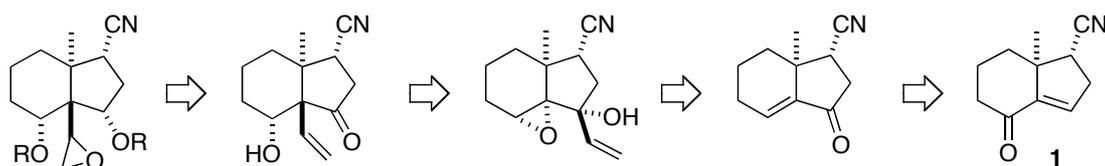
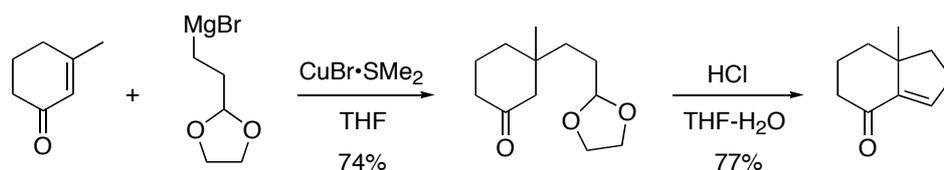




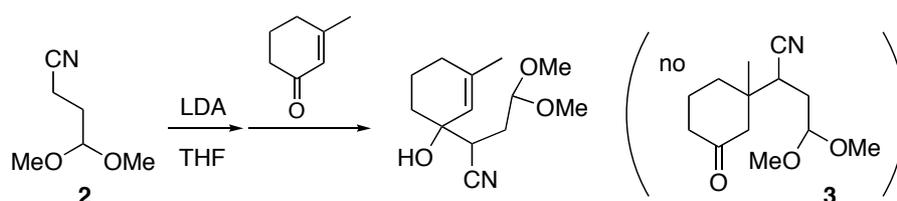
すなわち、エポキシド部とニトリル部を合わせ持つビスクロ[4.3.0]ノナン誘導体に塩基を作用させれば、 $\alpha$ -シアノカルバニオンの分子内攻撃によりエポキシドが開環し、4員環が構築できるものと考えた。この環化前駆体は、5員環と6員環が互いにトランスにフューズしており、かつ両方の核間位が四級不斉炭素であるため、その合成には困難が予想された。筆者らは、ビニル基を有するエポキシアルコールの1,2-転位反応を用いる以下の合成計画を立案し、その鍵中間体となる双環性エノン**1**の大量供給法をまず確立することにした。



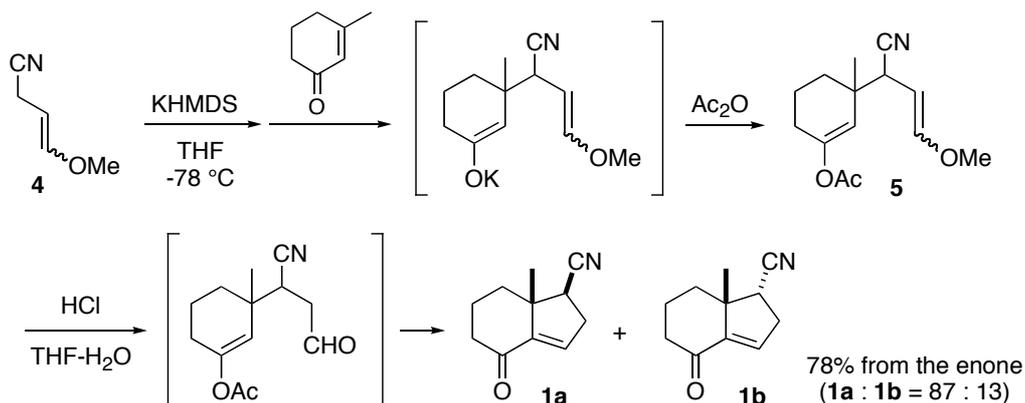
環状エノンに共役付加反応を用いて適当な側鎖を導入後、分子内環化反応により新たな環を構築するアヌレーション法は、多環性炭素骨格の重要な構築法である。



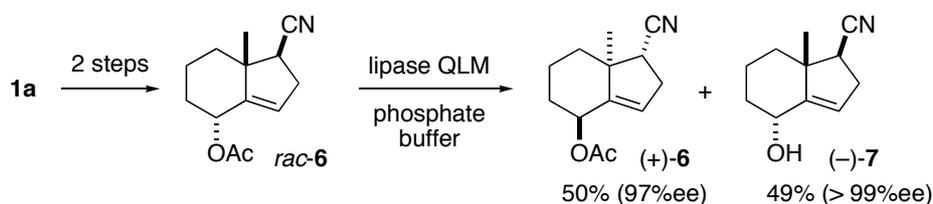
当初筆者らは、Helquistらによる上式の反応<sup>5)</sup>を参考に、市販のニトリル**2**の共役付加反応を経由するエノン**1**の合成を計画した。しかし、ニトリル**2**から調製したアニオン種と3-メチル-2-シクロヘキセノンの反応では、1,2-付加体のみが生成し、より高温での反応や、銅塩またはHMPA共存下での反応によっても共役付加体ケトン**3**は全く得られなかった。



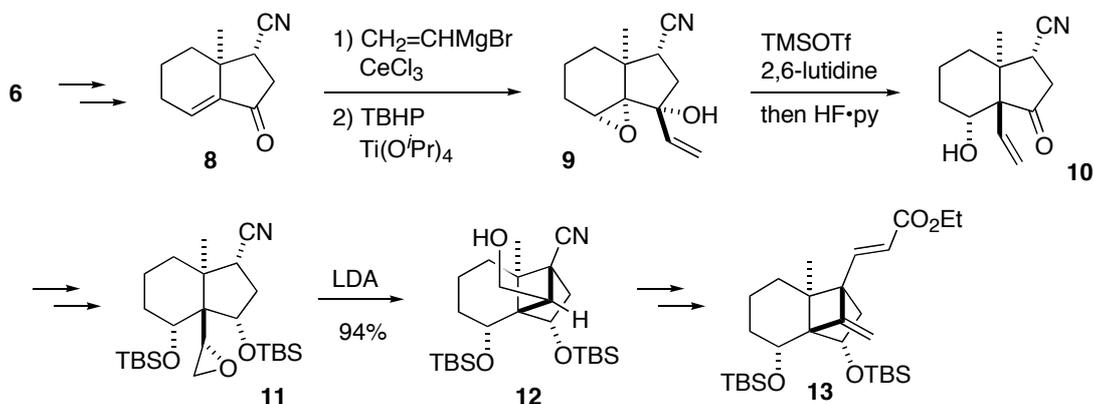
そこで、ニトリル誘導体を詳細に検討した結果、ニトリル**2**の熱分解反応により得られる不飽和ニトリル**4**が、良好な結果を与えることを見出した。すなわち、ニトリル**4**とKHMDSから調製されるアリルアニオンはソフトな求核剤としての性質を示し、低温で速やかにエノンに共役付加する。エノラート中間体を無水酢酸で捕捉してエノールエステル**5**とした後、塩酸で処理すると分子内アルドール縮合が進行し、エノン**1**が高収率かつ立体選択的に得られた<sup>6)</sup>。なお、この分子内環化反応では、基質としてエノールエステル**5**を用いることが重要であり、対応する共役付加体ケトンに酸処理した場合には、エノン**1**の収率は激減する。



1a から 2 工程で合成したエステル *rac*-6 を、リパーゼによる速度論的光学分割に付して、ソラノエクレピン A に対応する (+)-6 を高立体選択的に得た。なお、同時に得られる (-)-7 はステロイド CD 環に相当しており、キラルビルディングブロックとして有用と思われる。



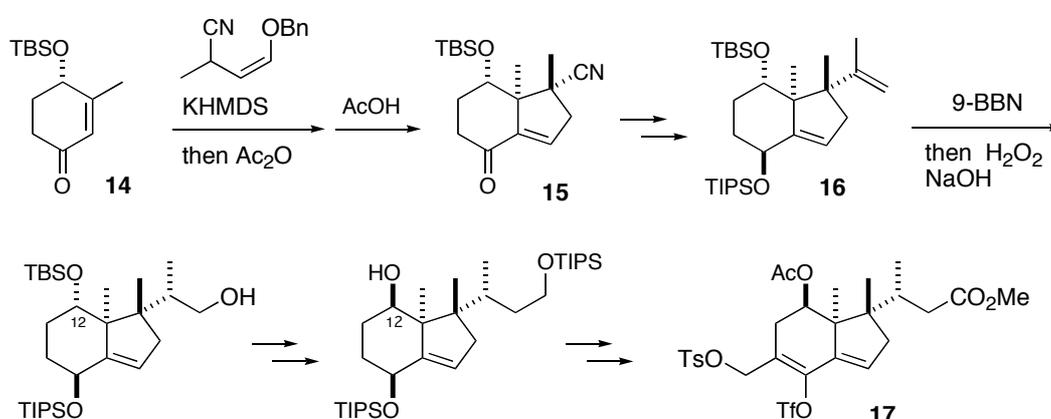
原料の大量供給法を確立したので、ソラノエクレピン A の全合成における最重要課題であるトリシクロ[5.2.1.0<sup>1,6</sup>]デカン骨格の構築に着手した。エステル 6 を 3 工程でエノン 8 に変換後、塩化セリウム存在下で臭化ビニルマグネシウムを付加させたところ、ビニル基は核間位メチル基の反対側から立体選択的に導入され、3 級アリルアルコールが定量的に生成した。Sharpless 酸化により立体選択的に得たエポキシアルコール 9 に TMSOTf を作用させると、エポキシドの開環とともにビニル基の 1,2-転位が進行し、トランス骨格を有するヒドロキシケトン 10 が高収率で得られた。このものから 3 工程で合成したエポキシド 11 の環化反応は、LDA を作用させることで円滑に進行し、目的とする 4 員環化合物 12 が高収率で得られた。西沢-Grieco 法を用いて 12 の 1 級アルコール部をメチレン基に変換後、ニトリルの還元と Horner-Emmons 反応を経て、不飽和エステル 13 へ導いた。



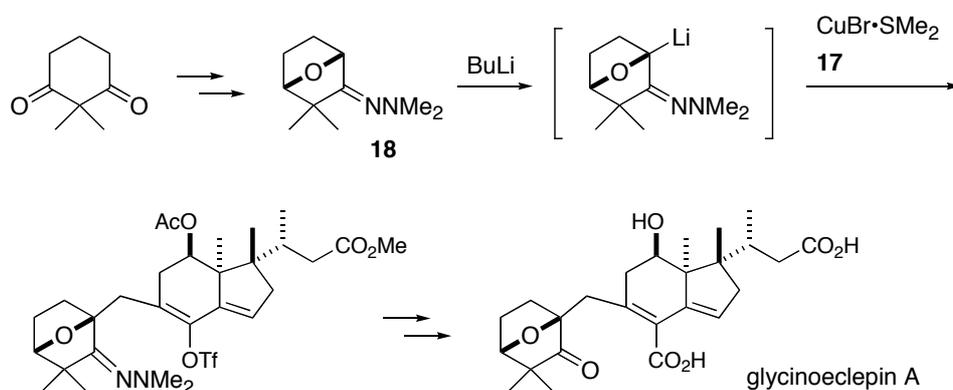
以上のように、新規シクロペンテンアヌレーション法による二環性エノンの効率的合成法を開発し、ソラノエクレピンAの高度に歪んだ右側部の立体選択的構築法を確立した。

### 3. グリシノエクレピンAの不斉全合成

ところで、この新規シクロペンテンアヌレーション法は立体障害に強く、互いに隣接する4級不斉中心を有する双環性エノンの合成にも利用可能である。そこで、ソラノエクレピンAの全合成研究と平行して、グリシノエクレピンAの不斉全合成<sup>7)</sup>を目指すことにした。すなわち、光学活性共役エノン **14** にシクロペンテンアヌレーション法を適用し、立体選択的に双環性エノン **15** を合成した。ニトリル部を変換して得たオレフィン **16** のジアステレオ面選択的ヒドロホウ素化反応および酸化/還元による C12 位水酸基の立体反転を経て、4連続不斉中心を有するCD環セグメント **17** を合成した。



渡環エーテル構造を有するA環部の連結は、グリシノエクレピンAの全合成における最大の難所であり、正宗・村井らは独自の分子内アルキル化反応を用いる解決法を報告している<sup>7a)</sup>。これに対して筆者らは、「オーダーメイドなA環導入法」の開発を目指し、光学活性なヒドラゾン誘導体 **18** を合成した。このものから調製された橋頭位アニオン種と、CD環セグメント **17** の分子間カップリングは期待通り円滑に進行し、これを鍵反応としてグリシノエクレピンAの不斉全合成を達成することができた。なお、この新しい橋頭位アニオンの化学を応用して、ソラノエクレピンAの左側部の構築を検討中である。



このように筆者らは、ソラノエクレピンAの全合成における重要中間体を大量供給する目的で、新たなシクロペンテンアヌレーション法を開発し、これを基盤としてグリシノエクレピンAの不斉全合成を達成した。このシクロペンテンアヌレーション法は、光学活性なステロイドCD環部の効率的合成法としても有用であり、今後は様々なテルペノイドの全合成への応用が期待される。より効率的で真に実用的な経路による全合成を実現するために、「オーダーメイドな」新規反応の開発は今後ますます重要性を増すものと思われる。

**謝辞:**本研究を行うにあたり、数々のご助言とご指導を賜りました北海道大学名誉教授(現 工学院大学教授) 宮下正昭先生に厚く御礼申し上げます。また、共同研究者の遠又慶英氏と椎名康裕氏に感謝します。

<参考文献>

1. a) Mulder, J. G.; Diepenhorst, P.; Plieger P.; Bruggemann-Rotgans, I. E. M. *CT Int. Appl. WO 93 02 083*, 1992 (*Chem. Abstr.* **1993**, 118, 185844z). b) Schenk, H.; Driessen, R. A. J.; Gelder, R.; Goubitz, K.; Nieboer, H.; Bruggemann-Rotgans, I. E. M.; Diepenhorst, P. *Croat. Chem. Acta.* **1999**, 72, 593.
2. Recent synthetic studies of Solanoeclepin A: a) Benningshof, J. C. J.; Blaauw, R. H.; Ginkel, A. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; Schenk, H.; Hiemstra, H. *Chem. Commun.* **2000**, 1465. b) Hue, B. T. B.; Dijkink, J.; Kuiper, S.; Larson, K. K.; Guziec, F. S.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Schenk, H.; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4364. c) Tojo, S.; Isobe, M. *Synthesis* **2005**, 1237.
3. a) Masamune, T.; Anetani, M.; Takasugi, M. Katsui, N. *Nature (London)* **1982**, 297, 495. b) Fukuzawa, A.; Furusaki, A.; Ikura, M.; Masamune, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 222.
4. Stork, G. Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5270.
5. Bal, S. A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5045.
6. Tanino, K.; Tomata, Y.; Shiina, Y.; Miyashita, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 328.
7. Total synthesis of Glycinoeclepin A: a) Murai, A.; Tanimoto, N.; Sakamoto, N.; Masamune, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1985. b) Mori, K.; Watanabe, H. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 543. c) Corey, E. J.; Houpin, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8997.