2.54 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, OH), 3.32–3.37 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.01–4.07 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.21–5.27 (1H, m), 5.36–5.52 (2H, m), 5.66–5.75 (2H, m), 6.86–6.90 (2H, m), 7.23–7.27 (2H, m); ^{13}C NMR: δ 14.1, 20.7, 21.2, 24.8, 25.0, 28.0, 28.99, 29.04, 29.1, 34.0, 34.3, 51.4, 55.2, 72.1, 72.9, 74.1, 81.5, 113.8 (2C), 123.7, 129.5 (2C), 130.1, 130.9, 132.3, 134.1, 159.3, 170.3, 174.2; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{29}H_{44}O_7Na$, 527.2985; found, 527.2985 ($[M+Na]^+$).



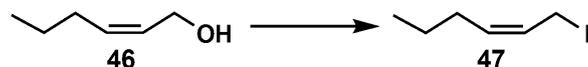
Methyl (9*S*,10*E*,12*S*,13*S*,15*Z*)-9-acetoxy-12,13-dihydroxy-10,15-octadecadienoate (**26**). To a stirred solution of **24** (25.8 mg, 0.0511 mmol) and anisole (54 μ L, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (4.7 ml) was added a solution of TFA (36 μ L, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 ml) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 h, the mixture was quenched with satd aq NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (hexane/EtOAc) to give **26** (13.7 mg, 70%) as a 16:1 diastereomeric mixture. This could be further purified by SiO_2 column chromatography to afford diastereomerically pure **26**. $[\alpha]_D^{25} -36$ (c 0.48, $CHCl_3$); IR: ν_{max} 3444 (w), 1736 (s), 1237 (s), 1019 (m); 1H NMR: δ 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.24–1.34 (8H, m), 1.55–1.66 (4H, m), 1.69 (1H, s, OH), 2.01–2.11 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.20–2.32 (2H, m), 2.30 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.45 (1H, s, OH), 3.47–3.54 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.95–4.02 (1H, m), 5.20–5.26 (1H, m), 5.35–5.44 (1H, m), 5.53–5.61

(1H, m), 5.68–5.77 (2H, m); ^{13}C NMR: δ 14.2, 20.7, 21.3, 24.8, 24.9, 28.9, 28.99, 29.03, 30.8, 34.0, 34.2, 51.5, 73.97, 74.04, 74.5, 123.7, 131.4, 131.9, 135.2, 170.4, 174.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_6$, 385.2590; found, 385.2591 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

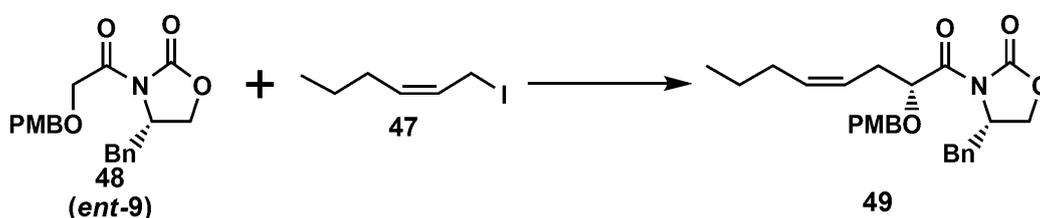


(9*S*,10*E*,12*S*,13*S*,15*Z*)-9,12,13-Trihydroxy-10,15-octadecadienoate (**6**). A mixture of **26** (53.5 mg, 0.139 mmol), water (0.07 ml) and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35.0 mg, 0.834 mmol) in THF (0.21 ml) was stirred for 2.5 h at room temperature and for an additional 1.5 h at 40 °C. The mixture was acidified with 1 M aq citric acid and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to give **6** (29.3 mg, 64%) as a white solid. Mp 71.5–72.3 °C; $[\alpha]_D^{23}$ -12 (c 0.705, CHCl_3) [lit.¹⁹ $[\alpha]_D^{25}$ -7.1 (c 1.0, CHCl_3)]; IR: ν_{max} 3536 (w), 3322 (m), 3013 (w), 1694 (s); ^1H NMR (CD_3OD): δ 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.29–1.38 (8H, m), 1.46–1.55 (2H, m), 1.55–1.64 (2H, m), 2.02–2.16 (3H, m), 2.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.35 (1H, dt, $J = 14.6, 4.9$ Hz), 3.43–3.48 (1H, m), 3.96 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.05 (1H, q, $J = 5.1$ Hz), 5.41–5.50 (2H, m), 5.67–5.77 (2H, m); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 14.6, 21.7, 26.1, 26.5, 30.2, 30.4, 30.6, 31.5, 35.1, 38.3, 73.0, 75.8, 75.9, 126.4, 131.1, 134.3, 136.5, 177.9; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_5$, 327.2172; found, 327.2169 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

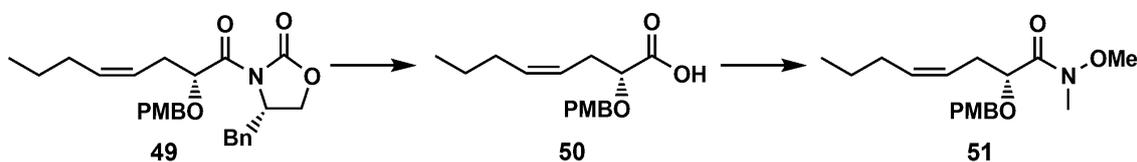
第2章 Nigricanoside 類の合成研究



(*Z*)-1-Iodo-2-hexene (**47**). Compound **47** (2.33 g, 94% yield) was prepared from (*Z*)-2-hexen-1-ol (**46**) (1.18 g, 11.8 mmol) by its treatment with NaI and BF₃·OEt₂ in MeCN according to the procedure described for the preparation of **17**. ¹H NMR δ: 0.94 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.45 (2H, sex, *J* = 7.4 Hz), 2.08 (2H, dq, *J* = 1.5, 7.4 Hz), 3.92 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.48 (1H, dt, *J* = 10.6, 7.4 Hz), 5.72–5.81 (1H, m); ¹³C NMR δ: 0.7, 13.8, 21.9, 28.7, 126.7, 134.6; HRMS (EI) *m/z*: calcd. for C₆H₁₁I, 209.9906; found, 209.9906 (*M*⁺).

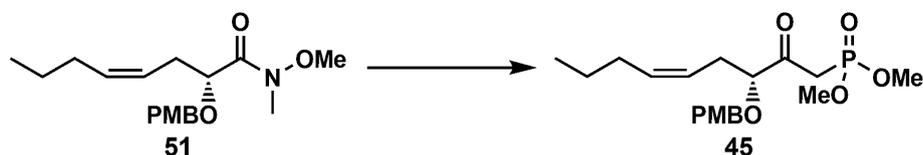


(*S*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,4*Z*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-4-octenoyl]-2-oxazolidinone (**49**). Compound **49** (1.43 g, 83% yield) was prepared from **48** (1.40 g, 3.94 mmol) according to the procedure described for the preparation of **18**. [α]_D²⁴ +77.7 (*c* 1.22, CHCl₃); ¹H NMR δ: 0.89 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.37 (2H, sex, *J* = 7.4 Hz), 2.00–2.07 (2H, m), 2.50–2.64 (2H, m), 2.70 (1H, dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz), 3.78 (3H, s), 4.12–4.17 (2H, m), 4.48 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.55–4.62 (1H, m), 5.12 (1H, dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz), 5.47–5.57 (2H, m), 6.86 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.25–7.36 (5H, m); ¹³C NMR δ: 13.8, 22.6, 29.4, 30.9, 37.8, 54.9, 55.2, 66.6, 72.4, 76.5, 113.6 (2C), 122.5, 127.4, 128.9 (2C), 129.4 (2C), 129.7, 130.0 (2C), 133.0, 135.0, 152.9, 159.3, 172.7; HRMS (FAB) *m/z*: calcd. for C₂₆H₃₁NO₅Na, 460.2100; found, 460.2099 ([*M*+Na]⁺).

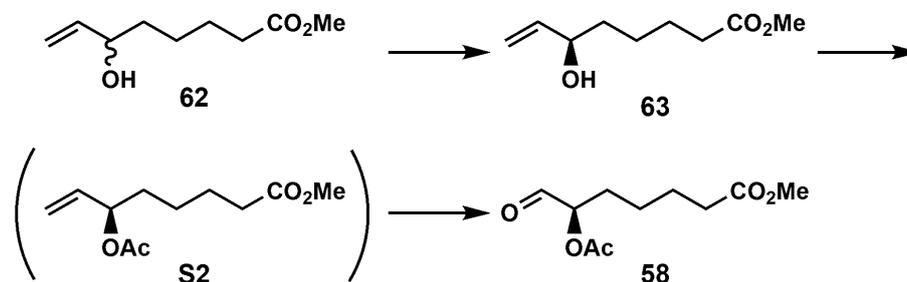


(2*R*,4*Z*)-*N*-Methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-*N*-methyl-4-octenamide (**51**). Compound **51** (218 mg, 64% yield) was prepared from **49** (470 mg, 1.07 mmol) via **50** according to the procedure described for the preparation of **20**. [α]_D²⁶ +63.5 (*c* 1.20, CHCl₃); ¹H NMR δ: 0.88 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.35 (2H, sex, *J* = 7.4 Hz), 1.97–2.04 (2H, m), 2.42–2.55 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (1H, br t, *J* = 5.7 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 5.41–5.53 (2H, m), 6.84–6.88 (2H, m), 7.26–7.30 (2H, m); ¹³C NMR δ: 13.7, 22.6, 29.3, 30.3, 32.3, 55.2, 61.2, 71.0,

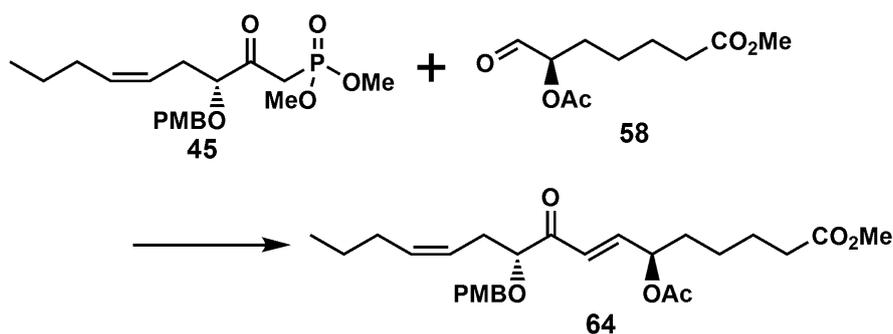
75.0, 113.6 (2C), 124.4, 129.5 (2C), 129.9, 132.4, 159.2, 173.0; HRMS (FAB) m/z : calcd. for $C_{18}H_{28}NO_4$, 322.2018; found, 322.2020 ($[M+H]^+$).



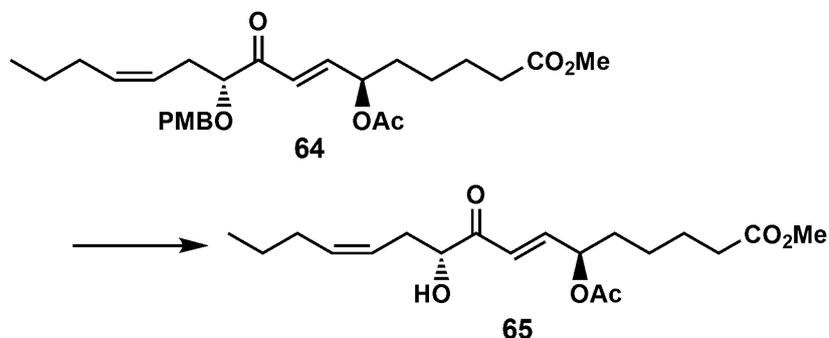
Dimethyl [(R)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-oxo-5-nonenyl]phosphonate (45). Compound **45** (1.52 g, 97% yield) was prepared from **31** (1.31 g, 4.09 mmol) according to the procedure described for the preparation of **8**. $[\alpha]_D^{25} +27.8$ (c 1.07, $CHCl_3$); 1H NMR δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.36 (2H, sex, $J = 7.4$ Hz), 1.95–2.03 (2H, m), 2.39–2.53 (2H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 21.9, 14.6$ Hz), 3.32 (1H, dd, $J = 21.7, 14.6$ Hz), 3.76 (3H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.96 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.34–5.41 (1H, m), 5.47–5.55 (1H, m), 6.86–6.90 (2H, m), 7.26–7.30 (2H, m); ^{13}C NMR δ : 13.7, 22.6, 29.3, 29.4, 36.2 (d, $J = 132.7$ Hz), 52.9 (d, $J = 5.9$ Hz), 53.0 (d, $J = 5.9$ Hz), 55.2, 72.2, 84.0 (d, $J = 2.4$ Hz), 113.8 (2C), 123.3, 129.4, 129.6 (2C), 133.1, 159.4, 203.9 (d, $J = 6.9$ Hz); HRMS (FAB) m/z : calcd. for $C_{19}H_{30}O_6P$, 385.1780; found, 385.1786 ($[M+H]^+$).



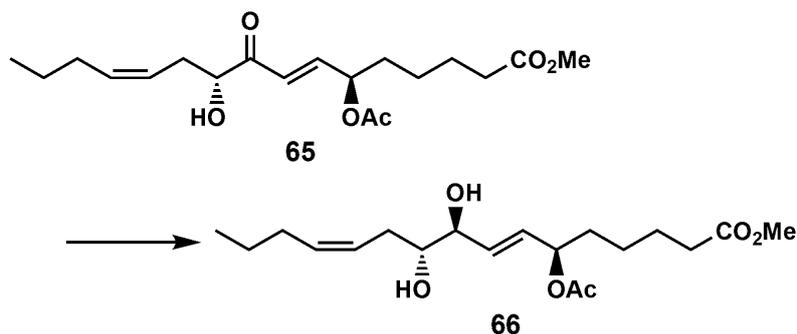
Methyl (R)-6-acetoxy-7-oxoheptanoate (58). Compound **58** (280 mg, 52% yield) was prepared in three steps from racemic alcohol **62** (1.65 g, 9.59 mmol) according to the procedure described for the preparation of **9** except that L-DIPT, instead of D-DIPT, was used as the catalyst in the kinetic resolution step. $[\alpha]_D^{24} +33.5$ (c 1.07, $CHCl_3$); 1H NMR δ : 1.41–1.51 (2H, m), 1.62–1.72 (2H, m), 1.72–1.80 (1H, m), 1.80–1.91 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.68 (3H, s), 4.99 (1H, dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz), 9.51 (1H, br s); ^{13}C NMR δ : 20.6, 24.4 (2C), 28.3, 33.6, 51.5, 78.0, 170.6, 173.7, 198.2; HRMS (FAB) m/z : calcd for $C_{10}H_{17}O_5$, 217.1076; found, 217.1075 ($[M+H]^+$). The enantiomeric excess of **63** obtained by the Sharpless kinetic resolution of **62** was determined to be >98% by 1H NMR analyses of the corresponding (*R*)- and (*S*)-MTPA esters.



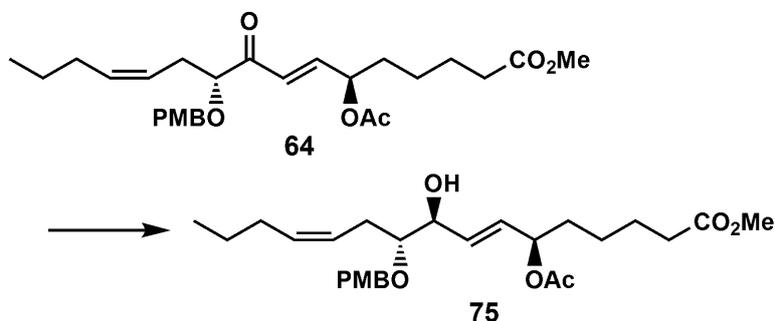
Methyl (6R,7E,10R,12Z)-6-acetoxy-10-(4-methoxybenzyloxy)-9-oxo-7,12hexadecadienoate (64). Compound **64** (245 mg, 85% yield) was prepared from **45** (235 mg, 0.61 mmol) and **58** (139 mg, 0.64 mmol) according to the procedure described for the preparation of **7**. $[\alpha]_D^{23} +42.1$ (*c* 1.09, CHCl₃); ¹H NMR δ : 0.88 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.28–1.41 (4H, m), 1.61–1.72 (4H, m), 1.96 (2H, br q, *J* = 7.3 Hz), 2.10 (3H, s), 2.31 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.43 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.67 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 5.32–5.52 (3H, m), 6.61 (1H, dd, *J* = 15.9, 1.2 Hz), 6.83–6.90 (3H, m), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); ¹³C NMR δ : 13.7, 21.0, 22.6, 24.5 (2C), 29.4, 30.3, 33.5, 33.7, 51.5, 55.3, 72.0, 72.6, 83.8, 113.8 (2C), 123.4, 124.1, 129.4, 129.7 (2C), 132.9, 144.6, 159.4, 170.0, 173.8, 200.7; HRMS (FAB) *m/z*: calcd. for C₂₇H₃₈O₇Na, 497.2515; found, 497.2516 ($[M+Na]^+$).



Methyl (6R,7E,10R,12Z)-6-acetoxy-10-hydroxy-9-oxo-7,12hexadecadienoate (65). Compound **65** (109 mg, 93% yield) was prepared from **64** (245 mg, 0.52 mmol) according to the procedure described for the preparation of **21**. $[\alpha]_D^{25} -7.29$ (*c* 1.33, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.89 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.31–1.42 (4H, m), 1.58–1.73 (5H, m), 1.94–2.02 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.31 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.35–2.43 (1H, m), 2.54–2.62 (1H, m), 3.45 (1H, br), 3.66 (3H, s), 4.41 (1H, m), 5.31–5.38 (1H, m), 5.40–5.45 (1H, m), 5.51–5.58 (1H, m), 6.36 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.6 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz); ¹³C NMR: δ 13.77, 20.96, 22.63, 24.47, 29.47, 32.0, 33.4, 33.67, 51.56, 72.26, 75.36, 122.8, 124.0, 133.7, 145.4, 170.0, 173.7, 199.9; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C₁₉H₃₀O₆, 355.2121; found, 355.2121 ($[M+H]^+$)

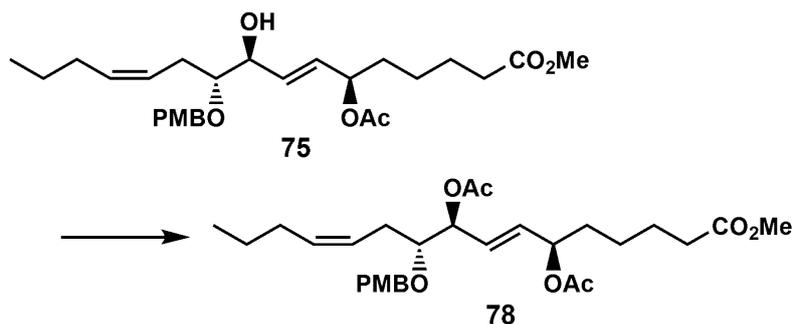


Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-6-acetoxy-9,10-dihydroxy-7,12-hexadecadienoate (66). Compound **66** (120 mg, 70% yield) was prepared from **65** (169 mg, 0.48 mmol) according to the procedure described for the preparation of **22**. $[\alpha]_D^{25} +22.5$ (*c* 1.11, CHCl₃); ¹H NMR: δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.31-1.43 (4H, m), 1.59-1.72 (5H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.13-2.27 (2H, m), 2.31 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.67 (1H, s), 3.69 (1H, m), 4.18 (1H, m), 5.25 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 5.38-5.45 (1H, m), 5.54-5.60 (1H, m), 5.71 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.8 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 5.7, 15.6 Hz); ¹³C NMR: δ 13.72, 21.22, 22.66, 24.50, 24.56, 29.4, 29.9, 33.75, 33.9, 51.5, 73.82, 74.0, 74.25, 124.85, 130.75, 131.14, 133.15, 170.48, 173.95; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C₁₉H₃₂O₆Na, 379.2092; found, 379.2099 ([M+H]⁺)

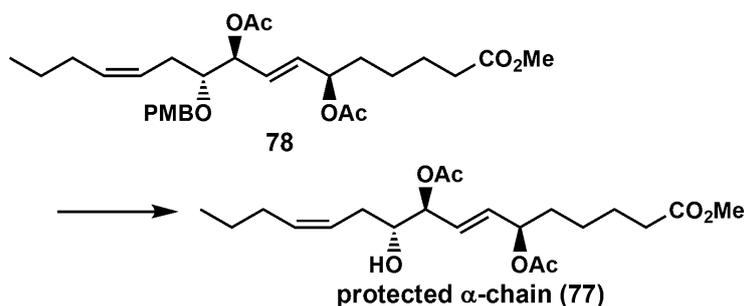


Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-6-acetoxy-9-hydroxy-10-(4-methoxybenzyloxy)-7,12-hexadecadienoate (75). To a stirred solution of anhydrous ZnCl₂ (91.9 mg, 0.674 mmol) in Et₂O (4.5 ml) was added NaBH₄ (51.1 mg, 1.35 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12 h, and then re-cooled to -15 °C. To the mixture was added dropwise a solution of **64** (80.0 mg, 0.169 mmol) in Et₂O (3.4 ml), and the mixture was stirred overnight at -15 °C and for an additional 5 h at -10 °C. The mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl, filtered through a pad of Florisil, and extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO₂ (hexane/EtOAc = 4:1) to give **75** (64.9 mg, 81%) as a 7.5:1 mixture with its 9*R*-epimer. $[\alpha]_D^{25} +5.96$ (*c* 1.12, CHCl₃); ¹H NMR: δ : 0.90 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.24-1.42 (5H, m), 1.54-1.72 (4H, m), 2.00 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.04 (3H, s), 2.15-2.23 (1H, m), 2.29 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.28-2.37 (1H, m), 3.46 (1H, ddd, *J* = 7.1, 5.7, 3.8 Hz), 3.66 (3H,

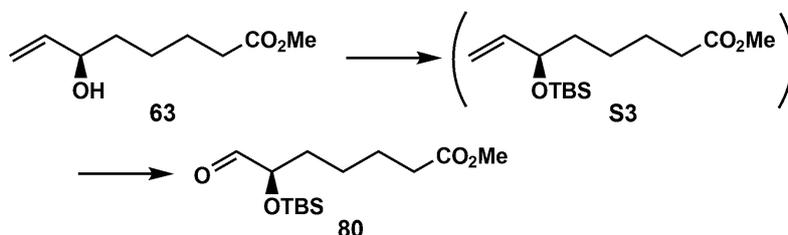
s), 3.81 (3H, s), 4.24 (1H, br q, $J = 4.6$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.26 (1H, br q, $J = 6.3$ Hz), 5.37–5.50 (2H, m), 5.68 (1H, dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J = 15.8, 5.5$ Hz), 6.86–6.90 (2H, m), 7.24–7.28 (2H, m); ^{13}C NMR δ : 13.7, 21.2, 22.6, 24.57, 24.62, 27.6, 29.4, 33.8, 33.9, 51.4, 55.2, 71.8, 72.6, 73.7, 81.6, 113.7 (2C), 125.3, 129.3 (2C), 130.2, 130.3, 131.2, 131.9, 159.2, 170.2, 173.9; HRMS (FAB) m/z : calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$, 499.2672; found, 499.2676 ($[M+\text{Na}]^+$).



Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-6,9-diacetoxy-10-(4-methoxybenzyloxy)-7,12hexadecadienoate (78). To a stirred solution of **75** (19.9 mg, 42 μmol) in pyridine (0.4 ml) was added Ac_2O (10.7 mg, 105 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 8 h at room temperature. DMAP (2.8 mg, 23 μmol) was then added, and the mixture was stirred for an additional 2 h. The mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl and extracted with Et_2O . The extract was successively washed with cold 1M aq. HCl, satd. aq. NaHCO_3 , water and brine, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO_2 (hexane/ $\text{EtOAc} = 4:1$) to give **78** (18.6 mg, 85%). $[\alpha]_D^{24} +35.5$ (c 1.48, CHCl_3); ^1H NMR δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.27–1.41 (4H, m), 1.53–1.70 (4H, m), 1.97 (2H, br q, $J = 7.0$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17–2.28 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.48–3.53 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.26 (1H, br q, $J = 6.4$ Hz), 5.35–5.50 (3H, m), 5.66 (1H, dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz), 6.85–6.89 (2H, m), 7.24–7.28 (2H, m); ^{13}C NMR δ : 13.8, 21.2 (2C), 22.6, 24.6 (2C), 28.8, 29.4, 33.8, 33.9, 51.4, 55.2, 72.0, 73.4, 74.7, 79.8, 113.7 (2C), 124.9, 127.2, 129.4 (2C), 130.3, 132.0, 132.6, 159.1, 169.9, 170.1, 173.8; HRMS (FAB) m/z : calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Na}$, 541.2778; found, 541.2781 ($[M+\text{Na}]^+$).

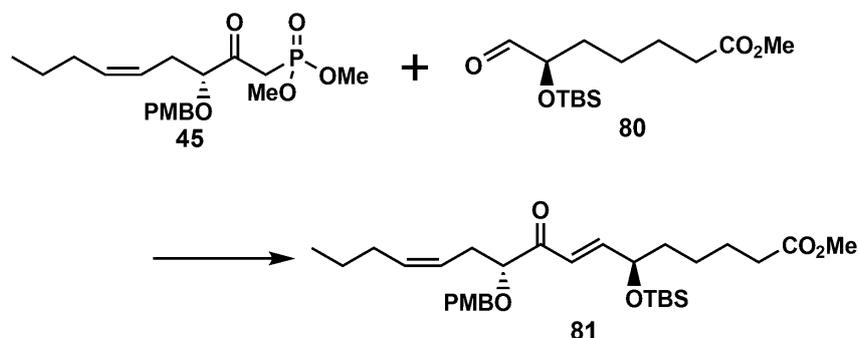


Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-6,9-diacetoxy-10-hydroxy-7,12-hexadecadienoate (77). To a stirred mixture of **78** (17.6 mg, 33.9 μ mol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{water}$ (10:1, 0.33 ml) was added DDQ (23.1 mg, 102 μ mol) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was successively washed with water and brine, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO_2 (hexane/EtOAc = 6:1) to give **77** (10.7 mg, 79%). $[\alpha]_D^{24} +31.0$ (*c* 0.525, CHCl_3); $^1\text{H NMR } \delta$: 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (1H, s, OH), 1.29–1.43 (4H, m), 1.56–1.69 (4H, m), 2.01 (2H, br q, $J = 7.0$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.21 (2H, br t, $J = 7.0$ Hz), 2.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.77 (1H, dt, $J = 4.0, 6.6$ Hz), 5.21–5.28 (2H, m), 5.36–5.44 (1H, m), 5.52–5.60 (1H, m), 5.68–5.78 (2H, m); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 13.8, 21.20, 21.22, 22.7, 24.5 (2C), 29.4, 30.7, 33.79, 33.84, 51.5, 72.6, 73.5, 76.3, 124.2, 126.3, 133.5, 133.6, 170.0, 170.3, 173.9; HRMS (FAB) *m/z*: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$, 421.2203; found, 421.2204 ($[M+\text{Na}]^+$).

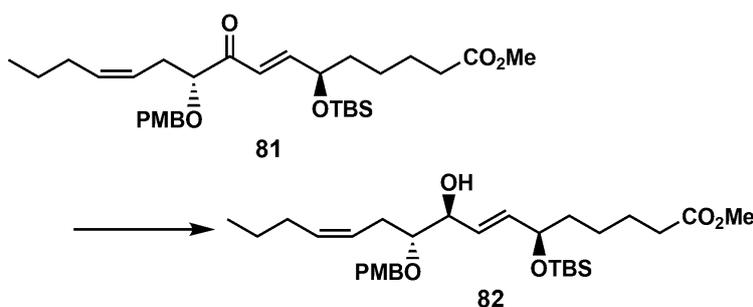


Methyl (S)-6-(tert-butyldimethylsilyl)-7-oxoheptanoate (80). To a stirred solution of **63** (181 mg, 1.04 mmol) in DMF (4.2 ml) was added imidazole (143 mg, 2.10 mmol), TBDMSCl (152 mg, 1.01 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at room temperature. After 3 h, imidazole (136 mg, 2.00 mmol) and TBDMSCl (151 mg, 1.00 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ and stirred at room temperature for 2 h. The mixture was quenched with satd aq NH_4Cl and extracted with ether. The extract was successively washed with water and brine, dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (hexane/EtOAc) to give corresponding TBDMS ether **S3** (292 mg, 98%). Ozonolysis was bubbled into a stirred solution of TBDMS ether (292 mg, 1.02 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) at -78 $^\circ\text{C}$ until the disappearance of starting material was observed by TLC monitoring. Me_2S (excess) was then added, and the mixture was gradually warmed to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by SiO_2 column

chromatography (hexane/EtOAc) to give **80** (202 mg, 69% yield). ^1H NMR: δ 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.37–1.46 (2H, m), 1.60–1.68 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.96 (1H, m), 9.59 (1H, d, $J = 0.8$ Hz)

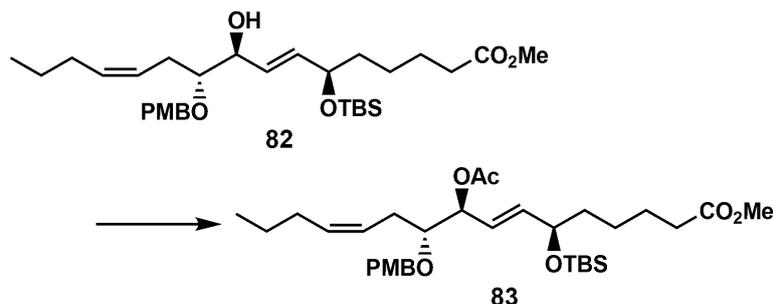


Methyl (6R,7E,10R,12Z)-6-(tert-butyl dimethylsilyl)-10-(4-methoxybenzyloxy)-9-oxo-7,12-hexadecadienoate (81). Compound **81** (109 mg, 93% yield) was prepared from **45** (252 mg, 0.66 mmol) and **80** (201 mg, 0.70 mmol) according to the procedure described for the preparation of **7**. ^1H NMR δ : 0.02 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (9H, s), 1.30–1.40 (4H, m), 1.52–1.57 (2H, m), 1.62 (2H, quint, $J = 7.6$ Hz), 1.96 (2H, br q, $J = 7.0$ Hz), 2.29 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.36–2.50 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.91 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.33–5.40 (2H, m), 5.44–5.51 (2H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 15.6, 1.7$ Hz), 6.84–6.88 (2H, m), 6.97 (2H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)

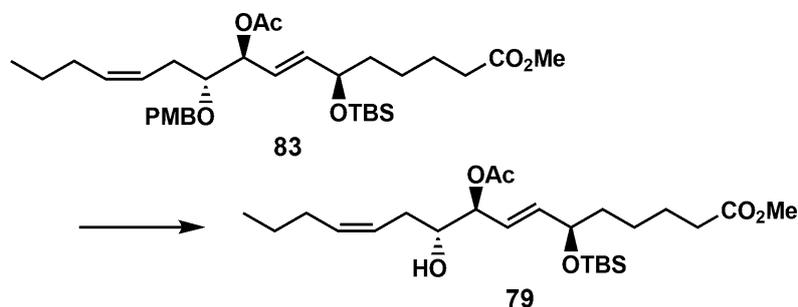


Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-6-(tert-butyl dimethylsilyl)-9-hydroxy-10-(4-methoxybenzyloxy)-7,12-hexadecadienoate (82). To a stirred solution of anhydrous ZnCl_2 (346 mg, 2.54 mmol) in Et_2O (11 ml) was added NaBH_4 (192 mg, 5.08 mmol) at 0°C . The mixture was stirred at room temperature for 12 h, and then re-cooled to -40°C . To the mixture was added dropwise a solution of **81** (303 mg, 0.55 mmol) in Et_2O (3.4 ml), and the mixture was stirred overnight at -10°C and for an additional 1 h at -5°C . The mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl , filtered through a pad of Florisil, and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO_2 (hexane/EtOAc) to give **82** (121 mg, 40%). ^1H

NMR δ : 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.30–1.65 (8H, m), 2.00 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.15–2.23 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.30–2.39 (1H, m), 3.46 (1H, ddd, $J = 7.2, 5.6, 3.6$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.13 (1H, br q, $J = 5.7$ Hz), 4.22 (1H, br), 4.51 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.38–5.50 (2H, m), 5.62–5.72 (1H, m), 6.85–6.89 (2H, m), 7.25–7.27 (2H, m)

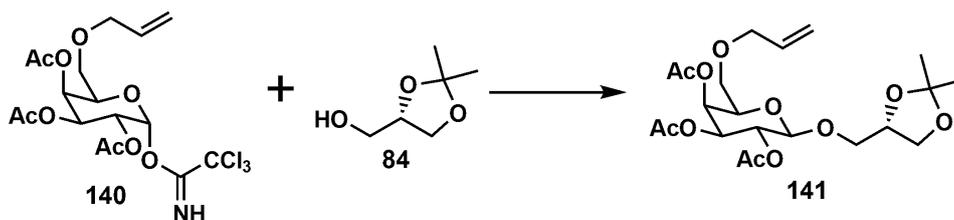


Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-9-acetoxy-6-(tert-butyl dimethylsilyl)-10-(4-methoxybenzyloxy)-7,12-hexadecadienoate (83). To a stirred solution of **82** (120.5 mg, 220 μ mol) in pyridine (2 ml) was added Ac₂O (44.8 mg, 440 μ mol) and DMAP (5.4 mg, 44 μ mol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 2 h, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The extract was successively washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO₂ (hexane/EtOAc) to give **83** (18.6 mg, 85%). ¹H NMR δ : 0.01 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25–1.65 (8H, m), 1.97 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.16–2.25 (1H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.51 (1H, ddd, $J = 7.2, 5.9, 3.3$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.12 (1H, br), 4.49 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.35–5.49 (3H, m), 5.64–5.73 (2H, m), 6.84–6.88 (2H, m), 7.25–7.27 (2H, m)

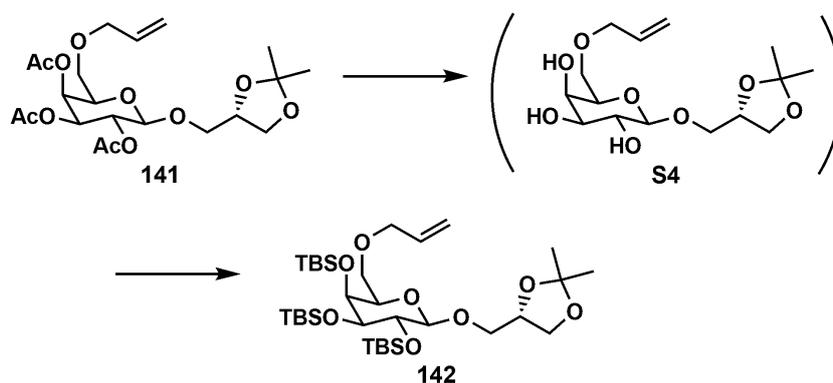


Methyl (6R,7E,9S,10R,12Z)-9-acetoxy-6-(tert-butyl dimethylsilyl)-10-hydroxy--7,12-hexadecadienoate (79). To a stirred mixture of **83** (50.1 mg, 84.8 μ mol) in CH₂Cl₂/water (10:1, 0.88 ml) was added DDQ (57.7 mg, 254 μ mol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The extract was

successively washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO₂ (hexane/EtOAc) to give **79** (32.8 mg, 82%). ¹H NMR δ: 0.02 (3H,s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.90 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.25–1.66 (8H, m), 2.06 (3H, s), 1.97 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.09 (3H, s), 2.17–2.25 (2H, m), 2.30 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.77 (1H, br), 4.14(1H, q, *J* = 6.0 Hz) 5.24 (1H, dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz) , 5.36–5.44 (1H, m), 5.53–5.60 (1H, m), 5.67(1H, dd, *J* = 15.8, 6.7 Hz), 5.77(1H, dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz)

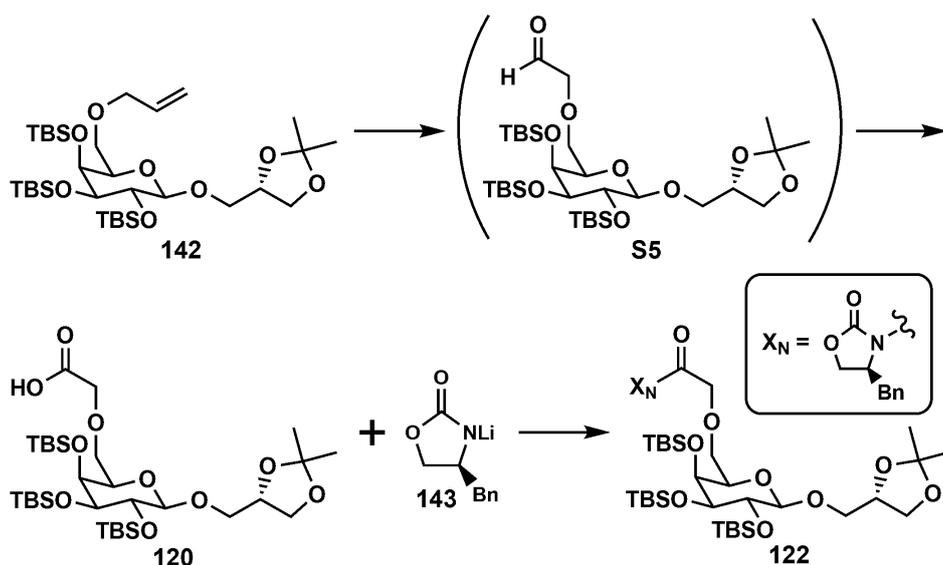


(2R,3R,4S,5S,6R)-2-[[*(S)*-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-6-[(vinyloxy)methyl]tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (**141**). To the stirred solution of **140** (2.17 g, 4.57 mmol), **84** (725 mg, 5.48 mmol) and powdered MS4A (1.5 g) in CH₂Cl₂ (23 ml) was added TMSOTf (42 μl, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 ml) over 1h at –15 °C and stirred at same temperature. After 4h, the mixture was filtered through a pad of Celite, and deluted with CH₂Cl₂. The extract was washed with satd. aq. NaHCO₃, water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO₂ (hexane/EtOAc) to give **141** (1.36 g, 65%). ¹H NMR δ: 1.34 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.48-3.55 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 4.56 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.01 (1H, dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz), 5.17–5.22 (2H, m), 5.22–5.28 (1H, m), 5.43 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 5.78-5.89 (1H, m)



[((2R,3R,4S,5S,6R)-2-[[*(S)*-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-6-[(vinyloxy)methyl]tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl)tris(oxy)]tris(tert-butyldimethylsilane) (**142**). To the stirred solution of **141** (1.36 g, 2.95 mmol) in MeOH (10 ml) was added K₂CO₃ (163 mg, 1.18 mmol) at room temperature. After 9h, the stirred solution was filtered through a pad of Celite and concentrated to give

corresponding crude triol **S4** (ca. 1.28 g). $^1\text{H NMR } \delta$: 1.33 (3H, s), 1.38 (3H, s), 3.43-3.53 (2H, m), 3.53-3.66 (5H, m), 3.80 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 3.81-3.90 (1H, m), 4.01-4.04 (2H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.32 (1H, quint, $J = 6.0$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 17.2, 1.9$ Hz), 5.86-5.97 (1H, m). To the stirred solution of crude triol (416.8 mg, ca. 1.25 mmol) and lutidine (1.16 ml, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 ml) was added TBSOTf (1.15 ml, 5.00 mmol) at 0°C and stirred at room temperature for 20 h. The mixture was quenched with satd aq NH_4Cl and extracted with ether. The extract was successively washed with satd aq NH_4Cl , water and brine, dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (hexane/EtOAc) to give **142** (592.5 mg, ca. 70%). $^1\text{H NMR } \delta$: 0.05 (6H, s), 0.06 (6H, s), 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.38 (3H, s), 3.40-4.18 (9H, m), 3.78 (1H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 4.26 (2H, m), 5.15 (1H, m), 5.24 (1H, dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz), 5.84-5.95 (1H, m). LRMS (FAB) m/z : calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{68}\text{O}_8\text{Si}_3$, 676.42; found, 676 ($[M+H]^+$).

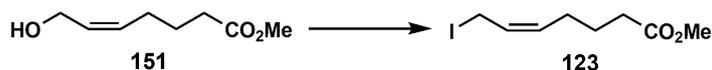


(*S*)-4-benzyl-3-{2-[(*2R,3S,4S,5R,6R*)-3,4,5-tris[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-{(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy]acetyl}oxazolidin-2-one (**122**). Ozone was bubbled into a stirred solution of **142** (592 mg, 0.87 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) at -78°C until the disappearance of starting material was observed by TLC monitoring. Me_2S (excess) was then added, and the mixture was gradually warmed to room temperature. The mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated in vacuo to give corresponding crude aldehyde **S5** (600 mg). $^1\text{H NMR } \delta$: 0.08 (18H, s), 0.90 (27H, s), 0.89 (9H, m), 1.34 (3H, s), 1.39 (3H, s), 3.34-4.50 (12H, m), 4.95 (2H, m), 9.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). To the stirred solution of crude aldehyde (600 mg, ca. 0.875 mmol) was added 2-methyl-2-butene (1.7 ml, 17.5 mmol) and NaClO_2 (680 mg, 7.52 mmol) in pH7 phosphate buffer solution (5 ml) at 0°C and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with aq $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with EtOAc. The extract was successively washed with water and

brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo to give crude glycolic acid **120** (555 mg). ¹H NMR δ: 0.08 (18H, s), 0.89 (9H, s), 0.90 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.40 (3H, s), 3.42 (1H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 3.79-3.86 (5H, m), 3.93 (1H, m), 4.02 (1H, dd, *J* = 8.2, 6.2 Hz), 4.12 (1H, s), 4.24 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 4.45 (2H, m). LRMS (FAB) *m/z*: calcd. for C₃₂H₆₆O₁₀Si₃Na, 717.39; found, 717 ([*M*+Na]⁺). To a stirred solution of crude glycolic acid (555 mg, ca. 0.80 mmol) in THF (1.6 ml) was added Et₃N (0.12 ml, 0.88 mmol) and PivCl (0.11 ml, 0.88 mmol) at -78 °C under N₂. After being stirred for 1 h, a solution of **143** (0.80 mmol) in THF (1.6 ml) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h. The mixture was quenched with satd aq NH₄Cl and extracted with ether. The extract was washed with satd aq NaHCO₃, water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **122** (382 mg, 56% from **142**). ¹H NMR δ: 0.07 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.10 (6H, s), 0.90 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.92 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.80 (1H, dd, *J* = 13.1, 9.6 Hz), 3.32 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.1 Hz), 3.76-3.84 (3H, m), 4.03 (1H, dd, *J* = 8.1, 6.4 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz), 4.28 (2H, m), 4.63-4.75 (3H, m), 7.19-7.37 (5H, m). LRMS (FAB) *m/z*: calcd. for C₄₂H₇₅NO₁₁Si₃Na, 876.45; found, 876 ([*M*+Na]⁺).

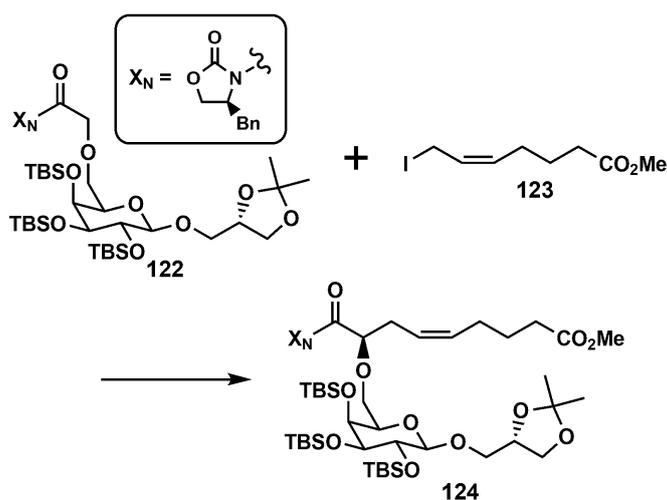


Methyl (Z)-7-hydroxy-5-heptenoate (151). To a stirred solution of Ni(OAc)₂·4H₂O (794 mg, 3.19 mmol) in MeOH (16 ml) was added NaBH₄ (241 mg, 6.38 mmol) at 0 °C. The blue solution immediately turned black upon addition of NaBH₄. After being stirred for an additional 5 min, the ice bath was removed and ethylene diamine (0.21 ml, 3.19 mmol) was added. After being stirred 5 min, a solution of **150** (2.0 g, 12.76 mmol) in MeOH (5 ml) was added at 0 °C. The reaction mixture was purged with H₂ three times and stirred at room temperature under a balloon of H₂. After being stirred 4h, observed the disappearance of starting material by TLC monitoring, the mixture was filtered through a pad of Celite, concentrated *in vacuo* and deluted with EtOAc. The extract was washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO₂ (hexane/EtOAc) to give **151** (1.80 g, 89%). ¹H NMR δ: 1.73 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz), 2.14 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 2.32 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.68 (3H, s), 4.17 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.50 (1H, dtt, *J* = 10.8, 7.5, 1.2 Hz), 5.67 (1H, dtt, *J* = 11.0, 6.8, 1.2 Hz).

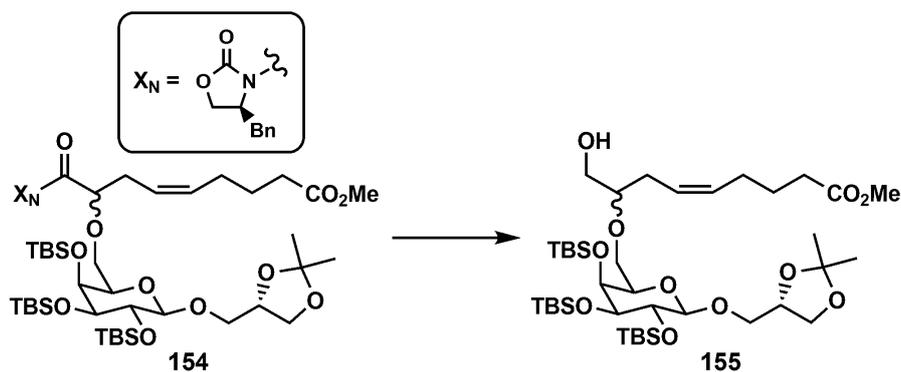


Methyl (Z)-7-iodo-5-heptenoate (123). To a stirred solution of **151** (101.2 mg, 0.64 mmol) and NaI (192 mg, 1.28 mmol) in CH₃CN (1.8 ml) was added BF₃·OEt₂ (0.16 ml, 1.28 mmol) at 0 °C under N₂. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with satd aq NaHCO₃ and

Na₂S₂O₃. The mixture was extracted with ether and the extract was successively washed with water (× 2) and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo to give **123** (122 mg, ca. 71%). ¹H NMR: δ: 1.77 (2H, quint, *J* = 7.4 Hz), 2.15 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 3.89 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.44 (1H, dt, *J* = 10.5, 7.5 Hz), 5.80 (1H, qt, *J* = 8.8, 1.2 Hz). This compound was chemically and isomerically pure enough to enable its direct use in the next step without chromatographic purification.

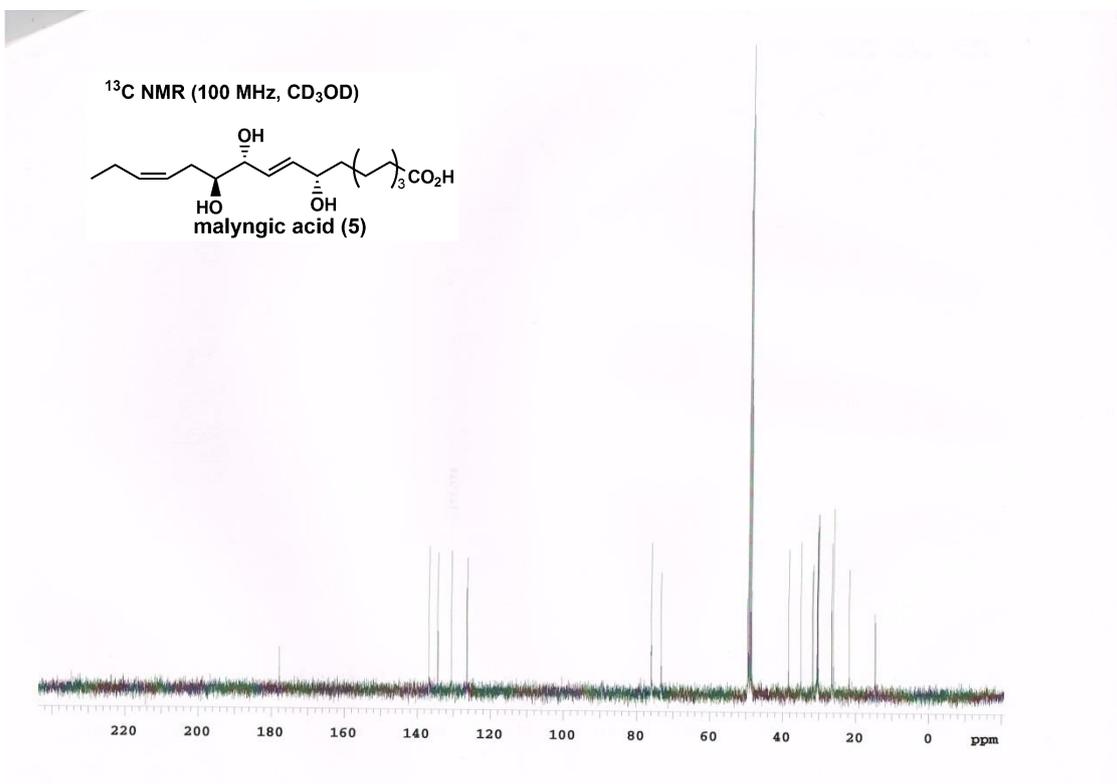
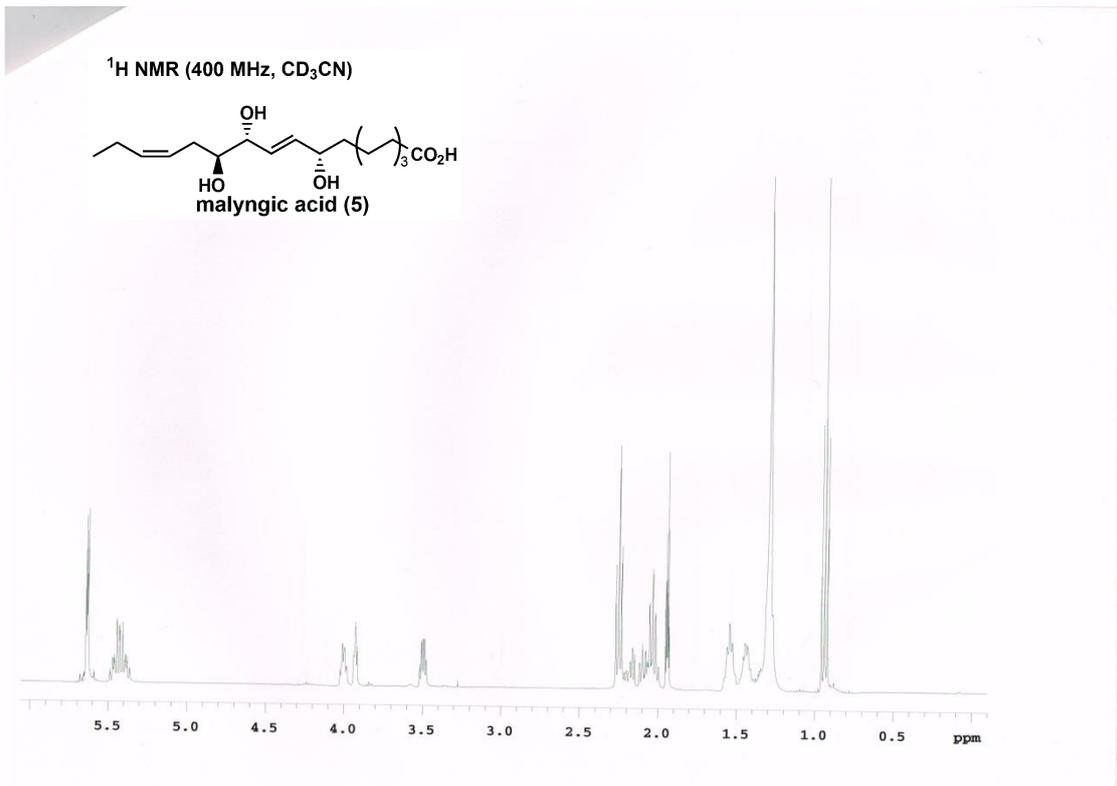


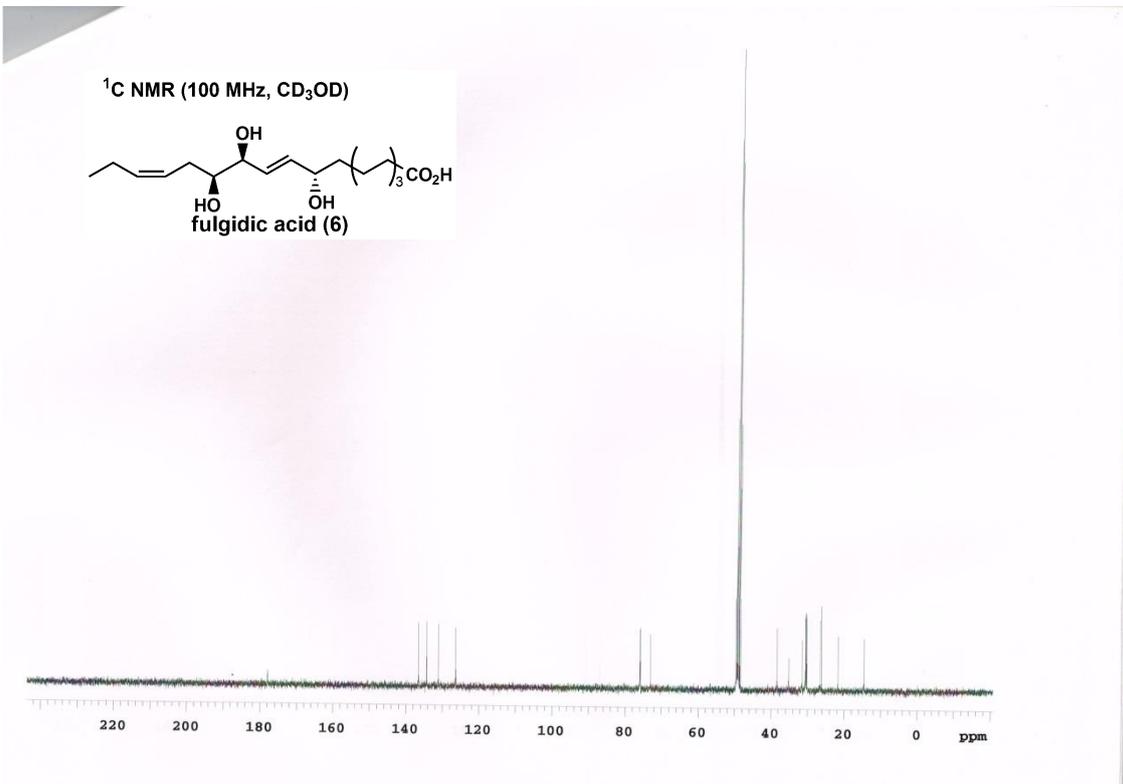
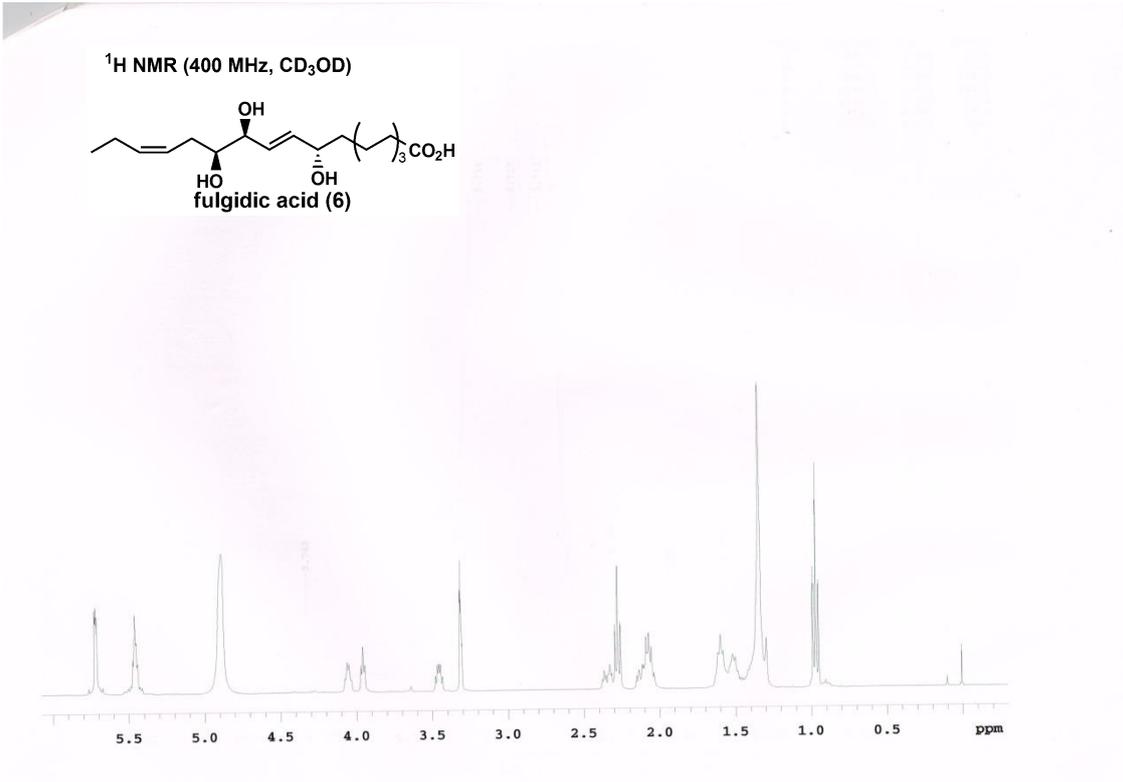
*Methyl (R,Z)-9-[(S)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl]-9-oxo-8-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris[(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy]-6-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methoxy]non-5-enoate (**124**)*. To a stirred solution of NaHMDS (1.0 M in THF, 0.40 ml, 0.40 mmol) in THF (1 ml) was added dropwise a solution of **122** (231 mg, 0.27 mmol) in THF (0.7 ml) at -20 °C under N₂. After 10 min, a solution of crude **123** (122 mg, ca. 0.46 mmol) in THF (0.7 ml) was added, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 4 h. The mixture was quenched with satd aq NH₄Cl and extracted with ether. The extract was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (hexane/EtOAc) to give **124** (59.1 mg, 22%) as a 4:1 diastereomeric mixture. This could be further purified by SiO₂ column chromatography to afford diastereomerically pure **124** (17.4 mg, 6%). ¹H NMR: δ: 0.06 (6H, s), 0.08 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.69 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.09 (2H, dd, *J* = 7.5, 6.4 Hz), 2.32 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.48 (2H, btr), 2.55 (1H, m), 2.74 (1H, dd, *J* = 13.1, 9.6 Hz), 3.28 (1H, dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz), 3.46-3.58 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.76-3.85 (2H, m), 4.03 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.73 (1H, br), 5.00 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.1 Hz), 5.42-5.60 (2H, m), 7.20-7.36 (5H, m); LRMS (FAB): *m/z* calcd for C₅₀H₈₇NO₁₃Si₃Na, 1016.54; found, 1016.7 ([M+Na]⁺).

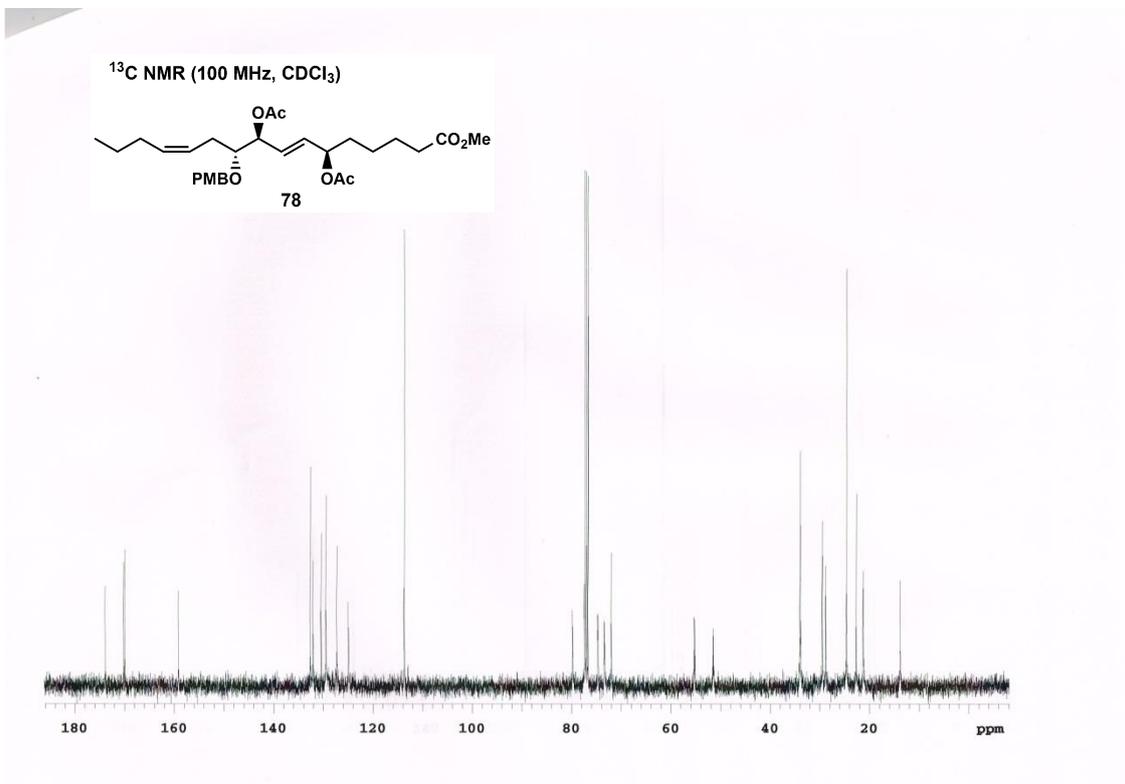
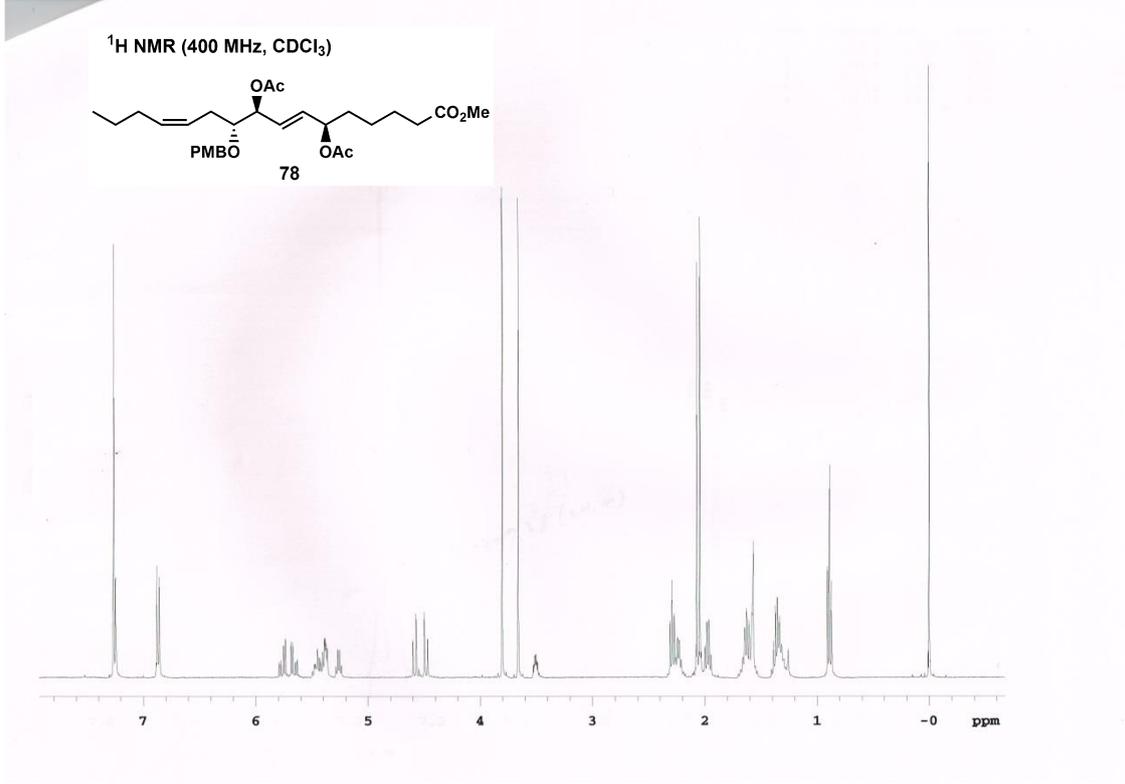


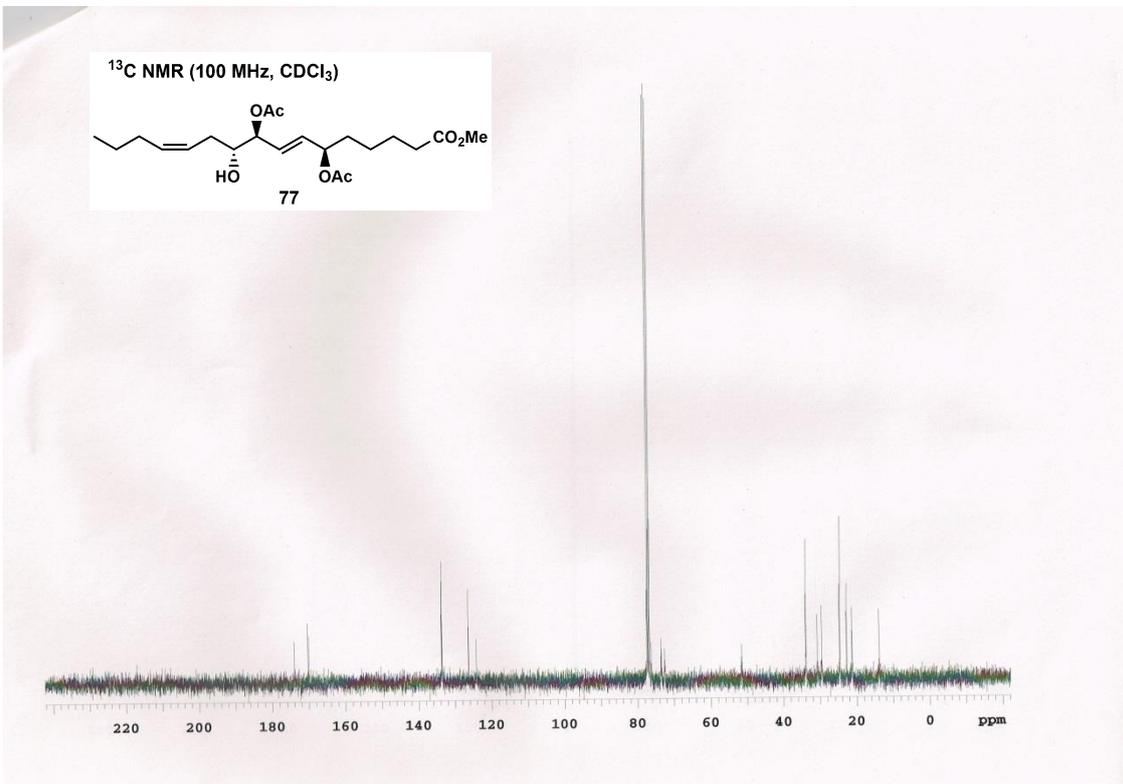
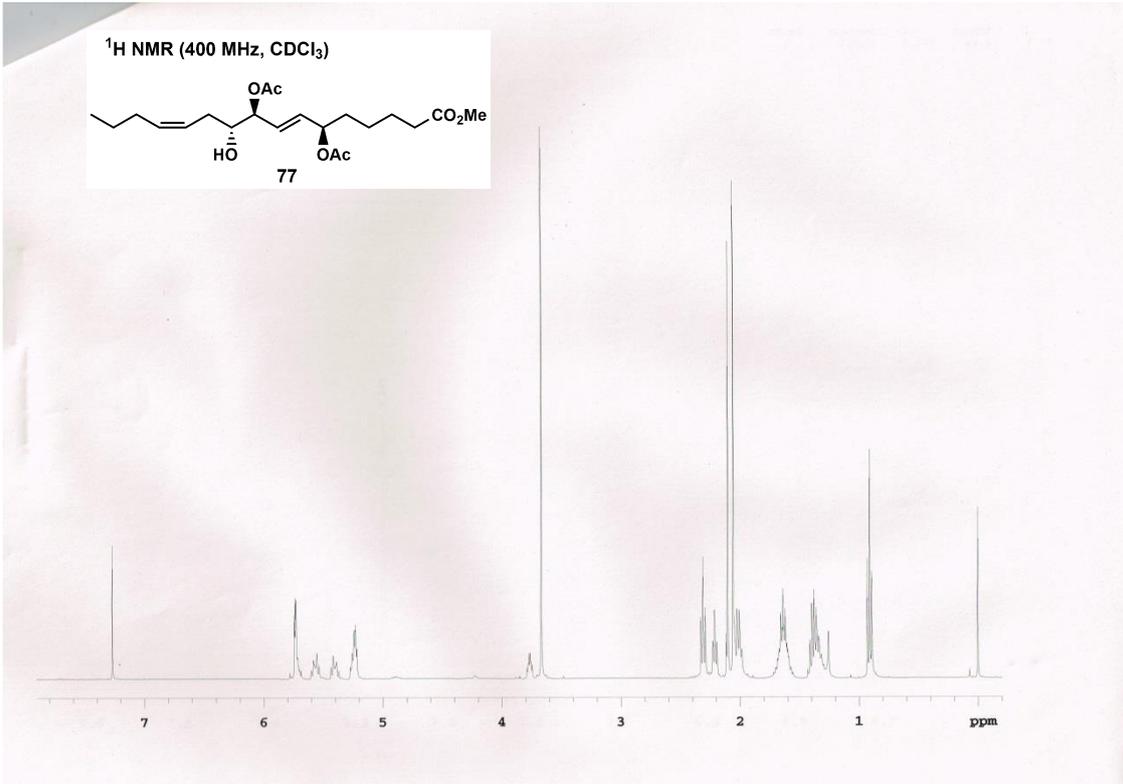
Methyl

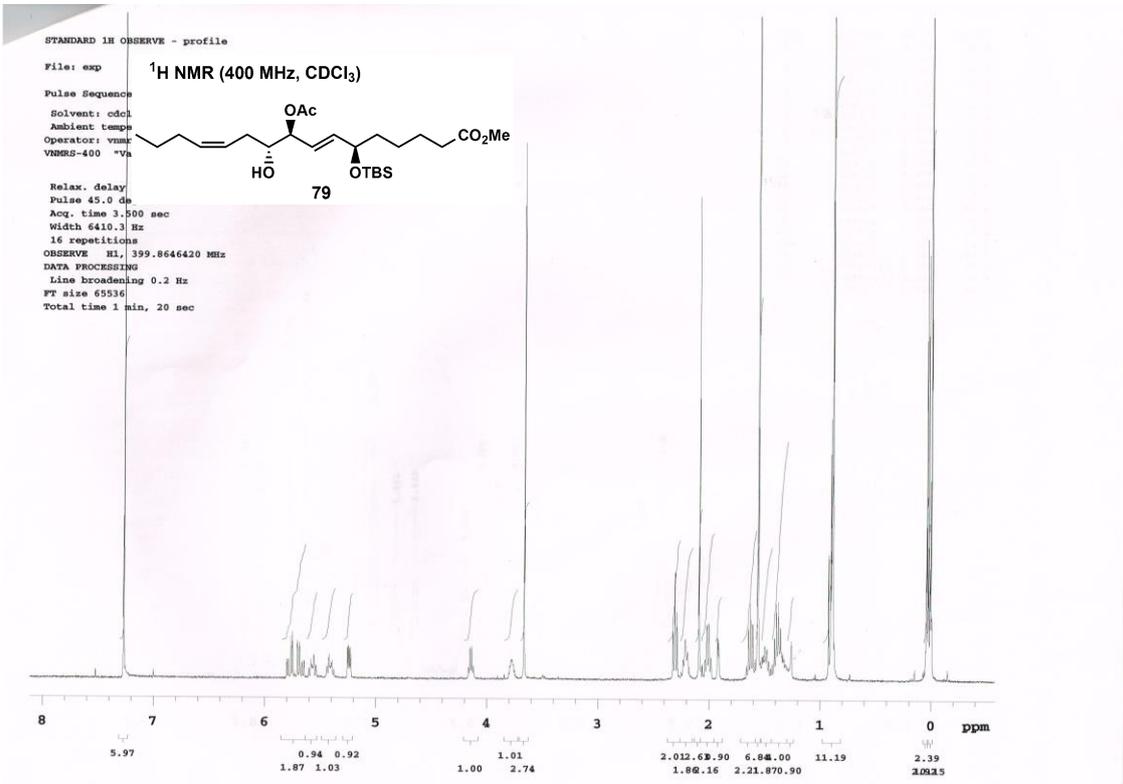
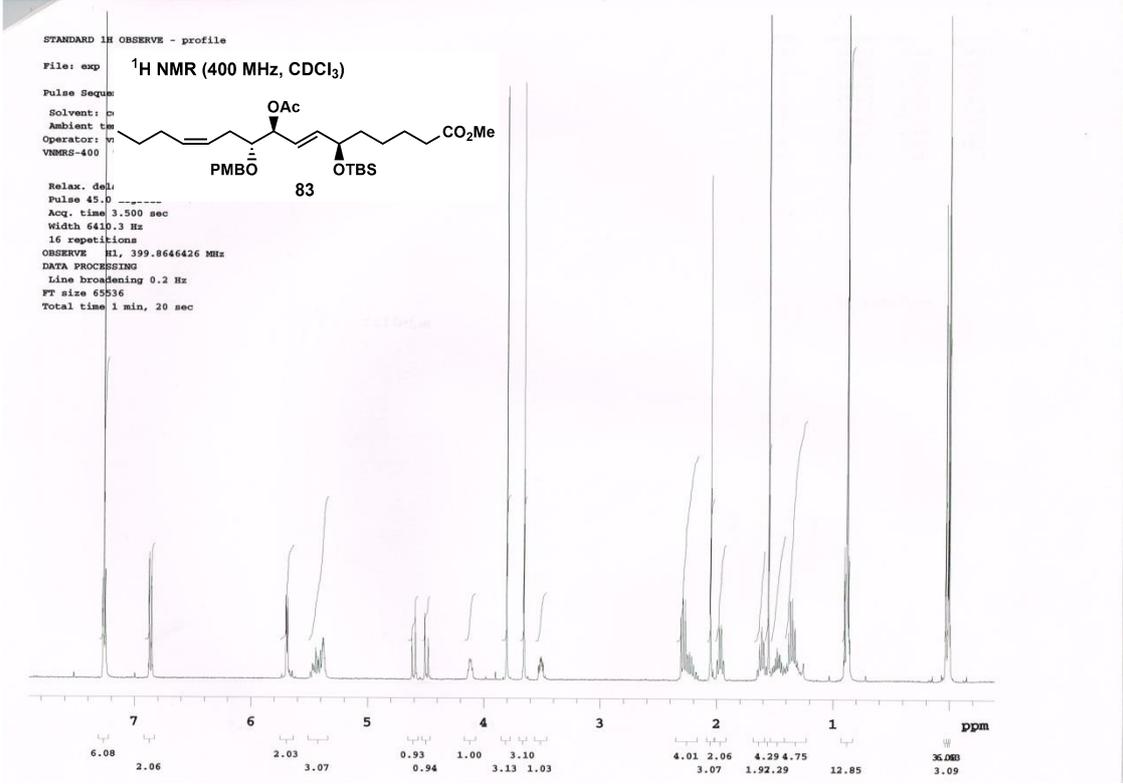
(*Z*)-9-hydroxy-8-[[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-[[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy]non-5-enoate (**155**). To the stirred solution of **154** (10.1 mg, 10 μ mol) in THF/water (3:1, 12 drops) was added NaBH₄ (excess) at room temperature. After being stirred 1 h, the mixture was filtered through a pad of Florisil, concentrated *in vacuo* and deluted with EtOAc. The extract was washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over SiO₂ (hexane/EtOAc) to give **155** (3.1 mg, 38%). ¹H NMR δ : 0.07 (6H, s), 0.08 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.69 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.07 (2H, dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz), 2.31 (2H, dd, *J* = 7.9, 7.4 Hz), 3.39-3.50 (3H, m), 3.61 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.79 (3H, m), 3.98-4.08 (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.22 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.28 (1H, m), 4.78 (1H, br), 5.10 (2H, m), 5.32-5.45 (2H, m); LRMS (FAB): *m/z* calcd for C₄₀H₈₀O₁₁Si₃Na, 843.49; found, 843.6 ([M+Na]⁺).

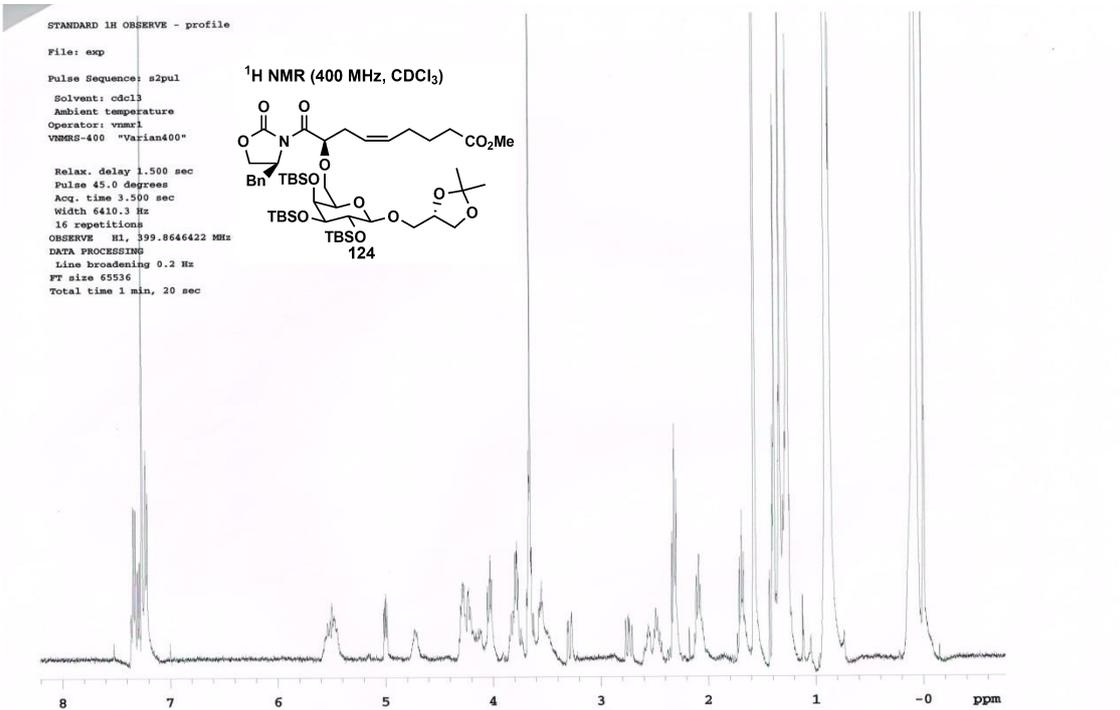
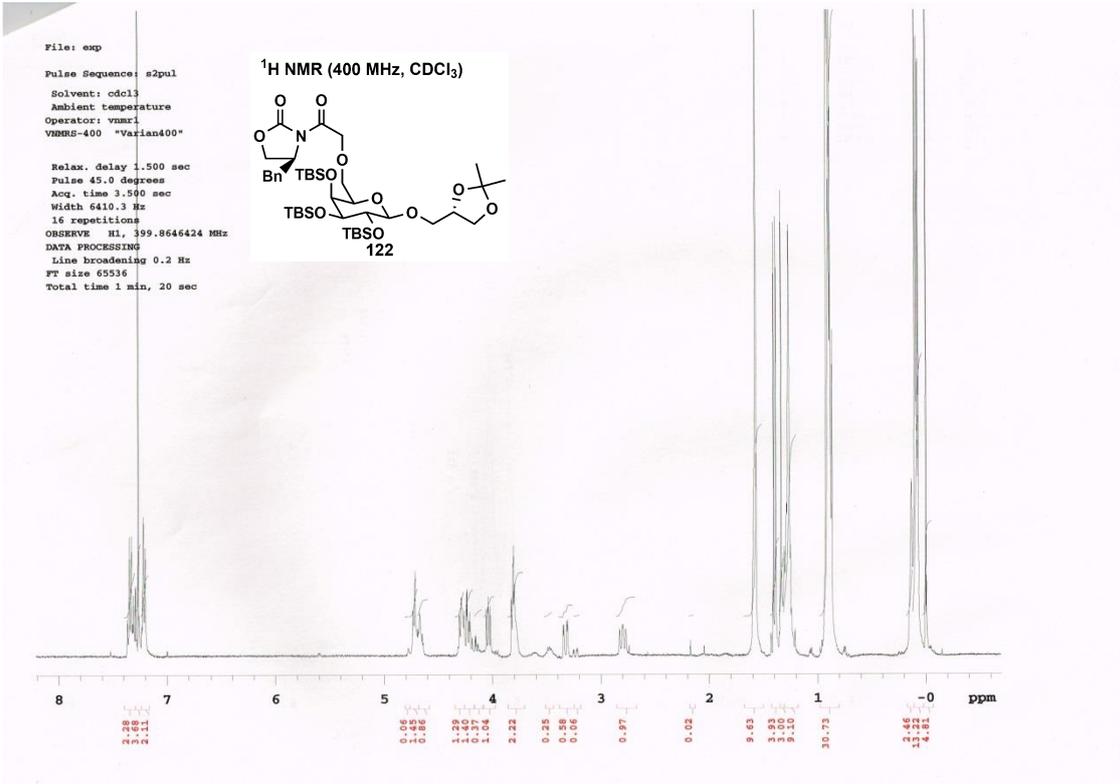












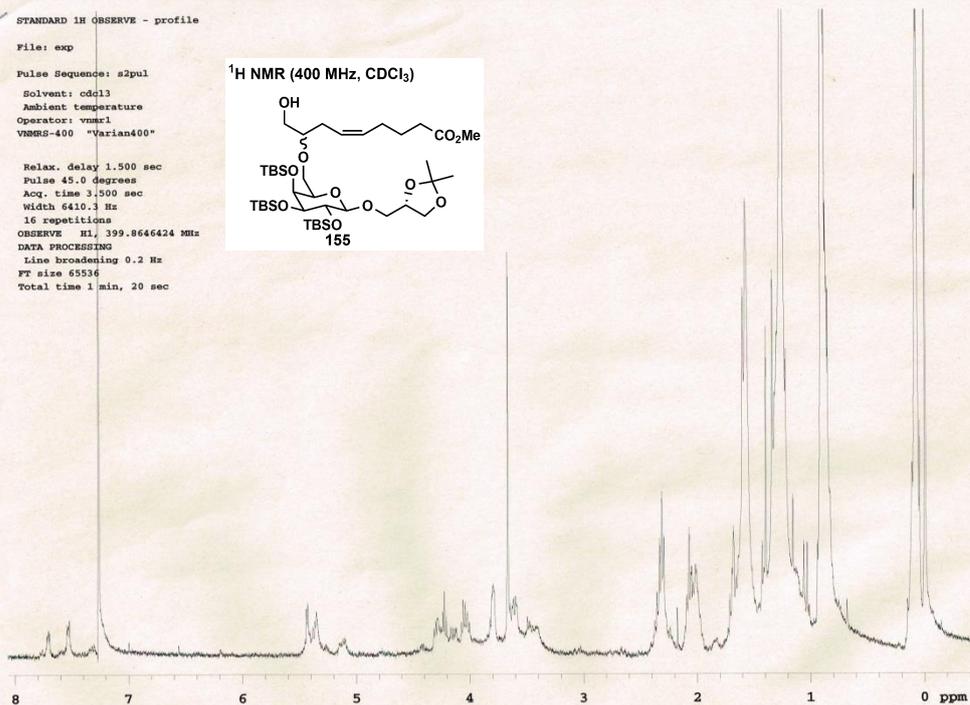
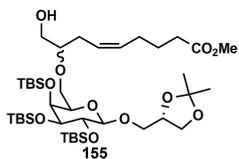
STANDARD 1H OBSERVE - profile

File: exp

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: vms1
VNMR-400 "Varian400"

Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 6410.3 Hz
16 repetitions
OBSERVE F1, 399.864624 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 1 min, 20 sec

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



引用文献

- 1) Williams, D. E.; Sturgeon, C. M.; Roberge, M. and Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5822–5823.
- 2) Cardellina, J. H. II and Moore, R. E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 993–996.
- 3) Herz, W. and Kulanthaivel, P. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 89–91.
- 4) (a) Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Abe, N.; Uyehara, T.; Namai, T.; Kodama, M. and Shiobara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2357–2360.; (b) Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Hirukawa, T. and Hoshino, N. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1349–1357.
- 5) (a) Gurjar, M. K. and Reddy, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1783–1784; (b) Sharma, G. V. M. and Rao, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2365–2368.
- 6) (a) Suemune, H.; Harabe, T. and Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3632–3637.; (b) Gossé-Kobo, B.; Mosset, P. and Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4235–4236.; (c) Sharma, P. K. *Chem. Lett.* **1994**, 1825–1826.
- 7) 三浦絢子 平成 21 年度東北大学農学研究科博士学位論文
- 8) Rama Rao, A. V.; Reddy, E. R.; Purandare, A. V. and Varaprasad, C. V. N. S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4385–4394.
- 9) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M. and Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237–6240.
- 10) Askin, D.; Reamer, R. A.; Joe, D.; Volante, R. P. and Shinkai, I. *Tetrahedron* **1989**, *30*, 6121–6124.
- 11) (a) Singh, J.; Kaur, J.; Nayyar, S.; Bhandari, M. and Kad. G. L. *Indian J. Chem.* **2001**, *40B*, 386–390.; (b) Grieco, P. A. and Abood, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6008–6010.
- 12) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. and Kartz, J. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165–2167.
- 13) Evans, D. A.; Britton, T. C. and Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.
- 14) Dufour, M.-N.; Jouin P.; Poncet, J.; Pantaloni, A. and Castro, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1895–1899.
- 15) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- 16) (a) Nakata, T.; Tanaka, T. and Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2653–2656.; (b) Narasimhan, S.; Madhavan, S. and Prasad, K. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5314–5315.
- 17) Aïssa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J. and Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512–15520.
- 18) Takahashi, T.; Miyazawa, M. and Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5139–5142.
- 19) Enomoto, M. and Kuwahara, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1144–1148.
- 20) Qiu, Y. K.; Zhao, Y. Y.; Dou, D. Q.; Xu, B. X. and Liu, K. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 665–669.
- 21) Kurashina, Y.; Miura, A.; Enomoto, M. and Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1649–1653.
- 22) Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **2007**, *72*, 567–572.

- 23) Pace-Asciak, C. R.; Laneuville, O.; Su, W. G.; Corey, E. J.; Gurevich, N.; Wu, P. and Carlen, P. *L. Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1084*, 60-68.
- 24) (a) Zhong, G. and Yu, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1637-1639.; (b) Rawat, V.; Chouthaiwale, P. G.; Suryavanshi, G. and Sudalai, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2173-2177.
- 25) Shirahata, T.; Sunazuka, T.; Yoshida, K.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Nagai, T.; Kiyohara, H.; Yamada, H. and Omura, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9483-9486.
- 26) (a) Bosone, E. *et. al. Synthesis* **1983**, *11*, 942-944.; (b) Bellini, R.; Petnni, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 827-831.; (c) Kai, K.; Takeuchi, J.; Kataoka, T.; Yokoyama, M. and Watanabe, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6760-6769.
- 27) Claus, R. E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth.* **1986**, *Coll. Vol. 7*, 168-171.
- 28) Bitar, A. Y.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 49-52.
- 29) Rao, A. V. R.; Mysorekar, S. V. and Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1339-1347.
- 30) Nashed, M. A.; Anderson, L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3503-3506.
- 31) Kurashina, Y.; Kuwahara, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 605-607.
- 32) Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C. Y.; Dally, N. K. and Izatt, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3129-3137.
- 33) Cateni, F.; Bonivento, P.; Procida, G.; Zacchigna, M.; Favretto, L. G.; Scialino, G. and Banfi, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 210-221.
- 34) Mikamo, M. *Carbohydrate Research* **1989**, *191*, 150-153.
- 35) Cheng, H.; Cao, X.; Xian, M.; Fang, L.; Cai, T. B.; Jacqueline, J. J.; Tunac, J. B.; Sun, D. and Wang, P. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 645-652.
- 36) Sias, B.; Ferrato, F.; Grandval, P.; Lafont, D.; Boullanger, P.; Caro, A. D.; Leboeuf, B.; Verger, R. and Carrière, F. *Biochemistry*, **2004**, *43*, 10138-10148.
- 37) Yôkichi, M. *et al., Agr. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 2197-2200.
- 38) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N. and Tanabe, Y. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2183-2192.
- 39) (a) Julia, M. and Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836. (b) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E.M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A. and Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540-7552.
- 40) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28. For review, see below. (a) Kocienski, P. J. *Phosphorus and Sulfur* **1985**, *24*, 97-127. (b) Kelly, S. E. *Compreheisive Organic Synthesis* **1991**, *1*, 792-806.
- 41) Malik, S.; Dixit, V. A.; Bharatam, K. P. and Kartha, K. P. R. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 559-564.
- 42) Song, S. -X.; Wu, M. -L.; He, X. -P.; Zhou, Y. -B.; Li, S.; Li, J. and Chen, G. -R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2030-2032.
- 43) Neumann, J.; Weingarten, S. and Thiem, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1130-1144.

- 44) Sun, M.; Hong, C. -Y and Pan, C. -Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20581–20584.
- 45) (a) Corey, E. J.; Sachdev, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8483-8484. (b) Luo, F. T.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4762-4766. (c) Johnson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4726-4735.
- 46) Sajiki, H. *et al. Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5109-5111.
- 47) (a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361-9362. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- 48) (a) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U. and Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763-7772. (b) Bellotta, F.; D'Auria, M. V.; Sepe, V. and Zampella, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3659-3663.
- 49) (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S. and Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938. (b) Matsuura, F.; Hamada, Y. and Shioiri, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 265-274. (c) Boger, D. L.; Lee, R. J.; Bounaud, P. -Y. and Meier, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6770-6772. (d) Kumareswaran, R. and Hassner, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3409-3415. (e) Garcia, A. L. L. and Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553-1557. (f) Ozeki, M.; Hashimoto, D.; Nishide, K.; Kajimoto, T. and Node, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1663-1671.
- 50) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z. and Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- 51) Chen, Z. *et al. Yancoo Keji* **2012**, *12*, 52-55.

謝辞

本博士論文研究の細部にわたり終始変わらぬ親身なご指導，ご助言及び本論文の作成の際に最大限のご支援を賜りました東北大学大学院農学研究科教授桑原重文先生に謹んで感謝申し上げます。また，研究全般にわたり数々の有益なご助言，ご協力を賜りました清田洋正准教授（現岡山大学教授），そして核磁気共鳴スペクトル及びマススペクトルを測定して下さいました山田てい子技官に深く感謝申し上げます。さらに日々の有益な議論により私を啓発していただき，互いに切磋琢磨できる友であった生物有機化学研究室の諸氏に厚く感謝申し上げます。

また，第2章の研究は日本学術振興会特別研究員奨励費（農学 24・6489）の交付を受けました。ここに感謝申し上げます。