

生物活性を有する低分子天然物の  
化学合成に関する研究

Studies on the Chemical Synthesis of  
Low-Molecular Weight Natural Products  
with Bioactivity

田代 卓哉

## 投稿論文

本論文における研究は、以下の雑誌に掲載されている。

### 第一章：ネズミのフェロモンの合成

Pheromone Synthesis, CXCVII: Synthesis of the Enantiomers of 2-*sec*-Butyl-4,5-dihydrothiazole and (1*R*,5*S*,7*R*)-3,4-Dehydro-*exo*-brevicomine, Pheromone Components of the Male Mouse, *Mus musculus*.

Takuya Tashiro and Kenji Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2167–2173.

### 第二章：サシチョウバエのフェロモンの合成

#### 第一部

Enantioselective synthesis of (1*S*,3*S*,7*R*)-3-methyl- $\alpha$ -himachalene, the sex pheromone of the sandfly *Lutzomyia longipalpis* from Jacobina, Brazil.

Kenji Mori, Takuya Tashiro and Satoshi Sano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5243–5247.

Pheromone Synthesis. CCVIII: Synthesis of (1*S*,3*S*,7*R*)-3-Methyl- $\alpha$ -himachalene, the Sex Pheromone of the Sandfly *Lutzomyia longipalpis* from Jacobina, Brazil.

Takuya Tashiro, Masahiko Bando, Kenji Mori, *Synthesis* **2000**, 1852–1862.

#### 第二部

Pheromone Synthesis. Part-209: Synthesis of candidate structures for homosesquiterpene alcohols found as a putative sex pheromone from the sandfly *Lutzomyia lichyi*.

Takuya Tashiro and Kenji Mori, *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, *77*, 617–619.

### 第三章：オオツノコクヌストモドキのフェロモンの合成

Pheromone Synthesis, CCXXI: Structure Revision of the Major Aggregation Pheromone of the Broad-Horned Flour Beetle (*Gnathocerus cornutus*) to (1*S*,4*R*,5*R*)- $\alpha$ -Acoradiene by its Synthesis.

Takuya Tashiro, Satoshi Kurosawa, Kenji Mori, *Org. Biomolecular Chem.* **2003**, to be submitted.

### 第四章：プラコサイド A の合成による絶対立体配置の決定

Determination of the absolute configuration at the two cyclopropane moieties of plakoside A, an immunosuppressive marine galactosphingolipid.

Kenji Mori, Takuya Tashiro, Kazuaki Akasaka, Hiroshi Ohruai and Ernesto Fattorusso, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3719–3722.

Determination of the Absolute Configuration at the Two Cyclopropane Moieties of Plakoside A, an Immunosuppressive Marine Galactosphingolipid.

Takuya Tashiro, Kazuaki Akasaka, Hiroshi Ohruai, Ernesto Fattorusso, and Kenji Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3659–3665.

## 論文の内容の要旨

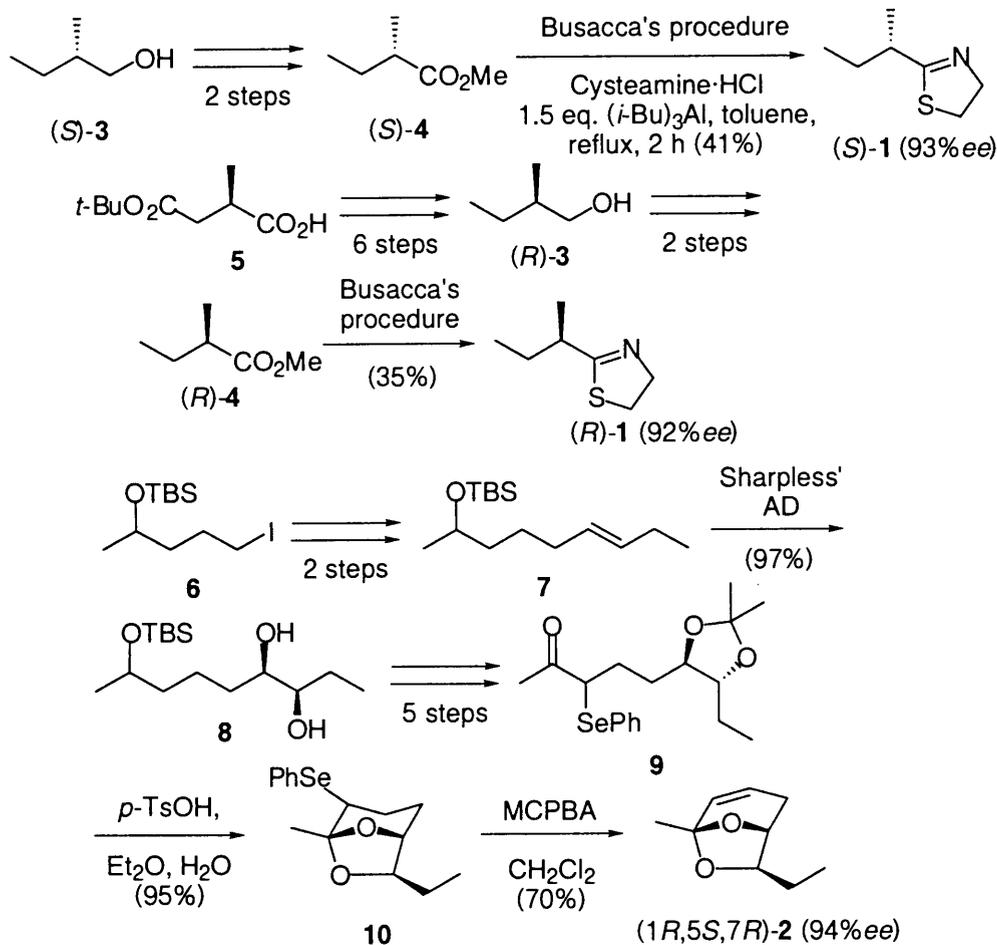
天然に存在する多くの生体機能分子の構造を疑問の余地なく解明することは、その化合物の活性発現機構の解明や医薬への応用、全く新しい機能を有する化合物の創製等の目的から、大変重要である。近年では、様々な新分析技術の開発や進歩によって、0.05 mg の化合物が得られれば、その構造の推定が可能となっている。しかしながら、X 線結晶解析などの直接的な分析が行えない場合、即ち NMR や IR によって構造解析を行う場合は、そのような微量では不斉点の絶対立体配置の決定や、二重結合の幾何異性などを正しく決定することは困難である。

一般に、それら生体機能分子は極微量で非常に強い活性を示す反面、その存在量も少量である。そのために、応用研究は疎か構造解析研究に対してさえ、十分量の供給を天然からの単離だけに依存することは難しい。このような場合、構造解析によって得られた部分的な情報を基に推定構造が提出され、その構造を有する化合物を化学合成し、そして天然物と各種スペクトルを比較することにより構造を決定するという一連の手法は非常に有効である。また、化学合成は応用研究へ向けたサンプルの大量供給や、構造活性相関を目的とした類縁体の合成も可能である。そのような背景の下、本論文では、低分子天然物の絶対立体配置の決定を目的として合成研究を行った。

### 第一章：ネズミのフェロモンの合成

ネズミの尿中に含まれる二種類の揮発性化合物 2-*sec*-ブチル-4,5-ジヒドロチアゾール (1)、および 3,4-デヒドロ-*exo*-プレビコミン (2) は、他の雄ネズミの攻撃性を誘発するフェロモンであることが 1984 年に報告された。これら二成分は、尿中に非常に高濃度で含まれるタンパク質 (Major Urinary Protein, MUP) と結合することによって活性を発現する。化合物 1 は非常にラセミ化し易いために、これまで天然物の絶対立体配置は不明であった。これを生物活性試験を通して決定することを目的とし、1996 年に Busacca らにより報告された温和な条件下でのチアゾリン環形成反応を用いて、アルコール 3 より導かれるエステル 4 の両鏡像体から、化合物 1 の両鏡像体をいずれも約 92% ee という高い鏡像体純度で合成することに成功した。また、この化合物の鏡像体純度の低下を抑えた保存条件の検討も行った。さらに、共力作用を示す化合物 2 を、活性試験へのサンプル提供を目的として合成した。既知化合物であるヨウ化物 (6) より導かれる 7 に対して Sharpless の不斉ジヒドロキシ化反応 (AD) を不斉点の導入に用い、その後官能基変換、分子内アセタール化反応を経て 2 を

合成した。これらの合成品を用い、MUP との親和性を測定する生物活性試験を行った結果、化合物 1 の天然物の絶対立体配置は *S* であることが示唆された。

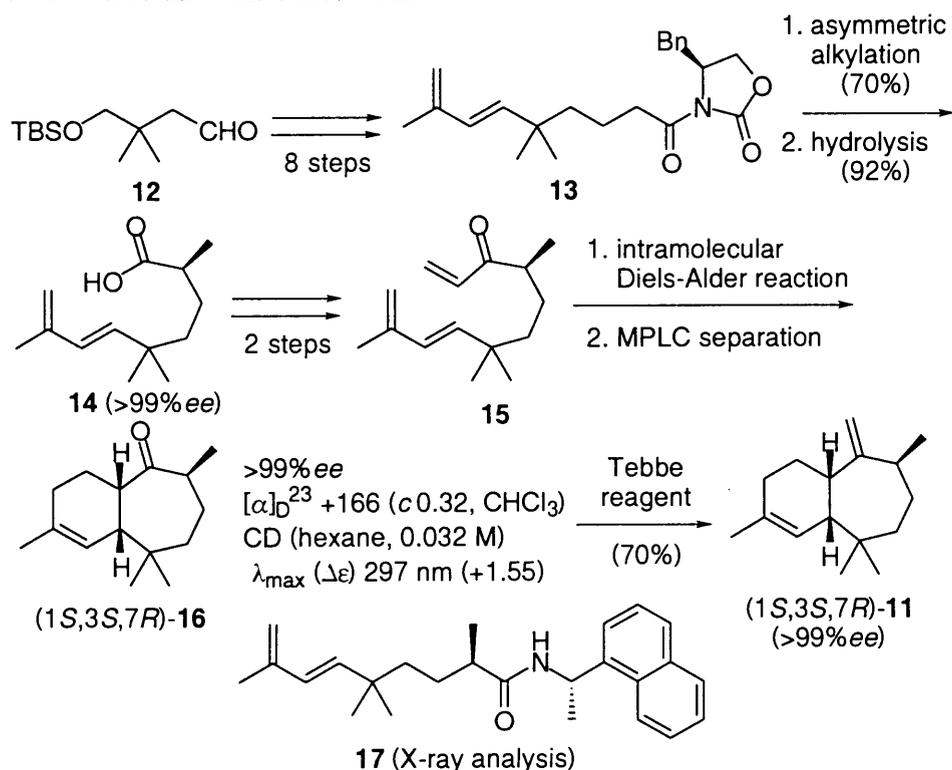


## 第二章：サシチョウバエのフェロモンの合成

中南米を中心に深刻な被害をもたらしている風土病の一種であるリーシュマニア症は寄生原生虫 *Leishmania* sp. によって引き起こされる。この寄生原生虫はマラリア同様、媒介昆虫であるサシチョウバエ *Lutzomyia* sp. の刺咬によって伝播される。ブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ *L. longipalpis* の雄が放出する性フェロモンである化合物 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン

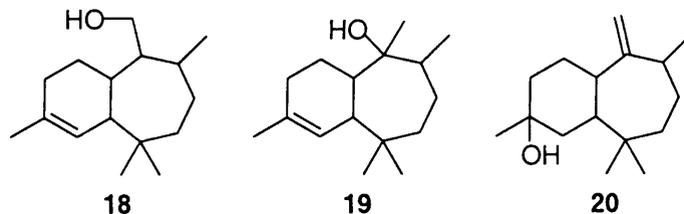
(11) の天然物の相対立体配置は、森らの全ジアステレオマーのラセミ体合成によって 1999 年に明らかにされたが、絶対立体配置は不明であった。これを明らかにすることを目的として、光学活性体の合成を行った。既知アルデヒド 12 から誘導される 13 に対して不斉アルキル化反応を行った後、これをトリエンケトン 15 とし、分子内 Diels-Alder 反応により二環性ケトン 16 とし

た。求めるジアステレオマーを中圧液体カラムクロマトグラフィーによって分離した後、Tebbe 試薬を用いて *exo*-メチレン基を導入し、(1*S*,3*S*,7*R*)-**11** を合成した。キラルな固定相を用いたガスクロマトグラフィーにより天然物と保持時間を比較し、**11** の天然物の絶対立体配置が 1*S*,3*S*,7*R* であることを明かとした。なお合成品の絶対立体配置は、中間体の誘導体 **17** の X 線構造解析を



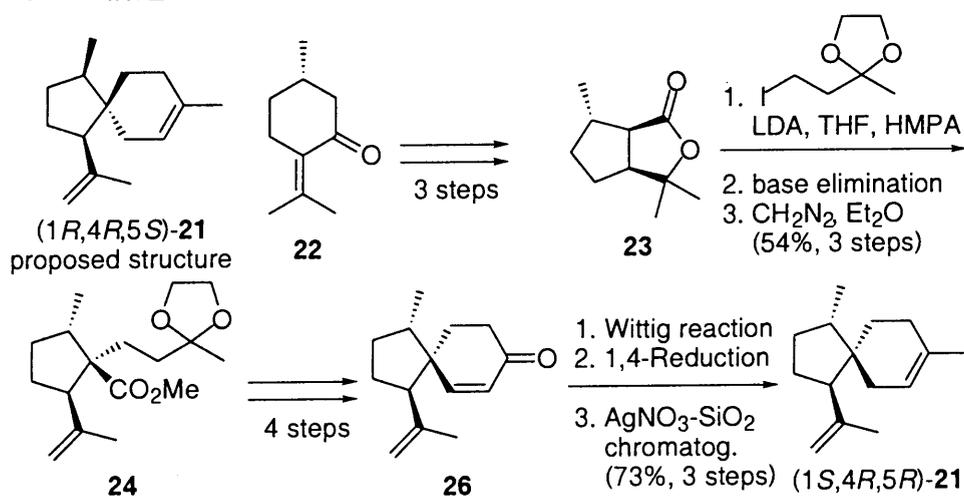
行うことにより確認している。

また、コロンビアに生息するサシチヨウバエ *L. lichyi* の雄が放出する性フェロモンの推定構造が、1999 年に提出された。推定構造 **18**、**19**、**20** に対して全ジアステレオマー混合物をラセミ体として合成し、そのマススペクトルを報告されているものと比較したが一致しなかったことから、天然物の構造決定に何らかの誤りがあったことが示唆された。



### 第三章：オオツノコクヌストモドキの集合フェロモンの合成

貯蔵穀物害虫は、貯蔵中の小麦やトウモロコシなどの害虫として知られており、世界各地に生息する。貯蔵穀物は食用として供給されるまでの処理過程が短いために大規模な農薬散布ができず、またその害虫は体長が小さいことから、駆除が大変に困難である。そこで近年では、フェロモントラップを用いた駆除が実用化されている。そのような背景の下、1998年にオオツノコクヌストモドキの集合フェロモンの、相対立体配置を含めた推定構造が (+)-アコラジエン [(1*R*,4*R*,5*S*)-21] であると報告されたが、2001年に立体構造に誤りがあることが、森らによるそのジアステレオマーの合成を通して示唆された。真の構造決定を目的として光学活性体の合成を行った。(S)-Pulegone (22) より出発し、22 の一つの不斉点を足掛かりに三つの連続した不斉点を構築し、24 とした。官能基変換、分子内アルドール反応を経て、(1*S*,4*R*,5*R*)-21 を合成した。各種スペクトル、旋光度を比較することにより、天然物の絶対立体配置は報告されている構造のジアステレオマーである、1*S*,4*R*,5*R* であることが明らかと

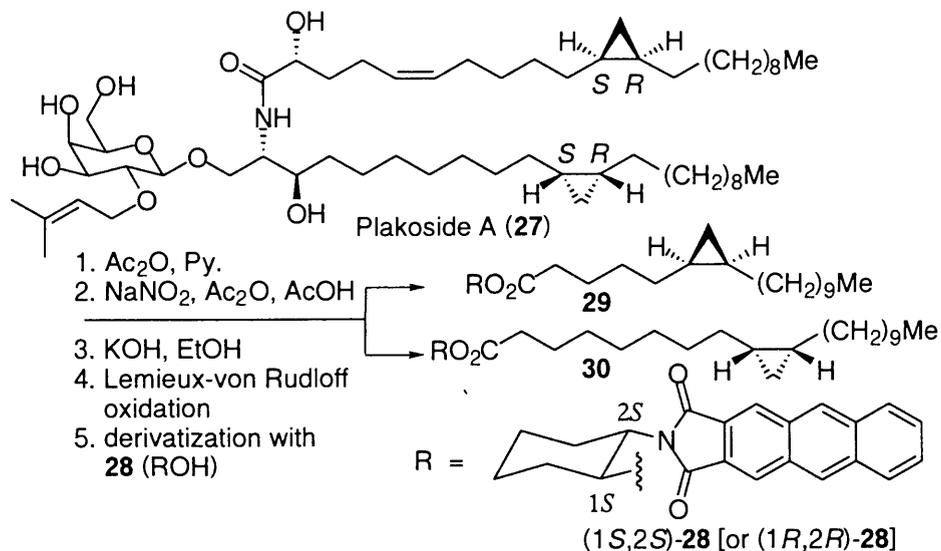


なった。

#### 第四章：プラコサイド A の合成による絶対立体配置の決定

プラコサイド A (27) は、バハマ諸島東部のサンサルバドル島沿岸に生息する海綿の一種 *Plakortis simplex* より単離された、免疫抑制活性を有する化合物であり、大変特異な構造を有するガラクトシルセラミドである。構造研究 (1997年) ならびに合成研究 (2000年、2001年) が行われているが、セラミド部位の脂肪酸側鎖上および炭素鎖上のシクロプロパン環の絶対立体配置は決定されていなかった。こういった不斉点同士が遠く離れている化合物は NMR や HPLC 分析に於いてはジアステレオマー間で区別が付きづらく決定が困難である。そこで、天然物の絶対立体配置の決定を目的として天然物の再単離、分解反応を行い、得られたカルボン酸と東北大学 大類らにより開発された不斉

誘導体化試薬 (28) とを縮合して誘導体とした。これを  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  下で、絶対立体配置が既知であるカルボン酸の誘導体と HPLC 分析による比較を行うことにより、天然物の絶対立体配置が  $2S,3R,11S,12R,2''R,5''Z,11''S,12''R$  であるこ



とを明らかにした。

以上、本論文では、生物活性を有する低分子天然物の化学合成に関する研究を行い、それにより不明であった天然物の絶対立体配置を明らかにするとともに、天然から微量にしか得られない生体機能分子の構造解析における有機合成の有用性を示すことができた。

## 目次

序論	1
本論	
第一章  ネズミ (house mouse, <i>Mus musculus</i> ) のフェロモンの合成	4
第二章  サシチョウバエ (sandfly) のフェロモンの合成	
第一部  ブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ ( <i>Lutzomyia lungipalpis</i> ) のフェロモンの合成	29
第二部  コロンビアに生息するサシチョウバエ ( <i>L. lichyi</i> ) のフェロモンの推定構造を有する化合物の合成	56
第三章  オオツノコクヌストモドキのフェロモンの合成	62
第四章  プラコサイド A の合成による絶対立体配置の決定	79
結論	103
実験の部	106
第一章に関する実験の部	107
第二章に関する実験の部	123
第三章に関する実験の部	149
第四章に関する実験の部	162
参考文献	173
謝辞	177

## 序論

生物は、社会を形成している。

規模は種によって様々であるが、形成された社会の中で、互いの欲求を満たし、他の個体と情報を伝達しあい、そして子孫を残していく。そのような社会を形成する上で、個々の感情や意志を表現し、相手に伝えるためには、何らかの手段が必要である。例えばヒトは、主に顔の表情や仕草、文字、言語などの手段を駆使して、日々他の個体と情報を交換している。

微生物から哺乳類に至るまで、数多くの種類の生物が、化学物質を情報伝達の手段として用いている。彼らは、化学物質の放出、受容によって "言葉" を交わしあい、互いの存在を認識しあうことで社会を維持している。そのような生体機能分子は、総称して「セミオケミカル (semiochemicals, 信号物質)」と呼ばれている。セミオケミカルは大きく二つに分類される。一つは、同一種以外の個体に作用する機能分子「フェロモン (pheromone)」であり、もう一つは他種生物の個体に作用する機能分子「アレロケミカル (allelochemicals)」である。体内で生産された後に体外へ放出され、他の個体の行動や生理作用を引き起こすこれらの物質は、まさに伝えたい情報の数だけ存在し、また種によって様々であるため、その種類は非常に豊富である。

では、分子の何が情報となるのであろうか。

ある生体機能分子が持つ情報は、その分子自身に記憶され組み込まれている。即ち、分子の三次元構造や官能基が鍵となって、組合わさるべき錠穴が持っている、ある特定の性質を引き出すのである。これは換言すれば、分子の構造が情報なのである。

これら生体機能分子は、炭化水素を基本骨格としているものが

多く、従ってその分子内に不斉点を有するものが数多い。鏡像体 (enantiomer, エナンチオマー) の関係、あるいはジアステレオマー (diastereomer) の関係にある分子間で情報の内容が大きく異なることも容易に想像がつく。生物は分子骨格や官能基の種類、置換位置に加え、三次元構造、即ち立体配置を分子中に組み入れ、一方、あるいは両方の立体異性体を巧みにつくり分けて情報の複雑化をはかっているのである。

そして、この様に組み込まれた情報には、当然時間尺度が組み込まれているであろう。この情報の時間とは、生体機能分子が、その情報伝達能を有する分子形でいる時間のことである。例えば非常に分解性の高い分子であれば、その分子の持つ情報は大変に失われやすい、換言すれば、その情報はすぐに古くなるということである。

第一章では、哺乳類の中では最も良く研究されているネズミの、雄が放出して他の雄ネズミの攻撃性を誘発するフェロモンの構成成分の合成について述べる。この化合物は非常にラセミ化しやすい。鏡像体純度の変化によって、時間の経過を計っているのかも知れない例である。

さらに生物は、化合物の濃度によってより詳細に識別しているとも考えられる。分解や揮発によって次第に失われていく情報は、時間とともに濃度が低くなり、古くなったと認識される。逆に非常に濃度の高い情報は、まだ新しいと受け取られるであろう。

第二章では、サシチョウバエの雄が放出し、雌を誘引する性フェロモンを、第三章ではオオツノコクヌストモドキの雄が放出する集合フェロモンの合成について述べる。これらは炭化水素であ

り、その分子自身の極性が非常に低く、また分子量も小さいため、大変に揮発性が高い。分散しやすい化合物を用いることにより、遠くまで情報を素早く伝達し、濃度勾配によって存在位置を示し、そして濃度の変化によって時間の経過を認識しているかも知れない例である。

これらの化合物に関して応用研究を行う上で必要なのは、高い鏡像体純度で、化学的にも純粋な化合物を大量供給することである。しかしながら、こういった生体機能分子は超微量でその活性を発現するものが殆どであり、天然からの単離だけで大量に供給することは困難である。大量供給する手法として、化学合成は今や極めて重要な手法であるといえよう。また、化学合成によって、天然には存在しない化合物を創り出し、天然物との構造活性相関を調査することも可能となる。

さらに、天然から非常に微量にしか得られないということは、その構造決定も大変に困難である場合が多い。現在では、様々な分析手法の開発、進歩により、0.05 mg の量の純粋な化合物さえ得られれば、構造を推定することは可能である。しかしながらそのような微量では、天然物の不斉点の絶対立体配置や、二重結合の幾何異性などを正しく決定することは困難である。この様な場合も化学合成を通して、天然物の構造を疑問の余地なく決定することが可能となるのである。

第四章では、天然物の構造決定に化学合成と新分析手法の組み合わせによって、天然物の構造を正しく決めた例を紹介する。

応用研究は、天然物の絶対立体配置まで含めた正しい構造決定の上に成り立つのである。疑問の余地無く明らかにされた構造を基に、多彩な生体機能分子の作用機序の解明や、医療、福祉、嗜好品に至るまでの様々な面への応用が成り立つのである。

著者は、応用研究を見据えながらも、基礎研究として天然物の絶対立体配置の決定を中心課題として研究を行ってきた。

以下に述べる。

## 本論

### 第一章：ネズミ (house mouse, *Mus musculus*) のフェロモンの合成

#### 1-1：研究背景

ネズミの尿中には数多くの揮発性成分が含まれており、それらはネズミの情報伝達物質として機能しているものが多い。イエハツカネズミ (house mouse, *Mus musculus*) の雄の尿中に含まれる 100 種類以上ある揮発性成分のうちの幾つかの成分は、テストステロン濃度にはっきりと依存していることが報告されている<sup>[1]</sup>。これは、雌ネズミ、あるいは去勢された雄ネズミの尿中における濃度は低いものの、テストステロン投与によって含有量が回復することから確かめられた。



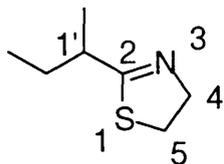
House mouse,  
*Mus musculus domesticus*



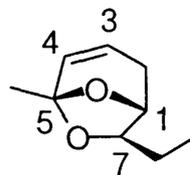
Japanese house mouse,  
*Mus musculus molossinus*

図.1 ハツカネズミ (右は日本に生息するハツカネズミ)

この揮発性成分は、2-*sec*-ブチル-4,5-ジヒドロチアゾール (1) および 3,4-デヒドロ-*exo*-プレピコミン (2) であることが報告されている (図.2, p 5)<sup>[2]</sup>。これらはハツカネズミ特有の焦げ臭いような臭気 (ネズミ臭さ) の原因であると同時に、雄ネズミの攻撃性を誘発するフェロモンの構成成分であることが知られている。



2-sec-Butyl-4,5-dihydrothiazole  
(1)



3,4-Dehydro-exo-brevicomine  
[(1*R*,5*S*,7*R*)-2]

図.2 ネズミの雄の攻撃性を誘発するフェロモンの構成成分

このように、哺乳類が化学物質、フェロモンを用いて情報伝達を行っている例は未だ研究例が少なく、その絶対立体配置を明らかにすることは、哺乳類のフェロモンの生合成機構や役割を明らかにするという観点から大変興味深い。また、この化合物を用いることにより、哺乳類における、フェロモンを用いた情報の伝達機構を解明することもできるであろう。さらには、情報の受信器官が何であるのか、器官からどのように伝達されているのかなど、生理学的観点の研究のためにも合成による供給が求められている化合物である。

これらの化合物は、いずれも一方のみでは活性を発現せず、二つの成分が存在してはじめて活性を発現する、即ち共力作用があることが報告されている<sup>[3][4]</sup>。

しかしながら、これら二種類の化合物のみでは活性を発現しないことが、これらの化合物の水溶液を用いた活性試験によって確かめられている。即ち、これらの化合物の水溶液を用いた場合は全く活性を発現しないのである。このことから、尿中に存在する何らかの他の成分が活性発現に必要であることが示唆された。その後 1992 年には、尿中に非常に高濃度 (1-5 mg/mL) で存在するタンパク質 MUP (Major Urinary Protein, 18 kDa) と配位することが、活性発現に必要であることが報告された<sup>[5][6]</sup>。しかしながら、どのように配位するかに関してはいまだ明らかにされていない。

チアゾリン 1 は、L-イソロイシンと L-システインから生合成されるの

ではないかと提唱されている<sup>[7]</sup>。

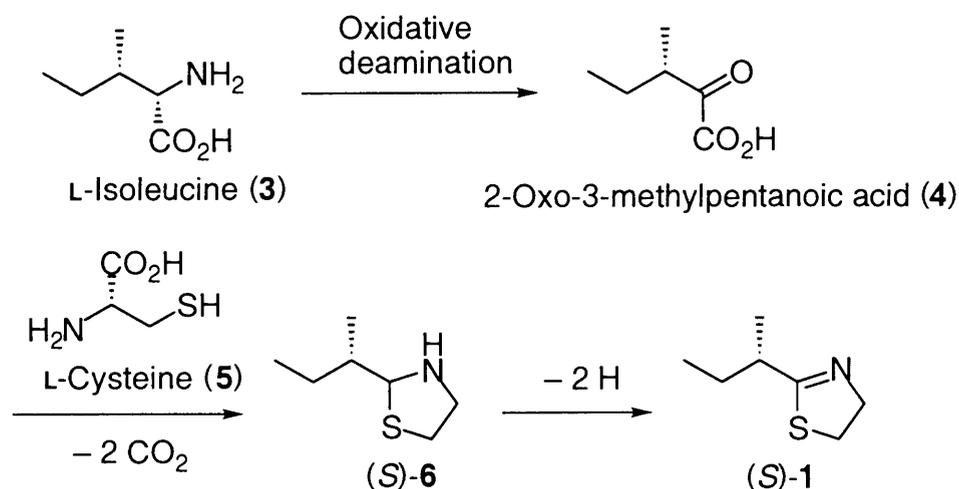


図.3 チアゾリン 1 の生合成仮説

これが正しいと仮定すると、天然物の絶対立体配置は *S* であるということとなる。しかしながら、これはあくまで仮説であり、真の絶対立体配置の決定を行うためには、両鏡像体を高い鏡像体純度で合成し、生物活性試験を行うことが必要である。

そこで、チアゾリン 1 の両鏡像体を、生物学者へのサンプル提供を目的として合成に着手した。1-2 において詳述する。

なお、3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン 2 の絶対立体配置は既に明らかにされている。天然物と両鏡像体の合成物を、ガスクロマトグラフィーを用いて保持時間を直接比較することによって、1*R*,5*S*,7*R* であることが決定された<sup>[7]</sup>。先述のようにこれらの化合物 1 および 2 は、いずれも一方のみでは活性を発現しないため、生物活性試験によって、チアゾリン 1 の天然物の絶対立体配置を決定するには 3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 が必要不可欠である。そのような背景の下、3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成も行った。1-3 において詳述する。

## 1—2 : 2-sec-Butyl-4,5-dihydrothiazole (1) の両鏡像体の合成

チアゾリン 1 の不斉中心は、チアゾリン環の 2 位に隣接していることから、酸あるいは塩基触媒条件下では、以下に示す中間体を経るラセミ化が大変に起こりやすい。

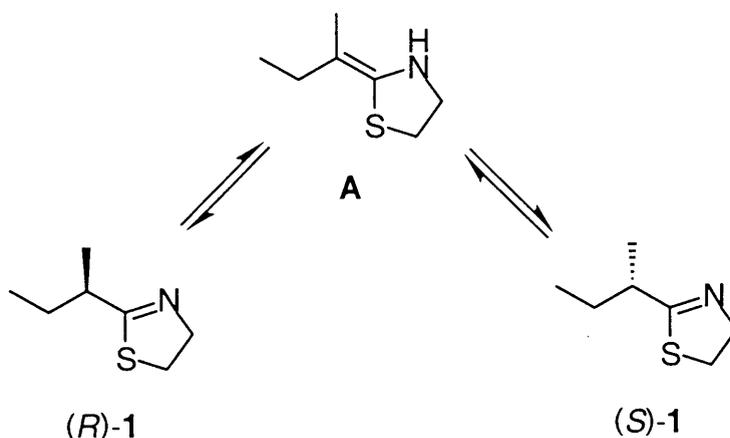


図 4. チアゾリン 1 のラセミ化の機構

そのために、これまで知られていた一般的なチアゾリン環の形成反応では、この不斉中心の鏡像体純度を損なうことなく形成することは困難であった。

チアゾリン 1 の光学活性体の合成は現在までに 1 例のみ報告されている<sup>[8]</sup>。1988 年、正木らはチアゾリン 1 の両鏡像体を (R)-、および (S)-2-メチルブタンニトリルとシステアミンとを、エタノール中で加熱することにより合成を行っている。しかしながら、当時は鏡像体純度を正確に決定する手段に乏しかったため、彼らの合成したチアゾリン 1 の鏡像体純度は不明であった。

1996 年、Busacca らはチアゾリン環の 2 位に置換基を有する化合物の、温和な条件下での合成法を報告した<sup>[9]</sup>。それは、トリイソブチルアルミニウムとシステアミン塩酸塩から形成される錯体へ、目的化合物の側鎖を有するエステルを加えるというものであり、この手法は目的とする化合物の合成において十分に温和な条件であると考えられる。

この手法を用いれば、チアゾリン 1 の両鏡像体を高い鏡像体純度で合成することが可能であると考え、合成に着手した。

### (S)-1 の逆合成解析

逆合成解析を図.5 に示す。

Busacca らの手法によれば、チアゾリン環を有する化合物は、対応するメチルエステル [(S)-B] から導くことが出来る。このメチルエステル [(S)-B] は、市販のアルコール [(S)-C] より導くことが出来ると考えた。

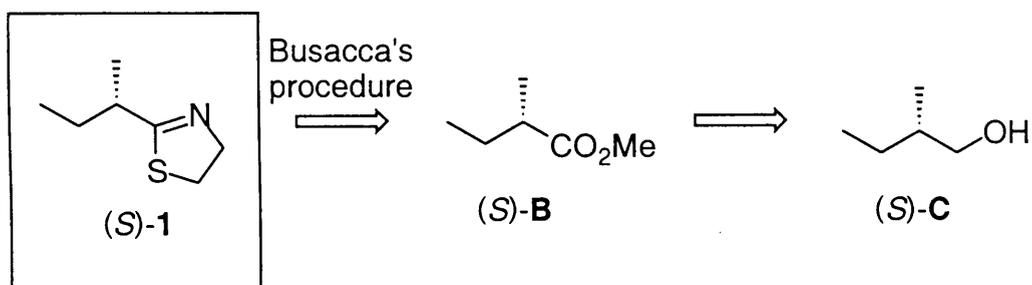


図 5. (S)-1 の逆合成解析

### (S)-1 の合成

図.6 に、チアゾリン (S)-1 の合成経路を示す。

市販の (S)-2-メチル-1-ブタノール [(S)-7 [= (S)-C], 99.9% ee<sup>[10]</sup>] を Jones 試薬を用いてカルボン酸 (S)-8 へと酸化した後、ジアゾメタンで処理し、メチルエステル (S)-9 [= (S)-B, 98.8% ee, GC 分析, column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB) へと導いた。(S)-9 に対して、Busacca らにより報告された条件<sup>[9]</sup>で、チアゾリン環形成反応を行った。2 時間加熱還流を行い、塩基性アルミナ (activity grade I) カラムクロマトグラフィー、さらに減圧蒸留により精製することにより、(S)-1 を 41% で、高い鏡像体純度 (92.6% ee, HPLC 分析, column: Chiralcel-OD<sup>®</sup> + OD-H<sup>®</sup>, 直列) で合成することに成功した。通算収率は、出発原料であるアルコール (S)-3 より 3 段階、22% であった。

また、合成品 (92.6% ee) の (S)-1 の旋光度は  $[\alpha]_D^{22} = +21.6$  ( $\text{CHCl}_3$ ) であったのに対して、正木らにより合成された (S)-1 のそれは  $[\alpha]_D^{20} = +15.8$  ( $\text{CHCl}_3$ ) と報告されている<sup>18)</sup>。このことから、彼等の合成した (S)-1 の鏡像体純度は約 68% ee であったと見積もられる。

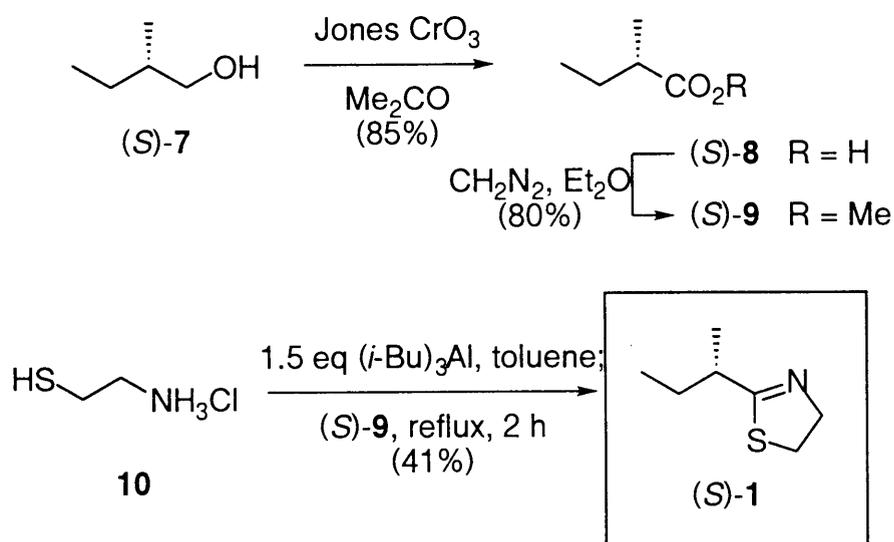


図 6. (S)-1 の合成

次に、チアゾリン (R)-1 の合成に着手した。(R)-1 の逆合成解析を図.7 に示す。

### (R)-1 の逆合成解析

(R)-1 もまた、(S)-1 と同様にアルコール (R)-C から合成する経路を計画した。しかしながらアルコール (R)-C は市販されていないため、既知化合物であるジカルボン酸のハーフエステル **D** を出発原料とすることとした。この化合物は、目的とする中間体アルコール (R)-C と炭素骨格が同一であるために、数段階の官能基変換のみでアルコール (R)-C を調製でき、出発原料として適当である。この計画に従い、(R)-1 の合成を行っ

た。

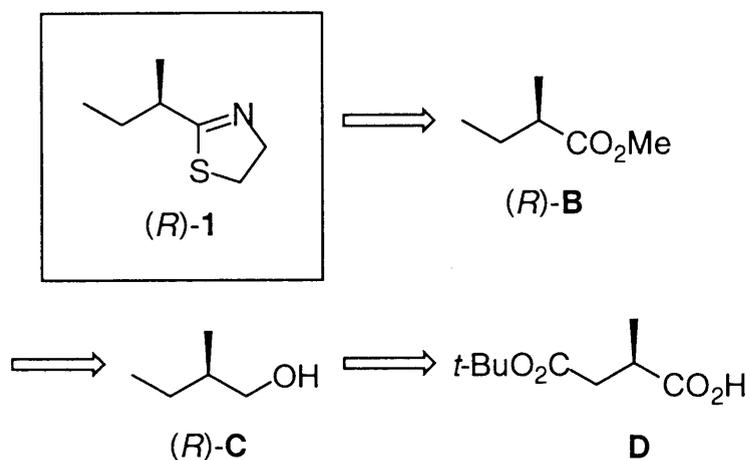


図.7 (R)-1 の逆合成解析

### (R)-1 の合成

合成経路を図.8 に示す。

三菱レイヨン株式会社より提供していただいた（市販される予定である）(R)-3-*tert*-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピオン酸 [= D, (R)-11, >99.6% ee<sup>[11][12]</sup>] を出発原料として、ボラン-ジメチルスルフィド錯体を用いてこのハーフエステル (R)-11 のカルボキシル基を選択的にヒドロキシメチル基へと変換し、アルコール (R)-12 を調製した。あとは (R)-12 のエステル基部分をメチル基に変換すればよい。(R)-12 のヒドロキシ基をテトラヒドロピラニルオキシ基へと変換し、保護体 (R)-13 へと導いた。水素化アルミニウムリチウムによりエステル基をヒドロキシメチル基へと変換してアルコール (R)-14 とした後、ヒドロキシ基をトシルオキシ基へと変換して、トシラート (R)-15 を得た。

(R)-15 を再び水素化アルミニウムリチウムで処理し、トシルオキシ基を還元的に水素で置換<sup>[13]</sup>してアルコールの保護体 (R)-16 へと導き、さらに酸性条件下でテトラヒドロピラニル基の脱保護を行うことで、目的とする中間体アルコール (R)-7<sup>[13][14]</sup> [= (R)-C] を調製した。出発原料である (R)-11 より 6 段階、通算収率は 48% であった。

得られたアルコール (R)-7 に対して、(S)-体の時と同様な操作を施すことにより、カルボン酸 (R)-8、メチルエステル (R)-9 [= (R)-B] を経て、目

的とするチアゾリン (*R*)-1 を 35% (91.6% ee, HPLC 分析, column: Chiralcel-OD<sup>®</sup> + OD-H<sup>®</sup>, 直列) の収率で合成した。アルコール (*R*)-3 より 3 段階、通算収率は 20% であった。

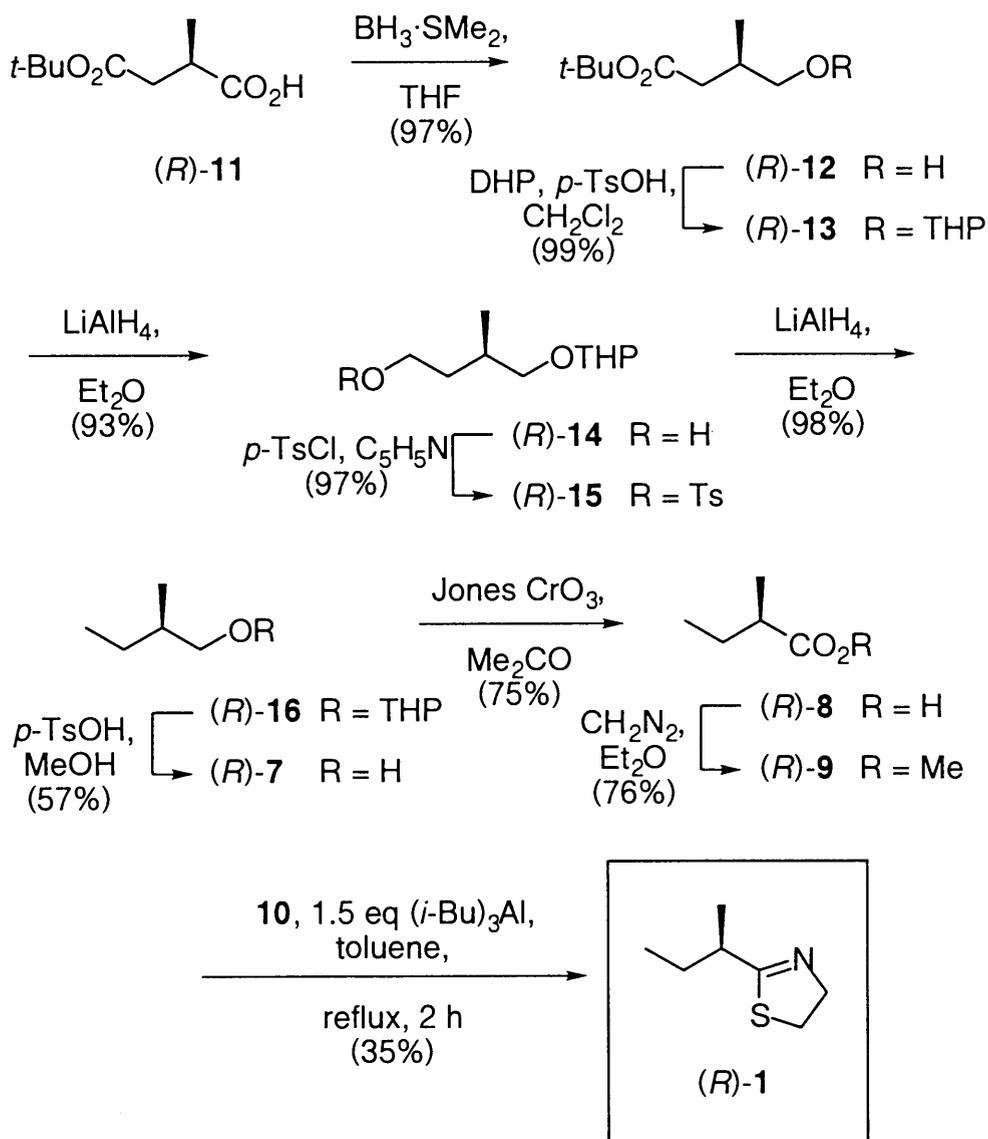


図.8 (*R*)-1 の合成

なお、合成品 (91.6% ee) の (*R*)-1 の旋光度は  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -21.3$  ( $\text{CHCl}_3$ ) であったのに対して、正木らにより合成された (*R*)-1 のそれは  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.9$

(CHCl<sub>3</sub>) と報告されている<sup>[8]</sup>。このことから、彼等の合成した (R)-1 の鏡像体純度は約 64% ee であったと見積もられる。

### 反応条件の検討

本合成で用いた、Busacca らにより報告されたチアゾリン環形成反応を用いた際、生成物の鏡像体純度が若干低下することが確認された (>98% ee の鏡像体純度のエステルを用いた際、生成物であるチアゾリン 1 の鏡像体純度は ≈92% ee であった)。そこで、最終段階での鏡像体純度の低下を可能な限り抑えるべく、以下に示す項目に対して反応条件の検討を行った。

- ・ 反応溶媒 (ヘキサン、ベンゼン、トルエン)
- ・ 反応時間 (0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 5.0 h, 1 day)
- ・ トリイソブチルアルミニウムの当量  
(0.5 eq., 1.0 eq., 2.0 eq., 5.0 eq.)
- ・ 塩基 (トリエチルアミン) の添加 (システアミンを塩酸塩から遊離させる)

しかし残念ながら、文献記載の方法での生成物の鏡像体純度より向上する条件を見つけることはできなかった。

しかしここで、同じ条件で反応を行っても、鏡像体純度が異なる場合があることに気が付いた。即ち、鏡像体純度の低下は反応中ではなく、精製段階で起こっていることを見出した。

そこで、後処理のどの段階でラセミ化が起こってしまったのかを調べることにした。

ベンゼンを溶媒 (非プロトン性溶媒、中性条件下) として 5 時間加熱還流を行っても鏡像体純度の変化がみられなかったことから、熱による異性化は非常に遅いと考えた。

さらに調査を進めた結果、カラムクロマトグラフィーが異性化の原因となっていることを突き止めた。

図.9 の結果から、充填剤をシリカゲルからアルミナに変更することで、

異性化の程度を大幅に減少させることができた。しかしながら精製段階において、カラムクロマトグラフィーによる精製を行わずに直接蒸留を行った場合には、混入している不純物の影響のためか、鏡像体純度の向上は殆どみられなかった (85% ee)。従って、出来る限り手早くカラムクロマトグラフィーを行った後に、蒸留を行い精製するという操作が最良であるということを示した。

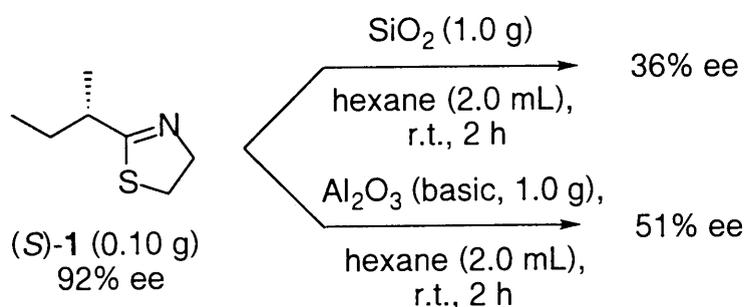


図.9 カラムクロマトグラフィーの充填剤による異性化試験

これらの検討結果を踏まえた結果、光学活性なチアゾリン 1 の両鏡像体を、いずれも約 92% ee という高い鏡像体純度で合成することに成功した。

### 保存条件の検討

天然物の絶対立体配置を決定するためには、その構成成分である化合物の両鏡像体を用いて生物活性試験を行い、その活性差を調査することが簡便且つもっとも有用な手法の一つである。従って活性試験には、鏡像体純度の高いサンプルの供給が必要不可欠である。

本研究で調製したサンプルは、両鏡像体ともに約 92% ee という高い鏡像体純度を有している。これは活性試験に提供するサンプルとして、十分な純度である。しかしながら、この化合物は非常にラセミ化しやすいために、活性試験を実施するまでの間にラセミ化が起こってしまい、正確な活性評価が出来ない可能性があった。

そこでチアゾリン 1 に対し、ラセミ化せずに長期間保管できる条件を検討することとした。

溶媒、保存温度を検討した結果の抜粋したものを、表 1 に示す。

表より、より低温か、あるいは非極性溶媒により希釈する程、鏡像体純度を損なうことなく長期間保存できることを見出した。一般的ではあるが、このように非常にラセミ化しやすい化合物は、低温、高希釈条件下にて保存することが重要であるという結論を再確認した。

表 1. 保存条件と鏡像体純度の低下の度合い

	State of the Sample of (S)-1	Temperature of the Storage	Duration of the Storage	Decrease in the e.e. of (S)-1 <sup>[1]</sup>
a	neat	room temperature	5 days	6.7% (82.4→75.7)
b	neat	-78°C	5 days	0.4% (82.4→82.0)
c	50% (w/v) in hexane	room temperature	5 days	3.3% (82.4→79.1)
d	10% (w/v) in hexane	room temperature	9 days	1.7% (92.7→91.0)
e	5% (w/v) in hexane	room temperature	9 days	0.6% (92.7→92.1)

<sup>[1]</sup> the enantiomeric excess (e.e.) was determined by HPLC analysis [Chiralcel-OD<sup>®</sup> + Chiralcel-OD-H<sup>®</sup> (two combined columns), hexane/*i*-PrOH, 150:1, 5 °C, 0.5ml/min, detection at 254nm].

このようにして調製した両鏡像体を、3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成品 (94% ee, 合成は 1-3 において詳述する) と共に、イタリア、A. Cavaggioni 教授の元へ送付し、活性試験を行っていただいた。その結果は 1-4 において詳述する。

### 1—3 : (1*R*,5*S*,7*R*)-3,4-Dehydro-*exo*-brevicommin (2) の合成

3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (2) の天然物の絶対立体配置は 1*R*,5*S*,7*R* であることは既に決定されている (1-1 参照)<sup>[7]</sup>。また、天然物の鏡像体が活性を阻害しないことも明かとなっている<sup>[1]</sup>。

(1*R*,5*S*,7*R*)-2 の光学活性体の合成は、本研究の報告 (1999 年) を含めてこれまでに 5 報が報告されている (本研究に着手した 1996 年の時点では 3 報の報告のみであった。)。1 報 (1986 年)<sup>[15]</sup> は Sharpless の不斉エポキシ化反応を、2 報 (1986, 1988 年)<sup>[16][17]</sup> は酒石酸を、1 報 (1999 年)<sup>[18]</sup> は

スルフィニル基を不斉補助基として用いた、分子間不斉 Diels-Alder 反応を不斉源の導入に用いている。不斉エポキシ化反応では過酸化物である *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを使用するため、大規模な合成には危険が伴う。また、酒石酸を不斉源とする合成は、非常に高い鏡像体純度のサンプルを調製することが可能であるがその反面、工程数が長いために大量合成が難しい。(後に報告されたスルフィニル基を不斉補助基として用いた合成は、簡便ではあるがジアステレオマーの分離が必要となり、また通算収率が良くない。)

そこで、安全で且つ大量にサンプルを供給することが可能な合成経路の確立とサンプル合成を目的として合成研究に着手した。

### (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の逆合成解析

逆合成解析を図.10 に示す。

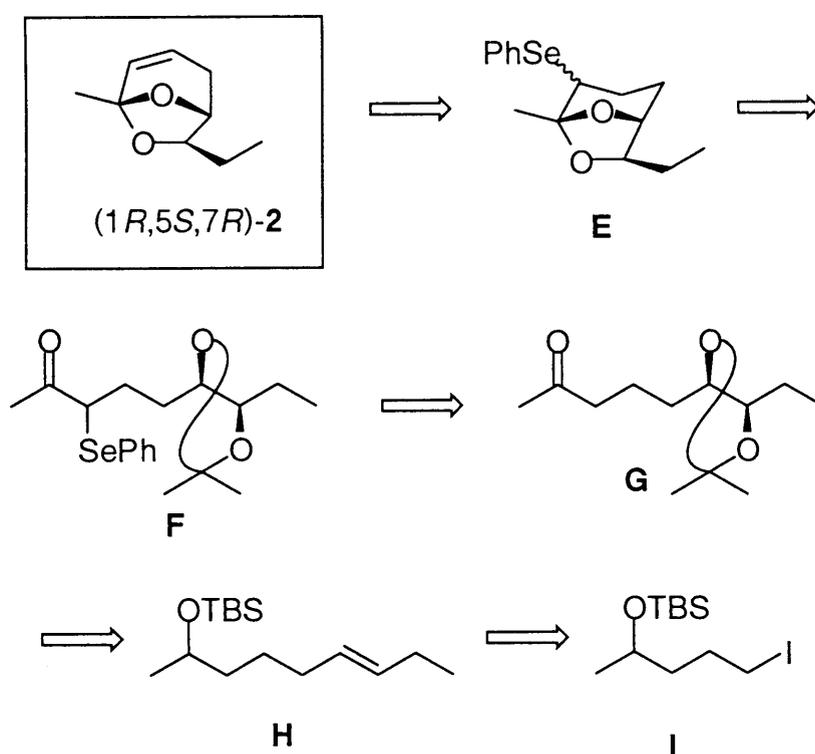


図.10 (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の逆合成解析

不斉点の導入には、容易に調製可能な文献既知化合物 (I)<sup>[19]</sup> より導かれる *trans*-アルケン (H) に対して Sharpless の不斉ジヒドロキシ化反応<sup>[20]</sup>

を用いることとした。また、得られたジオールはケトン (G) へと導くこととした。このケトン (G) は、1986年に森教授と徐が行った (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成の中間体である<sup>[16]</sup>。これより先はその報告に従い、有機セレン化合物 (F) へと導いた後に分子内アセタール化合物 (E) とし、最後にフェニルセレン基を足掛かりとして二重結合を導入することにより合成できると考えた。

図.11、12 に、3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成経路を示す。

### (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成

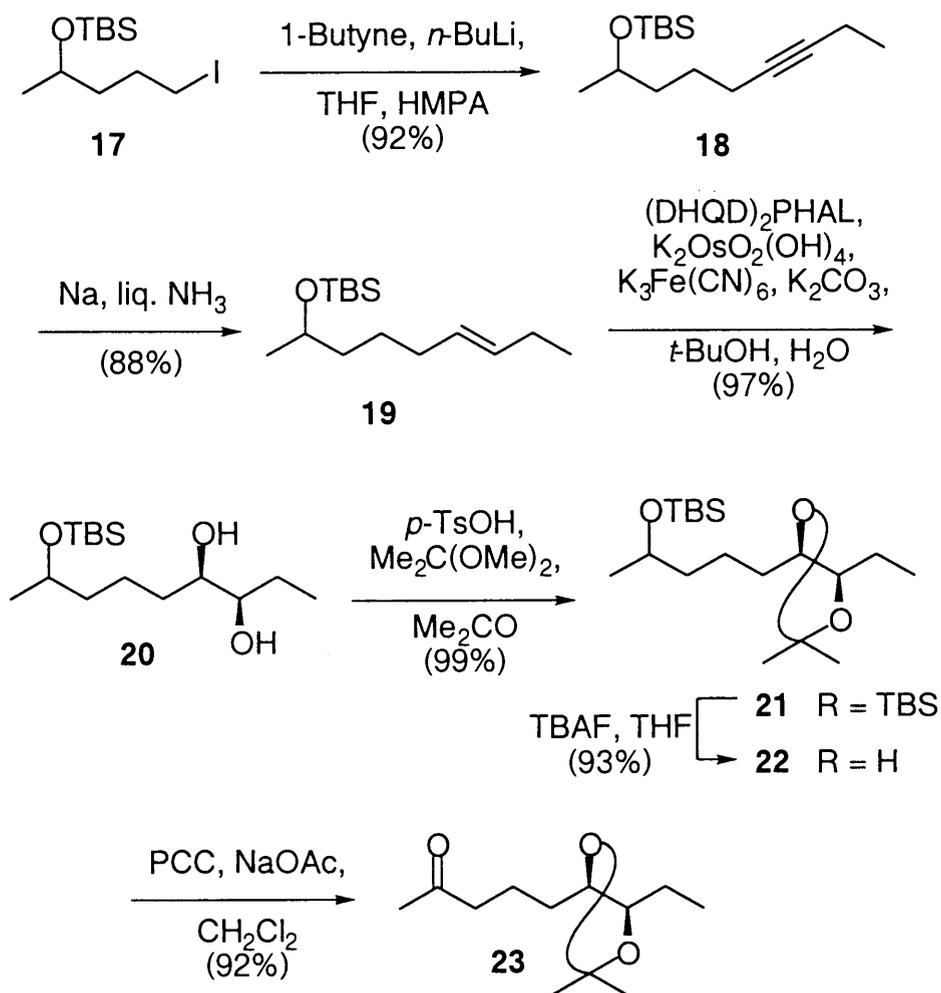


図.11 (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成 その 1

文献既知化合物であるヨウ化物 17 を 1-ブチンと *n*-ブチルリチウムよ

り導かれるリチウムアセチルドとカップリングし、アルキン 18 へと導いた。これを液体アンモニア中、金属ナトリウムにより立体特異的に (*E*)-アルケン 19 へと還元した。このアルケン 19 に対して、Sharpless の不斉ジヒドロキシ化反応<sup>[20]</sup>を行った。AD 配位子として 1,4-ビス(9-*O*-ジヒドロキニジン)フタラジン [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL] を用いる、いわゆる AD-mix β<sup>®</sup> を用いる条件でジヒドロキシ化反応を行ったところ、求める立体配置を有するジオール (2*RS*,6*R*,7*S*)-20 が、93% ee (GC 分析, column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB)、97% の収率で得られた。ジオール部位に酸性条件下 2,2-ジメトキシプロパンを用いてアセトナイドとして保護をかけ 21 とした後、*tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 保護基をテトラ *n*-ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を用いて除去してアルコール 22 とした。アルコール 22 のヒドロキシル基をピリジニウム クロクロメート (PCC) により酸化し、既知化合物であるケトン 23 を得た。ケトン 23 の比旋光度は  $[\alpha]_D^{20} = +21.1$  (CHCl<sub>3</sub>) であり、これは先に報告されている、*D*-(-)-酒石酸より導いたケトン 23 の比旋光度  $[\alpha]_D^{24} = +22.5$  (CHCl<sub>3</sub>)<sup>[16]</sup> とほぼ一致している。

これより先は、以前森教授と徐が報告した経路に従って合成を行った。即ち、まず始めにケトン 23 をシリルエノールエーテル 24 へと導いた。この際 24 には 25 が約 20% 混入していた (500 MHz <sup>1</sup>H-NMR 分析) が、ここでは分離せず混合物のままフェニルセレニル化し、生じた 26 と 27 との混合物を、この時点でカラムクロマトグラフィーにより分離した。主生成物である 26 は酸性条件下、分子内アセタール化反応を行い、28 とした。28 のフェニルセレノ基を *m*-クロロ過安息香酸を用いて酸化的に脱離させながら二重結合を導入し、目的物である 3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の合成を達成した。合成品の鏡像体純度は 94% ee (GC 分析, column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB)、比旋光度は  $[\alpha]_D^{20} = -84.1$  (CHCl<sub>3</sub>) であり、文献値  $\{[\alpha]_D^{24} = -90.5$  (CHCl<sub>3</sub>)<sup>[16]</sup> と鏡像体純度を考慮するとよく一致している。収率はヨウ化物 17 より 10 段階、27% であった。

これらの結果から、本合成研究により、高い鏡像体純度のサンプルを、

効率良く合成する経路を確立できたものと考えられる。

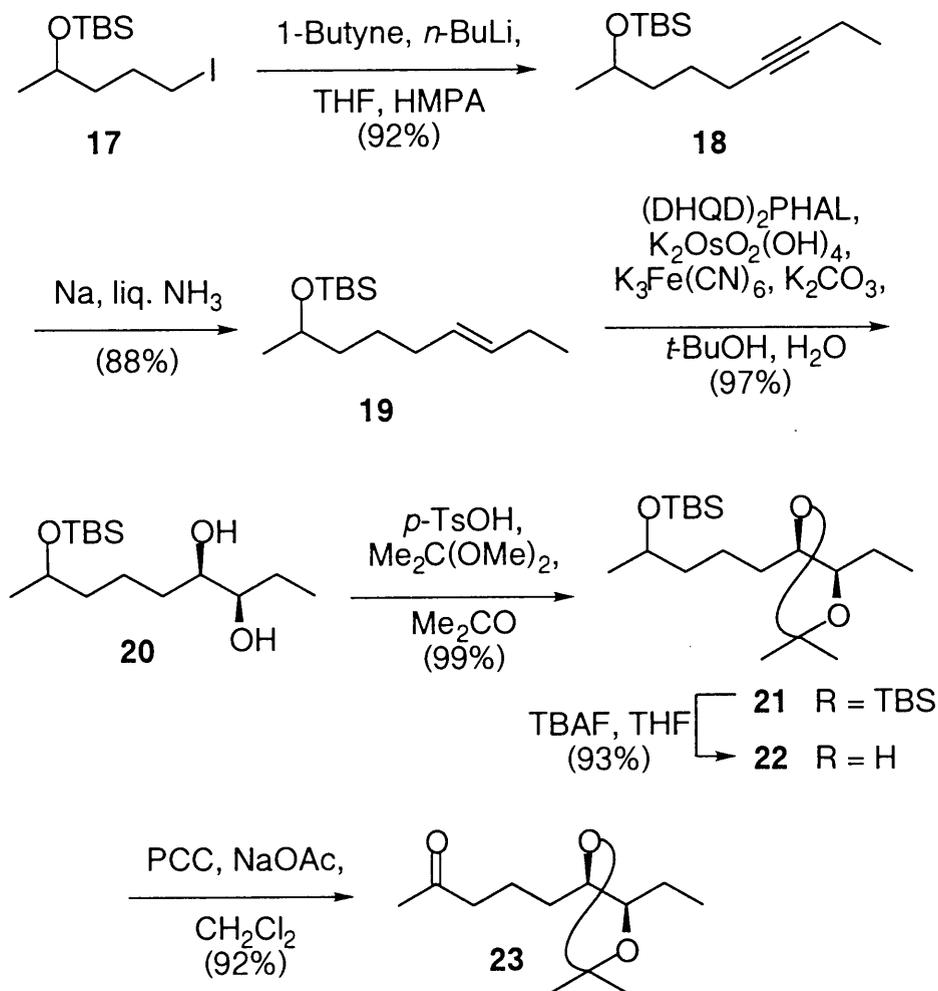


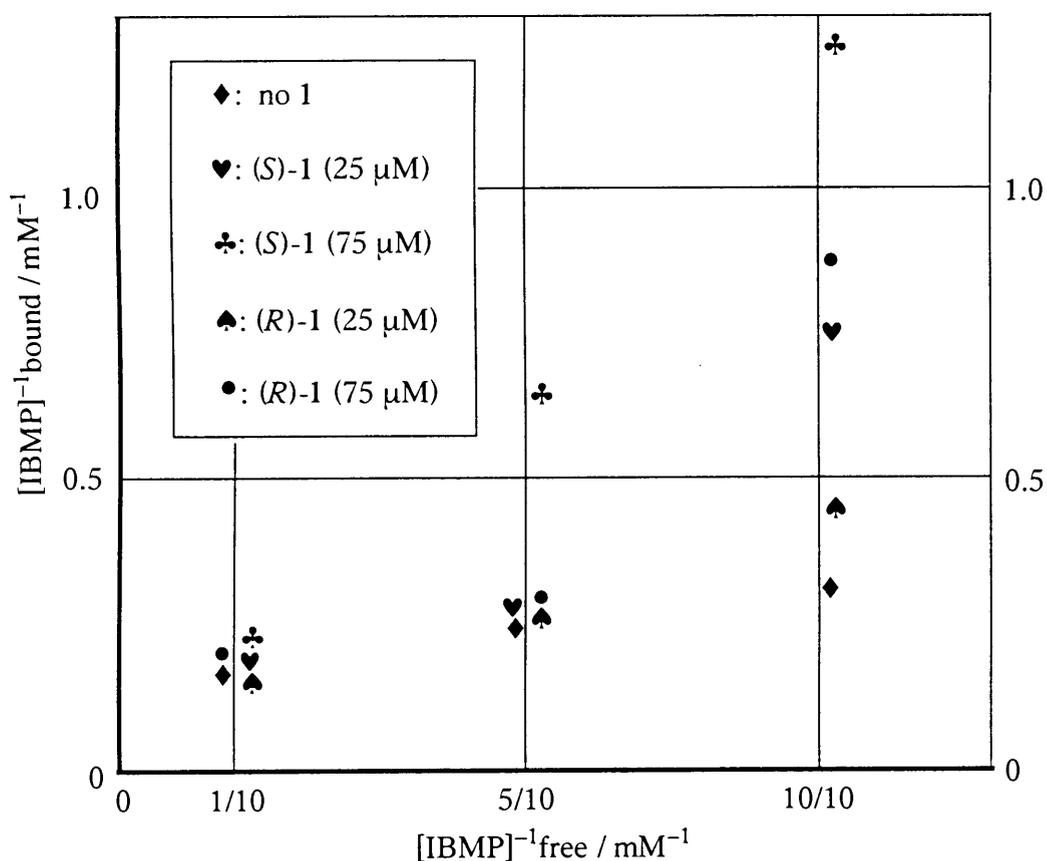
図.12 (1R,5S,7R)-2 の合成 その 2

冒頭でも述べたように、天然物の絶対立体配置が既知である上に、天然物の鏡像体が活性を阻害しないことが既に明らかとなっている。これは即ち、合成品の鏡像体純度は全くの純粋ではなくとも活性試験の実施には問題が無いことを意味している。従って、本研究で調製した 3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1R,5S,7R)-2 の鏡像体純度 94% ee は、活性試験を実施するにあたり全く問題のない純度である。

活性試験の結果を 1-4 において詳述する。

1—4：生物活性試験結果

合成したチアゾリン 1 の両鏡像体と、プレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 をイタリア、A. Cavaggioni 教授の元へ送付し、生物活性試験を行っていただいた。その結果を図.13 に示す。

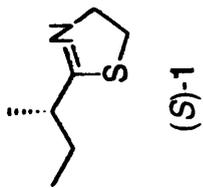
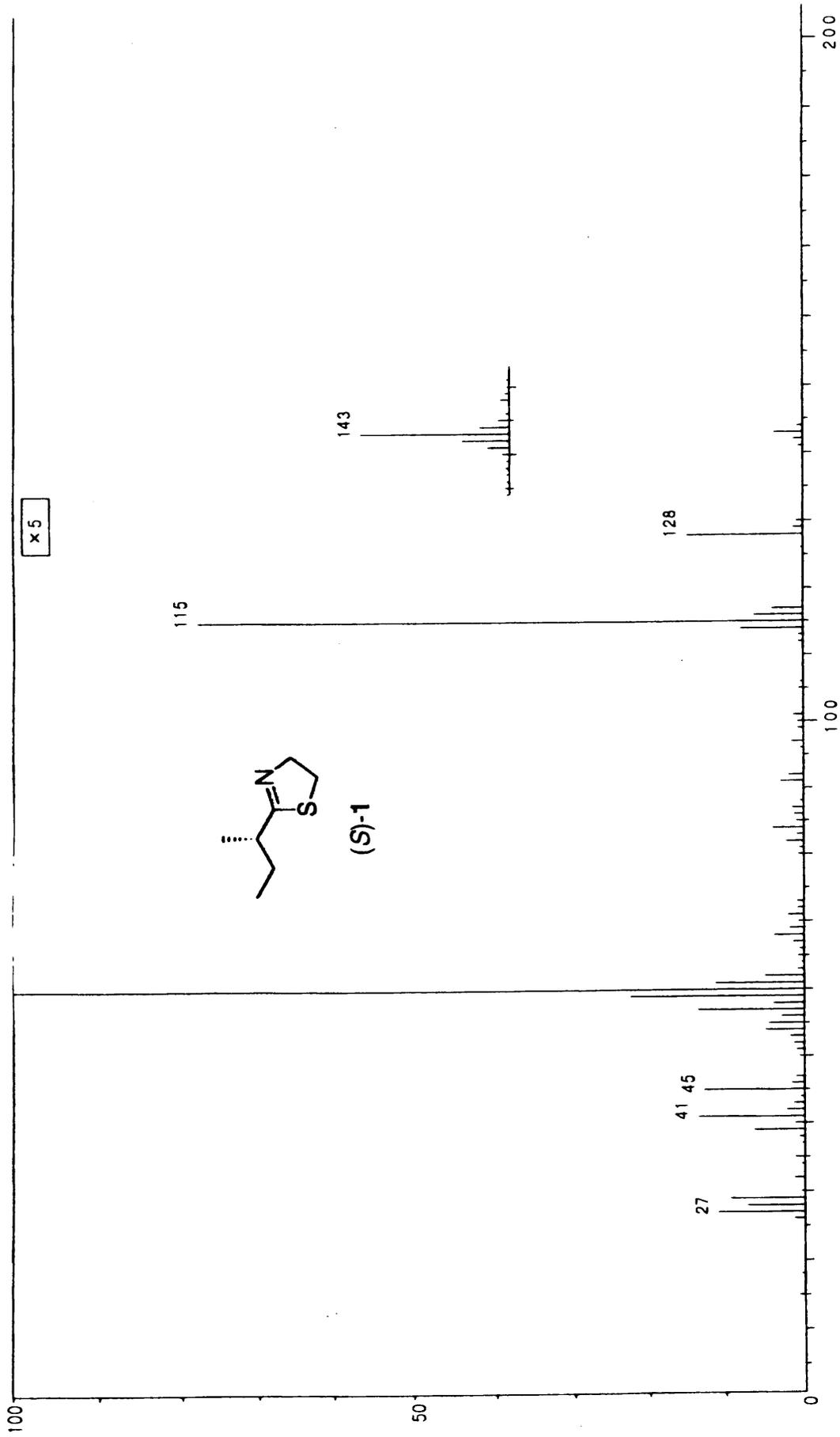


Double reciprocal plot of IBMP binding isotherms (R.T.) to MUP in the presence of (*R*)-1 and (*S*)-1 compounds at 25 μM and 75 μM

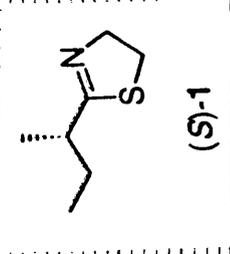
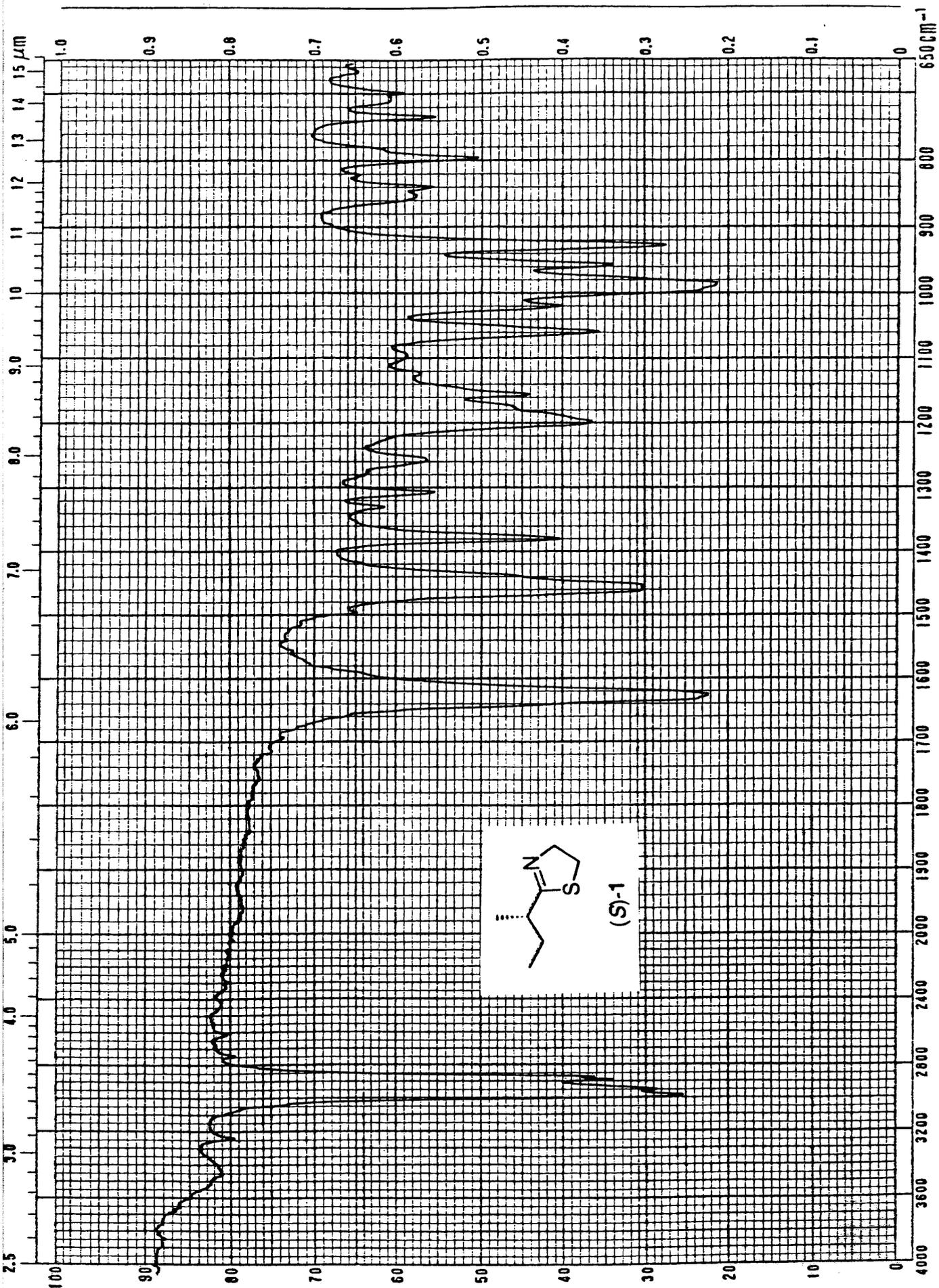
図.13 生物活性試験結果

活性試験は、尿中タンパク質 (MUP) と結合する他の揮発性成分である 2-イソブチル-3-メトキシピラゾール (IBMP) と 1 の各鏡像体との間で、どちらがより競合してタンパク質に結合する力が強いかを測定し、比較したものである。<sup>[21]</sup>

図より、(S)-1の方が、(R)-1に比べてMUPに対してより強い親和性を示していることがわかる。これにより、天然物の絶対立体配置がSであるということが示唆された。

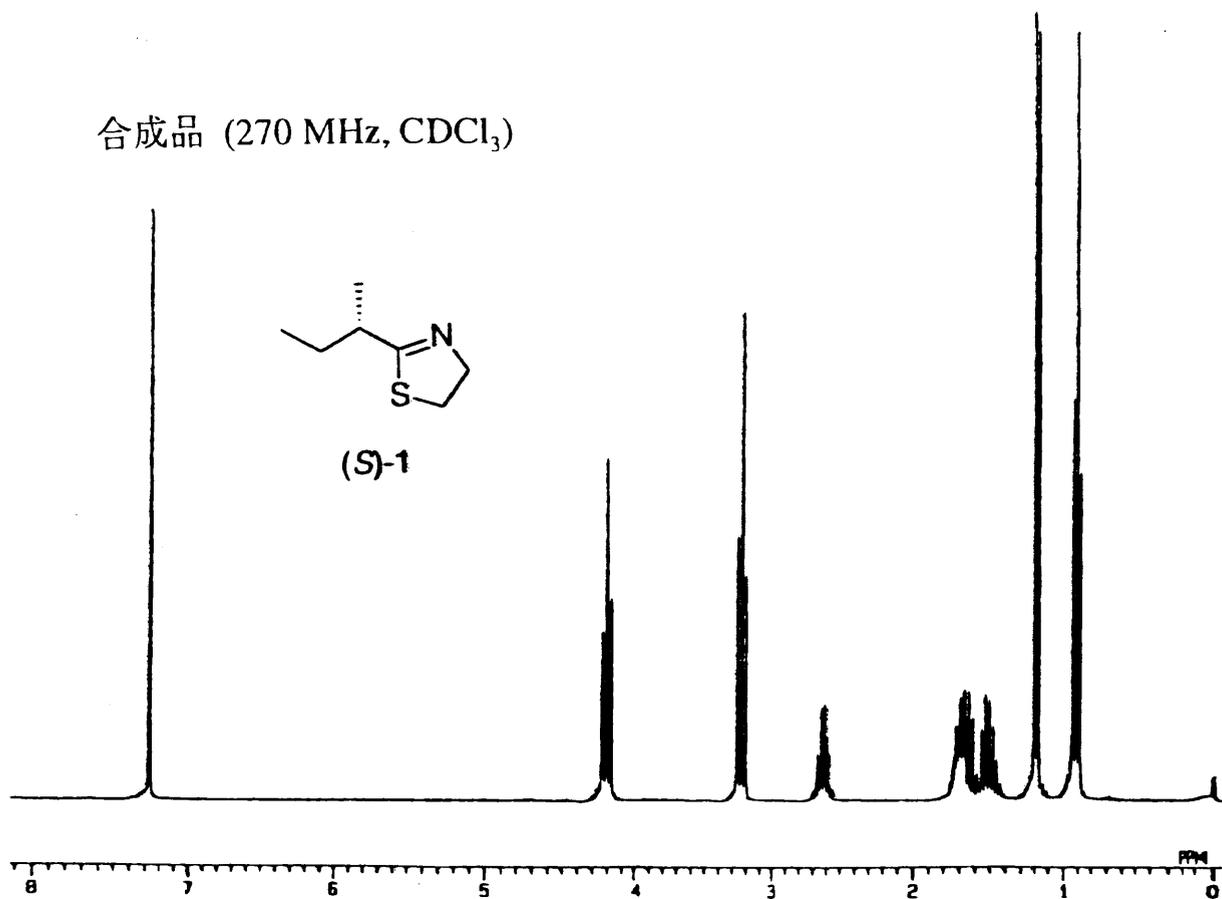


2-sec-ブチル-4,5-ジヒドロチアゾール (S)-1 の質量スペクトル

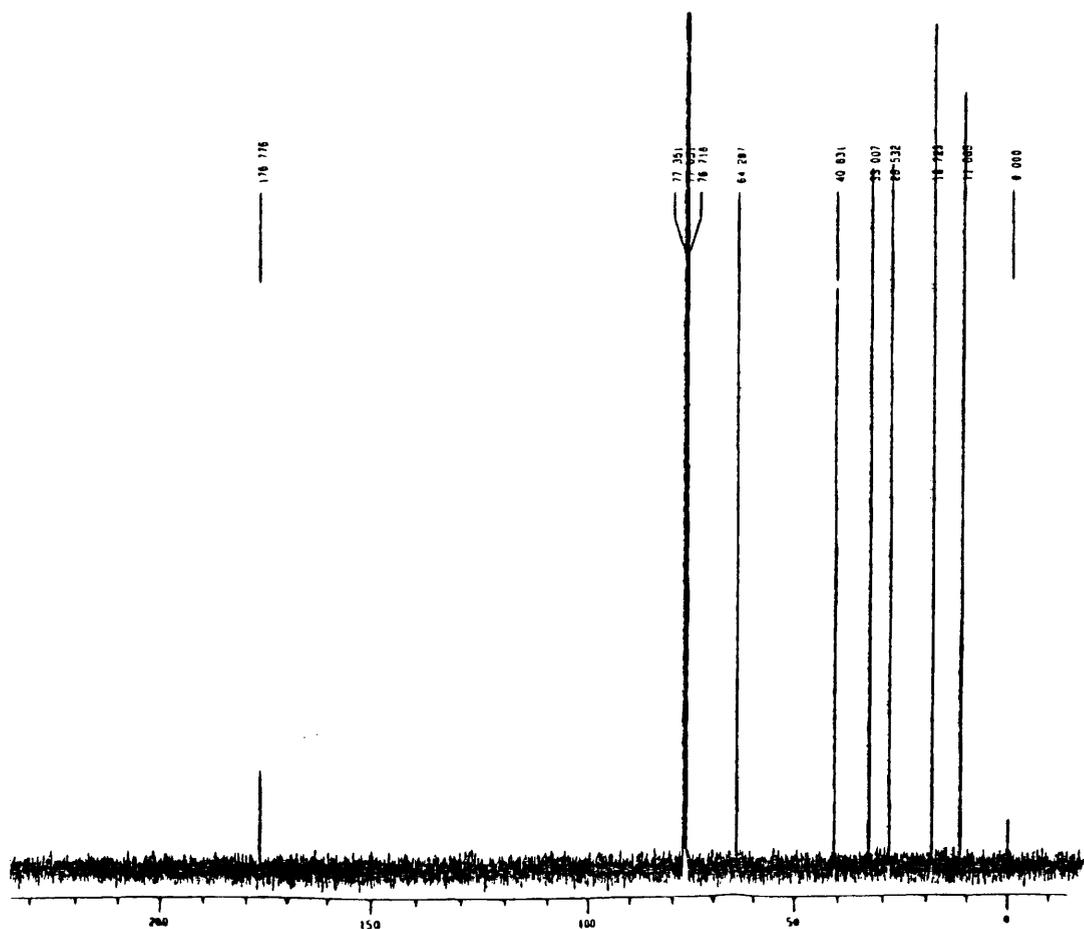


2-sec-ブチル-4,5-ジヒドロチアゾール (S)-1 の赤外吸収スペクトル

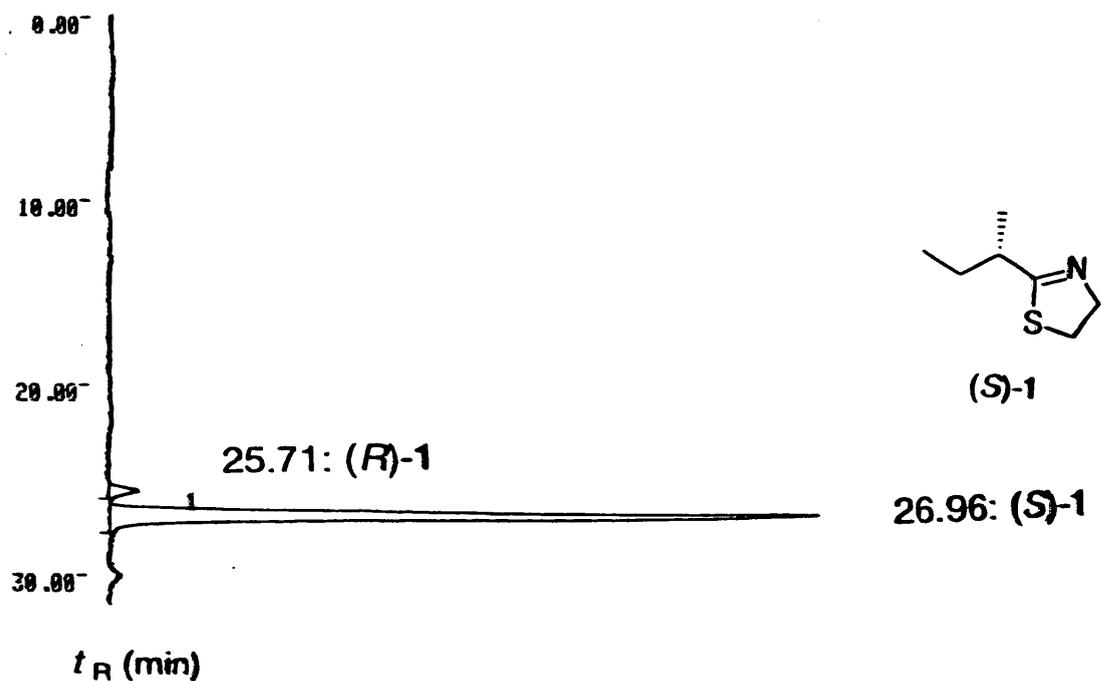
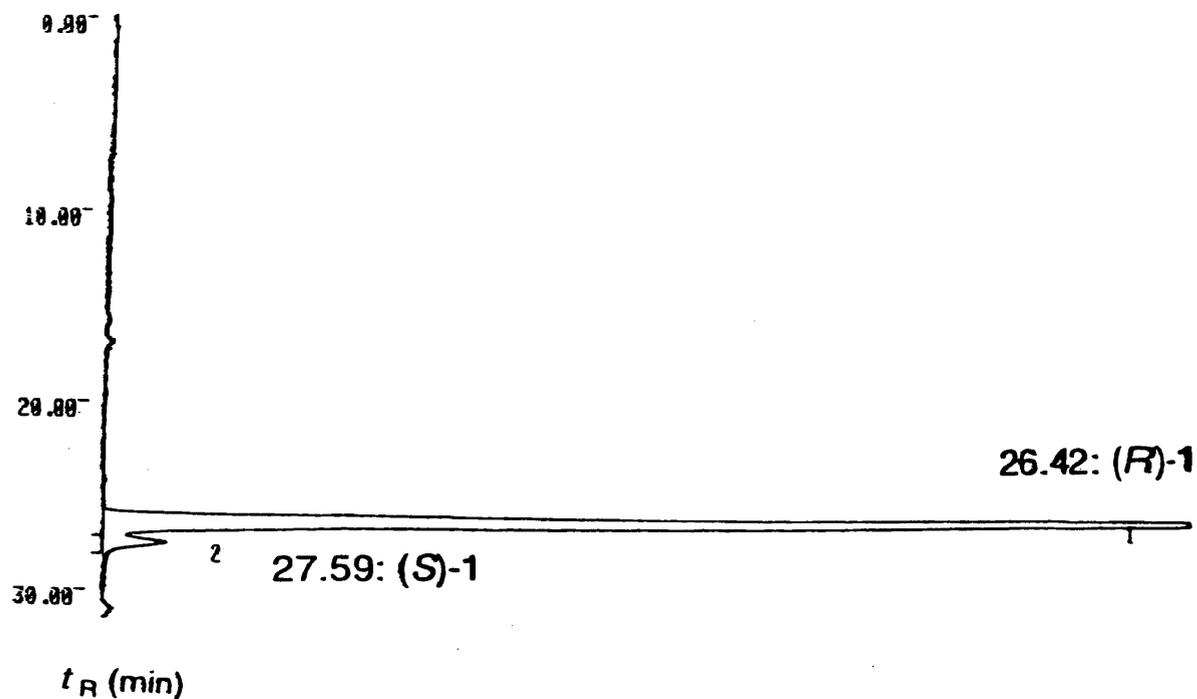
合成品 (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



2-sec-ブチル-4,5-ジヒドロチアゾール (S)-1 の <sup>1</sup>H NMR スペクトル



2-sec-ブチル-4,5-ジヒドロチアゾール (S)-1 の <sup>13</sup>C NMR スペクトル

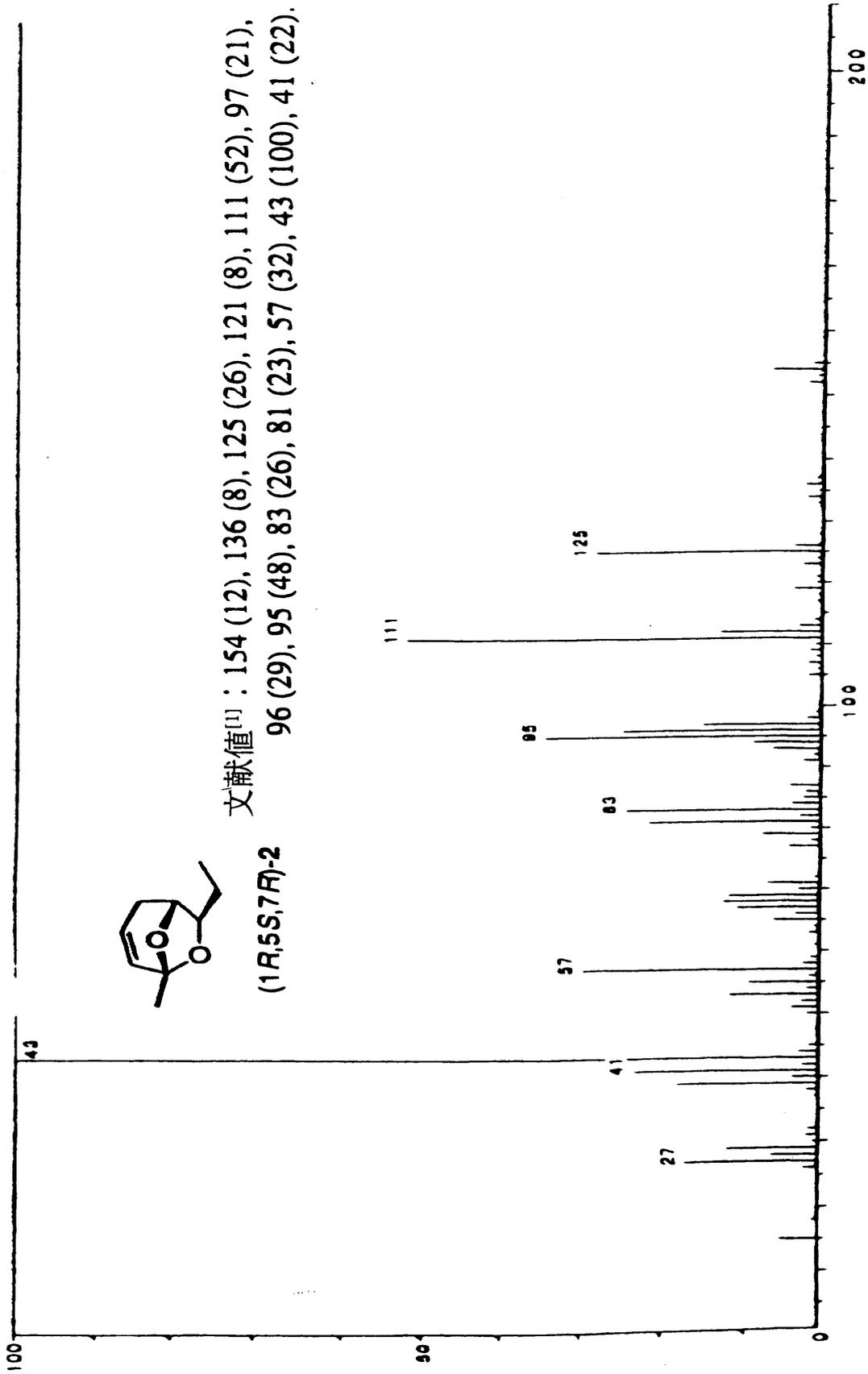


1 の高速液体クロマトグラフィー分析結果

条件 [column: Chiralcel-OD<sup>®</sup> + Chiralcel OD-H<sup>®</sup>

solvent: hexane / *i*-PrOH = 150 : 1, temperature: 4.8 °C,

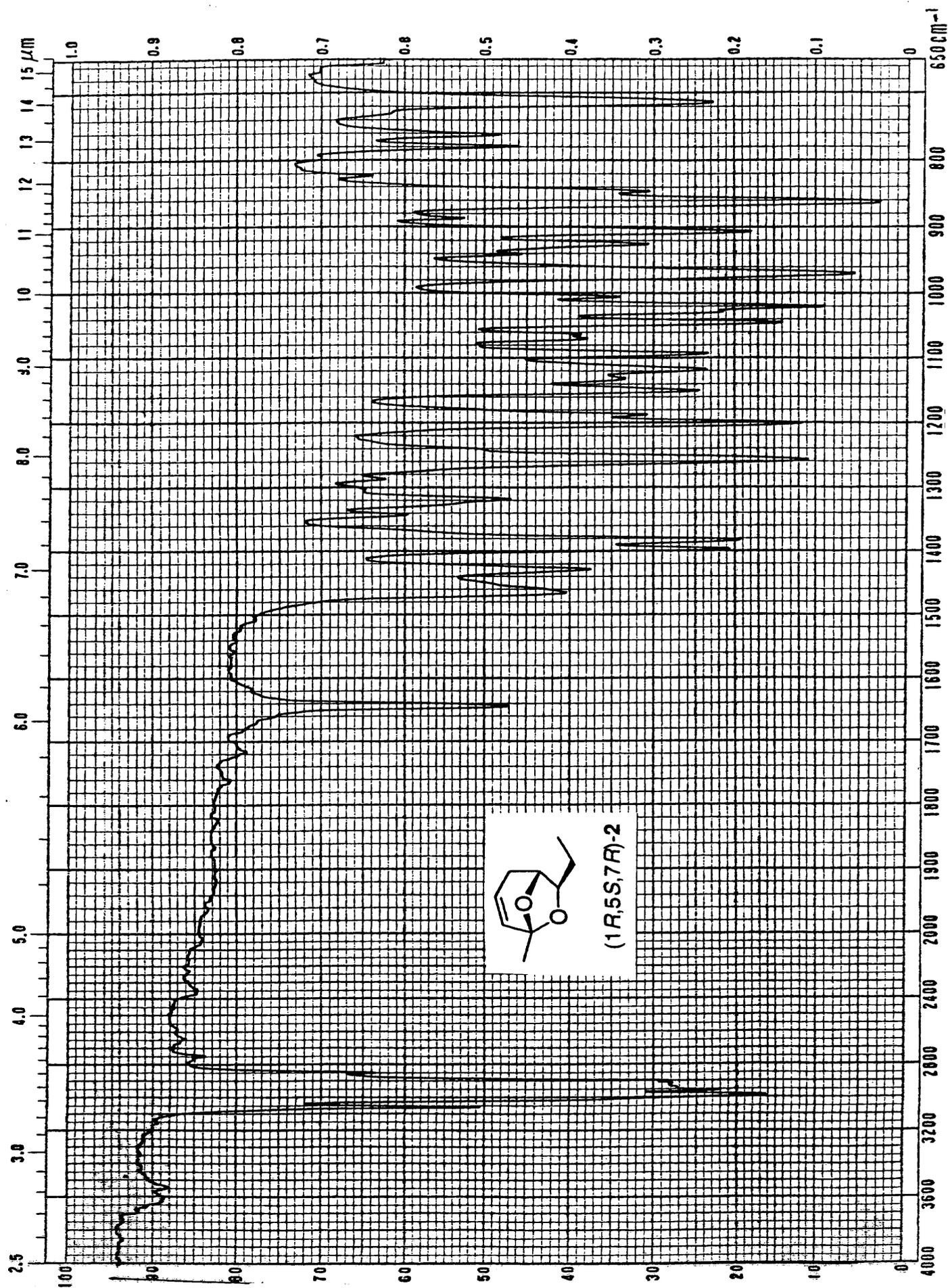
flow rate: 5mL / min, detection: 254 nm]



(1R,5S,7R)-2

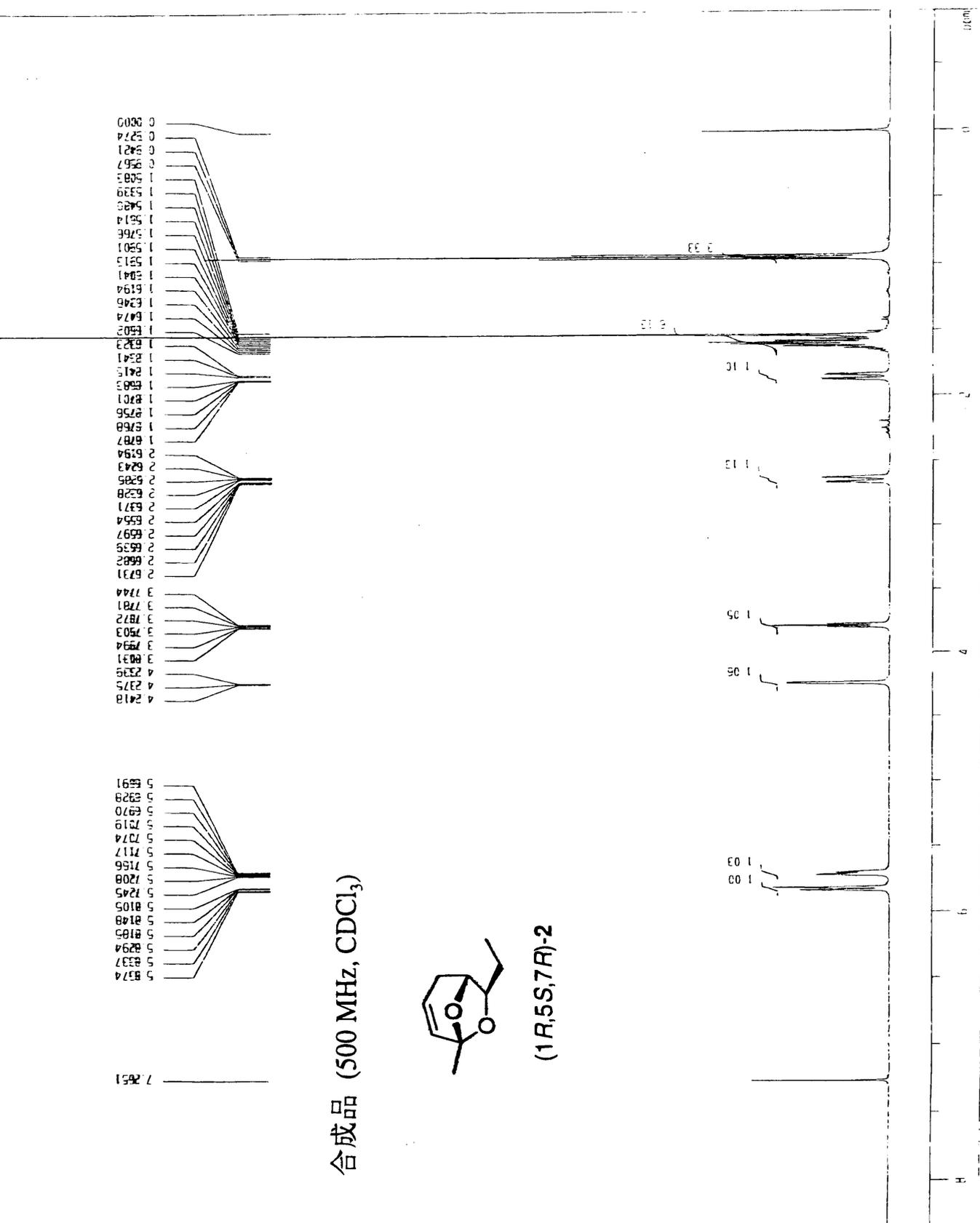
文献値<sup>1)</sup> : 154 (12), 136 (8), 125 (26), 121 (8), 111 (52), 97 (21),  
96 (29), 95 (48), 83 (26), 81 (23), 57 (32), 43 (100), 41 (22).

3,4-テヒドロ-*exo*-7-プロピルビシコペンチン (1R,5S,7R)-2 の質量スペクトル



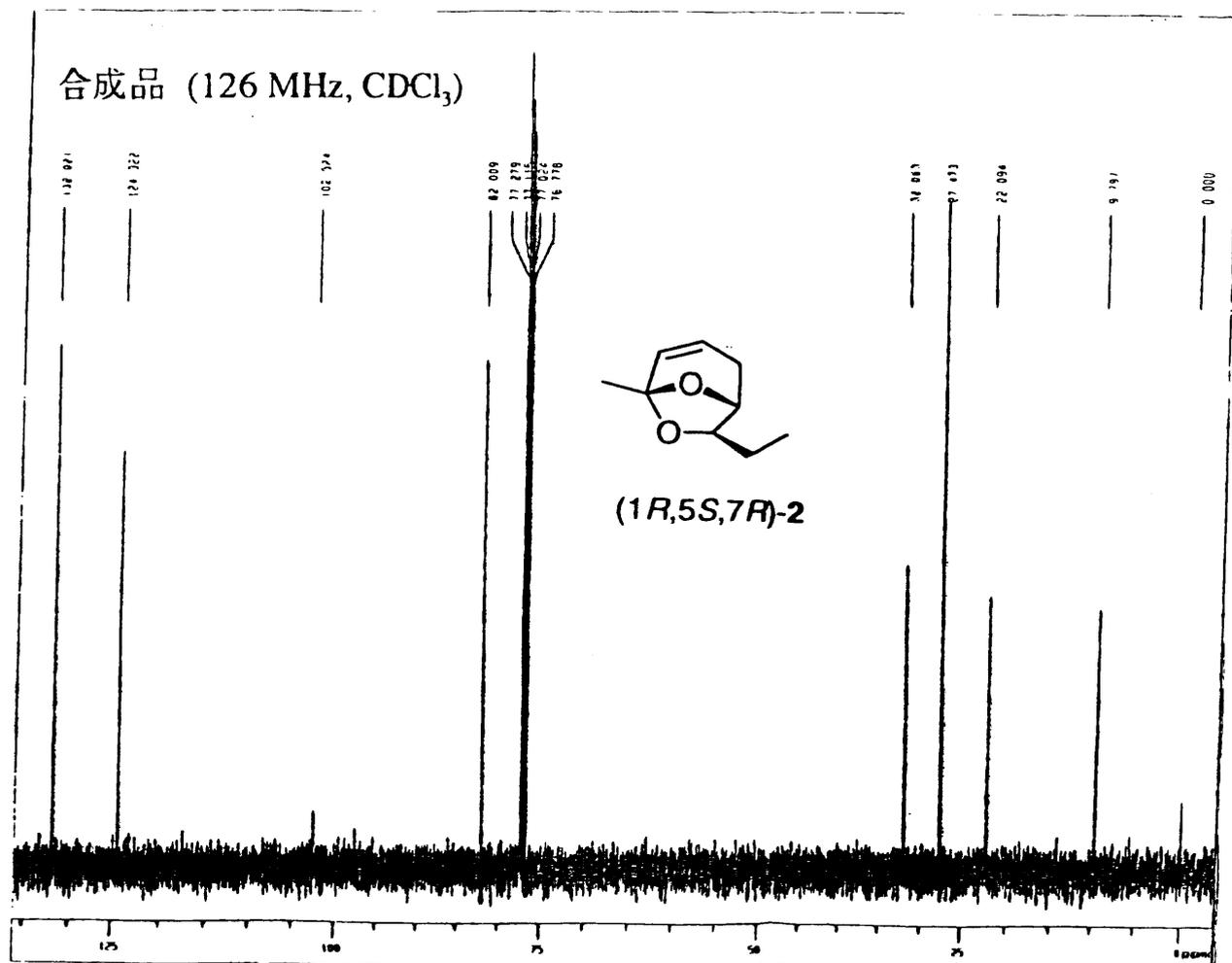
3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1R,5S,7R)-2 の赤外吸収スペクトル

3,4-デヒドロ-*exo*-ブレンビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の <sup>1</sup>H NMR スペクトル

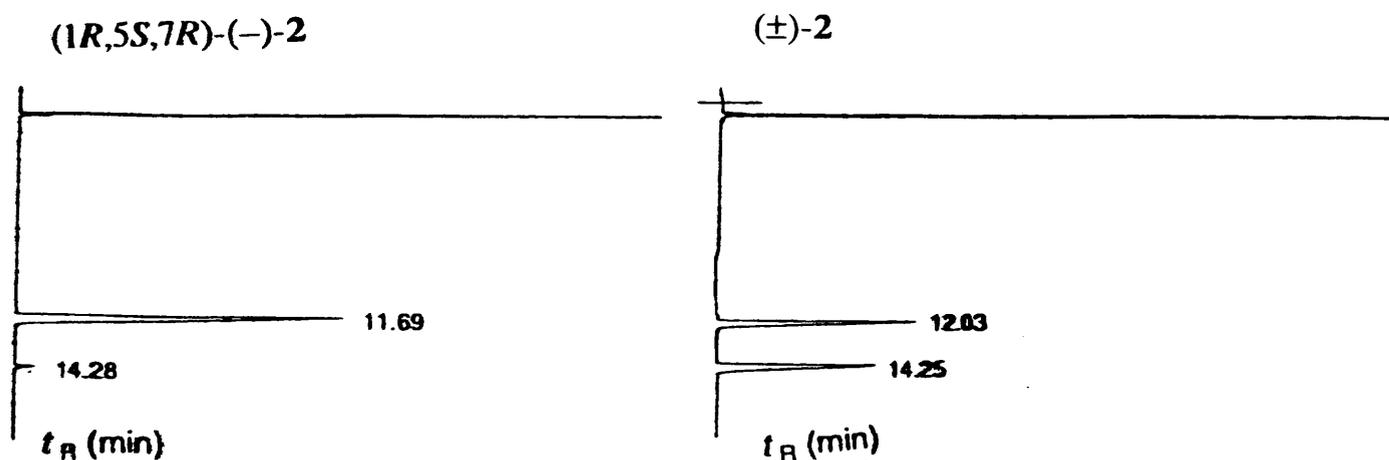


(1*R*,5*S*,7*R*)-2

合成品 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



3,4-デヒドロ-*exo*-ブレビコミン (1*R*,5*S*,7*R*)-2 の <sup>13</sup>C NMR スペクトル



(1*R*,5*S*,7*R*)-2 のガスクロマトグラフィー分析結果

条件 [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB,

temperature: 90 + 0.4 °C/min,

carrier gas: He, 150 kPa.]

## 第二章：サシチョウバエ (sandfly) のフェロモンの合成

### 第一部：ブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ (*Lutzomyia longipalpis*) のフェロモンの合成

#### 2-1：研究背景

リーシュマニア症は、南米中東部、中近東、地中海沿岸など世界各地で古くから知られている風土病の一種である。マラリアなどとともに世界保健機構 (WHO) により重要熱帯病の一つとして取り上げられ、撲滅すべき6大感染症の一つにあげられている<sup>[22]</sup>。

全世界の88カ国で流行し、その地域に生活している3億5000万人が感染の危険にさらされており、現在報告されている感染者は1200万人にのぼる。感染地域が発展途上国に偏っていることや、日本では輸入感染症として極く希に見出される程度であること、媒介昆虫であるサシチョウバエ (sandfly) がいないことなどから、あまり注目されてはいない感染症である。

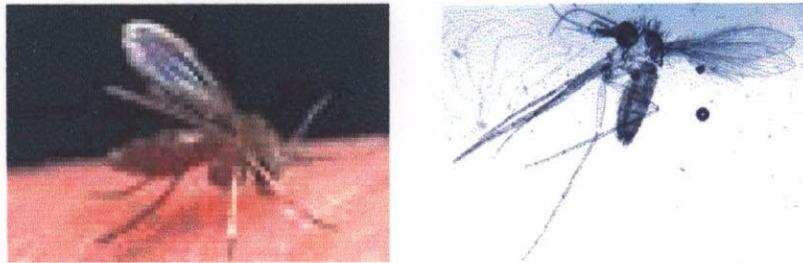


図.14 サシチョウバエ

リーシュマニア症は以下の3種に大別される。

内臓リーシュマニア症 (Visceral leishmaniasis)

別名 カラ アザール: Kara azal

皮膚リーシュマニア症 (Cutaneous leishmaniasis)

別名 東洋瘡腫: oriental sore

粘膜皮膚リーシュマニア症 (Mucocutaneous leishmaniasis)

別名 エスプンディア: espundia

なかでも内臓リーシュマニア症は最も死亡率が高い。リーシュマニア属寄生原生虫は、元来マクロファージで増殖するが、内臓リーシュマニア症を引き起こす原生虫は特に内臓の細胞内皮系の細胞内で増殖するので、肝臓、脾臓、骨髄などに病変が集中する。感染したまま放置すれば、数週間から2、3年でほぼ100%が死に至る。内臓リーシュマニア症を引き起こす起因寄生原生虫はドノバンリーシュマニア群 (*Leishmania donovani* complex) であり *L. d. donovani* (おもにインド大陸)、*L. d. infantum* (アフリカ、地中海沿岸、中東、中国)、*L. d. chagasi* (中南米) などが挙げられ、各々生息地域は異なっている。

年間約200万人が新たにリーシュマニア症に感染していると推定されており、報告される感染者の90%は、バングラディシュ、ブラジル、インド、ネパール、スーダンの5カ国に偏っている。また近年では、ヒト免疫不全症候群 (HIV) の合併症としての被害が深刻となっている (図.15)。

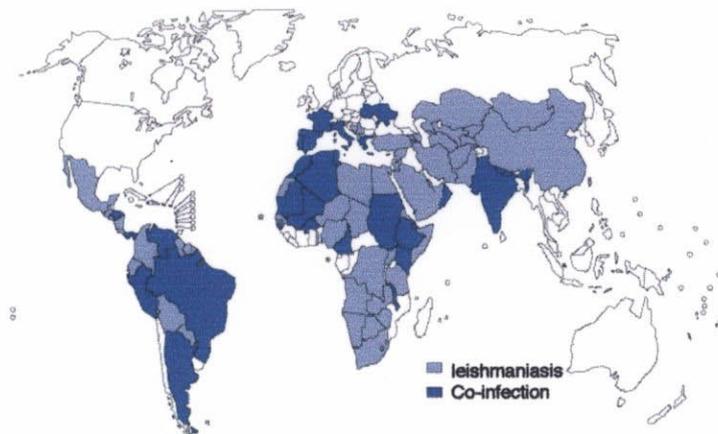
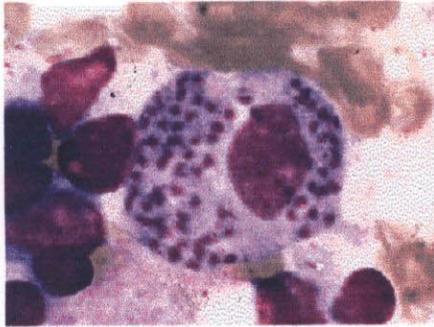
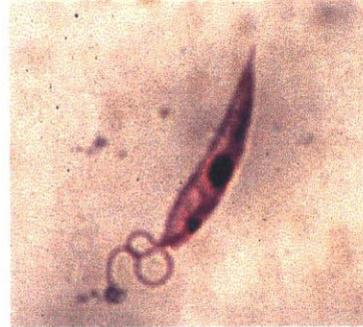


図.15 リーシュマニア症、および HIV との合併症の感染報告の世界分布<sup>[22]</sup>

リーシュマニア症は、リーシュマニア属の寄生原生虫によって引き起こされ、また病原体は、マラリアのようにサシチョウバエ (sandfly) の刺咬によって伝播される。媒介昆虫であるサシチョウバエは体長 2-3 mm の小さな、毛羽だった昆虫であり、雌のみが吸血する。ヒトへの感染は、イヌや齧歯類などの保虫動物とサシチョウバエとの間に形成される寄生原生虫の生活環の中にヒトが入り込むことによって起こる。



amastigote



promastigote

図.16 寄生原生虫 *Leishmania* (ギムザ染色)

寄生原生虫は、哺乳動物の体内では無鞭毛の amastigote 型として分裂増殖を繰り返す。サシチョウバエの吸血に際して取り込まれた amastigote 型虫体は、媒介昆虫中腸内で感染型である鞭毛を持った promastigote 型となって増殖する。これが吸血の際にサシチョウバエの吻を通して注入あるいは刺された傷口から進入して感染が成立する。

サシチョウバエ、*Lutzomyia longipalpis* は、内臓リーシュマニア症を引き起こす寄生原生虫である、中南米型 *Leishmania d. chagasi* を媒介する<sup>[23]</sup>。ブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ *L. longipalpis* の雄が放出して雌を誘引する物質 (性フェロモン) を、イギリスの Hamilton が 1994 年に単離し<sup>[24]</sup>、GC-MS および <sup>1</sup>H NMR スペクトルより構造解析を行い、推定平面構造として 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (**29a**) を提出した (1996 年、図.17、p 32)<sup>[25]</sup>。しかし、化合物 **29a** は単離された量が極めて少量であったことから、単離が報告された当時は相対立体配置はおろか、その平面構造さえも確証がなかった。1999 年、森、佐野は全てのジアステレオマー (4 種類) をラセミ体として合成した<sup>[26]</sup>。それらの NMR スペクトルを詳細に解析し、天然物と各種スペクトルを比較することによって、提出された構造は正しく、また天然物の相対立体配置が図.17 の **29b** のようであることを明らかにした。

合成品の活性試験を行った結果、ラセミ体でも活性を示すということが明かとなった。これは即ち、天然物の鏡像体はその活性を阻害しないということである。また、天然物は一方の鏡像体のみからなることが、キラルな固定相を用いたガスクロマトグラフィーによる合成品と天然物との保持

時間の比較により明かとなった<sup>[27]</sup>。しかしながら、天然物の絶対立体配置は未だ不明なままであった。

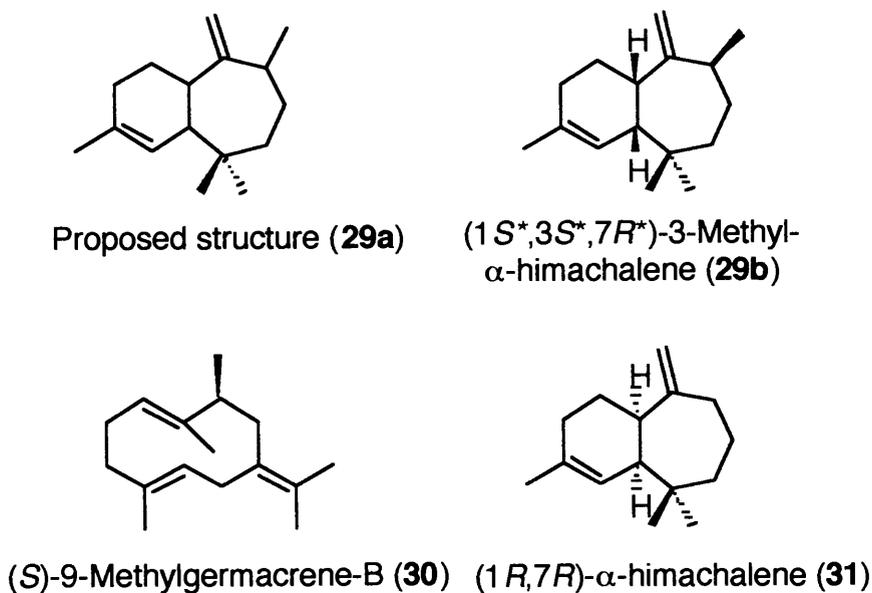


図.17 サシチョウバエ *Lutzomyia longipalpis* の雄が放出する性フェロモンの構造と、その類縁化合物

ところで 1996 年には、ブラジル、Lapinha 地方に生息するサシチョウバエ *L. longipalpis* の雄が放出する性フェロモンが、9-メチルゲルマクレン-B (30) であることが報告された<sup>[28]</sup>。即ち、同種の昆虫が、生息する地方によって異なった化合物を性フェロモンとして用いているという、大変興味深い現象が報告されたのである。

森らのラセミ体合成 (1999 年)<sup>[29]</sup> により化合物 30 の平面構造が確かめられ、続いて光学活性体合成 (2000 年)<sup>[30]</sup> と、合成品と天然物とのキラルな固定層を用いたガスクロマトグラフィーによる保持時間の比較により、その絶対立体配置は *S* であることが、報告されている<sup>[31]</sup>。

同種の昆虫が、同様の生合成前駆体を用いて性フェロモンを生合成しているのであれば、3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (29) の 3-位のメチル基の絶対立体配置は *S* であると考えられ、従ってその相対立体配置を踏まえると、絶対立体配置は 1*S*,3*S*,7*R* であると推定される。

しかしながら、植物、ヒマラヤスギ *Cedrus deodara* から単離されたセスキテルペン、 $\alpha$ -ヒマチャレン (31)<sup>[32]</sup> は 1*R*,7*R* の絶対立体配置を有していることが知られている<sup>[33]</sup>。

そこで化合物 29 の不明であった絶対立体配置を決定することを目的として、合成研究に着手した。

まずはじめに共同研究者である佐野が、ラセミ体をキラルな固定相を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC, column: Chiralcel-OD<sup>®</sup>) により両鏡像体の分取を行い、それぞれの絶対立体配置を推定した。2-2 において詳述する。そしてその後、推定を確かめることを目的として、著者が光学活性体の合成を行った。2-3 において詳述する。

## 2—2 : 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン 29 の、天然物の絶対立体配置の予測

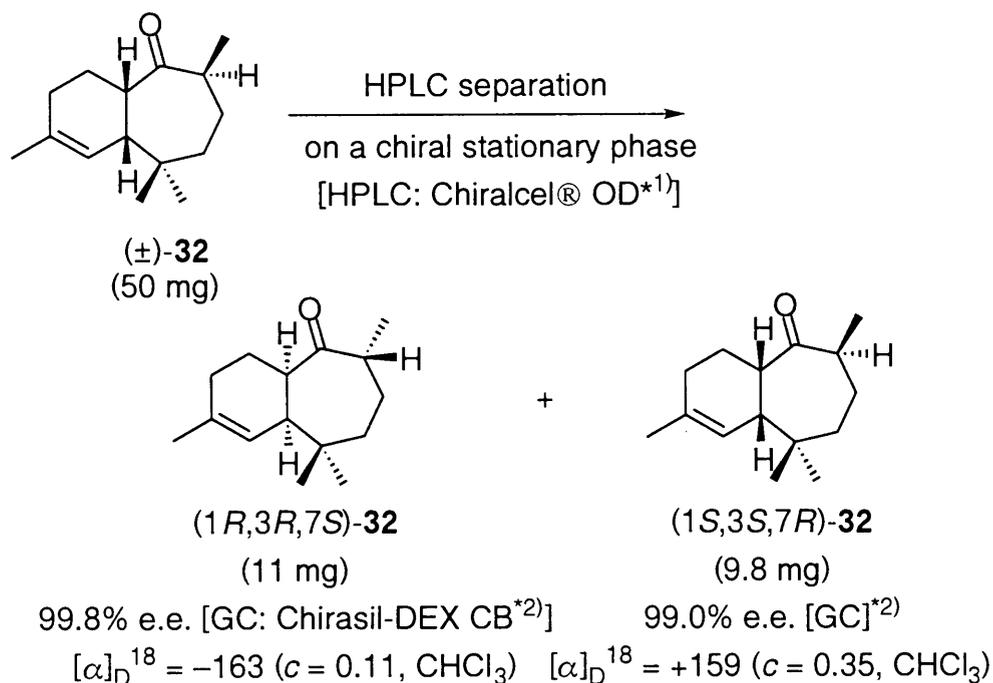
1999 年、佐野は化合物 29 のラセミ体合成を報告<sup>[26]</sup>した後、その光学活性体の分取による調製と天然物の絶対立体配置の予測を行った。

まずはじめに、キラルな固定相を用いた HPLC 分取により、ラセミ体のケトン ( $\pm$ )-32 を両鏡像体に分割した (図.18, p 34)。なお、図.18 中の立体表記は後に明らかになったものであり、分取の時点では不明であった。

次に、得られた両鏡像体に対して、その円二色性偏光 (CD) スペクトルを測定した。その結果、先に溶出してきた成分 (>99% ee) は負のコットン効果 ( $\Delta\epsilon = -1.09$ , 298 nm) を、後に溶出してきた成分 (90% ee) が正のコットン効果 ( $\Delta\epsilon = +1.01$ , 296 nm) を示した (図.19, p 35)。

著者は、これらケトン 32 の両鏡像体に対して MM3 分子力場計算<sup>[34]</sup>を用いて最安定配座を計算することとした。図.20 (p 35) にその計算結果を、カルボニルの C=O 結合を軸に、これを酸素側から眺めた図を、オクタント則にあてはめた際のコットン効果の正負の符号とともに示す。

CD スペクトルの測定結果と、MM3 分子力場計算による最安定配座の計算結果とを、オクタント則<sup>[35]</sup>に基づいて比較検討した。その結果、HPLC 分取の際に、先に溶出してきた成分が *1R,3R,7S*、後に溶出してきた成分が *1S,3S,7R* の絶対立体配置を有していると推定した。



\*1) Conditions: 2 cm × 25 cm length; flow rate: 1.6 mL/ min;  
 column temperature: 5 °C; elution solvent: hexane/ *i*-PrOH = 1000 : 1.

\*2) Conditions: 100 °C + 3 °C/min to 200 °C; carrier gas: He, 110kPa.

図.18 HPLC 分取

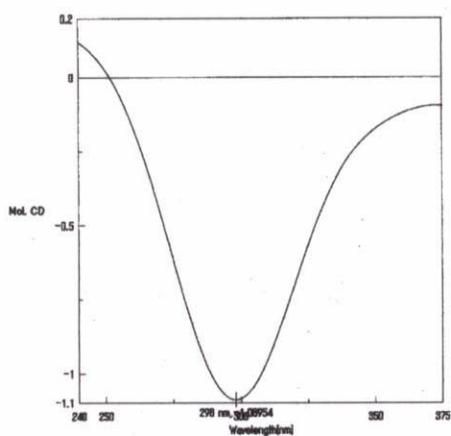
表.2 HPLC および GC の分析条件

Method	column	retention time (min)	
		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )- <b>32</b>	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )- <b>32</b>
HPLC separation	Chiralcel® OD*1)	24.64	26.71
GC separation	Chirasil-DEX® CB*2)	22.17	22.82

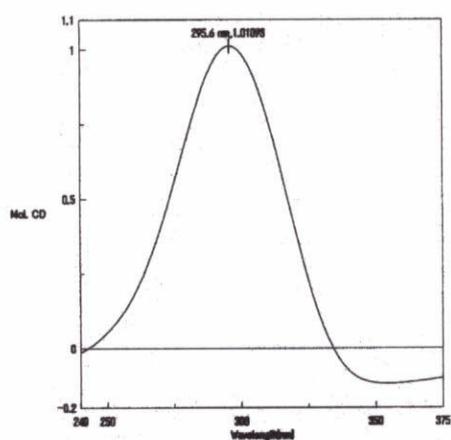
\*1) Conditions: 0.46 cm × 25 cm length, flow rate: 0.3 mL/ min;  
 column temperature: 5 °C; elution solvent: hexane/ *i*-PrOH = 1000 : 1.

\*2) Conditions: 100 °C + 3 °C/min to 200 °C; carrier gas: He, 110kPa.

Kenji Mori, Satoshi Sano, 1999, unpublished.



$\Delta\epsilon = -1.09, 298 \text{ nm}$   
 ( $c = 0.0006, \text{ hexane}$ )  
 $t_R = 24.64 \text{ min (HPLC)}$



$\Delta\epsilon = +1.01, 296 \text{ nm}$   
 ( $c = 0.0002, \text{ hexane}$ )  
 $t_R = 26.71 \text{ min (HPLC)}$

図.19 ケトン **32** の両鏡像体の CD スペクトル測定結果

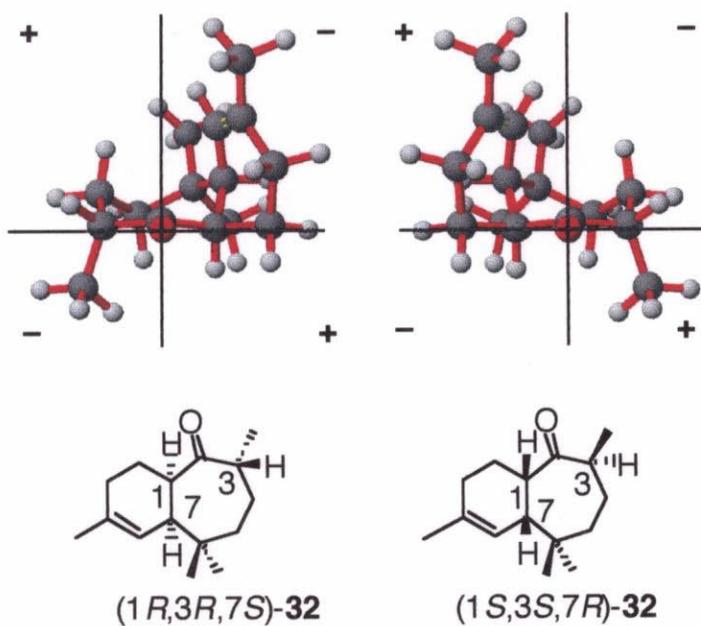
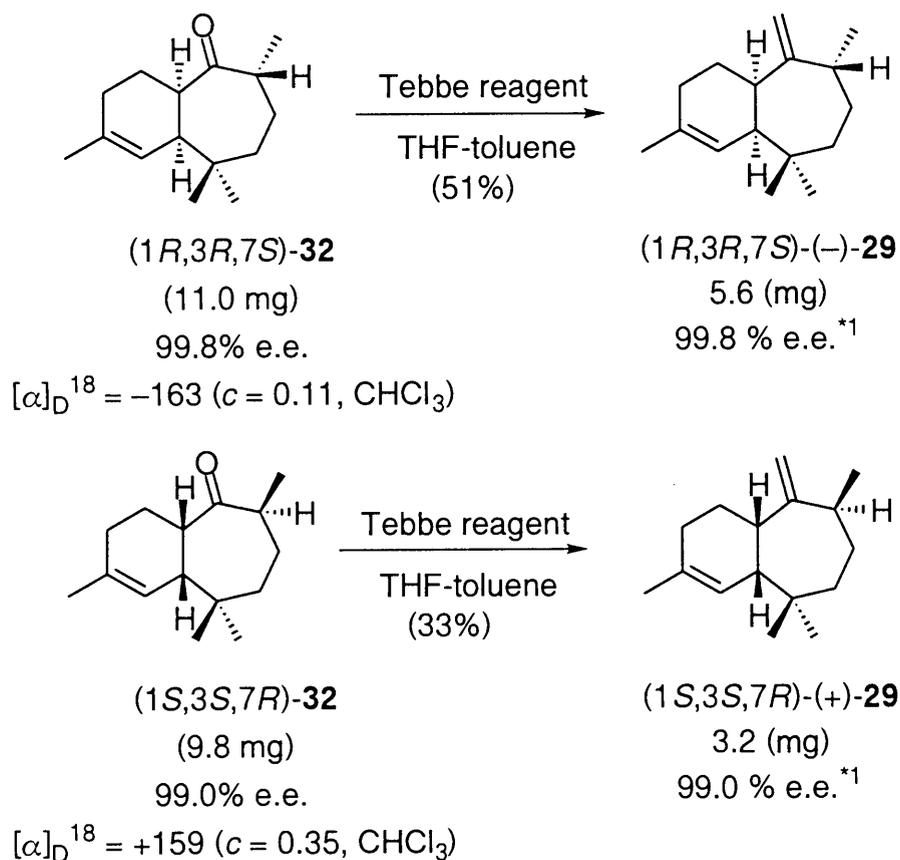


図.20 MM3 分子力場計算による最安定配座とオクタント則

佐野は、分取によって得られたケトン **32** の両鏡像体を Tebbe 試薬<sup>[36][37]</sup>を用いて 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (**29**) の両鏡像体へと導いた。



\*1 Column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB;  
 Conditions: temperature, 100 °C + 2 °C/min;  
 carrier gas: He 110 kPa.

図.21 分取したケトンの両鏡像体の 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (**29**) への合成

これらをイギリスの Pickett 教授の元へ送付し、キラルな固定相を用いたガスクロマトグラフィーにより天然物と保持時間を比較していただいたところ、保持時間の長い [表.2 (p 34) 参照] 鏡像体、即ち (1*S*,3*S*,7*R*)-体が、天然物と同一の保持時間を有していた<sup>[38]</sup>。このことから、天然物の絶対立体配置が 1*S*,3*S*,7*R* であるということが明かとなった。

しかしながら、これらの結果には疑問の余地が残されている。

第一点目: MM3 による最安定配座解析は、CD スペクトルの測定結果および NMR 測定における 差 NOE スペクトルの測定結果を考慮して計算されたものであり、客観性に欠けていること。

第二点目: オクタント則は原則として 6 員環化合物、即ちシクロヘキサノン骨格を有する化合物に対して適用されるものであり、7 員環化合物に関してはあてはまらない場合があること。

が挙げられる。これらの疑問点を解決するためには、光学活性体の化学合成を行い、その中間体であるケトン (1*S*,3*S*,7*R*)-**32** あるいは 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (1*S*,3*S*,7*R*)-**29** の段階で、これまでに述べたデータと比較することが最も確実である。

そこで、天然物の絶対立体配置を、疑問の余地無く決定することを目的として、化合物 **29** の光学活性体合成に着手した。

2-3 において詳述する。

## 2 — 3 : (1*S*,3*S*,7*R*)-3-Methyl- $\alpha$ -himachalene [(1*S*,3*S*,7*R*)-**29**] の合成

光学活性体は、既に森教授と佐野が報告しているラセミ体<sup>[26]</sup>の合成経路を参考にして合成を行うこととした。即ち、鍵反応である分子内 Diels-Alder 反応の重要前駆体のメチル基を不斉に導入し、これを足掛かりとして光学活性な環化体、さらには目的物を合成しようと考えた。

### (1*S*,3*S*,7*R*)-**29** の逆合成解析

図.22 (p 38) に逆合成解析を示す。

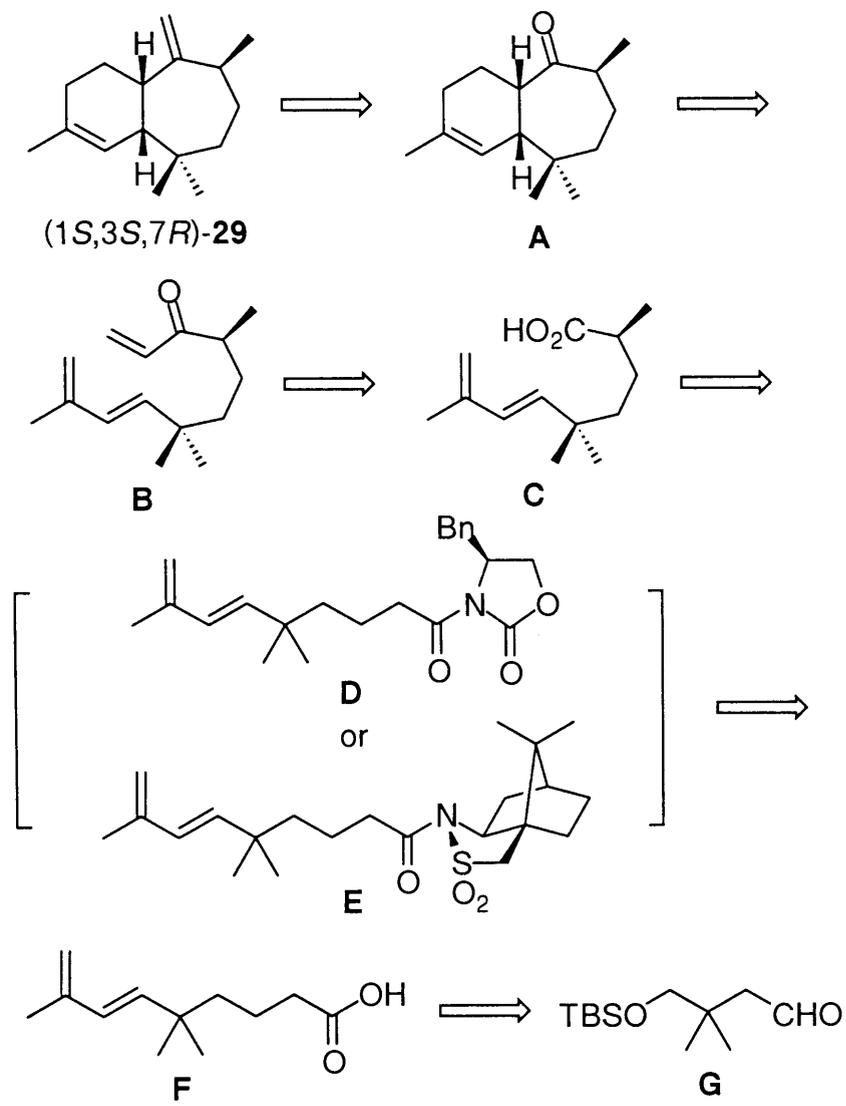


図.22 (1S,3S,7R)-29 の逆合成解析

目的物である (1S,3S,7R)-29 は、ラセミ体合成の時と同様に、二環性ケトン A に対して *exo*-メチレンを導入することによって得られると考えた。ケトン A は、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン B に対する分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として形成することができると考えた。そして、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン B は、不斉補助基を有するカルボン酸誘導体 D あるいは E に対して不斉メチル化を行った後、加水分解によって得られる (S)-2-メチルカルボン酸 C より合成できると考えた。D および E は、先のラセミ体合成におけ

るアルデヒド中間体 **G** より合成できると考えた。

### (1*S*,3*S*,7*R*)-**29** の合成

図.23 に不斉補助基導入前の中間体であるジエンカルボン酸 **40** (= **F**) の合成経路を示す。

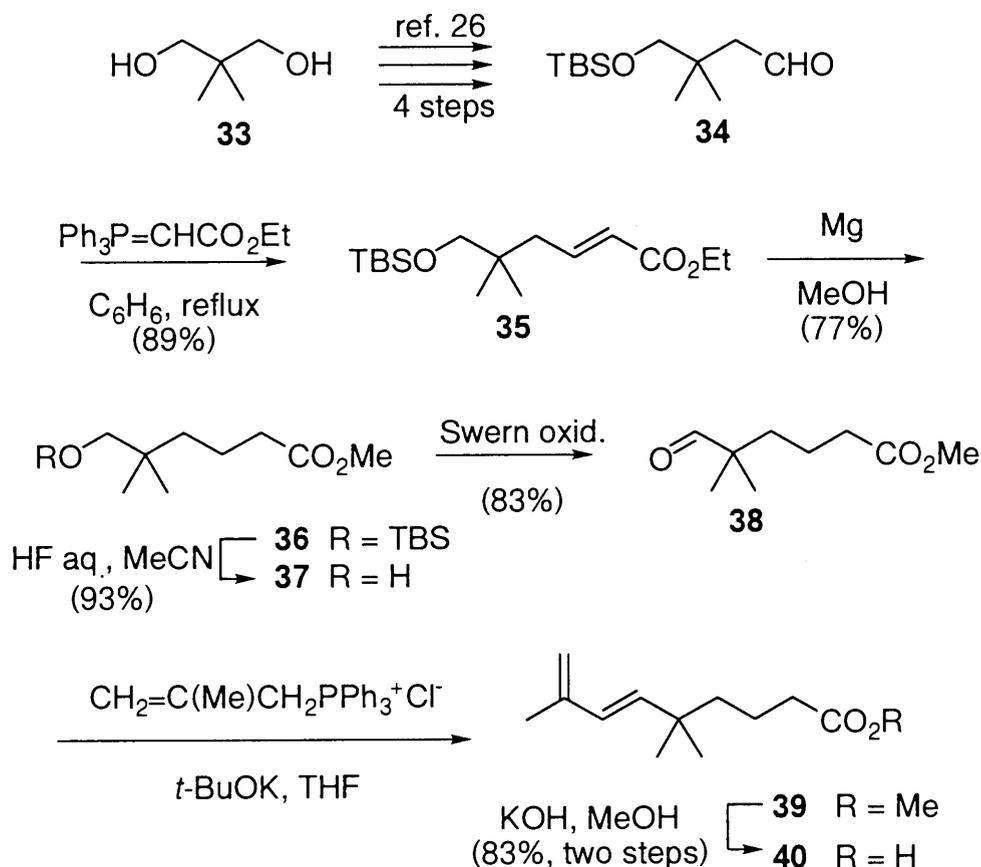


図.23 ジエンカルボン酸 **40** の合成

市販の 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール **33** を出発原料として、文献既知の手法<sup>[26]</sup>により、アルデヒド **34** (= **G**) へと導いた。Wittig 反応により炭素鎖を伸長して、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **35** とした後、メタノール溶媒中、金属マグネシウムで処理<sup>[39]</sup>することにより共役している二重結合を選

択的に還元し、飽和エステル **36** を得た。なおこの還元は、一般的な不均一系での水素添加反応、即ち水素雰囲気下、パラジウム-活性炭担持触媒を用いる還元反応では、構造の不明な生成物を与えるのみであった。

得られた飽和エステル **36** の *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 保護基をフッ化水素酸を用いて除去してアルコール **37** とした後、水酸基を Swern 酸化によりアルデヒドに変換して **38** とした。アルデヒド **38** に対して、カリウム *tert*-ブトキドを塩基として用いる Wittig 反応を行った。この際、形成された 6 位の二重結合の選択性は *E/Z* = 98 : 2 であった (GC 分析, column: TC-WAX<sup>®</sup>)。

最後に、エステル基をメタノール溶媒中、水酸化カリウムを用いて加水分解を行うことにより、ジエンカルボン酸 **40** (= **F**) を合成した。

得られたジエンカルボン酸 (**40**) に不斉補助基を導入し、続く不斉メチル化反応によって 2-位にメチル基を有するカルボン酸 (*S*)-(+)-**44** (= **C**) へと変換した。以下に合成経路を示す [図.24 (p 40), 図.26 (p 42)]。

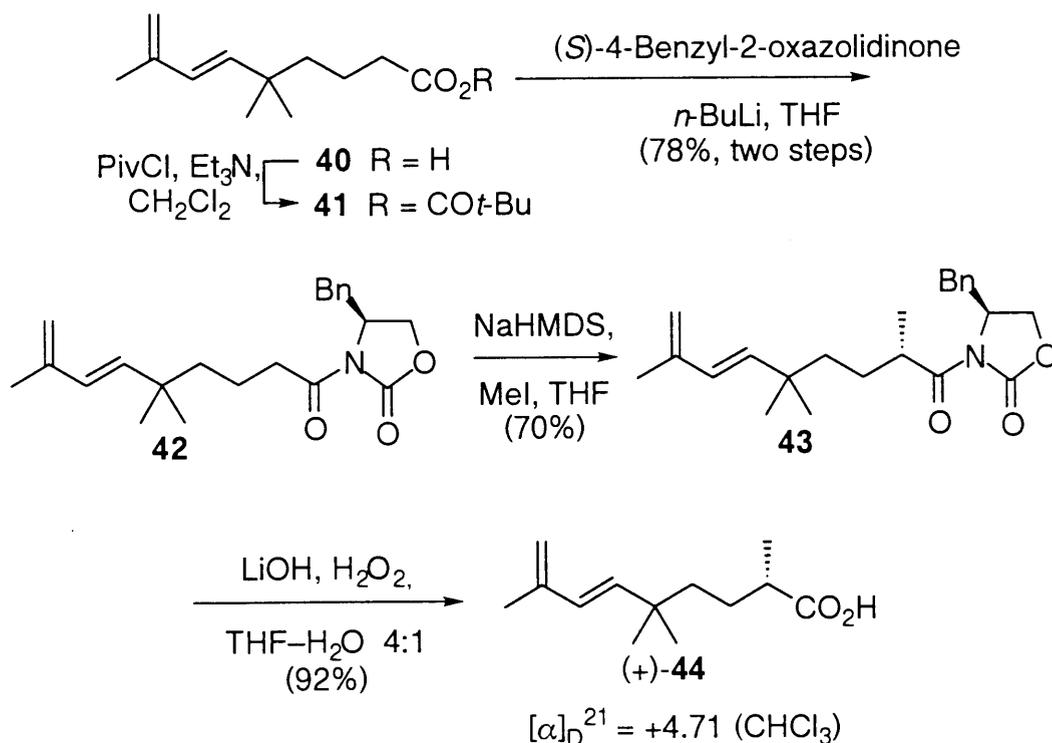


図.24 カルボン酸 (+)-**44** の合成 その 1

ジエンカルボン酸 **40** を塩基性条件下、塩化 ピバロイルで処理することにより、混合酸無水物 **41** へと変換した。これを、Evans の不斉補助基、(*S*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン<sup>[40]</sup>を用いてアシル化し、アシルオキサゾリジノン **42** (= **D**) へと導いた。ナトリウム ヘキサメチルジシラジド (NaHMDS) とヨウ化メチルを用いて不斉にメチル基を導入し<sup>[41]</sup>、不斉補助基を除去<sup>[42]</sup>することにより、カルボン酸 (+)-**44** (= **C**) を得た。得られたカルボン酸の鏡像体純度は >99% ee であった (GC 分析, column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB)。

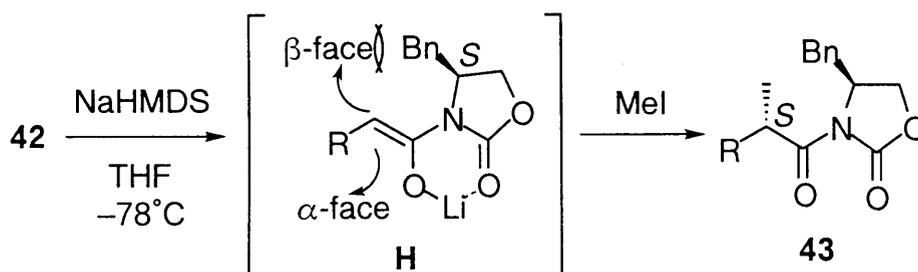


図.25 Evans の不斉メチル化反応の遷移状態

カルボン酸 (+)-**44** の絶対立体配置は、一般的に受け入れられている反応の遷移状態 (図.25, **H**) と経験則より、*S* であると考えられる。これをさらに検証することを目的として、別な不斉補助基を用いて同様な操作を行い、旋光度の符号を比較することとした (図.26、p 42)。

カルボン酸 **40** を塩化 オキサリルを用いて酸塩化物 (**45**) とした後、Oppolzer の不斉補助基 (1*R*,2*S*)-(+)-カンファースルタムを用いてこれをアシル化<sup>[43]</sup>し **46** (= **E**) とした。*n*-ブチルリチウムとヨウ化メチルを用い、不斉にメチル基を導入<sup>[44]</sup>した後、不斉補助基を除去することによって (+)-**44** (= **C**) を得た。なお、鏡像体純度は >99% ee であった (GC 分析, column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB)。

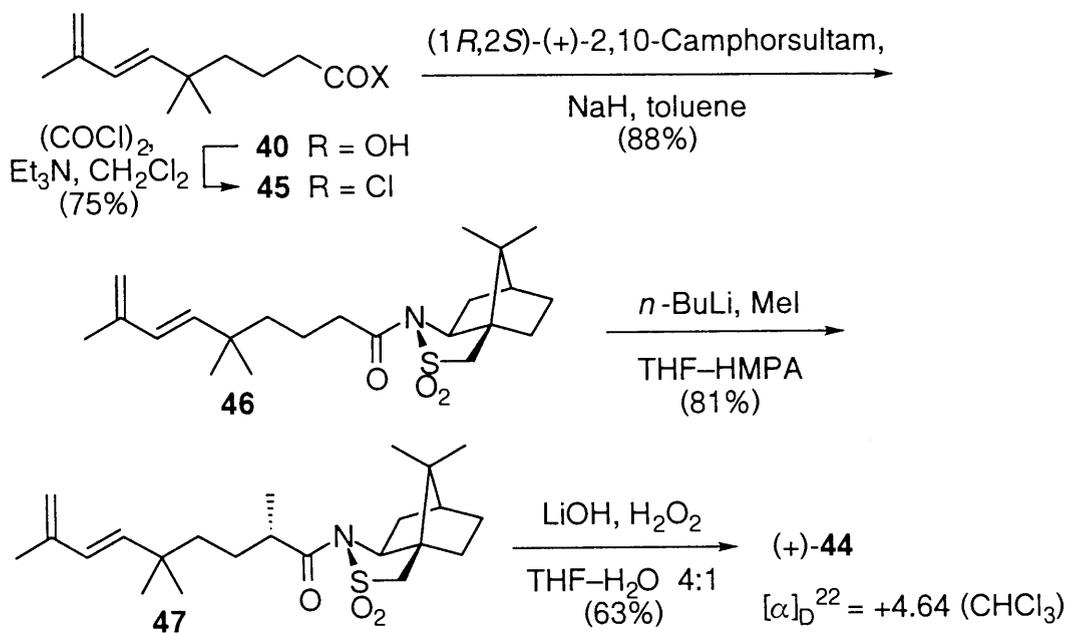


図.26 カルボン酸 (+)-44 の合成 その 2

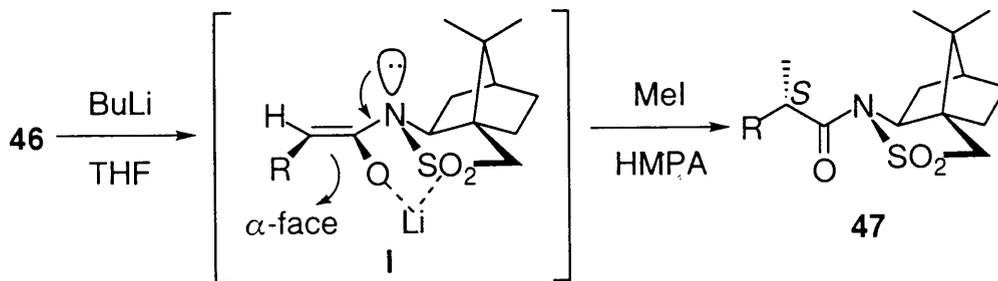


図.27 Oppolzer の不斉メチル化反応の遷移状態

Oppolzer の報告によれば、反応遷移状態 (図.27, I) と経験則より、この化合物も *S* の絶対立体配置を有していると考えられ、先の Evans の不斉補助基を用いて合成した光学活性なカルボン酸 (+)-**44** と旋光度の符号が一致したことから、合成したカルボン酸 (+)-**44** の絶対立体配置は *S* であるという結論を導いた。

Evans の不斉補助基由来の (+)-**44**:  $[\alpha]_D^{21} = +4.71$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

Oppolzer の不斉補助基由来の (+)-**44**:  $[\alpha]_D^{22} = +4.64$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

## 2-メチルカルボン酸 (+)-**44** の絶対立体配置の確定

(+)-**44** の絶対立体配置が *S* であるということをさらに確実なものとするために、以下の二種類の実験を行った。

まず一つ目は、絶対立体配置が既知の化合物からカルボン酸 **44** の等価体である光学活性なアルコール (*R*)-**53** へと導き、その比旋光度の符号を (+)-**44** に対応するアルコール (*S*)-**53** のものと比較しようと考えた。合成経路を以下に示す (図.28)。

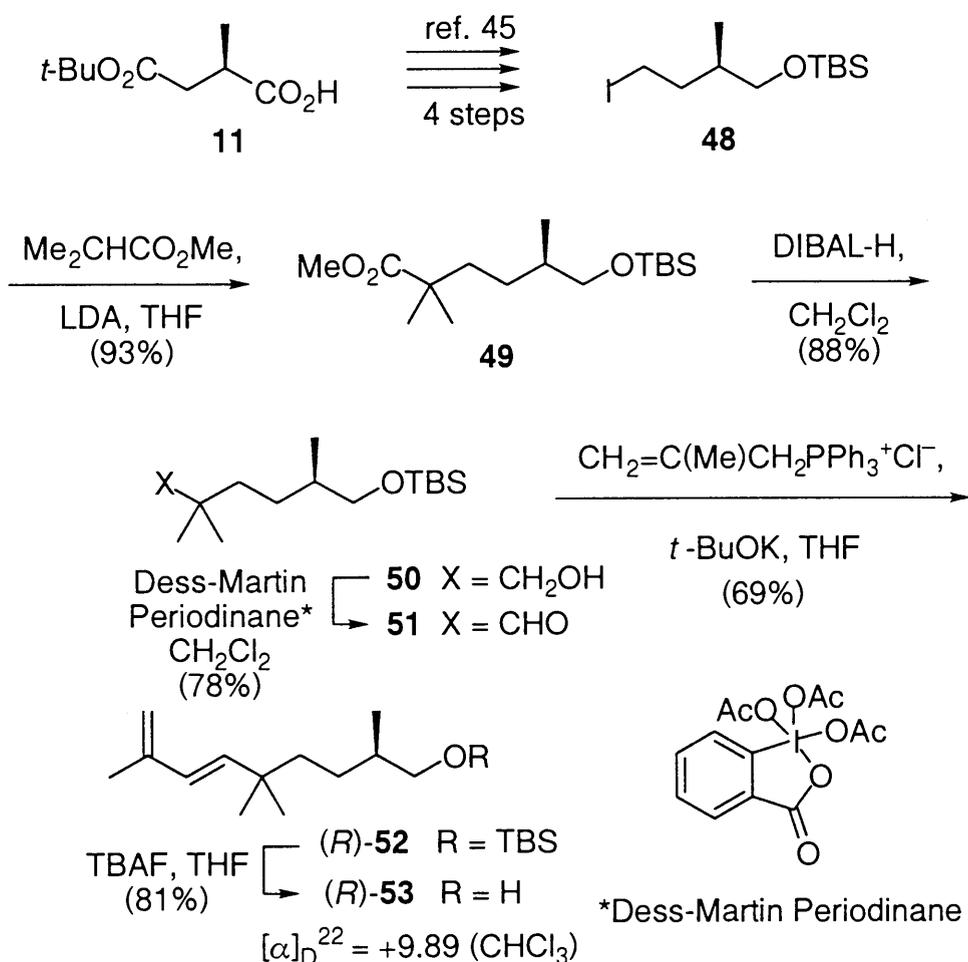


図.28 アルコール (*R*)-**53** の合成

第一章 1-2 でも用いた、三菱レイヨン株式会社より御供与いただいた光学活性な原料であるジカルボン酸ハーフエステル **11** を出発原料とし、まずこれを文献既知の手法<sup>[45]</sup>に従いヨウ化物 **48** へと変換した。イソ酪酸メチルトリチウムジイソプロピルアミド (LDA) より調製されるエノラートアニオンと、ヨウ化物 **48** とをカップリングすることによりアルキル鎖を伸長し、メチルエステル **49** へと導いた。エステル基を水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) を用いてアルコール **50** へと還元した後、Dess-Martin 試薬 [(1,1,1-トリアセトキシ)-11-ジヒドロ-12-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン]<sup>[46]</sup>によりアルデヒド **51** へと酸化した。得られたアルデヒド **51** を、先程と同様の手法によりカリウム *tert*-ブトキシドを塩基として用いる Wittig 反応を行うことで *E* 選択的に二重結合を形成し、ジエン (*R*)-**52** を得た。*t*-ブチルジメチルシリル保護基をフッ化 テトラブチルアンモニウムを用いて除去することにより、アルコール (*R*)-**53** へと導いた。

得られたアルコール (*R*)-**53** の比旋光度は  $[\alpha]_D^{22} = +9.89$  (CHCl<sub>3</sub>) であった。

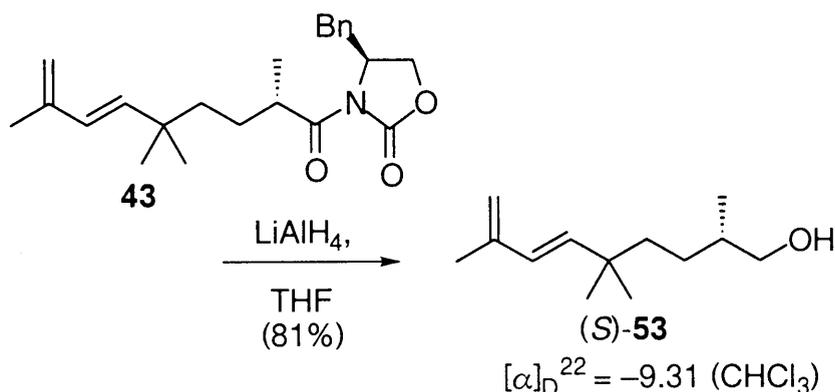


図.29 アルコール (*S*)-**53** の合成

一方、不斉メチル化によって調製された **43** を、水素化アルミニウムリチウムを用いて還元し、アルコール (*-*)-**53** へと導いた。得られたアルコール (*-*)-**53** の旋光度を測定したところ  $[\alpha]_D^{22} = -9.31$  (CHCl<sub>3</sub>) であった。

アルコール (*R*)-**53** のものと絶対値が一致し、符号が反対であったことから、得られたアルコールは *S* の絶対立体配置を有していることが明らかと

なり、従って、先に調製したカルボン酸 (+)-44 は、いずれも *S* の絶対立体配置を有していることが確認された。

二つ目の実験は、カルボン酸 44 の両鏡像体を (*S*)-1-(1-ナフチル)エチルアミンと縮合してアミド (54) を調製し、その X 線結晶構造解析を行うというものである (図.30)。

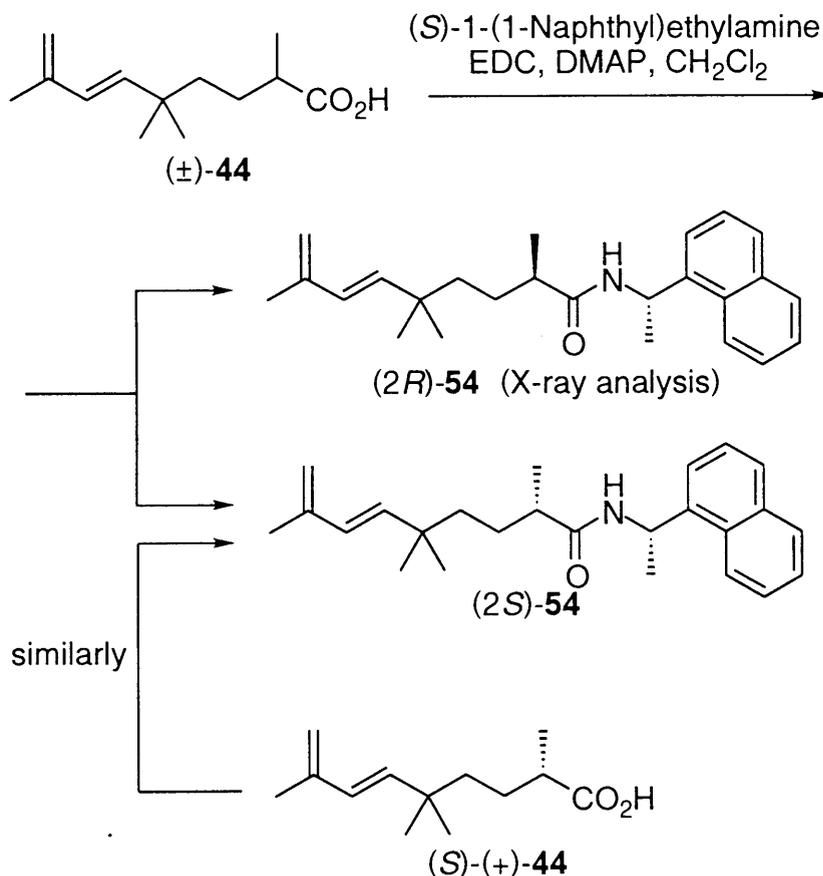


図.30 X 線結晶構造解析による (+)-44 の絶対立体配置の決定

先に合成したカルボン酸 (*S*)-(+)-44 から誘導されたアミド (*2S*)-54 は、残念ながら無色粉末状固体となり、X 線結晶構造解析が可能な結晶とはならなかった。

ラセミ体のカルボン酸 ( $\pm$ )-44 を (*S*)-1-(1-ナフチル)エチルアミンと縮合したところ、二種類のジアステレオマーであるアミド (*2R*)-54 と (*2S*)-54 の混合物が得られた。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離が可能であった。後半に溶出する成分が、(*S*)-(+)-44 より誘導されるアミド (*2S*)-54 であることを、TLC 上で直接比較することにより確

認した。そして前半に溶出する成分が、 (-)-44 より誘導されるアミドであることになるが、幸運にも (2*R*)-54 は X 線結晶構造解析が可能な結晶として得られた。

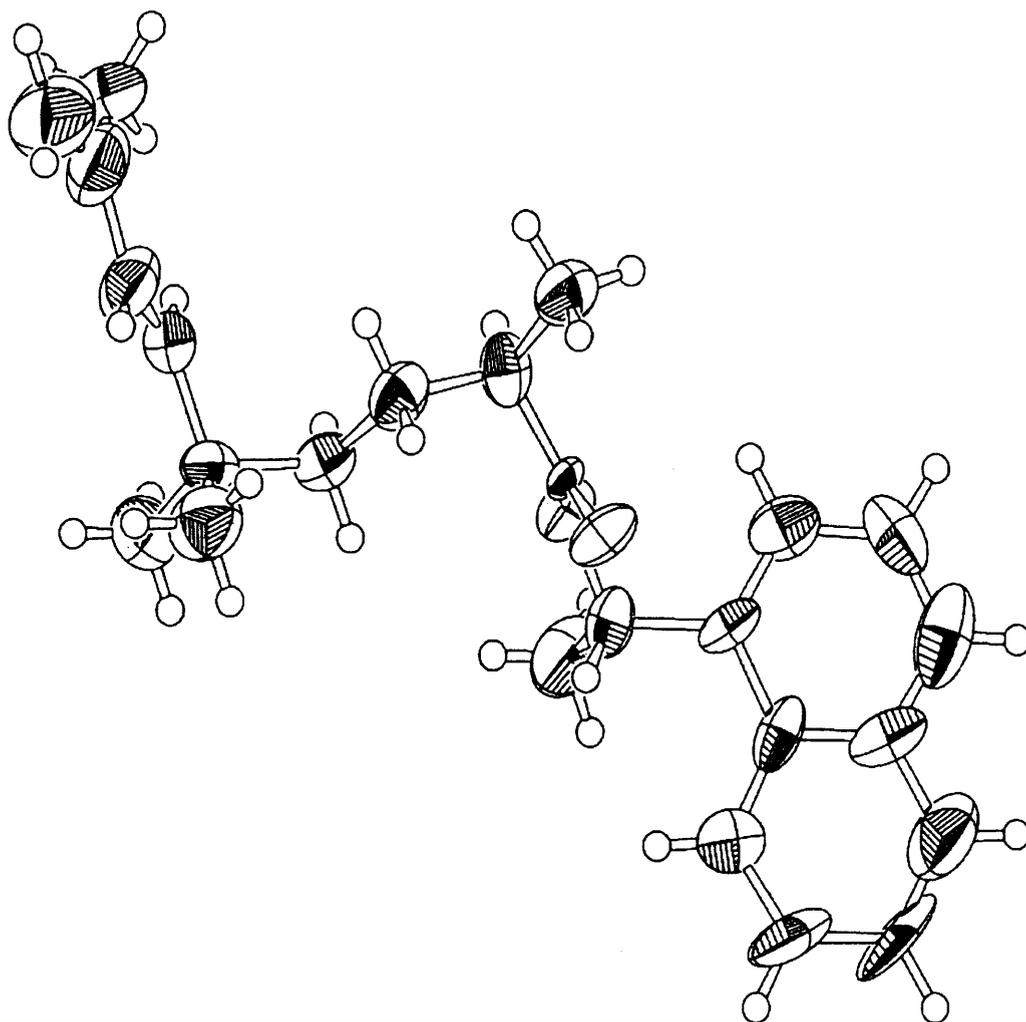


図.31 (2*R*)-54 の X 線結晶構造解析結果 (ORTEP 図)

図.31 に、前半に溶出した (+)-44 由来のアミド (2*R*)-54 の X 線結晶構造解析を行った結果の、ORTEP 図を示す。出発物質として用いた 1-(1-ナフチル)エチルアミンの絶対立体配置が *S* であることから、図中のカルボン酸の 2 位のメチル基の絶対立体配置は *R* であり、従って (+)-44 のカルボン酸のメチル基の絶対立体配置はやはり疑問の余地無く *S* であるということが確定した。

以下、カルボン酸 (S)-(+)-44 を用いて合成を進めた。合成経路は、先に報告されたラセミ体合成の手法<sup>[26]</sup>に従った。

### (1S,3S,7R)-29 の合成 (つづき)

カルボン酸 (S)-44 から (1S,3S,7R)-29 への合成経路を図.32 (p 48) に示す。

カルボン酸 (S)-44 を *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンと縮合することにより Weinreb アミド、即ち *N*-メトキシ-*N*-メチルアミド (S)-55 へと変換した<sup>[47]</sup>。ここまでの通算収率は、アルデヒド 34 より 10 段階、18% であった。

アミド (S)-55 に対して、これを臭化ビニルマグネシウムで処理することにより、分子内 Diels-Alder 反応の前駆体であるトリエンケトン (S)-56 へと変換した。

ラセミ体合成の際には、トリエンケトン (±)-56 (= B) に対する分子内 Diels-Alder 反応は、Grieco らにより報告されている過塩素酸リチウムと触媒量の (+)-10-カンファースルホン酸のジエチルエーテル溶媒中で行う条件 (条件 A)<sup>[48]</sup> で最も良い選択性を与え、求めるジアステオマーが高選択性で得られると報告されている<sup>[26]</sup>。

光学活性体合成にも同様な条件を用いて分子内 Diels-Alder 反応を行ったところ、鏡像体純度の低下は全く見られなかった (>99% ee, GC 分析, column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB) が、目的とするジアステオマーは低収率でしか得られなかった。この理由は不明である。なお、この際の選択性は A/B の縮合環の結合様式が *cis* / *trans* = 55.1 : 44.9 と、ほとんど選択性が見られなかった。

ところが、塩化ジエチルアルミニウムを分子内 Diels-Alder 反応の触媒として用いたところ (条件 B)<sup>[49]</sup>、選択性は著しく向上し、目的とするジアステオマーが主生成物として得られた (*cis* / *trans* = 78.3 : 21.7)。さらには驚くべきことに、3-位のメチル基のラセミ化が全く起こらなかったため、目的とする (1S,3S,7R)-32 を >99% ee (GC 分析) という非常に高い鏡像体純度で合成することに成功した。

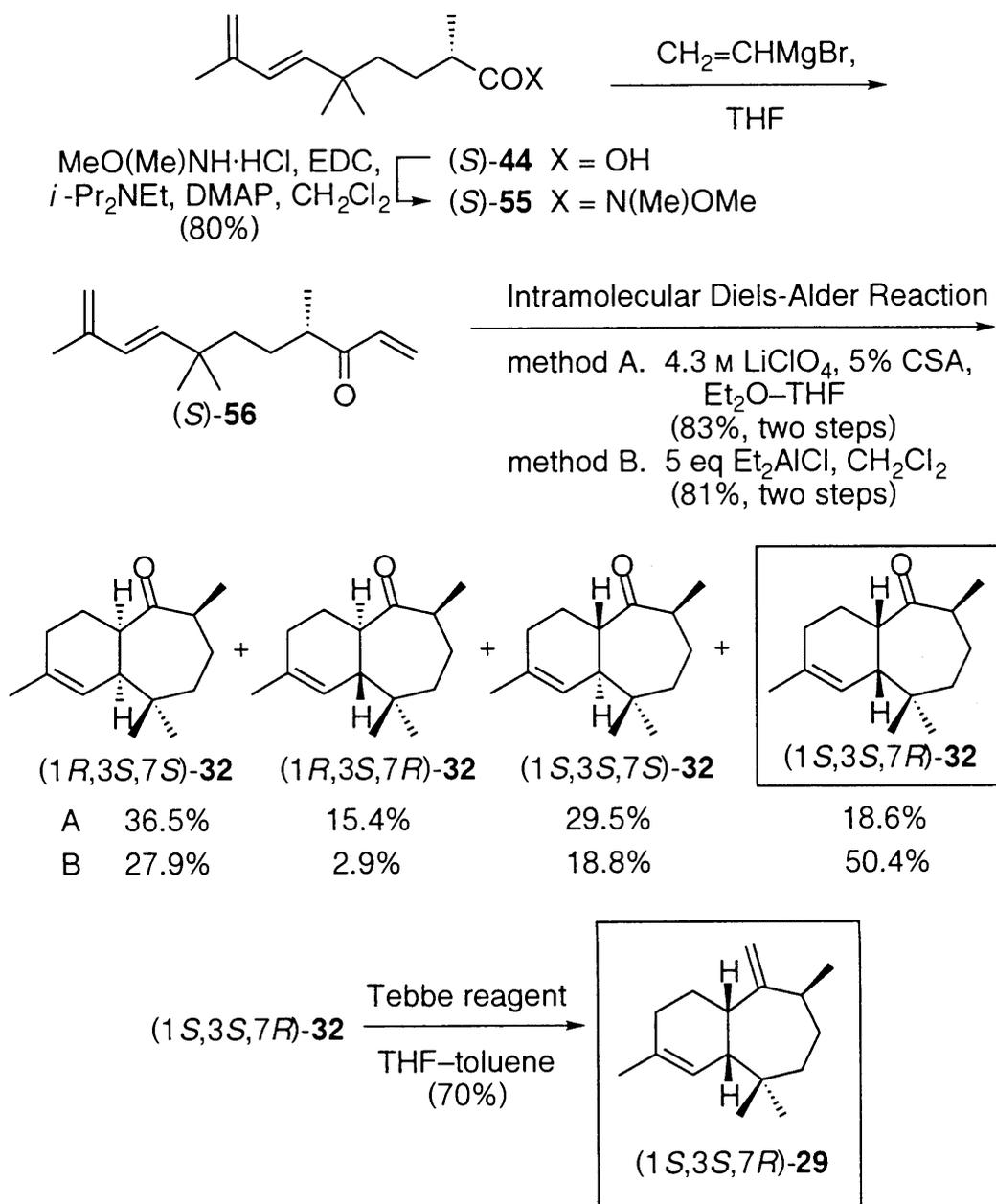


図.32 カルボン酸 (S)-44 から (1*S*,3*S*,7*R*)-29 への合成経路

得られたジアステレオマー混合物は、中圧カラムクロマトグラフィーによりそれぞれの成分へ分離、精製した。なお、各ジアステレオマーの相対立体配置は、ラセミ体合成の報告の中で、差 NOE スペクトルを基に詳細に検討されており<sup>[26]</sup>、ここではその結果に倣って決定した。

合成したケトン (1*S*,3*S*,7*R*)-**32** の CD スペクトルをヘキサン溶液で測定したところ、波長 297 nm で極大となる強い正のコットン効果を示した ( $\Delta\epsilon = +1.55$ )。これは、分取 (2-2 において詳述) によって得られた、天然型ジアステレオマーの前駆体であるケトンの CD スペクトルと同様な結果となった。

このことから、分取したケトンに対して、分子力場計算 (MM3) により求めた最安定配座とオクタント則から予測した絶対立体配置とコットン効果の関係が正しいことが証明された。即ち、分取によって得られたケトンの絶対立体配置は 1*S*,3*S*,7*R* であるということが明かとなった。それと同時に、天然物の絶対立体配置が 1*S*,3*S*,7*R* であるということも明かとなった。

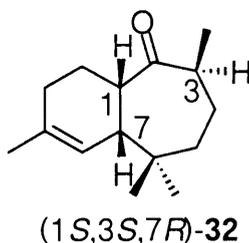
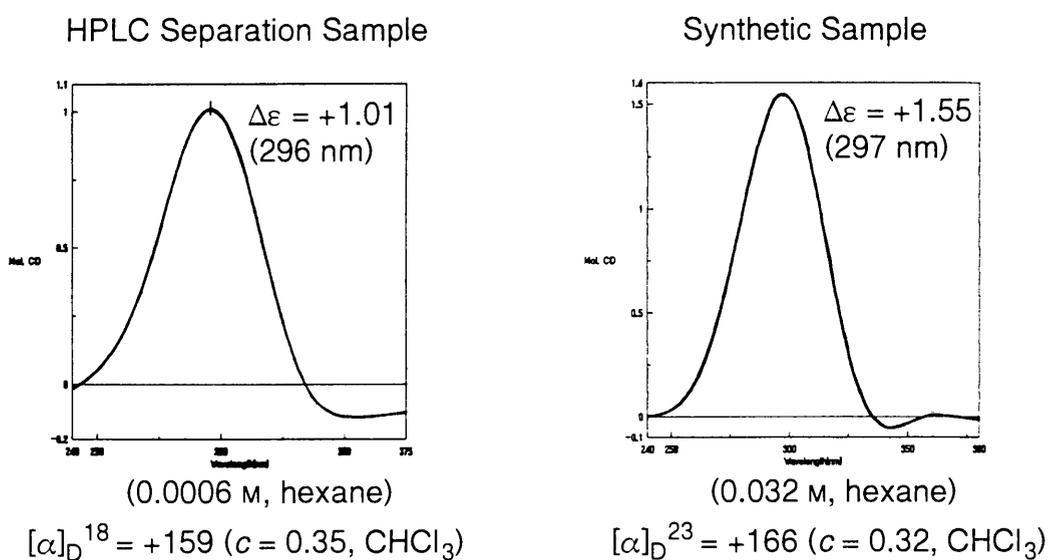


図.33 ケトン 32 の CD スペクトルと絶対立体配置

最後に、ケトン (1*S*,3*S*,7*R*)-32 に対して Tebbe 試薬 { $\mu$ -クロロ- $\mu$ -メチレン[ビス(シクロペンタジエニル)チタニウム]ジメチルアルミニウム} を用いて *exo*-メチレンを導入し、目的物である (1*S*,3*S*,7*R*)-3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (29) を合成することに成功した。<sup>1</sup>H NMR スペクトル、および MS スペクトルは天然物のものと一致した。また、合成品の各種スペクトル [IR, MS, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz), <sup>13</sup>C NMR (126 MHz)] はラセミ体合成における文献値と一致した。質量スペクトル (p 52)、赤外吸収スペクトル (p 53)、<sup>1</sup>H NMR (p 54)、<sup>13</sup>C NMR (p 55) スペクトルを章末に示す。

合成した (1*S*,3*S*,7*R*)-27 の比旋光度は  $[\alpha]_D^{22} = +181$  (CHCl<sub>3</sub>) であったのに対して、天然に存在する植物由来のセスキテルペンである (1*R*,7*R*)- $\alpha$ -ヒマチャレン (31) の比旋光度は  $[\alpha]_D^{22} = -192.3$  (CHCl<sub>3</sub>) である。類似の骨格を有する化合物であるが、昆虫由来の化合物と植物由来の化合物との間で、縮合環の架橋部位の絶対立体配置が反対であることは大変興味深い。

## 2—4：天然物の絶対立体配置と生合成

2-2,2-3 を通じて、リーシュマニア症を引き起こす寄生原生虫 *Leishmania chagasi* を媒介する、ブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ (sandfly) の、雄が放出する性フェロモンである 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (29) の光学活性体を合成し、天然物の絶対立体配置が 1*S*,3*S*,7*R* であることを、合成中間体の誘導体での X 線結晶構造解析を通じて、疑問の余地なく明らかにした。

*L. longipalpis* の雄が生産するホモセスキテルペン性フェロモンのうち、現在までに 3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (29) と、9-メチルゲルマクレン-B (30) が知られているが、余分なメチル基である 29 の C-3 位のメチル基、および 30 の C-9 位のメチル基は、いずれも *S* の絶対立体配置を有して

いる (図.34, p 51)。

これは即ち、いずれの化合物も (2*E*,6*E*,8*S*)-8-メチルフアルネソール (57) より生合成されているのではないかと考えられる。これは単なる仮説であり、正確な生合成経路の解明に関してはいまだ不明であるため、今後の研究の進展を待たなければならないであろう。いずれにせよ、同じ種の昆虫が、性フェロモンという同じ用途のためにもかかわらず、生息している地域により同様の生合成前駆体より、異なった化合物を生合成していることは、生物学的観点から大変興味深い。

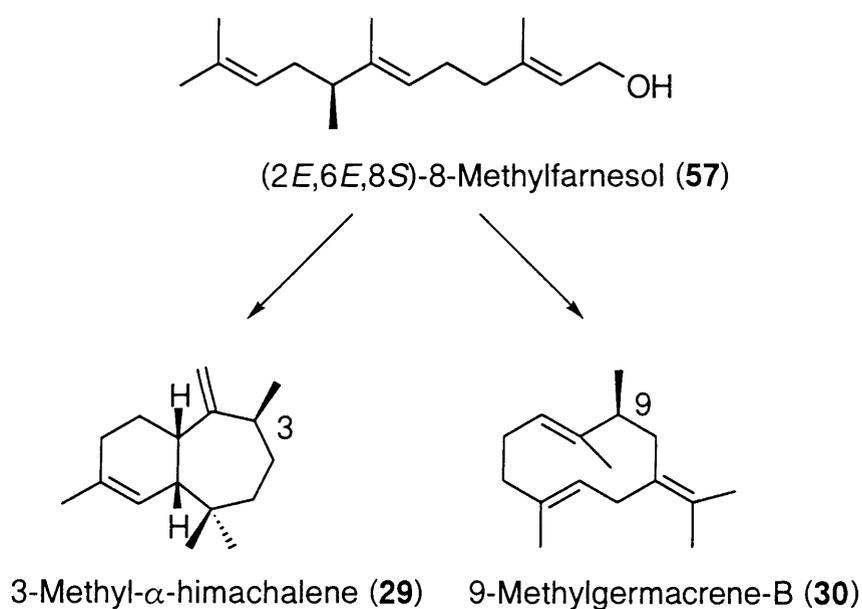
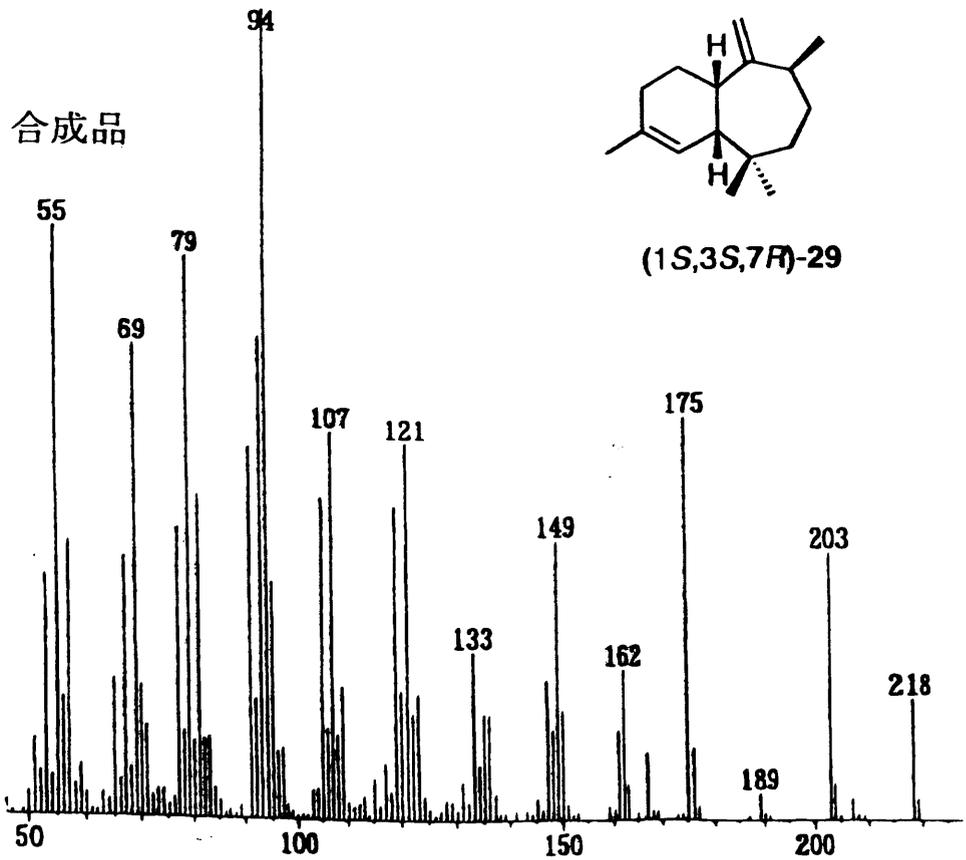
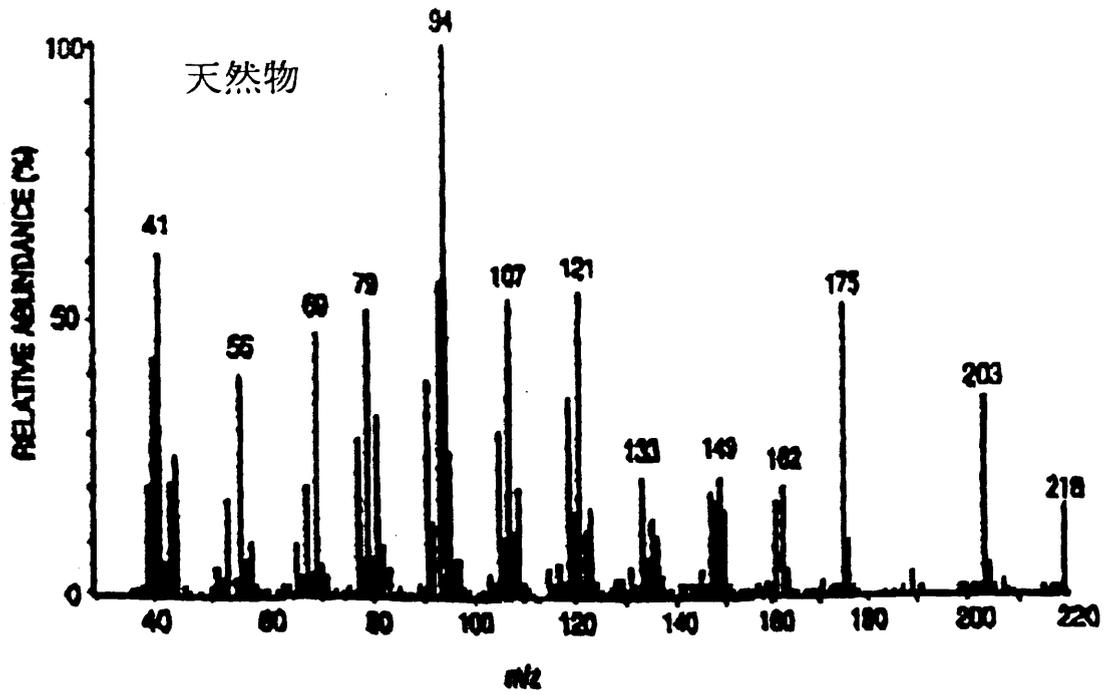
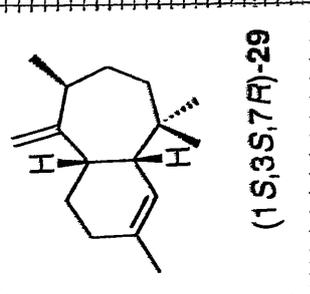
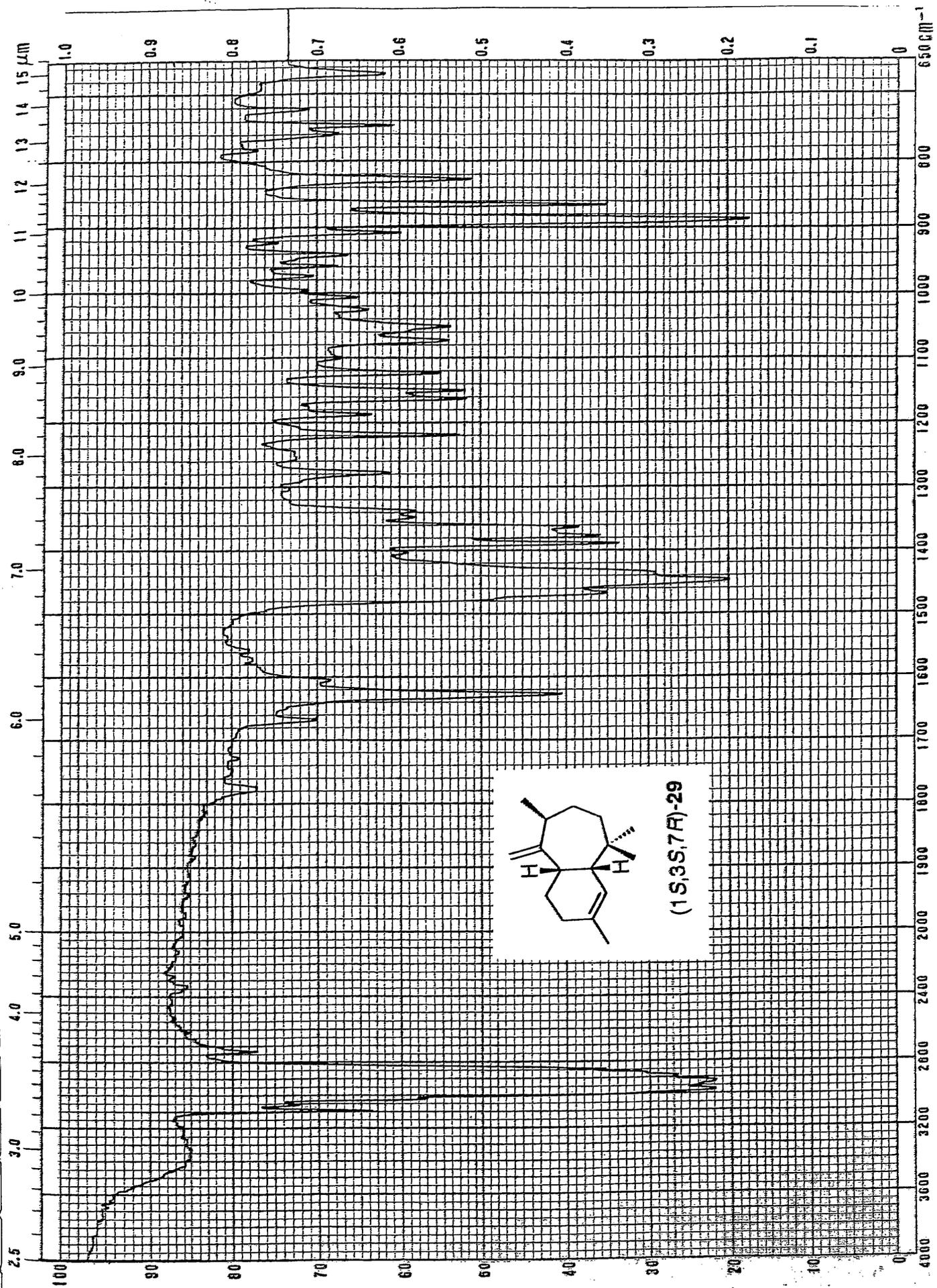


図.34 スナバエの性フェロモンの生合成仮説と相関

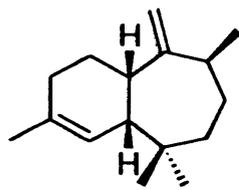
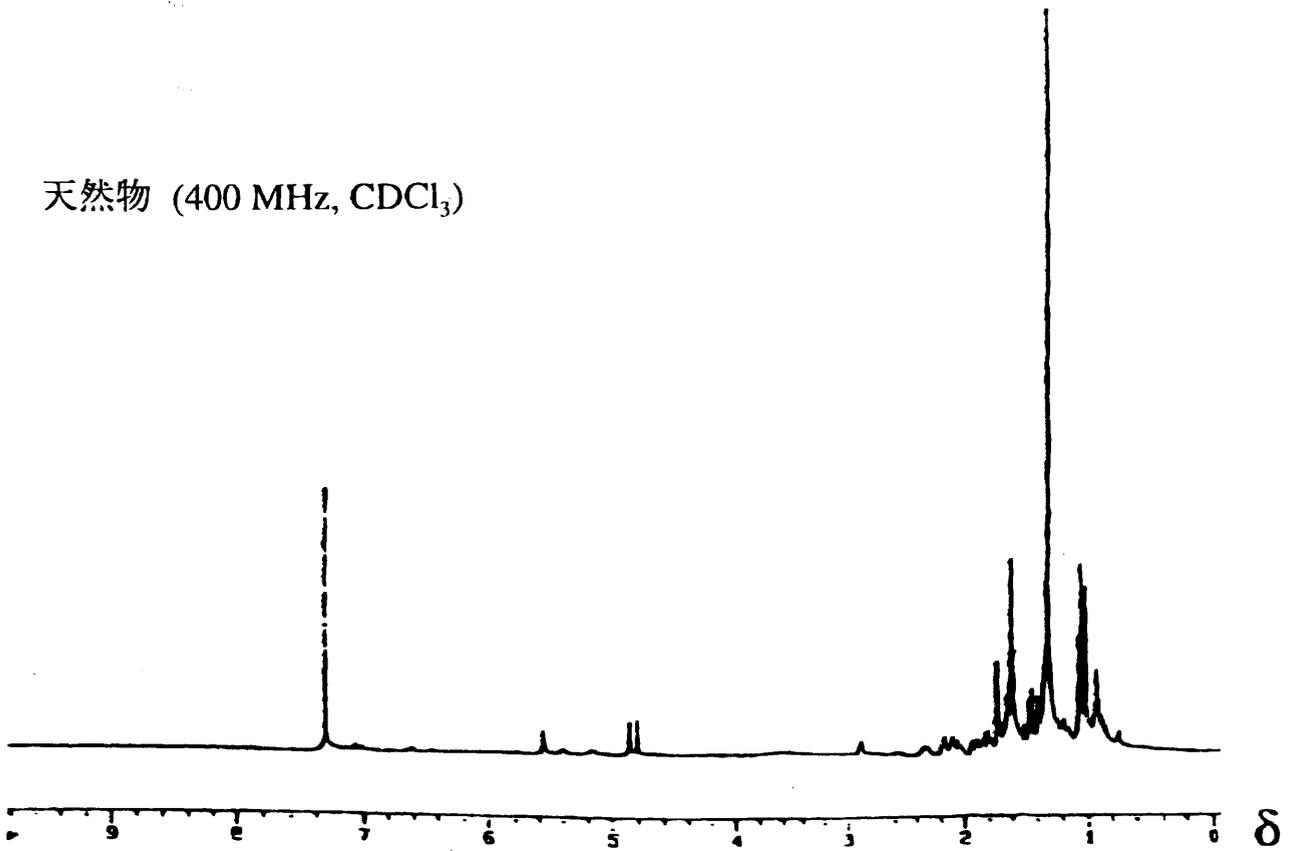


3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (1*S*,3*S*,7*R*)-29 の質量スペクトル



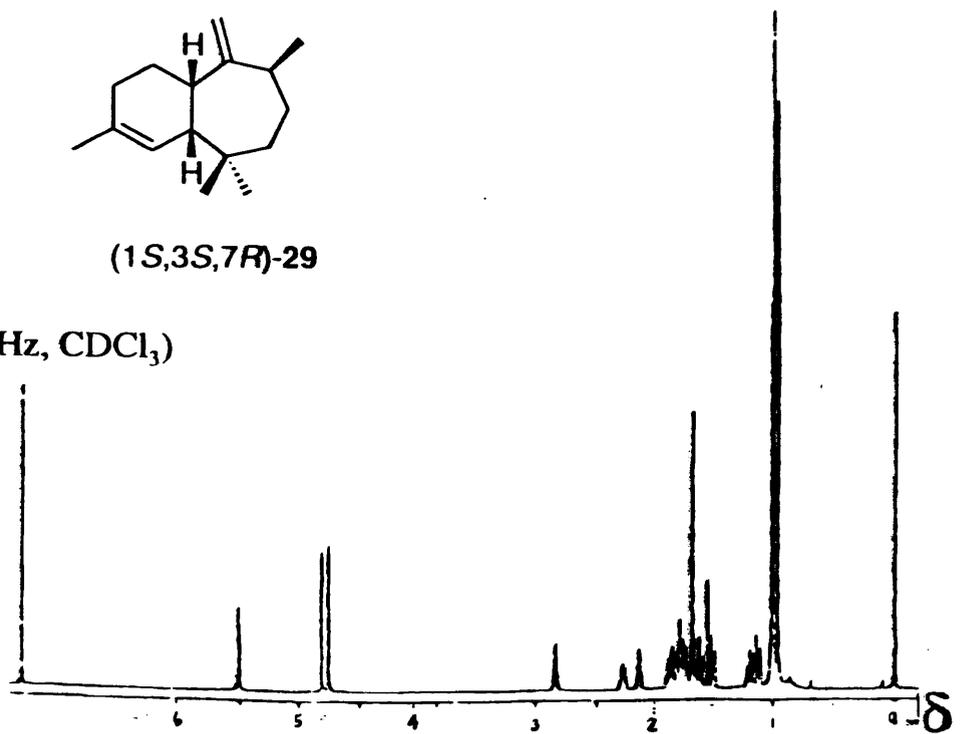
3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (1S,3S,7R)-29 の赤外吸収スペクトル

天然物 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



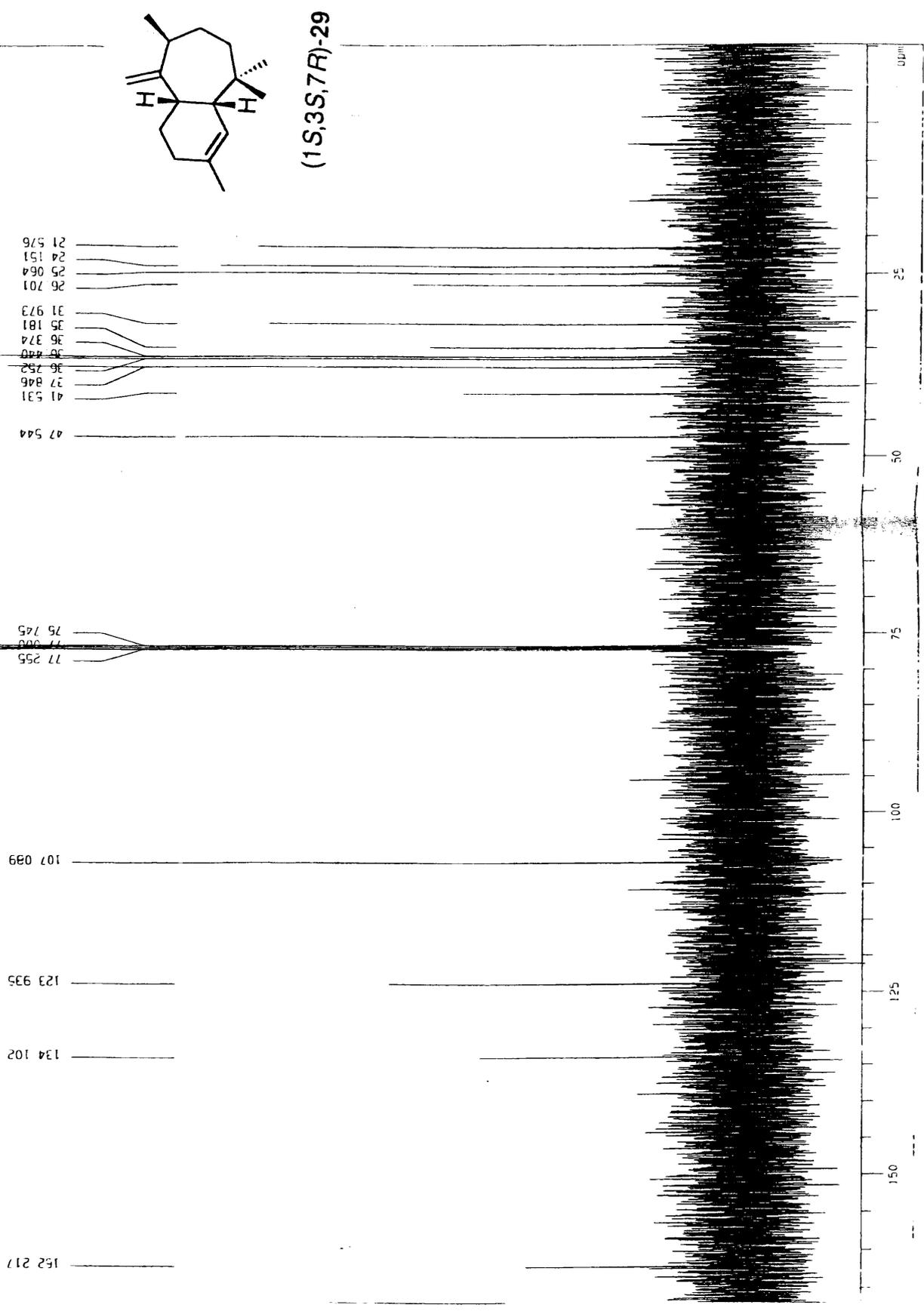
(1S,3S,7R)-29

合成品 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (1S,3S,7R)-29 の <sup>1</sup>H NMR スペクトル

3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン (1*S*,3*S*,7*R*)-29 の  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル



## 第二部: コロンビアに生息するサシチョウバエ (*Lutzomyia lichyi*)

### のフェロモンの推定構造を有する化合物の合成

#### 2—5 : 研究背景と合成

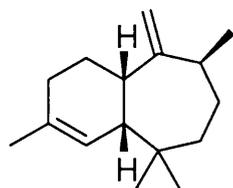
南アメリカ、コロンビアに生息するサシチョウバエ、*Lutzomyia lichyi* もまた、寄生原生虫 *Leishmania* の媒介昆虫であると考えられている。この昆虫もまた、雄が雌を誘引するために性誘引物質 (性フェロモン) を放出することが知られている。クチクラ表面に、たくさんの丘疹のように存在している性フェロモン分泌腺が、体節のうち 4、5、6、7 節に観察されることから、第一部、2-2、2-3 において議論したブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ、*L. longipalpis* と、分類学上非常に近縁な種であることが報告されている<sup>[50]</sup>。

1999 年、イギリスの J. G. C. Hamilton らは、雄のサシチョウバエ *L. lichyi* のヘキサン抽出物を GC-MS により分析し、その中に酸素官能基を含むホモ (メチル) セスキテルペンが二成分含まれていることを報告した。彼らはその MS スペクトルより、これら二成分の構造は一級、および三級アルコールであり、さらにそのいずれもが、化合物 29 の MS スペクトルと類似していると報告している<sup>[50]</sup>。そして、*L. lichyi* は *L. longipalpis* と近縁種であることから、この化合物を性フェロモンとして用いているのではないかとの予測も記載されている。

その報告に基づいて考えると、*L. lichyi* の雄が放出する性フェロモンとして、図.35 に示すような構造が推定される。

類似の生合成経路を経て性フェロモンが合成されていると考えるならば、化合物 29 の生合成が行われた後に、二重結合部が修飾を受けてヒドロキシル基が生ずると考えられる。従ってヒドロキシル基の位置は第一級アルコールであれば 58 のような、第三級アルコールであれば 59 あるいは 60 のような位置にそれぞれヒドロキシル基が形成されると考えられる。

これまで、サシチョウバエ (sandfly) の性フェロモンの構造研究に対する研究を行ってきたことから<sup>[51][52]</sup>、その構造の解明に興味を持ち、本研究に着手した。



(1*S*,3*S*,7*R*)-3-Methyl- $\alpha$ -himachalene (**29**)

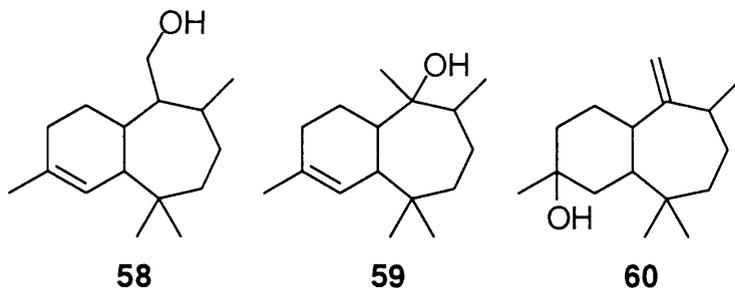


図.35 *L. longipalpis* の性フェロモンの構造 (**29**) と、*L. lichyi* の性フェロモンの推定構造 (**58**, **59**, **60**)

アルコール **58**、**59**、**60** の逆合成解析

これらの化合物は、化合物 **29**、あるいはその前駆体であるケトン **32** より、容易に導くことができると考えられる。

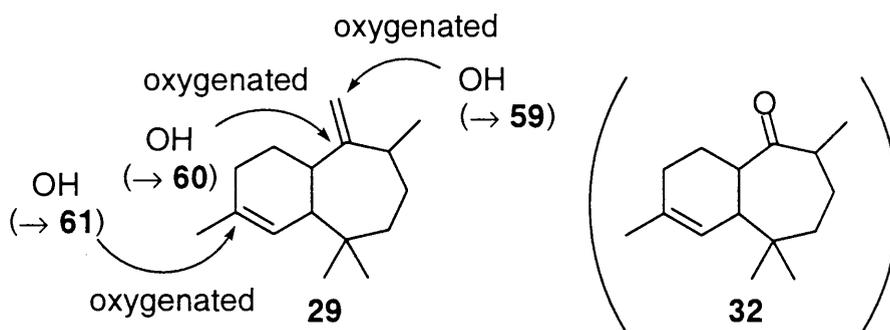


図.26 アルコール **58**、**59**、**60** の逆合成解析

まずは、報告されている平面構造が正しいことを確かめるために、これら三種類のアルコールの、ラセミ体のジアステレオマー混合物を合成して

その MS スペクトルを測定し、報告されている天然物の MS スペクトルと比較することとした。

### 化合物 58、59、60 の合成

合成経路を図.37 に示す。合成は非常に簡単なものであった。

一級アルコール 58 は、3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン 29 (ラセミ体のジアステレオマー混合物。以下、本章では特に断りのない限りは全ての化合物は、ラセミ体のジアステレオマー混合物を用いて合成研究を行っている) の、より立体障害の少ない二置換二重結合部位 (*exo*-メチレン部位) に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (9-BBN) を用いて選択的にヒドロホウ素化-酸化反応を行い、51% の収率で合成した。

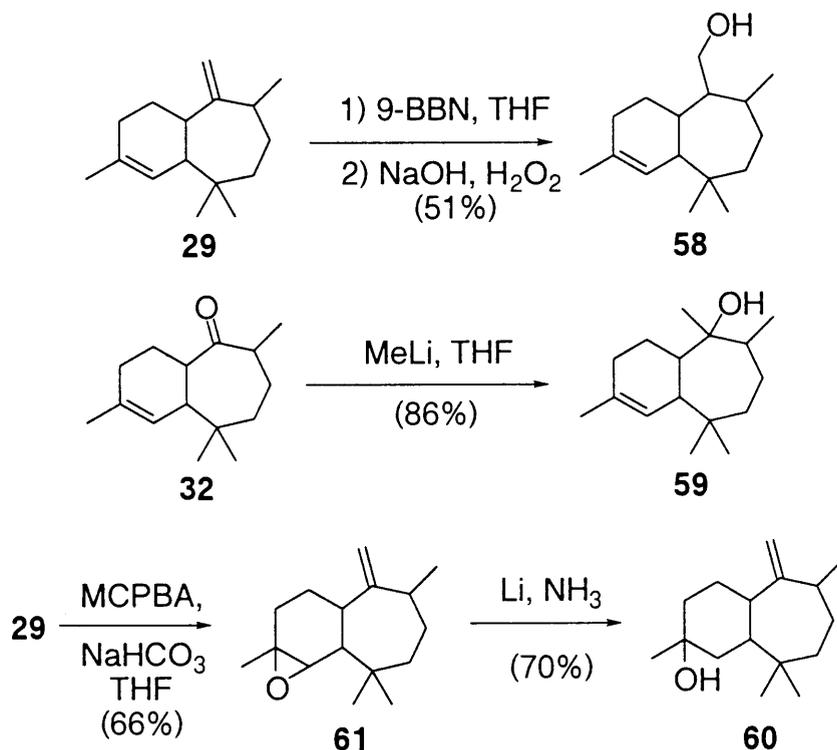


図.37 化合物 58、59、60 の合成

三級アルコール 59 は、ケトン 32 に対して、メチルリチウムを用いて

メチル基を導入することにより、86% の収率で合成した。

もう一種類の三級アルコール 60 は、*m*-クロロ過安息香酸を用いて、より置換基の多い三置換二重結合部を選択的にエポキシドへと酸化して 61 とした後、液体アンモニア中、金属リチウムを用いて還元することにより通算収率 46% (2 段階) で合成した。なお、最後の還元反応では、水素化アルミニウムリチウムや、水素化ジイソブチルアルミニウムなどによる還元では選択性、収率ともに満足のいく結果が得られなかった。

合成したアルコール 58、59、60 は、単離文献 (column: HP-5MS) と同等なカラム (column: DB-5) を用いて、同様な条件下で GC-MS 分析を行い、その MS スペクトルを比較した。以下にそれを示す。

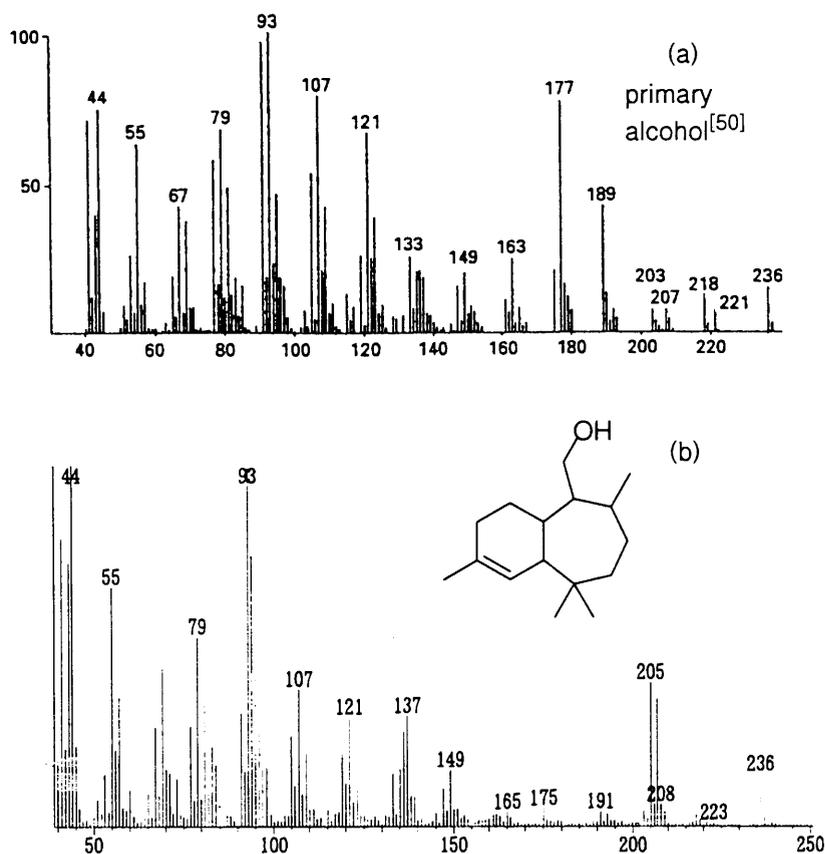


図.38 単離された第一級アルコールの MS スペクトル (a) と、合成した第一級アルコール 58 の MS スペクトル (b)

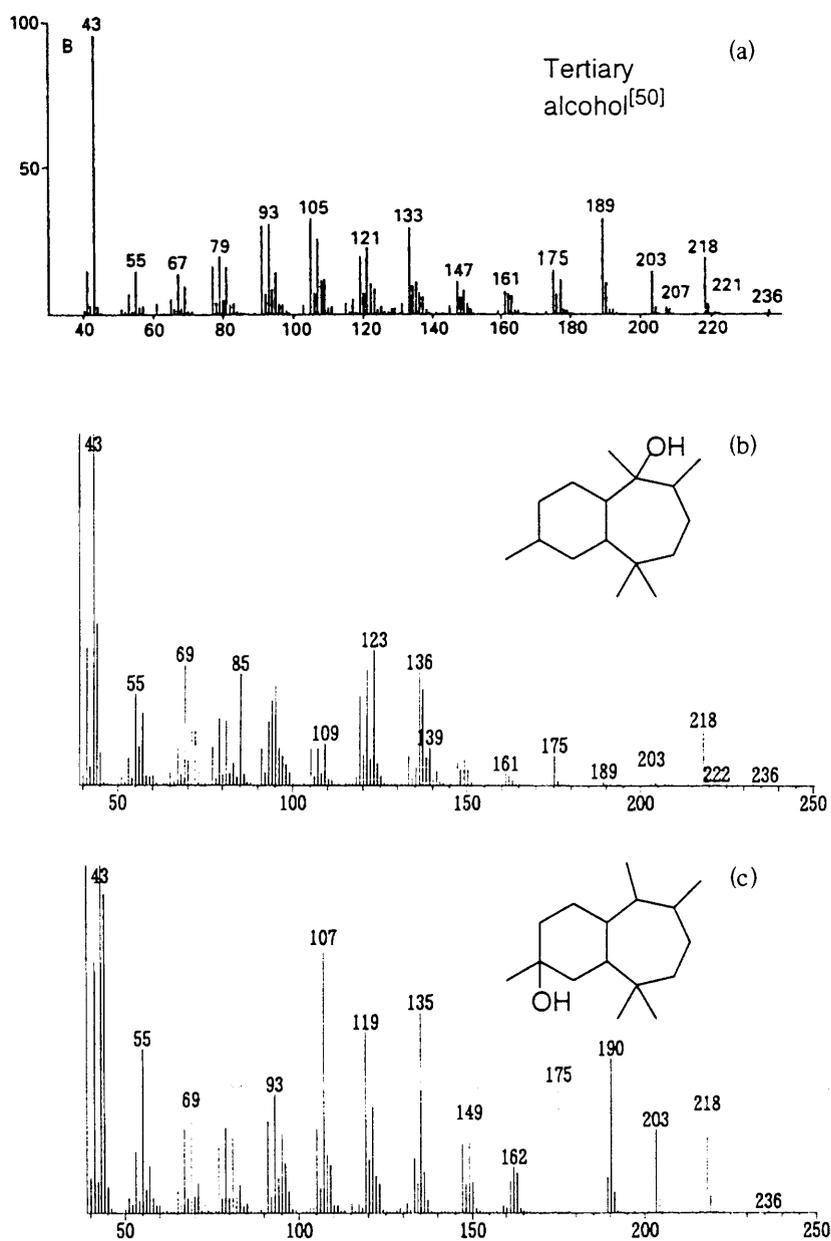


図.39 単離された第三級アルコールの MS スペクトル (a) と、合成した第三級アルコール 59 (b)、および 60 (c) の MS スペクトル

合成したアルコールの GC-MS 分析は、ラセミ体のジアステレオマー混合物として行っているが、各立体異性体はいずれも類似のスペクトルを示したため、各アルコールに対して主成分のアルコールの MS スペクトル

ル一種類を上を示した。これらを単離されたアルコールの MS スペクトルと比較したが、それらは残念ながら一致しなかった。

第一級アルコールのスペクトルにおいては、単離されたアルコールの MS スペクトルに見られる 177、189 の顕著なイオンピークが、合成品 58 のスペクトルでは観測されなかった。また、第三級アルコール 59 においても、189 の顕著なイオンピークが見られず、また、全体を通して分裂パターンが若干異なっている。

第三級アルコール 60 は、その分裂パターンおよびピーク強度が、単離文献のスペクトルと完全に一致しているとは言い難いが、ある程度似ているとは言えるであろう。

しかしながら MS スペクトルは、測定機器や条件の違いによって若干の違いが生じることから、直接の比較を行う前に結論を下すことは出来ない。

## 2—6：まとめと展望

コロンビアに生息するサシチョウバエ (sandfly) *Lutzomyia lichyi* の雄が生産する性フェロモンとして、推定構造が提出された。その第一級、第三級アルコール化合物を合成し、GC-MS スペクトルを測定したが、いずれも天然物のスペクトルとは完全には一致しなかった。現在、合成したアルコール三種 (58、59、60) をイギリス、J. G. C. Hamilton 博士の元へ送付し、MS スペクトルの、天然物と同一条件下での直接的な比較を行っている。これにより、何らかの新たな知見が得られることを期待する。

今後、<sup>1</sup>H NMR が測定できるだけの量の天然物が再単離され、その構造に関して詳細な研究が進展することを期待する。さらには本合成研究が、リーシュマニア症の被害を縮小することのできる研究の一助となれば幸いである。

## 第三章：オオツノコクヌストモドキの集合フェロモンの合成

### 3—1：研究背景

貯蔵穀物害虫とは、その名の通り、貯蔵中の穀物の中に生息する害虫である。日本に生息する貯蔵食品害虫は、コナダ二類を含めて200種に及び、これらには、海外輸入食品とともに侵入してきて定着した種も少なくない。

その被害としては、食害、排出物による品質の劣化、腐敗、異臭などが挙げられる。また、近年では消費者の食品の衛生管理に対する意識も高まり、その要求は厳しさを増してきており、「虫食い」食品の売れ残りによる経済的損害も深刻となっている。しかしながら貯蔵穀物は、数段階の加工を経た後に、すぐに食用とされる状態で保存されているものが殆どであるため、安全面から、殺虫剤の使用量は厳しく制限されており、完全駆除が難しいのが現状である。

貯蔵穀物、飼料製造施設に侵入する昆虫の多くは甲虫と蛾である。貯蔵穀物の駆除法としては現在、以下に示す手法が一般的に用いられている。

物理的手法：

1. 温度、水分、相対湿度を害虫が生育しにくい条件に保つ。

昆虫の繁殖と成長の最適温度域は、25℃から30℃の間であり、低温、低湿度下あるいは最大成長が見られる温度より5℃高い温度において、成長、繁殖、穀物摂取、生存率が低くなる。しかしながら、温度変化に耐性のある害虫への効果は低い。近年、高圧炭酸ガス法などが新たに導入され始めている。

2. 施設の構造、放射熱、衛生状況などの改善。

3. 加熱施設と強化珪藻土 (EDE) の使用。

珪藻土と不活性ダストは昆虫の表皮（クチクラ）を侵食し脱水症状を引き起こす。また、昆虫は最適温度よりも低い温度よりも、高い温度に対す

る耐性が低いことから、これらを組み合わせることにより容易に駆除が可能となる。残留の問題がある。

化学的手法：

#### 1. 殺虫剤の使用。

穀物への直接散布、あるいはサイロや、飼料生産設備内に殺虫剤を用いることもある。穀物に対して殺虫剤に対する保護剤を用いることもある。しかし食物への残留の問題がある。また、昆虫がこの薬剤への耐性を持つこと、貯蔵温度が高い際の薬剤の分解も問題となる。

#### 2. 燻蒸剤の使用。

最も簡便に用いることのできる駆除法。燻蒸剤の残留の問題がある。特に臭化メチルはオゾン層破壊の問題から、先進国においては2001年より休薬期間となっている。代替剤としてリン化水素が使われている。沸点が低く、残留の危険性は低いが、有効期間が短い(3-7 days)。

#### 3. 生物的手法：

生物の無限の繁殖を抑制する環境抵抗、すなわち天敵を利用する方法で、近年では病原微生物を用いた防除が実用化されてきている。害虫密度の低下には有効であるが、完全駆除は難しい。

近年では、年間を通しての高品質食品志向が強まり、品質や安全性が厳しく問われる時代となった。そのため、世界的にも農薬を極力用いない駆除法が求められている。そこで、害虫の発生数調査や安全な駆除法として、昆虫フェロモンを用いたフェロモントラップが、近年盛んに用いられるようになってきている。昆虫のフェロモンは炭化水素系化合物が多く、また揮発性を有する化合物が多いことから毒性、残留性が低い。また、非常に微量で効果を発揮することから、代替農薬として期待されている。

この様な背景の下、貯蔵穀物害虫の一種であるオオツノコクヌストモドキ (broad-horned flour beetle, *Gnathocerus cornutus*) の集合フェロモンの合成研究を行った。



図.40 オオツノコクヌストモドキ (左が雄、右が雌)

オオツノコクヌストモドキは、小麦粉、トウモロコシの害虫として知られ、世界各地に生息する。成虫の体長は 3-5 mm と大変小さく、また繁殖率も高い (寿命: 4-8 ヶ月; 雌の産卵数: 平均 360; 生活環 8-10 週間)。

1998 年、筑波大学の鈴木教授らは、オオツノコクヌストモドキの雄が放出する集合フェロモンを単離し、各種スペクトルを詳細に検討した結果、そのフェロモンが (+)-acoradiene (主成分, **62**) と  $\alpha$ -cedren-14-al (副成分, **63**) より成ることを報告した<sup>[53]</sup>。

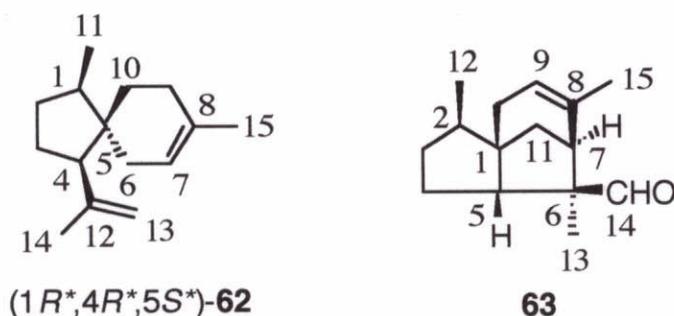


図.41 オオツノコクヌストモドキの集合フェロモンの提唱構造

(+)-acoradiene の相対立体配置は NOESY スペクトルより、1R\*,4R\*,5S\* であると報告されているが、絶対立体配置は不明であった。

同じくゴミムシダマシ科に属する甲虫、コクヌストモドキ (red flour beetle, *Tribolium castaneum*) は、(4*R*,8*R*)-4,8-dimethyldecanal (64) を集合フェロモンとして用いており、いずれもファルネセン (65) からの生合成が提唱されている。

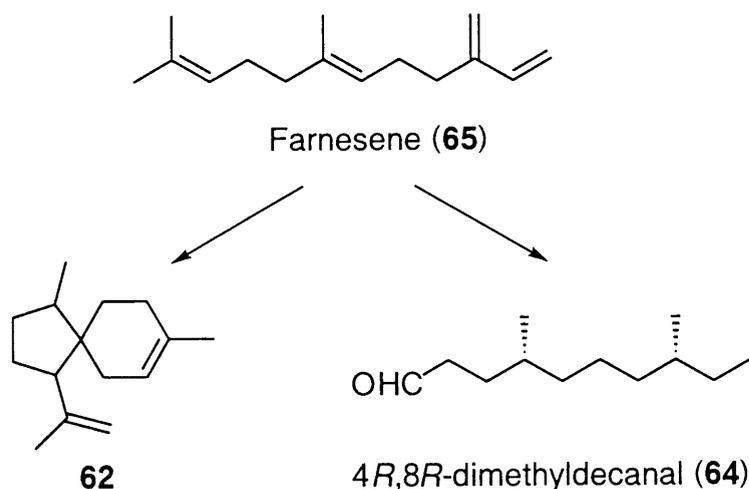


図.42 生合成仮説

(+)-Acoradiene の平面構造の確認と、天然物の絶対立体配置の決定を目的として、2001年に森教授と黒澤により提出された図.41に示すジアステレオマーの光学活性体 (1*R*,4*R*,5*S*)-62の合成が行われた(図.43)<sup>[54]</sup>。合成品の立体構造は合成中間体の坂東による X 線結晶解析で確認されている<sup>[54]</sup>。

合成品の各種 NMR スペクトルは構造を良く支持していたが、しかしながら、1、4、6、10位の、即ち不斉中心付近における化学シフト値が、天然物のスペクトルにおけるものと大きく異なっていた。このことから、天然物の構造決定に何らかの誤りがあったこと、天然物の真の構造は提出された構造のジアステレオマーなのではないかと考えた。2-2において平面構造の確認と、真の相対立体配置の予測を、2-3において光学活性体の合成を詳述する。

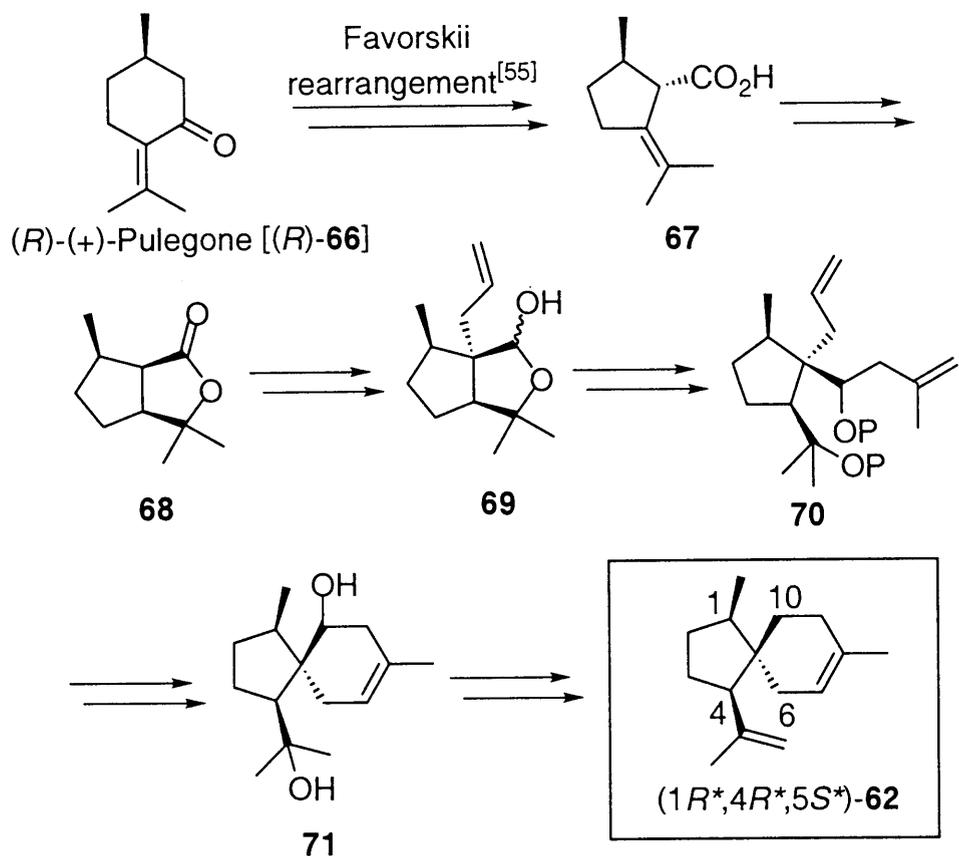


図.43 (1R,4R,5S)-62 の合成<sup>[54]</sup>

3—2 : (+)- $\alpha$ -Acoradiene のジアステレオマー混合物の合成による平面構造の確認と相対立体配置、絶対立体配置の推定

先に述べたように、天然物の各種スペクトルと合成された (1R,4R,5S)-62 のそれらとが一致しなかったことから、構造決定に何らかの誤りがあったことが示唆された。しかしながら、それらのスペクトルは、報告されている天然物のスペクトルと良く似ていた。このことから、報告されている天然物の平面構造は正しく、真の構造はそのジアステレオマーの一種なのではないかと考えた。そこでまず始めに、フェロモンの推定平面構造が正しいことを確かめることを目的として、全ジアステレオマー混合物を合成し、そのスペクトルを天然物のものと比較することとし、黒澤が合成研究を行

った。議論をわかりやすくするため、黒澤の結果をも本論文で述べることにする。

### 全ジアステレオマー混合物の逆合成解析

以下に、目的物 **62** の全ジアステレオマー混合物の逆合成解析を示す。

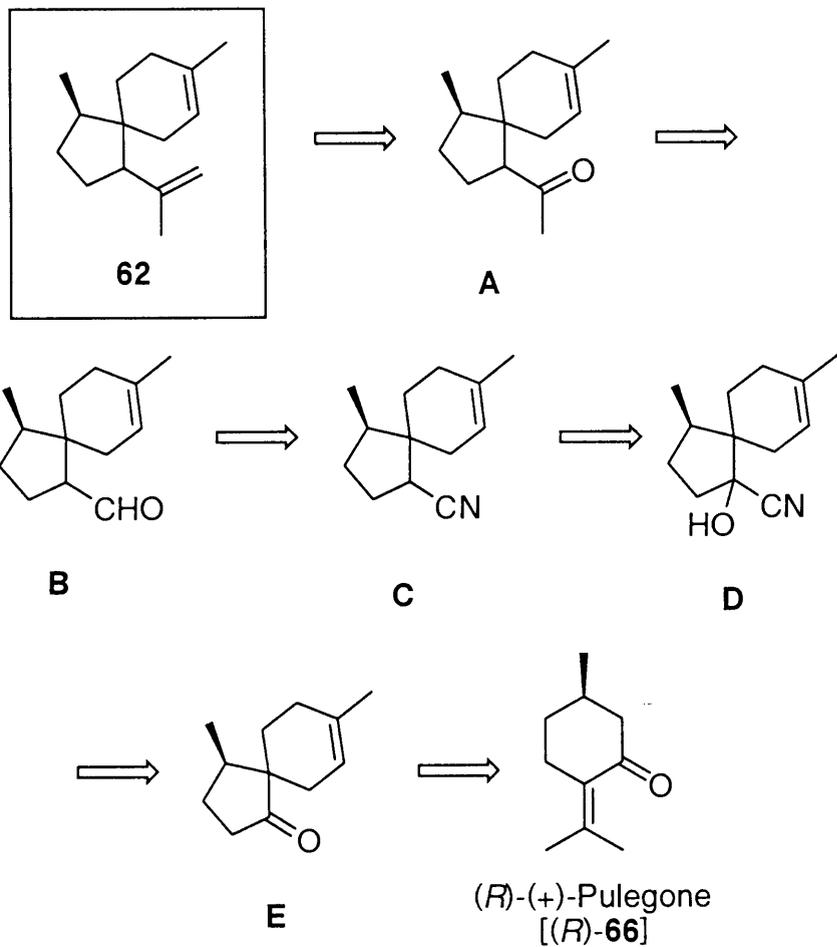


図.44 化合物 **62** の全ジアステレオマー混合物の合成計画

目的物 **62** の全ジアステレオマー混合物は、ケトン **A** に対して Wittig 反応によるメチレン鎖の導入によって導けると考えた。ケトン **A** はニトリル **C** より、アルデヒド **B** を経て導けると考えた。そしてニトリル **B** は、文献既知化合物であり、*(R)*-(+)-pulegone [*(R)*-**66**] より容易に導くことがで

きるケトン **E** より、シアノヒドリン **D** を経て合成することができる  
 と考えた。

全ジアステレオマー混合物の合成

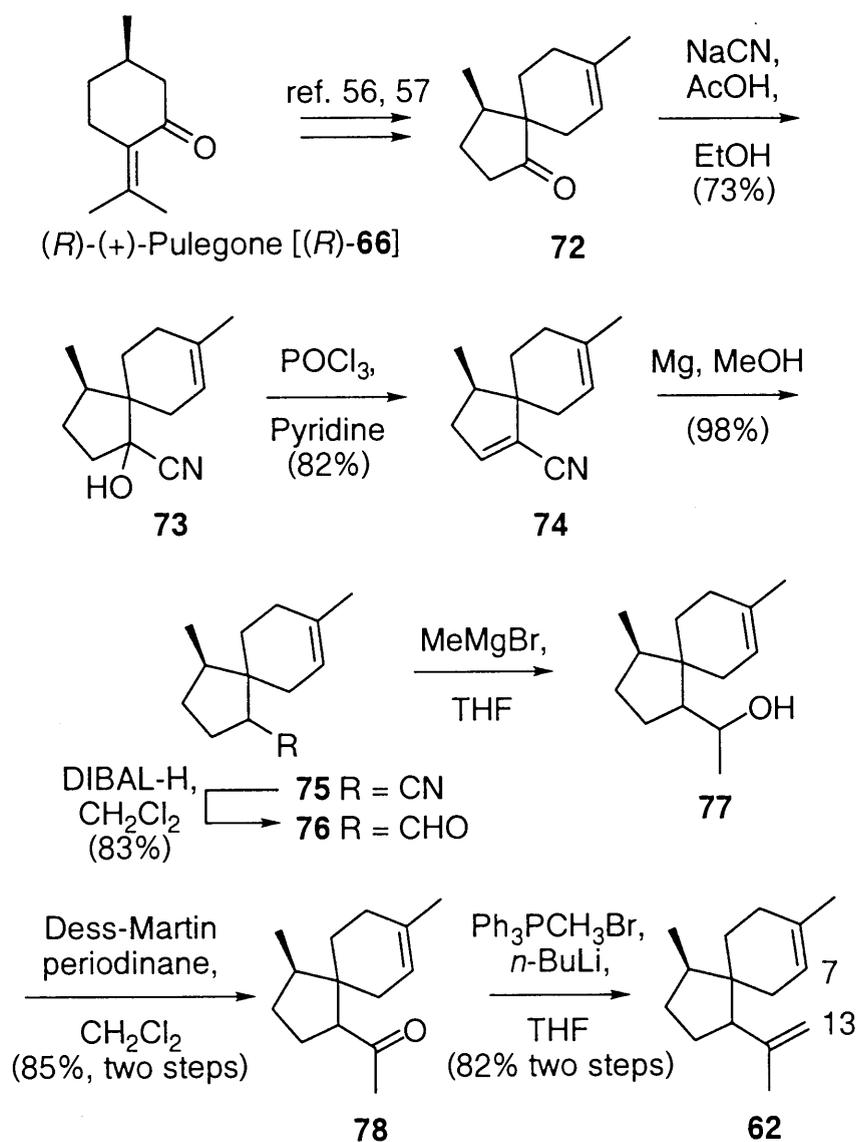


図.45 化合物 **62** の全ジアステレオマー混合物の合成

黒澤による合成経路を図.45 に示す。

**(R)-(+)-Pulegone [(R)-66]** より導かれる文献既知化合物<sup>[56]</sup>であるケトン **72** (= **E**) に対して、酢酸-エタノール溶媒中シアン化ナトリウムを作用さ

せることによりシアノヒドリン **73** (= **D**) へと導いた。ピリジン中、塩化ホスホリルを用いて脱水することにより  $\alpha,\beta$ -不飽和ニトリル **74** へと変換した後、メタノール中、金属マグネシウムを用いて、共役している二重結合を選択的に還元<sup>[39]</sup>し、ニトリル **75** (= **C**) とした。水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) を用いてアルデヒド **76** (= **B**) へと還元した後、Grignard 反応によりメチル基を導入して、アルコール **77** とした。生じたヒドロキシル基を Dess-Martin 酸化<sup>[46]</sup>することでケトン **78** (= **A**) へと変換し、最後に Wittig 反応によりメチレン基を導入して、目的とする **62** の全 4 種類のジアステレオマー混合物を合成した。

#### 天然物の相対立体配置、および絶対立体配置の予測

合成した **62** の全 4 種類のジアステレオマー混合物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを、報告されている天然物のスペクトルと比較したところ、天然物のものと対応する化学シフト位置にピークが見られた。さらに、**64** の全ジアステレオマー混合物の、ガスクロマトグラフィーを用いて 4 種類それぞれの成分への分取を行った [長谷川香料 (株) 田母神氏]。各ジアステレオマーはそれぞれ 53.5、54.3、54.5、および 55.1 min に検出された [Conditions: column, TC-WAX<sup>®</sup>; temp., 70 + 1.5 °C/min to 230 °C; carrier gas, N<sub>2</sub> (130 kPa)]。

このうち、54.3 min に検出されたジアステレオマーの <sup>1</sup>H NMR スペクトルが天然物のものと一致したことから、**65** の報告されている平面構造は正しいということが明かとなった。

つぎに、天然物はいずれの相対立体配置を有しているかに関して検討を行った。

Acoradiene に関しては、これまでに 3 種類のジアステレオマーに関して合成が行われている。それらのスペクトルデータのうち、特徴的である二重結合のプロトン (C-7 位、および C-13 位) の化学シフト値を抜粋したものを表.3 に示す。

表.3 各ジアステレオマーの二重結合上のプロトンの化学シフト値 ( $\delta$ /ppm)

Proton	Natural <sup>53,a</sup>	1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> <sup>58,59,b</sup>	1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> <sup>54,c</sup>	1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> <sup>60,d</sup>	1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>
13-H <sub>a</sub>	4.61 (d)	4.62 (s)	4.72 (s)	4.60 (br.s)	no
13-H <sub>b</sub>	4.82 (br.s)	4.83 (s)	4.83 (t)	4.75 (br.s)	data
7-H	5.31 (m)	5.32 (m)	5.33 (br.t)	5.25 (m)	available

<sup>a</sup> Chemical shift in CDCl<sub>3</sub> (500 MHz).    <sup>b</sup>  $\alpha$ -acoradiene; chemical shift in CDCl<sub>3</sub> (360 MHz).  
<sup>c</sup> Chemical shift in CDCl<sub>3</sub> (400 MHz).    <sup>d</sup>  $\beta$ -acoradiene; chemical shift in CDCl<sub>3</sub> (100 MHz).

表より、天然物と 1*R*,4*S*,5*S*-体の化学シフト値が一致していることから、天然物の相対立体配置は  $\alpha$ -acoradiene: 1*R*\*,4*S*\*,5*S*\* であると決定した。また 1*R*,4*S*,5*S*-62 の光学活性体合成が既に行われており、その比旋光度は  $[\alpha]_D^{25} = -39.6$  ( $c = 0.3$ , hexane) であった<sup>[59]</sup>。なお、この 1*R*,4*S*,5*S*-62 は植物 *Juniperus* spp. より単離されたセスキテルペンである<sup>[61]</sup>。

オオツノコクヌストモドキの性フェロモンの比旋光度は  $[\alpha]_D = +37.1$  ( $c = 12$ , hexane)<sup>[53]</sup> であったことから、天然物の絶対立体配置は、鏡像体である 1*S*,4*R*,5*R* であると推定した。

その頃、フランス D. Joulain 教授より森教授に宛てて、天然物は 2001 年に森らが合成した (1*R*,4*R*,5*S*)-体 ( $\alpha$ -neocallitropsene) ではなく、(1*S*,4*R*,5*R*)-体なのではないかという私信をいただいた。

著者は、この推定を裏付けることを目的として光学活性体、1*S*,4*R*,5*R*-62 の合成を行った。2-3 において詳述する。

### 3—3 : (+)- $\alpha$ -Acoradiene の光学活性体の合成と絶対立体配置の決定

2-2 で議論したように、天然物の絶対立体配置は 1*S*,4*R*,5*R* であると推測された。そこで次に、実際に 1*S*,4*R*,5*R*-体を合成し、天然物と各種スペ

クトルを比較することにより絶対立体配置まで含めた構造決定を行うこととした。

合成は、1983年に Wolinsky らにより報告されている 1*R*,4*S*,5*S* 体の合成<sup>[59]</sup>を参考にし、より効率の良い経路を立案した。逆合成解析を以下に示す。

#### (1*S*,4*R*,5*R*)-1 の逆合成解析

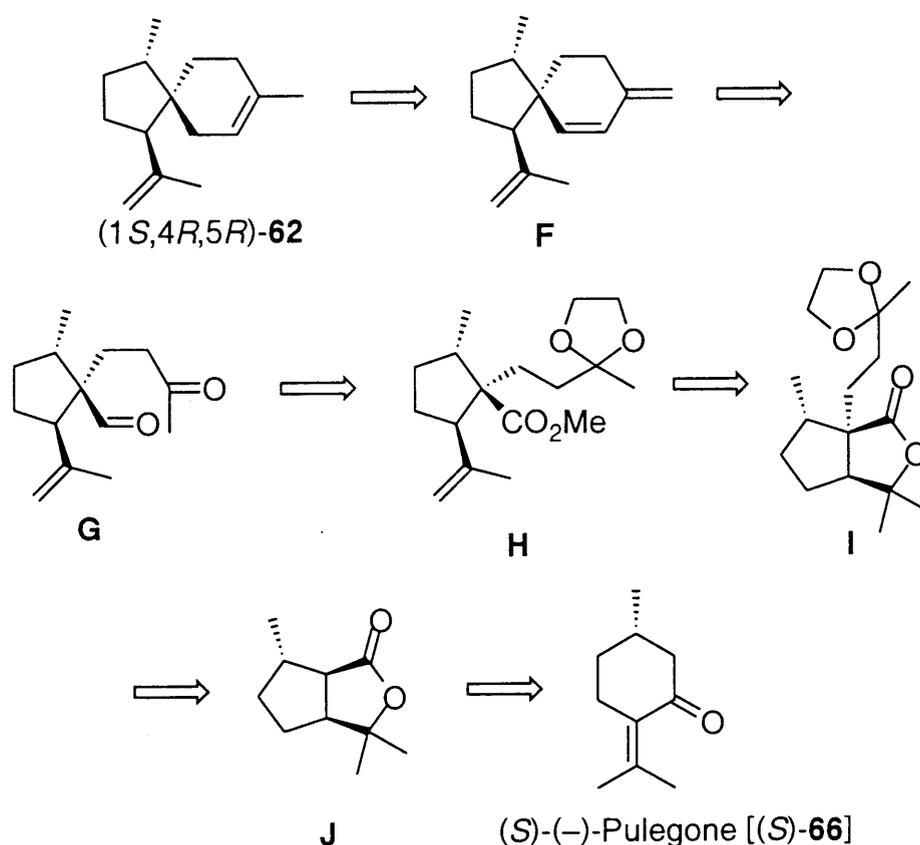


図.46 (1*S*,4*R*,5*R*)-65 の逆合成解析

(1*S*,4*R*,5*R*)-62 は、化合物 F の 1,4-還元により得られると考えた。化合物 F は、化合物 G の分子内アルドール縮合により得られると考えた。化合物 G は化合物 H より、化合物 H は、化合物 I を塩基で処理する脱離反応により合成できることが報告されている。化合物 I の 3 つの連続した不斉点は、(S)-(-)-Pulegone [(S)-66] の一つの不斉点を足掛かりとして、ラクトン J を経て構築することができると考えた。

## (1S,4R,5R)-1 の合成

図.47 に、(1S,4R,5R)-62 の合成経路を示す。

(S)-(-)-Pulegone [(S)-66] より導かれる文献既知化合物であるカルボン酸 79<sup>[62]</sup> を、2.4 N 塩酸とともに加熱還流することによりラクトン 80 (= J) へと導いた<sup>[63]</sup>。Wolinsky らにより報告されている手法<sup>[59]</sup>に従い、文献既知化合物であるヨウ化物 12<sup>[64]</sup> とをカップリングし、82 (= I) とした。

82 を、DMF 溶媒中カリウム *t*-ブトキシドを用いて脱離させ、二重結合を導入すると同時にカルボキシル基を生じさせることによりカルボン酸へと導いた。カルボキシル基をジアゾメタンを用いてエステル基へと変換し、メチルエステル 83 (= H) へと変換した後、水素化アルミニウムリチウムにより還元することによりアルコール 84 へと変換した。ヒドロキシル基をピリジニウムクロクロメート (PCC) を用いてアルデヒド基へと酸化した後、酸性条件下 1,3-ジオキサランの脱保護を行い、ケトアルデヒド 86 (= G) へと導いた。これを塩基で処理することにより分子内アルドール縮合反応<sup>[65]</sup>を施し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 87 へと導いた。

得られた  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 87 を Wittig 反応によりジエン 88 (= F) へと変換した後、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いて 1,4-還元<sup>[66]</sup>を行い、目的物である (1S,4R,5R)-62 を合成した。

得られた (1S,4R,5R)-62 には、構造不明な不純物が 19% 含まれていたが、幸いなことに硝酸銀シリカゲルカラムクロマトグラフィー<sup>[67]</sup>により容易に精製することができた。不純物はカラム中に吸着されたのか、溶出してこなかった。

精製した (1S,4R,5R)-62 の各種スペクトルは天然物のものと一致した。また、比旋光度の値も、天然物の  $[\alpha]_D = +37.1$  (hexane)<sup>[53]</sup> に対して、合成品は  $[\alpha]_D^{24} = +38.2$  (hexane) であり一致したことから、天然物の絶対立体配置は 1S,4R,5R であることが明かとなった。

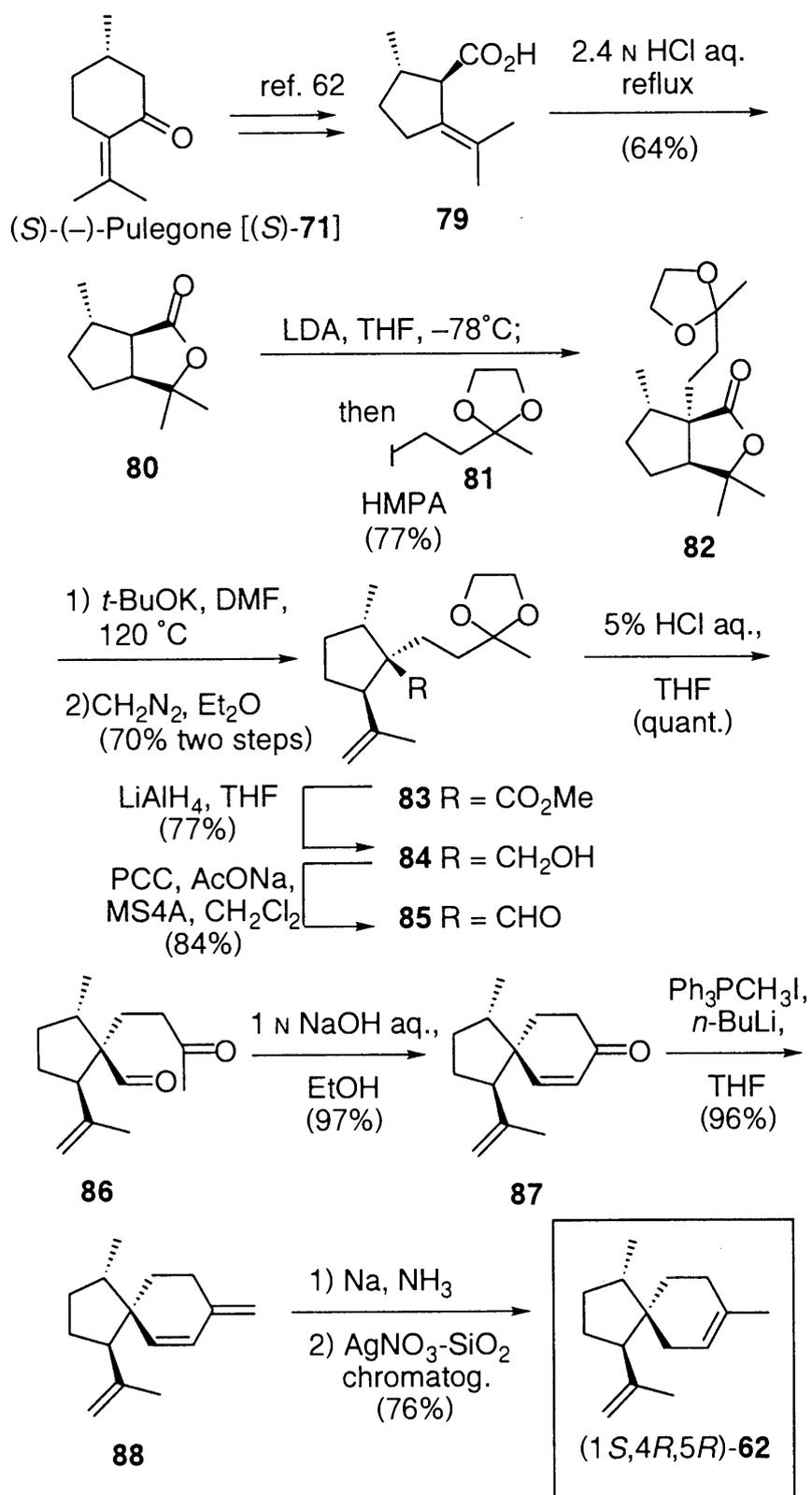
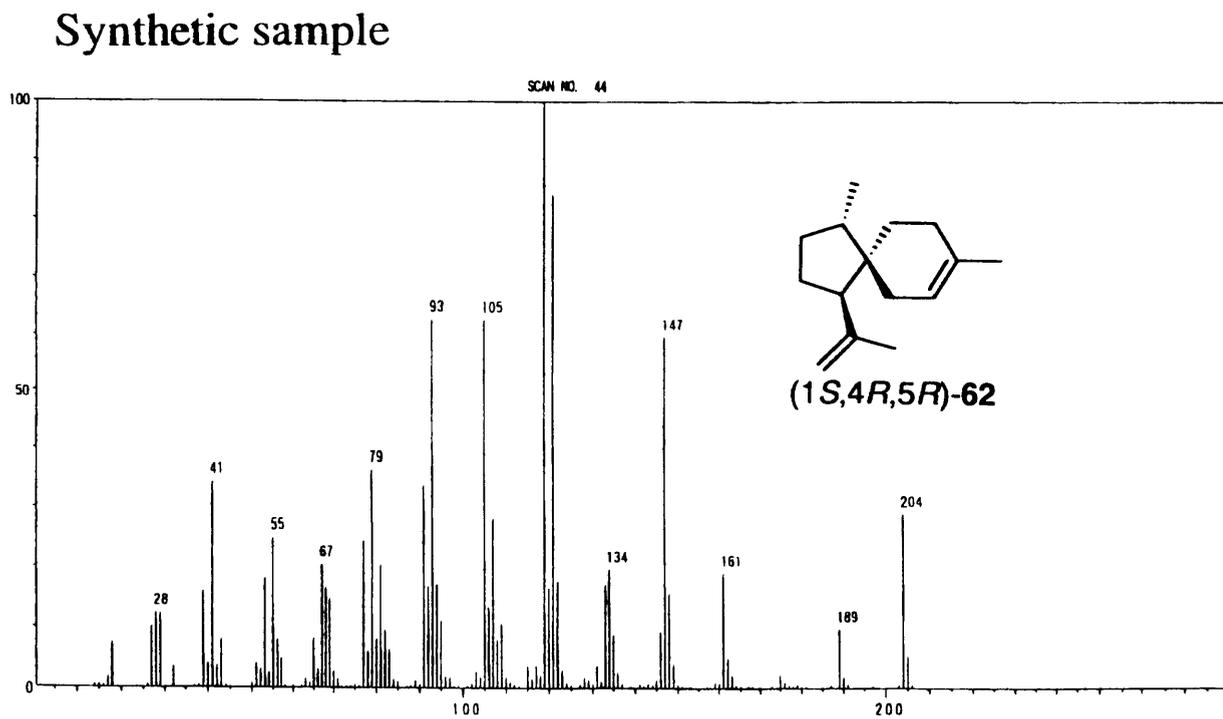
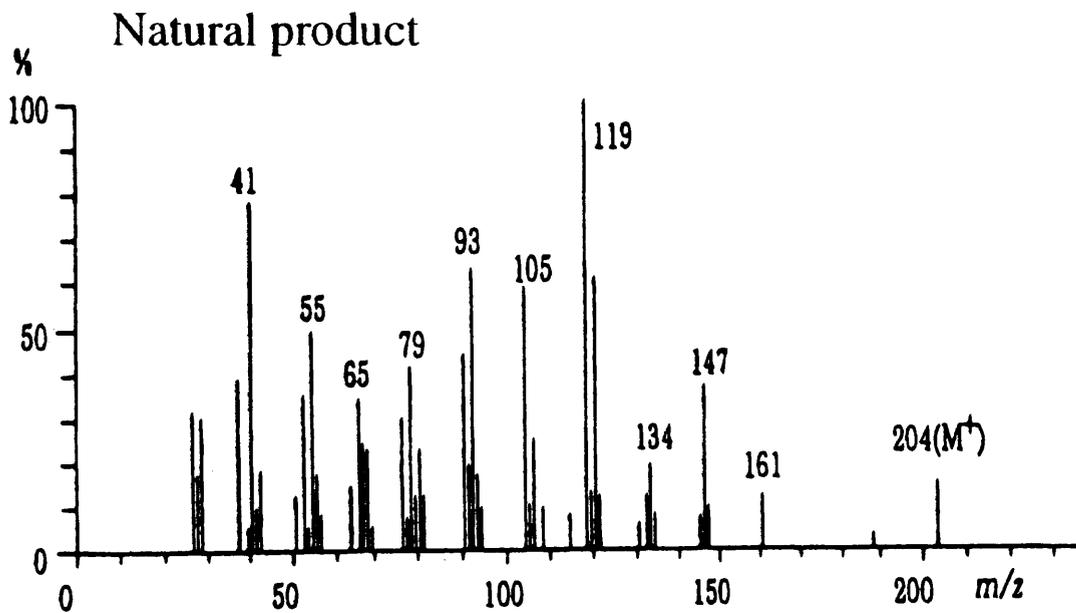


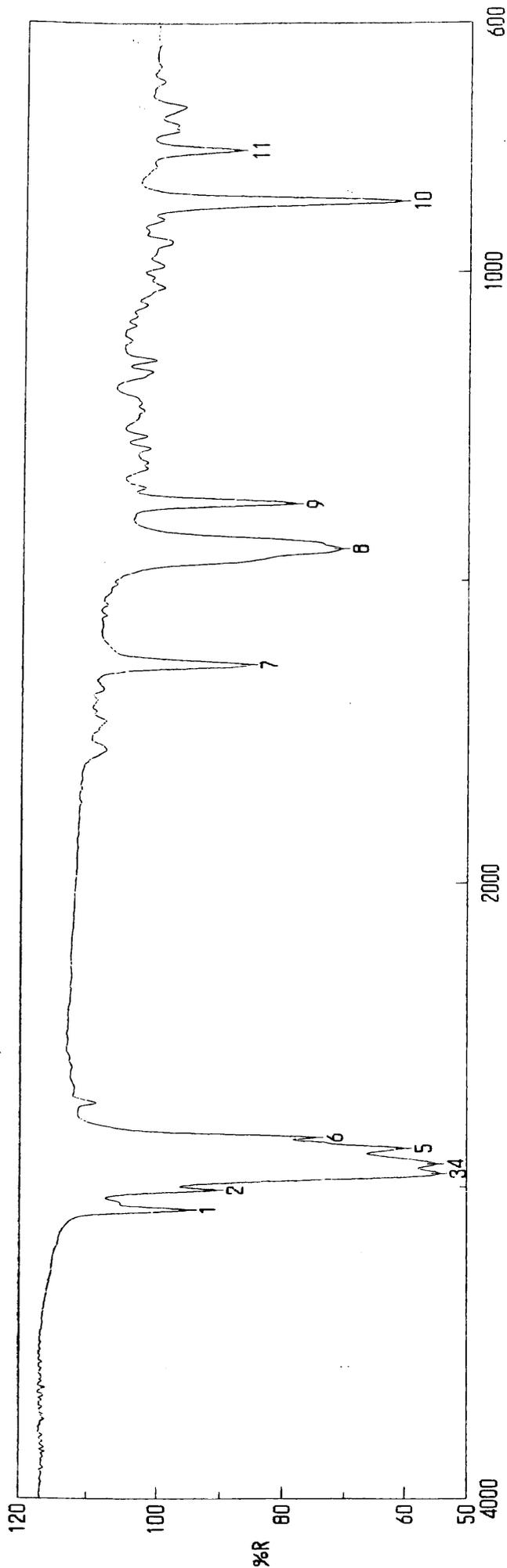
図.47 (1S,4R,5R)-62 の合成

総収率は、カルボン酸 **79** より 10 段階で 16%、ラクトン **80** より 9 段階で 25% であった。Wolinsky らにより報告されている鏡像体 1*R*,4*S*,5*S*-**62** の合成における総収率は、ラクトン **80** より 8 段階で 8.0% であったことから、大幅な向上が見られたものと考えられる。また Wolinsky らは、混入している何らかの不純物をガスクロマトグラフィーにより分離を行っているが、本合成研究により、より容易に分離を行うことができ、また大量調製も可能な精製法を見出すことができた。

天然物の構造決定において、どのような経緯で相対立体配置の決定を誤ったのかについては謎であるが、真の相対立体配置の決定、あるいは炭化水素化合物のように絶対立体配置を分析によって決定しにくい場合は、有機合成による構造決定が最も有効な手段であることが、本研究を通して言うことができる。



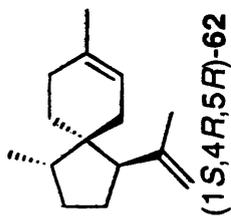
(1S,4R,5R)- $\alpha$ -アコラジエン (29) の質量スペクトル



76

積算回数  
アイリシグ  
ゼロイン  
測定日時  
測定者  
ファイル名  
サンプル名  
コメント

16 ON  
1 02/06/03 13:33  
オペレータ  
Memory#1  
試料名  
コメント



分解  
アボダイゼーション  
スキャンスピード  
更新日時

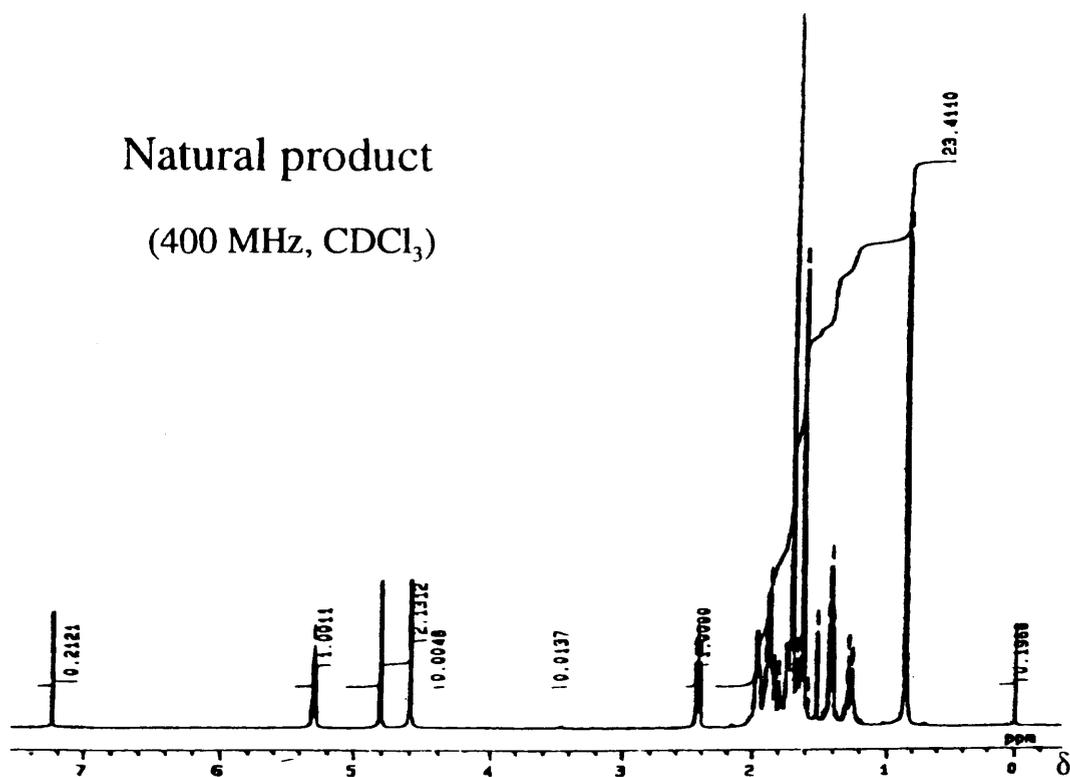
4 cm-1  
Cosine  
2 mm/sec  
02/06/03 13:35

No.	cm-1	%R	No.	cm-1	%R	No.	cm-1	%R
1	3074.94	94.971	2	3010.34	90.5873	3	2955.38	54.4599
6	2838.7	74.5119	7	1639.2	85.0425	8	1448.28	70.2899
11	805.135	86.5039				9	1375	77.7527
						4	2924.52	54.9421
						5	2873.42	60.0897
						10	887.095	60.7377

(1S,4R,5R)- $\alpha$ -アコラジエン (29) の赤外吸収スペクトル

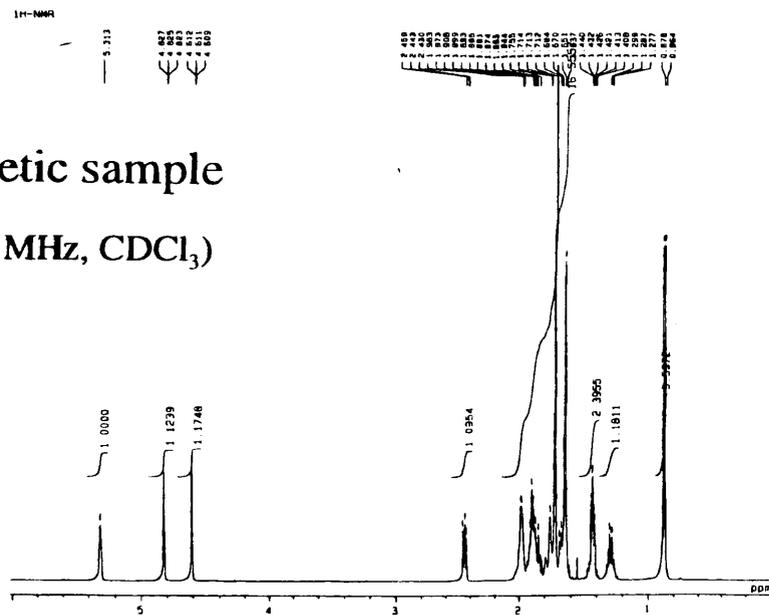
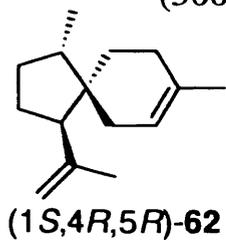
Natural product

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



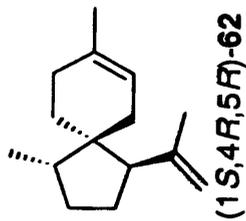
Synthetic sample

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



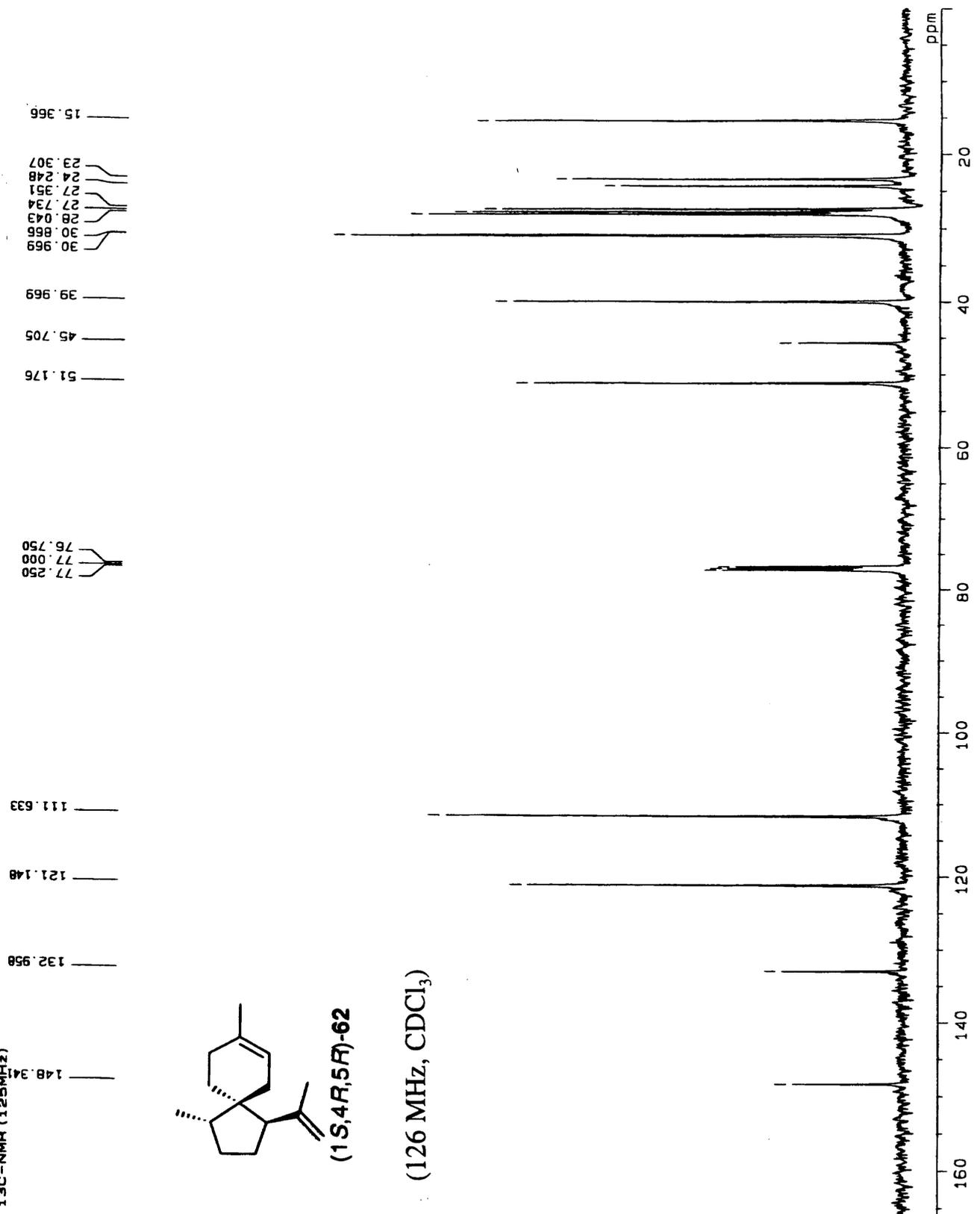
(1S,4R,5R)- $\alpha$ -アコラジエン (29) の <sup>1</sup>H NMR スペクトル

(1*S*,4*R*,5*R*)- $\alpha$ -アコラジエン (29) の  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル



(126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz)



## 第四章：プラコサイド A の合成による絶対立体配置の決定

### 4-1：研究背景

生物は、細菌、ウイルスなどの外敵による侵入を絶えず受け続けている。しかしながら、そのような環境下で重篤な疾病にかかることが殆ど無いのは「自己」「非自己」を認識し、外敵である病原体を発見し、破壊するシステムが備わっているからである。このシステムが「免疫」である。哺乳類は無脊椎生物から脊椎生物に至るまで幅広い生物が有している「自然免疫 [食細胞 (好中球、マクロファージ)]」と、脊椎生物だけが持つ「獲得免疫 [抗体、リンパ球 (T 細胞、B 細胞)]」の、二つの異なる系統の免疫システムを持つ。

しかしながら、免疫の働きが生物にとって悪影響をあたえる場合もある。自らの組織を攻撃する自己免疫病や、免疫応答が過敏となるアレルギーなどが知られている。また近年、医学の発展に伴い移植手術が医療現場で行われているが、これによる免疫応答、いわゆる拒否反応なども免疫 (T 細胞) による「非自己」を認識した結果おこる現象である。

従って医療現場では、薬物投与により免疫の働きを抑える、あるいは場合によっては増強するといったことが盛んに行われるようになってきているが、投与により免疫のバランスが崩れることによる副作用の問題があり、天然物、あるいは合成物の活性試験により最適化合物を探索する研究が、近年も活発に行われている。

そのような背景の中、1997 年に強い免疫抑制活性を有する (しかし細胞毒性を示さない)、特異な構造の化合物が単離された (図.48)。

プラコサイド A (**89**) は、バハマ諸島東部のサンサルバドル島沿岸に生息する海綿の一種 *Plakortis simplex* より 1997 年、イタリアの E. Fattorusso 教授らにより単離、構造決定された化合物である<sup>[68]</sup>。なおその際、セラミド部分の構造のみが若干異なる化合物であるプラコサイド B (**90**) も同時に単離された。

そして 2000 年には、カリブ海に生息する別な海綿の一種である *Ectyoplasia ferox* から、プラコサイド C (**91**) および D (**92**) が単離された (図.50)<sup>[69]</sup>。

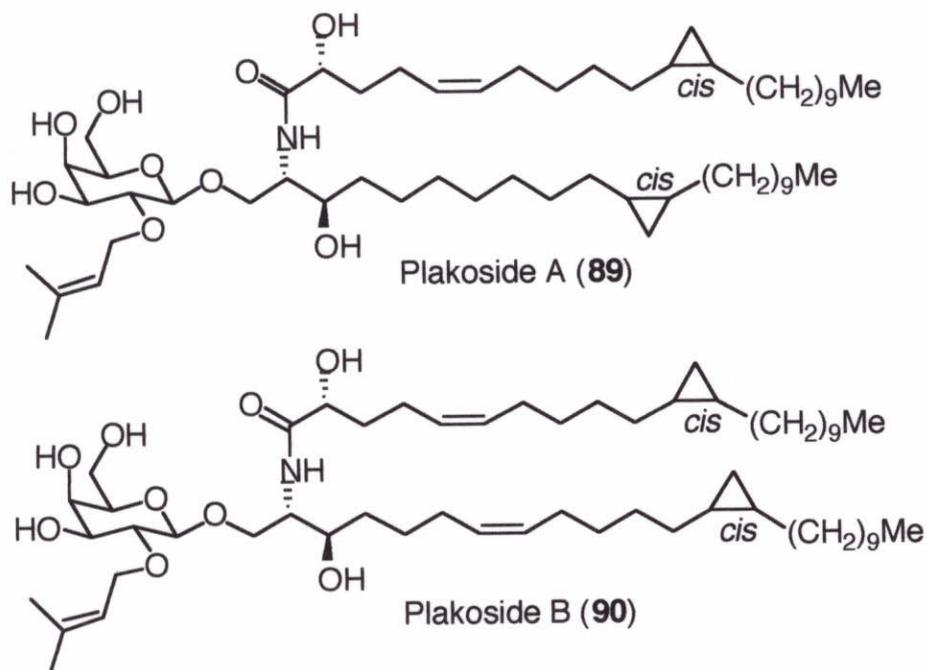
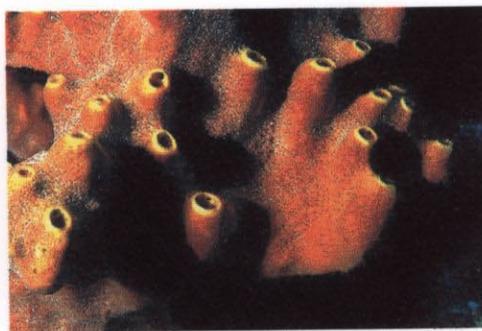


図.48 プラコサイド A および B

いずれもカリブ海に生息しているものの、全く別種のスフィンゴ糖脂質が単離されたことは大変興味深い。



*Plakortis simplex*



*Ectyoplasia ferox*

図.49 サンサルバドル島沿岸に生息する海綿

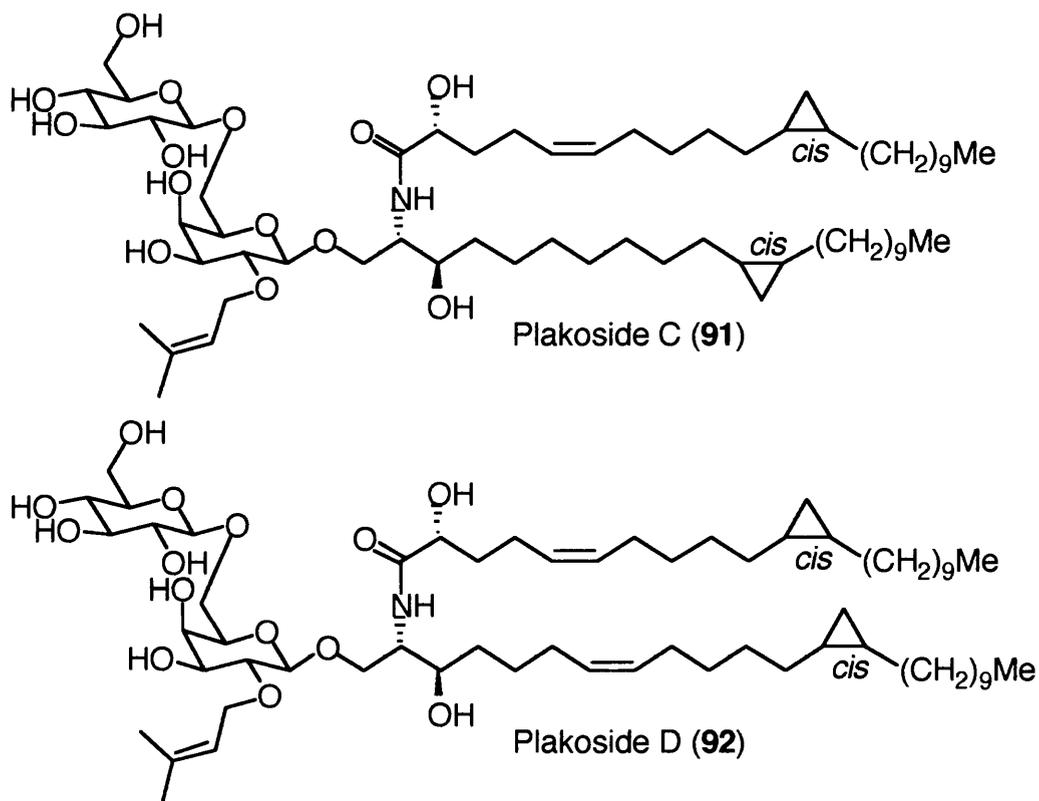


図.50 プラコサイド C および D

これらの化合物は、いずれもセラミドに結合した糖が **D**-ガラクトースであり、その2-位にプレニル基を有している。さらに、セラミド部位の脂肪酸側鎖上、およびスフィンゴシンの炭素鎖上に、それぞれシクロプロパン環を有している。このような特異な構造を有するスフィンゴ糖脂質は、これらの化合物以外には報告されていない。

プラコサイド **A** (**89**) の絶対立体配置に関しては、単離した後に分解反応を行い、類縁体へと変換して CD スペクトルを測定することにより **2*S*,3*R*,2''*R*** であることが既に報告されているが、シクロプロパン環部位は、詳細な <sup>1</sup>H NMR スペクトル解析から *cis* の立体化学を有していることが解明されたのみで、絶対立体配置に関しては不明なままであった。

これまで、プラコサイド **A** の合成は 2 例報告されている。

2000 年に、アメリカ、K. C. Nicolaou 教授らは (**2*S*,3*R*,11*R*,12*S*,2''*R*,5''*Z*,11''*R*,12''*S***)-**89** の合成を報告した<sup>[70]</sup>。そして、合成品の各種スペクトルデータを測定したところ、天然物と同一であったこと

から、天然物の絶対立体配置を決定したと報告した。

2001年には森教授らにより Nicolaou 教授らの合成品の、シクロプロパン環の絶対立体配置が逆であるジアステレオマー (2*S*,3*R*,11*S*,12*R*,2''*R*,5''*Z*,11''*S*,12''*R*)-**89** の合成が報告された<sup>[71]</sup>。ところが、このジアステレオマーもまた、各種スペクトルは天然物のものと同一であった。後に森教授と関も (2*S*,3*R*,11*R*,12*S*,2''*R*,5''*Z*,11''*R*,12''*S*)-**89** の合成を行い、ジアステレオマー間で各種スペクトルの比較を行った<sup>[72]</sup>。しかしながら、それらは全く同一であると同時に、いずれも天然物のものと区別がつかなかった。旋光度の値のみが若干異なっているが、その符号や絶対値から二カ所のシクロプロパン環の絶対立体配置に関して議論することはできない。

一般に、NMR スペクトルによりジアステレオマーを区別する場合、それらの不斉点が互いに5炭素以上離れてしまうと、不斉の影響が弱いいため認識することが困難となる。プラコサイド A もまた、二つのシクロプロパン環と、3-位および2''-位の水酸基とが遠く離れているために、ジアステレオマー間で区別不能なスペクトルを与えたものと考えられる。

このような観点から、天然物の絶対立体配置を決定するには天然物の分解反応を行い、分解物と、その合成品との物性を比較することによって決定できると考えられる。

天然物の絶対立体配置決定を行うにあたり、イタリア Fattorusso 教授にプラコサイド A の再単離を行っていただいた。しかしながら、単離された量は5mgと少なく、分解反応によって得られる誘導体は非常に少量しか得られないことから、旋光度の比較による絶対立体配置の決定は困難である。また、側鎖上のシクロプロパン環は、官能基から遠く離れているために HPLC などによる直接比較もまた困難である。

そこで、東北大学 大類教授により開発された不斉誘導体化試薬を用いることで、この問題を解決できると考えた<sup>[73]</sup>。この試薬では、極微量 (fmol) のサンプル量で、しかも他の官能基から遠く離れた不斉点を認識することができる大変すぐれた誘導体化試薬である。

## 不斉誘導体化試薬

これまで、光学活性化合物の不斉識別には様々な手法が開発されてきた。光学活性化合物を直接キラルな固定層を用いた高速液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーによって分離する手法、あるいはキラルな不斉補助基を導入して誘導体とした後に分析する手法、シフト試薬を用いた核磁気共鳴法などである。しかしながら、そのような分析技術が発展する中で、いまだに解決することが出来なかった問題が、官能基から遠く離れた位置におけるアルキル側鎖の分岐点の絶対立体配置における分析と、不斉点に結合する置換基の違いが現れる場所が不斉点から遠く離れているために、その区別がつきにくい場合である。これらは、分子中のある不斉点と、試薬、あるいは固定相と相互作用する官能基の不斉点とが互いに遠く離れているために、その間のエナンチオメリック、あるいはジアステレオメリックな相互作用が弱くなり、不斉の識別が困難となってしまいうためである。

近年までは、このような化合物の天然物の絶対立体配置の決定は、全てのエナンチオマーおよびジアステレオマーを合成し、活性試験の結果より決める方法しかなかった。しかしながらこの手法は、活性のある絶対立体配置を知ることはできるものの、ある一つのジアステレオマーのみ（あるいはエナンチオマー、もしくは数種類のジアステレオマーを特定の比率で混合したもの）が同等の活性を示す場合を除いては、天然物の真の絶対立体配置に関して決定を下すことは出来ない。即ち、天然物は単一のジアステレオマーであるが、他のジアステレオマーも同等な活性を示す場合、活性試験によって天然物の絶対立体配置を決定することはできないのである。

しかしながら、天然物の中には不斉点アルキル側鎖を通じて、官能基から遠く離れている例は、昆虫フェロモンから海産天然物に至るまで枚挙に暇がない。従ってこれまで、このような不斉点を識別する分析手法の開発が、長い間望まれていた。

そのような背景の下、近年、東北大学の犬類教授らは、図.51 に示す蛍光不斉誘導体化試薬 2-(2,3-アントラセンジカルボキシミド)シクロヘキサノール (**93**) を開発した。

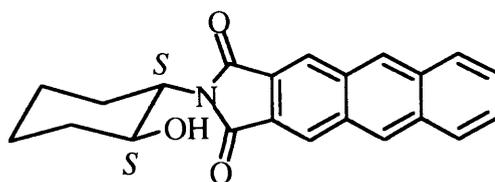


図.51 不斉誘導体化試薬 (93)

この試薬は、アントラセン環という強い蛍光官能基が存在するために、 $\text{fmol}$  レベルでの検出が可能であり、また強力な環電流効果から、遠い位置まで磁気的影響を与えることが可能であるため、高い分子識別能を有している。

従って、この試薬を用いることにより、官能基より遠く離れた位置にあるシクロプロパン環の絶対立体配置を解明できるのではないかと考え、本研究に着手した。

天然物の絶対立体配置の決定に至った過程を、4.2 に於いて詳述する。

## 4-2 : Plakoside A の分解反応と、分解生成物である、シクロプロパン環を有する二種類のカルボン酸の光学活性体の合成

### 研究計画

図.52 に、Plakoside A の側鎖上のシクロプロパン環部位の絶対立体配置決定の戦略を示す。

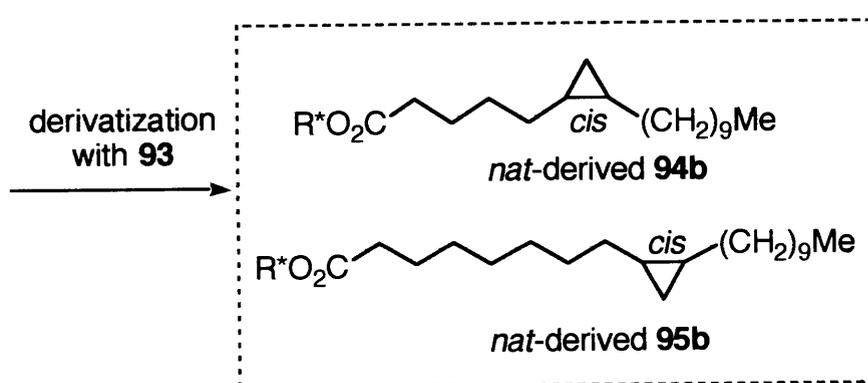
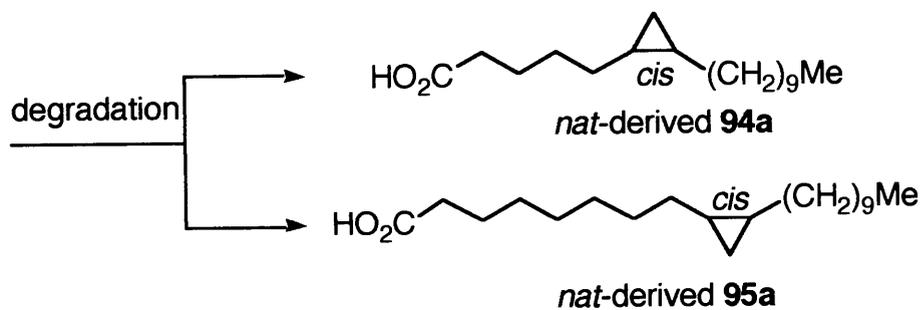
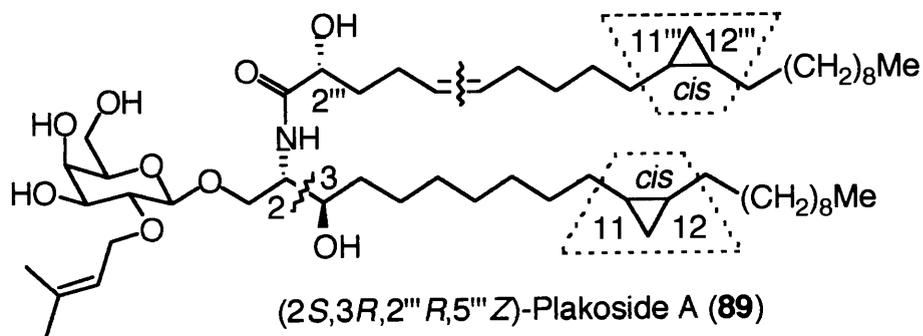
まず始めに、天然物の絶対立体配置を決定するにあたり、イタリア、Fattorusso 教授に plakoside A の再単離 (5 mg) を行っていただいた。

再単離された天然物 Plakoside A を図.52 の波線で示す結合で切断することにより二種類のカルボン酸 **94a**、および **95a** を切り出し、それぞれを蛍光不斉誘導体化試薬 **93** と縮合してそれぞれ誘導体 **94b**、および **95b** へと導く。そしてそれらを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析することによって、天然物の絶対立体配置を決定できると考えた。

これまで、この不斉誘導体化試薬 **93** を、様々な長鎖カルボン酸に対して用いた分析結果が統計的に明かとされているが<sup>[73][74]</sup>、それらの殆どはメチル基やヒドロキシル基を分岐点に有する化合物であり、今回のような、シクロプロパン環がアルキル側鎖中に存在するような化合物に対しては調査が行われていなかったため、HPLC 分析における挙動は未だ不明であった。

そこでまず始めに、相対立体配置が *cis* であるシクロプロパン環をアルキル側鎖中に有するカルボン酸二種類 **94a**、および **95a** の両鏡像体を標準サンプルとして合成し、これを誘導体化して **94b**、および **95b** を調製することとした。

その後、これら誘導体 **94b**、および **95b** のジアステレオマーに対して HPLC 分析を行い、その挙動を確認した後に、天然物の分解物を誘導体化し、誘導体の HPLC 分析を行い合成品の誘導体と比較することにより、絶対立体配置決定することができると考えた。



HPLC Comparison at -50°C  
with synthesized authentic samples

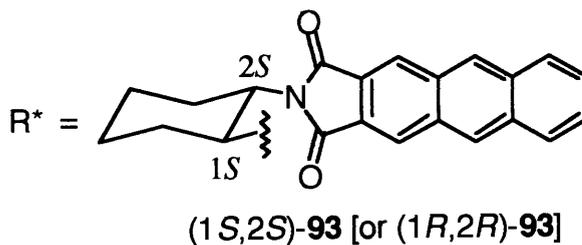


図.52 Plakoside A の側鎖上のシクロプロパン環部位の絶対立体配置決定の戦略

## 標準サンプル **94a**、**95a** とその誘導体 **94b**、**95b** の逆合成解析

標準サンプルであるカルボン酸 **94a**、および **95a** の両鏡像体は、関、森教授により報告されている plakoside A の二種類のジアステレオマー合成における中間体であるアルコール **96**<sup>[72]</sup> より容易に調製が可能であると考えた。

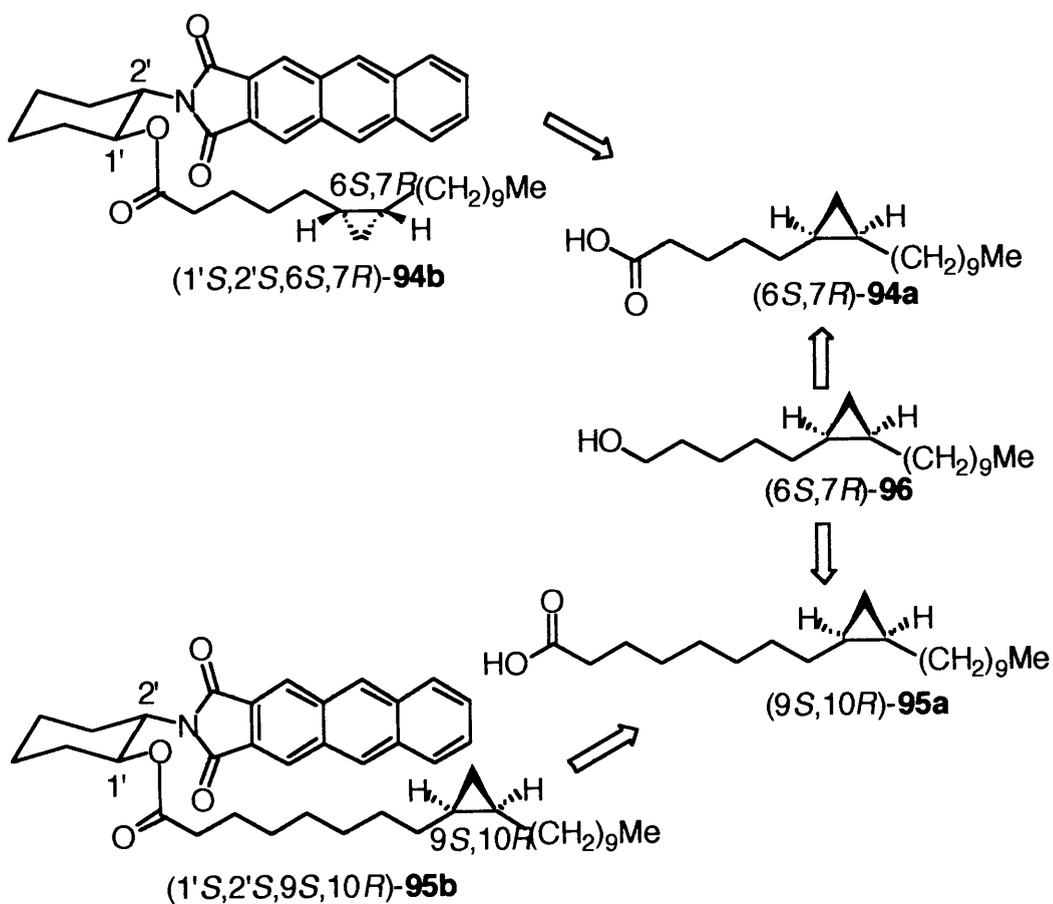


図.53 カルボン酸 **94a**、**95a** とその誘導体 **94b**、**95b** の逆合成解析

得られたカルボン酸を、不斉誘導体化試薬と縮合することにより、誘導体 **94b**、および **95b** を合成できると考えた。以下に、その合成経路を詳述する。

カルボン酸標準サンプル **94a**、およびその誘導体 **94b** の合成

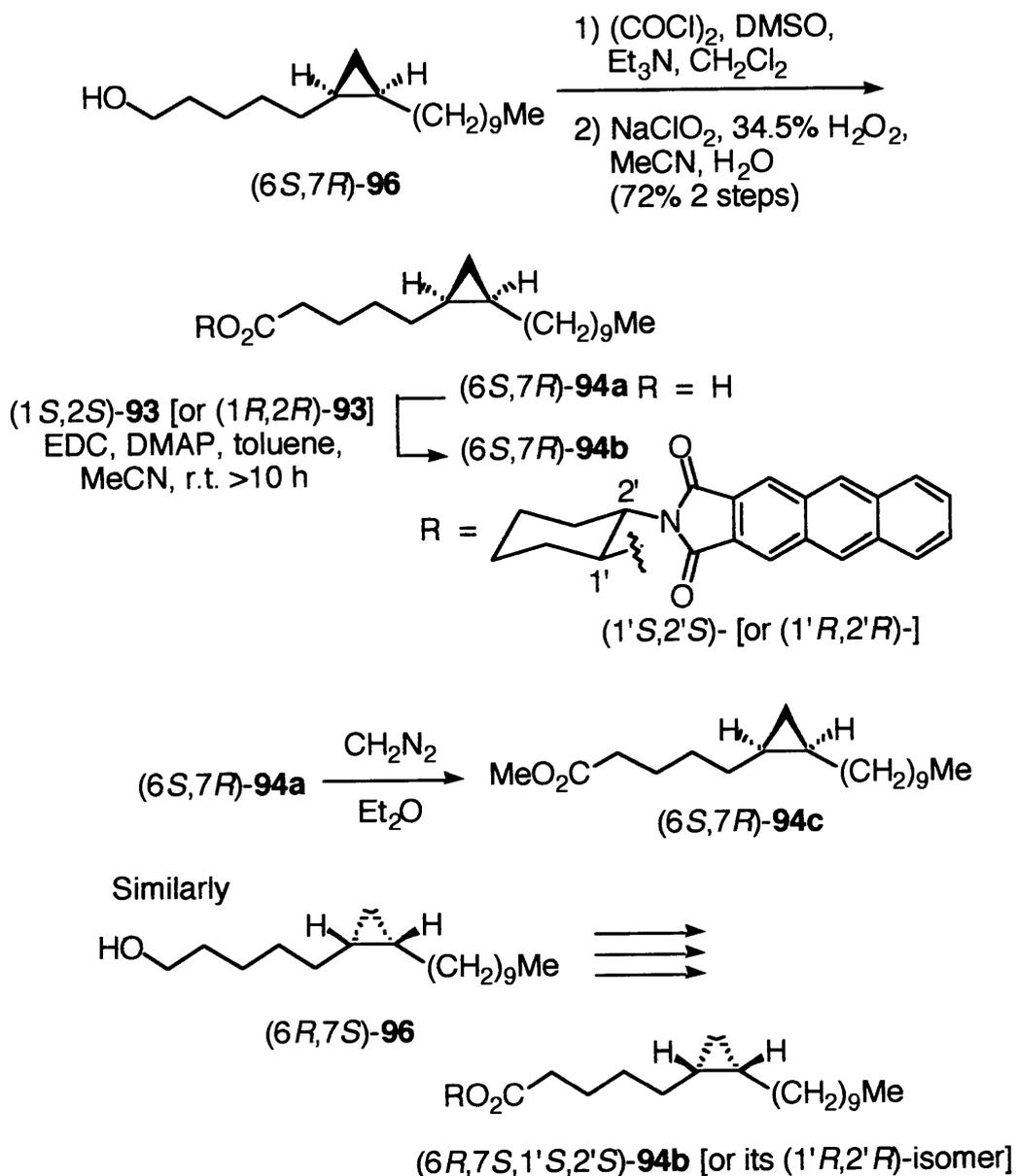


図.54 カルボン酸 **94a**、およびその誘導体 **94b** の合成

文献既知化合物であるアルコール  $(6S,7R)\text{-96}$ <sup>[72]</sup> を Swern 酸化、続く亜塩素酸ナトリウムによる酸化を経て、カルボン酸  $(6S,7R)\text{-94a}$  を合成した。得られたカルボン酸を不斉誘導体化試薬  $(1S,2S)\text{-}$ 、あるいは  $(1R,2R)\text{-93}$  と 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (EDC) を用い、*N,N*-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を触媒として縮合すること

により、誘導体 (6*S*,7*R*,1'*S*,2'*S*)-**94b**、あるいは (6*S*,7*R*,1'*R*,2'*R*)-**94b** を調製した。

さらに、カルボン酸 (6*S*,7*R*)-**94a** をジアゾメタンで処理することにより対応するメチルエステル (6*S*,7*R*)-**94c** を調製した。このメチルエステルは、plakoside A の分解実験の際、生じたカルボン酸が **94a** であるかを確認する際の、GC-MS 分析における標準サンプルとして用いた。

文献既知アルコール (6*R*,7*S*)-**96** に対して同様な操作を施すことにより、鏡像体であるカルボン酸 (6*R*,7*S*)-**94a** およびその誘導体 (6*R*,7*S*,1'*S*,2'*S*)-**94b**、あるいは (6*R*,7*S*,1'*R*,2'*R*)-**94b** を調製した。

### カルボン酸標準サンプル **95a**、およびその誘導体 **95b** の合成

カルボン酸 **95** は、カルボン酸 **94** よりも炭素鎖が 3 炭素分だけ長いことから、その伸長を行うことにより容易に導くことができる。合成経路を図.55 に示す。

アルコール (6*S*,7*R*)-**96** より容易に導かれるヨウ化物 (6*S*,7*R*)-**97**<sup>[72]</sup> と、プロパルギルアルコールテトラヒドロピラニル (THP) エーテル (**98**) のリチウム塩をカップリングすることにより炭素鎖を伸長し、(9*S*,10*R*)-**99** とした後、*p*-トルエンスルホン酸を用いて脱保護を行い、アルコール (9*S*,10*R*)-**100** へと導いた。

三重結合部位をジイミドにより還元し、飽和アルコール (9*S*,10*R*)-**101** へと導いた後、カルボン酸 **94a** の合成と同様に二段階酸化 (Swern 酸化、続く次亜塩素酸ナトリウムによる酸化) を経て、目的とするカルボン酸 **95a** を合成した。

得られたカルボン酸を不斉誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-、あるいは (1*R*,2*R*)-**93** と 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (EDC) を用いて縮合することにより、誘導体 (9*S*,10*R*,1'*S*,2'*S*)-**95b**、あるいは (9*S*,10*R*,1'*R*,2'*R*)-**95b** を調製した。

さらに GC-MS 分析における標準サンプル用に、カルボン酸 (9*S*,10*R*)-**95a** をジアゾメタンで処理することにより対応するメチルエステル (9*S*,10*R*)-**95c** を調製した。

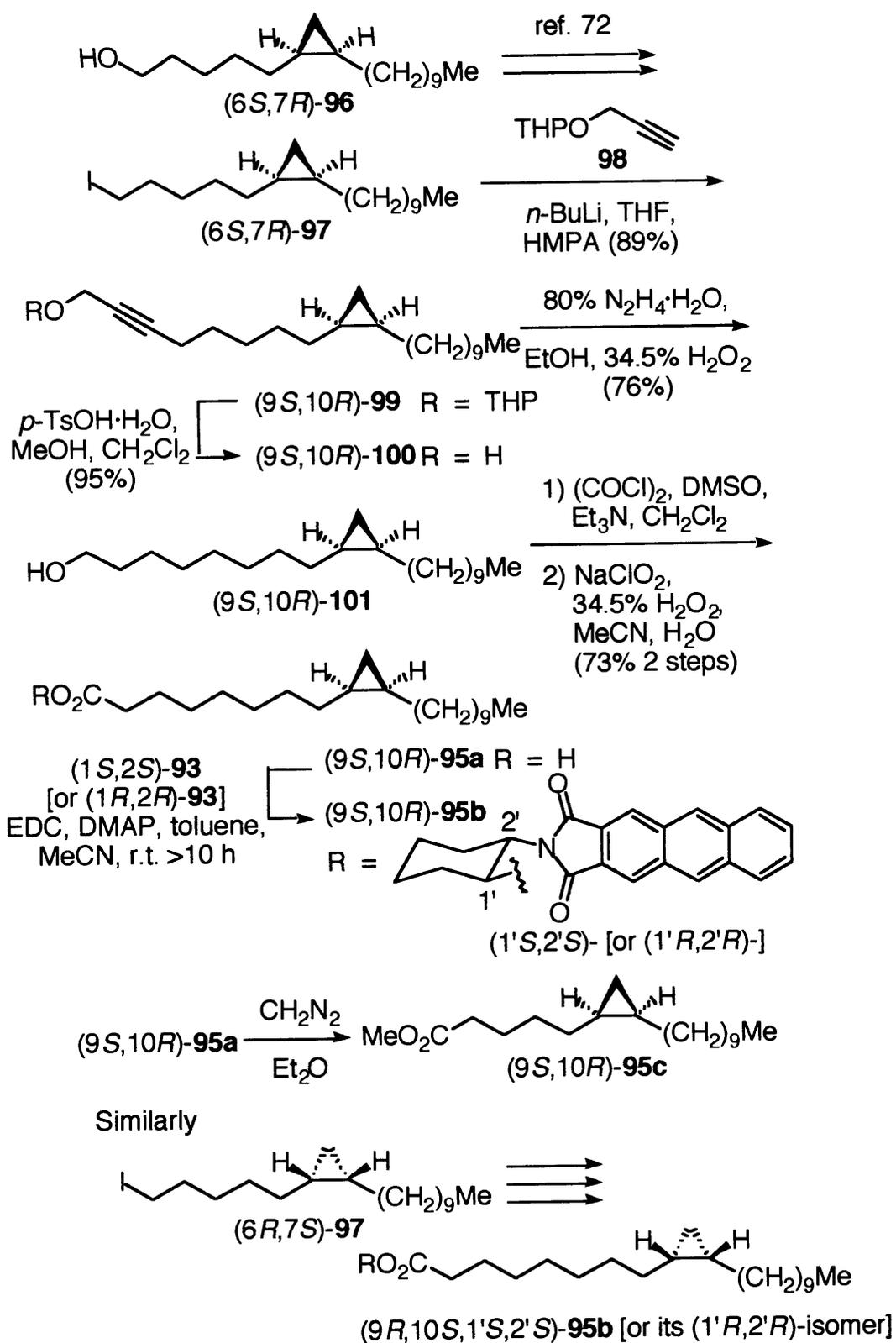


図.55 カルボン酸 **95a**、およびその誘導体 **95b** の合成

文献既知ヨウ化物 (6*R*,7*S*)-**97**<sup>[72]</sup> に対して同様な操作を施すことにより、鏡像体であるカルボン酸 (9*R*,10*S*)-**95a** およびその誘導体 (9*R*,10*S*,1'*S*,2'*S*)-**95b**、あるいは (9*R*,10*S*,1'*R*,2'*R*)-**95b** を調製した。

### 誘導体 **94b**、**95b** の HPLC 分析

合成した誘導体 **94b**、**95b** のジアステレオマーの HPLC 分析結果を図.56 に示す。

HPLC 分析は、逆相カラムである Develosil C-30-UG-3 (3 μm, 4.6 mm I.D. × 150 mm) を用いて、カラム温度: -50 °C で行った。いずれのカルボン酸誘導体においても、ジアステレオマーどうしが十分に分離していることが分かる。

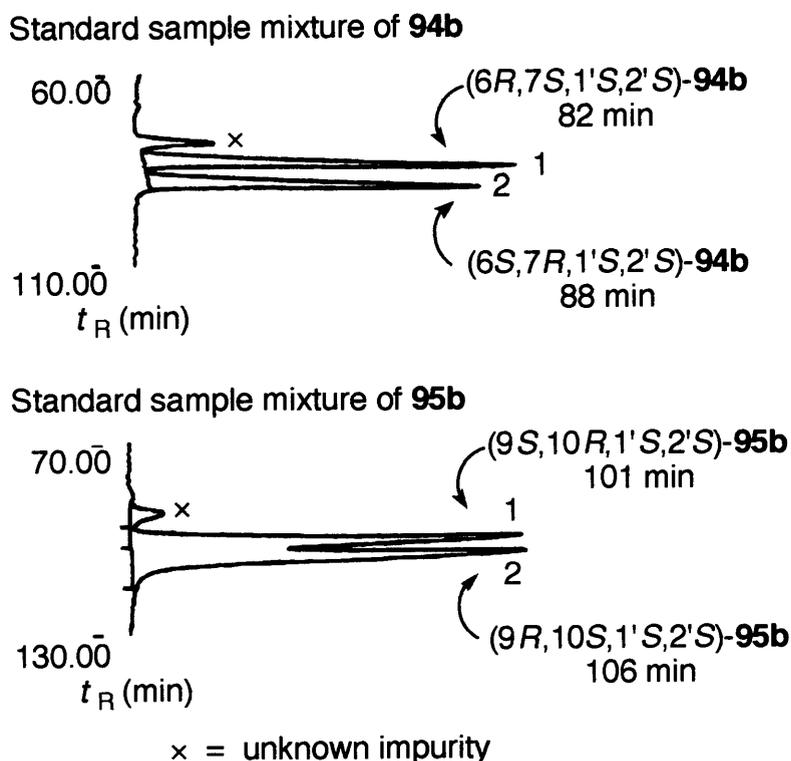


図.56 誘導体 **94b**、**95b** の HPLC 分析結果

このことから、カルボン酸 **94a**、および **95a** に対する分析条件が整った

と同時に、今回のような、官能基から遠く離れたアルキル側鎖上に、不斉点としてシクロプロパン環を有するカルボン酸に対する、不斉誘導体化試薬 **93** の有用性が示された。

なお、この分析結果より、誘導體 **94b** と、**95b** との保持時間が大きく離れていることから、カルボン酸 **94a** および **95a** を分離する必要はなく、混合物のまま誘導體へと変換し、さらに HPLC 分析することが可能であることも明かとなった。

次に、plakoside A の全立体配置を明らかにすることを目的として、天然物の分解反応を行い、生じたカルボン酸の絶対立体配置の調査に着手した。

### Plakoside A の天然物の分解反応

再単離を行っていただいた天然物 plakoside A は 5 mg と量が少なく大変貴重であるために、分解反応の条件検討は **89** の合成品を用いて行った。

まずはじめに、アミド結合を切断し、一方は二重結合部位で、もう一方は 2-アミン-3-オール部位で切断することにより、二種類のカルボン酸が得られると考え、アミド結合の切断を試みた。

しかしながら、このアミド結合の切断は、困難を極めた。

このようなスフィンゴ糖脂質のアミド結合の切断は、一般的に酸性条件で穏やかに加熱することにより達成されている。ところが、今回の場合では、用いる酸の種類や濃度を種々検討したにもかかわらず、アミド結合が切断される以前に、酸性条件に弱いシクロプロパン環部位が先に開裂してしまうことが明かとなった。また、塩基性条件下アミド結合の切断を試みたが、塩基の濃度や溶媒をかえて加熱還流を行っても反応は進行しないか、あるいは薄層クロマトグラフィー (TLC) の原点に収束してしまう同定不能の化合物を与えるのみであった。さらに、アミド結合を切断する常套手段であるジイミドを用いた場合は、反応が進行しなかった。

また、アミド結合の開裂を行うことなく、直接 2-アミド-3-ヒドロキシ部位で切断することも試みたが、反応は進行しなかった。

これらの検討結果より、より温和で、しかし非直接的にアミド結合を切断する手法を見い出さなければならないこととなった。

1971年、森教授らはジテルペンの合成研究の際、*N*-アセトアミド基をアセトキシ基へと変換する手法を用いている(図.57)<sup>[75]</sup>。この手法を *plakoside A* の分解反応として用い、穏やかな条件でアミド基をアセトキシ基へと変換することができれば、加水分解、さらに1,2-ジオール部位および二重結合部位での切断を行いながらカルボン酸へと酸化することにより二種類のカルボン酸を切り出すことが可能なのではないかと考えた。

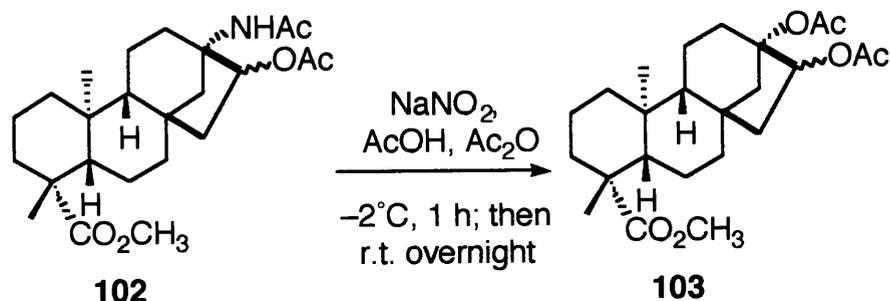


図.57 *N*-アセトアミド基のアセトキシ基への変換反応

以下、この手法を用いた分解反応とカルボン酸の調製に関して詳述する(図.58、60)。

まず始めに *plakoside A* (**89**) を既知化合物(単離、構造決定の際の中間体)であるペンタアセテート **104** へと変換した<sup>[68]</sup>。このアセテート **104** (2.0 mg) を無水酢酸、酢酸中で亜硝酸ナトリウムで処理することにより *N*-ニトロソ化を行った。生じた *N*-ニトロソ化 *plakoside A* ペンタアセテートは、無水酢酸、酢酸により分解して5''-位に二重結合を有する混合酸無水物 **105** と、2-位のアミド基がアセトキシ基に置き換わった、2,3-ジアセトキシ化合物 **106** の混合物となった。この際の推測される反応機構を図.59に示す。

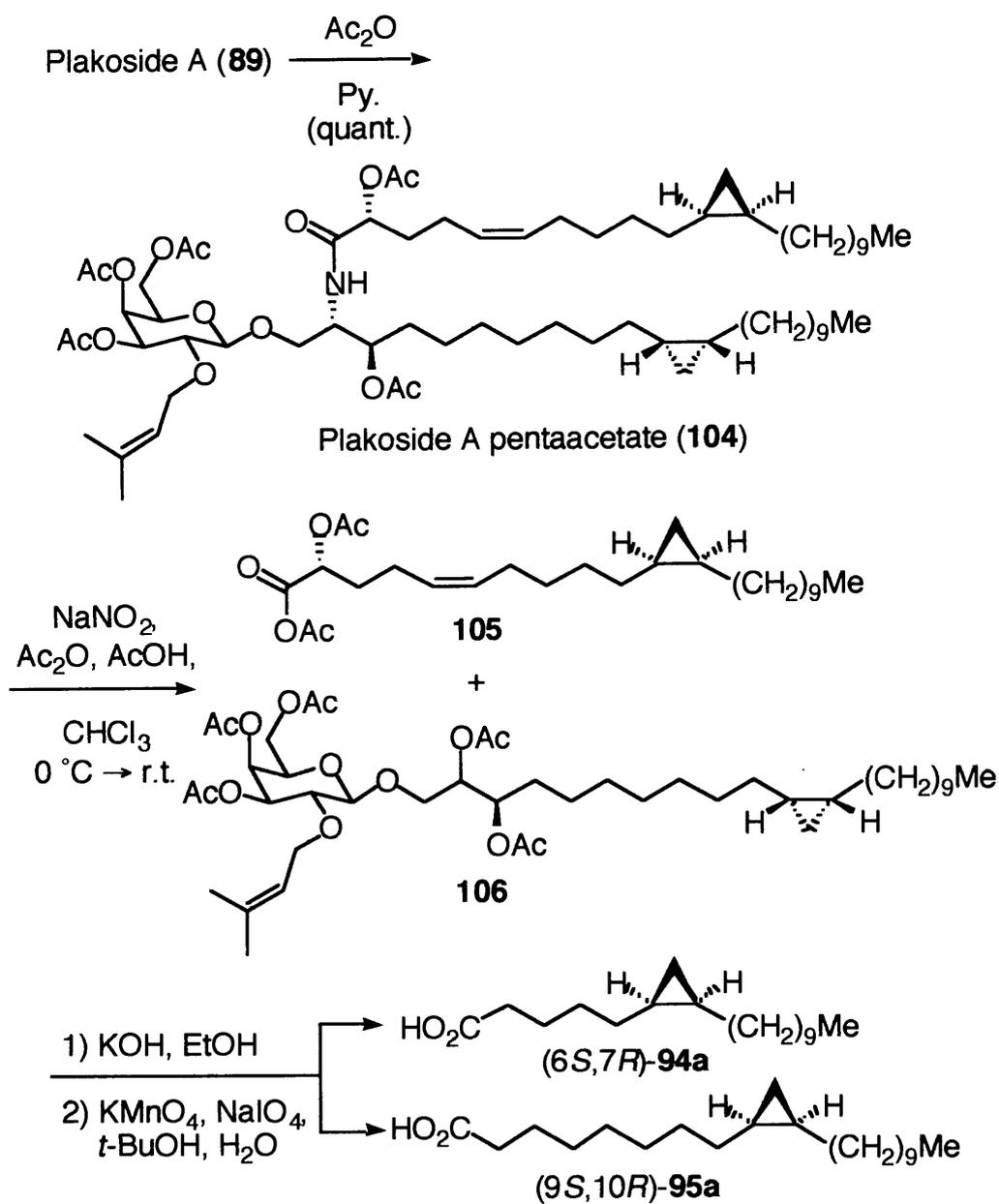


図.58 Plakoside A の分解反応 その1

図.59 の反応機構は、*N*-(1-エチル)プロピルベンズアミドを用いて、この分解反応を同じ条件で行った際、IR スペクトルから、酢酸と安息香酸との混合酸無水物が得られたことが確認された(実験項参照)ことから、このような反応機構を経ているものと推測した(図中、R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = エチル基、R<sup>3</sup> = フェニル基)。

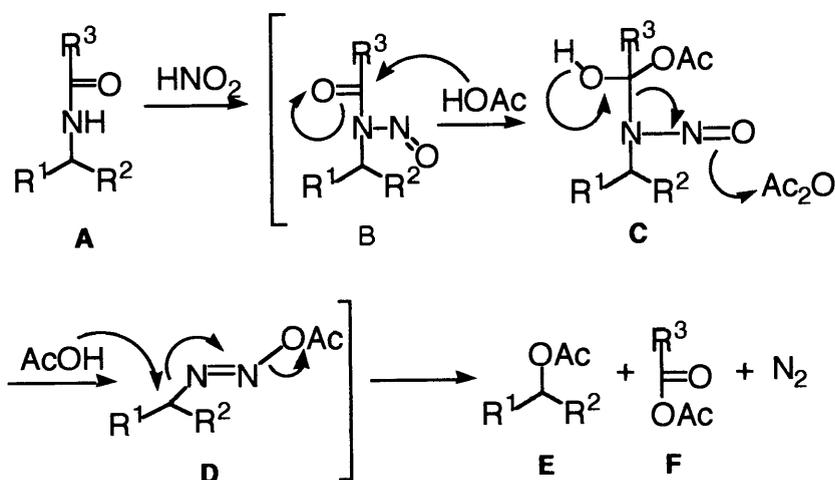


図.59 分解反応の推定反応機構

次に、これらを混合物のままエタノール溶媒中、水酸化カリウムにより、すべてのアセチル基を加水分解することにより除去した。そして、さらに混合物のまま、Lemieux-von Rudloff 酸化 (過マンガン酸カリウム-過ヨウ素酸ナトリウムによる酸化反応) を行うことにより、化合物 **105** 由来の側鎖は、その二重結合部が酸化的に開裂を受けた後にカルボキシル基まで酸化されてカルボン酸 **94a** を与え、一方、化合物 **106** 由来の側鎖は、塩基による加水分解によって生じた 2,3-ジヒドロキシル基部位が酸化的に開裂した後にさらにカルボキシル基まで酸化されることにより、カルボン酸 **95a** を与えた。

最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的とするカルボン酸 **94a** および **95a** を混合物として得ることに成功した。

これら二種類のカルボン酸が無事に切り出されているかは、カルボン酸 (6*S*,7*R*)-**94a** と (9*S*,10*R*)-**95a** の混合物の一部をエーテル溶媒中、ジアゾメタンを用いてメチルエステルへと変換した後、GC-MS を測定し、その保持時間、および MS スペクトルが先に調製したメチルエステル (6*S*,7*R*)-**94c** および (9*S*,10*R*)-**95c** と一致していることにより確認した。

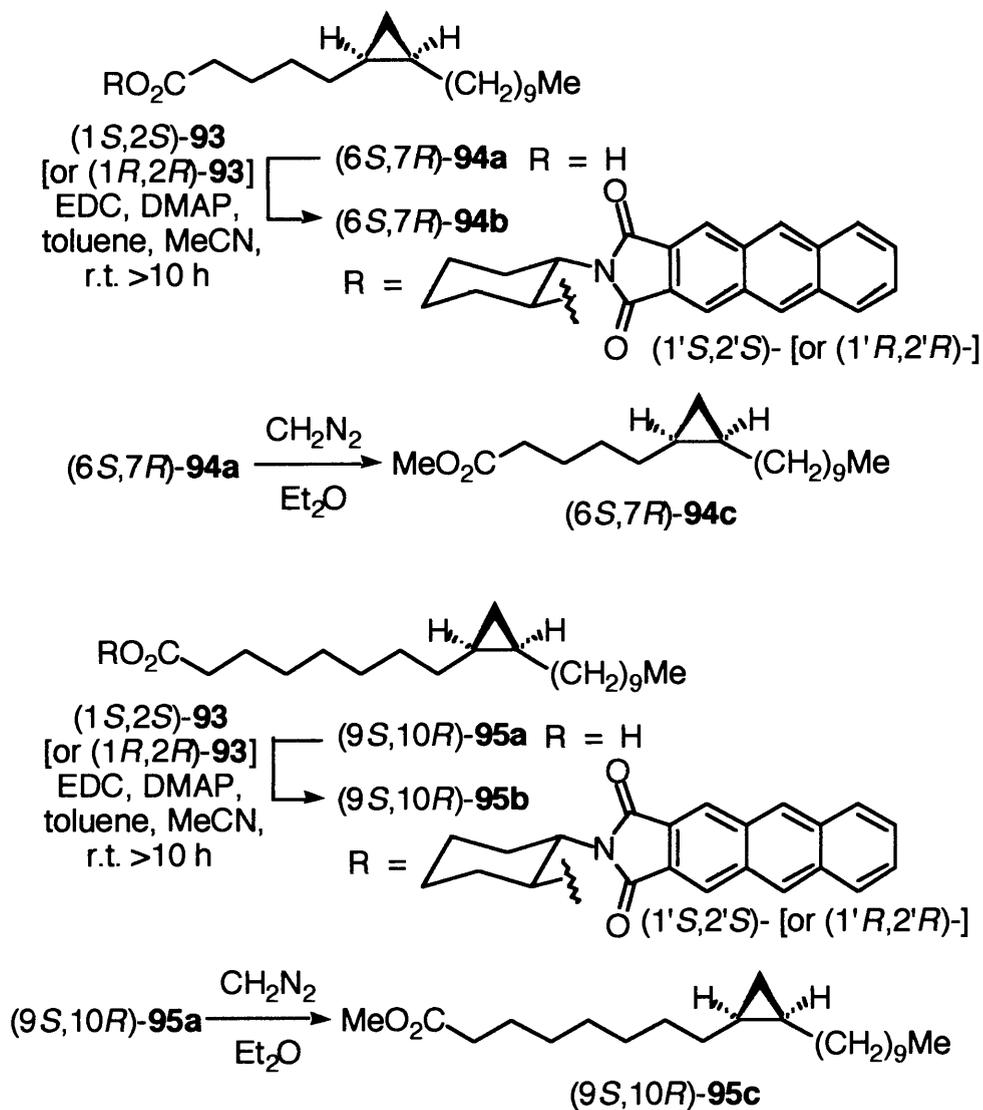


図.60 Plakoside A の分解反応 その2

二種類のカルボン酸の切り出しが無事に成功したことから、同様の手法を用いて、天然物である plakoside A の分解を行い、カルボン酸 *nat-94a* と *nat-95a* とを切り出すことに成功した。これらに対しても、ジアゾメタンで処理することによりメチルエステル *nat-94c* および *nat-95c* へと誘導し、その GC-MS 分析から構造を確認した。

## 分解反応によって得られたカルボン酸 *nat-94a* および *nat-95a* の誘導体化と HPLC 分析による天然物の絶対立体配置決定

分解反応によって得られたカルボン酸 *nat-94a* および *nat-95a* のそれぞれを不斉誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** と縮合し、*nat*-(1'*S*,2'*S*)-**94b** および *nat*-(1'*S*,2'*S*)-**95b** へと導いた。これらの HPLC 分析を行った結果を図.61、62 に示す。

カルボン酸 **94a** の誘導体標準サンプルである (6*R*,7*S*,1'*S*,2'*S*)-**94b** および (6*S*,7*R*,1'*S*,2'*S*)-**94b** はそれぞれ 82 分、88 分に溶出した。それに対して天然物の分解物由来の誘導体である *nat*-(1'*S*,2'*S*)-**94b** は後半の (6*S*,7*R*,1'*S*,2'*S*)-**94b** のピークの保持時間と一致するピークを与えた。しかしながら、前半の、即ち (6*R*,7*S*,1'*S*,2'*S*)-**94b** のピークの保持時間に一致するピークが小さいながらも観測された。

このピークが不純物由来であるのか、あるいは、天然物は一方の鏡像体のみからなっているわけではないのかを明らかにするために、先程用いた不斉誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** のかわりに、そのエナンチオマーである (1*R*,2*R*)-**93** を用いて同様に誘導体化し分析を行った。

(注) (6*S*,7*R*,1'*S*,2'*S*)-体の鏡像体は (6*R*,7*S*,1'*R*,2'*R*)-体であり、(6*R*,7*S*,1'*S*,2'*S*)-体の鏡像体は (6*S*,7*R*,1'*R*,2'*R*)-体である。今回の実験では、アキラルなカラムを用いているために、鏡像体どうしの保持時間は同じになるはずである。即ち、(6*S*,7*R*,1'*S*,2'*S*)-体と (6*R*,7*S*,1'*R*,2'*R*)-体、(6*R*,7*S*,1'*S*,2'*S*)-体と (6*S*,7*R*,1'*R*,2'*R*)-体は、それぞれ保持時間が等しくなるため、結果的に、逆の絶対立体配置を有する誘導体化試薬を縮合することにより、カルボン酸の両鏡像体間で保持時間の逆転が起こる。

その結果、*nat*-(1'*R*,2'*R*)-**94b** のピークは前半のピークの保持時間に一致し、後半のピークに対応する位置には何も観測されなかったことから、天然物由来のカルボン酸 *nat-94b* は、一方の鏡像体より成っており、またその絶対立体配置は 6*S*,7*R* であることが明かとなった。

なお、合成品である plakoside A 由来のカルボン酸誘導体に関しても同じ結果を得たが、この際にも不純物と思われるピークが数多く観測されている。

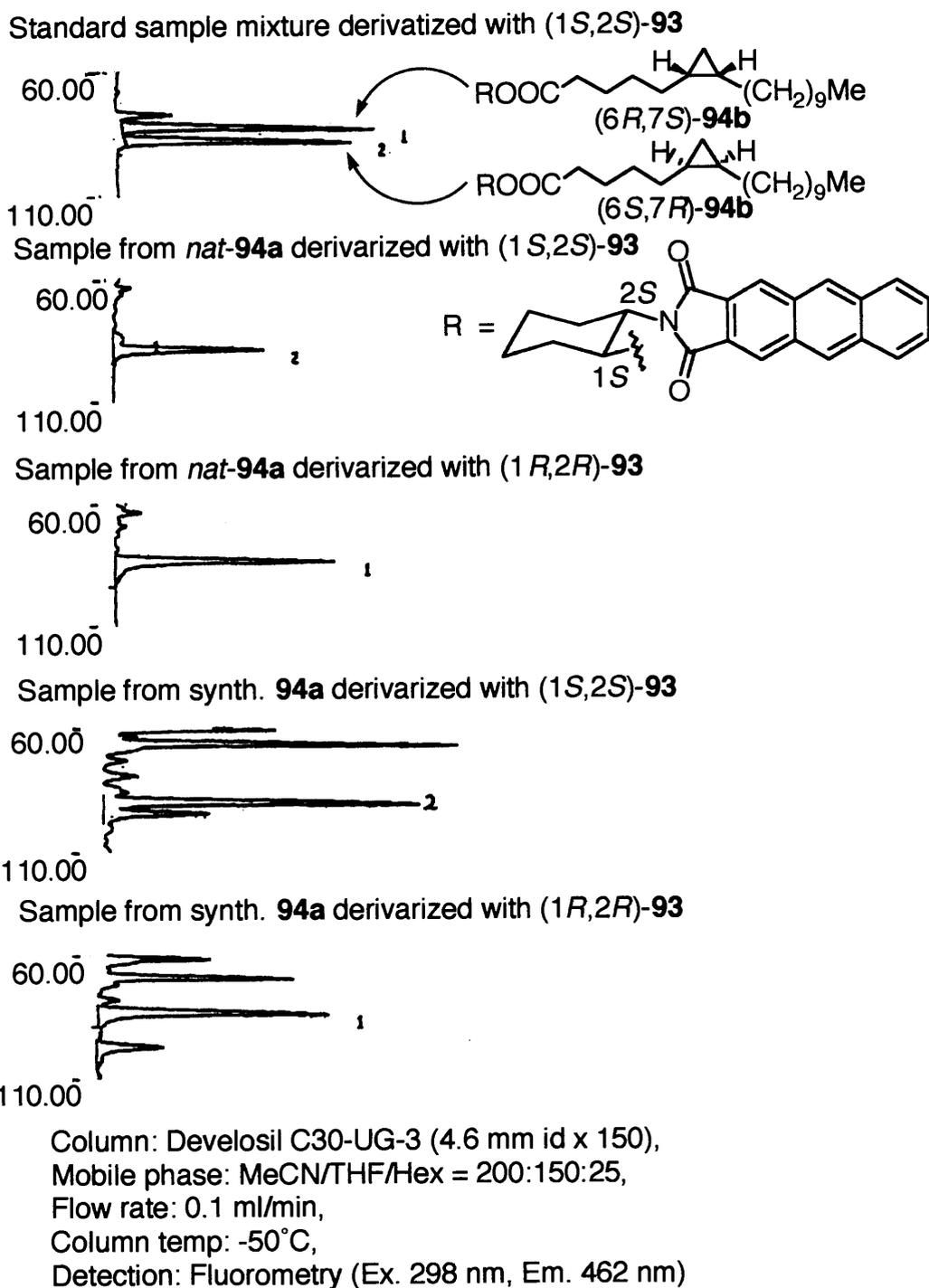


図.61 カルボン酸 **94a** の誘導体の HPLC 分析結果

次に、天然物の分解、あるいは合成によって得られた、カルボン酸 **95a** の誘導体の分析結果を図.62 に示す。

カルボン酸 **95a** の誘導体の標準サンプルである (9*S*,10*R*,1'*S*,2'*S*)-**95b** および (9*R*,10*S*,1'*S*,2'*S*)-**95b** はそれぞれ 101 分、106 分に溶出した。それに対して天然物の分解物由来の誘導体である *nat*-(1'*S*,2'*S*)-**95b** は前半の (9*S*,10*R*,1'*S*,2'*S*)-**95b** のピークの保持時間と一致するピークを与えた。

しかしながら、後半の、即ち (9*R*,10*S*,1'*S*,2'*S*)-**95b** のピークの保持時間に一致するピークが小さいながらも観測された。

この場合もまた、このピークが不純物由来であるのか、あるいは天然物は一方の鏡像体のみからなっているわけではないのかを明らかにするために、カルボン酸 **94a** の場合と同様にエナンチオマーである不斉誘導体化試薬 (1*R*,2*R*)-**93** を用いて同様に誘導体化し分析を行った。

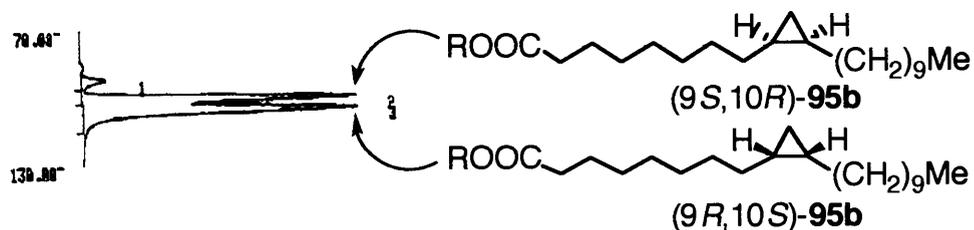
その結果、*nat*-(1'*R*,2'*R*)-**95b** のピークは後半のピークの保持時間に一致し、前半のピークに対応する位置には何も観測されなかったことから、天然物由来のカルボン酸 *nat*-**95b** は、一方の鏡像体より成っており、またその絶対立体配置は 9*S*,10*R* であることが明かとなった。

なお、合成品である *plakoside A* 由来のカルボン酸誘導体に関しても同じ結果を得たが、この際にも不純物と思われるピークが数多く観測されている。

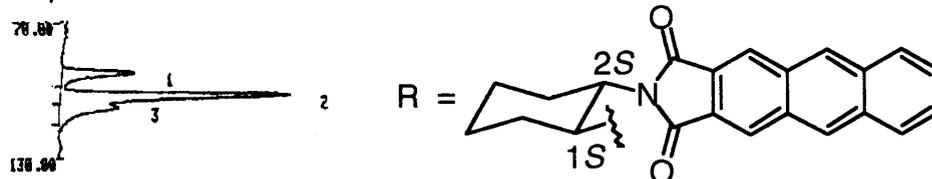
なお、カルボン酸 **94a** および **95a** を不斉誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** を用いて誘導体とし、分析した際に (6*R*,7*S*,1'*S*,2'*S*)-**94b** および (9*R*,10*S*,1'*S*,2'*S*)-**95b** と同じ位置に溶出したピークは、(1*R*,2*R*)-**93** を用いて誘導体とし分析した際には対応する位置にピークが現れなかったことから、偶然同じ保持時間を有する何らかの不純物であると考えられる。

以上の結果より、天然物の *plakoside A* の全ての不斉点の絶対立体配置が決定され、2*S*,3*R*,11*S*,12*R*,2''*R*,5''*Z*,11'''*S*,12'''*R* であることが明かとなった。

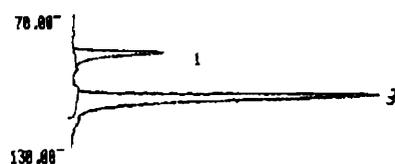
Standard sample mixture derivatized with (1*S*,2*S*)-**93**



Sample from *nat-95a* derivatized with (1*S*,2*S*)-**93**



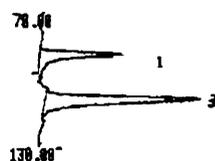
Sample from *nat-95a* derivatized with (1*R*,2*R*)-**93**



Sample from synth. **95a** derivatized with (1*S*,2*S*)-**93**



Sample from synth. **95a** derivatized with (1*R*,2*R*)-**93**



Column: Develosil C30-UG-3 (4.6 mm id x 150),  
Mobile phase: MeCN/THF/Hex = 175:175:10,  
Flow rate: 0.2 ml/min,  
Column temp: -50°C,  
Detection: Fluorometry (Ex. 298 nm, Em. 462 nm)

図.62 カルボン酸 **95a** の誘導体の HPLC 分析結果

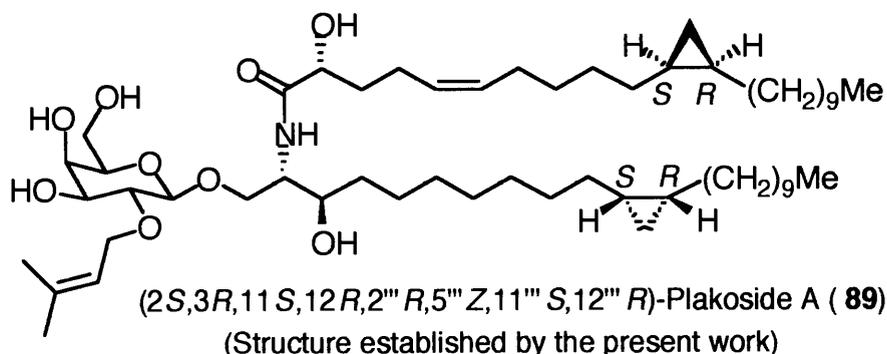


図.63 Plakoside A の絶対立体配置を含めた構造

### 2-3 : まとめと展望

これまで不明であった Plakoside A のシクロプロパン環部位まで含めた絶対立体配置が  $2S,3R,11S,12R,2''R,5''Z,11'''S,12'''R$  であるということ、天然物の分解物と絶対立体配置が既知である合成品のそれぞれの類縁体を、HPLC により比較検討することにより明らかにした。

なお本研究で用いた、東北大学大類教授の開発した不斉誘導体化試薬は非常に有用であり、今後、本研究において取り上げたような、官能基から遠く離れた位置に不斉点を有するカルボン酸、あるいはその等価体の鏡像体純度の確認や絶対立体配置決定に、益々応用されていくものと考えられる。本研究が、その一例として有用性を示すことが出来たことは幸いである。

また、2000年に Nicolaou 教授らにより plakoside A の合成が報告されたが、彼らは天然型ではなくそのジアステレオマーである  $2S,3R,11R,12S,2''R,5''Z,11'''R,12'''S$ -体を合成しているが、天然型は合成してはいなかった。

しかしながら、彼らはその論文において合成品の活性試験の結果を報告しており、それによると単離文献にあるような強い活性が見られなかったとしている。これは即ち、シクロプロパン環部位の絶対立体配置が、その活性の強さと大きく関係しているのかもしれない。現在、当研究室で合成した plakoside A の両ジアステレオマーである

(2*S*,3*R*,11*S*,12*R*,2''*R*,5''*Z*,11''*S*,12''*R*)-体と

(2*S*,3*R*,11*R*,12*S*,2''*R*,5''*Z*,11''*R*,12''*S*)-体をイタリア、Fattorusso 教授の元へ送付し、活性試験を行っていただいている。これにより、シクロプロパン環の絶対立体配置と活性との間に、興味深い関係が発見されることを期待する。

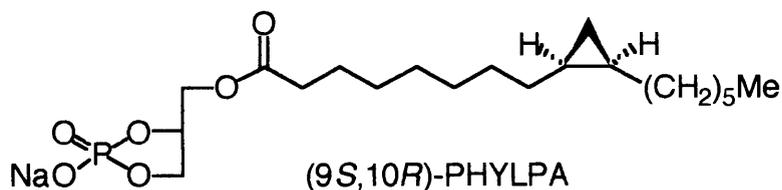


図.64 PHYLPA (107) の構造

ところで天然には、長鎖アルキル鎖上にシクロプロパン環を有するカルボン酸を分子内に有する化合物が他にも知られている<sup>[76]</sup>。PHYLPA (107) は、真核粘液細菌である *Physarum polycephalum* が生産し、DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  を特異的に阻害する活性を有する化合物である。この化合物もまた、シクロプロパン環部位の絶対立体配置は 9*S*,10*R* である。これらシクロプロパン環を有する化合物の生合成経路に、どのような関連があるのだろうか。今後の研究の進展に期待する。

## 結論

以上のように、著者は本論文において、生物活性天然物の絶対立体配置を化学合成を通して解明することを中心課題として研究を行い、その成果を述べてきた。

第一章においては、イエハツカネズミ (house mouse, *Mus musculus*) の雄ネズミの攻撃性を誘発するフェロモンの構成成分である 2-sec-Butyl-4,5-dihydrothiazole (1) と (1*R*,5*S*,7*R*)-3,4-Dehydro-*exo*-brevicomine (2) の合成を行った。1 の両鏡像体は、Busacca らにより報告された温和な条件下での thiazoline 環形成反応を用いることにより、高い鏡像体純度 (>92%ee) で合成することに成功した。また、この化合物は非常にラセミ化しやすいが、保存条件を検討することにより、鏡像体純度を損なうことなく長期間保存することが可能な条件を見出すことに成功した。

また 1 の天然物の絶対立体配置を、生物活性試験により決定することを目的とし、共力作用を示す 2 の天然型 (1*R*,5*S*,7*R*)-体を、Sharpless の不斉ジヒドロキシ化反応を不斉点導入の鍵反応として用い、94%ee という高い鏡像体純度で、非常に効率よく合成することに成功した。

これらの合成品を用いた生物活性試験の結果、1 の天然物の絶対立体配置は *S* であることが示唆された。

第二章においては、ブラジル、Jacobina 地方に生息するサシチョウバエ (sandfly, *Lutzomyia longipalpis*) の雄が放出する性フェロモンである (1*S*,3*S*,7*R*)-3-Methyl- $\alpha$ -himachalene (29) の光学活性体を、Evans の不斉補助基を用いた不斉メチル化反応を不斉点の導入法として用い、高い鏡像体純度 (>99%ee) で 29 を合成することに成功した。合成中間体であるケトン 32 の CD スペクトルを比較することにより、天然物の絶対立体配置が 1*S*,3*S*,7*R* であることを明らかにした。

ブラジル、Lapinha 地方に生息する同種のサシチョウバエ (*L. longipalpis*) の雄が放出する性フェロモン (*S*)-9-Methylgermacrene-B (30) とメチル基の絶対立体配置が同じことから、性フェロモンが同一の化合物を生合成前駆体として用いていることが示唆された。

ヒマラヤスギ *Cedrus deodara* から単離されたセスキテルペン  $\alpha$ -himachalene (31) の絶対立体配置は 1R,7R である。即ち、平面構造は似ているものの、核間部の絶対立体配置が植物と昆虫とで逆であるという大変興味深い現象を見出した。

また、コロンビアに生息するサシチョウバエ (*L. lichyi*) の雄が放出する性フェロモンもまた単離され、推定構造 58、59、および 60 が提示された。それらの化合物をラセミ体、ジアステレオマー混合物として合成したが、天然物と MS スペクトルが一致しなかった。このことから、天然物の構造決定に誤りがあったことが示唆された。今後の研究の進展に期待する。

第三章においては、オオツノコクヌストモドキ (broad-horned flour beetle, *Gnathocerus cornutus*) の雄が放出する集合フェロモンである (+)- $\alpha$ -acoradiene (62) の光学活性体合成を行うことにより、天然物の絶対立体配置が 1S,4R,5R であることを明らかにした。

なお、ヒノキ科の植物ネズ (*Juniperus rigida*) より単離されたセスキテルペン (-)- $\alpha$ -Acoradiene の絶対立体配置は 1R,4S,5S である。この場合も植物と昆虫とで、平面構造が等しいが絶対立体配置が逆である化合物をフェロモンとして用いていることが明かとなった。

第四章においては、海綿 (*Plakortis simplex*) より単離されたスフィンゴ糖脂質である Plakoside A (89) の、不明であった側鎖上のシクロプロパン環部位の絶対立体配置を、89 の分解反応によって得られた二種類のカルボン酸 94a と 95a を大類教授らにより開発された蛍光不斉誘導体化試薬 (93) と縮合し、これを天然物由来の誘導体と HPLC 分析により比較することによって天然物の絶対立体配置を明らかにした。

天然物の絶対立体配置を決定することは意義深い。

「分子」が情報伝達を担うとき、その分子がいずれの絶対立体配置を有するのか、あるいはその鏡像体純度はどれほどであるのかといったこともまた、分子に組み込まれた重要な情報なのである。植物と昆虫との間で、

両鏡像体を使い分けている例などは、大変興味深い。

その生物は、何故その化合物を選んだのであろうか。

この問題の解明に向けた研究の道程の先は、生物の進化過程の解明研究へと繋がっていくかもしれない。本研究が、そのような生物の未だ知られざる繋がりを見つける光となれば幸いである。

また本研究が、医薬等における有用な化合物の探索研究や生理作用機構の解明等の応用研究への布石となることを期待する。

## 実験の部

全ての沸点及び融点は補正されていない。

融点は Yanaco MP-S3 により測定した。

屈折率は、ATAGO アッベ屈折計 1T により測定した。

比旋光度は、日本分光 Jasco DIP-1000 および Jasco DIP-1010 により測定した。

CD スペクトルは、日本分光 Jasco J-720 により測定した。

赤外吸収 (IR) スペクトルは、油状物質は薄膜 (film) で、固体物質は臭化カリウム (KBr) 錠剤として日本分光 Jasco A-102 および Jasco FT/IR-460 Plus により測定した。

$^1\text{H}$  NMR スペクトルは、テトラメチルシラン (TMS: 0.00 ppm) あるいはクロロホルム ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26 ppm) を内部標準物質として用い、日本電子 Jeol JNM-EX 90 A (90 MHz) および Jeol JNM-270L (270 MHz)、Jeol JNM-LA400 (400 MHz)、Jeol JNM-LA500 (500 MHz) により測定した。

$^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは、テトラメチルシラン (TMS: 0.00 ppm) あるいはクロロホルム ( $\text{CHCl}_3$ : 77.0 ppm) を内部標準物質として用い、日本電子 Jeol JNM-LA400 (100 MHz) または Jeol JNM-LA500 (126 MHz) により測定した。

質量スペクトルは、日本分光 Jeol JMS-SX 102A、および日立製作所 Hitachi M-80B により測定した。

ガスクロマトグラフィー分析は島津製作所 Shimadzu GC-14B を使用した。

GC-MS 分析は島津製作所 Shimadzu GC-QP5050A を使用した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Merck 社、Merck Kieselgel 60 Art 1.07734 を使用した。

薄層クロマトグラフィーは、Merck 社、0.25 mm Merck silica gel plates (60F-254) を使用した。

## 第一章に関する実験項

*(S)*-2-Methylbutanoic Acid [(*S*)-8]:

(*S*)-2-メチル-1-ブタノール (*S*)-7 (20.6 g, 233 mmol) のアセトン (200 mL) 溶液に、Jones 試薬 (2.69 M, 110 mL, 296 mmol) を 0 °C で加え、室温で 2 時間攪拌を行った。反応液に 2-プロパノールを加え、その後溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、カルボン酸 (*S*)-8 (20.1 g, 85%) を無色油状として得た。

沸点 76–78 °C/13 Torr.

$n_D^{24} = 1.4049$ . (文献値<sup>[77]</sup>:  $n_D^{25} = 1.4043$ )

$[\alpha]_D^{19} = +19.8$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). (文献値<sup>[77]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = +19.1$ )

IR(film):  $\nu_{\max} = 3200\text{--}2575$  (br. s, COOH), 1710 (br. s, C=O), 1465 (s), 1420 (s), 1230 (s), 1090 (m), 1015 (m), 945 (s), 780 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, 4-H<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J = 6.8$ , Hz, 3H, 2-H<sub>3</sub>), 1.30–1.89 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.21–2.53 (sextet,  $J = 6.9$  Hz, 1H, 2-H), 8.25–9.80 (br. s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

*Methyl (S)*-2-Methylbutanoate [(*S*)-9]:

カルボン酸 (*S*)-8 (9.51 g, 102 mmol) のジエチルエーテル (20 mL) 溶液に、ジアゾメタン (194 mmol) のジエチルエーテル (110 mL) 溶液を 0 °C で加え、室温で 1 時間攪拌を行った後、反応液に溶液の色が無色になるまで酢酸を加えた。飽和重曹水を加え過剰な酢酸を中和し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を常圧下で留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、メチルエステル (*S*)-9 (9.47 g, 80%) を無色油状として得た。

沸点 77–78 °C/196 Torr.

$n_D^{24} = 1.3910$ .

$[\alpha]_D^{19} = +23.1$  ( $c = 1.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). {文献値<sup>[78]</sup>:  $[\alpha]_D^{27} = +21.1$  ( $c = 1.7$ ,  $\text{MeOH}$ )}

IR(film):  $\nu_{\text{max}} = 1740$  (s, C=O), 1460 (s), 1435 (m), 1260 (m), 1200 (s), 1155 (m, C-O), 1090 (m), 1020 (m), 985 (m), 870 (m), 800 (m), 755 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 4- $\text{H}_3$ ), 1.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.26–1.95 (m, 2H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.17–2.59 (sextet,  $J = 6.9$  Hz, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ).

HRMS [ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ ]: 計算値 116.0837; 実測値 116.0836.

GC [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB, 0.25 mm  $\times$  25 m, 50 + 1.0  $^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:

He, pressure 150 kPa]:  $t_R = 6.68$  min [(*R*)-**9**, 0.6%], 6.95 min [(*S*)-**9**, 99.4%].

従って化合物 (*S*)-**9** の鏡像体純度は 98.8% e.e. であった。

*(S)*-2-sec-Butyl-4,5-dihydrothiazole [(*S*)-**1**]:

システアミン塩酸塩 (**10**, 0.68 g, 6.0 mmol) の乾燥トルエン (25 mL) 懸濁液に、トリイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン溶液, 15 mL, 15 mmol) を室温で滴下し、30 分間加熱還流を行った。生じた無色透明な反応液に、メチルエステル (*R*)-**8** (0.66 g, 5.7 mmol) をゆっくりと加え、さらに 2 時間加熱還流を行った。反応液をトルエン (25 mL) で希釈し室温まで冷却した後、メタノール (4 mL) を加え 15 分間攪拌した。ここへ飽和ロッシェル塩 (酒石酸ナトリウムカリウム) 水溶液 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、そして飽和食塩水 (20 mL)、ジエチルエーテル (50 mL) を順に加え、15 分間激しく攪拌を行った。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (activity grade I, 20 g, ペンタン/ジエチルエーテル, 5:1)、さらに減圧蒸留により精製し、目的物であるチアゾリン (*S*)-**1** (331 mg, 41%) を無色油状として得た。

沸点 61–63  $^\circ\text{C}/8$  Torr.

$n_D^{23} = 1.4948$ .

$[\alpha]_D^{22} = +21.6$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR(film):  $\nu_{\max}$  = 2975 (s, C-H), 2950 (s, C-H), 2900 (s, C-H), 2875 (s, C-H), 1630 (s, C=N), 1460 (s), 1380 (m), 1330 (w), 1310 (w), 1260 (w), 1200 (m), 1155 (m), 1060 (m), 1020 (m), 985 (s), 960 (m), 925 (s), 850 (w), 840 (m), 820 (w), 795 (m), 705 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 3'- $\text{H}_3$ ), 1.19 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 1'- $\text{CH}_3$ ), 1.45–1.74 (m, 2H, 2'- $\text{H}_2$ ), 2.48–2.72 (m, 1H, 1'-H), 3.24 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, 4- $\text{H}_2$ ), 4.21 (ddt,  $J$  = 8.3, 0.7, 0.7 Hz, 2H, 5- $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.7 (3'-C), 18.7 (1'-C), 28.5 (5-C), 33.0 (2'-C), 40.8 (1'-C), 64.3 (4-C), 176.8 (2-C).

HRMS [ $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NS}$ ]: 計算値 143.0766; 実測値 143.0762.

チアゾリン (S)-1 は揮発性が高く、正確な元素分析値が得られなかった。

HPLC [column: Chiralcel-OD<sup>®</sup> + Chiralcel-OD-H<sup>®</sup>, 2 × 4.6 mm × 25 cm (2 combined columns); solvent: hexane/*i*-PrOH, 150:1, flow rate: 0.5 mL/min; detection: 254 nm],  $t_{\text{R}}$  = 25.7 min [(R)-1, 3.7%], 27.0 min [(S)-1, 96.3%].

従ってチアゾリン (S)-1 の鏡像体純度は 92.6% e.e. であった。

*tert*-Butyl (R)-4-Hydroxy-3-methylbutanoate (12):

ジカルボン酸モノエステル 11 (7.00 g, 37.2 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (THF, 50 mL) 溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (2.0 M THF 溶液, 20 mL, 40 mmol) を室温でゆっくりと加えた。室温で 24 時間攪拌を行った後 0 °C に冷却し、水を加えた。炭酸カリウム (固体) を加えて中和し、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、アルコール 12 (6.28 g, 97%) を無色油状として得た。得られたアルコール 12 はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

沸点 72–74 °C/1.4 Torr.

$n_{\text{D}}^{26} = 1.4280$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.99$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR(film):  $\nu_{\max}$  = 3435 (s, O-H), 1730 (s, C=O), 1365 (s), 1255 (m, *t*-Bu), 1160 (s, C-O), 1040 (s), 995 (m), 965 (m), 840 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.96 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.45 [s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.62 (s, 1H, -OH), 1.72–2.51 (m, 3H, 2- $\text{H}_2$ , 3-H), 3.41–3.65 (m, 2H, 4- $\text{H}_2$ ).

*tert*-Butyl (*R*)-3-Methyl-4-tetrahydropyranyloxybutanoate (**13**):

アルコール **12** (5.67 g, 32.6 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン (DHP, 4.0 mL, 44 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.04 g, 触媒量) を室温で加えた。室温で 4 時間攪拌を行った後、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, ヘキサン/酢酸エチル, 10:1)、さらに減圧蒸留により精製し、テトラヒドロピラニルエーテル **13** (8.31 g, 99%) を無色油状として得た。

沸点 95–97 °C/1.0 Torr.

$n_D^{25}$  = 1.4420.

$[\alpha]_D^{24}$  = +4.48 ( $c$  = 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR(film):  $\nu_{\max}$  = 1730 (s, C=O), 1365 (s), 1255 (m, *t*-Bu), 1160 (s, C-O), 1035 (s, C-O), 980 (m), 905 (m), 870 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.98 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.40–2.58 (m, 9H, 3-H, 2-, 2'-, 3'-, 4'- $\text{H}_2$ ), 1.45 [s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 3.16–3.97 (m, 4H, 4-, 5'- $\text{H}_2$ ), 4.57 (bs, 1H, 1'-H).

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4$ : 計算値 C: 65.09, H: 10.14; 実測値 C: 65.11, H: 10.15.

(*R*)-3-Methyl-4-tetrahydropyranyloxy-1-butanol (**14**):

水素化アルミニウムリチウム (0.56 g, 14.8 mmol) の乾燥ジエチルエーテ

ル (40 mL) 懸濁液に、化合物 13 (3.80 g, 14.7 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (40 mL) 溶液を 0 °C でゆっくりと滴下し、室温で 4 時間攪拌を行った。0 °C に冷却し、水 (0.6 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL)、水 (1.8 mL) を順に加え、さらに室温で 30 分間攪拌を行った。セライト濾過し、濾液を炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, ヘキサン/酢酸エチル, 10:1)、さらに減圧蒸留により精製し、アルコール 14 (2.58 g, 93%) を無色油状として得た。

沸点 97–99 °C/1.1 Torr.

$n_D^{25} = 1.4552$ .

$[\alpha]_D^{26} = +7.89$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR(film):  $\nu_{\max} = 3420$  (s, O–H), 1200 (s, C–O), 1120 (s, C–O), 1030 (s, C–O), 975 (m), 900 (m), 835 (m), 810 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.25–2.08 (m, 9H, 3-H, 2-, 2'-, 3'-, 4'- $\text{H}_2$ ), 2.27–2.47 (t-like, 1H, -OH), 3.19 (dd,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 4- $\text{H}_3$ ), 3.28 (dd,  $J = 9.5, 4.7$  Hz, 1H, 4- $\text{H}_b$ ), 3.39–4.03 (m, 4H, 1-, 5'- $\text{H}_2$ ), 4.59 (bs, 1H, 1'-H).

元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : 計算値 C: 63.80, H: 10.71; 実測値 C: 63.55, H: 10.84.

*(R)*-3-Methyl-4-tetrahydropyranyloxybutyl Tosylate (15):

アルコール 14 (12.5 g, 66.3 mmol) のピリジン (70 mL) 溶液に塩化 *p*-トルエンスルホン (10.3 g, 93.7 mmol) を 0 °C で加えた。0 °C で 18 時間攪拌を行った後、水を加え、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗エステル 15 (21.1 g, 97%) を得た。得られたエステル 15 はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

IR(film):  $\nu_{\max} = 1600$  (m, C=C), 1500 (m, C=C), 1360 (s,  $\text{SO}_2$ ), 1180 (s,  $\text{SO}_2$ ), 1120 (m, C–O), 1100 (m, C–O), 1040 (s, C–O), 950 (s), 820 (s), 770 (s), 665 (s)

cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.20–2.11 (m, 9H, 3-H, 2-, 2'-, 3'-, 4'-H<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2.98–3.92 (m, 4H, 4-, 5'-H<sub>2</sub>), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H<sub>2</sub>), 4.50 (br. s, 1H, 1'-H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph).

*(R)*-2-Methyl-1-tetrahydropyranyloxybutane (**16**):

水素化アルミニウムリチウム (3.47 g, 91.4 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (150 mL) 懸濁液に、化合物 **15** (21.0 g, 64.4 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (30 mL) 溶液を 0 °C でゆっくりと滴下し、室温で 4 時間攪拌を行った。0 °C に冷却し、水 (3.5 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 mL)、水 (10.5 mL) を順に加え、さらに室温で 30 分間攪拌を行った。セライト濾過し、濾液を炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, ヘキサン/酢酸エチル, 20:1)、さらに減圧蒸留により精製し、化合物 **16** (10.9 g, 98%) を無色油状として得た。

沸点 74–76 °C/10 Torr.

$n_D^{24} = 1.4346$ .

$[\alpha]_D^{20} = -2.53$  (*c* = 1.15, CHCl<sub>3</sub>).

IR(film):  $\nu_{\max} = 1465$  (m), 1380 (m), 1355 (m), 1205 (s), 1135 (s, C–O), 1085 (s, C–O), 1070 (s, C–O), 1040 (s, C–O), 980 (m), 910 (m), 875 (m), 820 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.82–0.96 (m, 6H, 2-CH<sub>3</sub>, 4-H<sub>3</sub>), 1.01–1.89 (m, 9H, 2-H, 3-, 2'-, 3'-, 4'-H<sub>2</sub>), 3.06–4.00 (m, 4H, 1-, 5'-H<sub>2</sub>), 4.56 (br. s, 1H, 1'-H).

これらの測定値は文献値<sup>[13]</sup>と一致している。

*(R)*-2-Methyl-1-butanol [(*R*)-**7**]:

テトラヒドロピラニルエーテル **16** (2.56 g, 14.9 mmol) のメタノール

(60 mL) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.01 g, 触媒量) を室温で加え、3 時間加熱還流を行った。炭酸カリウム (固体) で中和した後飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を常圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ペンタン/ジエチルエーテル, 5:1)、さらに常圧蒸留により精製し、アルコール (*R*)-7 (747 mg, 57%) を無色油状として得た。

沸点 127–128 °C.

$$n_D^{23} = 1.4103.$$

$$[\alpha]_D^{20} = +6.32 (c = 1.08, \text{CHCl}_3).$$

IR(film):  $\nu_{\max} = 3350$  (s, O–H), 1045 (s, C–O), 1015 (m), 760 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.85–0.97 (m, 3H, 4- $\text{H}_3$ ), 0.91 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.07–1.67 (m, 4H, 2-H, 3- $\text{H}_2$ , -OH), 3.47 (dd,  $J = 5.8, 2.4$  Hz, 2H, 1- $\text{H}_2$ ).

これらの測定値は文献値<sup>[14]</sup>と一致している。

*(R)*-2-Methylbutanoic Acid [(*R*)-8]:

アルコール (*S*)-7 からカルボン酸 (*S*)-8 への変換と同様の手法により、アルコール (*R*)-7 (3.71 g, 42.2 mmol) をカルボン酸 (*R*)-8 (3.21 g, 75%) へと変換した。得られたカルボン酸は無色油状であった。

沸点 83–85 °C/18 Torr.

$$n_D^{24} = 1.4047. (\text{文献値}^{[77]}: n_D^{25} = 1.4049)$$

$$[\alpha]_D^{24} = -19.9 (c = 1.18, \text{CHCl}_3). (\text{文献値}^{[77]}: [\alpha]_D^{25} = -19.8).$$

IR および  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、(*S*)-異性体のものと一致した。

*Methyl (R)*-2-Methylbutanoate [(*R*)-9]:

カルボン酸 (*S*)-8 からメチルエステル (*S*)-9 への変換と同様の手法に

より、カルボン酸 (*R*)-8 (3.11 g, 30.5 mmol) をメチルエステル (*R*)-9 (2.67 g, 76%) へと変換した。得られたメチルエステルは無色油状であった。

沸点 68–72 °C/170 Torr.

$n_D^{23} = 1.3935$ .

$[\alpha]_D^{20} = -23.2$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR および  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、(*S*)-異性体のものと一致した。

HRMS [ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ ]: 計算値 116.0837; 実測値 116.0826.

メチルエステル (*R*)-9 は揮発性が高く、正確な元素分析値が得られなかった。

GC [(*S*)-異性体と同様な条件で測定した。]:  $t_R = 6.68$  min [(*R*)-9, 100 %].

従って化合物 (*R*)-9 の鏡像体純度は  $\cong 100$  % e.e. であった。

*(R)*-2-sec-Butyl-4,5-dihydrothiazole [(*R*)-1]:

メチルエステル (*S*)-9 からチアゾリン (*S*)-1 への変換と同様の手法により、メチルエステル (*R*)-9 (0.66 g, 5.71 mmol) をチアゾリン (*R*)-1 (282 mg, 35%) へと変換した。得られたチアゾリンは無色油状であった。

沸点 69–71 °C/11 Torr.

$n_D^{24} = 1.4952$ .

$[\alpha]_D^{22} = -21.3$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR、 $^1\text{H-}$  および  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルは、(*S*)-異性体のものと一致した。

HRMS [ $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NS}$ ]: 計算値 143.0766; 実測値 143.0764.

チアゾリン (*R*)-1 は揮発性が高く、正確な元素分析値が得られなかった。

HPLC [(*S*)-異性体と同様な条件で測定した。],  $t_R = 26.4$  min [(*R*)-1, 95.8%], 27.6 min [(*S*)-1, 4.2%].

従ってチアゾリン (*R*)-1 の鏡像体純度は 91.6% e.e. であった。

8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-nonyne (18):

アルゴン気流下、1-ブチン (18.3 g, 339 mmol) の乾燥 THF 溶液に、*n*-ブ

チルリチウム (3.02 M ヘキサン溶液, 40 mL, 121 mmol) を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  でゆっくりと加えた後、 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  までゆっくりと昇温し、2時間攪拌を行った。 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却し、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA, 40 mL) を加え、10分間攪拌を行った後、ヨウ化物 17 (31.4 g, 95.7 mmol) の乾燥 THF (40 mL)、ヘキサメチルリン酸トリアミド (40 mL) 混合溶液を  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  で加えた。室温までゆっくりと昇温し、室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, ヘキサン/酢酸エチル, 150:1) により精製し、アルキン 18 (22.4 g, 92%) を無色油状として得た。

沸点  $78\text{--}81\text{ }^{\circ}\text{C}/1.1\text{ Torr}$ .

$n_D^{24} = 1.4424$ .

IR(film):  $\nu_{\max} = 2975$  (s, C-H), 1260 (s, Si-CH<sub>3</sub>), 1130 (s, C-O), 1095 (s, Si-O), 840 (s) 770 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.05 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.11 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H, 1-H<sub>3</sub>), 1.12 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 3H, 9-H<sub>3</sub>), 1.38–1.62 (m, 4H, 6-, 7-H<sub>2</sub>), 1.99–2.37 (m, 4H, 2-, 5-H<sub>2</sub>), 3.64–3.98 (m, 1H, 8-H). 元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>OSi: 計算値 C: 70.80, H: 11.88; 実測値 C: 70.78, H: 11.85.

*trans*-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-nonene (19):

アルゴン気流下、液体アンモニア (200 mL) に金属ナトリウム (4.70 g, 204 mmol) を  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  で加えた。 $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌を行った後、アルキン 18 (17.6 g, 69.2 mmol) の乾燥 THF (60 mL) 溶液をゆっくりと加え、3時間攪拌を行った。塩化アンモニウム (固体, 12.4 g) を加えた後、ゆっくりと室温まで昇温し、終夜攪拌を行うことによりアンモニアを蒸発させた。水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、アルケン 19 (15.6 g, 88%) を無色油状として得た。

沸点 77–80 °C/1.7 Torr.

$n_D^{24} = 1.4371$ .

IR(film):  $\nu_{\max} = 1250$  (s, Si–CH<sub>3</sub>), 1140 (s, C–O), 1095 (s, Si–O), 970 (m), 840 (s), 770 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.05 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.96 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 1-H<sub>3</sub>), 1.11 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 9-H<sub>3</sub>), 1.22–1.61 (m, 4H, 6-, 7-H<sub>2</sub>), 1.84–2.19 (m, 4H, 2-, 5-H<sub>2</sub>), 3.60–3.97 (m, 1H, 8-H), 5.35–5.46 (m, 2H, 3-, 4-H).

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Si: 計算値 C: 70.24, H: 12.58; 実測値 C: 69.84, H: 12.79.

(2*RS*,6*R*,7*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7-dihydroxynonane (**20**):

ヘキサシアノ鉄 (III) 酸カリウム (58.8 g, 178 mmol)、炭酸カリウム (24.7 g, 179 mmol)、オスミウム酸カリウム二水和物 (87.5 mg, 0.237 mmol)、AD (不斉ジヒドロキシ化) 配位子 [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL: ジヒドロキニジン 1,4-フタラジンジイル ジエーテル, 0.464 g, 0.596 mmol]、およびメタンスルホンアミド (5.70 g, 59.9 mmol) を水 (300 mL)、2-メチル-2-プロパノール (270 mL) と室温で混合した。得られた反応液を室温で 90 分間攪拌を行った後、0 °C に冷却した。アルケン **19** (15.4 g, 60.0 mmol) の 2-メチル-2-プロパノール (30 mL) 溶液を加え、0 °C で 40 時間攪拌を行った。亜硫酸ナトリウム七水和物 (90.0 g, 357 mmol) を 0 °C で加えた後、室温で 2 時間攪拌を行った。食塩 (固体) を加えて水層を飽和させた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 M 水酸化カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, ヘキサン/酢酸エチル, 10:1) により精製し、ジオール **20** (16.8 g, 97%) を無色油状として得た。

$n_D^{24} = 1.4515$ .

$[\alpha]_D^{20} = +13.3$  ( $c = 1.10$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR(film):  $\nu_{\max} = 3400$  (s, O–H), 1255 (s, Si–CH<sub>3</sub>), 1135 (s, C–O), 840 (s), 805 (m), 775 (s) cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.05 [s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.89 [s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 9- $\text{H}_3$ ), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 1- $\text{H}_3$ ), 1.20–1.72 (m, 6H, 3-, 4-, 8- $\text{H}_2$ ), 1.95–2.09 (m, 2H, -OH), 3.21–3.60 (m, 2H, 5-, 6-H), 3.62–3.97 (m, 1H, 2-H).

元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ : 計算値 C: 62.02, H: 11.80; 実測値 C: 61.94, H: 11.62.

GC [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB, 0.25 mm  $\times$  25 m, 160 + 0.4  $^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas: He, pressure 120 kPa]:  $t_R = 28.87$  min [(4*S*,5*S*,4''*RS*)-**20** の一方の異性体, 1.8%], 29.23 min [(4*S*,5*S*,4''*RS*)-**20** の他方の異性体, 1.9%], 29.59 [(4*R*,5*R*,4''*RS*)-**20**, 96.3%].

従ってジオール (4*R*,5*R*)-**20** の鏡像体純度は 93% e.e. であった。

(4*R*,5*R*)-5-Ethyl-2,2-dimethyl-4-(4-*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl)-1,3-dioxolane (**21**):

ジオール **20** (15.5 g, 53.4 mmol) のアセトン (200 mL) 溶液に 2,2-ジメトキシプロパン (7.30 mL, 59.4 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.04 g, 触媒量) を室温に加え、7 時間攪拌を行った。炭酸カリウム (固体, 0.50 g, 3.6 mmol) を加え、30 分間攪拌を行った後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, ヘキサン/酢酸エチル, 100:1) により精製し、ジオキソラン **21** (17.8 g, 99%) を無色油状として得た。

$$n_D^{24} = 1.4357.$$

$$[\alpha]_D^{20} = +15.5 (c = 1.14, \text{CHCl}_3).$$

IR(film):  $\nu_{\text{max}} = 1260$  (s, Si- $\text{CH}_3$ ), 1140 (m), 1105 (s, C-O), 880 (m), 840 (s), 775 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.04 [s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.88[s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.88–1.08 (m, 3H, 2''- $\text{H}_3$ ), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 5'- $\text{H}_3$ ), 1.20–1.77 (m, 8H, 1'-, 2'-, 3'-, 1''- $\text{H}_2$ ), 1.38 [s, 6H, 2-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>], 3.40–4.04 (m, 3H, 4-, 5-, 4'-

H).

元素分析  $C_{18}H_{38}O_3Si$ : 計算値 C: 65.40, H: 11.59; 実測値 C: 65.20, H: 11.34.

*(4R,5R)-5-Ethyl-2,2-dimethyl-4-(4-hydroxypentyl)-1,3-dioxolane (22):*

ジオキソラン **21** (15.2 g, 45.9 mmol) の THF (250 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M THF 溶液, 92 mL, 92 mmol) を室温で加え、12 時間攪拌を行った。水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, ヘキサン/酢酸エチル, 3:1)、さらに減圧蒸留により精製し、アルコール **22** (9.18 g, 93%) を無色油状として得た。

沸点 92–93 °C/1.4 Torr.

$n_D^{24} = 1.4424$ .

$[\alpha]_D^{21} = +25.7$  ( $c = 1.10$ ,  $CHCl_3$ ).

IR(film):  $\nu_{max} = 3450$  (s, O–H), 1240 (s), 1100 (s, C–O), 880 (s)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 2''- $H_3$ ), 1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 5'- $H_3$ ), 1.36–1.72 (m, 9H, 1'-, 2'-, 3'-, 1''- $H_2$ , -OH), 1.38 [s, 6H, 2-( $CH_3$ ) $_2$ ], 3.43–4.02 (m, 3H, 4-, 5-H, 4'-H).

元素分析  $C_{12}H_{24}O_3$ : 計算値 C: 66.63, H: 11.18; 実測値 C: 66.49, H: 11.10.

*(4R,5R)-4-Ethyl-2,2-dimethyl-5-(4-oxopentyl)-1,3-dioxolane (23):*

ピリジニウムクロクロメート (PCC, 4.90 g, 22.7 mmol) と酢酸ナトリウム (0.10 g, 1.2 mmol) の乾燥塩化メチレン (80 mL) 懸濁液に、アルコール **22** (2.40 g, 11.1 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液を 0 °C で加えた。室温で 12 時間攪拌を行った後、ジエチルエーテルで希釈し、シリカゲルを通して濾過した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, ヘキサン/酢酸エチル, 75:1)、さらに減圧蒸留により精製し、ケトン **23** (2.18 g, 92%) を無色油状として得た。得られたケトン **23** はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

沸点 80–81 °C/1.3 Torr.

$n_D^{25} = 1.4364$ .

$[\alpha]_D^{20} = +21.1$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR(film):  $\nu_{\text{max}} = 1720$  (s, C=O), 1170 (s, C–O), 1100 (s), 880 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz 3H, 2'-H<sub>3</sub>), 1.15–1.90 (m, 6H, 1"-, 2"-, 1'-H<sub>2</sub>), 1.37 [s, 6H, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.14 (s, 3H, 5"-H<sub>3</sub>), 2.41 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, 4"-H<sub>2</sub>), 3.42–3.71 (m, 2H, 4-, 5-H).

*(4R,5R)-4-Ethyl-2,2-dimethyl-5-(4-trimethylsilyloxy-3-pentenyl)-1,3-dioxolane*  
(24):

トリメチルシリルクロリド (9.0 mL, 71 mmol)、トリエチルアミン (20 mL, 143 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (DMF, 80 mL) 溶液に、ケトン 23 (5.03 g, 23.5 mmol) を 45 °C で加えた。130 °C に加熱し、24、72、120 時間攪拌を行った時点でトリメチルシリルクロリド (9.0 mL, 71 mmol) とトリエチルアミン (20 mL, 143 mmol) をそれぞれ加えた。さらに 48 時間加熱攪拌を続けた後、室温まで冷却し、*n*-ペンタンで抽出した。有機層を冷飽和重曹水で二回、冷 1 M 塩酸で一回、冷飽和重曹水で一回素早く洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製することにより、シリルエノールエーテル 24 と 25 の混合物を 6.16 g (92%) 得た。なお、シリルエノールエーテル 25 は 500 MHz  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルより、約 20% 混入していることを確認した。得られたシリルエノールエーテル混合物は、それ以上精製せずに次の反応に用いた。また、分析用サンプルとして、一部を減圧蒸留により精製した。

沸点 103–104 °C/3.9 Torr.

$n_D^{24} = 1.4385$ .

$[\alpha]_D^{21} = +21.4$  ( $c = 1.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR(film):  $\nu_{\max}$  = 1680 (s, C=C), 1250 (s, Si-Me), 1180 (s, C-O), 1100 (s), 845 (s), 760 (s), 690 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.19 [s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, 2'-H<sub>3</sub>), 1.21–1.64 (m, 4H, 1"-, 1'-H<sub>2</sub>), 1.38 [s, 6H, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.74–1.77 (m, 3H, 5"-H<sub>3</sub>), 1.88–2.27 (m, 2H, 2"-H<sub>2</sub>), 3.42–3.78 (m, 2H, 4-, 5-H), 4.44 (t,  $J$  = 8.9 Hz), 4.64 (t,  $J$  = 9.8 Hz, total 1-H, 3"-H).

*(4R,5R,3'RS)-4-Ethyl-2,2-dimethyl-5-(4-oxo-3-phenylselenopentyl)-1,3-dioxolane*  
(26):

アルゴン気流下、フェニルセレンニクロリド (4.08 g, 21.3 mmol) の乾燥塩化メチレン (250 mL) 溶液に、ピリジン (1.80 mL, 22.3 mmol) を 0 °C で加え、30 分間攪拌を行った。シリルエノールエーテル **24** (**25** が約 20% 混入している, 5.51 g, 19.3 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液を 0 °C で加え、2 時間攪拌を行った。塩化メチレンで希釈し、有機層を飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 g, ベンゼン/ジエチルエーテル, 15:1) により精製することにより化合物 **26**, (4.70 g, 66%) を無色油状として、化合物 **27** (1.61 g, 23%) を黄色油状として得た。得られた **26** は、それ以上精製せずに次の反応に用いた。

**26**:

$$n_D^{24} = 1.5238.$$

$$[\alpha]_D^{21} = +47.4 (c = 1.19, \text{CHCl}_3).$$

IR(film):  $\nu_{\max}$  = 3075 (m, C-H), 3000 (s, C-H), 2950 (s, C-H), 2875 (s, C-H), 1705 (s, C=O), 1580(m, C=C), 1480 (m, C=C), 1440 (m), 1380 (s), 1370 (s), 1240 (s), 1175 (s, C-O), 1105 (s), 1000 (s), 875 (m), 740 (s), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.90–1.07 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, 2'-H<sub>3</sub>), 1.15–1.90 (m, 6H, 1"-, 2"-, 1'-H<sub>2</sub>), 1.37 [s, 6H, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.14 (s, 3H, 5"-H<sub>3</sub>),

3.42–3.71 (m, 2H, 4-, 5-H), 7.21–7.58 (m, 5H, Ph).

(2*R*,4*R*S,6*S*,7*R*)-*exo*-7-Ethyl-5-methyl-4-phenylseleno-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane (28):

化合物 26 (3.10 g, 8.40 mmol) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (1.52 g, 7.99 mmol) と水 (12 滴) を室温に加え、3 時間攪拌を行った。ジエチルエーテルで希釈し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗分子内アセタール化合物 28 (2.48 g, 95%) を得た。得られた化合物 28 はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$$n_D^{24} = 1.5182.$$

$$[\alpha]_D^{20} = +89.0 (c = 1.14, \text{CHCl}_3).$$

IR(film):  $\nu_{\text{max}}$  = 3075 (m, C–H), 1580 (s, C=C), 1480 (s, C=C), 1455 (s), 1380 (s), 1330 (m), 1310 (m), 1235 (s), 1185 (s), 1175 (s, C–O), 1125 (s), 1000 (s), 970 (s), 930 (m), 860 (s), 740 (s), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.90 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, 9- $\text{H}_3$ ), 1.36–2.63 (m, 6H, 1"-, 2"-, 1'- $\text{H}_2$ ), 1.56, 1.71 (each s, total 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 3.22–3.32 (m, 1H, 4-H), 3.84–4.02 (m, 1H, 7-H), 4.18 (br. s, 1H, 1-H), 7.21–7.58 (m, 5H, Ph).

*exo*-7-Ethyl-5-methyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene (2):

[(2*R*,5*S*,7*R*)-3,4-Dehydro-*exo*-brevicomine]

粗分子内アセタール化合物 28 (2.45 g, 7.88 mmol) の塩化メチレン (70 mL) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (MCPBA, 70% 純度, 2.18 g, 8.84 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液を  $-78$  °C で加えた。10 分間攪拌を行った後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和重曹水で二回、飽和食塩水で一回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を常圧で留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、目的とする化合物 2 (847 mg, 70%) を無色油状として得た。

沸点 94–96 °C/51 Torr.

$[\alpha]_D^{20} = -84.1$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) {文献値<sup>[16]</sup>  $[\alpha]_D^{24} = -90.5$  ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ )}.

$n_D^{24} = 1.4499$ .

IR(film):  $\nu_{\max} = 3060$  (s, C–H), 2975 (s), 2950 (s), 2900 (s), 2850 (s), 1640 (m, C=C), 1460 (m), 1425 (m), 1395 (s), 1380 (s), 1345 (w), 1320 (m), 1255 (s), 1200 (s), 1185 (m, C–O), 1150 (m), 1130 (w), 1115 (m), 1095 (m), 1065 (w), 1045 (s), 1025 (m), 1020 (s), 1005 (m), 970 (s), 925 (m), 905 (s), 890 (w), 860 (s), 845 (m), 780 (m), 760 (m), 715 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, 9- $\text{H}_3$ ), 1.55 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.55–1.64 (m, 2H, 8- $\text{H}_2$ ), 1.85 (dddd,  $J = 18.0, 4.3, 1.8, 0.9$  Hz, 1H, 2- $\text{H}_3$ ), 2.65 (dddd,  $J = 18.0, 4.3, 2.2, 2.2$  Hz, 1H, 2- $\text{H}_b$ ), 3.79 (td,  $J = 6.4, 1.8$  Hz, 1H, 7-H), 4.24 (dddd,  $J = 4.2, 1.8, 1.8, 0.9$  Hz, 1H, 6-H), 5.71 (dddd,  $J = 9.5, 4.3, 2.2, 1.8$  Hz, 1H, 4-H), 5.82 (ddd,  $J = 9.5, 2.3, 1.8$  Hz, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.8 (9-C), 22.1 (8-C), 27.5 (1'-C), 32.1 (2-C), 77.1 (1-C), 82.0 (7-C), 102.5 (5-C), 124.3 (4-C), 132.0 (3-C).

HRMS [ $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ ]: 計算値 154.0994; 実測値 154.0987.

化合物 (2*R*,5*S*,7*R*)-2 は揮発性が高く、正確な元素分析値が得られなかった。

GC [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB, 0.25 mm × 25 m, 90 + 0.4 °C/min; carrier gas:

He, pressure 150 kPa]:  $t_R = 11.68$  min [(2*R*,5*S*,7*R*)-2, 97.1%], 14.28 min [(2*S*,5*R*,7*S*)-2, 2.9%].

従って化合物 (2*R*,5*S*,7*R*)-2 の鏡像体純度は 94.2% e.e. であった。

## 第二章第一部に関する実験項

*Ethyl (E)-6-tert-Butyldimethylsilyloxy-5,5-dimethyl-2-hexenoate (35):*

アルデヒド **34** (64.1 g, 279 mmol) のベンゼン (800 mL) 溶液にカルベトキシメチレントリフェニルホスホラン (136 g, 390 mmol) を加え、4 時間加熱還流を行った。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサンを加えて希釈し、生じた沈殿物をセライトを通して濾過することにより除いた。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **35** (74.8 g, 89%) を無色油状として得た。

沸点 121–124 °C/4 Torr.

$n_D^{24} = 1.4471$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 1730$  (s, C=O), 1660 (m, C=C), 1260 (m, Si-CH<sub>3</sub>), 1100 (m), 780 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.01 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.86 (s, 6H, 5-CH<sub>3</sub> × 2), 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.13 (dd, 2H,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 4-H<sub>2</sub>), 3.23 (s, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 4.17 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.80 (dt, 1H,  $J = 1.2, 16$  Hz, 2-H), 6.97 (dt, 1H,  $J = 7.6, 16$  Hz, 3-H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -5.6 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.2

[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.1 (5-CH<sub>3</sub> × 2), 25.8 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 36.3 (5-C), 41.5 (4-C), 60.0

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 71.2 (6-C), 123.3 (2-C), 146.7 (3-C), 166.5(1-C).

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si: 計算値 C: 63.95, H: 10.73; 実測値 C: 63.77, H: 10.86.

*Methyl 6-tert-Butyldimethylsilyloxy-5,5-dimethylhexanoate (36):*

金属マグネシウム (81.4 g, 3.35 mol) にメタノール(約 100 mL) を加え、水浴中で攪拌を行った。反応が開始し、還流が穏やかに始まったところで、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **35** (71.9 g, 240 mmol) のメタノール (1000 mL) 溶液を

室温でゆっくりと加えた。室温で2日間攪拌し、ジエチルエーテル (600 mL) で希釈した。0 °C で 3 M 塩酸 (1500 mL) を攪拌を行いながらゆっくりと加えた。食塩 (固体) を加えて水層を飽和させ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、エステル **36** (53.2 g, 77%) を無色油状として得た。

沸点 97–101 °C/2 Torr.

$n_D^{24} = 1.4343$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 1740$  (s, C=O), 1260 (m, Si-CH<sub>3</sub>), 1110 (m), 780 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.01 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.83 (s, 6H, 5-CH<sub>3</sub> × 2), 0.88 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.93–1.78 (m, 4H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 2.28 (t-like, 2H,  $J = 7.5$  Hz, 2-H<sub>2</sub>), 3.23 (s, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -5.6 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 19.7 (3-C), 23.9 (5-CH<sub>3</sub> × 2), 25.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.0 (2-C), 35.2 (5-C), 38.3 (4-C), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 71.4 (6-C), 174.3 (1-C).

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si: 計算値 C: 62.45, H: 11.18; 実測値 C: 62.42, H: 11.21.

*Methyl 5,5-Dimethyl-6-hydroxyhexanoate (37):*

化合物 **36** (12.6 g, 43.6 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に 46% フッ化水素酸 (4.5 mL) を 0 °C で加えた。冷蔵庫中 (0–4 °C) で18時間攪拌を行った後、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、飽和重曹水で中和した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、アルコール **37** (7.05 g, 93%) を無色油状として得た。

沸点 88–90 °C/2 Torr.

$n_D^{25} = 1.4443$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 3450$  (s, O-H),  $1730$  (s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.88 (s, 6H, 5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 0.92–1.79 (m, 5H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , OH), 2.31 (t-like, 2H,  $J = 6.8$  Hz, 2- $\text{H}_2$ ), 3.33 (s, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 19.2 (3-C), 23.8 (5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 34.4 (2-C), 35.0 (5-C), 37.7 (4-C), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.2 (6-C), 174.4 (1-C).

元素分析  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 計算値 C: 62.04, H: 10.41; 実測値 C: 61.93, H: 10.42.

*Methyl 5,5-Dimethyl-6-oxohexanoate (38):*

オキサリルクロリド (9.5 mL, 0.11 mol) の乾燥塩化メチレン (40 mL) 溶液にジメチルスルホキシド (DMSO, 16 mL, 0.23 mol) の乾燥塩化メチレン (40 mL) 溶液を、 $-60^\circ\text{C}$  でゆっくりと加え、20 分間攪拌を行った。アルコール 37 (6.88 g, 39.5 mmol) の乾燥塩化メチレン (40 mL) 溶液をゆっくりと滴下し、 $-40^\circ\text{C}$  で 40 分間攪拌を行った。トリエチルアミン (50 mL, 0.36 mol) を  $-40^\circ\text{C}$  で加えた後  $0^\circ\text{C}$  までゆっくりと昇温し、水 (100 mL) を加えた。塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサンを加え、生じた沈殿物をセライト濾過により除いた。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g, ヘキサン/酢酸エチル, 200:1) により精製し、アルデヒド 38 (5.63 g, 83%) を無色油状として得た。得られたアルデヒド 38 はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$n_D^{23} = 1.4338$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 2700$  (m, aldehyde C-H),  $1745$  (s, C=O),  $1725$  (s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.06 (s, 6H, 5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.12–1.82 (m, 4H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 2.22–2.42 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 9.45 (s, 1H, CHO).

*Methyl (E)-5,5,8-Trimethyl-6,8-nonadienoate (39):*

メタリルトリフェニルホスホニウムクロリド (93.7 g, 266 mmol) の乾燥 THF (700 mL) 懸濁液に、カリウム *t*-ブトキシド (26.9 g, 240 mmol) の乾燥 THF (450 mL) 懸濁液を 0 °C でゆっくりと加え、室温で 1 時間攪拌を行った。ここへ、アルデヒド **38** (28.6 g, 166 mmol) の乾燥 THF (250 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、反応液を 24 時間加熱還流を行った。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌を行った。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗メチルエステル **39** (約 40 g) を得た。得られた粗メチルエステル **39** はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。また、分析用サンプルとして一部を減圧蒸留により精製した。

沸点 108–109 °C/7 Torr.

$n_D^{23} = 1.4704$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 1740$  (s, C=O), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C), 970 (s), 880 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.03 (s, 6H, 5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.83 (s, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.09–1.95 (m, 4H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 2.27 (t-like, 2H,  $J = 7.1$  Hz, 2- $\text{H}_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.89 (br. s, 2H, 9- $\text{H}_2$ ), 5.57 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 6.07 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.7 (8- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (3-C), 27.1 (5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 34.6 (2-C), 35.8 (5-C), 42.6 (4-C), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 114.6 (9-C), 128.9 (7-C), 139.9 (6-C), 142.2 (8-C), 174.1 (1-C).

GC [column: TC-WAX<sup>®</sup>, 0.53 mm  $\times$  15 m, 70 + 3 °C/min, carrier gas: He,

pressure: 110 kPa].  $t_R = 6.29$  min [2%, (Z)-**39**],  $t_R = 8.06$  min [98%, (E)-**39**].

従って化合物 **39** の純度は  $E/Z = 98:2$  であると見積られる。

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : 計算値 C: 74.24, H: 10.54; 実測値 C: 73.97, H: 10.83.

*(E)*-5,5,8-Trimethyl-6,8-nonadienoic Acid (**40**):

粗メチルエステル **39** (約 40 g) のメタノール (500 mL) 溶液に、5% 水酸化カリウムメタノール溶液 (1400 mL) を加え、12 時間加熱還流を行っ

た。水を加え、水層をトルエンで洗浄し、非カルボン酸成分を除いた。続いて水層を 3 M 塩酸で酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, ヘキサン/酢酸エチル, 60:1)、さらに減圧蒸留により精製し、カルボン酸 **40** (26.9 g, 83%) を無色油状として得た。

沸点 107–111 °C/1.3 Torr.

$n_D^{24} = 1.4818$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 3000$  (br. s, CO<sub>2</sub>H), 1710 (s, C=O), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.03 (s, 6H, 5-CH<sub>3</sub> × 2), 1.32–1.35 (m, 2H, 4-H<sub>2</sub>), 1.53–1.61 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 1.83 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz, 2-H<sub>2</sub>), 4.89 (s, 1H, 9-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 4.90 (s, 1H, 9-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 5.58 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 6.06 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.7 (8-CH<sub>3</sub>), 20.0 (3-C), 27.2 (5-CH<sub>3</sub> × 2), 34.6 (2-C), 35.8 (5-C), 42.5 (4-C), 114.6 (9-C), 129.0 (7-C), 139.8 (6-C), 142.2 (8-C), 180.2 (1-C).

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: 計算値 C: 73.43, H: 10.27; 実測値 C: 73.52, H: 10.33.

*Pivaloyl (E)-5,5,8-Trimethyl-6,8-nonadienoyl Anhydride (41)*:

ピバリン酸クロリド (4.15 g, 33.7 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、トリエチルアミン (5.0 mL, 36 mmol) とカルボン酸 **40** (5.98 g, 30.5 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液とを 0 °C で加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。ヘキサンを加えて希釈し、生じた沈殿物をセライトを通して濾過することにより除いた。濾液の溶媒を減圧留去し、酸無水物 **41** (約 9 g) を得た。得られた酸無水物 **41** はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

IR (film):  $\nu_{\max} = 1810$  (s, C=O), 1750 (s, C=O), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C)

cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.04 (s, 6H, 5-CH<sub>3</sub> × 2), 1.25 [s, 9H,

C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.34–1.57 (m, 4H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 1.83 (br. s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.26–2.57 (m, 2H, 2-H<sub>2</sub>), 4.90 (br. s, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 5.56 (d, 1H, *J* = 16 Hz, 6-H), 6.07 (d, 1H, *J* = 16 Hz, 7-H).

[4*S*,3(6*E*)]-4-Benzyl-3-(5,5,8-trimethyl-6,8-nonadienoyl)-2-oxazolidinone (42):

アルゴン気流下、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (6.04 g, 34.1 mmol) の乾燥 THF (100 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.50 M ヘキサン溶液, 23.0 mL, 34.5 mmol) を -78 °C でゆっくりと加えた。-78 °C で1時間攪拌を行った後、酸無水物 41 (約 9 g) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を滴下し、-78 °C で1時間、冷蔵庫中 (0–4 °C) で12時間攪拌を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, ヘキサン/酢酸エチル, 40:1) により精製し、アミド 42 (8.49 g, 78%, 2段階) を無色油状として得た。

$n_D^{24} = 1.5177$ .

$[\alpha]_D^{21} = +43.5$  (*c* = 1.40, CHCl<sub>3</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 1790 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1650 (w, C=C), 1610 (m, C=C).

1460 (m), 1110 (m), 980 (m), 890 (m), 710 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.06 (s, 6H, 5'-CH<sub>3</sub> × 2), 1.32–1.49 (m, 2H, 4'-H<sub>2</sub>), 1.56–1.70 (m, 2H, 3'-H<sub>2</sub>), 1.84 (s, 3H, 8'-CH<sub>3</sub>), 2.76 (dd, 1H, *J* = 9.6, 13 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 2.80–2.98 (m, 2H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.30 (dd, 1H, *J* = 2.8, 13 Hz, CH<sub>d</sub>H<sub>e</sub>Ph), 4.12–4.24 (m, 2H, 5-H<sub>2</sub>), 4.62–4.70 (m, 1H, 4-H), 4.89 (s, 1H, 9'-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 4.90 (s, 1H, 9'-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 5.61 (d, 1H, *J* = 16 Hz, 6'-H), 6.07 (d, 1H, *J* = 16 Hz, 7'-H), 7.16–7.36 (m, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 18.8 (8'-CH<sub>3</sub>), 19.6 (3-C), 27.17 (5'-CH<sub>3</sub>),

27.19 (5'-CH<sub>3</sub>), 35.9 (5'-C), 36.1 (2'-C), 37.9 (1''-C), 42.6 (4'-C), 55.1 (4-C), 66.1 (5-C), 114.6 (9'-C), 127.3 (Ph), 128.9 (7'-C), 129.0 (Ph), 129.4 (Ph), 135.3 (Ph), 140.0 (6'-C), 142.3 (8'-C), 153.4 (2-C), 173.2 (1'-C).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 計算値 C: 74.33, H: 8.22, N: 3.94; 実測値 C: 74.19, H: 8.03, N: 3.95.

*[4S,3(2S,6E)]-4-Benzyl-3-(2,5,5,8-tetramethyl-6,8-nonadienoyl)-2-oxazolidinone* (43):

アルゴン気流下、アミド 42 (14.0 g, 39.4 mmol) の乾燥 THF (200 mL) 溶液にナトリウムヘキサメチルジシラジド (NaHMDS, 1.0 M THF 溶液, 59 mL, 59 mmol) を -78 °C で滴下し、2 時間攪拌を行った。ヨウ化メチル (16.8 g, 118 mmol) の乾燥 THF (100 mL) 溶液を -78 °C で滴下し 12 時間攪拌を行った後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (400 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製し、アミド 43 (10.2 g, 70%) を無色油状として得た。

$n_D^{24} = 1.5173$ .

$[\alpha]_D^{22} = +59.4$  ( $c = 1.06$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max} = 1780$  (s, C=O), 1695 (s, C=O), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C).

1450 (m), 1105 (m), 970 (m), 890 (m), 710 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.02 (s, 6H, 5'-CH<sub>3</sub> × 2), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.27–1.37 (m, 3H, 3'-H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, 4'-H<sub>2</sub>), 1.63–1.72 (m, 1H, 3'-H<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 1.84 (s, 3H, 8'-CH<sub>3</sub>), 2.76 (dd, 1H,  $J = 9.6, 13$  Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Ph), 3.26 (dd, 1H,  $J = 3.2, 13$  Hz, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>Ph), 3.62 (sext.-like, 1H,  $J = 6.4$  Hz, 2'-H), 4.13–4.24 (m, 2H, 5-H<sub>2</sub>), 4.64–4.73 (m, 1H, 4-H), 4.88 (s, 1H, 9'-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 4.90 (s, 1H, 9'-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 5.58 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6'-H), 6.05 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7'-H), 7.18–7.37 (m, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.4 (2'-CH<sub>3</sub>), 18.8 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.0 (5'-CH<sub>3</sub>), 27.2 (5'-CH<sub>3</sub>), 28.4 (3'-C), 35.7 (5'-C), 37.8 (1''-C), 38.2 (2'-C), 40.5 (4'-C).

55.3 (4-C), 66.0 (5-C), 114.5 (9'-C), 127.3 (Ph), 128.9 (7'-C), 129.0 (Ph), 129.4 (Ph), 135.3 (Ph), 140.0 (6'-C), 142.3 (8'-C), 153.0 (2-C), 177.1 (1'-C).

元素分析  $C_{23}H_{31}NO_3$ : 計算値 C: 74.76, H: 8.46, N: 3.79; 実測値 C: 74.46, H: 8.64, N: 3.90.

*(2S,6E)-2,5,5,8-Tetramethyl-6,8-nonadienoic Acid [(S)-44]*:

アミド 43 (3.65 g, 10.3 mmol) を THF-水混合溶媒 (4:1, 50 mL) に溶かし、34.5% 過酸化水素水 (4.3 mL) と水酸化リチウム一水和物 (750 mg, 17.9 mmol) 水 (15 mL) 溶液を 0 °C で加え、1 時間攪拌を行った。亜硫酸ナトリウム七水和物 (10.6 g, 42.0 mmol) 水 (15 mL) 溶液を 0 °C で加え、30 分間攪拌を行った後、減圧下 THF を留去した。残渣を塩化メチレンで洗浄し、非カルボン酸成分を除いた。その後水層を 6 M 塩酸により酸性にし、カルボン酸を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g, ヘキサン/酢酸エチル, 5:1) により精製し、カルボン酸 (S)-44 (1.98 g, 92%) を無色油状として得た。

$n_D^{23} = 1.4820$ .

$[\alpha]_D^{21} = +4.71$  ( $c = 1.02$ ,  $CHCl_3$ ).

IR (film):  $\nu_{max} = 3000$  (br. s,  $CO_2H$ ), 1710 (s,  $C=O$ ), 1650 (w,  $C=C$ ), 1610 (m,  $C=C$ ), 970 (s), 880 (s)  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.02 (s, 6H, 5- $CH_3 \times 2$ ), 1.18 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, 2- $CH_3$ ), 1.29–1.42 (m, 3H, 3- $H_2H_b$ , 4- $H_2$ ), 1.53–1.67 (m, 1H, 3- $H_aH_b$ ), 1.84 (s, 3H, 8- $CH_3$ ), 2.32–2.45 (m, 1H, 2-H), 4.90 (br. s, 2H, 9- $H_2$ ), 5.57 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 6.05 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 16.9 (2- $CH_3$ ), 18.7 (8- $CH_3$ ), 27.0 (5- $CH_3$ ), 27.2 (5- $CH_3$ ), 28.6 (3-C), 35.7 (5-C), 39.9 (2-C), 40.3 (4-C), 114.6 (9-C), 129.0 (7-C), 139.9 (6-C), 142.2 (8-C), 183.4 (1-C).

元素分析  $C_{13}H_{22}O_2$ : 計算値 C: 74.24, H: 10.54; 実測値 C: 74.09, H: 10.70.

GC [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB, 0.25 mm × 25 m, 150 + 1 °C/min, carrier gas:

He, pressure: 110 kPa]:  $t_R = 24.5$  min [-100%, (S)-44].

従ってカルボン酸 (S)-44 の鏡像体純度は >99% e.e. であった。

*(2S,6E)-2,5,5-Trimethyl-6,8-nonadienoyl Chloride (45):*

カルボン酸 40 (3.16 g, 16.1 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液にオキサリルクロリド (1.6 mL, 18 mmol) を 0 °C で加え、室温で 12 時間攪拌を行った。溶媒を減圧留去し、残渣を減圧蒸留により精製し、酸塩化物 45 (2.61 g, 75%) を無色油状として得た。得られた酸塩化物 45 はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

沸点 116–120 °C/12 Torr.

$n_D^{23} = 1.4850$ .

IR (film):  $\nu_{\max} = 1800$  (s, C=O), 1645 (w, C=C), 1610 (m, C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.04 (s, 6H, 5-CH<sub>3</sub> × 2), 0.91–1.94 (m, 4H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 1.83 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.85 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz, 2-H<sub>2</sub>), 4.91 (br. s, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 5.54 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 6.07 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H).

*[3aR-[1(E),3a $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7a $\beta$ ]]-Hexahydro-8,8-dimethyl-1-(5,5,8-trimethylnona-6,8-dienoyl)-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazole-2,2-dioxide (46):*

(1R)-(+)-2,10-カンファースルタム (1.04 g, 4.83 mmol) の乾燥トルエン (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁液, 201 mg, 8.38 mmol) を 0 °C で加え、90 分間攪拌を行った。ここへ酸塩化物 45 (1.04 g, 4.85 mmol) の乾燥トルエン (15 mL) 溶液を 0 °C で加えた後、室温で 1 時間攪拌を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g, ヘキサン/酢酸エチル, 30:1) により精製し、化合物 46 (1.68 g, 88%) を無色油状として得た。

$$n_D^{24} = 1.5172.$$

$$[\alpha]_D^{21} = +80.7 (c = 1.07, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 1710$  (s, C=O), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C), 1330 (m, SO<sub>2</sub>), 1170 (m, SO<sub>2</sub>), 970 (s), 880 (s), 770 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.97 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 6H, 5'-CH<sub>3</sub> × 2), 1.15 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.08–2.17 (m, 11H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H, 7-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>), 1.83 (s, 3H, 8'-CH<sub>3</sub>), 2.68 (t-like, 2H,  $J = 7.3$  Hz, 2'-H<sub>2</sub>), 3.45 (s, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 3.85 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz, 7a-H), 4.88 (br. s, 1H, 9'-H<sub>2</sub>), 5.56 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6'-H), 6.06 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7'-H).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>S: 計算値 C: 67.14, H: 8.96, N: 3.56; 実測値 C: 67.23, H: 9.19, N: 3.59.

*[3aR-[1(2S,6E),3a $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7a $\beta$ ]]-Hexahydro-8,8-dimethyl-1-(2,5,5,8-*

*tetramethylnona-6,8-dienoyl)-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazole-2,2-dioxide*  
(47):

アルゴン気流下、化合物 46 (14.0 g, 39.4 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.50 M ヘキサン溶液, 2.50 mL, 3.75 mmol) を -78 °C でゆっくりと加え、2 時間攪拌を行った。ここへヨウ化メチル (2.04 g, 14.4 mmol) のヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA, 3 mL) 溶液を -78 °C でゆっくりと加え、24 時間攪拌を行った。水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製し、化合物 47 (1.11 g, 81%) を無色油状として得た。

$$n_D^{23} = 1.5172.$$

$$[\alpha]_D^{21} = +79.8 (c = 1.02, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 1700$  (s, C=O), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C), 1330 (m, SO<sub>2</sub>),

1170 (m, SO<sub>2</sub>), 970 (s), 880 (s), 770 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.97 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 6H, 5'-CH<sub>3</sub> × 2), 1.15 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.19 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.02–2.16 (m, 11H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H, 7-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>), 1.83 (s, 3H, 8'-CH<sub>3</sub>), 2.70–3.15 (m, 1H, 2'-H), 3.46 (s, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 3.91 (t-like, 1H, *J* = 14 Hz, 7a-H), 4.88 (br. s, 1H, 9'-H<sub>2</sub>), 5.56 (d, 1H, *J* = 16 Hz, 6'-H), 6.06 (d, 1H, *J* = 16 Hz, 7'-H).

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>S: 計算値 C: 67.77, H: 9.15, N: 3.44; 実測値 C: 67.98, H: 8.93, N: 3.50.

(2*S*,6*E*)-2,5,5,8-Tetramethyl-6,8-nonadienoic Acid [(*S*)-44]:

化合物 43 からカルボン酸 (*S*)-44 への変換と同様の手法により、化合物 47 (682 mg, 1.68 mmol) をカルボン酸 (*S*)-44 (221 mg, 67%) へと変換した。得られたカルボン酸は無色油状であった。

$n_D^{24} = 1.4818$ .

$[\alpha]_D^{22} = +4.64$  (*c* = 1.08, CHCl<sub>3</sub>).

IR および <sup>1</sup>H-NMR スペクトルは、先に記載したものと一致した。

*Methyl (R)-6-tert-Butyldimethylsilyloxy-2,2,5-trimethylhexanoate (49)*:

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (4.0 mL, 29 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.60 M ヘキサン溶液, 15.0 mL, 24.0 mmol) を 0 °C で加えた。0 °C で 30 分間攪拌を行った後に -78 °C へ冷却し、イソ酪酸メチル (2.60 g, 25.5 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液をゆっくりと加え、2 時間攪拌を行った。ここへヨウ化物 48 (2.35 g, 7.16 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液を滴下し 2 時間攪拌を行った後 0 °C までゆっくりと昇温し、さらに 1 時間攪拌を行った。飽和重曹水を加え、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, ヘキサン/酢酸エチル, 40:1) により精製し、エステル 49 (2.01 g, 93 %) を無色油状として得た。

$$n_D^{23} = 1.4349.$$

$$[\alpha]_D^{24} = +5.43 (c = 1.23, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 1735$  (s, C=O), 1255 (m, Si-CH<sub>3</sub>), 1150 (m), 1090 (m), 835 (s), 775 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.01 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.84 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, 5-CH<sub>3</sub>), 0.87 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.94 (dddd, 1H,  $J = 4.5, 7.5, 13, 13$  Hz, 4- $H_aH_b$ ), 1.14 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> × 2), 1.33 (tt-like, 1H,  $J = 4.5, 13$  Hz, 4- $H_aH_b$ ), 1.46 (dt, 1H,  $J = 4.5, 13$  Hz, 3- $H_aH_b$ ), 1.55 (dt, 1H,  $J = 4.5, 13$  Hz, 3- $H_aH_b$ ), 1.46–1.53 (m, 1H, 5-H), 3.37 (dq, 2H,  $J = 6.5, 9.5$  Hz, 6-H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -5.41 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 16.6 (5-CH<sub>3</sub>), 18.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.06 (2-CH<sub>3</sub>), 25.09 (2-CH<sub>3</sub>), 25.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.2 (4-C), 36.2 (5-C), 38.2 (3-C), 42.3 (2-C), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 68.0 (6-C), 178.5 (1-C).

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si: 計算値 C: 63.52, H: 11.33; 実測値 C: 63.48, H: 11.51.

**(R)-6-tert-Butyldimethylsilyloxy-2,2,5-trimethyl-1-hexanol (50):**

エステル **49** (195 mg, 0.645 mmol) の乾燥塩化メチレン (10 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M 塩化メチレン溶液, 2.0 mL, 2.0 mmol) を -78 °C で滴下し、90 分間攪拌を行った。飽和ロッシェル塩水溶液を加え、室温までゆっくりと昇温し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g, ヘキサン/酢酸エチル, 25:1) により精製し、アルコール **50** (156 mg, 88%) を無色油状として得た。得られたアルコール **50** はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$$n_D^{24} = 1.4453.$$

$$[\alpha]_D^{24} = +3.96 (c = 1.09, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 3360$  (s, O-H), 1255 (m, Si-CH<sub>3</sub>), 1090 (m), 840 (s), 775 (s)

cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.04 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.86 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> × 2), 0.87 (d, 3H, *J* = 8.6 Hz, 5-CH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.94–1.66 (m, 6H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H, OH), 3.31 (s, 2H, 1-H<sub>2</sub>), 3.42 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, 6-H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.39 (SiCH<sub>3</sub>), -5.37 (SiCH<sub>3</sub>), 16.7 (5-CH<sub>3</sub>), 18.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.77 (2-CH<sub>3</sub>), 23.83 (2-CH<sub>3</sub>), 25.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.9 (4-C), 34.9 (2-C), 35.4 (3-C), 36.3 (5-C), 68.1 (6-C), 71.8 (1-C).

*(R)*-6-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,2,5-trimethylhexanal (**51**):

アルコール **50** (1.10 g, 4.01 mmol) の乾燥塩化メチレン (20 mL) 溶液にピリジン (1.6 mL, 20 mmol) と Dess-Martin 試薬 (2.54 g, 5.98 mmol) を 0 °C で順に加え、室温で 2 時間攪拌を行った。ジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水 (10 mL) と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, ヘキサン/酢酸エチル, 25:1) により精製し、アルデヒド **51** (855 mg, 78%) を無色油状として得た。得られたアルデヒド **51** はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$n_D^{25} = 1.4359$ .

$[\alpha]_D^{24} = +4.66$  (*c* = 1.41, CHCl<sub>3</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max} = 2800$  (m, aldehyde C–H), 1730 (s, C=O), 1260 (m, Si–CH<sub>3</sub>), 1090 (s), 840 (s), 775 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.03 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.86 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 5-CH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.04 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> × 2), 0.92–1.72 (m, 5H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H), 3.39 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, 6-H<sub>2</sub>), 9.44 (s, 1H, CHO).

(3*E*,8*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,5,5,8-tetramethyl-6,8-nonadiene [(*R*)-52]:

メタリルトリフェニルホスホニウムクロリド (4.14 g, 15.2 mmol) の乾燥 THF (40 mL) 懸濁液に、0 °C でカリウム *t*-ブトキシド (1.43 g, 12.7 mmol) を加えた。0 °C で1時間攪拌を行い、アルデヒド 51 (761 mg, 2.80 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を滴下し、18時間加熱還流を行った。0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌を行った。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製し、ジエン (*R*)-52 (602 mg, 69%) を無色油状として得た。得られたジエン (*R*)-52 はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$$n_D^{24} = 1.4592.$$

$$[\alpha]_D^{24} = +7.41 (c = 1.13, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 1640$  (w, C=C), 1610 (m, C=C), 1255 (s, Si-CH<sub>3</sub>), 1090 (s, C-O), 840 (s), 770 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.03 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.85 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 0.89 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.01 (s, 6H, 5-CH<sub>3</sub> × 2), 1.23–1.38 (m, 4H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 1.45–1.55 (m, 1H, 2-H), 1.83 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 3.35 (dd, 1H,  $J = 6.4, 9.8$  Hz, 1-H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.41 (dd, 1H,  $J = 6.1, 9.8$  Hz, 1-H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.87 (s, 1H, 9'-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 4.89 (s, 1H, 9'-H<sub>E</sub>H<sub>Z</sub>), 5.59 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6'-H), 6.04 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7'-H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -5.35 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 16.8 (2-CH<sub>3</sub>), 18.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.7 (8-CH<sub>3</sub>), 25.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.1 (5-CH<sub>3</sub>), 27.3 (5-CH<sub>3</sub>), 28.0 (3-C), 35.8 (5-C), 36.4 (2-C), 40.6 (4-C), 68.3 (1-C), 114.2 (9-C), 128.6 (7-C), 140.6 (6-C), 142.4 (8-C).

(2*R*,6*E*)-2,5,5,8-Tetramethyl-6,8-nonadien-1-ol [(*R*)-53]:

化合物 (R)-52 (510 mg, 1.64 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF, 1.0 M THF 溶液, 4.8 mL, 4.8 mmol) を 0 °C で加え、室温で 4 時間攪拌を行った。水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, ヘキサン/酢酸エチル, 20:1) により精製し、アルコール (R)-53 (259 mg, 81%) を無色油状として得た。

$$n_D^{24} = 1.4830.$$

$$[\alpha]_D^{22} = +9.89 (c = 1.15, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3350 (s, O-H), 1640 (w, C=C), 1610 (m, C=C), 1040 (m, C-O), 970 (s), 880 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.91 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.02 (s, 6H, 5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.21–1.44 (m, 5H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , OH), 1.50–1.56 (m, 1H, 2-H), 1.84 (s, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 3.42 (ddd, 1H,  $J = 6.0, 11, 16$  Hz, 1- $H_aH_b$ ), 3.49 (ddd, 1H,  $J = 5.5, 11, 16$  Hz, 1- $H_cH_d$ ), 4.88 (s, 1H, 9- $H_eH_f$ ), 4.89 (s, 1H, 9- $H_gH_h$ ), 5.59 (d, 1H, 16 Hz), 6.04 (d, 1H, 16Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 16.6 (2- $\text{CH}_3$ ), 18.7 (8- $\text{CH}_3$ ), 27.2 (5- $\text{CH}_3 \times 2$ ), 27.9 (3-C), 35.8 (5-C), 36.3 (2-C), 40.4 (4-C), 68.3 (1-C), 114.4 (9-C), 128.7 (7-C), 140.4 (6-C), 142.3 (8-C).

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$ : 計算値 C: 79.53, H: 12.32; 実測値 C: 79.45, H: 12.38.

(2*S*,6*E*)-2,5,5,8-Tetramethyl-6,8-nonadien-1-ol [(*S*)-53]:

水素化アルミニウムリチウム (842 mg, 22.2 mmol) の乾燥 THF (40 mL) 溶液に化合物 43 (2.72 g, 7.37 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、室温で 1 時間攪拌を行った。水 (0.8 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 mL)、水 (2.4 mL) を順に加え、室温で 2 時間攪拌した。セライト濾過し濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, ヘキサン/酢酸エチル, 20:1) により精製し、アルコール (S)-53 (1.17 g, 82%) を無色油状として得た。

$$n_D^{27} = 1.4835.$$

$$[\alpha]_D^{22} = -9.31 (c = 1.14, \text{CHCl}_3).$$

IR および  $^1\text{H NMR}$  スペクトルは、(R)-異性体のものと一致した。

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$ : 計算値 C: 79.53, H: 12.32; 実測値 C: 79.32, H: 12.57.

*[2R\*,6E,N(1S)]-N-[1-(1-Naphthyl)ethyl]-2,5,5,8-tetramethyl-6,8-nonadienamamide*  
(54):

カルボン酸 (±)-44 (ラセミ体, 252 mg, 1.20 mmol) の乾燥塩化メチレン (10 mL) 溶液に、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン (0.22 mL, 1.4 mmol) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (EDC, 251 mg, 1.31 mmol)、触媒量の *N,N*-ジメチルアミノピリジンを 0 °C で加え、室温で 24 時間攪拌した。水を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ヘキサン/酢酸エチル, 10:1 および 20:3) により精製し、アミド (2R)-54 (209 mg, 48%) を無色固体として、アミド (2S)-54 (195 mg, 45%) を無色固体として得た。先に流出したアミド (2R)-54 はさらにジイソプロピルエーテルを溶媒として再結晶による精製を行い、無色針状晶として得た。

*[2R,6E,N(1S)]-54:*

$R_f = 0.50$  (ヘキサン/酢酸エチル, 3:1)

融点 84.0–85.5 °C.

$$[\alpha]_D^{22} = -44.6 (c = 1.02, \text{CHCl}_3).$$

IR (nujol):  $\nu_{\text{max}} = 3250$  (w, N–H), 1660 (s, C=C), 1630 (s, C=O), 1545 (s, C=O).

970 (m), 890 (m), 795 (w), 775 (s), 720 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.97 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ).

1.07 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.23–1.35 (m, 3H, 3- $H_aH_b$ , 4-H<sub>2</sub>), 1.48–1.55 (m, 1H, 3- $H_aH_b$ ), 1.67 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, 2'-H<sub>3</sub>), 1.78 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.01–2.12 (m, 1H, 2-H), 4.88 (br. s, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 5.49 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 5.62 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, NH), 5.94 (quint.-like, 1H,  $J = 7.0$  Hz, 1'-H), 6.01 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H), 7.42–7.48 (m, 4H, Naphth.), 7.79 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, Naphth.), 7.85 (dd, 1H,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, Naphth.), 8.07 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, Naphth.).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.0 (2-CH<sub>3</sub>), 18.7 (8-CH<sub>3</sub>), 20.5 (2'-CH<sub>3</sub>), 27.0 (5-CH<sub>3</sub>), 27.2 (5-CH<sub>3</sub>), 29.4 (3-C), 35.6 (5-C), 40.6 (4-C), 42.2 (2-C), 44.2 (1'-C), 114.5 (9-C), 122.5 (Naphth.), 123.6 (Naphth.), 125.1 (Naphth.), 125.9 (Naphth.), 126.5 (Naphth.), 128.4 (Naphth.), 128.7 (Naphth.), 128.9 (7-C), 131.2 (Naphth.), 133.9 (Naphth.), 138.2 (Naphth.), 140.0 (6-C), 142.2 (8-C), 175.1 (1-C).  
元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N: 計算値 C: 82.60, H: 9.15, N: 3.85; 実測値 C: 82.76, H: 9.14, N: 3.81.

[2*S*,6*E*,*N*(1*S*)]-54;

R<sub>f</sub> = 0.40 (ヘキサン/酢酸エチル, 3:1)

融点 78.5–80.0 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -48.9$  ( $c = 1.13$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR (nujol):  $\nu_{\max} = 3275$  (w, N–H), 1660 (s, C=C), 1630 (s, C=O), 1530 (s, C=O), 970 (m), 885 (m), 795 (w), 775 (s), 720 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.91 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.13 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.16–1.35 (m, 3H, 3- $H_aH_b$ , 4-H<sub>2</sub>), 1.49–1.55 (m, 1H, 3- $H_aH_b$ ), 1.67 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz, 2'-H<sub>3</sub>), 1.77 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.94–2.10 (m, 1H, 2-H), 4.86 (br. s, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 5.45 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 5.59 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, NH), 5.94 (quint.-like, 1H,  $J = 7.5$  Hz, 1'-H), 5.97 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H), 7.42–7.50 (m, 4H, Naphth.), 7.80 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, Naphth.), 7.86 (dd, 1H,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, Naphth.), 8.10 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Naphth.).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.0 (2-CH<sub>3</sub>), 18.7 (8-CH<sub>3</sub>), 20.3 (2'-H<sub>3</sub>), 26.9 (5-CH<sub>3</sub>), 27.2 (5-CH<sub>3</sub>), 29.4 (3-C), 35.6 (5-C), 40.7 (4-C), 42.2 (2-C), 44.2 (1'-C), 114.5 (9-C), 122.5 (Naphth.), 123.7 (Naphth.), 125.1 (Naphth.), 125.9

(Naphth.), 126.5 (Naphth.), 128.4 (Naphth.), 128.7 (Naphth.), 128.8 (7-C), 131.2 (Naphth.), 133.9 (Naphth.), 138.2 (Naphth.), 140.0 (6-C), 142.2 (8-C) 175.1 (1-C).  
 元素分析  $C_{15}H_{27}O_2N$ : 計算値 C: 82.60, H: 9.15, N: 3.85; 実測値 C: 82.32, H: 8.90, N: 3.93.

(2*S*,6*E*)-*N*-methoxy-*N*-methyl-2,5,5,8-tetramethyl-6,8-nonadienamamide [(*S*)-55]:

カルボン酸 (*S*)-44 (1.02 g, 4.86 mmol) の乾燥塩化メチレン (25 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL, 6.3 mmol) と *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (589 mg, 6.04 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (EDC, 1.03 g, 5.37 mmol)、触媒量の *N,N*-ジメチルアミノピリジンを 0 °C で加え、室温で 14 時間攪拌を行った。水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ヘキサン/酢酸エチル, 15:1) により精製し、Weinreb アミド (*S*)-55 (983 mg, 80%) を無色油状として得た。

$$n_D^{26} = 1.4815.$$

$$[\alpha]_D^{21} = +15.5 (c = 1.07, CHCl_3).$$

IR (film):  $\nu_{max} = 1670$  (s, C=O), 1610 (m, C=C), 1005 (s), 975 (m), 890 (s)  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.02 (s, 6H, 5- $CH_3 \times 2$ ), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, 2- $CH_3$ ), 1.24–1.35 (m, 3H, 3- $H_aH_b$ , 4- $H_2$ ), 1.54–1.68 (m, 1H, 3- $H_cH_d$ ), 1.83 (dd, 3H,  $J = 0.72, 1.2$  Hz, 8- $CH_3$ ), 2.80 (br. s, 1H, 2-H), 3.19 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $NOMe$ ), 4.88 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, 9- $H_EH_2$ ), 4.90 (d, 1H,  $J = 0.72$  Hz, 9- $H_EH_2$ ), 5.58 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 6-H), 6.04 (d, 1H,  $J = 16$  Hz, 7-H).

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.3 (2- $CH_3$ ), 18.7 (8- $CH_3$ ), 27.0 (5- $CH_3$ ), 27.3 (5- $CH_3$ ), 28.8 (3-C), 32.1 ( $NCH_3$ ), 35.7 (2, 5-C), 40.8 (4-C), 61.4 ( $NOCH_3$ ), 114.4 (9-C), 128.8 (7-C), 140.2 (6-C), 142.2 (8-C).

元素分析  $C_{15}H_{27}O_2N$ : 計算値 C: 71.10, H: 10.74, N: 5.53; 実測値 C: 70.96, H: 10.75, N: 5.49.

(1*S*,3*S*,7*S*)-3,6,6,9-Tetramethylbicyclo[5.4.0]undecan-2-one [(*S*)-32]:

(i) 過塩素酸リチウムを用いた分子内 Diels-Alder 反応の反応条件

Weinreb アミド 55 (434 mg, 1.72 mmol) の乾燥 THF (15 mL) 溶液にビニルマグネシウムブロミド (0.95 M THF 溶液, 9.0 mL, 8.6 mmol) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で加えた後、ゆっくりと室温まで昇温して 4 時間攪拌を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (*S*)-56 (413 mg, quant.) を無色油状として得た。

過塩素酸リチウム (25.4 g, 239 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (45 mL) 溶液に、(+)-10-カンファースルホン酸 (CSA, 6 mg, 0.03 mmol) の乾燥 THF (0.6 mL) 溶液を加えた。さらにここへ、先の粗 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (*S*)-56 (413 mg) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 20 時間攪拌した。 $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、水をゆっくりと加えた後、生じた沈殿をセライトを通して濾過することにより除いた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, ヘキサン/酢酸エチル, 100:1) により精製し、二環性ケトン 32 (313 mg, 83%, 2 段階) を立体異性体混合物として得た。

この混合物を、中圧液体カラムクロマトグラフィー (MPLC, シリカゲル 50  $\pm$  20  $\mu\text{m}$ , 40 g, ヘキサン/酢酸エチル, 300:1, elution rate: 12 mL/min) により精製し、目的とするジアステレオマー (1*S*,3*S*,7*R*)-32 (12 mg) を無色油状として得た。

(4*S*,8*E*)-4,7,7,10-Tetramethyl-1,8,10-undecatrien-3-one [(*S*)-56]:

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  = 1700 (s, C=O), 1640, (w, C=C), 1610 (w, C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

(1*S*,3*S*,7*R*)-32

$n_{\text{D}}^{25} = 1.5009$ .

$[\alpha]_D^{23} = +166$  ( $c = 0.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

CD:  $\Delta\epsilon = +1.55$  (297 nm,  $c = 0.032$ , hexane).

IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 1695$  (s, C=O), 1450 (m), 1135 (m), 1070 (m), 990 (m), 955 (m), 895 (m), 740 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.85 (s, 3H,  $\beta$ -6- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 3H,  $\alpha$ -6- $\text{CH}_3$ ), 1.19–1.34 (m, 2H, 4- $H_aH_b$ , 5- $H_aH_b$ ), 1.40–1.46 (m, 1H, 4- $H_xH_y$ ), 1.71 (br. s, 3H, 9- $\text{CH}_3$ ), 1.66–1.88 (m, 4H, 5- $H_xH_y$ , 10- $\text{H}_2$ , 11- $H_aH_b$ ), 2.05–2.11 (m, 1H, 11- $H_xH_y$ ), 2.16 (br. s, 1H, 7-H), 2.64–2.72 (m, 1H, 3-H), 2.74–2.78 (m, 1H, 1-H), 5.57 (br. s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.1 (3- $\text{CH}_3$ ), 24.0 (9- $\text{CH}_3$ ), 24.7 (6- $\text{CH}_3$ ), 26.9 (10-C), 29.7 (11-C), 30.9 (4-C), 31.6 (6- $\text{CH}_3$ ), 36.1 (6-C), 37.3 (5-C), 45.3 (7-C), 46.3 (3-C), 48.1 (1-C), 122.4 (8-C), 134.3 (9-C), 219.5 (2-C).

元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ : 計算値 C: 81.76, H: 10.98; 実測値 C: 81.63, H: 11.14.

(ii) 塩化ジエチルアルミニウムを用いた分子内 Diels-Alder 反応の反応条件

先と同様の手法により Weinreb アミド (S)-55 (913 mg, 3.61 mmol) を  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (S)-56 へと変換し、得られた (S)-56 の塩化メチレン (50 mL) 溶液に塩化ジエチルアルミニウム (0.95 M ヘキサン溶液, 18 mL, 17 mmol) を  $-78^\circ\text{C}$  で加え、1 時間攪拌を行った。ゆっくりと  $0^\circ\text{C}$  まで昇温し 1 時間攪拌を行った後、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、2 時間攪拌を行った。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ヘキサン/酢酸エチル, 100:1) により精製し、二環性ケトン 32 (647 mg, 81%, 2 段階) を立体異性体混合物として得た。

分子内 Diels-Alder 反応における選択性の決定

二環性ケトン **32** の形成におけるジアステレオ選択性の検討は GC 分析により行った。

GC [column: TC-WAX<sup>®</sup>, 0.53 mm × 15 m, 130°C (constant), carrier gas: He, 110 kPa].

(i) 過塩素酸リチウムを用いた条件

$t_R = 2.72$  min [18.6%, (1*S*,3*S*,7*R*)-**32**],  $t_R = 3.20$  min, [29.5%, (1*S*,3*S*,7*S*)-**32**],  $t_R = 3.72$  min, [15.4%, (1*R*,3*S*,7*R*)-**32**],  $t_R = 4.12$  min, [36.5%, (1*R*,3*S*,7*S*)-**32**].

従って、ジアステレオ選択性は、*cis/trans* = 55.1 : 44.9 であった。

(ii) 塩化ジエチルアルミニウムを用いた条件

[50.4%, (1*S*,3*S*,7*R*)-**32**], [18.8%, (1*S*,3*S*,7*S*)-**32**], [2.9%, (1*R*,3*S*,7*R*)-**32**], and [27.9%, (1*R*,3*S*,7*S*)-**32**].

従って、ジアステレオ選択性は、*cis/trans* = 78.3 : 21.7 であった。

二環性ケトンの鏡像体純度の決定

二環性ケトン (1*S*,3*S*,7*R*)-**32** の鏡像体純度決定は GC 分析により行った。

GC [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB, 0.25 mm × 25 m, 100 + 3 °C/min, carrier gas:

He, pressure: 110 kPa].

$t_R = 23.1$  min [~100%, (1*S*,3*S*,7*R*)-**32**].

従って、(1*S*,3*S*,7*R*)-**32** の鏡像体純度は >99% ee であった。

(1*S*,3*S*,7*R*)-2-Methylene-3,6,6,9-tetramethylbicyclo[5.4.0]undec-8-ene

[(1*S*,3*S*,7*R*)-**29**]

[3-methyl- $\alpha$ -himachalene]:

二環性ケトン (1*S*,3*S*,7*R*)-**32** (87 mg, 0.40 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液に Tebbe 試薬 (0.5 M トルエン溶液, 3.0 mL, 1.5 mmol) を -40 °C で加え、1 時間攪拌した。室温までゆっくりと昇温し、さらに 6 時間攪拌を行った。0 °C に冷却し、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) をゆっくりと加え、セライトを通して濾過を行った。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, ペンタン)、さらに減圧蒸留により

精製し、目的物 (1*S*,3*S*,7*R*)-**29** (60 mg, 70%) を無色油状として得た。

沸点 97–99 °C/3 Torr.

$n_D^{24} = 1.5047$ .

$[\alpha]_D^{22} = +181$  ( $c = 0.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 3100$  (w), 2975 (s), 2925 (s), 2900 (s), 1670 (w, C=C), 1630 (m, C=C), 1470 (w), 1450 (m), 1440 (sh.), 1400(w), 1390 (w), 1380 (w), 1360 (w), 1350 (w), 1340 (w), 1280 (w), 1220 (w), 1190 (w), 1170 (w), 1150 (w), 1130 (w), 1070 (w), 1050 (w), 1025 (w), 1010 (w), 975 (w), 960 (w), 940 (w), 920 (w), 910 (w), 890 (s), 870 (m), 830 (w), 750 (w), 720 (w), 675 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.96 (s, 3H,  $\beta$ -6- $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3H,  $\alpha$ -6- $\text{CH}_3$ ), 1.01 (d,  $J = 7$  Hz, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.08–1.15 (m, 1H, 5- $H_aH_b$ ), 1.15–1.22 (m, 1H, 4- $H_aH_b$ ), 1.47–1.53 (m, 1H, 4- $H_xH_b$ ), 1.58–1.66 (m, 1H, 5- $H_xH_b$ ), 1.68 (br. s, 3H, 9- $\text{CH}_3$ ), 1.72–1.91 (m, 4H, 10- $\text{H}_2$ , 11- $\text{H}_2$ ), 2.13 (br. s, 1H, 7-H), 2.23–2.31 (m, 1H, 3-H), 2.82–2.75 (m, 1H, 1-H), 4.76 (s, 1H, 2- $\text{CH}_aH_b$ ), 4.81 (s, 1H, 2- $\text{CH}_xH_b$ ), 5.51 (br. s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 21.6 (3- $\text{CH}_3$ ), 24.2 (9- $\text{CH}_3$ ), 25.1 (6- $\text{CH}_3$ ), 26.7 (10-C), 32.0 (6- $\text{CH}_3$ ), 35.2 (11-C), 36.37 (6-C), 36.44 (3-C), 36.8 (4-C), 37.8 (5-C), 41.5 (1-C), 47.5 (7-C), 107.1 (2- $\text{CH}_2$ ), 123.9 (8-C), 134.1 (9-C), 162.2 (2-C).

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}$ : 計算値 C: 88.00, 12.00; 実測値 C: 87.90, 12.00.

化合物 (1*S*,3*S*,7*R*)-**29** の鏡像体純度の決定

化合物 (1*S*,3*S*,7*R*)-**29** の鏡像体純度決定は GC 分析により行った。

GC [column: Chirasil-DEX<sup>®</sup> CB, 0.25 mm × 25 m, 100 + 2 °C/min, carrier gas:

He, pressure: 110 kPa].  $t_R = 23.7$  min [-100%, (1*S*,3*S*,7*R*)-**29**].

従って、(1*S*,3*S*,7*R*)-**29** の鏡像体純度は >99% ee であった。

## 第二章第二部に関する実験項

*2-Hydroxymethyl-3,6,6,9-tetramethylbicyclo[5.4.0]undec-8-ene (58):*

3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン **29** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 137 mg, 0.63 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (9-BBN, 0.5 M THF 溶液, 1.9 mL, 0.95 mmol) を 0 °C で加えた。室温で 24 時間攪拌を行った後、6 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) と 34.5% 過酸化水素 (2 mL) を順に加え、室温で 1 時間攪拌を行った。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:3) により精製し、アルコール **58** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 75 mg, 51%) を無色油状として得た。得られたアルコール **58** には約 24%、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは分離不能な不純物が含まれていたが [GC 分析により確認 (column: DB-5<sup>®</sup>)、GC-MS 分析においてはそれらが分離し、そのマススペクトルの測定には問題が無かったことから、これ以上の精製は行わなかった。

$$n_D^{24} = 1.5026.$$

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3350 (s, O-H), 1450 (s), 1360 (m), 1040 (s), 1010 (m), 990 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.84–1.01 (9H, m, 3-CH<sub>3</sub>, 2 × 6-CH<sub>3</sub>), 1.20–1.72 (12H, m, 1-, 2-, 3-H, 4-, 5-, 10-, 11-H<sub>2</sub>, OH), 1.84–1.91 (3H, m, 9-CH<sub>3</sub>), 1.94–2.14 (1H, m, 7-H), 3.54–3.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>OH), 5.24–5.57 (1H, m, 8-H).

HRMS [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O]: 計算値 236.2140; 実測値 236.2143.

GC-MS [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m, 40 °C (2 min) then 40 + 10 °C/min to 250 °C, carrier gas: He, pressure: 100 kPa].  $t_R$  = 19.4–20.5 min (8 成分のいずれも類似のマススペクトルを示した。しかしながら、フラグメントイオンの相対強度は完全には一致していない)。

*2-Hydroxy-2,3,6,6,9-pentamethylbicyclo[5.4.0]undec-8-ene (59):*

二環性ケトン **32** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 110 mg, 0.50 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液に、メチルリチウム (1.14 M ジエチルエーテル溶液, 2.50 mL, 2.85 mmol) を 0 °C で加え、1 時間攪拌を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテル溶液で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製し、アルコール **59** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 102 mg, 86%) を無色油状として得た。

$$n_D^{25} = 1.5060.$$

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3500 (s, O-H), 1690 (m), 1460 (s), 1450 (s), 1390 (m), 1365 (s), 1160 (m), 910 (s), 850 (m), 760 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.60–0.98 (9H, m, 3- $\text{CH}_3$ , 2  $\times$  6- $\text{CH}_3$ ), 0.99–1.89 (10H, m, 3-H, 4-, 5-, 10-, 11- $\text{H}_2$ , OH), 1.07–1.24 (3H, m, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (3H, br. s, 9- $\text{CH}_3$ ), 1.94–2.46 (2H, m, 1, 7-H), 5.46–5.68 (1H, m, 8-H).

HRMS [ $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ ]: 計算値 236.2140; 実測値 236.2136.

GC-MS [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m, 40 °C (2 min) then 40 + 10 °C/min to 250 °C, carrier gas: He, pressure: 100 kPa].  $t_R$  = 15.6–18.5 min (7 成分のいずれも類似のマスマスペクトルを示した。しかしながら、フラグメントイオンの相対強度は完全には一致していない).

*8,9-Epoxy-2-methylene-3,6,6,9-tetramethylbicyclo[5.4.0]undecane (60):*

3-メチル- $\alpha$ -ヒマチャレン **29** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 121 mg, 0.555 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、重曹 (固体, 115 mg, 1.37 mmol) と *m*-クロロ過安息香酸 (70% 純度, 156 mg, 86.0 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液を -10 °C で加えた。室温までゆっくりと

昇温し、40 分間攪拌を行った。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で 30 分間激しく攪拌を行った。塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:2) により精製し、エポキシド **61** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 86.4 mg, 66%) を無色油状として得た。得られたエポキシド **61** はそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$$n_D^{24} = 1.4912.$$

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 1635 (m, C=C), 1450 (s), 1390 (m), 1380 (m), 1370 (m), 1125 (m), 890 (s), 825 (m), 800 (s), 670 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.86–1.22 (9H, m, 3- $\text{CH}_3$ , 2  $\times$  6- $\text{CH}_3$ ), 1.23–1.61 (8H, m, 4-, 5-, 10-, 11- $\text{H}_2$ ), 1.33 (3H, s, 9- $\text{CH}_3$ ), 1.62–2.06 (3H, m, 1-, 3-, 7-H), 2.47–3.09 (1H, m, 8-H), 4.71–4.88 (2H, m, = $\text{CH}_2$ ).

*9-Hydroxy-2-methylene-3,6,6,9-tetramethylbicyclo[5.4.0]undecane (60):*

液体アンモニア (10 mL) に金属リチウム (15 mg, 2.1 mmol) を  $-78^\circ\text{C}$  で加え、1 時間攪拌を行ったところへエポキシド **61** (9.4 mg, 0.040 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液を加えた。12 時間還流を行った後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えた。室温で 12 時間攪拌を行いアンモニアを蒸発させた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ヘキサン/酢酸エチル, 20:1) により精製し、アルコール **60** (ラセミ体で全ジアステレオマーの混合物, 6.5 mg, 70%) を無色油状として得た。

$$n_D^{24} = 1.5039.$$

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3375 (s, O-H), 1630 (m, C=C), 1620 (m, C=C), 1425 (s), 1360 (s), 1205 (m), 1120 (m), 970 (m), 880 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.76 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, s, 6-

CH<sub>3</sub>), 1.04 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.83 (12H, m, 7-H, 4-, 5-, 8-, 10-, 11-H<sub>2</sub>, OH), 1.23 (3H, s, 9-CH<sub>3</sub>), 1.99 (1H, dt,  $J = 11, 2.9$  Hz, 1-H), 2.42 (1H, sext.-like,  $J = 6$  Hz, 3-H), 4.70 (1H, s, =CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.74 (1H, s, =CHaH<sub>b</sub>).

HRMS [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O]: 計算値 236.2140; 実測値 236.2134.

GC-MS [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m, 40 °C (2 min) then 40 + 10 °C/min

to 250 °C carrier gas: He, pressure: 100 kPa].  $t_R = 17.7$ – $18.8$  min (4成分のいずれも類似のマススペクトルを示した。しかしながら、フラグメントイオンの相対強度は完全には一致していない).

## 第三章に関する実験項

*(4R)-1-Hydroxy-4,8-dimethylspiro[4.5]dec-7-ene-1-carbonitrile (73):*

ケトン **72** (2.24 g, 12.6 mmol) の 95% エタノール (30 mL) 溶液に、シアン化ナトリウム (3.70 g, 75.5 mmol)、続いて酢酸 (2.76 ml) を 0 °C 下で加えた。0 °C で 30 分間攪拌し、さらに 50 °C で 15 時間攪拌した。濃塩酸を 5 滴加え、室温下で 15 分間攪拌した後に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, ヘキサン/酢酸エチル = 100:1) により精製し、シアノヒドリン **73** (563 mg, 原料回収を考慮して 73%) を無色油状で得た。尚この際、1.57 g の原料 **72** を回収した。得られたシアノヒドリン **73** は、それ以上精製せずに次の反応に用いた。

IR (film):  $\nu_{\max} = 3430$  (s, O-H), 2240 (w, C≡N)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91$  (d,  $J = 6.8$  Hz), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz), 0.99 (d,  $J = 7.6$  Hz), 1.01 (d,  $J = 7.1$  Hz, total 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.32–2.42 (m, 12H, 4-H, 2-, 3-, 6-, 9-, 10- $\text{H}_2$ , OH), 1.68 (br. s, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 5.34–5.39 (m), 5.43–5.50 (m, total 1H, 7-H).

*(4R)-4,8-Dimethylspiro[4.5]deca-1,7-diene-1-carbonitrile (74):*

シアノヒドリン **73** (563 mg, 2.74 mmol) のピリジン (5 ml) 溶液に、塩化ホスホリル (1.00 ml, 10.7 mmol) を 0 °C で加えた。50 °C で 5 時間攪拌した後に氷冷し、冷希塩酸をゆっくりと加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, ヘキサン/酢酸エチル = 200:1) により精製し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ニトリル **74** (424 mg, 82%) を無色油状で得た。

$n_D^{24} = 1.5108$ .

$$[\alpha]_D^{22} = -39.5 \text{ (} c = 1.09, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 2215$  (m, C $\equiv$ N), 1625 (w, C=C), 1600 (w, C=C), 985 (w, C=C-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 6.8$  Hz), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, total 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.51–1.70 (m, 2H, 10- $\text{H}_2$ ), 1.66 (s), 1.70 (s, total 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.73–2.21 (m, 6H, 3- $\text{H}_a$ , 4-H, 6-, 9- $\text{H}_2$ ), 2.58 (ddd,  $J = 18, 7.1, 2.8$  Hz), 2.71 (ddd,  $J = 18, 7.1, 2.4$  Hz, total 1H, 3- $\text{H}_b$ ), 5.36–5.42 (m, 1H, 7-H), 6.56 (t,  $J = 2.4$  Hz), 6.65 (t,  $J = 2.8$  Hz, total 1H, 2-H).

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$ : 計算値 C: 83.37, H: 9.15, N: 7.48; 実測値 C: 83.16, H: 9.30, N: 7.21.

*(4R)-4,8-Dimethylspiro[4.5]dec-7-ene-1-carbonitrile (75):*

$\alpha,\beta$ -不飽和ニトリル **74** (227 mg, 1.21 mmol) の乾燥メタノール (4 ml) 溶液に金属マグネシウム (170 mg, 6.99 mmol) を加え、室温下で18時間攪拌した。0 °C に冷却し、希塩酸を加えた後にジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, ヘキサン/酢酸エチル = 150:1) により精製し、ニトリル **75** (224 mg, 98%) を無色油状で得た。

$$n_D^{26} = 1.5016.$$

$$[\alpha]_D^{26} = -13.3 \text{ (} c = 1.05, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 2235$  (m, C $\equiv$ N)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (d,  $J = 6.8$  Hz), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz), 1.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, total 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.32–1.85 (m, 5H, 4-H, 3-, 10- $\text{H}_2$ ), 1.66 (br. s, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.86–2.15 (m, 6H, 2-, 6-, 9- $\text{H}_2$ ), 2.52 (dd,  $J = 8.9, 7.4$  Hz), 2.63–2.67 (m), 2.74 (dd,  $J = 8.6, 6.1$  Hz), 2.77 (dd,  $J = 8.2, 3.4$  Hz),

total 1H, 1-H), 5.24–5.29 (m), 5.42 (br. t,  $J = 1.5$  Hz, total 1H, 7-H).

*(4R)-4,8-Dimethylspiro[4.5]dec-7-ene-1-carbaldehyde (76):*

ニトリル **75** (228 mg, 1.20 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.93 M ヘキサン溶液, 1.55 ml, 1.44 mmol) を  $-78$  °C においてゆっくりと加えた。 $-78$  °C で2時間攪拌した後、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、攪拌しながら室温までゆっくりと昇温した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, ヘキサン/酢酸エチル = 200:1) により精製し、アルデヒド **76** (193 mg, 83%) を無色油状で得た。

$$n_D^{24} = 1.5029.$$

$$[\alpha]_D^{24} = -36.0 \text{ (} c = 1.20, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 2725$  (m, CHO), 1715 (s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85\text{--}0.89$  (m, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.28–1.81 (m, 5H, 4-H, 3-, 10- $\text{H}_2$ ), 1.56, 1.618, 1.621, 1.65 (each s, total 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.82–2.12 (m, 6H, 2-, 6-, 9- $\text{H}_2$ ), 2.27–2.36 (m), 2.50 (ddd,  $J = 10, 5.5, 4.6$  Hz), 2.51 (ddd,  $J = 10, 5.5, 4.6$  Hz), 2.63 (ddd,  $J = 10, 5.2, 5.2$  Hz, total 1H, 1-H), 5.30–5.37 (m), 5.37–5.44 (m, total 1H, 7-H), 9.37 (d,  $J = 6.1$  Hz), 9.56 (d,  $J = 4.6$  Hz), 9.77 (d,  $J = 4.6$  Hz), 9.82 (d,  $J = 3.4$  Hz, total 1H, CHO).

*(4R)-1-(4,8-Dimethyl-spiro[4.5]dec-7-en-1-yl)ethanone (78):*

アルゴン気流下、アルデヒド **76** (193 mg, 1.00 mmol) の乾燥 THF (2 ml) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.93 M THF 溶液, 5.0 ml, 4.7 mmol) を  $-20$  °C でゆっくりと加えた。室温下で2時間攪拌した後希塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去することにより、粗アルコール (**77**) を得た。

粗アルコールを塩化メチレン (10 ml) で希釈し、ここへ Dess-Martin 試薬 (822 mg, 1.94 mmol) を 0 °C で加えた。室温下で 2 時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和重曹水の混合液 (1:1, 40 ml) を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g, ヘキサン/酢酸エチル = 200:1) により精製し、ケトン **78** (176 mg, 85%, 2 段階) を無色油状で得た。

$$n_D^{18} = 1.5011.$$

$$[\alpha]_D^{21} = -40.4 (c = 1.06, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 1705$  (s, C=O), 1160 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.82\text{--}0.93$  (m, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.19–2.15 (m, 11H, 4-H, 2-, 3-, 6-, 9-, 10- $\text{H}_2$ ), 1.59, 1.62, 1.65 (each br. s, total 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 2.09, 2.10, 2.14, 2.15 (each s, total 3H, 2'- $\text{H}_3$ ), 2.73 (dd,  $J = 7.7, 6.8$  Hz), 2.81 (dd,  $J = 8.0, 7.1$  Hz), 2.93 (dd,  $J = 8.3, 6.2$  Hz, total 1H, 1-H). 5.27–5.35 (m, 1H, 7-H).

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ : 計算値 C: 81.50, H: 10.75; 実測値 C: 81.59, H: 11.05.

*(1R)-1,8-Dimethyl-4-(1'-methylethenyl)spiro[4.5]dec-7-ene (62):*

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (98%, 130 mg, 0.36 mmol) の乾燥 THF (2 ml) 懸濁液に、*n*-ブチルリチウム (1.58 M ヘキサン溶液, 0.22 ml, 0.35 mmol) を  $-78$  °C で加えた。0 °C 下で 1 時間攪拌した後  $-78$  °C へと冷却し、ケトン **78** (33 mg, 0.16 mmol) の乾燥 THF (1 ml) 溶液を加えた。2 時間攪拌した後に水を加え、室温までゆっくりと昇温した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, ヘキサン) により精製し、目的物 **62** (20 mg, 原料回収を考慮して 82%) を無色油状で得た。尚この際、8 mg の原料 **78** を回収した。

$$n_D^{25} = 1.5022.$$

$$[\alpha]_D^{20} = +0.01 \text{ (} c = 0.42, \text{ hexane).}$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 3070$  (w, =CH-H), 2955 (s, C-H), 2925 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1635 (m, C=C), 1450 (br. m, CH<sub>2</sub>), 1375 (m, CH<sub>2</sub>), 890 (m, =CH<sub>2</sub>), 805 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.84\text{--}0.95$  (m, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1.13–1.46 (m, 3H, 2-H<sub>a</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.52–2.04 (m, 8H, 1-H, 2-H<sub>b</sub>, 3-, 6-, 9-H<sub>2</sub>), 1.59, 1.61, 1.63 (each s, total 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.71, 1.73, 1.75, 1.77 (each s, total 3H, 1'-CH<sub>3</sub>), 2.20 (dd,  $J = 11, 8.1$  Hz), 2.28 (dd,  $J = 10, 7.3$  Hz), 2.43 (dd,  $J = 8.0, 6.6$  Hz, total 1H, 4-H), 4.60, 4.66, 4.69, 4.72 (each br. s, total 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 4.80–4.85 (m, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 5.29–5.35 (m, 1H, 7-H).

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>: 計算値 C: 88.16, H: 11.84; 実測値 C: 88.28, H: 12.06.

*Hexahydro-3,3,6-trimethyl-1H-cyclopenta[c]furan-1-one (80):*

文献既知<sup>[62]</sup>であるカルボン酸 **79** (12.9 g, 76.8 mmol) に 2.4 M 塩酸 (100 mL) を加え、2 時間加熱還流下撈拌した。室温まで冷却し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣を減圧蒸留により精製し、ラクトン **80** (8.31 g, 64%) を無色油状で得た。

沸点 85–90 °C/2.3 Torr.

$$n_D^{25} = 1.4627.$$

$$[\alpha]_D^{25} = -6.06 \text{ (} c = 1.05, \text{ CHCl}_3\text{).}$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 1760$  (s, C=O), 1270 (s, C-O), 1050 (s, C-O), 1130 (s, C-O), 955 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.15$  (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 1.07–2.03 (m,

4H, 4-, 5-H<sub>2</sub>), 1.39 (s, 6H, 3-CH<sub>3</sub> × 2), 2.20–2.83 (m, 3H, 3a-, 6-, 6a-H).

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 計算値 C: 71.39, H: 9.59; 実測値 C: 71.18, H: 9.86.

*(3aS,6S,6aR)-6a-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolane-2-yl)ethyl]hexahydro-3,3,6-trimethyl-1H-cyclopenta[c]furan-1-one (82):*

ジイソプロピルアミン (9.20 mL, 65.5 mmol) の無水 THF (80 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.58 M ヘキサン溶液, 41.0 mL, 64.8 mmol) を 0 °C でゆっくりと加え、1 時間攪拌した。溶液を -78 °C へ冷却し、ここへラクトン **80** (9.98 g, 59.4 mmol) の無水 THF (80 mL) 溶液をゆっくりと加えた。-78 °C で 2 時間攪拌した後、ヨウ化物 **81** (26.1 g, 108 mmol) の無水ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA, 15 mL) 溶液を加えた。-78 °C で 86 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (400 g, ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) により精製し、化合物 **82** (12.9 g, 原料回収を考慮して 77%) を無色油状で得た。尚この際、1.43 g (14%) の原料を回収した。得られた化合物 **82** は、それ以上精製せずに次の反応に用いた。

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 1750 (s, C=O), 1260 (br. m, C-O), 1055 (s, C-O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.04 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, 6-CH<sub>3</sub>), 1.12–2.07 (m,

8H, 4-, 5-, 1'-, 2'-H<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, 4'-H<sub>3</sub>), 1.35, 1.44 (each s, 3H × 2, 3-CH<sub>3</sub> × 2),

2.08–2.55 (m, 2H, 3a-, 6-H), 3.94 (s, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>).

*Methyl (1R,2S,5R)-2-Methyl-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-5-(1-methylethenyl)cyclopentanecarboxylate (83):*

カリウム *t*-ブトキシド (320 mg, 2.85 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 溶液

に、化合物 82 (744 g, 2.64 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 溶液を 120 °C で加えた。140 °C で 4 時間攪拌した後に室温まで冷却し、冷水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水相が酸性になるまで 1 M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗カルボン酸を得た。得られたカルボン酸をジエチルエーテル (20 mL) に溶かし、ここヘジアゾメタン (20 mmol) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を 0 °C で加えた。室温下で 1 時間攪拌した後、酢酸を加えた。飽和重曹水を加えて過剰な酢酸を中和した後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ヘキサン/酢酸エチル = 50:3) により精製し、メチルエステル 83 (546 mg, 70%, 2 段階) を無色油状として得た。

## カルボン酸

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3500–2700 (br. m, COOH), 3075 (w, =CH–H), 1720 (s, C=O),

1640 (w, C=C), 1255 (br. s. C–O), 890 (m, C=CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

## メチルエステル 83

$n_D^{25}$  = 1.4794.

$[\alpha]_D^{25}$  = +30.9 ( $c$  = 1.08, CHCl<sub>3</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3075 (w, =CH–H), 1725 (s, C=O), 1640 (m, C=C), 1210 (br. s.

C–O), 1065 (s, C–O), 890 (m, =CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.97 (d, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.02–2.22 (m,

8H, 3-, 4-, 1'-, 2'-H<sub>2</sub>), 1.32 (s, 3H, 4'-H<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, 1''-CH<sub>3</sub>), 2.38–2.80 (m, 2H,

2-, 5-H), 3.59 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>), 4.70 (br. s, 1H, 2''-H<sub>3</sub>),

4.80 (br. s, 1H, 2''-H<sub>6</sub>).

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>: 計算値 C: 68.89, H: 9.52; 実測値 C: 68.79, H: 9.48.

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-Hydroxymethyl-2-methyl-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-5-

*(1-methylethenyl)cyclopentane (84):*

水素化アルミニウムリチウム (40.8 mg, 1.08 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 懸濁液に、メチルエステル **83** (150 mg, 0.507 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液を 0 °C でゆっくりと加えた。室温下で 1 時間攪拌した後 0 °C に冷却し、水 (0.1 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL)、および水 (0.3 mL) を順に加え、さらに 3 時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, ヘキサン/酢酸エチル = 25:2) により精製し、アルコール **84** (104 mg, 77%) を無色油状として得た。

$$n_D^{25} = 1.4933.$$

$$[\alpha]_D^{26} = +40.7 (c = 0.72, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 3495$  (s, O-H), 3075 (w, =CH-H), 1635 (m, C=C), 1045 (s, C-O), 890 (m, =CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.96$  (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.08–2.21 (m, 10H, 2-H, 3-, 4-, 1'-, 2'-H<sub>2</sub>, OH), 1.34 (s, 3H, 4'-H<sub>3</sub>), 1.86 (s, 3H, 1''-CH<sub>3</sub>), 2.33 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, 5-H), 3.48 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz, 1-CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>), 4.90 (br. s, 2H, 2''-H<sub>2</sub>).

元素分析: C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. 計算値: C, 71.60, H, 10.52. 実測値: C, 71.62, H, 10.45.

*(1R,2S,5R)-1-Formyl-2-methyl-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-5-(1-methylethenyl)cyclopentane (85):*

アルコール **84** (263 mg, 0.981 mmol)、酢酸ナトリウム (263 mg, 3.21 mmol) およびモレキュラーシーブス 4Å の粉末 (437 mg) の乾燥塩化メチレン (20 mL) 懸濁液に、ピリジニウムクロクロメート (PCC, 439 mg, 2.04 mmol) を 0 °C で加えた。室温下で 3 時間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、シリカゲルを通して濾過した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, ヘキサン/酢酸エチル = 50:3) により精製し、アルデヒド **85** (218 mg, 84%) を無色油状として得た。

$$n_D^{25} = 1.4860.$$

$$[\alpha]_D^{25} = +39.0 (c = 1.10, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 3075$  (w, =CH-H), 2720 (m, CHO), 1720 (s, C=O), 1640 (m, C=C), 1050 (m, C-O), 895 (m, =CH<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.91$  (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.02–2.18 (m, 8H, 3-, 4-, 1'-, 2'-H<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, 4'-H<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, 1''-CH<sub>3</sub>), 2.19–2.62 (m, 1H, 2-H), 2.67 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz, 5-H), 3.94 (s, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>), 4.88 (br. s, 1H, 2''-H<sub>3</sub>), 4.94 (br. d, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 2''-H<sub>b</sub>), 9.43 (s, 1H, CHO).

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>: 計算値 C: 72.14, H: 9.84; 実測値 C: 71.94, H: 9.91.

*(1R,2S,5R)-1-Formyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-1-(3-oxobutyl)cyclopentane*  
(86):

アルデヒド **85** (57.0 mg, 0.214 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液に、5% 塩酸 (3.0 mL) を 0 °C で加えた。室温で 2 時間攪拌した後に炭酸水素ナトリウム (固体) を加えて中和し、クロロホルムにより抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g; ヘキサン/酢酸エチル = 50:3) により精製し、脱保護体 **86** (47.3 mg, quant.) を無色油状として得た。

$$n_D^{25} = 1.4875.$$

$$[\alpha]_D^{25} = +33.9 (c = 1.18, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 3075$  (w, =CH-H), 2730 (w, CHO), 1715 (br. s, C=O), 1640 (m, C=C), 895 (m, =CH<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$  (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.05–2.25 (m, 6H, 3-, 4-, 1'-H<sub>2</sub>), 1.70 (s, 3H, 1''-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, 4'-H<sub>3</sub>), 2.27–2.72 (m, 4H, 2-

5-H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.89 (br. s, 1H, 2''-H<sub>3</sub>), 4.96 (br. d, 1H,  $J = 1.3$  Hz, 2''-H<sub>b</sub>), 9.40 (s, 1H, CHO).

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 計算値 C: 75.63, H: 9.97; 実測値 C: 75.58, H: 9.78.

*1-Methyl-4-(1-methylethenyl)spiro[4.5]dec-6-en-8-one (87):*

化合物 **86** (47.3 mg, 0.213 mmol) の 99.5% エタノール (3.0 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を 0 °C で加えた。室温下で 2 時間攪拌した後、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, ヘキサン/酢酸エチル = 100:3) により精製することにより  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **87** (42.0 mg, 97%) を無色油状として得た。

$n_D^{24} = 1.5217$ .

$[\alpha]_D^{25} = +136$  ( $c = 1.08$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max} = 3075$  (w, =CH-H), 3025 (w, =C-H), 1685 (s, C=O), 1640 (m, C=C), 1610 (m, C=C), 890 (m, =CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.95$  (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, 1-CH<sub>3</sub>), 1.38 (dddd, 1H,  $J = 12.2, 9.5, 9.2, 7.4$  Hz, 2-H<sub>a</sub>), 1.68 (s, 3H, 1'-CH<sub>3</sub>), 1.74–1.84 (m, 2H, 3-H<sub>a</sub>, 10-H<sub>a</sub>), 1.92–2.02 (m, 3H, 2-H<sub>b</sub>, 3-H<sub>b</sub>, 10-H<sub>b</sub>), 2.14 (ddq, 1H,  $J = 9.2, 7.4, 6.7$  Hz, 1-H), 2.41 (ddd, 1H,  $J = 17.1, 7.3, 4.9$  Hz, 9-H<sub>a</sub>), 2.50 (ddd, 1H,  $J = 17.1, 9.8, 5.2$  Hz, 9-H<sub>b</sub>), 2.69 (dd, 1H,  $J = 7.9, 7.7$  Hz, 4-H), 4.75 (s, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 4.84 (br. s, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 5.93 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz, 7-H), 6.67 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz, 6-H).

MS (EI)  $m/z$  (相対強度) = 18 (13), 41 (46), 53 (28), 67 (62), 79 (80), 91 (75), 106 (63), 122 (50), 133 (32), 147 (58), 162 (68), 176 (27), 189 (57), 204 (100).

HRMS [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O]: 計算値 204.1514; 実測値 204.1515 (M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O: 計算値 C: 82.30, H: 9.87; 実測値 C: 82.12, H: 9.89.

*(1S,4R,5R)-1-Methyl-8-methylene-4-(1-methylethenyl)spiro[4.5]dec-6-ene (88):*

メチルトリフェニルホスホニウムヨージド (3.84 g, 9.50 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 懸濁液に、*n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 4.83 mL, 7.58 mmol) を 0 °C で加えた。室温下で 1 時間攪拌した後 0 °C へ冷却し、ここへ $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **87** (773 mg, 3.79 mmol) の乾燥 THF (15 mL) 溶液をゆっくりと加えた。室温下で 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g, ヘキサン) により精製することによりトリエン **88** (732 mg, 96%) を無色油状として得た。

$$n_D^{25} = 1.5171.$$

$$[\alpha]_D^{26} = +194 (c = 1.01, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\max}$  = 3075 (w, =CH-H), 3020 (w, =C-H), 1635 (m, C=C), 1595 (w, C=C), 875 (s, =CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.86 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, 1-CH<sub>3</sub>), 1.03–2.13 (m, 7H, 1-H, 2-, 3-, 10-H<sub>2</sub>), 1.70 (s, 3H, 1'-CH<sub>3</sub>), 2.24–2.66 (m, 3H, 4-H, 9-H<sub>2</sub>), 4.70 (br. s, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 4.77 (br. s, 3H, 2'-H<sub>b</sub>, 8-CH<sub>2</sub>), 5.49 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, 6-H), 6.12 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, 7-H).

MS (EI) *m/z*. (相対強度) = 18 (87), 41 (30), 55 (33), 69 (49), 79 (30), 91 (98), 105 (58), 118 (62), 120 (66), 131 (54), 146 (48), 159 (42), 173 (10), 187 (40), 202 (100).

HRMS [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>]: 計算値 202.1721; 実測値 202.1727 (M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>: 計算値 C: 89.04, H: 10.96; 実測値 C: 89.22, H: 10.96.

(1*S*,4*R*,5*R*)-1,8-Dimethyl-4-(1-methylethenyl)spiro[4.5]dec-7-ene (**62**):

[(+)- $\alpha$ -Acoradiene]:

-78 °C において、液体アンモニア (約 200 mL) に金属ナトリウム (502 mg, 21.8 mmol) を加え、1 時間攪拌した。得られた青色溶液に、トリエン **88** (631 mg, 3.12 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を -78 °C で加えた。4 時間

攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。室温下で5時間攪拌しアンモニアを蒸発させた後、生じた混合物をペンタンで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g, ペンタン) により精製し、目的物 (645 mg) を無色油状として得た。しかしながらこの際、19% の構造不明な不純物が混入していたため {ガスクロマトグラフィー分析により確認 [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m, 200 °C (constant), carrier gas: He, pressure 110 kPa]:  $t_R = 3.74$  min (不純物, 19%), 4.03 min (**62**, 81%)}, 10% (w/w) 硝酸銀シリカゲル [20% (w/w) 硝酸銀メタノール-水 (1:1) 混合溶液 (10 g) とシリカゲル (18 g) より調製] を用いたカラムクロマトグラフィー (8 g, ペンタン) により精製し、純粋な目的物 **62** (484 mg, 76%) を無色油状として得た。

$$n_D^{24} = 1.5005.$$

$$[\alpha]_D^{24} = +38.2 (c = 1.39, \text{hexane}) \{ \text{ref}^{[53]} [\alpha]_D = +37.1 (c = 12, \text{hexane}) \}.$$

IR (film):  $\nu_{\max} = 3075$  (m, =CH-H), 3010 (w, =C-H), 2955 (s, C-H), 2925 (s, C-H), 2875 (s, C-H), 2840 (m, C-H), 1640 (m, C=C), 1450 (br. m, CH<sub>2</sub>), 1375 (m, CH<sub>2</sub>), 885 (s, =CH<sub>2</sub>), 805 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.87$  (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, 1-CH<sub>3</sub>), 1.28 (dddd, 1H,  $J = 11.3, 11.0, 5.5, 5.2$  Hz, 2-H<sub>a</sub>), 1.42 (dd, 1H,  $J = 6.1, 2.3$  Hz, 10-H<sub>a</sub>), 1.43 (dd, 1H,  $J = 6.1, 3.7$  Hz, 10-H<sub>b</sub>), 1.60–1.69 (m, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 1.63 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.70–1.80 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, 1'-CH<sub>3</sub>), 1.81–1.93 (m, 3H, 1-H, 2-H<sub>b</sub>, 3-H<sub>b</sub>), 1.94–2.01 (m, 2H, 9-H<sub>2</sub>), 2.44 (dd, 1H,  $J = 8.2, 6.8$  Hz, 4-H), 4.61 (br. s, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 4.82 (br. s, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 5.31 (br. s, 1H, 7-H).

MS (EI)  $m/z$  (相対強度) = 18 (7), 28 (12), 41 (34), 55 (24), 67 (20), 79 (36), 91 (33), 93 (63), 105 (63), 119 (100), 121 (83), 134 (20), 147 (69), 161 (18), 175 (3), 189 (10), 204 (29).

HRMS [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>]: 計算値 204.1878; 実測値 204.1874 (M<sup>+</sup>).

元素分析  $C_{15}H_{24}$ : 計算値 C: 88.16, H: 11.84; 実測値 C: 88.17, H: 11.82.

## 第四章に関する実験項

(9*S*,10*R*)-9,10-Methylene-1-tetrahydropyranloxyicos-2-yne [(9*S*,10*R*)-**99**]:

アルゴン気流下、1-テトラヒドロピラニルオキシ-2-プロピン (**98**, 267 mg, 1.90 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液, 0.82 mL, 1.28 mmol) を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  でゆっくりと加え、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌を行った。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却し、ヨウ化物 (6*S*,7*R*)-**97** (312 mg, 0.825 mmol) の乾燥 THF (5 mL)、HMPA (5 mL) 混合溶液を滴下した後、室温までゆっくりと昇温し10時間攪拌を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, ヘキサン/酢酸エチル, 150:1) により精製し、テトラヒドロピラニルエーテル (9*S*,10*R*)-**99** (288 mg, 89%) を無色油状として得た。

$$n_D^{26} = 1.4721.$$

$$[\alpha]_D^{26} = -0.19 (c = 0.59, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 3060$  (w, C-H), 2220 (w, C-C), 1120 (s, C-O), 1025 (s, C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-0.33$  (ddd,  $J = 5.2, 5.2, 4.0$  Hz, 1H, 21- $\text{H}_a$ ), 0.53–0.59 (m, 1H, 21- $\text{H}_b$ ), 0.60–0.68 (m, 2H, 9-, 10-H), 0.88 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H, 20- $\text{H}_3$ ), 1.15–1.42 (m, 24H, 6-, 7-, 8-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- $\text{H}_2$ ), 1.46–1.67 (m, 6H, 5-, 4'-, 5'- $\text{H}_2$ ), 1.70–1.90 (m, 2H, 3'- $\text{H}_2$ ), 2.22 (ddt,  $J = 7.2, 7.2, 2.2$  Hz, 4- $\text{H}_2$ ), 3.49–3.56 (m, 1H, 6'- $\text{H}_3$ ), 3.84 (ddd,  $J = 12.0, 9.0, 3.2$  Hz, 1H, 6'- $\text{H}_b$ ), 4.20 (dt,  $J = 15.1, 2.2$  Hz, 1H, 1- $\text{H}_3$ ), 4.29 (dt,  $J = 15.1, 2.2$  Hz, 1H, 1- $\text{H}_b$ ), 4.81 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H, 2'-H).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_2$ : 計算値 C: 79.94, H: 11.87; 実測値 C: 79.93, H: 12.08.

(9*R*,10*S*)-9,10-Methylene-1-tetrahydropyranloxyicos-2-yne [(9*R*,10*S*)-**99**]:

上述の手法と同様の操作により、ヨウ化物 (6*R*,7*S*)-**97** (1.18 g) をテトラヒドロピラニルエーテル (9*R*,10*S*)-**99** (1.06 g, 86%) へと変換した。得られたテトラヒドロピラニルエーテルは無色油状であった。

$$n_D^{26} = 1.4724.$$

$$[\alpha]_D^{26} = +0.31 (c = 0.60, \text{CHCl}_3).$$

IR および  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、(9*S*,10*R*)-異性体のものと一致した。

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_2$ : 計算値 C: 79.94, H: 11.87; 実測値 C: 80.00, H: 11.84.

*(9S,10R)*-9,10-Methyleneicos-2-yn-1-ol [(9*S*,10*R*)-100]:

テトラヒドロピラニルエーテル (9*S*,10*R*)-**99** (150 mg, 0.384 mmol) のメタノール (4 mL)、塩化メチレン (2 mL) 混合溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (4 mg, 触媒量) を室温に加え、2日間攪拌を行った。飽和重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製し、アルコール (9*S*,10*R*)-**100** (112 mg, 95%) を無色油状として得た。

$$n_D^{25} = 1.4709.$$

$$[\alpha]_D^{25} = +0.64 (c = 1.09, \text{CHCl}_3).$$

IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 3330$  (s, O-H), 3060 (w, C-H), 2225 (w, C-C), 1015 (s, C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -0.33 (ddd,  $J = 5.1, 5.1, 3.9$  Hz, 1H, 21- $\text{H}_3$ ),

0.53–0.59 (m, 1H, 21- $\text{H}_2$ ), 0.61–0.67 (m, 2H, 9-, 10-H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 20-

$\text{H}_3$ ), 1.06–1.56 (m, 27H, 5-, 6-, 7-, 8-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- $\text{H}_2$ ,

OH), 2.22 (ddt,  $J = 7.1, 7.1, 2.2$  Hz, 2H, 4- $\text{H}_2$ ), 4.25 (dt,  $J = 6.1, 2.2$  Hz, 2H, 1- $\text{H}_2$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$ : 計算値 C: 82.28, H: 12.50; 実測値 C: 82.24, H: 12.75.

*(9R,10S)*-9,10-Methyleneicos-2-yn-1-ol [(9*R*,10*S*)-100]:

上述の手法と同様の操作により、テトラヒドロピラニルエーテル (9*R*,10*S*)-**99** (373 mg) をアルコール (9*R*,10*S*)-**100** (259 mg, 88%) へと変換した。得られたアルコールは無色油状であった。

$$n_D^{24} = 1.4713.$$

$$[\alpha]_D^{25} = -0.85 \text{ (} c = 2.87, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR および  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、(9*S*,10*R*)-異性体のものと一致した。

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$ : 計算値 C: 82.28, H: 12.50; 実測値 C: 82.27, H: 12.71.

*(9S,10R)*-9,10-Methyleneicosan-1-ol [(9*S*,10*R*)-101]:

不飽和アルコール (9*S*,10*R*)-100 (286 mg, 0.933 mmol) の 99% エタノール (20 mL) 溶液に、80% ヒドラジン-水和物水溶液 (5.0 mL) と 34.5% 過酸化水素水 (5.0 mL) を室温で加えた。2 日間攪拌を行った後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和硫酸鉄 (II) 水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, ヘキサン/酢酸エチル, 100:3) により精製し、飽和アルコール (9*S*,10*R*)-101 (220 mg, 76%) を無色固体として得た。

融点 34.5–36.0 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = -0.01 \text{ (} c = 2.61, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3330$  (s, O–H), 3070 (w, C–H), 1060 (m, C–O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = –0.34 (ddd,  $J = 5.1, 5.1, 4.2$  Hz, 1H, 21- $\text{H}_a$ ),

0.52–0.59 (m, 1H, 21- $\text{H}_b$ ), 0.60–0.69 (m, 2H, 9-, 10-H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 20- $\text{H}_3$ ), 1.06–1.40 (m, 31H, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- $\text{H}_2$ , OH), 1.51–1.61 (m, 2H, 2- $\text{H}_2$ ), 3.64 (br. s, 2H, 1- $\text{H}_2$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}$ : 計算値 C: 81.22, H: 13.63; 実測値 C: 81.47, H: 13.29.

*(9R,10S)*-9,10-Methyleneicosan-1-ol [(9*R*,10*S*)-101]:

上述の手法と同様の操作により、不飽和アルコール (9*R*,10*S*)-100 (286 mg) を飽和アルコール (9*R*,10*S*)-101 (220 mg, 76%) へと変換した。得られた飽和アルコールは無色固体であった。

融点 35.0–36.5 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +0.02$  ( $c = 2.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR および  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、(9*S*,10*R*)-異性体のものと一致した。

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}$ : 計算値 C: 81.22, H: 13.63; 実測値 C: 80.94, H: 13.55.

*(9S,10R)*-9,10-Methyleneicosanoic acid [(9*S*,10*R*)-95a]:

オキサリルクロリド (0.30 mL, 3.5 mmol) の乾燥塩化メチレン (3.0 mL) 溶液にジメチルスルホキシド (DMSO, 0.54 mL, 7.6 mmol) の乾燥塩化メチレン (3.0 mL) 溶液を、 $-65\text{ }^\circ\text{C}$  でゆっくりと加え、20 分間攪拌を行った。ここへアルコール (9*S*,10*R*)-101 (200 mg, 0.644 mmol) の乾燥塩化メチレン (3.0 mL) 溶液をゆっくりと滴下し、 $-40\text{ }^\circ\text{C}$  で 40 分間攪拌を行った。トリエチルアミン (2.1 mL, 15 mmol) を  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  で加え、得られた白色懸濁液を  $0\text{ }^\circ\text{C}$  までゆっくりと昇温し 1 時間攪拌を行った。水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, ヘキサン/酢酸エチル, 50:1) により精製し、(9*S*,10*R*)-アルデヒド (175 mg, 83%) を無色油状として得た。得られたアルデヒドはそれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(9*S*,10*R*)-アルデヒド (175 mg, 0.567 mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (393 mg, 2.51 mmol) のアセトニトリル (10 mL)、水 (4 mL) 混合溶液に、34.5% 過酸化水素水 (2.0 mL)、亜塩素酸ナトリウム (3.20 g, 35.4 mmol) 水 (20 mL) 溶液を  $0\text{ }^\circ\text{C}$  で加え、24 時間攪拌を行った。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, ヘキサン/酢酸エチル, 100:3) により精製し、カルボン酸 (9*S*,10*R*)-95a (153 mg, 73%, 2 段階) を無色粉末状固体として得た。

GC-MS 分析用サンプルとして、一部をジエチルエーテルを溶媒としてジアゾメタンで処理することにより、対応するメチルエステル (9*S*,10*R*)-95c へと導いた。

*(9S,10R)*-9,10-Methyleneicosanal:

IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 3060$  (w, C-H), 2710 (m, CHO), 1730 (s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

(9*S*,10*R*)-**95a**:

融点 33.0–34.0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +0.25$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3400\text{--}2500$  (br. m, COOH), 3060 (w, C–H), 1715 (s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-0.34$  (ddd,  $J = 5.2, 5.2, 4.1$  Hz, 1H, 21- $\text{H}_a$ ), 0.52–0.59 (m, 1H, 21- $\text{H}_b$ ), 0.59–0.69 (m, 2H, 9-, 10-H), 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 20- $\text{H}_3$ ), 1.04–1.36 (m, 29H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- $\text{H}_2$ , COOH), 1.58–1.71 (m, 2H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, 2- $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.9, 14.1, 15.7, 15.8, 22.7, 24.7, 28.66, 28.72, 29.1, 29.28, 29.37, 29.41, 29.65, 29.68, 29.70, 29.73, 30.1, 30.2, 31.9, 34.1, 180.4.

MS (EI)  $m/z$  (相対強度) = 29 (28), 41 (74), 55 (100), 69 (76), 83 (67), 97 (57), 111 (32), 125 (15), 139 (13), 153 (7), 306 (23), 324 (2).

HRMS [ $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2$ ]: 計算値 324.3028; 実測値 324.3015 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2$ : 計算値 C: 77.72, H: 12.42; 実測値 C: 77.61, H: 12.48.

*Methyl (9*S*,10*R*)-9,10-Methyleneicosanoate [(9*S*,10*R*)-95c]:*

GC-MS [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m, 100 °C (2 min) + 5 °C/min to 250 °C;

carrier gas: He, pressure 100 kPa]  $t_R = 30.07$  min [ $m/z$  (相対強度) = 69 (100), 74 (68), 83 (66), 97 (53), 111 (23), 123 (12), 139 (10), 153 (6), 166 (4), 180 (3), 194 (2), 208 (4), 222 (5), 235 (2), 249 (3), 264 (6), 277 (2), 288 (1), 306 (10), 338 (1)].

HRMS [ $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$ ]: 計算値 338.3185; 実測値 338.3185 ( $\text{M}^+$ ).

*(9*R*,10*S*)-9,10-Methyleneicosanoic acid [(9*R*,10*S*)-95a]:*

上述の手法と同様の操作により、アルコール (9*R*,10*S*)-**101** (227 mg) をカルボン酸 (9*R*,10*S*)-**95a** (158 mg, 75%, 2段階) へと変換した。得られたカルボン酸は無色粉末状固体であった。

融点 33.5–34.0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -0.37$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR およびマススペクトルは、(9*S*,10*R*)-異性体のものと一致した。

HRMS [ $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2$ ]: 計算値 324.3028; 実測値 324.3026 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2$ : 計算値 C: 77.72, H: 12.42; 実測値 C: 77.87, H: 12.37.

(6*S*,7*R*)-6,7-Methyleneheptadecanoic acid [(6*S*,7*R*)-94a]:

上述の手法と同様の操作により、アルコール (6*S*,7*R*)-96 (54.8 mg) をカルボン酸 (6*S*,7*R*)-94a (41.3 mg, 72%, 2段階) へと変換した。得られたカルボン酸は無色固体であった。

GC-MS 分析用サンプルとして、一部をジエチルエーテルを溶媒としてジアゾメタンで処理することにより、対応するメチルエステル (6*S*,7*R*)-94c へと導いた。

[(6*S*,7*R*)-94a]:

融点 約 29 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +0.53$  ( $c = 0.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3300\text{--}2500$  (br. s, COOH), 3060 (w, C-H), 1710 (s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -0.32 (ddd,  $J = 5.2, 5.2, 4.6$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_3$ ),

0.55–0.60 (m, 1H, 18- $\text{H}_\beta$ ), 0.61–0.69 (m, 2H, 6-, 7-H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 17- $\text{H}_3$ ),

1.08–1.49 (m, 23H, 4-, 5-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16- $\text{H}_2$ , COOH),

1.64–1.71 (m, 2H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 2- $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.9, 14.1, 15.4, 15.7, 22.7, 24.6, 28.25,

28.67, 29.34, 29.57, 29.63, 29.67, 29.69, 30.16, 31.9, 34.0, 179.9.

MS (EI)  $m/z$  (相対強度) = 29 (28), 41 (80), 55 (100), 69 (78), 83 (73), 97 (57), 111 (36), 114 (23), 137 (10), 151 (7), 222 (8), 264 (23), 282 (3).

HRMS [ $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ]: 計算値 282.2559; 実測値 282.2540 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ : 計算値 C: 76.54, H: 12.13; 実測値 C: 76.26, H: 11.91.

*Methyl (6S,7R)-6,7-Methyleneheptadecanoate [(6S,7R)-94c]:*

GC-MS [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m, 100 °C (2 min) + 5 °C/min to 250 °C;

carrier gas: He, pressure: 100 kPa]  $t_R = 24.75$  min [ $m/z$  (相対強度) = 69 (87), 74 (100), 83 (63), 97 (48), 110 (29), 128 (13), 137 (8), 152 (5), 166 (3), 180 (6), 193 (3), 207 (2), 222 (6), 235 (3), 247 (2), 264 (7), 278 (1), 296 (2)].

HRMS [ $C_{19}H_{36}O_2$ ]: 計算値 296.2715; 実測値 296.2724 ( $M^+$ ).

*(6R,7S)-6,7-Methyleneheptadecanoic acid [(6R,7S)-94a]:*

上述の手法と同様の操作により、アルコール (6R,7S)-96 (59.5 mg) をカルボン酸 (6R,7S)-94a (45.4 mg, 73%, 2 段階) へと変換した。得られたカルボン酸は無色固体であった。

融点 約 29 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -0.37$  ( $c = 0.52$ ,  $CHCl_3$ ).

IR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR およびマススペクトルは、(6S,7R)-異性体のものと一致した。

HRMS [ $C_{18}H_{34}O_2$ ]: 計算値 282.2559; 実測値 282.2551 ( $M^+$ ).

元素分析  $C_{18}H_{34}O_2$ : 計算値 C: 76.54, H: 12.13; 実測値 C: 76.74, H: 12.29.

Plakoside A の、カルボン酸 94a および 95a への分解:

Plakoside A のペンタアセチル体 (104, 2.0 mg, 1.7  $\mu$ mol) のクロロホルム (1 mL)、酢酸 (1 mL)、無水酢酸 (2 mL) の混合溶液に、亜硝酸ナトリウム (63.5 mg, 0.92 mmol) を 0 °C で加えた。反応液は緑色に変化し、黄色ガスが発生した。室温で 1 時間攪拌を行った後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルで希釈し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。

残渣をエタノール (5 mL) に溶かし、ここへ 5% 水酸化カリウムのエタノール溶液 (3 mL) を室温に加え 16 時間攪拌を行った。さらに 6 時間加熱還流を行った後、溶媒を減圧留去した。

残渣を *t*-ブチルアルコール (7 mL)、水 (7 mL) の混合溶媒に溶かし、過ヨウ素酸ナトリウム (484 mg, 2.26 mmol) と過マンガン酸カリウム (105 mg,

0.66 mmol) を室温で加え、50 °C で12時間攪拌を行った。1 M 塩酸を加えて酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5 g, ヘキサン/酢酸エチル, 20:5) により精製し、カルボン酸 **94a** および **95a** の混合物を、無色油状として得た。

GC-MS 分析用サンプルとして、得られたカルボン酸の混合物の一部を、ジエチルエーテルを溶媒としてジアゾメタンで処理することにより、対応するメチルエステル **94c** と **95c** の混合物を調整した。

カルボン酸分解物 (混合物として) :

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -0.28–0.35 [m, 1H, 18- $\text{H}_a$  (**94a**), 1H, 21- $\text{H}_a$  (**95a**)], 0.54–0.69 [m, 3H, 6-, 7-H, 18- $\text{H}_b$  (**94a**), 3H, 9-, 10-H, 21- $\text{H}_b$  (**95a**)], 0.88 [t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, 17- $\text{H}_3$  (**94a**), 3H, 20- $\text{H}_3$  (**95a**)], 1.08–1.71 [m, 27H, 3-, 4-, 5-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17- $\text{H}_2$ , COOH (**94a**), 31H, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- $\text{H}_2$ , COOH (**95a**)], 2.35 [t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, 2- $\text{H}_2$  (**94a**), 2H, 2- $\text{H}_2$  (**95a**)].

メチルエステル (混合物として) :

GC-MS [column: DB-5<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m, 100 °C (2 min) + 5 °C/min to 250 °C:

carrier gas: He, pressure: 100 kPa]  $t_R$  = 24.68 min [ $m/z$  (相対強度) = 69 (75), 74 (100), 83 (54), 96 (45), 110 (26), 123 (12), 128 (11), 137 (8), 152 (5), 166 (4), 180 (6), 193 (3), 207 (3), 222 (6), 235 (2), 246 (3), 264 (6), 277 (1), 296 (2)], 30.01 min [ $m/z$  (相対強度) = 69 (100), 74 (73), 83 (63), 97 (47), 111 (23), 123 (13), 139 (10), 153 (6), 166 (4), 180 (3), 194 (3), 208 (4), 222 (5), 235 (3), 249 (2), 264 (5), 277 (3), 288 (2), 306 (12), 338 (2)].

#### *N*-(1-エチル)プロピルベンズアミドのアミド結合の切断実験

*N*-(1-エチル)プロピルベンズアミド (101 mg, 0.528 mmol) のクロロホルム (2 mL)、酢酸 (6 mL)、無水酢酸 (12 mL) 混合溶液に亜硝酸ナトリウム (901 mg, 13.1 mmol) を 0 °C で加えた。反応液は緑色に変化し、橙黄色ガスが発生した。室温で2時間攪拌を行った後、ジエチルエーテルで希釈し、セライト濾過することにより酢酸ナトリウムを除いた。乾燥トルエンを酢酸の共沸溶媒

として添加しながら、残渣が約 0.3 mL になるまで、45 °C 下で濾液を減圧濃縮した。残渣の IR スペクトルを測定し、これと無水酢酸の IR スペクトル [ $\nu_{\max} = 1825, 1755 \text{ cm}^{-1}$ ] との差スペクトルを測定したところ、混合酸無水物である無水酢酸安息香酸の特性吸収 [ $\nu_{\max} = 1810, 1735 \text{ cm}^{-1}$ ] が観測された。なお、濃縮をさらに続けた後、その残渣の IR スペクトルを測定したところ、無水安息香酸の特性吸収 [ $\nu_{\max} = 1790, 1720 \text{ cm}^{-1}$ ] が観測された。

これらのことから、アミド結合の切断において、その中間体であると考えられる混合酸無水物である無水酢酸安息香酸が観測されたことから、この反応の機構は図.59 に示したものであると考えられる。

#### HPLC 分析用サンプルの調製方法:

5 当量以上の(1*S*,2*S*)-あるいは(1*R*,2*R*)-2-(2,3-アントラセンジカルボキシミド)シクロヘキサノール (**93**) と、*N,N*-4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を、分析サンプルのトルエン、アセトニトリル混合溶液 (1:1) に加えた。、過剰量の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC) を加え、室温で 10 時間以上攪拌を行った。反応溶液をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (10 cm Length, Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Art-5744, Merck) に担持し、ヘキサン/酢酸エチル, 4:1 (v/v) で展開した。目的化合物の蛍光を検出し、目的化合物の吸着した部位のシリカゲルを掻き集めた。これをパスツールピペットに詰め、酢酸エチル/エタノール, 4:1 (v/v) で溶出した。溶媒を窒素雰囲気下で減圧留去し、残渣をメタノールに溶解させ、HPLC 分析に用いた。

#### HPLC 分析

カルボン酸誘導体 **94b** および **95b** は、逆相カラム (Develosil C-30-UG-3, 3  $\mu\text{m}$ , 4.6 mm I.D.  $\times$  150 mm, Nomura Chemical Co., Aichi, Japan) を用いた HPLC 分析により分離が可能であった。検出は 462 nm における蛍光 (excitation at 298 nm) を追跡することによって行った。

カルボン酸誘導体 **94b** の分析は、以下の条件を用いた。

(条件 A)

solvent: アセトニトリル/THF/ヘキサン, 200:150:25.

rate: 0.1 mL/min.

temperature:  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

カルボン酸誘導体 **95b** の分析は、以下の条件を用いた。

(条件 B)

solvent: アセトニトリル/THF/ヘキサン, 175:175:10.

rate: 0.2 mL/min.

temperature:  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

天然型 plakoside A 由来のカルボン酸 **94a** の HPLC 分析:

先に合成したカルボン酸 *cis*-(6*S*,7*R*)-**94a** および *cis*-(6*R*,7*S*)-**94a** と、蛍光誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** とから調製されるエステル誘導体 (6*S*,7*R*)-**94b** および (6*R*,7*S*)-**94b** は 前述の条件 (条件 A) での HPLC 分析において、それぞれ 88 min、82 min にピークを与えた。天然物由来のカルボン酸 **94a** と誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** とのエステル誘導体は、88 min に主なピークを与えた。しかしながらその際、82 min にも小さなピークが検出された。天然物由来のカルボン酸 **94a** の絶対立体配置と鏡像体純度とを明らかにするために、カルボン酸 **94a** の (1*R*,2*R*)-**93** とのエステル誘導体を調製し、これを分析した。その結果、82 min に単一のピークを与えた (88 min にはピークが検出されなかった) ことから、先の (1*S*,2*S*)-**93** から誘導されたエステルを分析した際に 82 min に検出されたピークは何らかの不純物であるアキラルなカルボン酸の誘導体のものであり、従って天然物から誘導されたカルボン酸 **94b** の絶対立体配置は 6*S*,7*R* であり、また一方の鏡像体のみからなっているということが明らかとなった。

Plakoside A の合成品もまた  $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$  を用いて酸化的に開裂させてカルボン酸 *cis*-(6*S*,7*R*)-**94a** を調製した。これをエステル誘導体へと導き HPLC 分析を行った。(1*S*,2*S*)-**93** により誘導されたエステルは、88 min に主なピークが、81–83 min において小さなピークが検出されたが、(1*R*,2*R*)-**93** により誘導されたエステルは 82 min に単一のピークを与え、88 min にはピークが検出されなかった。

これらの結果より、天然物より誘導されたカルボン酸 **94a** の絶対立体配置が 6*S*,7*R* であることを決定した。

天然型 plakoside A 由来のカルボン酸 **95a** の HPLC 分析:

先に合成したカルボン酸 *cis*- (9*S*,10*R*)-**95a** およびその鏡像体と、蛍光誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** とから調製されるエステル誘導体 (9*S*,10*R*)-**95b** および (9*R*,10*S*)-**95b** は 先述の条件 (条件 B) での HPLC 分析において、それぞれ 101 min、106 min にピークを与えた。天然物由来のカルボン酸 **95a** と誘導体化試薬 (1*S*,2*S*)-**93** とのエステル誘導体は、101 min に主なピークを与えた。しかしながらその際、106 min にもより小さくはあるが明瞭なピークが検出された。しかしながらこの場合も、カルボン酸 **95a** と (1*R*,2*R*)-**93** とのエステル誘導体を調製し、これを分析した結果、106 min に単一のピークを与えた (101 min にはピークが検出されなかった)。このことから、先の (1*S*,2*S*)-**93** から誘導されたエステルを分析した際に 106 min に検出されたピークは、酸化的開裂反応を行った際に混入した、何らかの不純物であるアキラルなカルボン酸の誘導体のものであり、従って天然物から誘導されたカルボン酸 **95b** の絶対立体配置は 9*S*,10*R* であり、また一方の鏡像体のみからなっているということが明かとなった。

## 参考文献

### 第一章

- [1] M. V. Novotny, T.-M. Xie, S. Harvey, D. Wiesler, B. Jemiolo, M. Carmack, *Experientia*, **1995**, *51*, 738–743.
- [2] D. P. Wiesler, F. J. Schewende, M. Carmack, M. Novotny, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 882–884.
- [3] M. Novotny, S. Harvey, B. Jemiolo, J. Alberts, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1985**, *82*, 2059–2061.
- [4] W. C. Agosta, *J. Chem. Edu.*, **1994**, *71*, 242–246.
- [5] A. Bacchini, E. Gaetani, A. Cavaggioni, *Experientia* **1992**, *48*, 419–421.
- [6] D. Robertson, J. Hurst, S. Hubbard, S. J. Gaskell, R. Beynon, *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 1127–1140.
- [7] M. V. Novotny, T.-M. Xie, S. Harvey, D. Wiesler, B. Jemiolo, M. Carmack, *Experientia* **1995**, *51*, 738–743.
- [8] Y. Masaki, I. Iwata, T. Imaeda, H. Oda, H. Nagashima, *Abstract of papers, 16th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (IUPAC) Kyoto, Japan, 1988*, p. 348.
- [9] C. A. Busacca, Y. Dong, E. M. Spinelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2935–2938.
- [10] H. Takikawa, Y. Shirai, M. Kobayashi, K. Mori, *Liebigs Ann.* **1996**, 1965–1970.
- [11] E. Ozaki, K. Sakashita, *Chem. Lett.* **1997**, 741–742.
- [12] E. Ozaki, T. Uragaki, K. Enomoto, *Abstract of papers, 2nd Japanese Symposium on the Chemistry of Biocatalysis*, Toyama, Japan, **1999**, p. 83.
- [13] K. Mori, H. Takikawa, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 497–500.
- [14] M. A. Tius, X.-Q. Gu, J. W. Truesdell, S. Savariar, P. P. Grooker, *Synthesis* **1988**, 36–40.
- [15] H. H. Wasserman, T. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4913–4916.
- [16] K. Mori, Y.-B. Seu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5901–5904.

- [17] Y. Masaki, I. Iwata, T. Imaeda, H. Oda, H. Nagashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1241–1244.
- [18] P. Hayes, C. Maignan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1041–1050
- [19] K. Mori, H. Ogita, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1065–1068.
- [20] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [21] E. Ferrari, T. Lodi, R. T. Sorbi, R. Tirindelli, A. Cavaggioni, A. Spisni, *FEBS Lett.* **1997**, *401*, 73–77.

## 第二章

- [22] World Health Organization, Division of control tropical diseases, Leishmania control, <http://www.who.int/ctd/html/leisdis.html>.
- [23] R. D. Ward, *Adv. Disease Vector Res.* **1989**, *6*, 91–126.
- [24] J. G. C. Hamilton, M. J. Dougherty, R. D. Ward, *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 144.
- [25] J. G. C. Hamilton, G. W. Dawson, J. A. Pickett, *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 2331.
- [26] S. Sano, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1679–1686.
- [27] J. G. C. Hamilton, A. M. Hooper, K. Mori, J. A. Pickett, S. Sano, *Chem. Commun.* **1999**, 355–356.
- [28] J. G. C. Hamilton, G. W. Dawson, J. A. Pickett, *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 1477.
- [29] S. Muto, Y. Nishimura, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2159–2165.
- [30] S. Kurosawa, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 955–962.
- [31] J. G. C. Hamilton, A. M. Hooper, H. C. Ibbotson, S. Kurosawa, K. Mori, S. Muto, J. A. Pickett, *Chem. Commun.* **1999**, 2335–2336.
- [32] T. C. Joseph, S. Dev, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3809–3827.
- [33] T. C. Joseph, S. Dev, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3841–3852.
- [34] MM3 (CAChE. 4.0.2) software, Oxford Molecular, Beaverton, Oregon, U. S. A.
- [35] P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*; Holden-Day; San Francisco, 1965; Chap. 6.
- [36] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.
- [37] S. H. Pine, *Org. Reactions* **1993**, *43*, 1–92.
- [38] J. A. Pickett, et al. *Chem. Commun.* in preparation.

- [39] I. K. Youn, G. H. Yon, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2409–2410.
- [40] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434–9453.
- [41] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [42] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1993**, *8*, 339–343.
- [43] W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767–2772.
- [44] W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603–5606.
- [45] Y. Nakamura, K. Mori, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, in press.
- [46] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [47] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [48] P. A. Grieco, S. T. Handy, J. P. Beck, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2663–2666.
- [49] Ciganek, E. *Org. Reactions* **1984**, *32*, 1–374.
- [50] J. G. C. Hamilton, R. P. Brazil, E. D. Morgan, and B. Alexander, *Bull. Entomol. Res.* **1999**, *89*, 139.
- [51] K. Mori, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 102–110.
- [52] K. Mori, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 601–606.

### 第三章

- [53] S. Tebayashi, N. Hirai, T. Suzuki, S. Matsuyama, H. Nakakita, T. Nemoto, H. Nakanishi, *J. stored Prod. Res.* **1998**, *34*, 99.
- [54] S. Kurosawa, M. Bando, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4395.
- [55] J. Wolinsky, D. Chan, *J. Org. Chem.* **1965**, *29*, 41–43.
- [56] P. Weyerstahl, P. Degenkolb, *Flavour Fragr. J.* **2000**, *15*, 293.
- [57] J. N. Marx, L. R. Norman, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1602–1606.
- [58] W. Oppolzer, F. Zutterman, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 522.
- [59] D. Solas, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 670–673.

- [60] B. Tomita, T. Isono, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1371–1372.
- [61] B. Tomita, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 143–144.
- [62] S. Hacini, M. Santelli, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6449.
- [63] J. Wolinsky, H. Wolf, T. Gibson, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 274.
- [64] J. C. Stowell, B. T. King, H. F. Hauck, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5381–5384.
- [65] A. J. Robichaud, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2607–2609.
- [66] W. Oppolzer, K. K. Mahalanabis, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2388.
- [67] C. M. Williams, L. N. Mander, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 425.

#### 第四章

- [68] V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, M. Di Rosa, A. Ianaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12465–12470.
- [69] V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5953–5957.
- [70] K. C. Nicolaou, J. Li, G. Zanke, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1977–2006.
- [71] M. Seki, A. Kayo, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2357–2360.
- [72] M. Seki, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3797–3809.
- [73] K. Akasaka, H. Ohruï, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1209–1215.
- [74] H. Ohruï, H. Terashima, K. Imaizumi, K. Akasaka, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B.* **2002**, *78*, 69–72.
- [75] Y. Nakahara, K. Mori, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 918–928.
- [76] S. Kobayashi, R. Tokunoh, M. Shibasaki, R. Shinagawa, K. Murakami-Murofushi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4047–4050.

#### 実験の部

- [77] K. Freudenberg, W. Lwowski, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *594*, 76–88.
- [78] W. E. Doering, T. C. Aschner, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 393–397.

## 謝辞

本研究の実施にあたり、終始にわたり御懇切な御指導、御鞭撻を賜りました東京大学名誉教授、富士フレーバー（株）顧問 森謙治教授に心より感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、終始にわたり御指導、御意見、御協力を賜りました神戸大学農学部生物機能化学科 滝川浩郷助教授に深く感謝いたします。

本論文の作成にあたり、御懇切な御指導、御鞭撻を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科 北原武教授、渡辺秀典助教授に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、活性試験を行って頂きましたイタリア A. Cavaggoni 教授、イギリス J. A. Pickett 教授、A. M. Hooper 博士、イギリス J. G. C. Hamilton 博士、イタリア E. Fattorusso 教授、構造決定において貴重なご助言をいただきましたフランス D. Joulain 教授、誘導体分析を行っていただきました東北大学 大類洋教授、赤坂和昭助教授、X 線結晶構造解析を行っていただきました大塚製薬 坂東政彦博士、マススペクトルを測定していただきました東京理科大学薬学部 長谷川富喜子様、ガスクロマトグラフィー分析ならびに分取を行っていただきました長谷川香料株式会社 田母神成行博士、NMR スペクトルを測定していただきました東京大学大学院農学生命科学研究科 石神健博士に感謝いたします。

実験を行うのに必要不可欠な試薬、器具などを迅速に届けていただきました山本薬品商会、オオウチサイエンス、大内理化学機器、理研ガラス工業の方々に感謝いたします。

合成原料を御供与いただきました三菱レイヨン株式会社に感謝いたします。

本研究は東京理科大学森研究室の方々の協力が必要不可欠でした。有意義な研究生生活を送ることができたことに感謝いたします。

東京理科大学理学部第二部化学科 橘孝二教授に、深く感謝いたします。

最後に、私のやりたいことを、やりたいように、やりたいだけやることを許してくれた両親に心から感謝いたします。

本論文を、私の両親に捧げます。