

第2章 ACAT阻害剤であるacaterinの4つの立体異性体の合成

第1節 合成の目的

ACAT（アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）の活性の阻害は、動脈硬化や高コレステロール血症に対して効果的であると考えられる⁴⁹⁾⁻⁵⁰⁾。これまでに合成されたACAT阻害剤は数例知られるが⁵¹⁾⁻⁵⁴⁾、天然物としては例が少なく、purpactin A⁵⁵⁾⁻⁵⁷⁾などが知られるのみであった。1992年にEndoらは*Pseudomonas*属A92株の培養液よりacaterin⁵⁸⁾を新たにACAT阻害剤として単離した。Acaterinは、高い抗腫瘍性を持つことで注目されるアセトゲニン類⁵⁹⁾⁻⁶⁰⁾に見られるような不飽和の γ -ラクトン環を持ち、構造的にも活性的にも極めて興味深い化合物である。またacaterinには2つの不斉点が存在するが、これらの立体化学は不明であり、立体化学の解明と構造活性相関を調べることを目的として、考えられる4つの異性体をすべて合成したので本章で述べる。

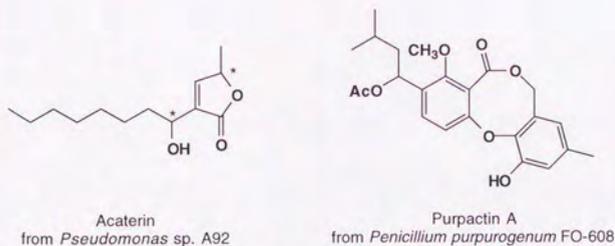
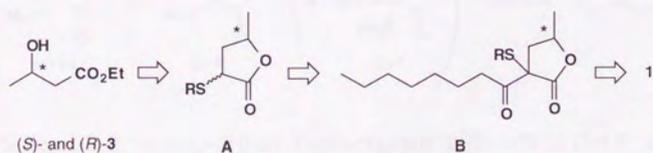


図2-1 天然のACAT阻害剤の例

第2節 合成計画

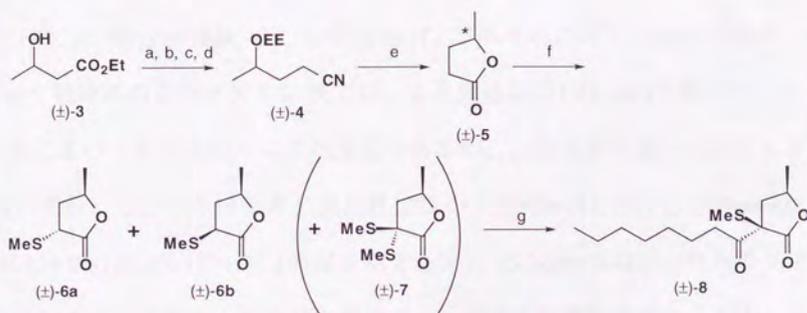
Scheme 2-1 にacaterinの合成計画を示す。まず、同様の不飽和 γ -ラクトンをもつアセトゲニン類の合成にも用いることが可能であるような α -アルキルチオ- γ -ラクトン (**A**) を合成中間体として考えた。これは不斉源として容易に得られる、3-ヒドロキシブタン酸エチル (**3**)⁶¹⁾⁻⁶³⁾ より数段階で合成可能であると考えられる。さらにこのラクトンをアシル化した後 (**B**)、カルボニルの還元を経て、スルホキシドを脱離させれば目的物のacaterin (**1**) およびpseudo-acaterin (**1**) に導けるはずである。



Scheme 2-1 Acaterin の合成計画

第3節 合成

実際の合成であるが、まず合成経路の確立と相対立体配置の決定を目的としてラセミ体である (±)-**1** とそのジアステレオマー (±)-pseudo-**1** の合成を行った。

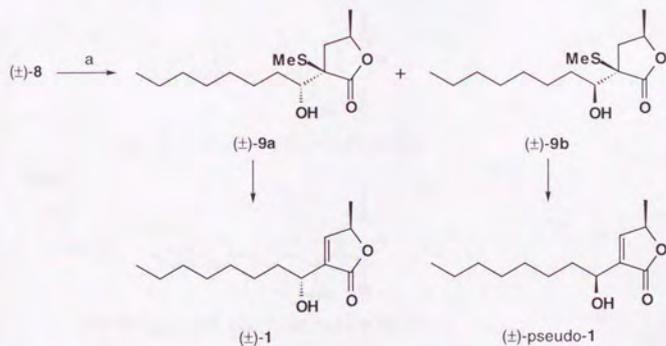


Scheme 2-2 a) CH₂=CHOEt, TsOH. b) LiAlH₄, THF. c) TsCl, C₂H₅N. d) NaCN, DMF (71% in 4 steps). e) NaOH aq, EtOH, reflux, 4h; then HCl aq., 64%. f) LDA, MeSSO₂Me, THF, -78°C → -20°C, 2.5 h, 68.5%. g) LDA, *n*-C₇H₁₅COCl, THF, -78°C → -10°C, 2.5 h, 72.5%.

Scheme 2-2 に示すように、出発原料である3-ヒドロキシブタン酸エチル (**3**) に対して、水酸基をエトキシエチルで保護した後、エステル部分を還元、トシル化し、つづいてシアン化ナトリウムで処理することによりニトリル (**4**) へと導いた。**4** は塩基で加水分解した後酸処理することで、脱保護とラクトンの閉環を行い、 γ -ラクトン (**5**)⁶⁴ を得た。この γ -ラクトンをLDAとメチルメタンチオールスルフォネートで処理すると *trans*-スルフィド (±)-**6a**、*cis*-スルフィド (±)-**6b**、副生成物のビスメチルチオ誘導體 (±)-**7** がそれぞれ、45.7%、22.8%、10.1% で得られた。これら *cis*-体と

trans-体はカラムクロマトグラフィーにより分離可能であったが、両者合わせて、再びLDAで処理しオクタノイルクロライドを作用させることで、 β -ケトラクトン(±)-**8**を72.5%で単一の生成物として得た。(±)-**6**と(±)-**8**の立体化学の決定は¹H-NMRの比較によって行った。つまり、メチル基と*cis*の位置にメチルチオ基が存在する場合、そのメチル基のケミカルシフトは1.46 ppm (**6b**, **8**)、1.45 ppm (**7**)であるのに対し、*trans*である**6a**や置換基のないラクトン**5**では、より高磁場の1.41 ppmであった。

次に**8**のケトンカルボニルの還元であるが、水素化ホウ素ナトリウムを用いて行ったところほとんど選択性はなく、(±)-**9a**(44.1%)とそのpseudo-体(±)-**9b**(36.7%)の1.2:1の混合物を与えた(Scheme 2-3)。これらのジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーにより分離可能であったが、ここでは水酸基の相対立体配置は不明であった。

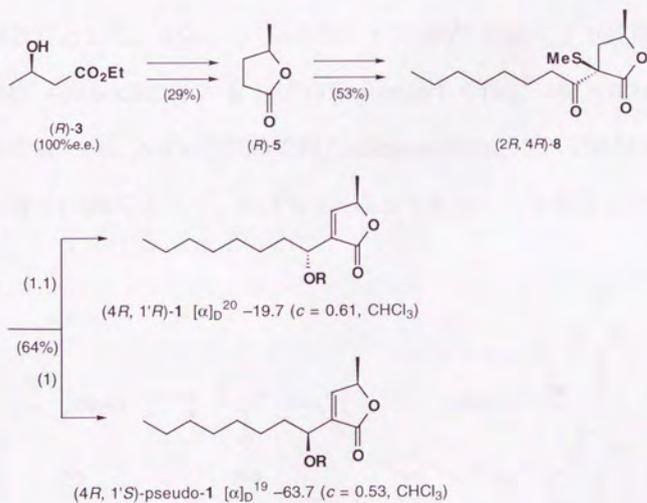


Scheme 2-3 a) NaBH₄, THF-H₂O (10:1), -5°C, 1 h, 44.1% (**9a**), 36.7% (**9b**). b) MCPBA, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min. c) CaCO₃, toluene, reflux, 3 h, 63.5% in 2 steps.

(±)-**9a** と (±)-**9b** はそれぞれ MCPBA で酸化し、スルフォキシドを脱離させることにより (±)-**1** (63.5%, Rf = 0.13, Hex / EtOAc = 4 : 1) と

(±)-pseudo-**1** (62.8%, Rf = 0.20, Hex / EtOAc = 4 : 1) を得た。

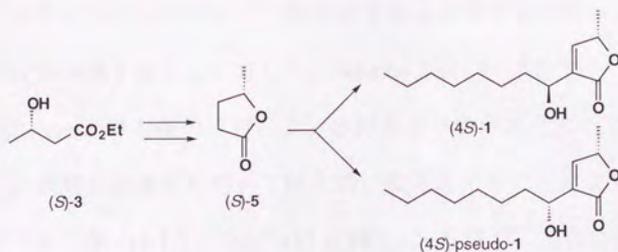
ここでこれら両者の NMR スペクトルを天然物と比較したがいずれも大きな差は見られず、またこの (±)-**1** は結晶化したので X 線結晶解析を試みたが、融点が 38.8 ~ 39.2°C と低いためにうまくいかず相対立体は位置は未だ不明であった。しかし Rf 値の天然物との比較で、極性の高い方の化合物が天然型であることは判明した。そこで相対および絶対立体配置の決定は光学活性体を合成して行うことにした。



Scheme 2-4 (-)-Acaterin (**1**) の合成

Scheme 2-4に示すように、天然より得られるポリヒドロキシブタン酸のエタノール分解によって100% e.e.で得られる (*R*)-**3**⁶¹⁾⁻⁶²⁾ より出発し、ラセミ体の場合と同様に、増炭反応とラクトン化で5段階29%で (*R*)-バレロラクトン (**5**)⁶⁴⁾、さらに2段階53%でβ-ケトラクトン (2*R*, 4*R*)-**8** を得た。これを水素化ホウ素ナトリウムで還元した後、二重結合を導入することで (4*R*)-**1** $\langle [\alpha]_D^{20} -19.7 (\text{CHCl}_3) \rangle$ と (4*R*)-pseudo-**1** $\langle [\alpha]_D^{20} -63.7 (\text{CHCl}_3) \rangle$ が 1.1 : 1、64%で得られた (Scheme 2-4)。いずれもMTPAエステル⁴⁴⁾に導きNMRによってほぼ100% e.e.であることを確認した。

同様にして (+)-acaterin (**1**) の合成も行った。アセト酢酸エチルの酵母還元、リパーゼによる光学分割によって98.7% e.e.で得られた (*S*)-**3**⁶²⁾⁻⁶³⁾ を出発原料として、(*S*)-γ-バレロラクトン (**5**)⁶⁴⁾ を経て10段階で (4*S*)-**1** $\langle [\alpha]_D^{19} +19.6 (\text{CHCl}_3) \rangle$ および (4*S*)-pseudo-**1** $\langle [\alpha]_D^{19} +62.6 (\text{CHCl}_3) \rangle$ を、それぞれ7.2%、6.4%の収率で得た (Scheme 2-5)。それぞれMTPAエステル⁴⁴⁾に導きNMRによって、98.5% e.e.以上であることを確認した。



Scheme 2-5 (+)-Acaterinの合成

天然acaterinの旋光度は文献中に記載がなかったが、単離者のEndoらより
 供与された試料を測定した結果、 $[\alpha]_D^{19}$ は-17 (CHCl₃)であった。今回合成
 したacaterinとの $[\alpha]_D$ の符号の比較により天然物の4-位の立体は(R)であり、
 (4R)-1 が天然acaterinであることが判明した。

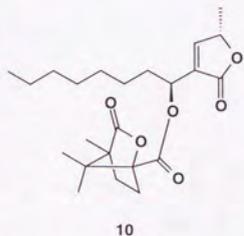
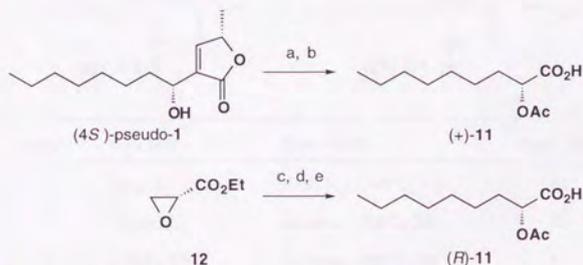


図2-2 結晶性誘導体

ここで1'-位の立体を決定するためのX線結晶解析が行えるような結晶性
 の誘導体合成を試みたところ、カンファン酸エステル(10)が針状結晶と
 して得られたものの、極めて細い結晶しか得られずここでの立体解析もで
 きなかった。したがって、1'-位の立体を決定するために、合成した化合物
 の分解実験を行うことにした。Scheme 2-6に示すように、分解実験は
 (4S)-pseudo-1を用いて行った。水酸基をアセチル化した後、オゾン分解し
 て、過酸化水素水を用いて酸化的に後処理することにより(+)-2-アセトキ
 シノナン酸(+)-11 $[\alpha]_D^{19} + 17$ (CHCl₃)を得た。これに対し対象サンプル
 は以下のように合成した。(S)-セリンより3段階で得られる既知のエポキ
 シド(12)⁶⁵に対し、臭化銅の存在下ヘキシルマグネシウムブロミドを反

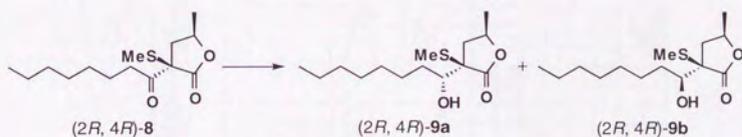
応させることにより生じる α -ヒドロキシ酸をアセチル化することで、 (R) -(+)-2-アセトキシノナン酸 (R) -(+)-**11** $[\alpha]_D^{19} +22 (\text{CHCl}_3)$ を32%の収率で得た。この両者の $[\alpha]_D$ の符号が一致したことにより、 $(4S)$ -pseudo-**1**の水酸基の立体は (R) であると決定した。これにともない、天然acaterinは $(4R, 1'R)$ -(-)-2-(1'-hydroxyoctyl)-4-pent-2-enolide、 $(4R, 1'R)$ -**1** であると決定した。



Scheme 2-6 a) Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, r.t., overnight, 97%. b) O_3 , AcOH-EtOAc , -10°C , then H_2O_2 , r.t., overnight, 37%. c) $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$, $\text{CuI-Me}_2\text{S}$, Et_2O , -78°C , 2 h, 47%. d) NaOH aq. , r.t., 30 min. e) Ac_2O , DMAP , CH_2Cl_2 , r.t., 30 min, 68% in 2 steps.

次に天然型のエナンチオマーを選択的に得るために、ケトラクトン ($2R, 4R$)-**8**の還元を検討した(表2-1)。 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いたとき、pseudo-型の異性体が優先して得られた ($9\text{a} / 9\text{b} = 29 / 71$)。これは図2-3の **13** のような、2つのカルボニルの間に亜鉛がキレートした遷移状態をとっており、ヒドリドが主にすいている α -面 (メチルチオ基と反対側) から攻撃するためであると考えられる。一方立体的にかさ高い還元剤である DIBAL-BHT^{66} を

用いると天然型の **8a** が優先して得られた (**9a** / **9b** = 63 : 37)。最もよい選択性は $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$ を用いたときに見られ、73 : 27 で天然型が得られた。キレートのない系では、**14** のように双極子の反発により2つのカルボニルが互いに逆側を向いたかたちになり、かさ高い還元剤は主にすいた手前側から接近するためであると考えられる。



Entry	Reagent	Condition	Ratio (9a : 9b)	Yield
1	NaBH_4	THF- H_2O , -5°C , 1 h	51 : 49	82.4%
2	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	toluene, -78°C , 3 h	29 : 71	83.5%
3	DIBAL-BHT	toluene, -78°C , 2 h	63 : 37	91.9%
4	$\text{BH}_3\text{-THF}$	THF, -5°C ~ 5°C , 8 h	65 : 35	57.6%
5	$\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$	THF, -65°C , 1 h	73 : 27	81.4%
6	LiBH_4	THF, -78°C , 2 h	25 : 75	83.4%

表2-1 (2R, 4R)-**8** の立体選択的還元

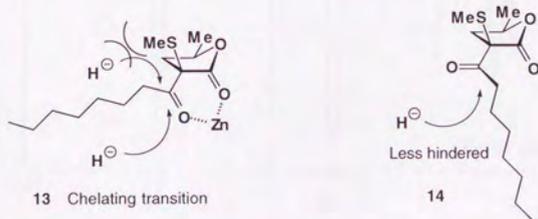


図2-3 (2R, 4R)-**8** の立体選択的還元の遷移状態

図2-4 ~ 2-6に天然物acaterinと合成した(4*R*, 1'*R*)-1のIRスペクトル、¹HNMRスペクトル、¹³CNMRスペクトルを示す。それぞれよく一致している。

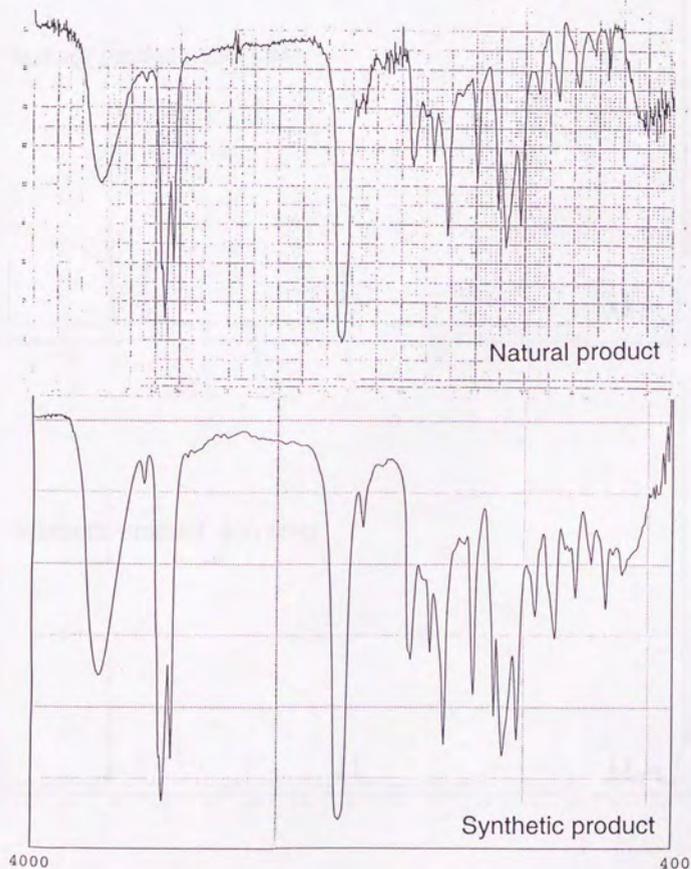
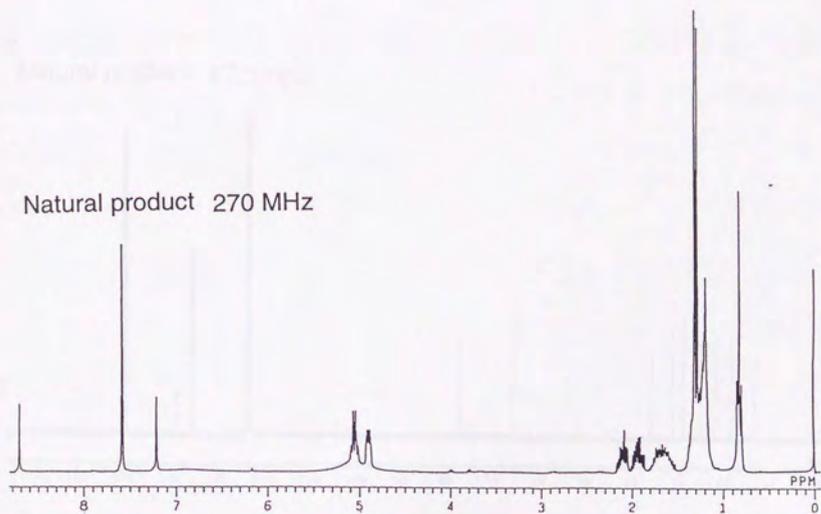


図2-4 天然物acaterinと合成した(4*R*, 1'*R*)-1のIRスペクトル

Natural product 270 MHz



Synthetic product 300 MHz

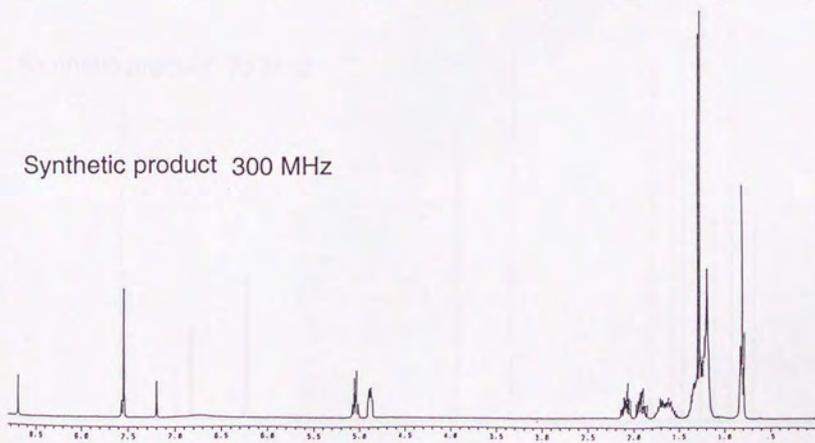
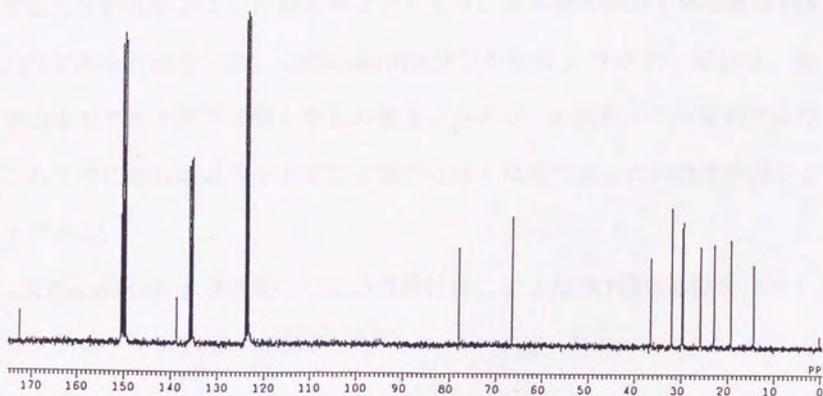


図2-5 天然物acaterinと合成した(4R, 1'R)-1の¹H NMRスペクトル
(300MHz in pyridine-d₃)

Natural product 67.5 MHz



Synthetic product 75 MHz

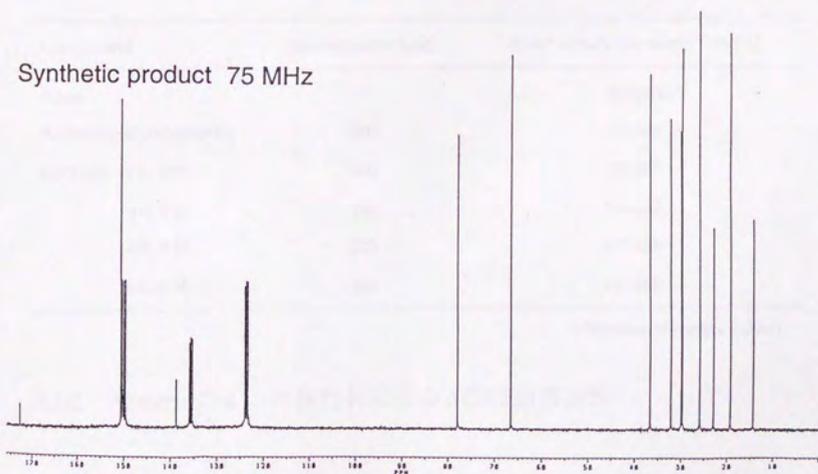


図2-6 天然物acaterinと合成した(4R, 1'R)-1の¹³CNMRスペクトル
(300MHz in pyridine-d₅)

第4節 結果

前節に述べたように立体化学が不明であったacaterinの4つの立体異性体を光学活性な3-ヒドロキシブタン酸エチルを出発原料として合成し、Rf値や旋光度の比較および分解実験などにより、天然物の絶対立体配置は(4*R*, 1'*R*)であると決定した。このacaterinの持つ不飽和 γ -ラクトン部分は、植物由来のアセトゲニン類と類似の構造であるが、4位のメチル基の立体はこれまでに知られるアセトゲニン類の立体とは逆であったのは興味深いことである。

天然acaterinおよび合成した4つの異性体によるACAT阻害活性をラット肝ミクロソームを用いて測定した⁵⁸⁾。

Compound	Concentration (μ M)	ACAT activity ($\text{pmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$)
None	—	522 (100)*
Acaterin (natural product)	200	121 (23)
Synthetic (4 <i>R</i> , 1' <i>R</i>)	200	132 (25)
(4 <i>S</i> , 1' <i>S</i>)	200	136 (26)
(4 <i>R</i> , 1' <i>S</i>)	200	107 (20)
(4 <i>S</i> , 1' <i>R</i>)	200	121 (23)

(* Percent of control value.)

表2-2 Acaterinの4つの異性体によるACAT阻害活性

表2-2に示すように合成したいずれの異性体も天然物とほぼ同等のACAT阻害活性を示し、立体による活性への影響はほとんどないことが判明した。

ACAT阻害活性を持つ化合物はコレステリルエステル合成を抑制し、動脈硬化、泡沫細胞の形成などに対して効果的であると考えられている。したがって、バクテリア由来としては最初のACAT阻害剤であるacaterinは今後リード化合物としても重要であると考えられる。

第3章 細胞周期阻害剤であるradicolの合成研究

第1節 合成の目的

細胞周期の制御機構に関する研究は近年活発に行われ、サイクリンとCdk (cyclin-dependent kinases) が複合体を形成し中心的制御因子となっていること、癌遺伝子や癌抑制遺伝子が細胞周期進行のアクセル・ブレーキとなっていることなどの知見が得られ、徐々に解明されつつある。このような状況下、細胞周期特異的な阻害剤は、この研究分野に大きな進展をもたらす道具となりうる。さらに細胞周期阻害剤が抗癌剤として作用しうる可能性もあり、探索が行われてきた⁶⁷⁾⁻⁶⁸⁾。1992年にKwonらによってradicolが、細胞周期特異的阻害剤として再発見された⁶⁹⁾。Radicolは1953年に抗カビ剤として単離され⁷⁰⁾、1964年に平面構造が⁷¹⁾、1987年に絶対立体配置が⁷²⁾決定されたものの活性的にはほとんど興味が持たれていなかった。最近になってこの生理活性が注目を浴び、細胞周期阻害剤であるradicolはSrc系キナーゼの強力な阻害、様々な癌遺伝子でトランスフォームした細胞に対する形態の正常化、分化誘導、抗炎症、血管新生抑制などの他、誘導体による高い抗腫瘍活性などが見出されてきた⁷³⁾⁻⁷⁵⁾。こうした多彩な活性を引き起こす作用機構は未だ明らかでなく、結合蛋白の同定が不可欠となってきた。結合蛋白精製のためのプローブの合成とともに、効率よくradicolを合成できるスキームの確立は極めて意義のあることである。

Radicolは Fig. 1 に示すような14員環のマクロライドであるが、3つの不斉点にエポキシドや共役ケトンなどを含み、小さい分子ながら官能化された炭素が多く、合成的にも興味深い。Radicolは1992年にLampilas⁷⁶⁾⁻⁷⁷⁾ら

により第一合成が達成されているが、彼らは光学活性原料として高価なプロピレンオキシドを用いており、総収率も2%程度で実用性はあまり良くない。このような背景をふまえ、radicolの効率よい全合成および、プロープ合成を行うことにしたので本章で述べる。

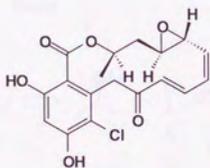
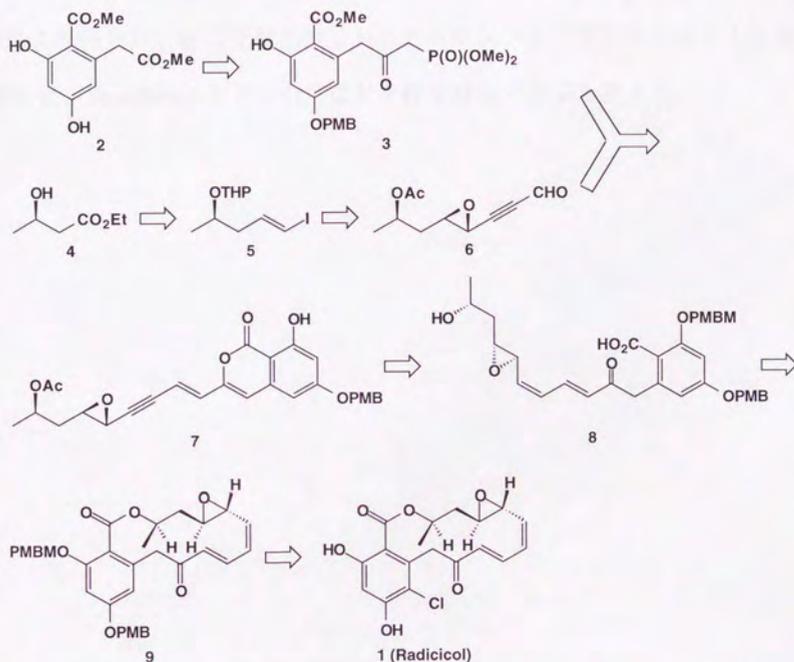


図3-1 Radicolの構造

第2節 合成計画

Scheme 3-1 にradicolの合成計画を示す。



Scheme 3-1 Radicolの合成計画

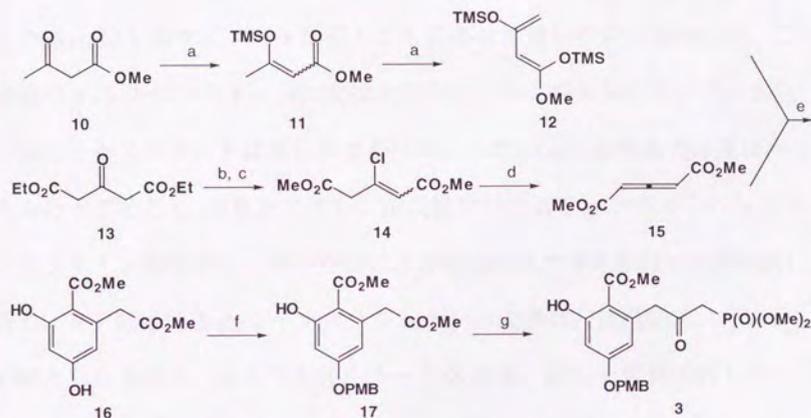
芳香環上の塩素は合成の最後に、2つのフェノール性水酸基を保護した状態 (**9**) で導入することとし、マクロライド部分はマクロラクトン化により閉環させることにした。**8** のシスオレフィン は **7** の3重結合の半還元により導き、フリーのカルボン酸はエノールラクトンを加水分解すれば得ら

れる。Radicicolのトランスのオレフィンは **3** と **6** のHorner反応で導入できると考えられるが、この際に塩基性条件下でエノールラクトンに環化するものと思われた。**3**はDiels-Alder反応により得られる既知のジエステル **2**⁷⁸⁾より得られ、**6**は光学活性な3-ヒドロキシブタン酸エチルより1炭素増炭後、Sharplessエポキシ化⁷⁹⁾などを経て合成できると考えた。

第3節 合成

(1) 芳香環部分を有するホスホネート **3** の合成

3 はScheme 3-2に示すようにDiels-Alder反応を経て合成した。



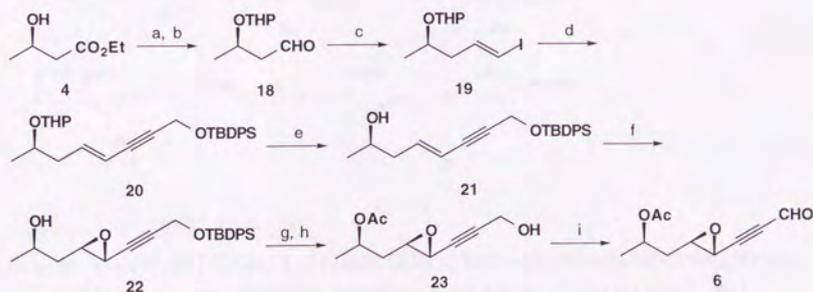
Scheme 3-2 ホスホネート **3** の合成

Reagents: a) LAD, THF, -50°C ; then TMSCl, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 44% in 2steps. b) PCl_5 . c) H_2SO_4 , MeOH, reflux, 71% in 2 steps. d) Et_3N , THF, 23%. e) neat; then Et_3NHF , 77% based on **15**. f) PMBCl , $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$, acetone, reflux, 73%. g) $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$, THF, -78°C , 86%.

まずジエンの合成であるが、アセト酢酸メチル **10** に対し、リチウムジイソプロピルアミドとトリメチルシリルクロライドでシリルエノールエーテルとし、もう一度同じ操作を繰り返すことでシロキシジエン **12**⁸⁰⁾ を得た。つぎにジエノフィルの合成であるが、ジエチルアセトンジカルボキシレート **13** を5塩化りんでクロロ化し、つづいてエステル交換を行うことによりジメチルエステル **14** を71%で得た。これをトリエチルアミンで脱

塩化水素させることによりアレン **15**⁸¹⁾ を得たが、これは蒸留中などに分解し収率が23%であった。つぎのDiels-Alder反応は室温、無溶媒で混合するだけで比較的収率よく進行し、つづいてトリエチルアミン-ふっ化水素で芳香化させることによりジフェノール **16**⁷⁸⁾ を得た (アレンより計算して77%)。はじめフェノールは双方とも保護して進む予定であったが、この後のβ-ケトホスホネートに変換する際に、ベンジル位へのエノール化が優先しホスホネートは得られなかった。したがって水酸基の保護は一方のみ行うこととし、**16** をアセトン中炭酸カリウムで *p*-メトキシベンジルクロライドと反応させ、すいた側のみが保護された **17** を73%で選択的に得た。**17** に対するβ-ケトホスホネートへの変換は、比較的エノール化が抑えられて進み、48%でホスホネート **3** を得、44%を原料回収した。

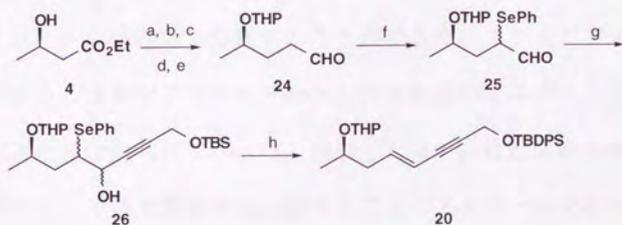
(2) エポキシアルデヒド **6** の合成



Scheme 3-3 アルデヒド **6** の合成

Reagents: a) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , quant. b) DIBAL, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 89%. c) CrCl_2 , CH_2I_2 , THF. d) $\equiv\text{CH}_2\text{OTBDPS}$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, CuI , Et_3N . e) MgBr_2 , Et_2O , 63% in 3 steps (E : Z = 4 : 1). f) $t\text{BuOOH}$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, CH_2Cl_2 , 76% ($\alpha : \beta = 1 : 6$). g) Ac_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , DMAP, quant. h) TBAF, THF, 83%. i) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 .

出発原料の (*R*)-3-ヒドロキシブタン酸エチル **4**⁶¹⁾⁻⁶²⁾ は前章で述べたように、PHBのエタノール分解で得られる安価な原料である。水酸基をテトラヒドロピランで保護した後、水素化ジイソブチルアルミニウムで還元しアルデヒド **18** を89%で得た (Scheme 3-3)。アルデヒド **18** に対し塩化クロムを用いたTakaiのオレフィン化⁸²⁾によりビニルヨウダイド **19** を *E-Z* 混合物として得た。これは混合物のまま、パラジウム触媒のアセチレンユニットとのクロスカップリング⁸³⁾⁻⁸⁵⁾により **20** を合成し、臭化マグネシウムブROMAイドを用いて選択的に2級アルコールを脱保護⁸⁶⁾しホモアリルアルコール **21** へと導いた。このオレフィン部分の *E/Z* 比は約4:1であった。ここで *E/Z* 比の向上を求めて以下の方法で **20** の調製を試みた (Scheme 3-4)。



Scheme 3-4 **20** 調製の別法

Reagents: a) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 . b) LAH, Et_2O . c) TsCl, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$. d) NaCN, DMF, 90% in 4 steps. e) DIBAL, Hex, 76%. f) $(\text{PhSe})_2$, morpholine, CH_2Cl_2 . g) $\equiv\text{-CH}_2\text{OTBDPS}$, $^t\text{BuLi}$, Et_2O . h) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 88% from **25**.

つまり **4** から1炭素増炭して得られる1炭素長いアルデヒド **24** に対し、セレン化⁸⁷⁾し **25** のセレンアルデヒドとした。これに先ほどと同様のアセ

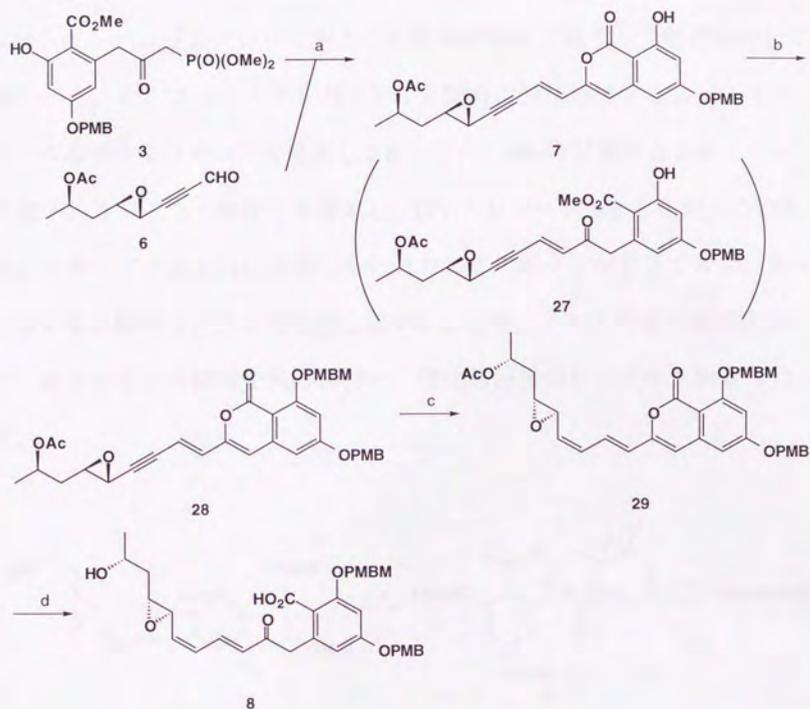
チレンユニットのアセチリドを付加させることで **26** を得た。この水酸基をメシル化し脱離させると、目的の **20** を得ることができた。しかしこの *E/Z* 選択性も約4:1であり、しかも収率はこのルートの方がかえって悪かった。よってセレンを用いたルートはあきらめ、先ほどのルートを採用した。

E/Z 比4:1の **20** は混合物のままSharplessのエポキシ化に供し⁷⁹⁾、モリブデンヘキサカルボニルを触媒に用いた場合に最も選択性よくエポキシ化され、 α -体が8%、 β -体が49%、原料回収率が25%でエポキシド **22** が得られた。ここではエポキシドの立体は決定しなかったが、経験的に主生成物が β -体であると考えた。またこのときの原料の *E/Z* 比は約4:1であったのに対し、原料回収物の *E/Z* 比は約1:1になり、エポキシ化の反応速度の差によって (*Z*)-体がエンリッチされていた。ここでHPLC分取によってそれぞれの異性体を分離することができた。またモリブデンのかわりにバナジウムオキシアセチルアセトネートを用いてエポキシ化を行うとほとんど選択性は得られなかった。精製した **22** に対し2級水酸基をアセチルで保護し、1級水酸基を脱保護することでアルコール **23** とした。この末端のアルコールをDess-Martin試薬⁸⁸⁾⁻⁸⁹⁾で酸化し不安定なアルデヒド **6** へと導いた。これは通常の後処理後完全に濃縮すると分解するため、濃縮は途中でやめ、精製もせずにつぎのHorner反応に用いた。

(3) 環化前駆体 **8** の調製

はじめホスホネート **3** はカップリングの前にもう一方の水酸基を保護する予定であったが **3** を塩基処理するとエノール化が進行し、エノールラ

クトンとなったイソクマリン型の環を巻いた化合物との混合物が得られた。
したがってフェノールはフリーのまま Horner 反応に供した (Scheme 3-5)。

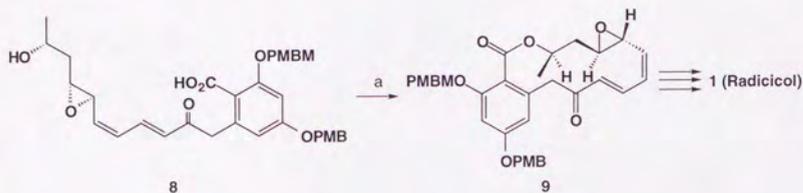


Scheme 3-5 環化前駆体 **8** の合成

Reagents: a) LiCl, DBU, MeCN, 53% from **6**. b) PMBMCl, DBU, CH₂Cl₂, 80%. c) H₂, Lindlar cat., quinoline, EtOAc, 65%. d) LiOH, THF, H₂O.

3 を塩化リチウム存在下2等量のDBUで処理し⁹⁰⁾、つづいてアルデヒド **6** を滴下すると選択的に (*E*)-オレフィンを経由してカップリングし、さらにエノールラクトンになった **7** のみが得られた。このときDBUの代わりに2

等量のブチルリチウムを用いると、**7** とイソクマリン型に環化していないメチルエステル **27** がほぼ1:1の比で得られた。つぎに **7** のフリーの水酸基の保護であるが、もう一方の保護と同じ *p*-メトキシベンジルを考えたが *p*-メトキシベンジルクロライドとの反応性が極めて低く、分解が優先して起こった。そこで *p*-メトキシベンジルと同時に脱保護できる *p*-メトキシベンジルオキシメチル⁹¹⁾で保護し **28** とした。**28** の三重結合をキノリン存在下、リンドラー触媒で半還元し、(Z)-オレフィン **29** とした。この際にエポキシドが還元的に開裂したと思われるスポットが若干できた。さらに **29** を水酸化リチウムで加水分解することで、アセチル基の脱保護とエノールラクトンの開環を同時に行い、環化前駆体のヒドロキシ酸 **8** を得た。



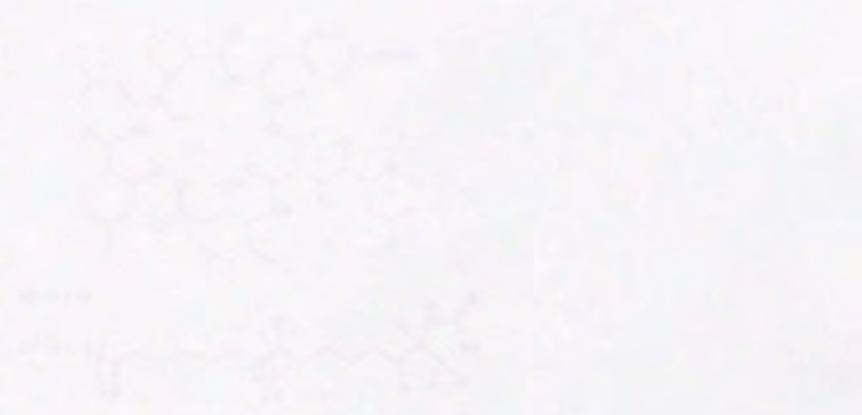
Scheme 3-6 マクロラクトン化

Reagents: a) 2, 4, 6-trichlorobenzoylchloride, C₅H₅N, xylene, 24h, then DMAP

この **8** のマクロラクトン化を改良山口法⁹²⁾によって試みたところ、微量ではあるが環化が達成された **9** が得られたものと考えている。現在このマクロラクトン化の再現性と収率の向上を検討中である。マクロラクトン

化の後はクロロ化と脱保護を行えば、目的物のradicol (1) へと容易に導くことができるはずである。

radicolは炭化水素鎖に2つの水素原子が結合している。この水素原子は、それぞれ異なる環境にあり、異なる反応性を示す。したがって、radicolの合成には、これらの水素原子を適切に保護し、反応させる必要がある。



このradicolに対しては、適切な保護基を選択する必要があります。radicolの合成には、炭化水素鎖の末端に水素原子が結合しているため、この水素原子を適切に保護する必要があります。また、radicolの合成には、炭化水素鎖の末端に水素原子が結合しているため、この水素原子を適切に保護する必要があります。

第4節 Radicolのプロープ合成

Radicolの結合蛋白精製のためのプロープの合成を試みた。1994年に Schreiberらは免疫抑制などの活性を持つdidemnin B (**30**)⁹³⁾の結合蛋白を、**31**⁹⁴⁾のようなdidemnin Bとビオチンをスペーサーを介して結合した化合物を用いたアフィニティカラムクロマトグラフィーで、精製することに成功している。

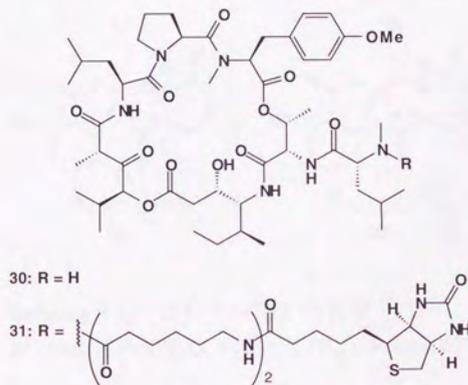
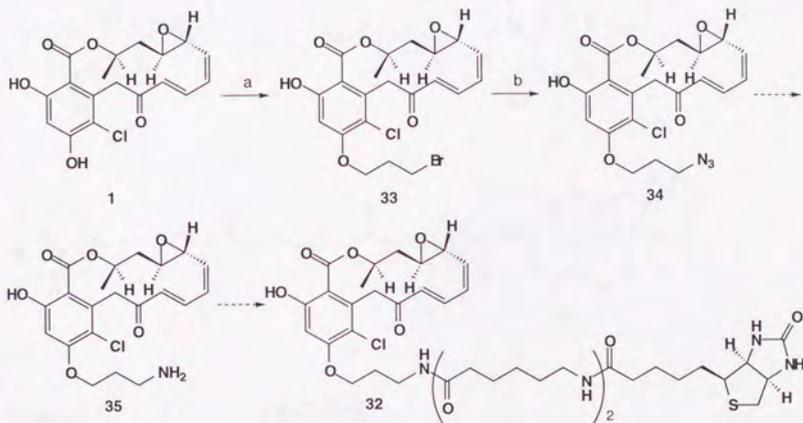


図3-2 Didemnin Bとそのプロープ

そこでradicolに対しても彼らと同様にビオチンユニットを結合させれば、結合蛋白精製のためのプロープとなり得ると考え、合成を行うことにした。Radicolの活性はマクロライド部分の構造に由来しており、2つの水酸基はアルキル化しても活性に影響がでないとの報告から^{75), 95)}、水酸基の一方に側鎖を導入し、その先にdidemnin Bと同様のスペーサーとビオチ

ンのユニットを結合することとした。エステル結合は生体内で加水分解される可能性が考えられたため、はじめこの側鎖の導入はエーテル結合とアミド結合によって行い、**32**のような化合物の合成を試みた (Scheme 3-6)。

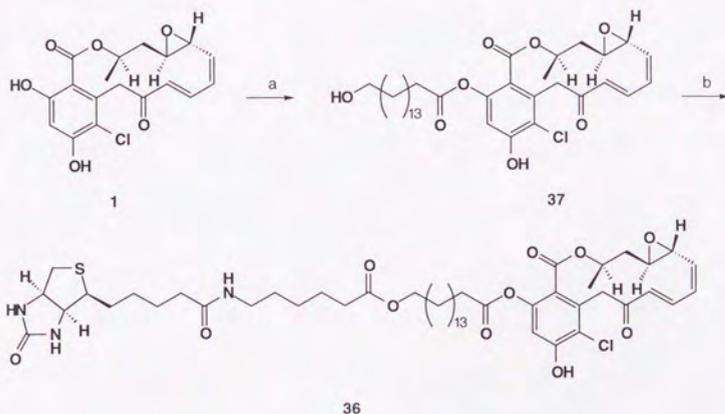


Scheme 3-6 プローブ **32** の合成

Reagents: a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{I}$, $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$, acetone, 67%. b) NaN_3 , DMF, 69%.

Radicicolの全合成の場合と同様にハロゲン化物と水酸基の間でのエーテル化は炭酸カリウムを用いて行ったが、この場合も比較的選択性よく、水素結合のない水酸基のみがアルキル化された**33**が得られた。この末端の臭素をアジ化ナトリウムでアジドへ変換し、**34**とした。このアジドを還元しアミン**35**とした後に、アミド結合でスペーサーと結合させる予定であったが、還元がうまく進行せず、また中間体である**33**や**34**の活性試験では強い細胞毒性しか観測できなかったため、この経路は断念した。次

に試みたのはScheme 3-7に示す **36** のようなエステル結合によるプローブである。



Scheme 3-7 プローブ **36** の合成

Reagents: a) $\text{HO}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO}_2\text{H}$, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 . b) Biotinamidocaproate *N*-hydroxysuccinimide ester, DMAP, CH_2Cl_2 , DMF.

まずradicolと16-ヒドロキシヘキサデカン酸との縮合によりエステル **37** を得た。このエステルは、 $^1\text{H-NMR}$ において水素結合した水酸基のピークが観測されなくなったことから、17-位の水酸基がエステル化されたものと思われた。しかしこのエステルは先程述べたように生体内で切断される可能性が懸念されたのでここで活性試験を行った。その結果、このエステル **37** には強力な活性があり、エステル結合も切断されていない可能性が示唆された。したがって、radicolの水酸基とスパーサー間の結合はエステル結合でもよい可能性が考えられ、さらにビオチンユニットを結合さ

せた **36** のような誘導体への変換を検討中である。この **36** に活性が認められた場合にはアフィニティカラムへの利用により、radicol結合蛋白の精製が試みられる予定である。

第5節 結果

前節までに述べたようにradicolは極めて興味深い活性を有し、その作用機構にも興味をもたれている化合物である。現時点で、残念ながら全合成は達成できていないが、環化前駆体であるヒドロキシ酸のマクロラクトン化における再現性と収率の向上について検討中である。このマクロラクトン化が50%程度の収率で成功し、残る2段階も成功すれば、極めて安価な光学活性原料より、16行程、約4%程度の総収率で全合成できると考えている。これは以前のLampilasらの合成に比べ、出発原料、工程数、総収率のいずれにおいてもまさる合成経路となるはずである。この効率の良い合成経路は類縁体合成などにも応用できると考えている。

またradicolのプロープ合成では、結合蛋白精製の可能性があると思われる誘導体を合成中であり、これがアフィニティーカラムに応用できれば、興味を持たれるradicolの作用機構の解明など、今後の研究に極めて有効な知見が得られるものと期待している。

結論

以上に述べたように本論文第1部では、活性酸素生成を作用機構とする新規抗腫瘍抗生物質、menoxymycin A、Bおよび cororubicin を単離、構造決定した。活性試験の結果、このような化合物は、活性酸素消去系が脱落したような癌細胞に対し、選択的に細胞傷害をもたらす可能性が示唆された。また第2部では、3種の光学活性な生理活性物質、昆虫フェロモン rhynchophorol、ACAT阻害剤 acaterin、細胞周期阻害剤 radicol に関して合成研究を行った。Rhynchophorol と acaterin に関しては、天然物の絶対立体配置の決定や、鏡像体・ジアステレオマーとともに活性試験も行った。また radicol に関しては、効率よい全合成経路の開発とともに活性発現の作用機構解明のためのプローブ合成についても検討を行い、完成しつつある。天然物合成化学においては、ただ単に全合成を行うのではなく、活性・生物機能との接点を意識しながら合成研究が行われるべきである。今後は合成とものとりとの関係をはじめとして、有機合成化学が、生化学などのような様々な分野とが融合できるような位置での研究の発展が望まれる。

実験の部

第1部の実験

◎ 共通実験

(1) 一般機器分析

融点

柳本製作所製の融点測定装置で測定した。融点の補正は行っていない。

比旋光度

日本分光社製DIP-371型旋光光度計を使用し、長さ10 cmのセルで測定した。

紫外可視吸収スペクトル

島津製作所製UV-160自記分光光度計で測定した。

赤外吸収スペクトル

日本分光社製A-102型赤外分光器で臭化カリウム錠剤法にて測定した。

質量スペクトル

FAB-MSは日本電子製HX-110質量分析計で測定した。

薄層クロマトグラフィー

Merck社製Silica gel 60 F₂₅₄プレートをを使用した。

(2) 核磁気共鳴スペクトル測定

日本電子社製JNM A-500を用いて測定した。化学シフトは内部標準としてTMSを用い、ppm単位で記録した。

¹H-NMRの測定は周波数500 MHz、pulse delay 2.0秒、データポイント16,000で行った。

¹³C-NMRの測定は周波数125 MHz、pulse delay 4.0秒、データポイント

16,000で行った。

^1H - ^1H COSYスペクトルの測定はpulse delay 1.0秒、データポイント $t_1 \times t_2 = 512 \times 512$ で行った。

HSQCスペクトルの測定はpulse delay 1.5秒、データポイント $t_1 \times t_2 = 512 \times 512$ で行った。

HMBCスペクトルの測定はpulse delay 1.5秒、データポイント $t_1 \times t_2 = 256 \times 512$ で行った。

(3) 各種細胞培養およびそれに対する細胞傷害活性とDTTによる抑制効果

N18-RE-105細胞

本細胞は武田薬品工業(株)醗酵生産物研究所より分譲されたものである。10% FCS、HAT (hypoxanthine 0.1 mM、aminopterin 40 μM 、thymidine 0.14 mM、シグマ社製)を含むダルベッコ変法MEM中で、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 の存在下で培養し、3日毎に継代した。活性評価試験は96穴マイクロプレートに 2×10^4 cells/mlの細胞を100 μl ずつ播種し8時間インキュベートし、次いで種々の濃度の試料を添加し、48時間後の細胞の生存数を顕微鏡下で計数することによって行なった。さらに試料と同時、もしくは試料添加の4時間前に終濃度250 mMのDTTを添加した実験も同様に行い、それぞれの差を検討した。

KB細胞

10% FCS、0.1% バクトペプトンを含むEagle's MEM中で、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 の存在下培養し、4日毎に継代した。活性評価試験は96穴マイクロプレートに 5×10^4 cells/mlの細胞を100 μl ずつ播種し、上記N18-RE-105細胞の場合と同様に行なった。

ME-180細胞

本細胞は国立衛生試験所より分譲されたものである。10% FCS、1%

NEAA、4mM HEPESを含むEagle's MEM中で、37°C、5%CO₂の存在下培養し、4日毎に継代した。活性評価試験は96穴マイクロプレートに 8×10^4 cells/mlの細胞を100 μ lずつ播種し、上記N18-RE-105細胞の場合と同様に行なった。

ラット胎児繊維芽細胞

本細胞は18日齢Wistar系ラット胎児より調製した。ラット胎児1頭より頭および内蔵を除去し、細断した後、2.5% トリプシン溶液で30分間処理し、 3×10^6 cellsの細胞を得た。10% FCS、0.1% グルコースを含むダルベッコ変法MEM中で、37°C、5%CO₂の存在下培養し、3日毎に継代した。活性評価試験は96穴マイクロプレートに 2×10^4 cells/mlの細胞を100 μ lずつ播種し、上記N18-RE-105細胞の場合と同様に行なった。

P388細胞

10% FCS、10 μ M 2-メルカプトエタノールを含むRPMI-1640中で、37°C、5%CO₂の存在下培養し、3日毎に継代した。活性評価試験は96穴マイクロプレートに 2×10^4 cells/mlの細胞を100 μ lずつ播種し、上記N18-RE-105細胞の場合と同様に行なった。

(4) N18-RE-105細胞ホモジェネートを用いたNBT法によるスーパーオキシドラジカルの検出

5×10^7 個のN18-RE-105細胞を0.15M KCl、1mM EDTAを含む0.1M リン酸カリウム緩衝溶液 (pH 7.0) 中でホモゲナイザーを用いてホモジェネートした。これを1000 \times g、20分遠心分離し、上清を酵素液として用いた。この酵素液中のタンパク量をBIO-RAD社製Protein Assayを用いて定量した。0.7 mg protein/ml 酵素液1 mlに0.05% NBTと種々の濃度の試料を加え、37°C、30分インキュベートした。1N HClを1 ml加え、1000 \times g、20分遠心分離し、得られた沈澱を1N HClで洗った後、1 mlの熱ピリジンに溶解して515 nmでの吸光度を測定した。さらに同時にSOD (from bovin erythrocytes、シグマ

◎ MenoxymycinのNMRスペクトル

本節では第2章で掲載しなかったmenoxymycinBのNMRスペクトルを示す。

MenoxymycinBの ^1H - ^1H COSYスペクトルを図4-1に示す。5 mgのmenoxymycinBを0.5 mlの CDCl_3 - CD_3OD (10 : 1) に溶解し、積算回数8回で測定した。

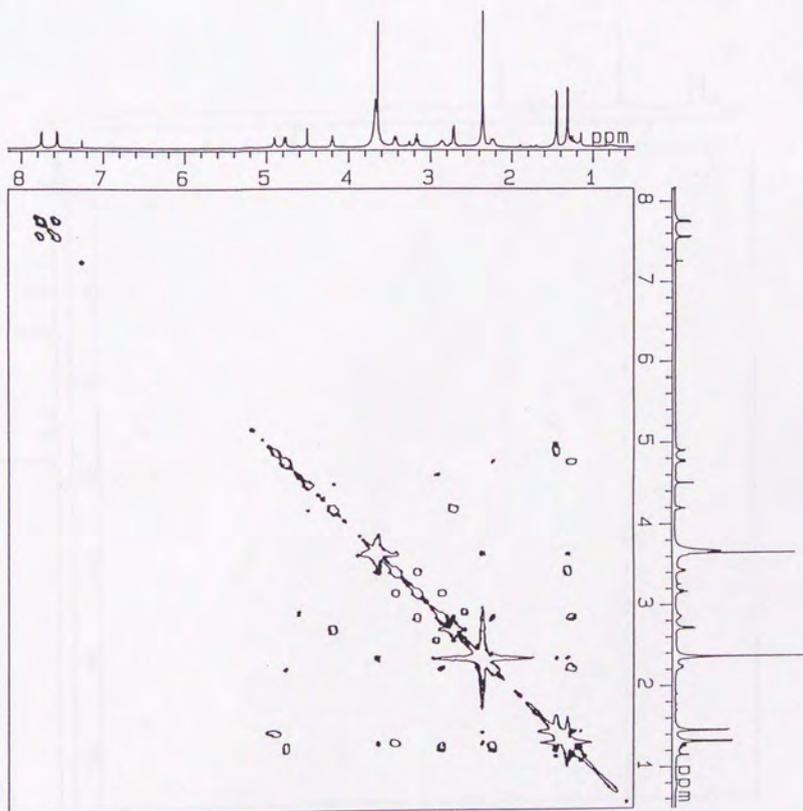


図4-1 MenoxymycinBの ^1H - ^1H COSYスペクトル (CDCl_3 : CD_3OD = 10 : 1)

MenoxymycinBのHSQCスペクトルを図4-2に示す。5 mgのmenoxymycinBを0.5 mlの CDCl_3 - CD_3OD (10 : 1) に溶解し、積算回数16回で測定した。

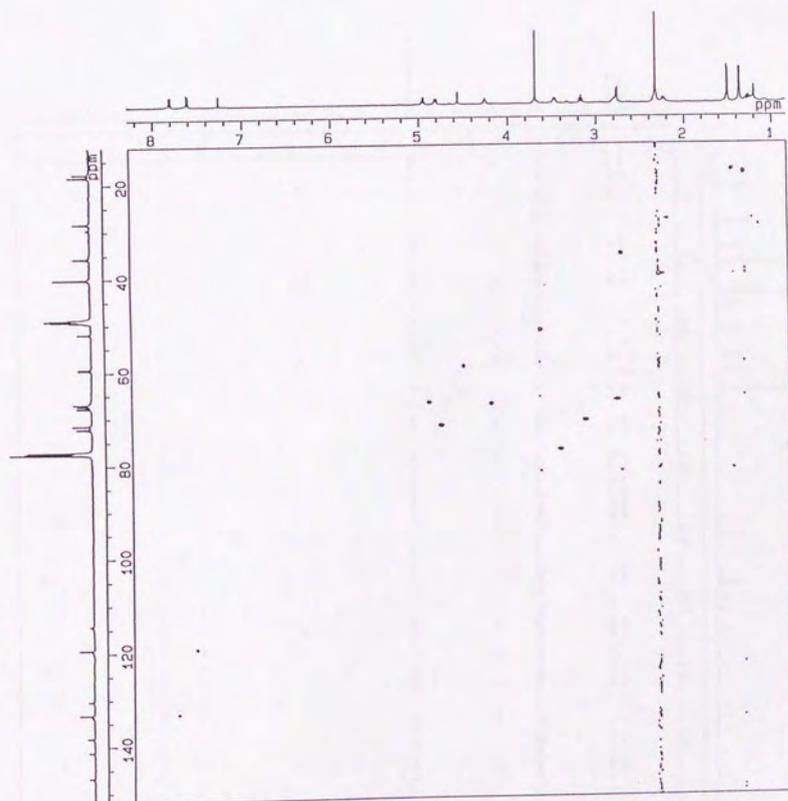


図4-2 MenoxymycinBのHSQCスペクトル (CDCl_3 : CD_3OD = 10 : 1)

MenoxymycinBのHMBCスペクトルを図4-3に示す。5 mgのmenoxymycinBを0.5 mlの $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10 : 1) に溶解し、積算回数144回で測定した。

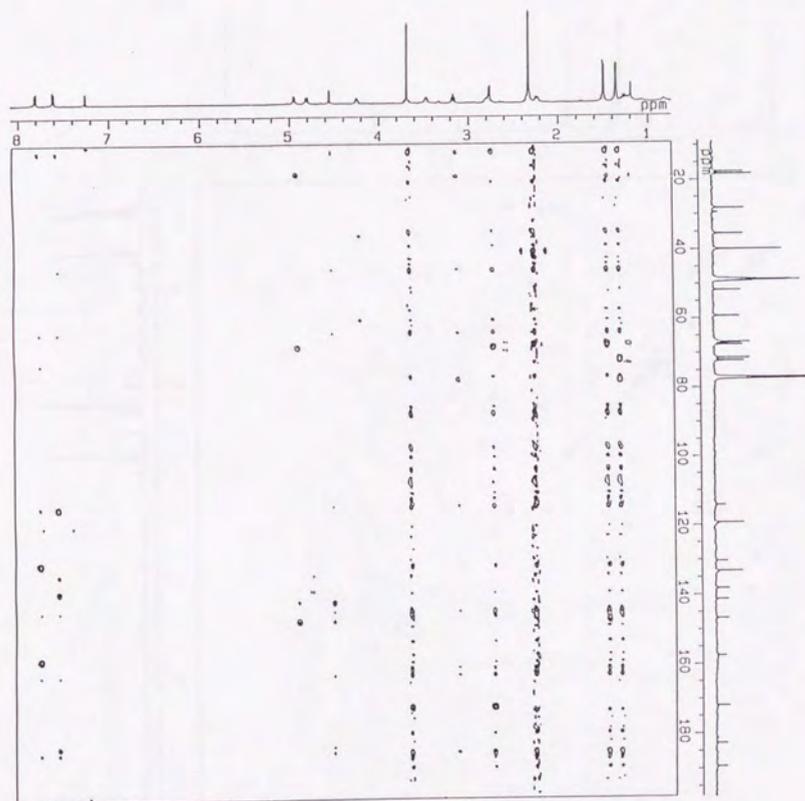


図4-3 MenoxymycinBのHMBCスペクトル (CDCl_3 : CD_3OD = 10 : 1)

◎ CororubicinのNMRスペクトル

本節では第3章で掲載しなかったcororubicinのNMRスペクトルを示す。

Cororubicinの ^1H - ^1H COSYスペクトルを図4-4に示す。2 mgのcororubicinを0.5 mlの CDCl_3 - CD_3OD (10 : 1) に溶解し、積算回数8回で測定した。

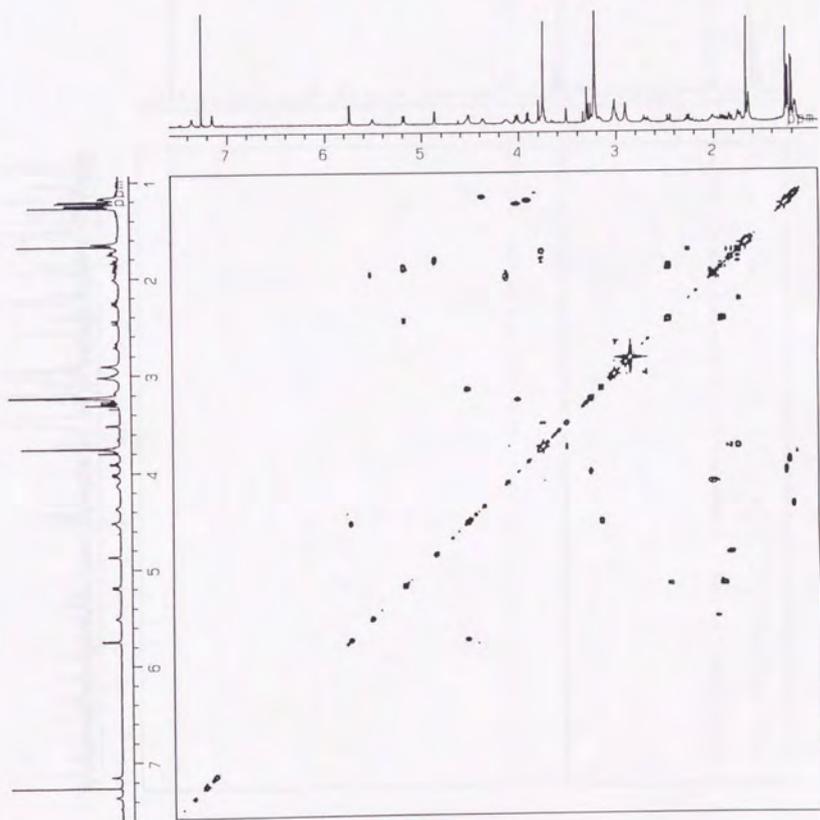


図4-4 Cororubicinの ^1H - ^1H COSYスペクトル (CDCl_3 : CD_3OD = 10 : 1)

CororubicinのHSQCスペクトルを図4-5に示す。2 mgのcororubicinを0.5 mlの CDCl_3 - CD_3OD (10 : 1) に溶解し、積算回数16回で測定した。

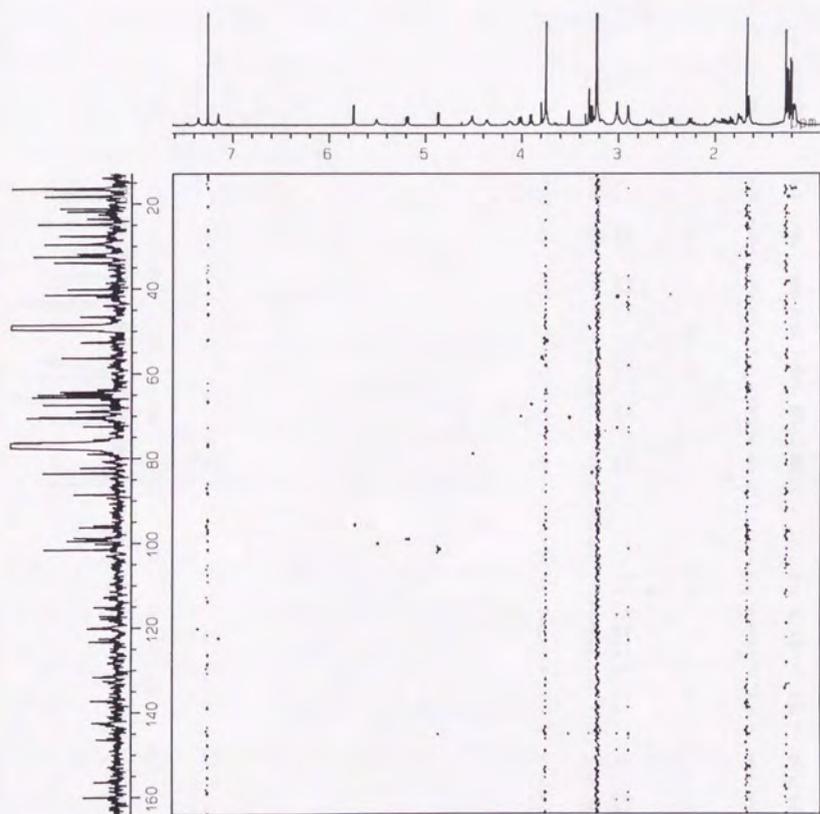


図4-5 CororubicinのHSQCスペクトル (CDCl_3 : CD_3OD = 10 : 1)

CororubicinのHMBCスペクトルを図4-6に示す。2 mgのcororubicinを0.5 mlの $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10 : 1) に溶解し、積算回数128回で測定した。

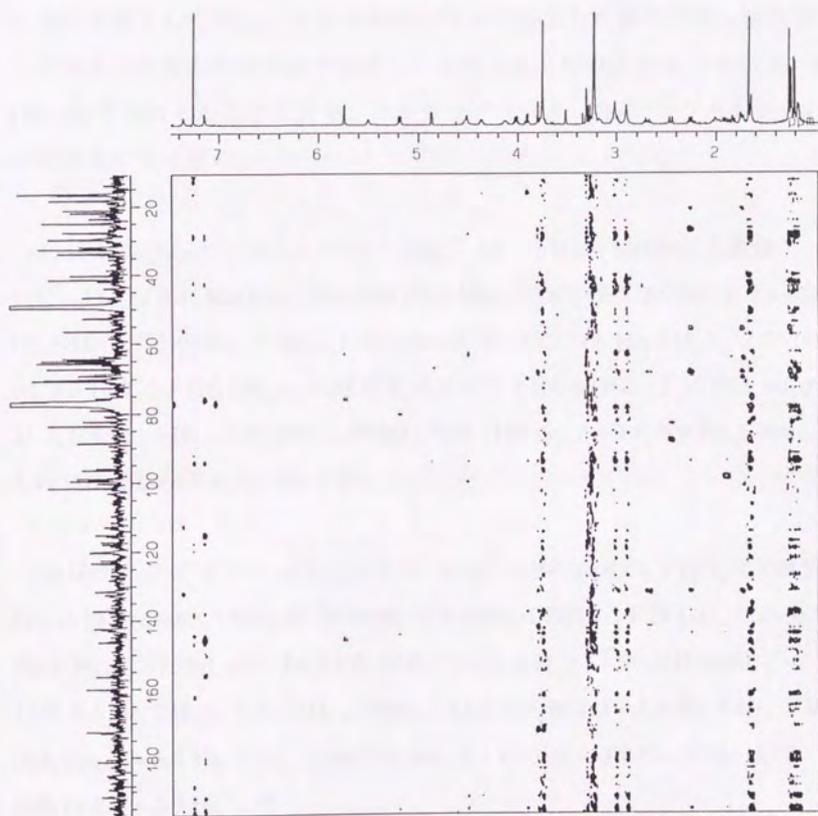


図4-6 CororubicinのHMBCスペクトル ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 10 : 1$)

◎ Cororubicinのメタノリシス

Cororubicinのメタノリシスは、cororubicinを5% HCl-MeOH中で2時間加熱還流することにより行なった。反応液をNaHCO₃で中和し、濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、トルエン-酢酸エチル(10:1)で溶出することにより、メチルβ-L-デシロニトロシドを無色の油状物質として得た。その後酢酸エチルで溶出した画分に対して再びシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出することにより、メチル2-デオキシ-α-L-フコシドを無色の油状物質として得た。

(1) メチルβ-L-デシロニトロシド: $[\alpha]_D^{21} -10^\circ$ (c 0.06, MeOH) (文献値: $[\alpha]_D^{23} -13^\circ$ (c 0.1, MeOH)); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, 6-H)、1.73 (3H, s, 3-Me)、1.77 (1H, dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz, 2-H_{ax})、2.75 (1H, dd, $J = 14.7, 2.1$ Hz, 2-H_{eq})、3.08 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, 4-OH)、3.30 (1H, dd, $J = 11.3, 9.8$ Hz, 4-H)、3.47 (3H, s, OMe)、3.68 (1H, dq, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 5-H)、4.49 (1H, dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1-H)

(2) メチル2-デオキシ-α-L-フコシド: $[\alpha]_D^{21} -120^\circ$ (c 0.48, CHCl₃) (文献値: $[\alpha]_D -119^\circ$ (c 0.68, CHCl₃)); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 6-H)、1.77 (1H, ddd, $J = 13.0, 12.0, 3.9$ Hz, 2-H_{ax})、1.90 (1H, brdd, $J = 13.0, 5.1$ Hz, 2-H_{eq})、3.32 (3H, s, OMe)、3.62 (1H, brd, $J = 3.0$ Hz, 4-H)、3.90 (1H, brq, $J = 6.8$ Hz, 5-H)、3.99 (1H, ddd, $J = 12.0, 5.1, 3.0$ Hz, 3-H)、4.77 (1H, brd, $J = 3.9$ Hz, 1-H)

第2部の実験

すべての沸点および融点は補正されていない。

IRスペクトルは油状物質は薄膜として、固体物質は臭化カリウム盤として、Jasco IRA-102 もしくは Jasco FT-IR-230 により測定した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルはテトラメチルシランもしくは溶媒ピーク (CHCl_3 : 7.26 ppm, $\text{C}_3\text{D}_4\text{H}_6\text{N}$: 8.70 ppm) を内部標準として用い、Jeol JNM EX-90 (90 MHz)、Bruker AC-300 (300 MHz) もしくは Jeol JNM GSX-500 (500 MHz) を用いて測定した。

$^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは溶媒ピーク (CDCl_3 : 77.0 ppm, $\text{C}_3\text{D}_5\text{N}$: 123.5 ppm) を内部標準として用い、Bruker AC-300 (75 MHz) もしくは Jeol JNM GSX-500 (125 MHz) を用いて測定した。

比旋光度は、Jasco DIP-140 もしくは Jasco DIP-371 を用いて測定した。

質量スペクトルは、Jeol JMS DX-303 を用いて測定した。

屈折率は、Atago 1T を用いて測定した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Merck Kieselgel 60 Art. 7734、シリカゲル薄層クロマトグラフィー分取は、Merck Kieselgel F-254 を用いて行った。

ガスクロマトグラフィー分析は、Shimadzu GC-14A を用いて行った。

高速液体クロマトグラフィーは、検出波長254 nmで紫外吸光光度計を検出器とし、Shodex DS-4 を用いて行った。

◎ 第1章の実験

(±)-1-(2'-Methylpropyl)-2-butynyl Propanoate (**4**)

(±)-**2** (2.0 g, 16 mmol) の無水ピリジン (6.4 ml) 溶液に、氷冷下攪拌しな

がら、無水プロピオン酸 (4.0 ml, 4.1 g, 32 mmol) を滴下した。反応液は室温で14時間攪拌した後、水 (15 ml) を加え、さらに1時間攪拌した。その後、2 N 塩酸 (100 ml) にあけて、エーテル抽出した。有機層は飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (200 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (50 : 1 ~ 25 : 1) で溶出することにより2.7 g (94%) の (±)-**4** を無色の油状物質として得た。

$n_D^{22} = 1.4389$. IR (film): $\nu = 2250, 1740, 1185 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.92$ [6H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 1.14 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, CH_2CH_2), 1.30 ~ 2.00 (3H, m, 5-H, 6-H), 1.84 (3H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}$), 2.34 (2H, q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, COCH_2), 5.27 ~ 5.54 (1H, br, 4-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 72.49; H, 9.96. Found: C, 72.36; H, 10.01.

(±)-(E)-6-Methyl-2-hepten-4-ol (**1**)

(±)-**2** (5.0 g, 40 mmol) の無水THF (10 ml) 溶液を、水素化アルミニウムリチウム (1.0 g, 26 mmol) の無水THF (10 ml) 懸濁液に氷冷下攪拌しながら滴下した。反応液をアルゴン雰囲気下14時間環流後、氷冷し、攪拌しながら水 (1 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)、水 (3 ml) を順次滴下した。この混合液を濾過し、THFでフィルターケーキを洗浄後、濾液と洗浄液を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。さらに1時間攪拌した。その後、2 N 塩酸 (100 ml) にあけて、エーテル抽出した。有機層は飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留することで2.5 g (50%) の (±)-**1** を無色の油状物質として得た。

b.p. $36.0 \sim 37.0^\circ\text{C} / 3 \text{ Torr}$, $n_D^{22} = 1.4350$. IR (film): $\nu = 3350, 1680, 975 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.91$ [6H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 1.25 ~ 1.90 (4H, m, 5-H, 6-H, OH), 1.68 (3H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3.95 ~ 4.28 (1H, m, 4-H), 5.30 ~ 5.90 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$). Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$: C, 74.94; H, 12.58. Found: C,

74.51; H, 12.59.

(±)-(E)-1-(2'-methylpropyl)-2-butenyl Acetate (**5**)

(**±**)-**1** (2.0 g, 16 mmol) の無水ピリジン (6.3 ml) 溶液に、氷冷下攪拌しながら、無水酢酸 (2.9 ml, 3.2 g, 31 mmol) を滴下した。反応液は室温で14時間攪拌した後、水 (3 ml) を加え、さらに1時間攪拌した。その後、2 N 塩酸 (100 ml) にあけて、エーテル抽出した。有機層は飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (300 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (25 : 1) で溶出することにより 2.5 g (94%) の (**±**)-**5** を無色の油状物質として得た。

$n_D^{22} = 1.4255$. IR (film): $\nu = 1740, 1240 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.91$ [6H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 1.25 ~ 1.75 (3H, m, 1'-H and 2'-H), 1.68 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.02 (3H, s, CH_3CO), 5.15 ~ 5.88 (3H, m, 1-H, 2-H and 3-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 70.54; H, 10.66. Found: C, 70.29; H, 10.67.

Enzymatic resolution of (±)-3 to give (S)-2 (78% e.e.) and (R)-3 (57% e.e.)

(**±**)-**3** (6.0 g, 48 mmol) のリン酸緩衝溶液 (0.1 M, pH = 7.5, 480 ml) とメタノール (120 ml) の懸濁液にリパーゼ A (Amano, 6.0 g) を加え 20°C で15時間攪拌した。反応液はセライト濾過し、濾液をエーテル抽出した。エーテル層は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (250 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (30 : 1 ~ 10 : 1) で溶出することにより (*R*)-**3** (3.2 g, 54%), $[\alpha]_D^{22} = +68.6$ ($c = 1.52$ in chloroform) (旋光度より計算して 57.2% e.e.) と (*S*)-**2** (1.8 g, 40%), $[\alpha]_D^{22} = -11.4$ ($c = 1.53$ in chloroform) (旋光度より計算して 77.7% e.e.) を得た。それぞれのIRおよび $^1\text{H NMR}$ スペクトルはラセミ体のものと一致した。

Further purification of (S)-2 by reacylation and lipase treatment

(a) 光学純度77.7% e.e.の(S)-2 (1.8 g, 14 mmol)の無水ピリジン (5.7 ml) 溶液を無水酢酸 (2.7 ml, 2.9 g, 28 mmol) でアセチル化し通常の後処理で(S)-3 (2.2 g, 92%) を得た。 $[\alpha]_D^{22} = +93.7$ ($c = 1.28$ in chloroform).

(b) この(S)-3 (2.05 g, 12.2 mmol) のリン酸緩衝溶液 (0.1 M, pH = 7.5, 164 ml) とメタノール (41 ml) の懸濁液にリパーゼ A (Amano, 2.0 g) を加え20℃で11時間攪拌した。反応液はセライト濾過し、濾液をエーテル抽出した。エーテル層は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (100 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (50 : 1 ~ 10 : 1) で溶出することにより(S)-2 (0.977 g, 65%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} = -13.8$ ($c = 1.13$ in chloroform). 旋光度より計算して94.2% e.e.

Purification of Prepurified (R)-2 via (R)-4

(a) 57.2% e.e.の(R)-3 (3.2 g, 19 mmol) のリン酸緩衝溶液 (0.1 M, pH = 7.5, 256 ml) とメタノール (64 ml) の懸濁液にリパーゼ A (Amano, 3.0 g) を加え20℃で19時間攪拌した。反応液はセライト濾過し、濾液をエーテル抽出した。エーテル層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (100 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (30 : 1) で溶出することにより(R)-3 (2.4 g, 74%) を回収した。

$[\alpha]_D^{22} = +101$ ($c = 1.57$ in chloroform)

(b) この(R)-3 (2.34 g, 13.9 mmol) はメタノール (100 ml) に溶解し、水酸化カルシウム (1.00 g, 17.8 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。混合液は水で希釈しエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (50 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (30 : 1 ~ 10 : 1) で溶出することにより

(*R*)-**2** (1.60 g, 91%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} = +12.3$ ($c = 1.16$ in chloroform), 旋光度より計算して83.8% e.e.

(c) この (*R*)-**2** (83.8% e.e., 1.57 g, 12.5 mmol) の無水ピリジン (5.0 ml) 溶液に、氷冷下攪拌しながら、無水プロピオン酸 (3.2 ml, 3.25 g, 25 mmol) を滴下した。反応液は室温で14時間攪拌した後、通常の後処理によって、2.05 g (92%) の (*R*)-**4** を無色の油状物質として得た。

$n_D^{22} = 1.4389$, $[\alpha]_D^{22} = +104$ ($c = 1.16$ in chloroform). IRおよび¹H NMRは(±)-**1** と一致した。Anal. Calcd. for C₁₁H₁₈O₂: C, 72.49; H, 9.96. Found: C, 72.71 H, 10.03.

(d) この (*R*)-**4** (2.042 g, 11.2 mmol) のリン酸緩衝溶液 (0.1 M, pH = 7.5, 160 ml) とメタノール (40 ml) の懸濁液にリパーゼ OF (Meito OF 360, 2.0 g) を加え20℃で7.2時間攪拌した。反応液はセライト濾過し、濾液をエーテル抽出した。エーテル層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (60 g) でカラムクロマトグラフィーし、ペンタン/エーテル (30:1 ~ 10:1) で溶出することにより (*R*)-**2** (678 mg, 48%) を得た。

$[\alpha]_D^{22} = +13.2$ ($c = 1.02$ in chloroform), 旋光度より計算して90.0% e.e.

1-(2-Methylpropyl)-2-butyryl 3,5-Dinitrobenzoate (**6**)

(a) (*S*)-*Isomer*: 氷冷下、攪拌しながら、(*R*)-**2** (94.2% e.e., 973 mg, 7.7 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (100 mg, 0.82 mmol) のピリジン (13 ml) 溶液に、3,5-ジニトロベンゾイルクロライド (2.31 g, 10.0 mmol) を加えた。室温で2.5時間攪拌後、氷冷した2N塩酸 (200 ml) にあけて酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (100 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (5:1) で溶出することにより (*S*)-**6** (2.40 g, 97%) を得た。これは、ジイソプロピルエーテルより4回再結晶を繰り返

し、純粋な (*S*)-**6** (1.79 g, 72%) を無色の針状結晶として得た。

m.p. 109.8 ~ 110.0°C, $[\alpha]_D^{23} = -29.2$ ($c = 1.07$ in chloroform). IR (KBr disk): $\nu = 2250, 1725, 1638, 1600, 1550, 1350, 1285, 1175, 1165 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 1.02$ [6H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 1.50 ~ 2.15 (3H, m, 1'-H and 2'-H), 1.89 (3H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}$), 5.57 ~ 5.83 (1H, br, 1-H), 9.13 ~ 9.33 (3H, m, arom. H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 56.25; H, 5.04; N, 8.75. Found: C, 55.95; H, 5.00; N, 8.69.

(b) (*R*)-*Isomer*. 上記と同様の方法で、(*R*)-**2** (90% e.e., 650 mg, 5.2 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (65 mg, 0.53 mmol) のピリジン (8.7 ml) 溶液に、3,5-ジニトロベンゾイルクロライド (1.55 g, 6.7 mmol) を作用し、ジイソプロピルエーテルより4回再結晶後、純粋な (*R*)-**6** (997 g, 60%) を無色の針状結晶として得た。

m.p. 109.8 ~ 110.0°C, $[\alpha]_D^{21} = +30.0$ ($c = 1.20$ in chloroform). IRおよび $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (*S*)-**6** と一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 56.25; H, 5.04; N, 8.75. Found: C, 56.35; H, 4.98; N, 8.76.

6-Methyl-2-heptyn-4-ol (**2**)

(a) (*S*)-*Isomer*. (*S*)-**6** (1.59 g, 5.0 mmol) のジクロロメタン (12 ml) とメタノール (12 ml) 溶液に炭酸カリウム (1.38 g, 10.0 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液は水で希釈後、エーテルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣にペンタン (100 ml) を加えて攪拌し、不溶性の物質を濾取した。濾液を濃縮後、残渣をシリカゲル (100 g) でカラムクロマトグラフィーし、ジクロロメタンで溶出することにより (*S*)-**2** を得た。これを減圧蒸留することにより (*S*)-**2** (431 mg, 68%) を無色の油状物質として得た。

b.p. 50 ~ 51°C / 7 Torr, $[\alpha]_D^{21} = -14.3$ ($c = 1.10$ in chloroform) <ref. $[\alpha]_D^{25} = -13.02$ ($c = 5.05$ in chloroform)>. IRおよび $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (\pm)-**2** と一

致した。MS Calcd. for $C_{15}H_{16}O_6N_2$: 126.1044 Found: 126.1014.

(b) (*R*)-*Isomer*: 上記と同様の方法で (*R*)-**6** (901 mg, 2.82 mmol) のジクロロメタン (6.8 ml) とメタノール (6.8 ml) 溶液に炭酸カリウム (780 g, 5.65 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。後処理後、カラムクロマトグラフィーおよび減圧蒸留で精製し (*R*)-**2** (296 mg, 83%) を無色の油状物質として得た。

b.p. 77.0 ~ 78.0°C / 15 Torr, $[\alpha]_D^{19} = +14.3$ ($c = 1.04$ in chloroform) <ref. $[\alpha]_D^{25} = +13.48$ ($c = 4.9$ in chloroform)>. IRおよび 1H NMRスペクトルは (\pm)-**2**と一致した。MS Calcd. for $C_{15}H_{16}O_6N_2$: 126.1044 Found: 126.1004.

Determination of the enantiomeric purity of **2**

(a) (*S*)-*Isomer*: 定法に従い (*S*)-Mosher acidより合成した酸クロライド (30 μ l) と (*S*)-**6** (10 mg) をピリジン (0.2 ml) 中で反応し Mosher ester (*S*)-**7**を調製した。(*S*)-**7**はNakarai column (5SL-60A Waters, Code No. 750-00, 4.6 x 250 mm; hexane / 1,2-dichloroethane = 10 : 1; 1 ml / min) でHPLC分析した。

$t_R = 60.05$ min [(*S*)-**7**, 99.0%], 67.15 min [(*R*)-**7**, 1.0%].

(*S*)-**2**は98.0% e.e.であると決定した。

(b) (*R*)-*Isomer*: 上記と同様の方法で (*R*)-Mosher acidより合成した酸クロライドと (*R*)-**6**より Mosher ester (*R*)-**7'**を調製した。(*R*)-**7'**は同じ条件でHPLC分析した。

$t_R = 50.0$ min [(*R*)-**7'**, 98.35%], 55.7 min [(*S*)-**7'**, 1.65%].

(*R*)-**2**は97.7% e.e.であると決定した。

(*E*)-6-Methyl-2-hepten-4-ol (Rhynchophosol) (**1**)

(a) (*S*)-*Isomer*: 水素化アルミニウムリチウム (122 mg, 3.21 mmol) のTHF (1 ml) 懸濁液に (*S*)-**2** (98.0% e.e., 405 mg, 3.12 mmol) のTHF (2 ml) 溶液を

滴下した。混合液は14時間環流し、(±)-**1**の場合と同様の後処理と精製によって (*S*)-**1** (249 mg, 61%) を得た。

b.p. 70.0 ~ 71.0°C / 35 Torr, $n_D^{21} = 1.4376$, $[\alpha]_D^{18} = -11.0$ ($c = 1.03$ in chloroform) <ref. $[\alpha]_D^{25} = -9.88$ ($c = 5.1$ in chloroform)>.. IRおよび¹H NMR (90 MHz) スペクトルは (±)-**1** のものと一致した。¹H NMR (300 MHz): $\delta = 0.909$ (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 0.922 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃CH), 1.297 (1H, ddd, $J = 6.2, 7.4, 13.5$ Hz, 1H, 5-H), 1.370 (1H, br, OH), 1.458 (1H, ddd, $J = 6.2, 7.4, 13.5$ Hz, 1H, 5-H), 1.61-1.77 (1H, m, 6-H), 1.698 (3H, dd, $J = 1.4, 6.4$ Hz, CH₃CH=CH), 4.111 (1H, dt, $J = 7.1, 7.4$ Hz, 4-H), 5.472 (1H, ddq, $J = 7.1, 15.3, 1.4$ Hz, 1H, 3-H), 5.665 (1H, dq, $J = 15.3, 6.4$ Hz, 1H, 2-H). ¹³C NMR (75 MHz): $\delta = 17.64, 22.50, 22.91, 24.55, 46.43, 71.35, 126.56, 134.68$. GC (OV-101, 0.25 mm x 50 m, at 80 ~ 185°C, 3°C / min; N₂, 1.0 kg / cm²): $t_R = 12.9$ min (99.9%). Anal. Calcd. for C₈H₁₆O: C, 74.94; H, 12.58. Found: C, 74.78; H, 12.58. MS Calcd: 128.1202. Found: 128.1233.

(b) (*R*)-Isomer: 水素化アルミニウムリチウム (75 mg, 1.97 mmol) のTHF (0.5 ml) 懸濁液に (*R*)-**2** (97.7 % e.e., 250 mg, 1.98 mmol) のTHF(1.5 ml) 溶液を滴下した。混合液は14時間環流し、(±)-**1**の場合と同様の後処理と精製によって (*R*)-**1** (188 mg, 74%) を得た。

b.p. 70.0 ~ 71.0°C / 35 Torr, $n_D^{19} = 1.4390$, $[\alpha]_D^{19} = +10.9$ ($c = 1.00$ in chloroform). IRおよび¹H NMRスペクトルは (*S*)-**1** のものと一致した。GC (OV-101, 0.25 mm x 50 m, at 80 ~ 185°C, 3°C / min; N₂, 1.0 kg / cm²): $t_R = 12.9$ min (99.9%). Anal. Calcd. for C₈H₁₆O: C, 74.94; H, 12.58. Found: C, 74.68; H, 12.44. MS Calcd: 128.1202. Found: 128.1159.

◎ 第2章の実験

4-Methyl-2-(methylthio)- γ -butyrolactone (**6**).

(a) *Racemate*: 0°Cアルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (0.42 ml, 303 mg, 3.00 mmol) のTHF (3.4 ml) 溶液に*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.71 M, 1.75 ml, 2.99 mmol) を滴下した。反応溶液を0°C、1時間攪拌後、-78°Cに冷却し(±)-**5** (300 mg, 3.00 mmol) のTHF (4.7 ml) 溶液を滴下した。-78°Cで30分攪拌後、メチルメタンチオールスルフォネート (378 mg, 3.00 mmol) のTHF (1.5 ml) 溶液を滴下し、さらに-78°Cで30分、-20~-30°Cで2時間攪拌した。反応液は1 N 塩酸にあけて、エーテル抽出した。有機層は水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (25 g) でカラムクロマトグラフィーしヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出することで(±)-**6** (300 mg, 68.5%, **6a** : **6b** = 2 : 1) と **7** (58 mg, 10.1%) を得た。

(±)-**6a**: $n_D^{25} = 1.4930$. IR (film): $\nu = 1760, 1195, 1185, 1115, 1090, 1055$ cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: $\delta = 1.41$ (3H, d, $J = 6.0$ Hz, 4-Me), 2.20 (2H, dd, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 3-H), 2.28 (3H, s, -SMe), 3.46 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, 2-H), 4.78 (1H, tq, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 4-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 49.66; H, 7.03.

(±)-**6b**: $n_D^{22} = 1.4918$. IR (film): $\nu = 1760, 1190, 1175, 1135, 1120, 1055$ cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: $\delta = 1.46$ (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 4-Me), 1.78 (1H, ddd, $J = 8.1, 9.4, 13.1$ Hz, 3-H), 2.28 (3H, s, -SMe), 2.74 (1H, ddd, $J = 6.6, 9.4, 13.1$ Hz, 3-H), 3.56 (1H, t, $J = 9.4$ Hz, 2-H), 4.58 (1H, ddq, $J = 8.1, 6.6, 6.6$ Hz, 4-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 49.62; H, 7.02.

(b) (4*R*)-*Isomer*: 上記と同様の方法で(*R*)-**5** (1.30 g, 13.0 mmol, ~100% e.e., (*R*)-3-ヒドロキシブチレートより調製) より (4*R*)-**6** (1.37 g, 72.2%, **6a** : **6b** = 2 : 1) を得た。

(4R)-**6a**: $n_D^{22} = 1.4933$, $[\alpha]_D^{22} = +62.1$ ($c = 1.16$ in chloroform). IRおよび ^1H NMR スペクトルは(±)-**6a**のものとは一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 48.85; H, 6.88.

(4R)-**6b**: $n_D^{22} = 1.4971$, $[\alpha]_D^{19} = -20.2$ ($c = 1.16$ in chloroform). IRおよび ^1H NMR スペクトルは(±)-**6b**のものとは一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 48.81; H, 7.08.

(c) (4S)-Isomer: 上記と同様の方法で(S)-**5** (2.08 g, 20.8 mmol, 98.7% e.e., (S)-3-ヒドロキシブチレートより調製)より(4S)-**6** (2.07 g, 68.2%, **6a** : **6b** = 3.5 : 1)を得た。

(4S)-**6a**: $n_D^{19} = 1.4958$, $[\alpha]_D^{19} = -57.0$ ($c = 1.25$ in chloroform). IRおよび ^1H NMR スペクトルは(±)-**6a**のものとは一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 49.73; H, 6.93.

(4S)-**6b**: $n_D^{19} = 1.4947$, $[\alpha]_D^{19} = +22.4$ ($c = 1.11$ in chloroform). IRおよび ^1H NMR スペクトルは(±)-**6b**のものとは一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 49.27; H, 6.95.

4-Methyl-2-(methylthio)-2-octanoyl- γ -butyrolactone (**8**)

(a) Racemate: 0°Cアルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (0.755 ml, 545 mg, 5.40 mmol) のTHF (6.3 ml) 溶液に*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.70 M, 3.18 ml, 5.40 mmol) を滴下した。反応溶液を0°C、1時間攪拌後、-78°Cに冷却し(±)-**6** (788 mg, 5.40 mmol, mixture of **6a** and **6b**) のTHF (8.3 ml) 溶液を滴下した。-78°Cで30分攪拌後、*n*-オクタノイルクロライド (878 mg, 5.40 mmol) のTHF (3.9 ml) 溶液を滴下し、さらに-78°Cで30分攪拌した後、2時間かけてゆっくりと-10°Cまで昇温した。反応液は1N塩酸にあけて、エーテル抽出した。有機層は水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (100 g) でカ

ラムクロマトグラフィーしヘキサン/酢酸エチル (100 : 1 ~ 50 : 1) で溶出することで (±)-**8** (1.01 g, 68.8%) を得、(±)-**6** (40 mg, 5.1%) を回収した。

$n_D^{18} = 1.4841$. IR (film): $\nu = 1765, 1710, 1190, 1155, 1105 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.87$ (3H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 8'-H), 1.20 ~ 1.37 (10H, m, 3'-, 4'-, 5'-, 6'- and 7'-H), 1.46 (3H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 4-Me), 1.58 (2H, ddt, $J = 7.2, 7.5, 7.9 \text{ Hz}$, 3'-H), 1.96 (1H, dd, $J = 9.5, 12.9 \text{ Hz}$, 3-H), 2.03 (3H, s, -SMe), 2.70 (1H, dt, $J = 17.4, 7.2 \text{ Hz}$, 2'-H), 3.03 (1H, dt, $J = 17.4, 7.5 \text{ Hz}$, 2'-H), 3.20 (1H, dd, $J = 5.7, 12.9 \text{ Hz}$, 3-H), 4.43 (1H, ddq, $J = 5.7, 9.5, 6.0 \text{ Hz}$, 4-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.74; H, 8.88. Found: C, 61.25; H, 8.83.

(b) (4*R*)-Isomer: 上記と同様の方法で (R)-**6** (1.25 g, 8.56 mmol, mixture of **6a** and **6b**) より (4*R*)-**8** (1.58 g, 67.8%) を得、(4*R*)-**6** (85 mg, 6.8%) を回収した。

$n_D^{21} = 1.4827$, $[\alpha]_D^{21} = +94.4$ ($c = 1.10$ in chloroform). IRおよび $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (±)-**8** のものと一致した。 Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.74; H, 8.88. Found: C, 61.52; H, 8.93.

(c) (4*S*)-Isomer: 上記と同様の方法で (S)-**6** (1.96 g, 13.4 mmol, mixture of **6a** and **6b**) より (4*S*)-**8** (2.87 g, 78.6%) を得、(4*R*)-**6** (300 mg, 15.3%) を回収した。

$n_D^{18} = 1.4841$, $[\alpha]_D^{18} = -96.9$ ($c = 1.04$ in chloroform). IRおよび $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (±)-**8** のものと一致した。 Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.74; H, 8.88. Found: C, 61.60; H, 8.97.

4-Methyl-2-(1-hydroxyoctyl)-2-(methylthio)-*g*-butyrolactone (**9**).

(a) Racemate: -5°C に冷却下、(±)-**8** (500 mg, 1.84 mmol) の THF (10 ml) と水 (1 ml) の混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (50 mg, 1.32 mmol) を加えた。混合液は -5°C で1時間攪拌後、水にあけてエーテル抽出した。有機層は水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。

残渣をシリカゲル (37 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (30 : 1 ~ 15 : 1) で溶出することで (±)-**9a** (221 mg, 44.1%) および (±)-**9b** (186 mg, 36.7%) を無色の油状物質として得た。

(±)-**9a**: $n_D^{23} = 1.4858$. IR (film): $\nu = 3460, 1740, 1195, 1115, 1080, 1050$ cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.88$ (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 8'-H), 1.19 ~ 1.42 (11H, m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'- and 7'-H), 1.51 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 4-Me), 1.58 (1H, dd, $J = 3.2, 13.9$ Hz, 3-H), 1.96 (1H, m, 2'-H), 2.15 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, OH), 2.18 (3H, s, -SMe), 2.91 (1H, dd, $J = 9.0, 13.9$ Hz, 3'-H), 4.03 (1H, dd, $J = 4.9, 10.5$ Hz, 1'-H), 4.66 (1H, ddq, $J = 3.2, 9.0, 6.3$ Hz, 4-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.73; H, 9.52.

(±)-**9b**: $n_D^{23} = 1.4883$. IR (film): $\nu = 3500, 1755, 1195, 1125, 1115, 1080, 1055$ cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.87$ (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 8'-H), 1.22 ~ 1.68 (12H, m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'- and 7'-H), 1.51 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 4-Me), 1.61 (1H, dd, $J = 4.4, 14.4$ Hz, 3-H), 2.26 (3H, s, -SMe), 2.74 (1H, dd, $J = 8.7, 14.4$ Hz, 3'-H), 2.85 (1H, br, OH), 3.83 (1H, brd, $J = 9.6$ Hz, 1'-H), 4.64 (1H, ddq, $J = 4.4, 8.7, 6.5$ Hz, 4-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.68; H, 9.59.

(b) (4*R*)-Isomer: 上記と同様の方法で (4*R*)-**8** (1.15 g, 4.23 mmol) より (4*R*)-**9a** (490 mg, 42.3%) および (4*R*)-**9b** (465 mg, 40.1%) を得た。

(4*R*)-**9a**: $n_D^{22} = 1.4864$, $[\alpha]_D^{22} = +43.0$ ($c = 0.93$ in chloroform). IR および $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (±)-**9a** のものと一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.87; H, 9.57.

(4*R*)-**9b**: $n_D^{20} = 1.4895$, $[\alpha]_D^{21} = -23.0$ ($c = 0.79$ in chloroform). IR および $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (±)-**9b** のものと一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.10; H, 9.60.

(c) (4*S*)-Isomer: 上記と同様の方法で (4*S*)-**8** (1.96 g, 7.21 mmol) より (4*S*)-**9a** (950 mg, 48.1%) および (4*S*)-**9b** (826 mg, 41.8%) を得た。

(4R)-**9a**: $n_D^{18} = 1.4855$, $[\alpha]_D^{18} = -42.2$ ($c = 1.06$ in chloroform). IRおよび ^1H NMR スペクトルは(±)-**9a**のものと一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.06 H, 9.64.

(4R)-**9b**: $n_D^{17} = 1.4903$, $[\alpha]_D^{17} = +22.4$ ($c = 1.06$ in chloroform). IRおよび ^1H NMR スペクトルは(±)-**9b**のものと一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.12; H, 9.62.

Acaterin (1)

(a) *Racemate*: アルゴン雰囲気下、 -78°C に冷却した(±)-**8a** (210 mg, 0.77 mmol) のジクロロメタン (16 ml) 溶液にmCPBA (55%, 240 mg, 0.77 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液を加えた。15分攪拌の後、反応液は10%チオ硫酸ナトリウム水溶液にあけてジクロロメタンで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣はトルエン (6 ml) に溶解し、炭酸カルシウム (77 mg, 0.77 mmol) の存在下3時間環流した。反応液をろ過し濃縮後、残渣をシリカゲル (4 g) を用いカラムクロマトグラフィーを行った。ヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出することで、クルードの(±)-**1**を得、さらに蒸留することで(±)-**1** (110 mg, 63.5%) を無色の結晶として得た。

b.p. $123 \sim 125^\circ\text{C} / 4$ Torr, m.p. $38.8 \sim 39.2^\circ\text{C}$. IR (film): $\nu = 3450, 1745, 1200, 1120, 1080, 1020 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz in pyridine- d_5): $\delta = 0.82$ (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 8'-H), 1.13 ~ 1.41 (8H, m, 4'-, 5'-, 6'- and 7'-H), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 4-Me), 1.51 ~ 1.78 (2H, m, 3'-H), 1.91 (1H, dddd, $J = 5.0, 8.0, 10.1, 13.2$ Hz, 2'-H), 2.09 (1H, dddd, $J = 4.0, 6.2, 10.1, 13.7$ Hz, 2'-H), 4.88 (1H, dddd, $J = 1.6, 2.0, 4.0, 8.0$ Hz, 1'-H), 5.04 (1H, ddq, $J = 1.6, 2.0, 6.8$ Hz, 4-H), 7.55 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, 3-H).

^{13}C NMR (75 MHz in pyridine- d_5): $\delta = 14.22$ (C-8'), 19.20 (4-Me), 22.87 (C-7'), 25.81 (C-3'), 29.53 (C-5'), 29.82 (C-4'), 32.03 (C-6'), 36.50 (C-2'),

66.48 (C-1'), 77.88 (C-4), 138.66 (C-2), 150.49 (C-3), 172.66 (C-1). Anal.

Calcd. for $C_{13}H_{22}O_3$: C, 68.99; H, 9.80. Found: C, 68.79; H, 9.78.

(b) (4*R*)-Isomer. 上記と同様の方法で (4*R*)-**9a** (470 mg, 1.72 mmol) より (4*R*)-**1** (300 mg, 77.4%) を無色の油状物質として得た。

b.p. 133.0 ~ 135.0°C / 5 Torr, $n_D^{20} = 1.4720$, $[\alpha]_D^{20} = -19.7$ ($c = 0.61$ in chloroform). IRおよび¹H NMR スペクトルは (±)-**1** のものと一致した。Anal.

Calcd. for $C_{13}H_{22}O_3$: C, 68.99; H, 9.80. Found: C, 68.78; H, 9.85.

(c) (4*S*)-Isomer. 上記と同様の方法で (4*S*)-**9a** (890 mg, 3.25 mmol) より (4*S*)-**1** (445 mg, 60.6%) を無色の油状物質として得た。

b.p. 123.0 ~ 125.0°C / 4 Torr, $n_D^{17} = 1.4732$, $[\alpha]_D^{19} = +19.6$ ($c = 1.04$ in chloroform). IRおよび¹H NMR スペクトルは (±)-**1** のものと一致した。Anal.

Calcd. for $C_{13}H_{22}O_3$: C, 68.99; H, 9.80. Found: C, 68.70; H, 9.87.

Pseudo-acaterin (pseudo-**1**)

(a) *Racemate*. 上記と同様の方法で (±)-**9b** (170 mg, 0.62 mmol) より (±)-pseudo-**1** (88 mg, 62.8%) を無色の油状物質として得た。b.p. 115 ~ 117 °C / 4 Torr, $n_D^{22} = 1.4717$. IR (film): $\nu = 3450, 1745, 1200, 1120, 1085, 1025$ cm^{-1} . ¹H NMR (300 MHz in pyridine-*d*₅): $\delta = 0.81$ (3H, t, $J = 6.7$ Hz, 8'-H), 1.13 ~ 1.41 (8H, m, 4'-, 5'-, 6'- and 7'-H), 1.23 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 4-Me), 1.51 - 1.79 (2H, m, 3'-H), 1.88 (1H, dddd, $J = 5.0, 8.2, 10.1, 13.3$ Hz, 2'-H), 2.08 (1H, dddd, $J = 4.0, 6.0, 10.1, 13.7$ Hz, 2'-H), 4.89 (1H, dddd, $J = 1.2, 1.4, 4.0, 8.2$ Hz, 1'-H), 5.08 (1H, ddq, $J = 1.2, 1.4, 6.8$ Hz, 4-H), 7.55 (1H, t, $J = 1.4$ Hz, 3-H).

¹³C NMR (75 MHz in pyridine-*d*₅): $\delta = 14.27$ (C-8'), 19.12 (4-Me), 22.92 (C-7'), 25.95 (C-3'), 29.59 (C-5'), 29.86 (C-4'), 32.09 (C-6'), 36.51 (C-2'), 66.58 (C-1'), 77.97 (C-4), 138.68 (C-2), 150.60 (C-3), 172.80 (C-1). Anal.

Calcd. for $C_{13}H_{22}O_3$: C, 68.99; H, 9.80. Found: C, 68.70; H, 9.91.

(b) (4*R*)-*Isomer*: 上記と同様の方法で (4*R*)-**9b** (440 mg, 1.61 mmol) より (4*R*)-pseudo-**1** (203 mg, 55.9%) を無色の油状物質として得た。

b.p. 117 ~ 119°C / 3 Torr, $n_D^{20} = 1.4729$, $[\alpha]_D^{20} = -63.7$ ($c = 0.53$ in chloroform). IR および $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (±)-pseudo-**1** のものと一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 68.99; H, 9.80. Found: C, 68.84 H, 9.84.

(c) (4*S*)-*Isomer*: 上記と同様の方法で (4*S*)-**9b** (786 mg, 2.87 mmol) より (4*S*)-pseudo-**1** (420 mg, 64.8 %) を無色の油状物質として得た。

b.p. 133.0 ~ 135.0°C / 5 Torr, $n_D^{21} = 1.4737$, $[\alpha]_D^{21} = +62.6$ ($c = 1.06$ in chloroform). IR および $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (±)-pseudo-**1** のものと一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 68.99; H, 9.80. Found: C, 68.99; H, 9.87.

Degradation of (4S)-pseudo-acaterin.

(i) *Acetylation of (4S)-pseudo-1*: 氷冷下、(4*S*)-pseudo-**1** (200 mg, 0.885 mmol) のピリジン (350 ml) 溶液に無水酢酸 (170 ml, 184 mg, 1.8 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。エタノール (0.5 ml) を加え、さらに1時間攪拌した後、反応液を1*N* 塩酸にあげて酢酸エチルで抽出した。有機層は水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (8 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (6 : 1) で溶出することで acetyl (4*S*)-pseudo-acaterin (230 mg, 97%) を無色の油状物質として得た。

$n_D^{20} = 1.4610$, $[\alpha]_D^{21} = +68$ ($c = 0.61$ in chloroform). IR (film): $\nu = 1755$, 1235, 1210, 1120, 1085, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.87$ (3H, t, $J = 6$ Hz, 8'-H), 1.05 ~ 2.30 (12H, m, 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'- and 7'-H), 1.42 (3H, d, $J = 7$ Hz, 4-Me), 2.10 (3H, s, Ac), 5.05 (1H, brq, $J = 7$ Hz, 4-H), 5.59 (1H, brt, $J = 7$ Hz, 1'-H), 7.17 (1H, br, 3-H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 67.13; H, 9.02. Found: C, 67.06; H, 9.16.

(ii) *Ozonolysis of acetyl (4S)-pseudo-acaterin*; ON-3-2 ozonator (Nippon

Ozone Co., Ltd.) より発生させたオゾン を (4S)-pseudo-acaterin (100 mg, 0.37 mmol) の酢酸エチル-酢酸 (1 : 1, 10 ml) 溶液に -10°C で通じた。溶液が青色になったところでオゾンを止め、窒素を吹き込むことで過剰のオゾン を除去した。ここで水 (3 ml) と 30% 過酸化水素水 (1 ml) を加えて室温で 1 晩攪拌した。反応液は水にあげ、エーテル抽出し、有機層は水と飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム/メタノール/酢酸 (100 : 10 : 1) で展開し (+)-**11** (30 mg, 37%) が無色の油状物質として得られた。

$n_D^{17} = 1.4422$, $[\alpha]_D^{19} = +17$ ($c = 0.40$ in chloroform). IR (CCl_4): $\nu = 1750$, 1725, 1225 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.88$ (3H, t, $J = 5.3$ Hz, 9-H), 1.00 ~ 2.05 (12H, m, 3-4-, 5-, 6-, 7- and 8-H), 2.14 (3H, s, Ac), 5.01 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, 2-H).
Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 61.09; H, 9.32. Found: C, 61.51; H, 9.34.

(R)-2-Acetoxyynanoic acid (authentic sample) [(R)-**11**].

(i) Ethyl (R)-2-hydroxyynanoate; アルゴン雰囲気下、ヘキシルブロマイド (2.5 g, 15 mmol) とマグネシウム (370 mg, 15 mmol) よりヘキシルマグネシウムブロマイドのエーテル溶液を調製した。 -78°C 、アルゴン雰囲気下、このグリニャール試薬と臭化銅(I)-ジメチルスルフィドコンプレックス (70 mg, 0.34 mmol) の混合液に (R)-**12** (330 mg, 2.8 mmol) のエーテル (2 ml) 溶液を滴下した。2時間攪拌後、反応液は飽和塩化アンモニウムクロライド水溶液にあげて、エーテル抽出した。有機層は水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (20 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (20 : 1) で溶出することで ethyl (R)-2-hydroxyynanoate (270 mg, 47%) を無色の油状物質として得た。

$n_D^{18} = 1.4343$, $[\alpha]_D^{18} = +1.93$ ($c = 1.05$ in methanol). IR (CCl_4): $\nu = 3480$,

1730, 1200, 1130, 1090, 1020 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.88$ (3H, t, $J = 6.6$ Hz, 9-H), 1.25 ~ 1.85 (12H, m, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-H), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 2.72 (1H, br, OH), 4.16 (1H, dd, $J = 4.1, 7.2$ Hz, 2-Me), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 65.31; H, 10.96. Found: C, 64.95; H, 10.96.

(ii) (*R*)-2-Acetoxynonanoic acid [(*R*)-**11**]; Ethyl (*R*)-2-hydroxynonanoate (65 mg, 0.32 mmol) を25%水酸化ナトリウム水溶液中、室温で30分攪拌した。反応液を1 N塩酸でpH 1に調節した後エーテル抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣はジクロロメタン (2 ml) に溶解し、この溶液に無水酢酸 (70 mg, 0.69 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (10 mg, 0.08 mmol) を加えて30分攪拌した。反応液を1 N塩酸にあけてエーテル抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (2 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出することで(*R*)-**11** (47 mg, 68%) を無色の油状物質として得た。

$n_D^{17} = 1.4422$, $[\alpha]_D^{19} = +22$ ($c = 0.85$ in chloroform). IRおよび $^1\text{H NMR}$ スペクトルは (4*S*)-pseudo-acaterinより調製した(+)-**10**のものと一致した。

(4*S*)-Acaterin (1*S*)-camphanate [(4*S*)-**10**]. (1*S*)-カンファン酸クロライド (100 mg, 0.46 mmol) を (4*S*)-acaterin (50 mg, 0.22 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (少量) のピリジン (1 ml) 溶液に加え、室温で2時間攪拌した。過剰の3-*N*, *N*-ジメチルアミノ-1-プロピルアミンを加えて攪拌した後、エーテルで希釈し、1 N塩酸、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (3 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で溶出することで得られる (4*S*)-**10**をヘキサン/ジクロロメタン (10 : 1) より再結晶し (4*S*)-**10** (70 mg, 78%) を細い針状結晶として得た。

m.p. 82.0 ~ 82.3°C, $[\alpha]_D^{22} = -6.0$ ($c = 0.59$ in chloroform). IR (KBr): $\nu = 1775, 1740, 1725, 1265, 1210, 1170, 1120, 1090, 1055, 1020 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.86$ (3H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, 8'-H), 0.98 (3H, s, 10''-Me), 1.07 (3H, s, 8''-Me), 1.11 (3H, s, 9''-H), 1.42 (3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, 4-Me), 1.1 ~ 2.6 (16H, m, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 3''- and 4''-H), 5.05 (1H, tq, $J = 1, 6 \text{ Hz}$, 4-H), 5.73 (1H, tt, $J = 1, 6 \text{ Hz}$, 1'-H), 7.29 (1H, t, $J = 1 \text{ Hz}$, 3-H).

Reduction of (4R)-8.

(a) With $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$: -78°C 、アルゴン雰囲気下、(4R)-8 (50 mg, 0.18 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ のエーテル溶液 (0.13 M, 4 ml, 0.52 mmol) を滴下した。3時間の攪拌の後、反応液を3%リン酸水溶液にあげてエーテル抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (1 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) で溶出することで(4R)-9a と(4R)-9bの混合物 (37 mg, 73.5%) を29 : 71の比 ($^1\text{H NMR}$ より) で得、(4R)-8 (6 mg, 12%) を回収した。

(b) With DIBAL-BHT complex: 0°C 、アルゴン雰囲気下、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール (500 mg, 2.3 mmol) のトルエン (12 ml) 溶液にDIBALのトルエン溶液 (1.0 M, 1.6 ml, 1.6 mmol) を加え、1時間攪拌した。 -78°C に冷却後(4R)-8 (54 mg, 0.20 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を滴下し、 $-78 \sim -65^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸にあげて、エーテル抽出し、以下上記と同様の方法で、(4R)-9a と(4R)-9bの混合物 (50 mg, 91.9%) を63 : 37の比 ($^1\text{H NMR}$ より) で得た。

(c) With BH_3 -THF complex: -10°C 、アルゴン雰囲気下、(4R)-8 (50 mg, 0.18 mmol) のTHF (1 ml) 溶液にボラン-THFコンプレックス (1.0 M, 0.54 ml, 0.54 mmol) を滴下した。 -5°C で4時間、さらに 5°C で4時間攪拌した後、酢酸-水 (1 : 1) にあげて、エーテル抽出し、以下上記と同様の方法で、

(4R)-**9a**と(4R)-**9b**の混合物 (29 mg, 57.6%) を65 : 35の比 ($^1\text{H NMR}$ より) で得、(4R)-**8** (7 mg, 14%) を回収した。

(d) With $\text{LiAl}(\text{O}^i\text{Bu})_3\text{H}$ -65°C 、アルゴン雰囲気下、(4R)-**8** (50 mg, 0.18 mmol) のTHF (1 ml) 溶液にリチウムトリ-*t*-ブトキシアルミノハイドライドのTHF溶液 (1.0 M, 0.56 ml, 0.56 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸にあけて、エーテル抽出し、以下上記と同様の方法で、(4R)-**9a**と(4R)-**9b**の混合物 (41 mg, 81.4%) を73 : 23の比 ($^1\text{H NMR}$ より) で得た。

(e) With LiBH_4 -78°C 、アルゴン雰囲気下、リチウムボロハイドライド (95%, 8 mg, 0.35 mmol) のTHF (1 ml) 溶液に(4R)-**8** (50 mg, 0.18 mmol) のTHF (1 ml) 溶液を滴下した。2時間攪拌後、反応液を1 N 塩酸にあけて、エーテル抽出し、以下上記と同様の方法で、(4R)-**9a**と(4R)-**9b**の混合物 (42 mg, 83.4%) を25 : 75の比 ($^1\text{H NMR}$ より) で得た。

◎ 第3章の実験

Methyl [3-hydroxy-2-(methoxycarbonyl)-5-(p-methoxybenzyloxy)phenyl]-acetate (17).

ジフェノール **16** (1.14 g, 4.75 mmol) と $K_2CO_3 \cdot 1.5H_2O$ (3.00 g, 18.1 mmol) と *p*-メトキシベンジルクロライド (780 mg, 4.98 mmol) の無水アセトン (40 ml) 懸濁液を27時間環流した。室温に冷却後1N 塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。有機層は水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (30 g) でカラムクロマトグラフィーしヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出することで **17** を得たが、さらにヘキサン/酢酸エチル (20 : 1) より再結晶することで、**17** (1.24 g, 72.5%) を無色の樹状結晶として得た。

m.p. = 114.5 ~ 116.5°C. IR (KBr disk): $\nu = 1741, 1651, 1614, 1577, 1259, 1200, 1165 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 3.78$ (3H, s, -OMe), 3.82 (3H, s, -OMe), 3.86 (5H, s, -OMe and $-CH_2CO_2^-$), 4.98 (2H, s, CH_2 of PMB), 6.36 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 6-H), 6.50 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 8-H), 6.92 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, arom. of PMB), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, arom. of PMB), 11.63 (1H, s, OH). Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}O_7$: C, 63.33; H, 5.59. Found: C, 63.23; H, 5.58.

Dimethyl [3-[3'-hydroxy-2'-(methoxycarbonyl)-5'-(p-methoxybenzyloxy)-phenyl]-2-oxopropyl]phosphonate (3)

-78°Cアルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.63 M, 8.2 ml, 13 mmol) の無水THF (20 ml) 溶液にジメチルメチルホスホネート (1.8 g, 15 mmol) を滴下した。反応溶液を-78°C、20分攪拌後、生じた白色の懸濁液に **17** (1.6 g, 4.4 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下し、-78°Cで3時間攪拌した。反応液に-78°Cで飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテ

ル抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (30 g) でカラムクロマトグラフィーしヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で溶出することで原料の **17** (700 mg, 44%) を回収し、酢酸エチルで溶出することで **3** (970 mg, 48%) を無色の固体として得た。

m.p. = 64 ~ 68°C. IR (KBr disk): $\nu = 1714, 1684, 1653, 1614, 1250, 1169, 1034 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 3.13$ (2H, d, $J = 23 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{PO}$), 3.73 (3H, s, $-\text{OMe}$), 3.84 (6H, d, $J = 3 \text{ Hz}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$), 3.86 (3H, s, $-\text{OMe}$), 4.09 (2H, s, 3-H), 4.98 (2H, s, CH_2 of PMB), 6.36 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 4'-H), 6.51 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 6'-H), 6.92 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, arom. of PMB), 7.33 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, arom. of PMB), 11.55 (1H, s, OH).

(R)-3-Tetrahydropyranloxybutanal (**18**).

-78°Cアルゴン雰囲気下、エチル (*R*)-3-テトラヒドロピラニルオキシブレート (9.5 g, 44 mmol) の塩化メチレン (100 ml) に水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.95 M, 51 ml, 48 mmol) を滴下した。-78°Cで4時間攪拌後、メタノール (5 ml) を加え、さらに30分攪拌後、室温まで昇温し30分攪拌した。この混合液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (150 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (12 : 1) で溶出し、濃縮後、減圧蒸留することで **18** (7.3 mg, 89%) を無色の油状物質として得た。

b.p. = 97 ~ 98°C / 8 mmHg, $n_D^{19} = 1.4492$, $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ ($c = 1.22$ in chloroform). IR (film): $\nu = 3433, 1726, 1201, 1120, 1076, 1024 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 1.21$ and 1.32 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 4-H), 1.2 ~ 2.0 (6H, m), 2.3 ~ 2.9 (2H, m, 2-H), 3.3 ~ 4.05 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.1 ~ 4.5 (1H, m, 3-H), 4.69 (1H, br, $-\text{OCHO}-$), 9.75 ~ 9.83 (1H, m, CHO). Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 62.77; H, 9.36. Found: C, 62.14; H, 9.26.

(R)-1-Iodo-4-tetrahydropyranyloxy-1(*E*)-pentene (**19**).

アルゴン雰囲気下、 -5°C で無水二塩化クロム (5.6 g, 45.6 mmol) の無水 THF (30 ml) 懸濁液にヨードホルム (6.0 g, 15.2 mmol) つづいてアルデヒド **18** (1.3 g, 7.6 mmol) の無水THF (15 ml) 溶液を加えて1時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、遮光して減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (85 g) を用いカラムクロマトグラフィーを行った。ペンタン/エーテル (100 : 0 ~ 30 : 1) で溶出することで、**19** (1.9 g, 85%) を得た。これはそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(R)-1-(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy-7-tetrahydropyranyloxy-4(*E*)-octen-2-yne (**20**).

ヨウ化物 **19** (1.9 g, 6.4 mmol)、3-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシプロピン (2.3 g, 78 mmol)、ヨウ化銅 (40 mg, 0.21 mmol) を脱気したトリエチルアミン (20 ml) に混合し、 0°C でビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (160 mg, 0.22 mmol) を加えた。 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で1.5時間、室温で5時間攪拌した。混合液にエーテル (150 ml) 加え、エーテル層を分離した後、水 (5回) 洗浄し、さらに飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲル (100 g) を用いカラムクロマトグラフィーを行った。ヘキサン/酢酸エチル (16 : 1) で溶出することで、粗精製物の**20**を得た。これはそれ以上精製せずに次の反応に用いた。この一部を分析用にHPLCで分取した (Senshu Pak Silica-5251-N, 20 x 250 mm, Hex : EtOAc = 2 : 1, 9.9 ml / min)。このE / Z比は約4 : 1であった。

(*E*)-**21**: $n_D^{18} = 1.5170$, $[\alpha]_D^{18} = +2.86$ ($c = 1.33$ in chloroform). IR (film): $\nu = 2217, 1167, 1113, 1076 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.064$ (9H, s, -Si^tBu), 1.116 and 1.225 (3H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 8-H), 1.49 ~ 1.88 (6H, m, 4'-, 5'- and 6'-H), 2.19 ~ 2.44 (2H, m, 6-H), 3.46 ~ 3.53 (1H, m, 3'-H_a), 3.78 ~ 3.94 (2H, m, 7-H

and 3'-H_b), 4.41 ~ 4.43 (2H, m, 1-H), 4.63 ~ 4.73 (1H, m, 1'-H), 5.501 and 5.527 (1H, dt, $J = 16, 1.5$ Hz, 4-H), 6.033 and 6.115 (1H, dt, $J = 16, 7.3$ Hz, 5-H), 7.36 ~ 7.45 (6H, m, arom.), 7.70 ~ 7.74 (4H, m, arom.). Anal. Calcd. for C₂₉H₃₈O₃Si: C, 75.28; H, 8.28. Found: C, 74.77; H, 8.32.

(*Z*)-Isomer: $n_D^{18} = 1.5167$, $[\alpha]_D^{18} = -2.27$ ($c = 1.02$ in chloroform). IR (film): $\nu = 2217, 1112, 1076, 1022$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz): $\delta = 1.064$ (9H, s, -SiⁱBu), 1.120 and 1.227 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 8-H), 1.46 ~ 1.87 (6H, m, 4'-, 5'- and 6'-H), 2.40 ~ 2.56 (2H, m, 6-H), 3.45 ~ 3.51 (1H, m, 3'-H_a), 3.84 ~ 3.94 (2H, m, 7-H and 3'-H_b), 4.46 ~ 4.48 (2H, m, 1-H), 4.66 ~ 4.73 (1H, m, 1'-H), 5.549 and 5.556 (1H, dt, $J = 11, 1.5$ Hz, 4-H), 5.930 and 6.034 (1H, dt, $J = 11, 7.3$ Hz, 5-H), 7.37 ~ 7.45 (6H, m, arom.), 7.71 ~ 7.74 (4H, m, arom.).

(R)-1-(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy-4(*E*)-octen-2-yn-7-ol (**21**).

上記の粗精製物の**20** (3 g) の無水エーテル (60 ml) 溶液に臭化マグネシウム (4.5 g, 24 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷水にあげ、エーテル抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (60 g) を用いカラムクロマトグラフィーを行い、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1 ~ 8 : 1) で溶出することで、**21** (1.8 g, 74% from **19**) を無色の油状物質として得た。このE/Z比は¹H NMR スペクトルより約4 : 1であった。これは分離精製することなしに次の反応に用いた。

(*E*)-**21**: ¹H NMR (500 MHz): $\delta = 1.063$ (9H, s, -SiⁱBu), 1.208 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 8-H), 2.19 ~ 2.31 (2H, m, 6-H), 3.82 ~ 3.90 (2H, m, 7-H), 4.424 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, 1-H), 5.544 (1H, dt, $J = 16, 1.8$ Hz, 4-H), 6.035 (1H, dt, $J = 16, 7.5$ Hz, 5-H), 7.37 ~ 7.45 (6H, m, arom.), 7.70 ~ 7.74 (4H, m, arom.).

(*Z*)-Isomer: ¹H NMR (500 MHz): $\delta = 1.068$ (9H, s, -SiⁱBu), 1.208 (3H, d, $J =$

6.3 Hz, 8-H), 2.41 ~ 2.46 (2H, m, 6-H), 3.85 ~ 3.93 (2H, m, 7-H), 4.477 (2H, d, $J = 2$ Hz, 1-H), 5.601 (1H, m, 4-H), 5.960 (1H, dt, $J = 11, 7.5$ Hz, 5-H), 7.37 ~ 7.45 (6H, m, arom.), 7.70 ~ 7.74 (4H, m, arom.).

(4*R*, 5*R*, 7*R*)-1-(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy-4,5-epoxy-2-octyn-7-ol (**22**).

ホモアリルアルコール **21** (700 mg, 1.85 mmol) の無水塩化メチレン (30 ml) 溶液にモリブデンヘキサカルボニル (180 mg, 0.68 mmol) と、*t*-ブチルヒドロパーオキシドのデカン溶液 (5.0 ~ 6.0 M, 550 ml, 2.75 ~ 3.30 mmol) を加え、15.5時間環流した。反応液をエーテルで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (15 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) で溶出した。これをさらにHPLCで分取 (Senshu Pak Silica-5251-N, 20 x 250 mm, Hex : EtOAc = 2 : 1, 9.9 ml / min) することにより精製し、**22** (344 mg, 47%) とそのジアステレオマーの α -エポキシド (57 mg, 7.8%) を無色の油状物質として得、原料のホモアリルアルコール (196 mg, 28%) をE/Z比約1 : 1 ($^1\text{H NMR}$ スペクトルより) で回収した。

$n_D^{19} = 1.5165$, $[\alpha]_D^{19} = -9.99$ ($c = 1.28$ in chloroform). IR (film): $\nu = 3442, 2931, 2857, 1151, 1113 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.053$ (9H, s, -Si^tBu), 1.247 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 8-H), 1.580 (1H, ddd, $J = 14.5, 6.5, 4.0$ Hz, 6-H_a), 1.822 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.5, 4.5$ Hz, 6-H_b), 3.161 (1H, m, 5-H), 3.189 (1H, m, 4-H), 4.003 (1H, br, 7-H), 4.326 (2H, d, $J = 1.5$ Hz, 1-H), 7.37 ~ 7.46 (6H, m, arom.), 7.68 ~ 7.71 (4H, m, arom.). Anal. Calcd. for C₂₄H₃₀O₃Si: C, 73.05; H, 7.66. Found: C, 72.35; H, 7.62.

α -epoxide: $n_D^{19} = 1.5165$, $[\alpha]_D^{21} = -2.27$ ($c = 1.05$ in chloroform). IR (film): $\nu = 3429, 2931, 2858, 1153, 1113, 1080 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.055$

(9H, s, -Si^tBu), 1.257 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 8-H), 1.576 (1H, dt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 6-H_a), 1.802 (1H, dt, $J = 14.5, 4.5$ Hz, 6-H_b), 3.09 ~ 3.15 (2H, m, 4-H and 5-H), 4.062 (1H, ddq, $J = 7.3, 4.5, 6.2$ Hz, 7-H), 4.326 (2H, m, 1-H), 7.37 ~ 7.46 (6H, m, arom.), 7.68 ~ 7.72 (4H, m, arom.).

(4*R*, 5*R*, 7*R*)-7-Acetoxy-1-(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy-4,5-epoxy-2-octyne
(Acetate of **22**).

エポキシド **22** (400 mg, 1.0 mmol) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液に無水酢酸 (200 mg, 2.0 mmol) と、トリエチルアミン (300 mg, 3.0 mmol) とジメチルアミノピリジン (20 mg, 0.16 mmol) を加え、1時間、室温で攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (10 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) で溶出し、アセテート (435 mg, quant.) を無色の油状物質として得た。これはさらに精製することなく、次の反応に用いた。

(4*R*, 5*R*, 7*R*)-7-Acetoxy-4,5-epoxy-2-octyn-1-ol (**23**).

上記のアセテート (435 mg, 1.0 mmol) の無水THF (20 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液 (1.0 M, 1.5 ml, 1.5 mmol) を加え、15分、室温で攪拌した。反応液を水にあけ、エーテルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (10 g) でカラムクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出し、1級アルコール **23** (165 mg, 83%) を無色の油状物質として得た。

$n_D^{19} = 1.4768$, $[\alpha]_D^{25} = -2.91$ ($c = 1.11$ in chloroform). IR (film): $\nu = 3442, 2931, 2981, 2937, 1743, 1250, 1024$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz): $\delta = 1.283$ (3H,

d, $J = 6.2$ Hz, 8-H), 1.69 ~ 1.84 (2H, m, 6-H), 2.052 (1H, s, Ac), 3.11 ~ 3.16 (2H, m, 4- and 5-H), 4.268 (2H, d, $J = 1.5$ Hz, 1-H), 5.05 ~ 5.12 (1H, m, 7-H).

(4*R*, 5*R*, 7*R*)-7-Acetoxy-4,5-epoxy-2-octyn-1-ol (**6**).

アルコール **23** (415 mg, 2.1 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液に Dess-Martin 試薬 (1.0 mg, 2.3 mmol) を加え、室温で15分攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。このアルデヒド **24** の溶液は完全に濃縮しきることなく、約1 mlまで濃縮したところでそのまま次の反応に用いた。

3-[(5'*R*, 6'*R*, 8'*R*)-8'-Acetoxy-5',6'-epoxy-1'(E)-octen-3'-ynyl]-8-hydroxy-6-(*p*-methoxybenzyloxy)benzopyran-1-one (**7**).

アルゴン雰囲気下、 -10°C でホスホネート **3** (925 mg, 2.0 mmol) と無水塩化リチウム (1.3 g, 31 mmol) の無水アセトニトリル (25 ml) 懸濁液に DBU (615 μl , 4.1 mmol) を加え、 -10°C で10分間攪拌した。ここに上記のアルデヒド **6** (1.3 g, 7.6 mmol) の無水アセトニトリル (10 ml) 溶液を滴下し、 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、エーテル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (25 g) を用いカラムクロマトグラフィーを行い、ヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出することで、**7** (530 mg, 53%) を淡黄色の固体として得た。これはそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

m.p. = $95.2 \sim 96.3^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.8$ ($c = 1.13$ in chloroform). IR (film): $\nu = 3436, 1744, 1667, 1622, 1562, 1514, 1246, 1165, 1076, 1022$ cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.311$ (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 9'-H), 1.754 (1H, ddd, $J = 14.2, 6.5,$

5.0 Hz, 7'-H_a), 1.754 (1H, ddd, $J = 14.2, 8.0, 5.2$ Hz, 7'-H_b), 2.071 (3H, s, Ac), 3.206 (1H, ddd, $J = 6.5, 5.2, 2.0$ Hz, 6'-H), 3.294 (1H, dd, $J = 2.0, 1.5$ Hz, 5'-H), 3.822 (3H, s, -OMe), 5.046 (2H, s, CH₂ of PMB), 5.116 (1H, ddq, $J = 8.0, 5.0, 6.3$ Hz, 8'-H), 6.312 (1H, s, 4-H), 6.408 (1H, dd, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 2'-H), 6.455 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 7-H), 6.490 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 1'-H), 6.568 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 5-H), 6.928 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, arom. of PMB), 7.339 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, arom. of PMB), 10.994 (1H, s, OH).

3-[(5'R, 6'R, 8'R)-8'-Acetoxy-5',6'-epoxy-1'(E)-octen-3'-ynyl]-6-(*p*-methoxybenzyloxy)-8-[(*p*-methoxybenzyloxy)methoxy]benzopyran-1-one (**28**).

氷冷下、**7** (235 mg, 0.49 mmol) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液にDBU (300 μ l, 2.0 mmol) を加え、つづいてクロロメチル *p*-メトキシベンジルエーテル (250 mg, 1.4 mmol) を加え、0°Cで30分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にかけ、エーテル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (8 g) を用いカラムクロマトグラフィーを行い、ヘキサン/酢酸エチル (6 : 1) で溶出することで、**28** (248 mg, 80%) を無色の油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz): $\delta = 1.306$ (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 9'-H), 1.744 (1H, ddd, $J = 14.5, 6.3, 4.5$ Hz, 7'-H_a), 1.870 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.0, 5.0$ Hz, 7'-H_b), 2.094 (3H, s, Ac), 3.203 (1H, ddd, $J = 6.3, 5.0, 2.0$ Hz, 6'-H), 3.290 (1H, dd, $J = 2.0, 1.5$ Hz, 5'-H), 3.776 (3H, s, -OMe), 3.806 (3H, s, -OMe), 4.720 (2H, s, CH₂ of PMB), 5.020 (2H, s, CH₂ of PMBM), 5.112 (1H, m, 8'-H), 5.400 (2H, s, -OCH₂O- of PMBM), 6.436 (1H, dd, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 2'-H), 6.450 (1H, s, 4-H), 6.466 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 1'-H), 6.517 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 5-H), 6.846 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 7-H), 6.84 ~ 6.92 (4H, m, arom.), 7.26 ~ 7.34 (4H, m, arom.).

3-[(5'R, 6'R, 8'R)-8'-Acetoxy-5',6'-epoxy-1'(E), 3'(Z)-octadienyl]-6-(p-methoxy-benzyloxy)-8-[(p-methoxybenzyloxy)methoxy]benzopyran-1-one (**29**).

28 (25 mg, 0.04 mmol) の酢酸エチル (1.5 ml) 溶液にキノリン (3 μ l, 0.02 mmol) と Lindlar 触媒 (3.5 mg) を加え、約1気圧の水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濃縮後、フラッシュクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル (8 : 1) で溶出することで、**29** (16 mg, 64%) を無色の油状物質として得た。

¹H NMR (500 MHz): δ = 1.322 (3H, d, J = 6.3 Hz, 9'-H), 1.66 ~ 1.72 (2H, m, 7'-H), 2.114 (3H, s, Ac), 2.964 (1H, dt, J = 2.0, 6.0 Hz, 6'-H), 3.713 (1H, dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 5'-H), 3.789 (3H, s, -OMe), 3.818 (3H, s, -OMe), 4.718 (2H, s, CH₂ of PMB), 5.028 (2H, s, CH₂ of PMBM), 5.135 (1H, m, 8'-H), 5.229 (1H, dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 4'-H), 5.415 (2H, s, -OCH₂O- of PMBM), 6.181 (1H, d, J = 15.0 Hz, 1'-H), 6.226 (1H, s, 4-H), 6.365 (1H, dd, J = 12.0, 11.0 Hz, 3'-H), 6.516 (1H, d, J = 2.3 Hz, 5-H), 6.840 (1H, d, J = 2.3 Hz, 7-H), 6.86 ~ 6.94 (4H, m, arom.), 7.26 ~ 7.36 (4H, m, arom.), 7.435 (1H, dd, J = 15.0, 12.0 Hz, 2'-H).

6-[(7'R, 8'R, 10'R)-10'-Acetoxy-7',8'-epoxy-2'-oxo3'(E), 5'(Z)-undecadienyl]-4-(p-methoxybenzyloxy)-2-[(p-methoxybenzyloxy)methoxy]-benzoic acid (**8**).

29 (15 mg, 0.02 mmol) の THF (2 ml) 溶液に 0.1 M 水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で1晩攪拌した。1 N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで **8** (15 mg) を無色の油状物質として得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

6-[(7'R, 8'R, 10'R)-7', 8'-Epoxy-10'-hydroxy-2'-oxo-3'(E), 5'(Z)-undecadienyl]-4-(p-methoxybenzyloxy)-2-[(p-methoxybenzyloxy)methoxy]-

benzoic acid μ -lactone (**9**).

8 (3 mg, 5 μ mol) とピリジン (0.5 μ l, 6 μ mol) のキシレン (300 μ l) 溶液に 2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド (0.8 μ l, 5 μ mol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液にジメチルアミノピリジン (1.2 mg, 1 μ mol) のキシレン (1 ml) 溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、**9** (1 mg) を粗精製物として得た。

5-Chloro-6-(7', 8'-epoxy-10'-hydroxy-2'-oxo-3', 5'-undecadienyl)-4-hydroxy-2-(16"-hydroxyhexadecanoyloxy)benzoic acid μ -lactone (**37**).

Radicicol **1** (105 mg, 0.29 mmol)、16-ヒドロキシヘキサデカン酸 (79 mg, 0.29 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (105 mg, 0.51 mmol) の無水塩化メチレン (6 ml) 溶液にジメチルアミノピリジン (10 mg, 0.08 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を水にあけてクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取し、モノエステル **37** (50 mg, 28%) とジエステル (40 mg, 16%) を無色の粉末として得、**1** (35 mg, 33%) を回収した。

37: m.p. = 24 ~ 30°C, $[\alpha]_D^{22} = -21$ ($c = 1.7$ in chloroform). IR (KBr): $\nu = 3404, 2924, 2852, 1763, 1731, 1660, 1603, 1259, 1170, 1135, 1097$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 1.24 \sim 1.40$ (22H, m, 4" ~ 14"-H), 1.510 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, 11"-H), 1.52 ~ 1.60 (3H, m, 9'-H₁ and 15"-H), 1.691 (2H, quintet, $J = 7.5$ Hz, 3"-H), 2.378 (1H, dt, $J = 14.5, 3.5$ Hz, 9'-H₂), 2.502 (2H, dt, $J = 3.2, 7.5$ Hz, 2"-H), 3.008 (1H, m, 8'-H), 3.550 (1H, m, 7'-H), 3.644 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, 16"-H), 3.976 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 1'-H₁), 4.058 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 1'-H₂), 5.390 (1H, m, 10'-H), 5.778 (1H, dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 6'-H), 6.062 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 3'-H), 6.155 (1H, t, $J = 10.5$ Hz, 5'-H), 6.768 (1H, s, 3-H), 7.566 (1H, dd, $J =$

16.0, 10.5 Hz, 4'-H).

ジエステル: m.p. = 82.5 ~ 84.0°C, $[\alpha]_D^{19} = -30.6$ ($c = 1.06$ in chloroform). IR (KBr): $\nu = 3384, 2920, 2849, 1770, 1717, 1672, 1259, 1098 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$: $\delta = 1.24 \sim 1.42$ (44H, m, 4'' ~ 14''-H and 4''' ~ 14'''), 1.536 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 11'-H), 1.52 ~ 1.60 (5H, m, 9'-H₁, 15''-H and 15'''-H), 1.680 (2H, quintet, $J = 7.5$ Hz, 3''-H), 1.742 (2H, quintet, $J = 7.5$ Hz, 3'''-H), 2.403 (1H, dt, $J = 14.5, 3.5$ Hz, 9'-H₂), 2.495 (2H, dt, $J = 3.0, 7.5$ Hz, 2''-H), 2.586 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 2'''-H), 3.011 (1H, m, 8'-H), 3.520 (1H, m, 7'-H), 3.61 ~ 3.66 (4H, m, 16''-H and 16'''-H), 3.921 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 1'-H₁), 4.020 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 1'-H₂), 5.404 (1H, m, 10'-H), 5.791 (1H, dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 6'-H), 6.061 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, 3'-H), 6.148 (1H, t, $J = 10.5$ Hz, 5'-H), 7.016 (1H, s, 3-H), 7.524 (1H, dd, $J = 16.0, 10.5$ Hz, 4'-H).

参考文献

- 1) R. A. Manaker, F. J. Gregory, L. C. Vining and S. A. Waksman: *Antibiot. Ann.*, **55**, 853 (1954).
- 2) H. Kanamori, T. Shima, C. Morita and T. Hata: *J. Antibiot.*, **A10**, 120 (1957).
- 3) A. Grein, C. Spalla, A. Dimarco and G. Canevazzi: *Giorn. Microbiol.*, **11**, 109 (1963).
- 4) H. Umezawa, K. Maeda, T. Takeuchi and Y. Okami: *J. Antibiot.*, **A19**, 200 (1966).
- 5) F. Arcamone, G. Franceschi, S. Penco and A. Selva: *Tetrahedron Lett.*, 1007 (1969).
- 6) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Mori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa, H. Suda, M. Hamada and T. Takeuchi: *J. Antibiot.*, **B13**, 332 (1960).
- 7) R. M. Burger, J. Peisach and S. B. Horwitz: *J. Biol. Chem.*, **256**, 11636 (1981).
- 8) S.-S. Pan, L. Pedersen and N. R. Bachur: *Mol. Pharmacol.* **19**, 184 (1981).
- 9) E. A. Carswell, L. J. Old, R. L. Kassel, S. Green, N. Fiore and B. Williamson: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 3666 (1975).
- 10) H. C. Nauts, G. A. Fowler and F. H. Bogatko: *Acta Med. Scand. Suppl.* **276** (1953).

- 11) D. Pennica, G. E. Nedwin, J. S. Hayflick, P. H. Seeburg, R. Derynck, M. A. Palladino, W. J. Kohr, B. B. Aggarwal and D. V. Goeddel: *Nature*, **312**, 724 (1984).
- 12) A. Cerami, Y. Ikeda and N. L. Trang: *Immunology Letters*, **11**, 173 (1985).
- 13) P. Suffys, R. Beyaert, F. V. Roy and W. Fiers: *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, **149**, 735 (1987).
- 14) D. G. Mutch, C. B. Powell, M.-S. Kao and J. L. Collins: *Cancer Res.*, **52**, 866 (1992).
- 15) G. H. W. Wong and D. V. Goeddel: *Science*, **242**, 941 (1988).
- 16) G. H. W. Wong, J. H. Elwell, L. W. Oberley and D. V. Goeddel: *Cell*, **58**, 923 (1989).
- 17) M. Miyamoto, T. H. Murphy, R. L. Schnaar and J. T. Coyle: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **250**, 1132 (1989).
- 18) S. Takano, K. Hasuda, A. Ito, Y. Koide, F. Ishii, I. Haneda, S. Chihara and Y. Koyama: *J. Antibiot.*, **29**, 765 (1976).
- 19) N. Tanaka, T. Okabe, F. Isono, M. Kashiwagi, K. Nomoto, M. Takahashi, A. Shimazu and T. Nishimura: *J. Antibiot.*, **38**, 1327 (1985).
- 20) T. Okabe, K. Nomoto, H. Funabashi, S. Okuda, H. Suzuki and N. Tanaka: *J. Antibiot.*, **38**, 1333 (1985).
- 21) K. Nomoto, T. Okabe, H. Suzuki and N. Tanaka: *J. Antibiot.*, **41**, 1124

- (1988).
- 22) N. R. Bachur, S. L. Gordon and M. V. Gee: *Cancer Res.*, **38**, 1745 (1978).
- 23) C. Lind, P. Hochstein and L. Ernster: *Arch. Biochem. Biophys.*, **216**, 178 (1982).
- 24) H. Kawai, Y. Hayakawa, M. Nakagawa, K. Furihata, H. Seto and N. Otake: *J. Antibiot.*, **40**, 1273 (1987).
- 25) T. Oki, I. Kitamura, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, T. Ogasawara, A. Yoshimoto and T. Inui: *J. Antibiot.*, **32**, 801 (1979).
- 26) Y. Nishimura, K. Ishii and S. Kondo: *J. Antibiot.*, **43**, 54 (1990).
- 27) H. Kawai, Y. Hayakawa, M. Nakagawa, K. Furihata, H. Seto and N. Otake: *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1841 (1984).
- 28) F. Arcamone, G. Franceschi, S. Penco, I. R. Farmitalia, Milan, Italy and A. Selva: *Tetrahedron Lett.*, 1007 (1969).
- 29) P. F. Wiley, R. B. Kelly, E. L. Caron, V. H. Wiley, J. H. Johnson, F. A. MacKellar and S. A. Mizsak: *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 542 (1977).
- 30) K. Ishii, S. Kondo, Y. Nishimura, M. Hamada, T. Takeuchi and H. Umezawa: *J. Antibiot.*, **36**, 451 (1983).
- 31) K. Ishii, Y. Nishimura, S. Kondo and H. Umezawa: *J. Antibiot.*, **36**, 454 (1983).
- 32) H. Kawai, Y. Hayakawa, M. Nakagawa, K. Furihata, H. Seto and N. Otake: *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1937 (1984).

- 33) H. Kawai, Y. Hayakawa, M. Nakagawa, K. Furihata, K. Furihata, A. Shimazu, H. Seto and N. Otake: *J. Antibiot.*, **40**, 1266 (1987).
- 34) H. Kawai, Y. Hayakawa, N. Komeshima, M. Nakagawa, K. Furihata, H. Seto and N. Otake: *J. Antibiot.*, **40**, 1283 (1987).
- 35) M. Ubukata, H. Osada and T. Kudo: *J. Antibiot.*, **46**, 936 (1993).
- 36) M. Ubukata, J. Uzawa and T. Kudo: *J. Antibiot.*, **46**, 942 (1993).
- 37) M. Potmesil, M. Israel and R. Silber: *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3137 (1984).
- 38) G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher and F. Köhler: *Arzneim-Forsch.*, **29**, 1640 (1979).
- 39) K. Meguro: モレキュラーキラリティー (化学同人), 155 (1983).
- 40) K. B. Sharpless and R. C. Michaelson: *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973).
- 41) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu and X.-L. Zhang: *J. Org. Chem.*, **57**, 2768 (1992).
- 42) R. Noyori: *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1994).
- 43) D. Rochat, A. González V., D. Mariau, A. Villanueva G. and P. Zagatti: *J. Chem. Ecol.*, **17**, 1221 (1991).
- 44) D. Rochat, C. Malosse, M. Lettere, P.-H. Ducrot, P. Zagatti, M. Renou

- and C. Descoins: *J. Chem. Ecol.*, **17**, 2127 (1991).
- 45) K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. De. Noble, A. C. Specian, Jr. and G. Saucy: *J. Org. Chem.*, **41**, 3497 (1976).
- 46) K. Burgess and L. D. Jennings: *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6129 (1991).
- 47) J. A. Dale and H. S. Mosher: *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973).
- 48) A. C. Oehlschlager, H. D. Pierce, Jr., B. Morgan, P. D. C. Wimalaratne, K. N. Slessor, G. G. S. King, G. Gries, J. H. Borden, L. F. Jiron, C. M. Chinchilla and R. G. Mexzan: *Naturwissenschaften*, **75**, 134 (1992).
- 49) F. P. Bell: Arterial cholesterol esterification by acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, its possible significance in atherogenesis and its inhibition by drugs. In *Pharmacological Control of Hyperlipidemia*; Prous, J. R. Ed.; Science Publishers: 1986; pp. 409 ~ 422.
- 50) J. G. Heider: Agents which inhibit cholesterol esterification in the intestine and their potential value in the treatment of hypercholesterolemia. In *Pharmacological Control of Hyperlipidemia*; Prous, J. R. Ed.; Science Publishers: 1986; pp. 423 ~ 438.
- 51) J. G. Heider, C. E. Pickens and L. A. Kelly: *J. Lipid Res.*, **24**, 1127 (1983).
- 52) V. G. DeVries, S. A. Schaffer, E. E. Largis, M. D. Dutia, C.-H. Wang, J. D. Bloom and A. S. Katocs, Jr.: *J. Med. Chem.*, **29**, 1131 (1986).
- 53) E. E. Largis, C.-H. Wang, V. G. DeVries and S. A. Schaffer: *J. Lipid*

- Res.*, **30**, 681 (1989).
- 54) A. S. Katocs, Jr., C.-H. Wang and E. E. Largis: *Fasb J.*, **2**, A1219 (1988).
- 55) H. Tomoda, H. Nishida, R. Masuma, J. Cao, S. Okuda and S. Omura: *J. Antibiot.*, **44**, 136 (1991).
- 56) H. Nishida, H. Tomoda, J. Cao, S. Okuda and S. Omura: *J. Antibiot.*, **44**, 144 (1991).
- 57) H. Nishida, H. Tomoda, J. Cao, S. Araki, S. Okuda and S. Omura: *J. Antibiot.*, **44**, 152 (1991).
- 58) S. Naganuma, K. Sakai, K. Hasumi and A. Endo: *J. Antibiot.*, **45**, 1216 (1992).
- 59) For overview readings, see the following review and articles and references cited therein. (a) R. I. Geran, N. H. Greenberg, M. M. MacDonald, A. M. Schumacher and B. J. Abbott: *J. Cancer Chemother. Rep.*, **3**, 1 (1972). (b) J. K. Rupprecht, Y.-H. Hui and J. L. McLaughlin: *J. Nat. Prod.*, **53**, 237 (1990). (c) X.-P. Fang, M. J. Rieser, Z.-M. Gu, G.-X. Zhao and J. L. McLaughlin: *Phytochem. Anal.*, **4**, 27 (1993).
- 60) S. D. Jolad, J. J. Hoffmann, K. H. Schram and J. R. Cole: *J. Org. Chem.*, **47**, 3151 (1982).
- 61) D. Seebach and M. Züger: *Helv. Chim. Acta.*, **65**, 495 (1982).
- 62) T. Sugai, M. Fujita and K. Mori: *Nippon Kagaku Kaishi*, 1315 (1983).
- 63) T. Sugai and H. Ohta: *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2009 (1989).

- 64) Various procedures have been reported for the preparation of both enantiomers of γ -valerolactone. Representative examples (the first one and recent results) are listed below. For further examples, see the references cited therein. (a) K. Mori: *Tetrahedron*, **31**, 3011 (1975). (b) A. L. Gutman, K. Zuobi and A. Boltansky: *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3861 (1987). (c) T. Ohkuma, M. Kitamura and R. Noyori: *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5509 (1991). (d) A. K. Mandal and S. W. Mahajan: *Synthesis*, **4**, 311 (1991). (e) T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, S. Akutagawa and H. Takaya: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 635 (1992). (f) S. Robin and F. Huet: *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2945 (1993). (g) H. C. Brown, S. V. Kulkarni and U. S. Racherla: *J. Org. Chem.*, **59**, 365 (1994). (h) J. A. O'Neill, S. D. Lindell, T. J. Simpson and C. L. Willis: *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 117 (1994).
- 65) M. Larchevêque and Y. Petit: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 130 (1989).
- 66) For preparation, characterization, and use of diisobutylaluminum 2, 6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide in stereoselective reductions, see: H. Yamamoto, S. Iguchi, H. Nakai and M. Hayashi: *J. Org. Chem.*, **44**, 1363 (1979) and references cited therein.
- 67) M. Yoshida, S. Nomura and T. Beppu: *Cancer Res.*, **47**, 3688 (1987).
- 68) T. Hashimoto, T. Uozumi and T. Beppu: *J. Antibiot.*, **38**, 1573 (1985).
- 69) H. J. Kwon, M. Yoshida, K. Abe, S. Horinouchi and T. Beppu: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 538 (1992).

- 70) P. Delmotte and J. Delmotte-Plaquée: *Nature*, **171**, 344 (1953).
- 71) F. McCapra, A. I. Scott, P. Delmotte, J. Delmotte-Plaquée and N. S. Bhacca: *Tetrahedron Lett.*, 869 (1964).
- 72) H. G. Cutler, R. F. Arrendale, J. P. Springer, P. C. Cole, R. G. Roberts and R. T. Hanlin: *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 3331 (1987).
- 73) H. J. Kwon, M. Yoshida, Y. Fukui, S. Horinouchi and T. Beppu: *Cancer Res.*, **52**, 6926 (1992).
- 74) T. Oikawa, H. Ito, H. Ashino, M. Toi, T. Tominaga, I. Morita and S. Murota: *European Journal of Pharmacology*, **241**, 221 (1993).
- 75) H. J. Kwon: *Ph. D. Thesis* (1995).
- 76) M. Lampilas and R. Lett: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 773 (1992).
- 77) M. Lampilas and R. Lett: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 777 (1992).
- 78) W. R. Roush and M. Murphy: *J. Org. Chem.*, **57**, 6622 (1992).
- 79) K. B. Sharpless and R. C. Michaelson: *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973).
- 80) K. Yamamoto, S. Suzuki and J. Tsuji: *Chem. Lett.*, 649 (1978).
- 81) T. A. Bryson and T. M. Dolak: *Org. Synth.*, **57**, 62 (1977).
- 82) K. Takai, K. Nitta and K. Utimoto: *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7408 (1986).
- 83) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, R. E. Dolle and B. D. Harris: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3548 (1984).
- 84) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber and H. Katerinopoulos: *J.*

- Am. Chem. Soc.*, **107**, 7515 (1985).
- 85) R. W. Spencer, T. F. Tam, E. Thomas, V. J. Robinson and A. Krantz: *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5589 (1986).
- 86) S. Kim and J. H. Park: *Tetrahedron Lett.*, **28**, 439 (1987).
- 87) S. Kuwahara and K. Mori: *Tetrahedron*, **46**, 8075 (1990).
- 88) D. B. Dess and J. C. Martin: *J. Org. Chem.*, **48**, 4156 (1983).
- 89) R. E. Ireland and L. Liu: *J. Org. Chem.*, **58**, 2899 (1993).
- 90) M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush and T. Sakai: *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2183 (1984).
- 91) A. P. Kozikowski and J.-P. Wu: *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5125 (1987).
- 92) M. Hikota, H. Tone, K. Horita and O. Yonemitsu: *J. Org. Chem.*, **55**, 7 (1990).
- 93) K. L. Rinehart, Jr., J. B. Gloer and J. C. Cook, Jr.: *TJ. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1857 (1981).
- 94) C. M. Crews, J. L. Collins, W. S. Lane, M. L. Snapper and S. L. Schreiber: *J. Biol. Chem.*, **269**, 15411 (1994).
- 95) W. A. Ayer, S. P. Lee, A. Tsuneda and Y. Hiratsuka: *Can. J. Microbiol.*, **26**, 766 (1980).

謝辞

本研究の遂行にあたり、極めて興味深い研究課題を与えて下さり、詳細な実験法に至るまで懇切丁寧な御指導、御鞭撻を賜り、また本当に自由に研究をさせて下さいました東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室教授、北原武先生に心から感謝いたします。

また私が卒業論文の際に実験の基礎はもちろん、有機化学・有機合成、また挑戦することがいかに面白いかを教えて下さいました東京大学名誉教授（現東京理科大学教授）森謙治先生に深く感謝いたします。

有機化学の理論から実際の反応まで、常に鋭く的確な御助言を頂きました当研究室助教授、渡辺秀典先生に心より感謝いたします。

本論文中単離構造決定の部分では、意義ある研究課題を与えて下さり、合成とは別の有機化学を教えて下さいました東京大学分子細胞生物学研究所教授、瀬戸治男先生と同助教授、早川洋一先生に篤く感謝の意を表します。

私がこの6年の間在籍した有機化学研究室と生理活性物質研究分野の2つの研究室で多くの先生、先輩方にお世話になりました。有機化学研究室の藤原光彦先生（現高砂香料工業株式会社）、清田洋正先生（現東北大学）、滝川浩郷先生（現東京理科大学）、長谷川徹博士（現三共株式会社）、生理活性物質研究分野の日高智美先生、新家一男先生、葛山智久先生には実験はもとより、日常生活においても大変お世話になりました。ありがとうございました。

またNMR測定ではどんな時も親身に相談に乗って下さった東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻降旗一夫博士に深く感謝いたしま

す。

元素分析に関しては東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻内藤洋子氏に深く感謝いたします。

Acaterinに関しては貴重な天然物とそのスペクトルデータを御供与下さり、生物試験も行って下さった東京農工大学の遠藤章先生、蓮見恵司先生に感謝いたします。

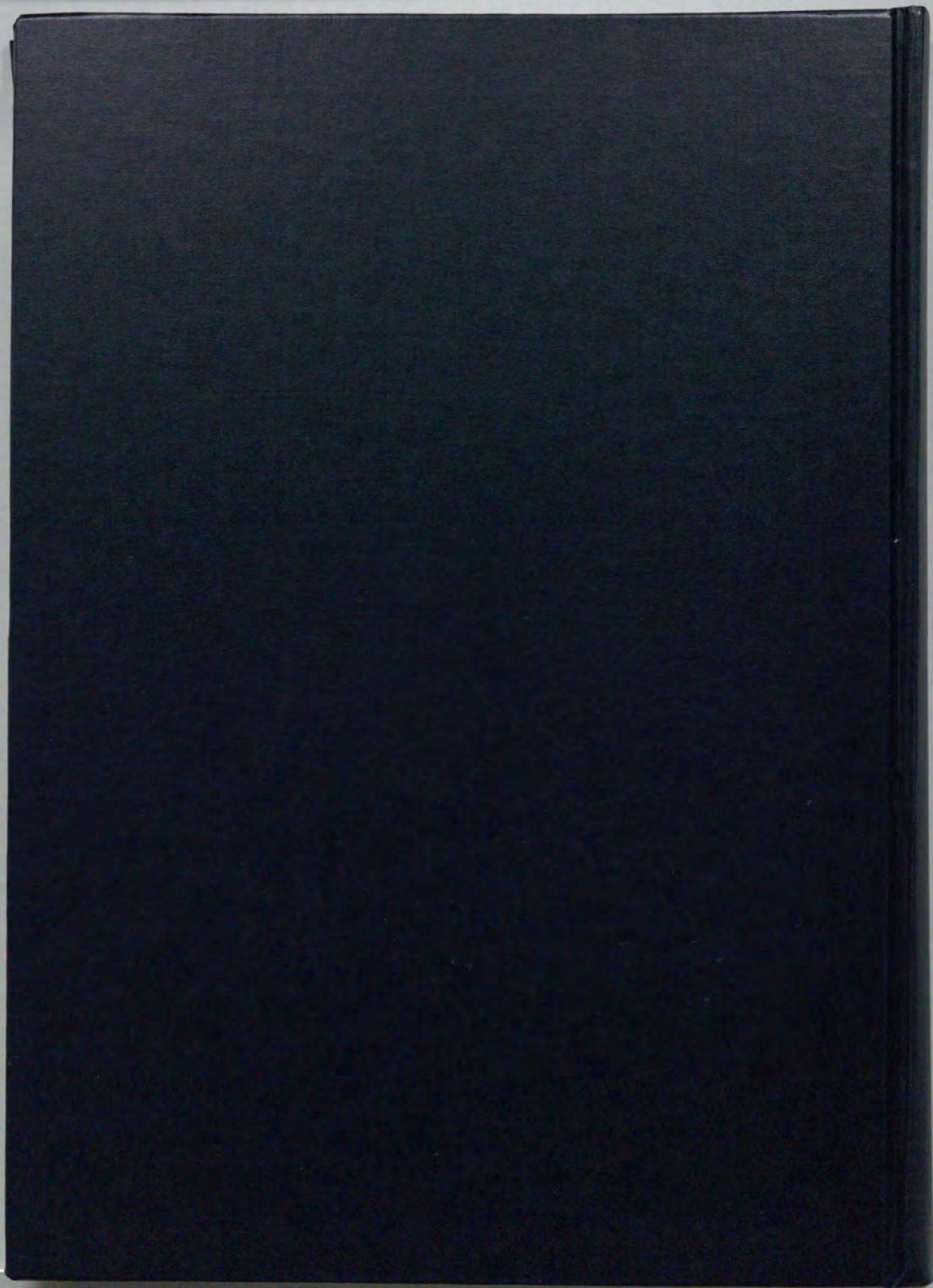
Radicolの天然物を御供与下さった三共株式会社に感謝いたします。また生物試験を行って下さった東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻発酵学研究室、堀之内末治先生、吉田稔先生、笠原浩司氏に感謝いたします。

JY16株を分譲して頂きましたキリンビール株式会社医薬開発研究所に深く感謝致します。

また試薬、溶媒等、迅速に届けて下さった山本薬品商会の山本良文氏、実験器具等でお世話になった大内理化工業所の大内清海氏、水野正之氏、大内基義氏に感謝致します。

このほかにも研究室の内外を問わず、多くの先輩、同輩、後輩の方々にもお世話になりました。一人ずつお名前をあげることはできませんが、この有機化学という興味の尽きない分野に導いて下さり、支えて下さった全ての方々、また研究以外での生活を支えて下さった方々に心より感謝致します。どうもありがとうございました。

最後に、研究のうまくいかない時など愚痴を聞いて下さり、常にあたたく激励して下さいました内田佳奈子氏に感謝するとともに、何不自由ない研究生活を経済的、精神的に支えて下さり、わがままも許して下さいました両親、妹にも心より感謝し、この論文を捧げます。





Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

C Y M

© Kodak, 2007 TM: Kodak