

ホルボール関連物質の合成と  
生物活性評価に関する研究

杉田 和幸

## ホルボール関連物質の合成と 生物活性評価に関する研究

杉田 和幸

# 略語表

本論文全般に於て、以下の略語及び略記号を用いた。

A	adenine
Ac	acetyl
aq.	aqueous
ATP	adenosine 5'-triphosphate
Bn	benzyl
BSA	bovine serum albumin
<i>t</i> -Butyl	<i>tert</i> -Butyl
C	cytosine
cDNA	complementary 2'-deoxyribonucleic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
ddw	double distilled water
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIBAH	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DNA	2'-deoxyribonucleic acid
eq.	equivalent
Et	ethyl
G	guanine
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
K-Selectride	potassium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LDA	lithium diisopropylamide
L-Selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
mp	melting point
PEI	polyethyleneimine
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl
PS	phosphatidylserine
Pv	pivaloyl

Py	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
Tr	triphenylmethyl
Tris	tris(hydroxymethyl)aminomethane
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl



## 目次

第1章	緒言	1
第2章	序論	
2-1	発癌プロモーション	2
2-2	発癌プロモーター ホルボールエステル	4
2-3	PMA タイプの発癌プロモーター	5
2-4	プロテインキナーゼ C (PKC)	8
2-5	PMA レセプター活性化の構造活性相関	12
2-6	ホルボール類の合成研究	22
第3章	本論	
3-1	標的化合物の設定	26
3-2	合成計画	27
3-3	B 環に二重結合を有する化合物 39 の合成	28
3-4	B 環にヒドロキシメチル基を有する化合物 38 の合成	33
3-5	C 環 1,2 位に疎水性基を有する化合物 37 の合成	38
3-6	C 環 1,2 位に疎水性基を有し、B 環 6 位にヒドロキシメチル基を有する化合物 36 の合成	43
3-7	rat brain 由来 PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ mixture) との Binding Assay	48
3-8	分子力場計算によるコンホメーション解析	51
3-9	Assay の結果についての考察	52
第4章	結論	56
第5章	実験の部	57
参考文献		127

## 第1章 緒言

物心ついた頃から、『今日科学の進歩は目覚ましく、云々。』という言葉聴いていたような気がする。今でも、多くの分野で確かにそう感じることができる。

私は薬学の人間である。この私ならいざ知らず小さな子供でさえ知っている病気が、“癌”である。数多くの自然科学の領域で目覚ましい進歩、成長が見られる一方で、また更に著しい展開を見せる医学、薬学の中で、“癌”は長い間中心的研究対象となってきたにもかかわらず、治すことの困難な疾患であり続けている。

“癌”がどのように、どうして起こるかについては、近年多くの発見がなされ、研究が進んでいる。しかしながら、生体という小さいが膨大なシステムを持ったブラックボックスにおいては、癌のメカニズムはあまりにも複雑でありまだほとんど明らかになっていないに等しい。

“癌”の治療の中で、癌化学療法剤による治療については全く進歩していないに等しいといえるだろう。「毒もくすりのうち」という諺がそのままてはめられるような、副作用が主作用と同じである、基本的には“毒”が新しく開発されているにすぎない。

美しいともいえるほど精巧に制御、統合されている生体の規則、整然さを、“我”を失ったように無視し、かき乱し、ひいては崩壊させてしまう“もとは味方だった内乱の兵士”たる癌細胞を、選択的につぶすのは至難の技に思われる。

しかしながらここに、“分化誘導”という概念がある。癌細胞はある遺伝情報に変化が生じた為に生ずるものであるから、これを本来あるべき姿に戻すということを示している言葉である。私はここに、“癌”の本質的治療法の一つがあるように思える。

“分化誘導”というベクトルでの研究には、癌発生のメカニズムすなわち生体内の情報伝達機構を理解する必要があるが困難が予想されるが、近年この分野での研究も活発になっている。

発癌は幾つかの遺伝子の変異が原因で起こることが、明らかになってきているが、発癌プロモーターは、その中で発癌のプロモーションを行う化合物である。ホルボールエステル類は強力な発癌プロモーション活性を持ち、この分野で最も研究が進んでいる化合物の一つであるが、いまだその発癌プロモーションの科学について不明の点は数多い。



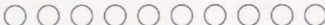

この分野の研究には合成化学的手法により大きな進展の期待できる部分が多く、ホルボール類の合成研究及びこれを用いての生物化学的アプローチは真に意義のある研究であると考えられる。

## 第2章 序論

### 2-1 発癌プロモーション

発癌とは、正常細胞が癌細胞へと変化することを指しその原因から主に三つに分類される。<sup>1)</sup> 化学発癌 (chemical carcinogenesis)、ウイルス発癌 (viral carcinogenesis)、放射線発癌 (radiation carcinogenesis) であり、このうち化学発癌は化学物質による発癌をさす。初めて人工的にこの化学発癌を引き起こし、報告したのは山極らである。1914年、ウサギの耳にコールタールを塗り続けると癌が発生することを発表した。<sup>2)</sup>

1941年、この化学発癌の発生メカニズムについて、Beremblum らにより発癌多段階説が提唱されると共に、発癌が多段階の過程を経て進行することが実験的に証明された。<sup>3)</sup> この実験は現在でもプロモーターの最終的な判定試験方法として用いられている。その内容は以下の通りである。マウスの皮膚に1回の投与では腫瘍を発生させない量の発癌物質を1度だけ塗布した後、発癌作用のない化学物質を反復塗布することにより腫瘍を発生させるという実験である。ここで、化学物質の反復塗布のみ、あるいはその後に発癌物質を塗布しても腫瘍の発生は起こらない。つまりここに発癌について少なくとも2つの段階が存在することが示唆されているわけであるが、1944年 Friedewald 及び Rous らが前の段階をイニシエーション、後の段階をプロモーションと呼び、現在に至っている。<sup>4)</sup>

EXP.	TREATMENT PROTOCOL	TUMORS
1.		+
2.		-
3.		-
4.		++




	initiator, large dose (dimethylbenzanthracene)
	initiator, small dose (dimethylbenzanthracene)
	promoter (croton oil)

Figure 2-1-1.

イニシエーターには、7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)、benzo[a]pyrene (BaP) やアミノ酸の熱分解物である Glu-P-1 等がある。<sup>5)</sup> これらは生体内での代謝活性化を受け ultimate mutagen へと形を変えるなどして DNA と共有結合を形成して化学修飾を行い、その結果複製や修復のミスによる遺伝情報の変化や癌遺伝子の活性化を行う。今日では多くの癌細胞において複数の癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子での変異が認められている。以上の過程がイニシエーションである。

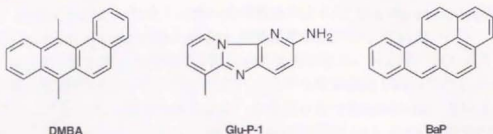


Figure 2-1-2. tumor initiators.

一方プロモーションは、イニシエーションを受けた細胞（潜在的癌細胞）の遺伝情報発現あるいは分化に関した過程であると考えられる。イニシエーションに較べプロモーションの過程は明らかとなっておらず、現在盛んに研究が進められている。

## 2-2 発癌プロモーター ホルボールエステル

プロモーターとしては Beremblum らが用いたトウダイグサ (*Euphorbiaceae*) 科ハズ (*Croton tiglium* L.) の種子油であるクロトン油が知られていた。しかしながらクロトン油は多くの化合物の混合物であり、発癌プロモーション活性を示す本体は長い間同定されることはなかった。例えば、Bohm らが1920年代初めに phorbol と命名したクロトン油の加水分解物から単離した結晶についても、構造決定には至っていない。<sup>6)</sup> 最終的には1967年、Hecker らによりクロトン油中の活性成分として 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) (phorbol myristate acetate (PMA)) の単離構造決定が行われた。<sup>7)</sup>

発癌プロモーターが注目されたのには幾つかの理由がある。例えば、ベネズエラのキュラソー島住民に食道癌の発生率が異常に高いことから疫学調査が行われた。その結果島民がトウダイグサ科の木 (*Croton flavens* L.) から作った「Welensali tea」というお茶を常用していることが明らかとなった。<sup>8)</sup> 後に Hecker はこの木より PMA と同等の発癌プロモーション活性を示す 16-ヒドロキシホルボールエステル類を単離した。<sup>9)</sup> また、タイでは印刷用油性インクの成分あるいはディーゼルオイルの代用に *J. curcas* L., *Saboodam* の種子から抽出された油が用いられている。近年、ここからジテルペンエステルに構造上類似した化合物が単離され、更にこの化合物が弱い発癌プロモーション活性を示すことが報告された。これらの報告から、生活環境中に自然に存在する因子の発癌に対する影響が示唆されている。<sup>10)</sup> また、WHO よりヒトの癌の 80% 以上が環境中の発癌因子に起因していること、<sup>11)</sup> イニシエーターの除去よりプロモーターの除去の方が発癌防止に効果がある、<sup>12)</sup> 等の報告があったことも影響している。

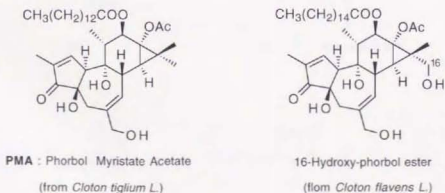


Figure 2-2.

### 2-3 PMA タイプの発癌プロモーター

Hecker らの PMA の構造決定以来、発癌プロモーターに関する研究は精力的に行われた。その結果ホルボールエステル以外の発癌プロモーターの存在も明らかとなっていった。発癌プロモーターはまず2つに大別される。<sup>13)</sup> 一つは PMA と同じレセプターに結合し、PMA と多くの共通する生物活性を示す PMA タイプのプロモーターであり、もう一つはそれ以外の non-PMA タイプのプロモーターである。前者にはジテルペンエステル、アミノ酸由来のテレオシジン類、ポリケチドのアブリシアトキシン類等が挙げられ、これらの化合物は由来及び構造が全く異なるにもかかわらず、同一のレセプターに結合する。後者には PMA レセプターに結合しない化合物であるタブシガルギン、バリトキシン、オカダ酸クラスの化合物が属する。オカダ酸クラスの化合物はプロテインホスファターゼ阻害剤として、今日最も盛んにその作用機作が研究されている化合物群の一つであるが、これまでにオカダ酸以外にマイクロシスチン LR、カリキュリン類、トウトマイシン、トウトマイセチン等が報告されている。これらも一見構造上全く相同性が見当たらないが、オカダ酸と同じレセプターに結合することが示唆されている。

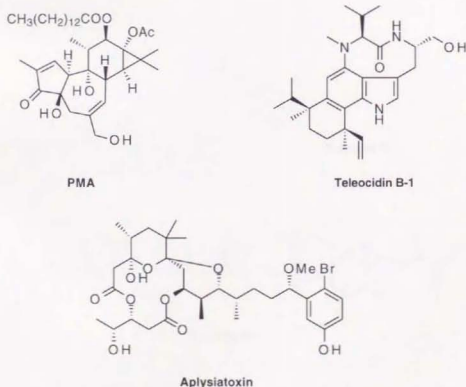
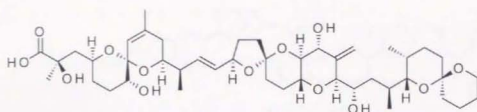
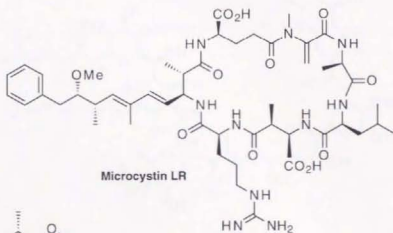


Figure 2-3-1. PMA type tumor promoters.

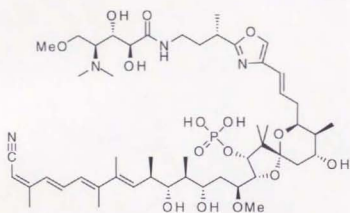




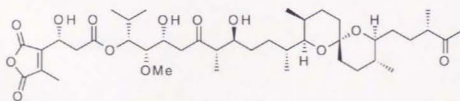
Okadaic acid



Microcystin LR

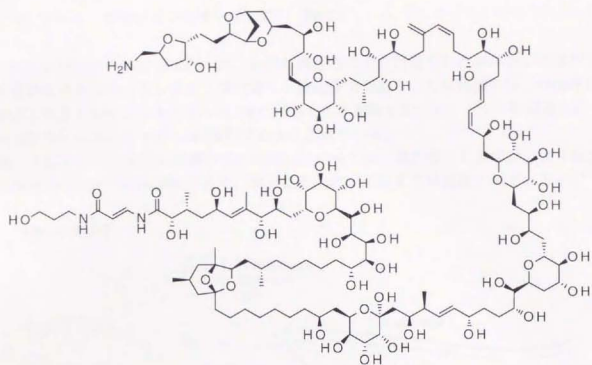


Calyculin A

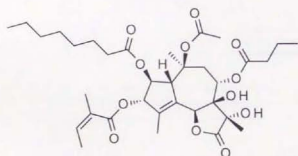


Tautomycin

Figure 2-3-2. non-PMA type tumor promoters.  
(okadaic acid class)



Palytoxin



Thapsigargin

Figure 2-3-3. non-PMA type tumor promoters.

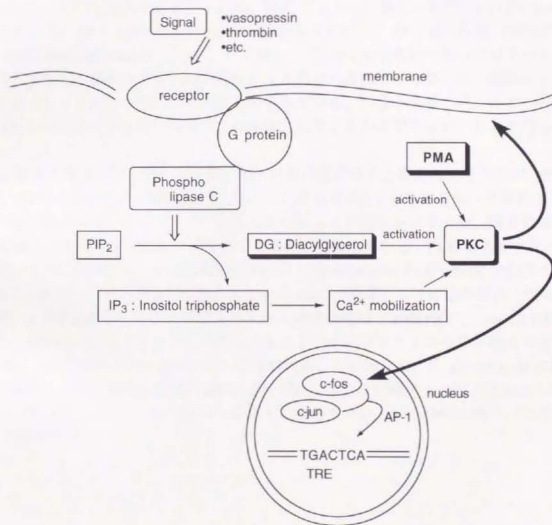


## 2-4 プロテインキナーゼ C (PKC)

プロテインキナーゼ C (PKC) は、1977年西塚らにより同定されたカルシウム及びリン脂質依存性セリン/スレオニン蛋白質リン酸化酵素である。更に西塚らは、1984年にホルボールエステルのレセプターは PKC であるとの報告を行った。<sup>14)</sup> これ以来ホルボールエステルのレセプターは PKC であるとされている。

PKC を取り巻くシグナル伝達のメカニズムについては、現在多くの科学者により精力的に研究が行われている最中であり、おおよそ次のレベルまでは理解されている。<sup>15)</sup>

Figure 2-4-1.



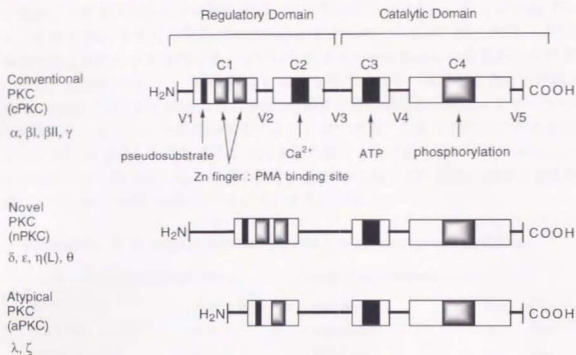
PKC は通常不活性型として細胞質に存在しており、ホルボールエステルの PKC への結合により PKC のホスファチジルセリン及び  $\text{Ca}^{2+}$  に対する親和性が向上して PKC にホスファチジルセリン及び  $\text{Ca}^{2+}$  が結合し、PKC は活性化する。この時 PKC は細胞膜あるいは核膜へと局在化する。

生体内の内在性の PKC のアクティベーターは、ジアシルグリセロールであるとされている。細胞外から来たシグナル伝達物質が受容体に結合し、G 蛋白を介してホスホリパーゼ C を活性化しホスホリパーゼ C が主にホスファチジルイノシトール 4, 5-二リン酸を分解することにより、イノシトール 1, 4, 5-三リン酸と共にジアシルグリセロールが産生される。またここで生成したイノシトール 1, 4, 5-三リン酸は、細胞内の小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  を放出させ、 $\text{Ca}^{2+}$  は PKC に結合する。ジアシルグリセロールはジアシルグリセロールキナーゼによりリン酸化されて不活性化され、細胞内の濃度が調節されている。

一方 PKC を活性化してからのシグナルの伝達機構に関してはあまりにも多くの蛋白質が PKC のリン酸化の基質となることが報告されており、判然としていない部分が多い。その中で細胞増殖の制御に関すると考えられるものとして、核蛋白である *c-fos* を介したシグナルの伝達機構が挙げられる。PKC によりリン酸化された *c-fos* は *c-jun* とヘテロダイマー AP-1 (activator protein-1) 複合体を形成し、AP-1 結合部位 (TGACTCA : TRE (TPA-response element) の一つ。) に結合して AP-1 結合配列を持つプロモーターを活性化して転写を開始させる。転写開始により種々の遺伝子が発現され、細胞のトランスクリプションを行っていることが示唆されている。つまり発癌プロモーターのプロモーションのメカニズムの一つがここに提案されているわけであるが、なお不明の点は多い。

PKC はその発見からしばらくの間、単一の蛋白質であると考えられてきたが、1986 年から 1987 年にかけてその遺伝子がクローニングされると、cDNA を用いた解析により数種の分子種からなるファミリーを形成していることが明らかとなった。現在では PKC には 10 種類のサブタイプが存在することが分かっている。PKC の各サブタイプは大きく三つに分類され一つは“通常の PKC” (conventional PKC : cPKC, PKC) で、しばらくの間単一の蛋白質として知られていた PKC である。ここにはサブタイプの  $\alpha$ 、 $\beta$ I、 $\beta$ II、 $\gamma$  が含まれる。もう一つはカルシウム非依存性の“新規 PKC” (novel PKC : nPKC) (本来 PKC はカルシウム依存性であることからプロテインキナーゼ C の名がついたので、PKC と呼ぶのは適当でないと思われる。) と呼ばれ、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\eta$ (L)、 $\theta$  が存在する。最後の一つは atypical PKC : aPKC と呼ばれ nPKC と同様カルシウムと結合しないが更に、C1 ドメインの一つの Zn フィンガーしか持たないという特徴を持つ。ここには  $\lambda$ 、 $\zeta$  が含まれる。<sup>1,6)</sup>

Figure 2-4-2. Structure of PKC isoforms.



以上の PKC の遺伝子配列は全て高い相同性を有しており、相同性の高い領域を4つに分けることができる。まず C1 領域にはシステインを6個含む Zn フィンガー構造が存在する。ここでは、PMA が1分子ずつ結合することが明らかとなっている。最近、Blumberg らにより PKC $\delta$  の C1 ドメイン中の、2つ目の Zn フィンガー構造が存在する領域である Cys2 とホルボール誘導体の複合体について、X 線結晶構造解析が行われた。<sup>17)</sup> 更に、全ての C1 の N 末端側にはリン酸化を行う触媒部位に対する偽基質配列を持っている。また、C2 領域には Ca<sup>2+</sup> 結合部位が存在し、nPKC 及び aPKC ではこの領域を持たない。C3 領域は ATP 結合部位でありこれはすべての分子種に存在する。C4 は触媒領域であり蛋白質のリン酸化を行う。また、PKC が不活性化されている間は C1 の偽基質配列部分がこの触媒部位に分子内で結合し、蛋白質のリン酸化を起こさなくなっている。つまり、PMA 等活性化剤の制御部位への結合によりこの偽基質部位のリン酸化触媒部位からの解離が起こるわけで、酵素分子の立体を大きく変化させるアロステリック効果の存在が考えられる。しかしながら、この点に関しては Blumberg によると PKC $\delta$  の構造解析から、PMA 等の結合による PKC のコンホメーション変化が起こる可能性は低く、PMA 等の PKC への結合は単に膜への PMA-PKC 複合体の挿入への寄与しかないとされている。<sup>17)</sup> これらのことは、PKC の高次構造及び活性化のモレキュラーダイナミズムの解明が進むに伴って理解されていくものと思われる。

以上のように PKC には多くの分子種が存在することが分かっている。これらの分子種ごとの組織局在性あるいは基質特異性、生理的意義などもしだいに明らかになりつつある。これは、PKC の示す数多くの生物化学的レスポンスを説明するために最も重要な研究の一つであろう。

発癌プロモーターである PMA は発癌プロモーション作用を示す一方で、培養細胞に対して数多くの生物学的あるいは細胞学的、生化学的作用を示す。これらは PMA のレセプターである PKC を介して発現されていると考えられているが、PKC が単一の分子種であると見なされている時代には、1 つのレセプターから数多くの情報が生みだされていくことに、疑問があった。現在 PKC には 10 種以上のサブタイプが存在が確認されており、PMA の多様な生物活性は、PKC の各分子種に対する一種のマスターキー的作用と考えることにより、一応の理解をすることができる。しかしながら、これまで PKC のリン酸化の基質として同定されている蛋白質はあまりにも数が多く、単純にサブタイプの数だけで説明されるとは考えにくい。PKC を取り巻く細胞内情報伝達機構は複雑であり、更なる研究が待たれているのが現状である。

Table 2-4-3. major target proteins of PKC and their phosphorylation conditions.

1. signal transduction related proteins			4. cytoskeleton related proteins		
EGF receptor	vivo	vitro	vinculin	vivo	vitro
transferrin receptor	vivo		caldesmon	vivo	vitro
insulin receptor	vivo		MARCKS	vivo	vitro
acetylcholine receptor	vivo	vitro	GAP-43	vivo	vitro
adrenergic receptor		vitro	MAP2		vitro
erb A	vivo		microtubule-associated tau		vitro
IP <sub>3</sub> receptor		vitro	adducin		vitro
pp60 <sup>src</sup>	vivo	vitro	myosin light chain	vivo	vitro
adenylate cyclase	vivo	vitro			
guanylate cyclase		vitro			
GTP-binding protein		vitro			
2. nucleoproteins			5. enzymes, etc.		
lamin B	vivo	vitro	glucose transporter	vivo	vitro
histone	vivo		glycogen synthase	vivo	vitro
CREB		vitro	ribosomal protein S6	vivo	vitro
c-fos	vivo		creatine kinase B	vivo	vitro
L-myc	vivo		heat shock protein 28	vivo	
			pleckstrin	vivo	
			elF 3, 4B, 4F	vivo	vitro
			neurogranin		vitro
			myosin light chain kinase		vitro
3. nucleic acid related proteins			IP <sub>3</sub> 5' phosphomonoesterase	vivo	vitro
RNA polymerase II		vitro	CD 34	vivo	vitro
DNA methylase		vitro	80K-H		vitro
topoisomerase I		vitro	Glutamyl-tRNA synthetase	vivo	vitro
topoisomerase II	vivo	vitro			

## 2-5 PMA レセプター活性化の構造活性相関

PMA のレセプターへの結合に関する構造活性相関については、多くのグループにより解析が行われている。これらの研究が精力的に行われているのには、幾つかの理由がある。

第一に PMA が発癌プロモーション活性を示す事であり、プロモーターについての構造-発癌プロモーション活性相関を解析することが、プロモーションのメカニズム解明に結びつくという考え方がその背景に存在する。そして、プロテインキナーゼ C という細胞内情報伝達機構の重要な役割を果たしていると考えられる蛋白質が発癌プロモーターのレセプターであることが明らかになり、研究に拍車がかかることになった。

第二にいわゆる PMA タイプのプロモーターは全く異なる化学構造を有するにもかかわらず、共通のレセプターの同一の部位に結合することである。これは、レセプターへの結合にはある特定の部分構造及びその空間的配置のみが重要であり、その他の部分は、特定の部分構造を理想的な空間配置に固定する支持台にすぎないことを示しており、メディシナルケミストリーのセオリーの一つがドラスティックに表現されている。そして近年のコンピューターケミストリーの目覚ましい発展がここに相重なって活発な研究を生んだのである。

PKC の X 線構造解析はごく最近まで達成されておらず、その 3 次元構造は不明で、PKC への PMA タイプのプロモーターの結合部位の空間配置は明らかではなかった。<sup>17)</sup>従ってこれまでは、構造活性相関の解析が唯一のメディシナルケミストリーを行う手段となっていた。

構造活性相関及びその解析は多くのグループにより行われている。

PKC がホルボールエステルのレセプターであることが明らかとなる以前に、Hecker らはジテルペンエステル類について、皮膚への刺激性と共にマウス皮膚への発癌プロモーション活性を主たる生理活性の指標として構造活性相関の研究を行っていた。そこでは、多くのジテルペンエステル類について検討がなされている。<sup>18)</sup>

PMA の 4 位  $\beta$ -水酸基を反転させた 4- $\alpha$ -hydroxy-PMA はプロモーション活性及び皮膚への刺激性を示さない。また、4 位水酸基をメチル化した 4-O-Me-PMA ではプロモーション活性及び皮膚への刺激性両方とも低下している。しかしながら、4 位水酸基を取り除いた構造を持つ 4-deoxy-PMA は活性を維持している。これらの報告から、PMA の 4 位については  $\beta$ -体のみ活性がありその立体化学は重要であること、4-deoxy 体でも活性があることから 4 位水酸基は発癌プロモーションに関するレセプターと強い相互作用はしていないこと、4-O-Me 体は活性が大幅に低下していることから、ここには水酸基以上の大きなものが存在するとレセプターとの結合において障害がおこること、等が推察される。

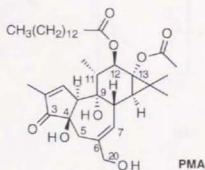


**Table 2-5-1.** Metabolism of PMA and PMA-20-esters—processes, potential metabolites, and possible artifacts and their irritant and initiation promoting activities.

Process	Compound	Irritant activity ID50 <sup>a</sup> (nmoles/ear)	Initiation promoting activity <sup>b</sup>
	PMA	0.016	++++
	potential metabolites		
Acylation	PMA-20-acetate	0.06	+++
	PMA-20-tetradecanoate	0.77	+
Deacylation	12-O-Tetradecanoylphorbol	>100	None
	Phorbol-13-Acetate	40	None
	Phorbol	>100	None
Oxidation	PMA-20-aldehyde	0.08	+
	(PDD-20-acid)	>100	None
Reduction	PMA-3 $\beta$ -ol	0.05	++
Oxygenation	PMA-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -oxide	0.29	+++
	PMA-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -oxide	0.16	+++
	PMA-6 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihydrodiol	>100	not tested
	5 $\beta$ , Hydroxy-PMA	0.25	+++
	possible artifacts		
Autoxidation	$\Delta$ 5,6-7-one	1.1	(+)
	$\Delta$ 5,6-7 $\beta$ -ol	1.2	not tested
	6,7-Seco-compound	>100	not tested

<sup>a</sup> Read 24hr after administration, standard deviation  $\sigma$  : 1.3, significance level  $\alpha=0.05$ .

<sup>b</sup> Standard Procedure, NMRI mice.



また、3位については、還元によって得られる3- $\beta$ -hydroxy 体が活性の低下を示すが全くなくなるわけではないことが分かっている。つまり、3位については水酸基はケトンの代用が不可能ではなく、また若干の空間配置の変化もある程度許容すると考えられる。

20位水酸基については、これをアセチル化しても若干の活性の低下がみられるが、全く消失するわけではない。一方これを酸化してアルデヒドへと変換すると皮膚への刺激性はアセチル化合物とほぼ同等の活性を示すが、発癌プロモーション活性ははるかに弱くなる。

また13位については、デアセチルPMAつまり12-O-Tetradecanoylphorbolでは、発癌プロモーション活性及び皮膚への刺激性を持たないことが報告されている。しかしながら、12-Deoxyphorbol-13-decanoateではPMAとほぼ同等の皮膚刺激性を示し、また若干弱いプロモーション活性を示す。

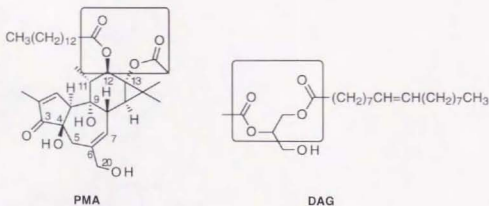
12位については、長鎖脂肪酸エステルを持たず水酸基のままのPhorbol-13-acetateでは、両活性とも示さない。

更にエステル構造を12位、13位に持たないPhorbolそのものでは、全く活性を示さない。

以上のことがHeckerらにより報告されている。

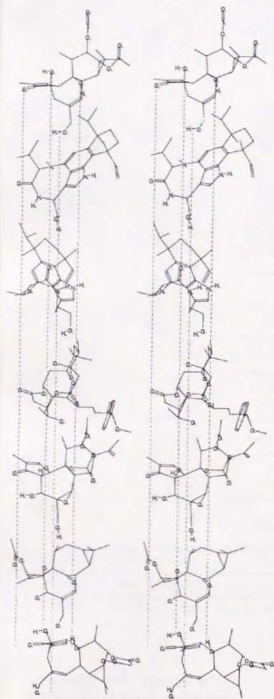
ホルボールエステルがPKCに結合しPKCを活性化することを証明し、発癌プロモーターホルボールエステルのレセプターとしてのPKCを知らしめたのは、PKCの発見者である西塚らのグループのCastagnaの研究である。<sup>19)</sup>ここでの構造活性相関では、内在性のPKCアクティベーターであるジアシルグリセロールとPMAの構造を比較し、PMAのPKCへの結合部位として12位及び13位の2つのエステル基を挙げ、ジアシルグリセロールの2つのエステル部位にそれぞれ相当するとしている。

Figure 2-5-2.



しかしながら、その後テレオシジン類、アプリアトキシン類等構造の全く異なる化合物が同一の結合部位に結合することが明らかになると、そこでは新しい構造活性相関が展開された。

Jeffrey と Liskamp は PMA の 3 位、4 位、9 位、20 位の酸素官能基をインゲノール、テレオシジン等の極性官能基群に重ね合わせてそのリセプターへの結合時の相同性を説いている。<sup>20)</sup> (Jeffrey, A. M.; Liskamp, R. M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 241.)



Stereoscopic computer-generated views of various tumor promoters indicating their similarities. The dotted lines connect residues that occupy corresponding positions in space. The structures are arranged in the following order (from top to bottom): TPA, teleocidin (*RR*-conformation), teleocidin (*SS*-conformation), meze-rein, ingenol, and 4a-TPA. The following modifications were made for purposes of clarity: in TPA, ingenol, and 4a-TPA, the tetradecanoate side chain is replaced by acetate; in meze-rein, the phenyl group of the *ortho* ester is omitted, and the ester function at the O-12 position is substituted by an acetate in meze-rein. Images should be observed with a stereoscopic viewer.

Figure 2-5-3. Jeffrey's matching of tumor promoters.



Wenderらは、PMAの4位、9位、20位の水酸基及び12位の疎水性基について、インゲノールエステル、テレオシジンに加え自らデザインして合成した化合物の極性官能基群及び疎水性基との重ね合わせを行っている。<sup>21)</sup> (Wender, P. A.; Koehler, K. F.; Sharkey, N. A.; Dell'Aquila, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 4214.)

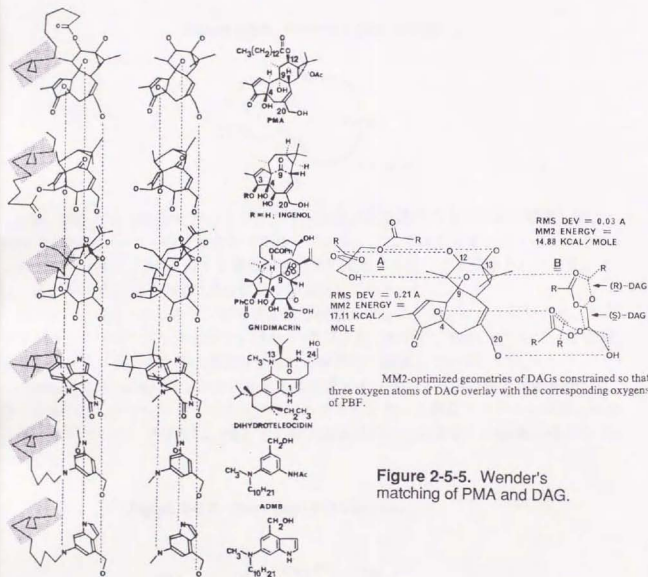


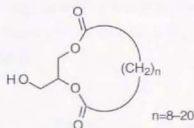
Figure 2-5-5. Wender's matching of PMA and DAG.

Stereoplot comparisons (taken from the COMPAR option of CHEMLAB-II) of MODEL-1 rotamers. Dashed lines connect heteroatoms whose relative spatial orientations are the same in both structures. Proposed spatial correspondence of lipophilic groups is indicated by stippled regions. Certain nonpharmacophoric atoms are deleted in the stereoplot comparisons for the sake of clarity.

Figure 2-5-4. Wender's matching of tumor promoters.

また、ここではジアシルグリセロールとの重ね合わせも実施しており、PMA の 9、12、13 位で行った場合と 4、9、20 位で行った場合とを比較し RMS 値で後者のほうが有利であると述べている。更にこれらに加えて、ジアシルグリセロールミミックとして長鎖脂肪酸の末端をつなぎ、大環状ラクトンとした化合物を合成し、PKC との結合実験を行い  $14\text{nM} \sim 3.5\mu\text{M}$  という高い親和性を示すことを報告している。<sup>22)</sup>

Figure 2-5-6. Wender's DAG mimics.

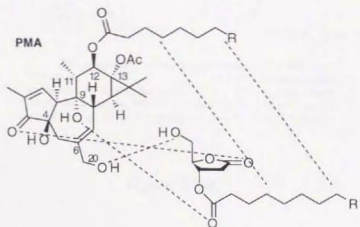


首藤、板井らは RECEPT というプログラムを用い水素結合の方向性等を考慮して、PMA とテレオシジンとの重ね合わせを行っている。ここではテレオシジンの 2 つのコンホマーについて、PMA の 12 位の疎水性基に加えて 3 位、20 位あるいは 3 位、4 位、20 位の酸素官能基群の重ね合わせを実施している。<sup>23)</sup>

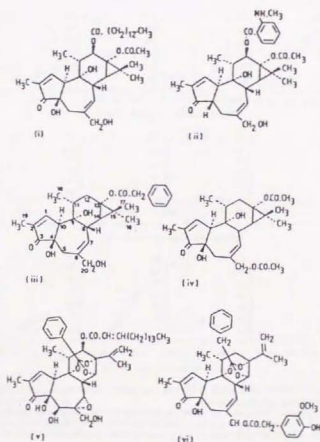
岸らは、アプリアトキシン類の構造活性相関を中心にジアシルグリセロール、インゲノールエステル、テレオシジン、PMA の重ね合わせを行い、PMA について 12 位疎水性基及び 3、9、20 位の酸素官能基群の重要性を指摘している。<sup>24)</sup>

Blumberg らは、PMA の 12 位の疎水性基に加え 3、9、20 位の酸素官能基群が重要であるとし、ジアシルグリセロールミミックとして 5～7 員環ラクトン之母核とする化合物をデザインして合成し、PKC との結合試験を行っているがよい結果は得られていない。<sup>25)</sup>

Figure 2-5-7. Blumberg's PMA mimics.

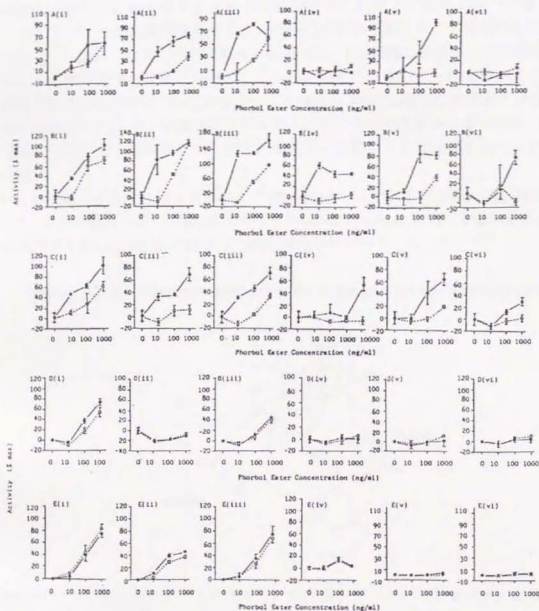


Ryves らはこれまでの PKC とのバインディングアッセイがサブタイプの混合物を用いて行われていたのに対し、各サブタイプごとに分離精製した PKC を用いて幾つかの発癌プロモーターについて結合試験を実施した。その結果、化合物により選択性を示すことが明らかとなった。Ryves らは PKC の  $\alpha$ 、 $\beta$ I、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$  についてバインディングアッセイを行い、その結果 Sapintoxin は PKC $\delta$  に対してのみ結合しなかった。また 12-Deoxy-13-O-phenylacetyl-20-acetyl-phorbol は高い濃度では  $\gamma$  に結合してしまうものの、 $\beta$ I に選択的に結合した。<sup>26)</sup> すなわち、12-Deoxy-13-O-phenylacetyl-20-acetyl-phorbol を用いた研究を進めることによって PKC $\beta$ I が関与する細胞内情報伝達機構について情報が得られるものと期待される。(Ryves, W. J.; Evans, A. T.; Olivier, A. R.; Parker, P. J.; Evans, F. J. *FEBS Lett.* 1991, 288, 5.)



The structures of the phorbol derivatives used in PKC activation assays (i) TPA, tetradecanoylphorbol-13-acetate; (ii) SAPA, Sapintoxin A; (iii) DOP, 12-deoxyphorbol-13-phenylacetate; (iv) DOPPA, 12-deoxyphorbol-13-phenylacetyl-20-acetate; (v) Tx, Thymelestoxin; (vi) Rx, Resiniferatoxin.

Figure 2-5-8.



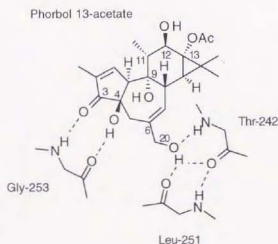
Activation of the isotypes of PKC,  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  and  $\epsilon$  by the phorbol derivatives TPA, SAPA, DOP, DOPPA, Tx and Rx. Kinase activation assays were carried out by the method of Hanson et al. The results are expressed as percent maximal activation produced by TPA vs concentration of phorbol ester  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  up to a maximum of  $1000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , ( $\bullet$ )  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $100 \mu\text{M}$ ; ( $\circ$ )  $\text{Ca}^{2+}$ . A: activation of the PKC-isotype  $\alpha$ ; B: activation of the PKC-isotype  $\beta_1$ ; C: activation of the PKC-isotype  $\gamma$ ; D: activation of the PKC-isotype  $\delta$ ; E: activation of the PKC-isotype  $\epsilon$ . Activation in all cases induced by (i) TPA; (ii) SAPA; (iii) DOP; (iv) DOPPA; (v) Tx; (vi) Rx as from Fig. 1.

Figure 2-5-9.

これまで、発癌プロモーターの活性は *in vivo* の発癌プロモーション試験、マウス皮膚への刺激性試験や、*in vitro* のサブタイプの混合物での PKC との結合試験で評価されてきた。プロモーターが発癌プロモーション活性だけでなくあまりにも多様な生物活性を示すこと、<sup>27)</sup> 更にレセプターと考えられる PKC に 10 数種のサブタイプが存在することが、本分野の科学を複雑なものにしている。発癌プロモーター研究が始まった当初は、レセプターの見当すらついていなかった。現在は PKC に関してサブタイプ別のアッセイが可能となっており、今後はこういった、よりシステマティックなアプローチが有用な情報を生みだし、発癌プロモーションの科学の解明に大きな進展をもたらすものと思われる。

これらの研究に加えて、前にも触れたが Blumberg らは PKC $\delta$  の PMA の結合部位である Zn フィンガー構造を持つ Cys2 について、Phorbol 13-acetate との複合体の結晶を得、X 線結晶解析を行い PMA 結合部位の三次元構造を明らかにしている。<sup>17)</sup>

Figure 2-5-10. Hydrogen bond networks at the phorbol ester-binding site.



Blumberg らの解析によると、3 位カルボニル酸素がプロトンアクセプターとして Gly-253 の主鎖のアミノ基の水素と水素結合を、4 位ヒドロキシ基が Gly-253 の同じくカルボニル基の酸素へとプロトンドナーとして水素結合を形成している。また、20 位ヒドロキシ基は、Thr-242 及び Leu-251 と 3 つの水素結合を形成している。一方 9 位、12 位、13 位の酸素官能基群はレセプターと水素結合を形成していなかった。ただ、我々の行った分子力場計算からも分かるとおり (Figure 3-8.)、13 位アセトキシ基及び 9 位ヒドロキシ基は分子内で水素結合していた。Phorbol 13-acetate は二つの  $\beta$  シート構造の隙間にきっちりとはまり、20 位ヒドロキシ基は一番奥深くまで入り込んでいる。また 6 員環の下部より上の部分は、蛋白とは相互作用しておらず、つまり PMA 等の 12 位の疎水性基の少なくとも PKC $\delta$  の Cys2 への結合においては、12 位疎水性基は関与していないことが明らかとなった。彼らは、これまでの定説通りに、12 位疎水性基は膜への局在化の際に膜との親和性を向上させる役割をしていると予想している。

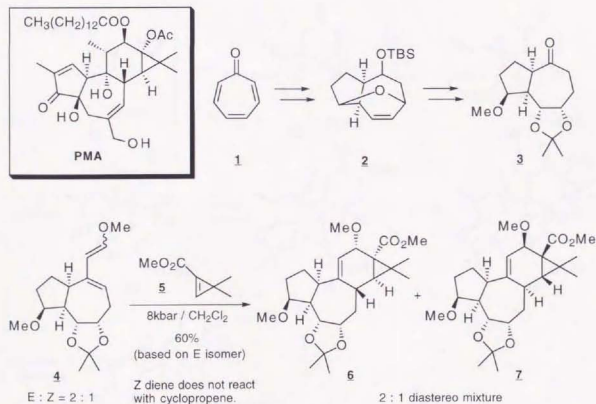
このように現在少なくとも PKC $\delta$  については、レセプター部位の構造が明らかとなっている。ホルボールエステルの結合部位は、PKC アイソタイプ間で 1 次配列に関して高い相同性を示す領域に存在することから、他のアイソタイプにおいてもこの PKC $\delta$  と同様の結合様式を示す可能性が高い。しかしながら、PKC $\zeta$  などは 241 番目にプロリンを持つためにホルボールエステルとは結合しなくなっている事実や、Ryves らの実験結果、また部分構造である Cys2 とホロエンザイムである PKC $\delta$  の場合での結合部位の構造の違いがあることより、アイソタイプ間での結合部位構造の差が存在することが予想される。こういったアプローチも、今後発癌プロモーションの科学解明のために重要な研究であろう。



ホルボールは3、6、7、5員環が縮合し分子全体がかご状に歪んだチグリアン骨格をその基本骨格とし、更にそれが高度に酸素官能基化されたジテルペノイドである。この構造上の複雑さに加え、ホルボールは酸、塩基、酸化剤、光等に不安定であることが報告されている。<sup>28)</sup> 以上の事実から、ホルボールはその特徴ある生物活性面から注目されるばかりでなく合成的見地からも **challenging** な化合物であるといえる。そして、その合成の困難さから全合成は Wender らのラセミ体での全合成のみであり、<sup>29)</sup> 光学活性体での全合成ははまだ達成されていない。合成アプローチはいくつかのグループにより行われているが、基本骨格の合成は Wender らを含めて4例のみである。

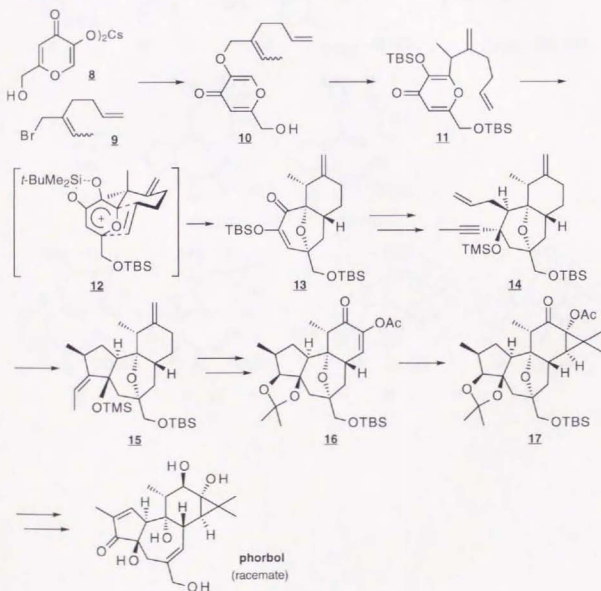
Rigby らは tropone **1** より出発し、3環性化合物 **3** を経てジエン **4** を合成し、Diels-Alder 反応を行い、**6** と **7** を2:1の比率で合成している。<sup>30)</sup> 基本骨格の合成には成功しているが、4位及び9位への立体選択的な酸素官能基の導入の問題が残る上に、今後の変換は安定系から不安定系への変換となり正しい立体化学を有したチグリアン骨格への変換は困難である。

Scheme 2-6-1. Rigby's Synthetic Approach.



Wender らは<sup>22), 29)</sup>、ピロン体 **11** を200℃で処理し、分子内シリル転移で生じた双性イオン **12** の(5+2)反応を行い3環性化合物を構築している。ここで、立体は **11** のメチル基により決定され、単一化合物を得ている。続いてジルコノセンを用いたA環の構築、エーテル結合で反応面を限定させたエノールアセートへの、シクロプロパン化による立体選択的D環の構築、官能基の変換を経て全合成を達成している。本合成では、骨格の構築に関して高度な立体制御、方法論が展開されているが、そのため官能基変換に皺寄せが生じ、トータルでの効率の低下を引き起こしているように思える。また、本骨格でのメディシナルケミストリー的な展開を意図していないためか、光学活性体での合成は行っていない。

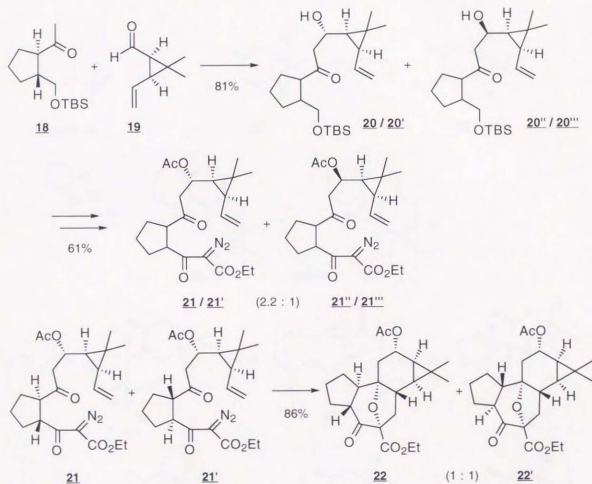
**Scheme 2-6-2.** Wender's Total synthesis of phorbol.





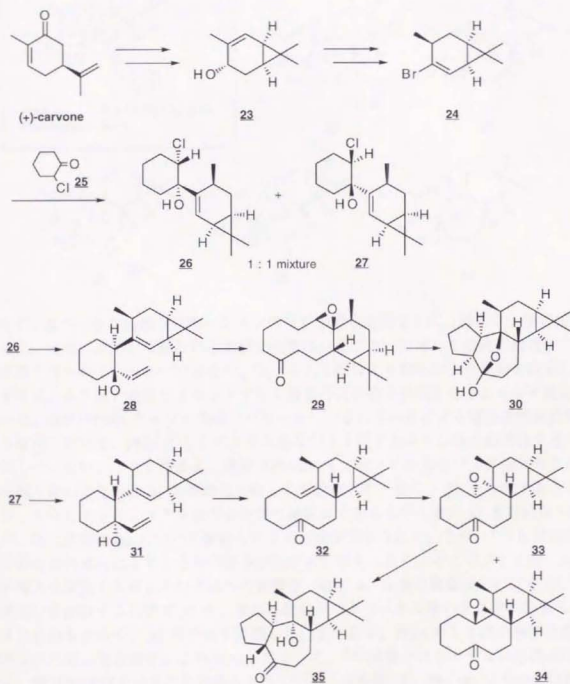
Dauben らはラセミ体の、18 及び 19 を用いてジアゾ体 21、21'、21''、21''' を合成し、ロジウム-カルベン錯体を利用した分子内の 3 成分系での閉環反応により、同時に B、C 環を構築している。リングジャンクションの立体は全て制御されており、効率的な合成であるが、原料に光学活性体を用いていないためいくつものアイソマーが生じてしまっている。<sup>31)</sup>

**Scheme 2-6-3. Dauben's Synthetic Approach.**



Paquette らの合成は、光学活性 (+)-carvone から得られた 24 より、ジエノール 31 を合成し oxy-Cope 転移反応を行い 10 員環ケトン を合成し、エポキシド 33 を塩基処理して分子内環化反応を行い、ホルボールと同じリングジャンクションの立体を持った 4 環性化合物 35 の合成に成功している。しかしながら、本法では将来的に官能基変換が困難であると考えられる。<sup>3,21)</sup>

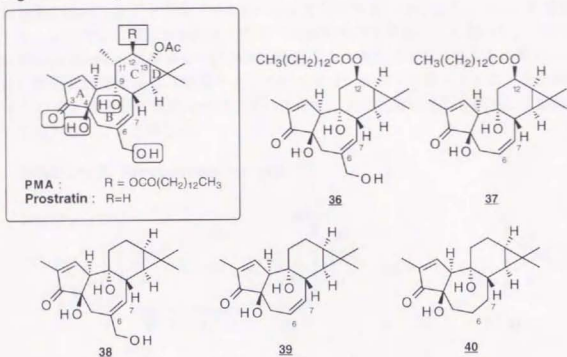
Scheme 2-6-4. Paquette's Synthetic Approach.



### 第3章 本論

#### 3-1 標的化合物の設定

Figure 3-1. Target Molecules.



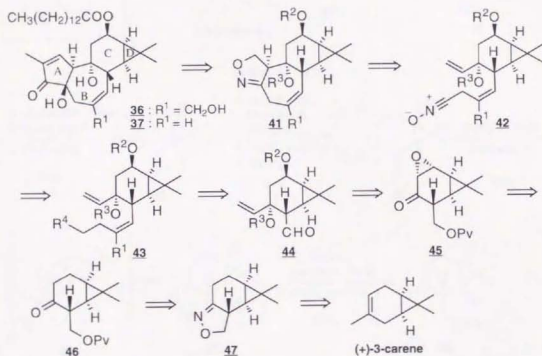
これまで述べてきた発癌プロモーションの科学の背景を踏まえて、標的化合物の設定を行った。元来、天然から得られる有機化合物はレセプターに対して最適の構造がデザインされて作られているわけではない。従って人工的により効率的な化合物を設定して合成すれば、より高い活性をよりシンプルな構造の化合物で発現させることが可能と考えられる。近年のPMAタイプの発癌プロモーターの重ね合わせによる構造活性相関に関する研究において、PMAの11位メチル基及び13位アセトキシ基の必要性を述べているものはない。これを踏まえ、筆者はPMAの11位メチル基及び13位アセトキシ基を取り除いた化合物36を標的化合物として設定した。更に、37を合成することにより、6位ヒドロキシメチル基の必要性の確認ができるものと考え37も目的化合物とした。既に化合物40について柴崎らにより合成が報告されているが、<sup>33)</sup>B環部分への二重結合の導入によりかなりの歪みが生ずると考えられた。そこで、12位への水酸基の導入を実施する前にその合成への影響等（特にA、B環の閉環反応の取率及び立体選択性）を検討する目的で39を、また6位ヒドロキシメチル基の立体選択的導入を検討する目的も含めて、38の合成を計画した。また近年、PMAの12位の酸素官能基を取り除いた形の化合物であるProstratinについて、<sup>34)</sup>発癌プロモーション活性は示さないが、抗HIV活性を示すことが報告されている。化合物38、39、40については抗HIV活性の点でも興味を持たれるところである。<sup>35)</sup>

### 3-2 合成計画

筆者は、既に柴崎らが報告している合成ルートを基本として、<sup>33)</sup> B、C 環への活性発現に必要とされる酸素官能基群の導入を検討することとした。

即ち、Scheme 3-2 の逆合成解析に示すように、まず比較的不安定であると考えられる A 環は最後の段階で分子内アルドール反応により閉環することとした。また、B 環は分子内ニトリルオキシド環化付加反応を用いて立体特異的に構築し、B 環の 6、7 位二重結合は Horner-Emmons 反応あるいは Wittig 反応により導入できると考えた。更に、C 環 1,2 位の酸素官能基は  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンへのエポキシ化により導入することを計画した。また C 環も B 環と同様に分子内ニトリルオキシド環化付加反応を利用して立体特異的に合成することを計画した。

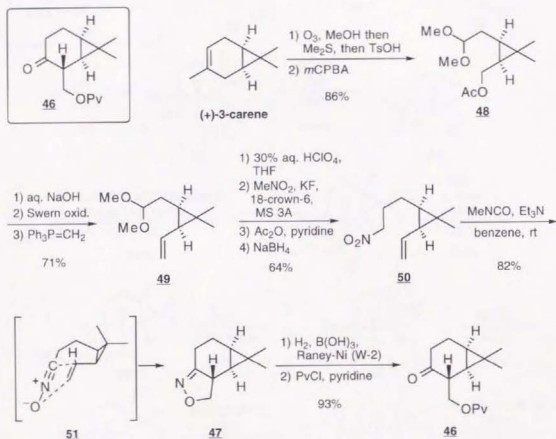
**Scheme 3-2.** Retrosynthetic Analysis.



### 3-3 B 環に二重結合を有する化合物 39 の合成

まずはじめに、柴崎らの報告している合成ルートに従い、すべての目的化合物に共通の中間体 46 の合成を行った。

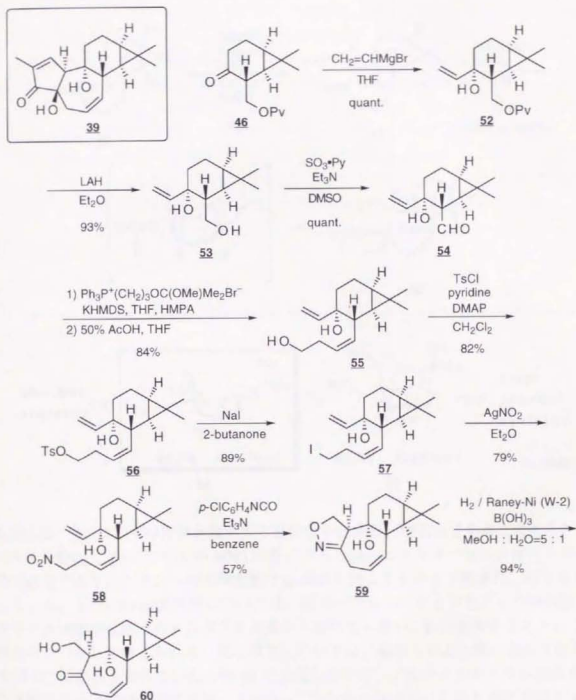
即ち、柴崎らにより光学純度 99%ee 以上であることが確認されている、<sup>36)</sup> 安価で入手容易な (+)-3-carene を出発原料として 1 2 工程を経てビパロイル体 46 を合成した。なお、C 環形成時に行う分子内ニトリルオキシド環化付加反応<sup>37) 38)</sup> は 51 に示す遷移状態を経て進行したと考えられ立体特異的に進行し、柴崎らの報告と同様にイソキサゾリン体 47 を単一成績体として与えた。



Scheme 3-3-1. Synthesis of intermediate 46.

次に、柴崎らの報告している化合物 **60** まで、10工程を経て合成を行った。なおB環形成時に行った分子内ニトリルオキシド環化付加反応も立体特異的に進行し、イソキサゾリン体 **59** を単一化合物として与えた。

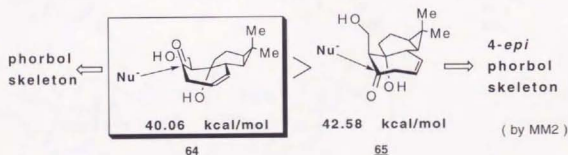
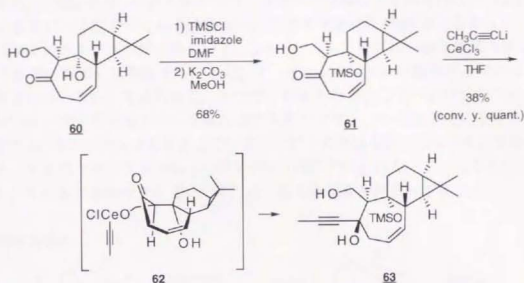
Scheme 3-3-2. Synthesis of **39**.





更にヒドロキシケトン体の二つの水酸基を TMS 化し、一級水酸基の TMS 基のみを脱保護し、**61** とした。これについてアルキニルセリウム試薬を用いたアシルアニオン等価体の導入を行った。<sup>3,9)</sup> 反応は化学収率こそ 38% と満足ゆく収率ではないものの、変換収率では定量的に進行し、立体は完全に制御され **63** を単一成績体として与えた。

Scheme 3-3-3.



本反応は、**62** に示す中間体を経由する疑似分子内求核付加反応であると考えられ、モデル化合物**64**、**65**についての MM2 計算によると**64**のコンホメーションがエネルギー的に安定であり、ケトンへの求核攻撃は $\alpha$ -側から起こるものと予想され、結果を支持している。またこの $\alpha$ -選択性については、**65**のコンホメーションをとった場合分子内セリウム試薬が反応点のカルボニル炭素から離れてしまい、 $\beta$ -付加物を与えないことも理由の一つとして考えられる。反応収率については、柴崎らにより既に合成されている B 環に二重結合を持たない化合物 **40** の合成において、アルキニルセリウム試薬を用いた求核反応はほぼ定量的に進行している。<sup>3,3)</sup> しかしながら、この B 環 7 員環ケトンの  $\beta, \gamma$  位に二重結合を持つ系では、よりケトンがエノール化し易く、化学収率低下を引き起こしたと考えられる。

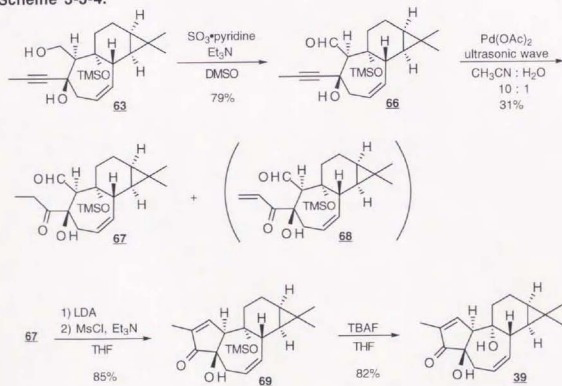
なお、柴崎らによると B 環に二重結合を持たない系においても、塩化セリウムを添加しない系すなわちアルキルリチウムのみを用いた系では収率は約 1 0 %、またグリニャール試薬のみを用いた系では約 2 0 % と収率が低いことが報告されており、セリウム試薬への変換の有用性が示唆されている。<sup>33)</sup>

次いで一級水酸基を酸化しアルデヒド **66** へと導いた後、三重結合の水和を行った。

<sup>40)</sup> 本反応は触媒量の硫酸水銀存在下、1 % 硫酸水溶液: THF = 1 : 13、室温という化合物 **40** の合成で用いられた条件では、目的の化合物は全く得られなかった。報告によると B 環に二重結合のない化合物では、三級水酸基の脱 TMS 体と合わせ 8 2 % という高収率でエチルケトン体を得ている。恐らく、**63** に於ては三級水酸基の脱 TMS 化に加えて B 環に有する二重結合へのオキシマーキュレーションが競争するために目的物が得られなかったものと考えられた。そこで、内本らの報告しているパラジウムアセテートを用いる、分子内カルボニル基関与のアルキンのケトンへの変換反応を検討した。

<sup>41)</sup> 報告では、カルボニル化合物として、アルデヒドの例はなかったものの、反応を行ってみると、目的のエチルケトン体 **67** が 3 1 % の収率で得られた。しかしながら、同時に NMR より  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン **68** と考えられる副生成物も得られてきた。

Scheme 3-3-4.



このようにして得られたケトアルデヒド **67** について、分子内アルドール反応の検討を行った。<sup>42)</sup> 柴崎らの報告に従い、テトラヒドロフラン中  $-78^\circ\text{C}$  でカリウム *tert*-ブトキシドを用いて反応を行い徐々に昇温させたが、目的の開環体は得られなかった。そこで、より塩基性の強いリチウムジイソプロピルアミドを用いて分子内アルドール反応を



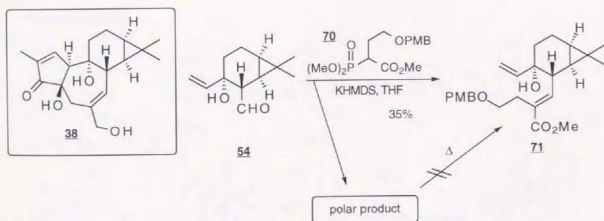
行ったところ、目的とする閉環体と思われるスポットがTLC上観察された。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え後処理操作を行ったところ、一部レトロアルドール反応が起こり原料のエチルケトン体 67 にもどってしまうことが分かった。これはB環の二重結合のために、分子全体の歪みが大きくなり、それがレトロアルドール反応を引き起こしたものと考えられた。そこで、このレトロアルドール反応を抑えるために、分子内アルドール反応に引き続きメシル化及び $\beta$ -脱離までを1ポットで行う事とした。その結果、目的とするエノン体 69 を85%という好収率で得ることに成功した。最後にトリメチルシリル基を脱保護し、39 の合成に成功した。

### 3-4 B 環にヒドロキシメチル基を有する化合物 38 の合成

B 環に存在するヒドロキシメチル基は、ホルボールエステル類の活性発現に必要とされている官能基である。そこで筆者は、次に6位ヒドロキシメチル基の導入の検討を行った。合成計画としては、化合物 39 の合成において B 環形成の C-3 ユニット導入の際に行った Wittig 反応に代えて、 $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -ホスホノ酢酸エステル誘導体を用いたトランス選択的 Horner-Emmons 反応を行うことにより導入が可能と考えられた。そしてアルコキシカルボニル基を還元することによりヒドロキシメチル基へと変換することとした。

化合物 39 の合成中間体であるアルデヒド 54 について Horner-Emmons 反応を検討した。<sup>43)</sup> Horner-Emmons 試薬としては、選択的に脱保護できる *p*-メトキシベンジル基<sup>44)</sup> で一級水酸基を保護したホスホネート 70 を用いて検討した。まず反応をテトラヒドロフラン中塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジドを用いて行ったところ、目的の E 体の  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル 71 が 35% の収率で得られてきたが、主成績体は TLC 上原点付近のスポットであった。これは反応の際アルデヒドに隣接して存在する水酸基がリン原子の高い酸素親和性のために、O-P 結合を形成し、高極性の化合物が副生成したものと考えられた。この反応液を加熱還流してみたが、原点付近のスポットが目的の  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル 71 へと変換されている様子は、見られなかった。

Scheme 3-4-1. Synthesis of 38.



そこで、三級水酸基の保護を行った。保護基は、フッ素アニオンを用いてシリルエーテルと同時に脱保護可能なトリメチルシリルエトキシメチル基 (SEM) を用いる事とした。<sup>45)</sup> 即ち、ピバロイル体 52 の三級水酸基を SEM で保護し、ピバロイル基の還元的脱保護、テトラプロピルアンモニウムパールテネートを用いた酸化<sup>46)</sup> によりアルデヒド 74 とし、Horner-Emmons 反応を行った。反応はまずテトラヒドロフラン中、塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジドを用いて行った。その結果、目的とする E 体の  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル 75 に加えて、SEMO 基が  $\beta$ -脱離したトリエン体 76 が約 1 : 1 の

比率で得られてきた。これは、カリウムヘキサメチルジシラジドの塩基性の強さのために起こったと考えられた。そこでより弱い塩基であるカリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウムあるいは、正宗らによって報告されている、塩基性条件下で不安定な化合物に有用であるとされる、アセトニトリル中塩化リチウム存在下ジイソプロピルアミン、あるいは DBU という条件を用いて反応を行った。カリウム *tert*-ブトキシドを用いた場合塩基性が強いのか、やはりトリエン体 **76** が生成してきた。炭酸カリウムを用いた場合、塩基性が弱すぎ Horner-Emmons 試薬の脱プロトン化が起こらないためか、全く反応は進行しなかった。また、正宗らの条件でも同様に反応は進行しなかった。ところが、テトラヒドロフラン中、塩基としてリチウムヘキサメチルジシラジドを用いて反応を行ったところトリエン体 **76** の生成が全く見られることなく反応は進行した。リチウムカチオンは、トリアルキルホスホノアセテートと 6 員環の安定な錯体を形成する事が知られている。おそらく、この錯体が形成されることも手伝って塩基性の低下が起こり、SEMO 基の  $\beta$ -脱離反応を引き起こすことなく反応が進行したものと考えられた。しかしながら、得られた  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルは E, Z の異性体の混合物であった。この立体選択性を向上させる方法として、非極性溶媒を使用してより反応性を落とし、速度論的に有利な化合物の生成を優先させるためにテトラヒドロフランより極性の低いトルエンを溶媒として反応を行った。すると反応の E 選択性は E:Z=4:1 まで向上した。更に、臭化リチウムを添加することにより選択性は向上し、E 体 **75** のみを 96% の収率で得ることに成功した。

Scheme 3-4-2.

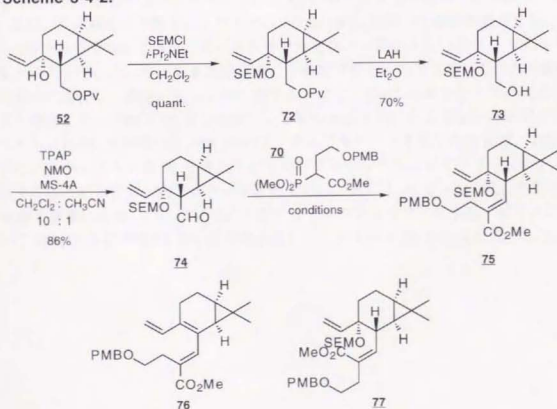
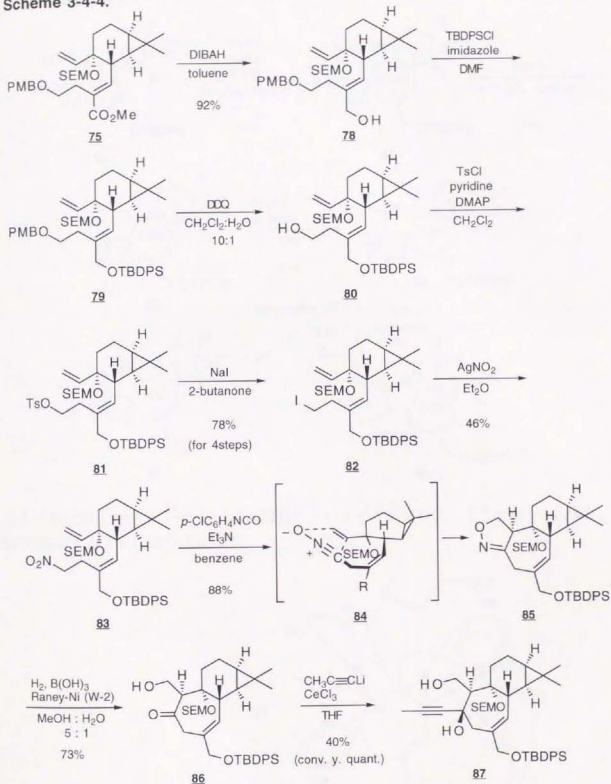


Table 3-4-3. Horner-Emmons Reaction of **74**.

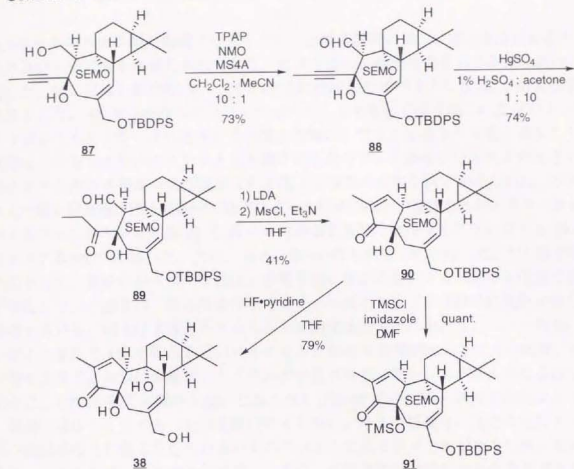
run	base	additive	solvent	product ratio		
				<b>75</b>	<b>76</b>	<b>77</b>
1	KHMDS		THF	1	1	0
2	<i>t</i> -BuOK		THF	1	1	0
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		THF	no reaction		
4	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	LiCl	CH <sub>3</sub> CN	no reaction		
5	DBU	LiCl	CH <sub>3</sub> CN	no reaction		
6	LHMDS		THF	1	0	1
7	LHMDS		toluene	4	0	1
8	LHMDS	LiBr	toluene	1	0	0

次に水素化ジイソプロピルアルミニウムを用いて 1, 2 還元を行いヒドロキシメチル体 **78** を 9.2% の収率で得た。次いで生じた一級水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護し、*p*-メトキシベンジル基をジクロロジシアノベンゾキノンで酸化的に脱保護して **80** を得た。次に水酸基のトリシル化、ヨウ素化、ニトロ化を順次行い、ニトロ体 **83** を合成した。このニトロ体 **83** をベンゼン中 50℃ でトリエチルアミン存在下イソシアン酸 *p*-クロロフェニルと反応させ、分子内ニトリルオキシド環化付加反応を行った。その結果目的の立体化学を有するイソキサゾリン体 **85** のみを 8.8% の収率で得ることに成功した。次に、大過剰のホウ酸存在下ラネーニッケル (W-2) を用いて接触水素還元を行い、ヒドロキシケトン体 **86** を得た。次にアルキニルセリウム試薬を用いたアシルアニオン等価体の導入を行った。本反応も化学収率こそ満足のゆくものではないものの変換収率では定量的に進行し、目的の立体化学を有するプロピン体 **87** のみを与えた。次に一級水酸基を酸化しアルデヒド **88** とした後に、2 価の水銀を用いた三重結合の水和を行いエチルケトン体 **89** へと導いた。**88** のパラジウムアセテートを用いた水和は、収率が低かった。エチルケトン体 **89** をテトラヒドロフラン中リチウムジイソプロピルアミドで処理することにより分子内アルドール反応を行い、更に 1 pot でメシル化、β-脱離を行い A 環の構築に成功した。次いで、テトラヒドロフラン中フッ化水素-ピリジン錯体を用いて SEM 基及び TBDPS 基の脱保護を行い、トリオール **38** の合成に成功した。

Scheme 3-4-4.



Scheme 3-4-5.



なお立体化学については90の三級水酸基をトリメチルシリル化して化合物91に導き、NOEを測定することにより決定した。

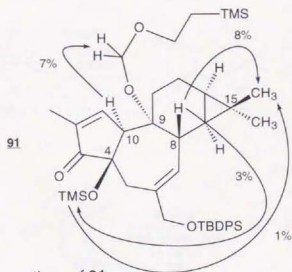


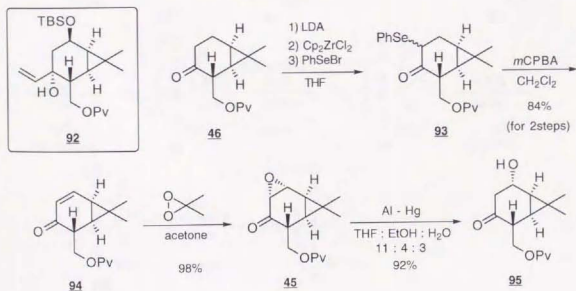
Figure 3-4-6. NOE observations of 91.



### 3-5 C環1,2位に疎水性基を有する化合物37の合成

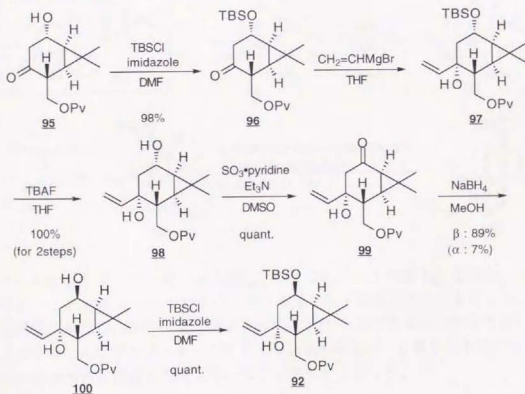
ホルボールエステル類の発癌プロモーション活性の発現には、C環1,2位に存在する疎水性基が必要であると考えられており、C環1,2位に疎水性基を有する化合物の合成を行った。合成には、化合物38、39の合成に使用したビバロイル体46を出発物質とする事とした。46をリチウムジイソプロピルアミドを用いて速度論的に脱プロトン化後ジルコニウムエノラートへとメタル交換した後に、フェニルセレンル基を導入した。本反応は、ジルコニウムエノラートへと導くことなくフェニルセレンル化を行うとビバロイルオキシ基のβ-脱離等の副反応を引き起こし収率の大幅な低下が見られた。ジルコニウムの高い酸素親和性と塩基性の低下によって収率の向上が達成されたと考えられる。得られたフェニルセレンル体93をm-クロロ過安息香酸で処理することによりα,β-不飽和ケトン体94へと導いた。次に、エノン体94のエポキシ化を行った。<sup>4,7)</sup> 電子吸引基の結合した二重結合のエポキシ化は、求電子的に反応の進行するエポキシ化剤では反応が進行しない。通常は、塩基性条件下でマイケル反応タイプで求核的に反応が進行する条件を用いる。例えば水酸化ナトリウムと過酸化水素で反応を行う。エノン体94についてこの条件で反応を行うとビバロイルオキシ基のβ-脱離が起こり、その結果、ビバリン酸が生成するために水酸化ナトリウムが中和されてしまい、エポキシ化は進行しなくなった。立体化学はα-側から反応したエポキシ体45のみが得られたが収率は32%で、原料回収は51%であった(変換収率65%)。そこで協奏的に反応の進行するエポキシ化試薬のうち最も反応性の高いもののひとつであるジメチルジオキシランを用いてみた。するとやはり反応の進行は遅いものの、中性条件での反応のためβ-脱離反応は全く起こらず、エポキシ化は収率よくに進行しα-エポキシド45のみを与えた。

Scheme 3-5-1. Synthesis of Intermediate 92.



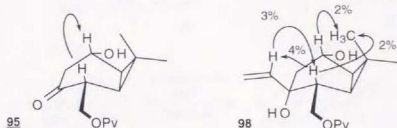
アルミニウムアマルガムを用いてエポキシドを位置選択的に開環し、 $\beta$ -ヒドロキシケトン体 **95** とした。次にケトンへのビニル基の導入を行った。本化合物 **95** においても反応は立体特異的に進行し目的の立体配置にビニル基が導入された化合物が主生成体として得ることができたが副生成物としてケトンの還元された化合物、及びビバリン酸の $\beta$ -脱離した化合物の生成も認められ、反応収率は 5.9% (変換収率 7.0%) であった。これは、1,2 位の水酸基がフリーであるためプロトンが引き抜かれてここにグリニャールオリゴマーが結合し、副反応が引き起こされていると考え *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護する事とした。その結果反応は収率良く進行し、保護、ビニル化、脱保護、3 工程 9.2% の収率で目的の化合物 **98** を得ることに成功した。次に、1,2 位の立体の目的の  $\beta$ -配置への反転を行った。方法は幾つか挙げられたが、1,2 位への試薬の攻撃はジメチルシクロプロパン環の存在により  $\alpha$ -側から優先して起こるものと予想され、即ち酸化還元を行うことにより立体の反転を行うことができると考えられた。まず、1,2 位水酸基を酸化しケトン体 **99** とし、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元反応を行った。反応は速やかに進行し、7% の  $\alpha$ -アルコール **98** と共に 8.9% の収率で目的の  $\beta$ -アルコール体 **100** が得られた。より嵩高い試薬を用いれば選択性が上昇するであろうと考え、L-Selectride を用いて反応を行った。その結果 TLC 上反応の選択性は上昇したが、副反応による収率の低下も認められた。次に、1,2 位  $\beta$ -水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護し標的化合物 **36** 及び **37** の合成中間体である **92** の合成に成功した。

Scheme 3-5-2.



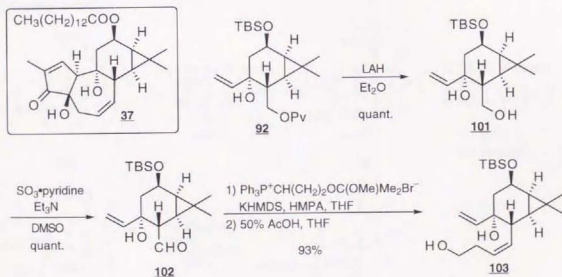
化合物 95、及び 98 について NOE を測定することにより立体配置の確認を行った。その結果、Figure 3-5-3. に示す NOE が観測され、C 環の立体化学を決定することができた。

Figure 3-5-3. NOE observations of 95 and 98.



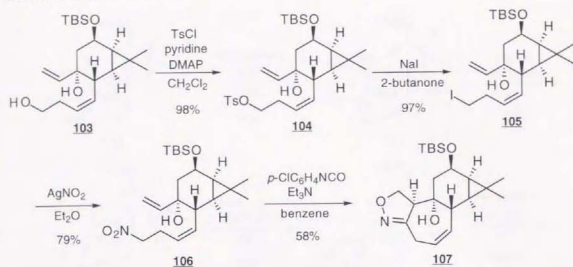
92 のピバロイル基を還元的に脱保護し、次いで酸化してアルデヒド体 102 とした。アルデヒド体について化合物 55 の合成と同様に Wittig 反応を行った。本反応においても反応は立体選択的に進行し、目的の Z 体のみが得られてきた。引き続き酸性条件下で脱保護を行い、アルコール体 103 を 2 ステップ 93% の収率で合成した。

Scheme 3-5-4. Synthesis of 37.



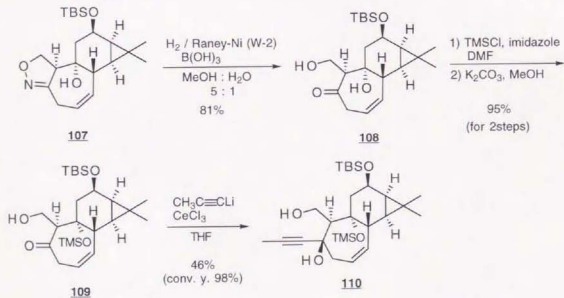
アルコール体 103 をトシル化、ヨウ素化、ニトロ化しニトロ体 106 を得た。次にニトロオレフィン 106 について分子内ニトリルオキシド環化付加反応を行った。反応は立体特異的に進行し、目的の立体化学を有する 107 のみが 58% の収率で得られた。即ち、12位の *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基の存在は、B 環形成を妨げないこと及びその立体選択性に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

Scheme 3-5-5.



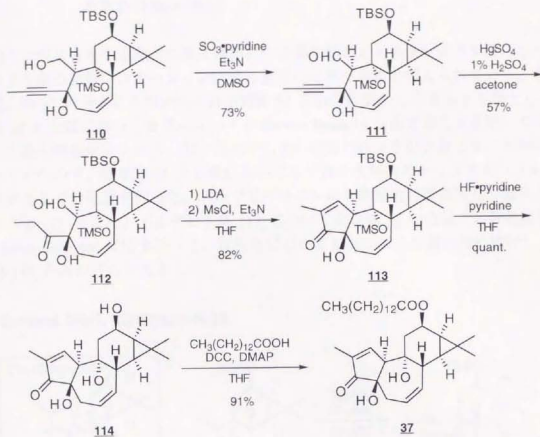
イソキサゾリン環の還元的開環後、水酸基をトリメチルシリル基により保護した後、一級水酸基のシリルエーテルのみを選択的に脱保護し、ヒドロキシケトン体 109 を合成した。次いでアルキニルセリウム試薬によるけトンへの求核付加反応を行い、立体選択的にアシルアニオン等価体であるプロピンを導入し 110 を得た。

Scheme 3-5-6.



110 の一級水酸基を酸化してアルデヒド 111 とした後、三重結合の水和を行いエチルケトン体 112 へと導いた。このエチルケトン体 112 について 1 pot で分子内アルドール反応、メシル化、 $\beta$ -脱離までを行い A 環の構築を行った。次に保護基の脱保護をテトラヒドロフラン中フッ化水素-ピリジン錯体を用いて行い、更に 1,2 位の二級水酸基のみにテトラデカノイル基を DCC 法で導入し、化合物 37 の合成に成功した。

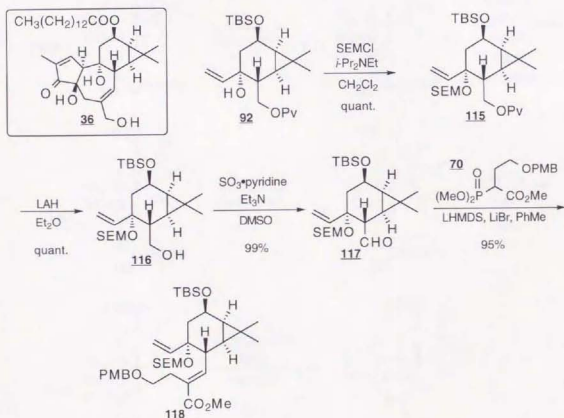
Scheme 3-5-7.



3-6 C環12位に疎水性基を有し、B環6位にヒドロキシメチル基を有する化合物 **36** の合成

C環12位に存在する疎水性基と同様に、B環6位のヒドロキシメチル基はホルボーエステル類の発癌プロモーション活性の発現に必要であると考えられている。合成には、化合物 **37** の合成にも用いた共通中間体 **92** を出発物質として使用する事とした。化合物 **38** の合成において B 環ユニットを Horner-Emmons 反応で導入する際、9 位に相当する三級水酸基がリン原子に巻き込んでしまい収率の低下を引き起こすことが明らかとなっていたので、化合物 **36** の合成においても 9 位の水酸基のトリメチルシリルエトキシメチル基での保護を行った。次いでピバロイル基を還元的に脱保護し、酸化してアルデヒド体 **117** とした。アルデヒド体 **117** について化合物 **38** の合成での最適条件を用いて Horner-Emmons 反応を行った。本反応においても反応は立体選択的に進行し、目的の E 体 **118** のみが得られてきた。

Scheme 3-6-1. Synthesis of **36**.

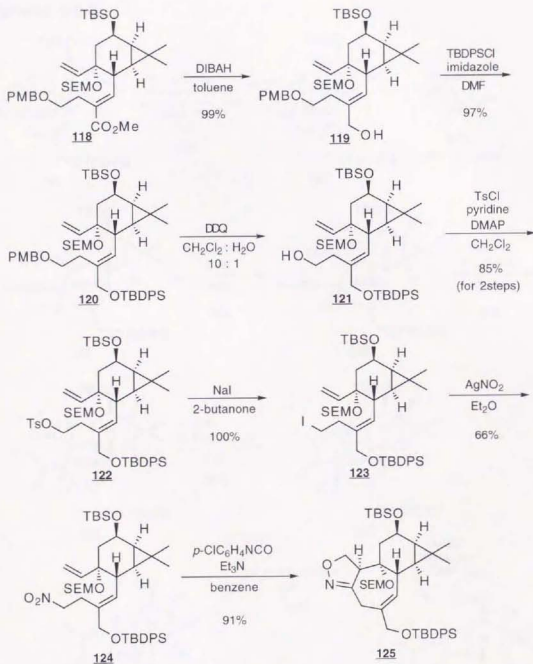


次に  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **118** の 1,2 還元を水素化ジイソプロピルアルミニウムを用いて行いヒドロキシメチル体 **119** とし、水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護し **120** とした後、ジクロロジアノベンズキノンをを用いて酸化的に *p*-メトキシベンジル基



の脱保護を行い、アルコール体 **121** を合成した。アルコール体 **121** を順次トシル化、ヨウ素化、ニトロ化しニトロ体 **124** を得た。次にニトロ-オレフィン **124** について分子内ニトリルオキシド環化付加反応を行った。反応は 50 °C で行いこれまでの合成と同様に立体特異的に進行し、イソキサゾリン体 **125** のみを 91 % の収率で得ることに成功した。

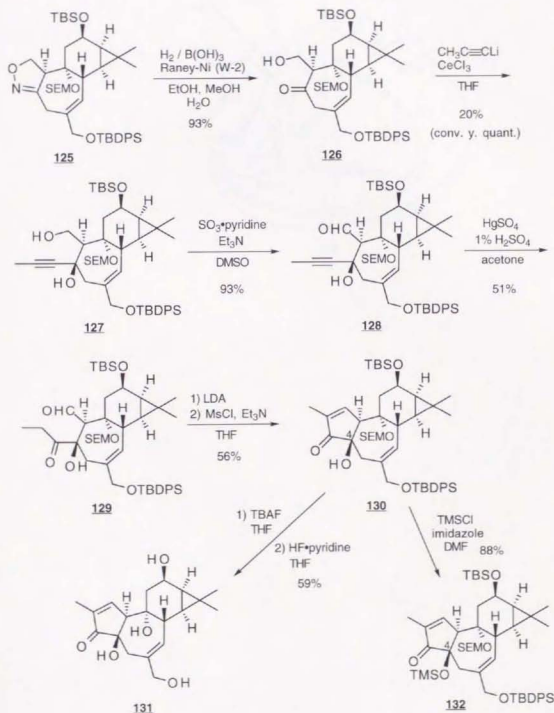
Scheme 3-6-2.



次いでイソキサゾリン環の還元的開環を行って、ヒドロキシメチルケトン体 **126** へと導き、アルキニルセリウム試薬によるけトンへの求核付加反応を行った。反応は立体

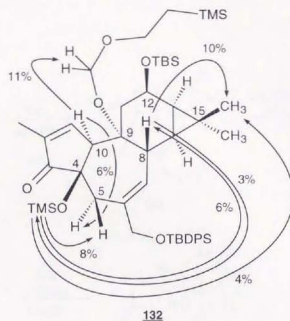
選択的に進行し、 $\alpha$ -側にプロピニル基の導入された **127** のみを化学収率 20% (conv. y. quant.) で得た。次に一級酸基を酸化してアルデヒド **128** とした後、三重結合の水和を行いエチルケトン体 **129** へと導いた。このエチルケトン体 **129** について 1 pot で分子内アルドール反応、メシル化、 $\beta$ -脱離までを行い A 環の構築を行った。更に保護基の脱保護をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理した後、テトラヒドロフラン中フッ化水素-ピリジン錯体を用いて行い、テトラオール **131** の合成に成功した。

Scheme 3-6-3.



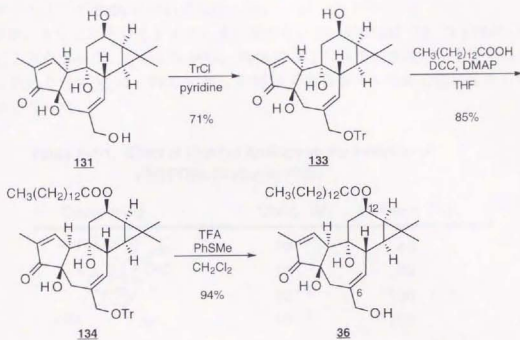
また、化合物の立体化学は 130 の 4 位水酸基を TMS 化し 132 へと導き NOE を測定することにより決定した。化合物 132 について、Figure 3-6-4. に示す NOE が観測されすべての不斉炭素が目的の立体配置を有することを明らかにすることができた。

Figure 3-6-4. NOE observations of **132**.



次に、得られたテトラオール **131** について 1 2 位への疎水性基の導入を行った。はじめに 6 位ヒドロキシメチル基の保護をトリチル基で行い、トリチル体 **133** を合成し、これについて長鎖脂肪酸の 1 2 位への導入を DCC を用いて行った後、最後にトリチル基をトリフルオロ酢酸で脱保護し、1 2 位に疎水性基を有し 6 位にヒドロキシメチル基を有する化合物 **36** の合成に成功した。

Scheme 3-6-5.

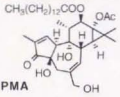
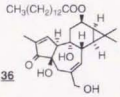
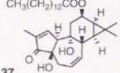


3-7 rat brain 由来 PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$  mixture) との Binding Assay

化合物 **36**、**37** について、PKC との Binding Assay を行った。すなわち、rat brain 由来の PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$  mixture) に 10 nM (7.7 MBq/ml) の濃度の [ $^3$ H] でラベルした PDBu (Phorbol 12,13-Dibutyrate) と、各種濃度の合成した化合物を競合結合させて、PKC に結合した [ $^3$ H]-PDBu の量を液体シンチレーション法で測定した。条件として、CaCl<sub>2</sub>、phosphatidylserine、BSA を共存させ、また検体はジメチルスルホキシドに溶解して加えた。コントロールとして PMA についても行った。

その結果、6 位にヒドロキシメチル基を持たない **37** は 10  $\mu$ M でも [ $^3$ H]-PDBu の結合阻害を起こさなかった。しかしながら、PMA の 1 1 位メチル基及び 1 3 位アセトキシ基を取り除いた形の **36** は、PKC に対して PMA の約百分の一の結合親和性を示すことが明らかとなった。

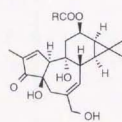
Table 3-7-1. Effect of Phorbol Analogs on the Inhibition of [ $^3$ H]-PDBu Binding to PKC.

Compound	Conc. (M)	Inhibition (%)
	10 <sup>-8</sup>	40
	10 <sup>-7</sup>	80
	10 <sup>-6</sup>	100
<b>PMA</b>	10 <sup>-5</sup>	100
	10 <sup>-8</sup>	0
	10 <sup>-7</sup>	0
<b>36</b>	10 <sup>-6</sup>	30
	10 <sup>-5</sup>	70
	10 <sup>-5</sup>	0
<b>37</b>		

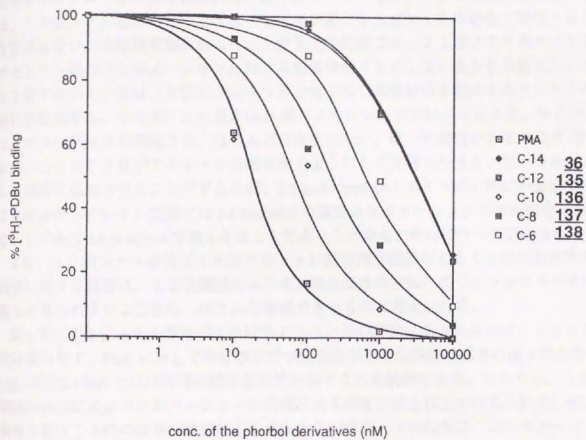
Binding assay conditions : [ $^3$ H]-PDBu (phorbol-12,13-dibutyrate) (10 nM, 7.7 MBq/ml) + cold PMA derivatives (indicated conc.), PKC (rat,  $\alpha, \beta, \gamma$  mixture; 0.8  $\mu$ g/ml), phosphatidylserine (100  $\mu$ g/ml), and CaCl<sub>2</sub> (4 mM).

これに引き続いて東京大学薬学部薬品合成化学教室澤田大介氏との共同研究として 1,2 位疎水性基についてアルキル鎖長の異なる化合物の合成を行い、化合物 135、136、137、138 についても PKC との Binding Assay を行った。その結果 36 より 1,2 位脂肪酸鎖の短い 136 で PMA とほぼ同等の極大結合親和性を示すという興味深い結果が得られた。36 では側鎖が C-14 であるのに対し、136 では C-10 の脂肪酸である。

Table 3-7-2.

Compound R=		Conc. (M)	Inhibition (%)
	<u>36</u> CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	10 <sup>-8</sup>	0
	C-14	10 <sup>-7</sup>	0
		10 <sup>-6</sup>	30
		10 <sup>-5</sup>	70
<u>135</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>	10 <sup>-8</sup>	0
	C-12	10 <sup>-7</sup>	0
		10 <sup>-6</sup>	30
		10 <sup>-5</sup>	80
<u>136</u>		10 <sup>-8</sup>	40
	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	10 <sup>-7</sup>	50
	C-10	10 <sup>-6</sup>	90
		10 <sup>-5</sup>	100
<u>137</u>		10 <sup>-8</sup>	0
	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	10 <sup>-7</sup>	40
	C-8	10 <sup>-6</sup>	70
		10 <sup>-5</sup>	100
<u>138</u>		10 <sup>-8</sup>	10
	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	10 <sup>-7</sup>	10
	C-6	10 <sup>-6</sup>	50
		10 <sup>-5</sup>	90





**Figure 3-7-3.** Inhibition of  $[^3\text{H}]$ -PDBu Binding.

### 3-8 分子力場計算によるコンホメーション解析

化合物 36 は PMA の 11 位メチル基及び 13 位アセトキシ基を取り除いた構造を持つ。近年多くのグループにより行われているホルボールレセプターとの構造活性相関の中には、11 位メチル基あるいは 13 位アセトキシ基がレセプターとの結合に関与するといふ記述はない。合成研究開始前に行った分子力場計算では、11 位メチル基及び 13 位アセトキシ基のコンホメーションに対する影響は全くなく、良い重なりを見せた。また 13 位アセトキシ基は、9 位ヒドロキシ基と分子内で水素結合を形成するとエネルギー的に安定化する。ホルボールの骨格は D 環ジメチルシクロプロパンにより、分子全体のコンホメーションが決定され、ほとんど自由度はない。唯一可能性があるのは B 環であるが、ここを 12 位がアキシアル方向を向くようにして計算を行うと、ローカルミニマムの構造に収束させることができたが、2.5 kcal/mol 以上エネルギー的に不安定であることが分かっている。室温では 1.8 kcal/mol の差でコンホメーションの存在割合は約 10:1 であり 3.6 kcal/mol で約 100:1 であることから、その活性への寄与は小さい。

また、11 位メチル基及び 13 位アセトキシ基の両官能基による 12 位疎水性基の方向性に対する影響は、12 位側鎖のエステル結合周りの回転にごく小さなエネルギー障壁しか見られないことから、ほとんど無視できるものと考えられる。

従って、11 位メチル基及び 13 位アセトキシ基の削除によるコンホメーションの変化は見られず、PKC に対して本母核を持つ化合物が 12 位側鎖の長さの違う化合物 136 に於て PMA とほぼ同等の結合親和性を示すことも納得できる。もちろん、12 位側鎖の長さによるコンホメーションの変化はある程度の長さ以上では見られず、極大親和性を示す 12 位の長さが母核により異なるという 3-7 の結果は、コンホメーションの相異によるものではないことが示唆される。

以下に化合物 36 と PMA との最安定コンホマー同志の重ね合わせの図を示す。

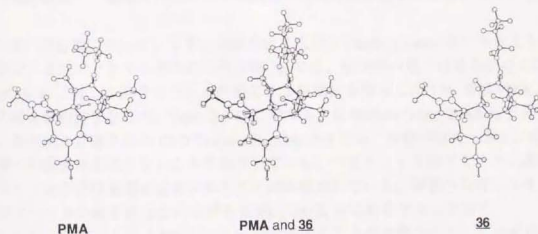


Figure 3-8. Matching of PMA and 36.

Binding Assay の結果により次の2つのことが明らかとなった。

1) 6位ヒドロキシメチル基は、PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) との結合において必要である。

2) 12位疎水性基は、今回合成に成功した11位メチル基及び13位アセトキシ基のない母核の系では、その長さがPMAより短いC-10の時PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) に対して最大の親和性を示し、C-14の12位側鎖を持つPMAとほぼ同等の値を示した。そして長すぎても短すぎても結合能の低下を引き起こした。

まず1)の結果について。HeckerらによるとTable 2-5-1.に示すように20位水酸基のアセチル化は若干の皮膚への刺激性および発癌プロモーション活性の低下を引き起こすのみであり、またこの水酸基のアルデヒドへの変換では皮膚への刺激性はアセチル体とはほぼ同等で、プロモーション活性はかなりの低下を示している。しかしながら、今回合成したヒドロキシメチル基を除去した37ではPKCへの親和性は見られなかった。20位については、プロトンアクセプターであるカルボニル基でも代用可能であるということであろうか。Blumbergらにより唯一PMA関連物質の結合部位の構造及び結合様式が明らかとなっているPKC $\delta$ では、20位水酸基の水素原子に対して、Thr-242及びLeu-251が三つの水素結合を形成しており、20位水酸基の変換は少なくともPKC $\delta$ については親和性の低下を示すであろうと考えられる。またHeckerらによるTable 2-5-1.のデータによるとアルデヒド体とアセチル体で皮膚への刺激性とプロモーション活性の低下の程度が異なっており、すなわち活性の分離の可能性が示されている。このことから、PKCとの結合部位における20位水酸基との相互作用の仕方に、PKC間で差があることがわかる。20位水酸基は、発癌プロモーター同志の重ね合わせではこれを除いている報告はなく、発癌プロモーション活性の発現には必須であるとされている。

次に2)の結果について。まず、今回合成に成功しBinding Assayを行った11位メチル基及び13位アセトキシ基のない化合物36では、結合能の低下は見られたものの、PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) に対して結合した。また更に12位側鎖を短くした136ではPMAとほぼ同等の結合親和性を示した。Table 2-5-1.に示すようにHeckerらは、PMAの13位アセトキシ基が加水分解された12-O-Tetradecanoylphorbolでは、発癌プロモーション活性及び皮膚への刺激性を持たないことを報告している。つまり、13位アセトキシ基が発癌プロモーション活性発現に必要であることが示唆されている。筆者の合成した化合物は13位アセトキシ基を持たないながらもPKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) に結合することから12-O-tetradecanoylphorbolもPKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) に結合することが予想される。これを単純に解釈すると、PKCのサブタイプ $\alpha, \beta, \gamma$ は発癌プロモーションにはかわりのない蛋白質であるか、あるいは12-O-Tetradecanoylphorbol更には筆者の合成した化合物がPKC ( $\alpha,$

$\beta, \gamma$  の阻害剤として働くという可能性が考えられる。これについては、化合物 36 について発癌プロモーションの試験を行うか、あるいは PMA の 13 位アセトキシ基を加水分解した形の 12-O-Tetradecanoylphorbol について PKC との Binding Assay を行うことにより明らかとなるであろう。しかしながら、幾多のグループにより行われたプロモーターの重ね合わせによれば、13 位アセトキシ基に対応する極性官能基は他のプロモーターには存在しないことを考えると、Hecker らの実験結果については、13 位アセトキシ基がレセプターとの結合に必須であると考えより、PMA の 13 位の加水分解で生じた水酸基による PKC との結合へのマイナス効果を考えたほうが理解しやすい。PMA の 13 位アセトキシ基は 9 位のヒドロキシ基と分子内で水素結合をしていることが、我々の分子力場計算及び Blumberg らの PKC $\delta$  との複合体の X 線結晶解析により明らかである。したがって、PMA が PKC と結合する際には分子内水素結合のために極性を打ち消されて本来認識されていなかった 9 位及び 13 位の酸素官能基が、13 位アセトキシ基の加水分解により、レセプターとの結合においてマイナスの方向に認識されてしまう可能性が考えられる。例えば 13 位水酸基が生じたことにより PKC との結合様式が変化（本来結合すべきではない官能基同志で相互作用してしまい、アンタゴニストとして作用してしまう。）したり、12 位エステルカルボニル酸素と水素結合を形成するために、12 位疎水性基の方向が好ましくない方向に向いてしまったり、あるいは C 環上部全体の極性を著しく高めてしまいレセプター・膜複合体との結合能を低下させてしまうことなどが考えられる。Blumberg らの X 線のデータによれば、C 環（6 員環）の上部については蛋白との相互作用はしていないことや、その後の膜への挿入に関与していることから、PKC が発癌プロモーションを媒介しているのならやはり極性基が生ずることによるレセプター・膜複合体形成にマイナスの効果が大きいと考えられる。今回合成した化合物は 9 位にはヒドロキシ基が存在しており、この位置に極性官能基が存在するのは、PKC との結合において大きなマイナス効果は示さないことが明らかとなった。

また、12 位疎水性基の長さについて、PMA より短い脂肪酸で PKC への親和性が最大になっているのは興味深い。本来、PMA と同じレセプターに同じ結合様式で結合しているのであれば、12 位疎水性基の長さについては C-14 までは許容でき、また、C-14 で結合親和性が最大になるはずである。このことについては幾つかの解釈の仕方がある。

まず第一に、Hecker らの報告において、12 位疎水性基の長さが C-14 の時最大になるとしているのは、発癌プロモーション活性であり、PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) への結合親和性ではないことである。発癌プロモーションの情報を伝達しているのが PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) であるという証明はなされていない。つまり、PKC ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) が発癌プロモーションに全く関係がなければ、両者は別々の蛋白質についての構造活性相関を行っていることになりレセプターが異なるわけであり、従って構造活性相関は一致しないことになる。PMA の 12 位疎水性基の長さによる PKC への親和性の変化についての報告はなく、極大値を示すのは C-14 の時ではない可能性も考えられる。



第二に、もし  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の3つのうちどれかが発癌プロモーションに関する情報を伝達しているとしても、mixtureでの測定であるからはっきりした相関は得られないということである。PKCのサブタイプごとにリガンドとの結合部位の構造が異なれば、当然サブタイプごとの構造活性相関も異なり、今回使用したPKCのサブタイプの存在比率と相俟って見かけ上の構造活性相関が明確にならないことになる。(実際にRyvesらの報告ではある化合物はPKC $\beta$ の特異的活性化剤であることが報告されている。つまり構造変換により選択性が生じるわけであって、すなわちリガンドの結合部位のサブタイプ間の差は存在する。またこの化合物は発癌プロモーション活性を示さない。つまりPKC $\beta$ は発癌プロモーションに関与していないのだろう。)

第三に、C環上部全体の脂溶性と、レセプターの許容範囲の大きさの問題である。PKCはPMAと結合した後にCa<sup>2+</sup>とホスファチジルセリンとの親和性が向上し、膜へと移動して四者の複合体を形成する。リガンドに必要な脂溶性部分全体の脂溶性はある程度決まっていて、ある長さ以上の場合この許容範囲を越えてしまい、結果として親和性の低下を引き起こすと仮定する。また、短い場合は十分な疎水性相互作用を持つことができないため、PKCとの親和性の低下を示す、とする。今回合成したAssayした化合物群とPMAとを比較した場合、特に13位の置換基がないことによってC環上部の親水性が低下した分、12位の疎水性基の長さを短くしないと、膜への挿入に関わる部分のトータルでの疎水性が適当でなくなるため、母核によって12位疎水性基の最適長が違うという結果が生じたと考えることもできる。しかしながら、薄層クロマトグラフィーによる解析でPMAは今回合成した化合物群よりはるかに極性が低く、これは9位ヒドロキシ基と13位アセトキシ基の分子内水素結合によるものと考えられ、単純に評価することはできないことが示された。BlumbergらによるPKC $\delta$ の部分構造であるCys2との結合解析では、12位の疎水性基はタンパクとの結合において相互作用しないとしており、12位疎水性基がどのように親和性の向上に貢献しているかは膜を含めた形の解析を実施する必要があると考えられる。

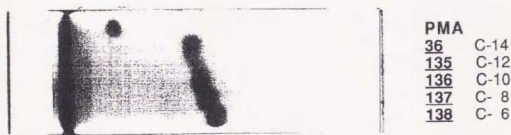


Figure 3-9. Thin layer chromatography of PMA and 36, 135, 136, 137, 138. (eluant : AcOEt)

以上述べた通り、今回行った実験より得られる情報からは幾通りもの解釈が可能である。これまで、PKC との Binding Assay は通常サブタイプの混合物で行われてきたが、そのサブタイプ別の試験が可能になった今よりシステムティックな生物試験の実施が待たれる。そこでサブタイプに特異的活性化剤あるいは阻害剤が認められるとするならば、PKC を中心とする細胞内情報伝達機構の解明につながるものと考えられる。また、Blumberg らのように各サブタイプごとに PMA との結合部位を明らかにしてゆくことも、選択的活性化剤の開発に結びつくものと思われる。

---

なお本博士論文作成後、共同研究者である東京大学薬学部薬品合成化学教室袖岡幹子博士らは、今回合成に成功した化合物 36、135、136、137、138 が PKC を活性化する能力が極めて弱いということを見い出しており、今後の展開に興味を持たれる。



## 第4章 結論

以上行った研究成果を以下のようにまとめることができる。

1. 安価で入手容易な光学活性化合物 (+)-3-carene より出発し、二度の分子内ニトリルオキシド環化付加反応を用いて、活性発現に必要とされる官能基を備え、目的の立体配置を有するホルボール骨格の立体選択的合成に成功した。
2. 活性発現に必要とされる官能基をすべて備えた母核であるテトラオール 131 について活性発現に必要とされる 1 2 位への疎水性基の導入に成功した。
3. 更に、合成した化合物について PKC との Binding Assay を行った。その結果、
  - 1) 6 位ヒドロキシメチル基は PKC ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  mixture) への結合に必要である。
  - 2) 1 2 位疎水性基は母核 131 について、その長さにより PKC ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  mixture) への親和性を変化させる。PMA での最適長である C-14 では最大の親和性を示さず、より短い C-10 で最大であった。ということが、明らかとなった。

以上の成果は、活性の発現に必要とされる官能基を全て備え、天然のホルボールと同じ立体化学を有する化合物の光学活性体での合成の最初の例であり、更にその合成した化合物の生物試験をした初めての例でもある。合成した化合物を用いた生物化学実験を行うことにより、更なる情報が得られると考えられ、今後の展開に期待したい。

## 第5章 実験の部

○  $^1\text{H-NMR}$ 、及び  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルは JEOL JNM-EX 270 (270MHz) 及び JEOL JNM-EX 400 (400MHz) を用いて測定した。ケミカルシフトはテトラメチルシランを内部標準 (0.00ppm) としたときの  $\delta$  値で示し、スピン結合定数は  $J$  値 (Hz) で示した。カップリングパターンは、singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), broad (br), multiplet (m) と略して示した。

○ IR スペクトルは Perkin Elmer 1600 FT IR 及び JEOL JIR-5300 を用いて測定し、各試料の吸収波長は、 $\nu$  値 ( $\text{cm}^{-1}$ ) で示した。また、測定方法は括弧内に示した。

○ MS 及び HRMS スペクトルは 東京大学薬学部質量分析室、第一製薬 (株) 試験研究センター、日本電子 (株) 応用研究センター MS 応用研究室、及び 東京大学薬学部薬化学教室内田氏に測定していただいた。

○ 旋光度は Jasco DIP-140 及び HORIBA SEPA-300 で測定した。

○ 元素分析は、東京大学薬学部中央分析室、第一製薬 (株) 試験研究センターに測定していただいた。

○ 分析用薄層クロマトグラフィーには Merck Art. 5715 Silica gel 60 F254 を用いた。

○ 分取用クロマトグラフィーには Merck Art. 9385 Silica gel 60 (230-400 mesh ASTM) を用い括弧内に溶出溶媒を示した。

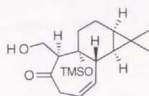
○ セライトは No.535 を用いた。

○ 無水溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテルはナトリウム/benzophenone ketyl から、ベンゼン、トルエンはナトリウムから、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミドは水素化カルシウムより蒸留したものを用了。また、通常はモレキュラーシーブスで乾燥した溶媒を使用した。

○ 反応は常にアルゴンガス雰囲気下で行った。

### 3-3 B 環に二重結合有する化合物 39 の合成

(1S,6S,7R,10R,11R)-12,12-Dimethyl-1-hydroxymethyl-2-oxo-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (61)



61

アルコール体 (60) (3.842g, 15.35mmol) をジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、室温下塩化トリメチルシラン (19.48ml, 153.5mmol) 次いでイミダゾール (12.53g, 184.2mmol) を加え 1 8 時間攪拌した。氷冷攪拌下反応液に蒸留水及びエーテルを加え分液し、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、更に水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をメタノール 120ml に溶解し、氷冷攪拌下炭酸カリウム (150mg, 1.09mmol) を加えた。同温で 1 時間攪拌後、10% クエン酸水溶液を用いて中和し、更に水を加えてメタノールを減圧下溜去した。これに酢酸エチルを加えて分液し、更に有機層を飽和食塩水で洗浄し、水層を酢酸エチルで再度抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、シリル体 (61) (3.340g, 10.36mmol, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.08 (s, 9H), 0.40 (dd, 1H, J=9.2, 5.3Hz), 0.50 (dd, 1H, J=9.2, 9.2Hz), 0.70 (s, 3H), 0.70-0.83 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H, J=13.9, 8.6Hz), 1.40 (dd, 1H, J=13.9, 7.9Hz), 1.54 (dd, 1H, J=3.3, 3.3Hz), 1.71-1.95 (m, 2H), 2.88 (ddd, 1H, J=20.8, 6.3, 4.6Hz), 3.09 (d, 1H, J=20.8Hz), 3.43 (dd, 1H, J=9.6, 3.3Hz), 3.59 (ddd, 1H, J=10.2, 3.3, 3.3Hz), 4.04 (ddd, 1H, J=10.2, 9.6, 3.3Hz), 5.74 (dd, 1H, J=10.2, 4.6Hz), 5.79 (d, 1H, J=10.2Hz).

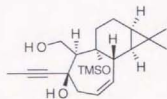
IR (neat : cm<sup>-1</sup>): 3407, 2952, 1711, 1455, 1394, 1376, 1357, 1300, 1250, 1202, 1119, 1074, 992, 959, 903, 839.

EI-MS (m/z): 322 (M<sup>+</sup>), 307, 304, 291, 249, 223, 211, 200, 157, 155, 117, 91, 73, 55.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -3.4° (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si : C, 67.03; H, 9.38. Found : C, 67.14; H, 9.64.

(1*S*,2*R*,6*S*,7*R*,10*R*,11*R*)-12,12-Dimethyl-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (63)



63

塩化セリウム 7 水和物 (15.00g, 40.26mmol) を今本らの方法<sup>3,9)</sup>を参考に 100℃で 1 時間、140℃で 5 時間乾燥した後室温下激しく攪拌しながらテトラヒドロフラン 200ml を加え 1 7 時間攪拌した。テトラヒドロフラン 200ml を -78℃に冷却しプロピン (4.989g, 124.5mmol) をバブリングした。同温で *n*-ブチルリチウム (53.36ml, 88.57 mmol, 1.66M, *n*-hexane sol.) を滴下し、1 時間攪拌した。塩化セリウムのテトラヒドロフラン懸濁液を -78℃に冷却攪拌下、-78℃に冷却したリチウムプロピニドのテトラヒドロフラン溶液をカニュレーションし、同温で 1 時間攪拌した。プロピン-セリウム錯体溶液に -78℃でヒドロキシメチル体 (61) (1.769g, 5.660mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液をカニュレーションした。3 時間かけ -45℃まで昇温し、再び -78℃に冷却攪拌して反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、プロピン体 (63) (783.4mg, 2.161mmol, 38%, conv. y. quant.) 及び原料 (61) (1.105g, 3.534mmol, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.13 (s, 9H), 0.47 (dd, 1H, J=9.2, 5.9Hz), 0.62 (ddd, 1H, J=9.2, 9.2, 2.6Hz), 0.98 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.41-1.70 (m, 3H), 1.72-1.95 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.25 (dd, 1H, J=5.9, 3.6Hz), 2.60 (dd, 1H, J=15.5, 4.6Hz), 2.73 (brs, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=15.5, 2.6Hz), 3.32 (brs, 1H), 4.03 (dd, 1H, J=11.2, 0.9Hz), 4.27 (dd, 1H, J=11.2, 1.2Hz), 5.64 (ddd, 1H, J=15.8, 4.6, 2.6Hz), 5.69 (dd, 1H, J=15.8, 3.6Hz).

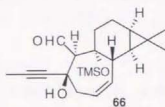
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3500, 2954, 1375, 1250, 1106, 1065, 1020, 906, 840.

EI-MS (m/z) : 362 (M<sup>+</sup>), 344, 329, 313, 301, 275, 240, 222, 209, 197, 167, 155, 143, 105, 91, 73, 67.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -5.9° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si : C, 69.56; H, 9.45. Found : C, 69.50; H, 9.46.

(1*S*,2*R*,6*S*,7*R*,10*R*,11*R*)-12,12-Dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (66)



プロピン体 (63) (100.0mg, 283.6 $\mu$ mol) をジメチルスルホキシド 5ml に溶解し、室温攪拌下トリエチルアミン (119 $\mu$ l, 851 $\mu$ mol) 次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (135mg, 851 $\mu$ mol) を加え同温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え次いで水を加えた。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:0~3:1) により精製し、アルデヒド体 (66) (81.2mg, 225 $\mu$ mol, 79%) を得た。

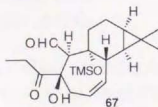
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.02 (s, 9H), 0.54 (dd, 1H, J=9.2, 6.3Hz), 0.63 (ddd, 1H, J=9.2, 9.2, 3.0Hz), 0.94 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.78-1.93 (m, 1H), 2.23 (dd, 1H, J=6.3, 4.9Hz), 2.65 (dd, 1H, J=15.8, 4.0Hz), 2.88 (dd, 1H, J=15.8, 4.0Hz), 3.06 (d, 1H, J=3.3Hz), 3.13 (s, 1H), 5.70-5.78 (m, 2H), 9.92 (d, 1H, J=3.3Hz).

IR (neat; cm<sup>-1</sup>): 3426, 2951, 1722, 1455, 1375, 1248, 1117, 1067, 1022, 962, 901, 839.

FAB-MS (m/z): 359 (M<sup>+</sup>-1), 343, 287, 269, 253, 241, 223, 195, 167, 135, 117, 91, 75, 73.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -22.4° (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>).

(1*S*,2*R*,6*S*,7*R*,10*R*,11*R*)-12,12-Dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-oxopropyl)-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (67)



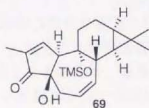
プロピン体 (66) (50.0mg, 139 $\mu$ mol) をアセトニトリル 1ml に溶解し、蒸留水 100 $\mu$ l、酢酸パラジウム (15.6mg, 69.4 $\mu$ mol) を加え室温下超音波を 1 時間照射した。原料の残存が確認されたため、更に同量の酢酸パラジウムを加えた。1 時間超音波を照射後反応



液にジクロロメタン及び水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、エチルケトン体 (67) (16.5mg, 43.6μmol, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.20 (s, 9H), 0.58-0.71 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.09 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.34-1.57 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H), 2.49-2.67 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 5.71-5.81 (m, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 9.81 (s, 1H).

(4R,8S,9R,10S,13R,14R)-4-Hydroxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-9-trimethylsilyloxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (69)



エチルケトン体 (67) (2.00mg, 5.29μmol) をテトラヒドロフラン 0.15ml に溶解し、-78℃に冷却攪拌した。リチウムジイソプロピルアミド (100μl, 34μmol, 0.34M, THF sol.) を加え2時間かけて0℃まで昇温させた。再度-78℃に冷却し、トリエチルアミン (29.5μl, 211μmol)、塩化メタンスルホニル (12.3μl, 167μmol) を加え30分攪拌した。更に同量のトリエチルアミン及び塩化メタンスルホニルを加え-20℃で48時間攪拌した。氷冷攪拌下飽和塩化アンモニア水を加えた。酢酸エチルを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、エノン体 (69) (1.62mg, 4.49μmol, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.12 (s, 9H), 0.53 (dd, 1H,  $J=9.2, 6.3\text{Hz}$ ), 0.62 (dd, 1H,  $J=9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 0.90 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.25-1.49 (m, 3H), 1.81 (dd, 3H,  $J=1.3, 1.3\text{Hz}$ ), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 2.31 (dd, 1H,  $J=17.8, 1.2\text{Hz}$ ), 2.52 (d, 1H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 2.89 (dd, 1H,  $J=6.3, 0.6\text{Hz}$ ), 3.11 (dq, 1H,  $J=1.5, 0.5\text{Hz}$ ), 5.61 (dd, 1H,  $J=11.5, 0.6\text{Hz}$ ), 5.66 (dd, 1H,  $J=11.5, 1.2\text{Hz}$ ), 7.34 (dq, 1H,  $J=1.5, 0.5\text{Hz}$ ).

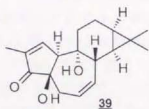
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3453, 2924, 1710, 1452, 1358, 1249, 1092, 1064, 1023, 838.



FD-MS ( $m/z$ ): 360 ( $M^+$ ), 332, 317, 289, 270, 252, 237, 223, 197, 167, 157, 129, 107, 93, 73, 69.

$[\alpha]_D^{23} +19.6^\circ$  (c 0.31,  $\text{CHCl}_3$ ).

(4*R*,8*S*,9*R*,10*S*,13*R*,14*R*)-4,9-Dihydroxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (39)



エノン体 (69) (6.03mg, 16.7 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 0.5ml に溶解し、氷冷攪拌した。1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム (25 $\mu$ l, 25 $\mu$ mol) を加えた。5分後氷浴を外し室温下 1 2 時間攪拌した。原料の残存が確認されたため、1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム (25 $\mu$ l, 25 $\mu$ mol) を加え 1 4 時間攪拌した。1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム (50 $\mu$ l, 50 $\mu$ mol) を加え 2 2 時間後、酢酸エチル、水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、水層を酢酸エチルで再度抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～1：1) により精製し、ジオール体 (39) (4.34mg, 13.7 $\mu$ mol, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.61 (dd, 1H,  $J=8.6, 6.6\text{Hz}$ ), 0.72 (ddd, 1H,  $J=8.6, 8.6, 1.7\text{Hz}$ ), 0.95 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.25-1.39 (m, 1H), 1.42-1.70 (m, 2H), 1.80 (dd, 3H,  $J=1.0, 1.0\text{Hz}$ ), 1.84-2.17 (m, 2H), 2.25 (brs, 1H), 2.33 (ddd, 1H,  $J=19.1, 4.0, 2.0\text{Hz}$ ), 2.55 (d, 1H,  $J=19.1\text{Hz}$ ), 2.95 (dd, 1H,  $J=6.6, 0.6\text{Hz}$ ), 3.10 (dq, 1H,  $J=1.5, 1.0\text{Hz}$ ), 5.59-5.72 (m, 2H), 7.40 (dq, 1H,  $J=1.5, 1.0\text{Hz}$ ).

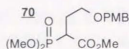
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 3344, 2924, 1694, 1631, 1231, 1071, 1047, 990, 891, 863.

EI-MS ( $m/z$ ): 288 ( $M^+$ ), 270, 253, 245, 227, 209, 181, 171, 159, 107, 91, 79, 55.

$[\alpha]_D^{23} +74.1^\circ$  (c 0.30,  $\text{CHCl}_3$ ).

3-4 B 環にヒドロキシメチル基を有する化合物 38 の合成

Methyl 2-Dimethylphosphono-4-*p*-methoxybenzyloxy-butanoate (70)



トリメチルホスホノアセテート (3.117ml, 17.17mmol) をジメチルスルホキシド 15ml に溶解し、氷冷撹拌した。60% 水素化ナトリウム (685mg, 17.17mmol) をゆっくり加えた。氷浴を外し室温下 1 時間撹拌した後、4-(2-Iodoethoxymethyl)-anisole (5.000g, 17.17mmol) のジメチルスルホキシド 5ml 溶液を加えた。1 時間室温下撹拌後 50℃ で 30 分加熱撹拌した。原料の残存が認められたので、室温下 60% 水素化ナトリウム (400mg, 10.00mmol) を加えた。同温で 30 分撹拌したのち、反応液を氷冷した。氷冷した 1N HCl に激しく撹拌しながら反応液をあげ、エーテル、食塩を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。更に水層をエーテルで抽出し有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 1 : 0 ~ 5 : 0 : 1) により精製し、ホスホネート (70) (4.118g, 11.93mmol, 70%) を得た。

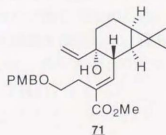
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.28 (m, 2H), 3.24 (ddd, 1H,  $J=22.8, 10.6, 3.6\text{Hz}$ ), 3.39-3.56 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.73-3.89 (m, 9H), 4.36 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 4.41 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 2H).

IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 2860, 1738, 1614, 1514, 1464, 1444, 1336, 1302, 1252, 1176, 1084, 1054, 1032, 822.

EI-MS ( $m/z$ ): 347 ( $M^+ + 1$ ), 346 ( $M^+$ ), 318, 315, 225, 210, 182, 165, 150, 121, 109, 78, 77, 65.

HR-MS ( $m/z$ ) ( $M^+$ ): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{P}$ : 346.1181, Found : 346.1213.

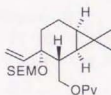
(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*)-7-7-Dimethyl-3-hydroxy-2-(4-*p*-methoxybenzyloxy-2-methoxycarbonyl-1-*E*-butenyl)-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (71)



ホスホネート (70) (345.3mg, 1.000mmol) をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、氷冷攪拌下カリウムヘキサメチルジシラジド (750 $\mu$ l, 750 $\mu$ mol, 1.0M THF sol.) を激しく攪拌しながら加えた。氷浴を外し室温下 1 時間攪拌した。-78℃で冷却攪拌しながらアルデヒド体 (54) (48.57mg, 250 $\mu$ mol) のテトラヒドロフラン 1ml 溶液を加えた。4 時間かけて室温まで昇温した。氷冷攪拌化反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～2：1) により精製し、目的の立体を有する  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (71) (36.30mg, 87.5 $\mu$ mol, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.40 (dd, 1H,  $J=8.9, 4.6\text{Hz}$ ), 0.71 (dd, 1H,  $J=8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 1.01 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.83 (brs, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.15 (dd, 1H,  $J=9.6, 4.6\text{Hz}$ ), 2.61 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.46 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.71 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.97 (d, 1H,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 5.18 (d, 1H,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 5.60 (d, 1H,  $J=17.5, 10.9\text{Hz}$ ), 6.86 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.24 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(1R,2R,3S,6R)-2-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-7,7-dimethyl-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-*vinyl*-bicyclo[4.1.0]heptane (72)



72

アルコール体 (52) (50.0mg, 178 $\mu$ mol) をジクロロメタン 5ml に溶解し氷冷攪拌下トリメチルシリルエトキシメチルクロライド (63.1 $\mu$ l, 357 $\mu$ mol) 及びジイソプロピルエチルアミン (93.2 $\mu$ l, 535 $\mu$ mol) を加えた。10分後氷浴を外し 35℃で 17 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し氷冷攪拌下、水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル=1：0～4：1) により精製し、SEM 体 (72) (73.5mg, 178 $\mu$ mol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (s, 9H), 0.51 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.6\text{Hz}$ ), 0.67 (dd, 1H,  $J=9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 0.92 (s, 3H), 0.92-0.99 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.43 (ddd, 1H,  $J=10.2, 5.6, 4.6\text{Hz}$ ), 1.58 (ddd, 1H,  $J=14.2, 7.9, 1.1\text{Hz}$ ), 1.80 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.3\text{Hz}$ ), 1.94-2.07 (m, 1H), 3.52-3.81 (m, 3H), 4.15 (dd, 1H,  $J=10.2, 10.2\text{Hz}$ ), 4.48 (dd, 1H,  $J=10.2, 5.6\text{Hz}$ ), 4.63 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.71 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.08 (d, 1H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 5.15 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.99 (dd, 1H,  $J=17.8, 11.2\text{Hz}$ ).

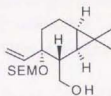
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 1730, 1480, 1285, 1249, 1161, 1107, 1026, 995, 939, 859, 837.

EI-MS ( $m/z$ ) : 410 ( $\text{M}^+$ ), 382, 352, 337, 309, 279, 267, 251, 237, 207, 178, 161, 155, 119, 93, 73, 57.

$[\alpha]_D^{24} +11.5^\circ$  (c 1.19,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$  : C, 67.27; H, 10.31. Found : C, 67.20; H, 10.33.

(1R,2R,3S,6R)-7,7-Dimethyl-2-hydroxymethyl-3-trimethylsilyloxy-methoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (73)



73

ビバロイル体 (72) (12.63g, 30.74mmol) をジエチルエーテル 100ml に溶解し、氷冷攪拌下水素化リチウムアルミニウム (1.750g, 46.11mmol) をゆつくり加えた。更に 1 時間同温で攪拌した。反応液に蒸留水 1.75ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1.75ml、蒸留水 5.25ml を順次加えた。析出物を濾去し、エーテルでよく洗浄した。溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : エーテル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、アルコール体 (73) (7.008g, 21.46mmol, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (s, 9H), 0.72 (dd, 1H,  $J=8.6, 8.6\text{Hz}$ ), 0.88-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.06-1.25 (m, 2H), 1.61 (dd, 1H,  $J=16.2, 7.3\text{Hz}$ ), 1.63 (s, 1H), 1.81 (dd, 1H,  $J=16.2, 7.9\text{Hz}$ ), 1.94-2.10 (m, 1H), 3.24 (d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.50-3.69 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H,  $J=10.9, 1.5\text{Hz}$ ), 4.65 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.73 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.13 (d, 1H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 5.22 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 6.04 (dd, 1H,  $J=17.8, 11.2\text{Hz}$ ).

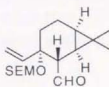
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3447, 2951, 1456, 1415, 1376, 1249, 1191, 1155, 1091, 1024, 921, 860, 836.

FD-MS ( $m/z$ ) : 326 ( $\text{M}^+$ ), 195, 179, 101, 73.

$[\alpha]_D^{24} -4.5^\circ$  (c 0.56,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{34}O_3Si$ : C, 66.21; H, 10.50. Found: C, 66.30; H, 10.40.

(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*)-7,7-Dimethyl-2-formyl-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (74)



74

アルコール体 (73) (7.008g, 21.46mmol) をジクロロメタン 42ml に溶解し、室温攪拌下アセトニトリル 4.2ml、モレキュラーシーブ 4A (11g)、N-メチルモルホリン-N-オキシド (3.77g, 32.2mmol) を順に加え最後にテトラブロビルアンモニウムパールテネート (377mg, 1.073mmol) を加え同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、アルデヒド体 (74) (6.001g, 18.49mmol, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.01 (s, 9H), 0.77 (dd, 1H,  $J=8.6, 8.6\text{Hz}$ ), 0.83-1.28 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.63 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.6\text{Hz}$ ), 1.85 (dd, 1H,  $J=14.5, 6.6\text{Hz}$ ), 1.91 (dd, 1H,  $J=4.3, 2.3\text{Hz}$ ), 1.96-2.12 (m, 1H), 3.52-3.77 (m, 2H), 4.64 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.72 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.16 (dd, 1H,  $J=17.5, 0.7\text{Hz}$ ), 5.25 (d, 1H,  $J=11.2, 0.7\text{Hz}$ ), 6.08 (dd, 1H,  $J=17.5, 11.2\text{Hz}$ ), 9.94 (d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*)-7,7-Dimethyl-2-(4-*p*-methoxybenzyloxy-2-methoxycarbonyl-1-*E*-butenyl)-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (75)



75

ホスホネート (70) (663.0mg, 1.541mmol) をトルエン 5ml に溶解し、氷冷攪拌下臭化リチウム (267.6mg, 3.081mmol)、次いでリチウムヘキサメチルジシラジド (



2.465ml, 1.233mmol, 0.5M toluene sol.) を激しく攪拌しながら加えた。粘度の高いオイル状の塊が形成されたが、氷浴を外し強力マグネティックスターラーで1時間攪拌した。室温下アルデヒド体 (74) (100.0mg, 308.0 $\mu$ mol) のトルエン 3ml 溶液を加えた、同温で18時間攪拌した。氷冷攪拌化反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: エーテル= 1:0~2:1) により精製し、目的の立体配置の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (75) (160.6mg, 295.0 $\mu$ mol, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (s, 9H), 0.46 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.6\text{Hz}$ ), 0.69 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.2\text{Hz}$ ), 0.88-1.25 (m, 3H), 0.99 (s, 6H), 1.66 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.6\text{Hz}$ ), 1.87 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.9\text{Hz}$ ), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H,  $J=10.2, 4.6\text{Hz}$ ), 2.59 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.41 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.52-3.83 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.63 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.73 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.99 (d, 1H,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 5.03 (d, 1H,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 5.78 (dd, 1H,  $J=17.5, 10.9\text{Hz}$ ), 6.86 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.29 (d, 1H,  $J=10.2\text{Hz}$ ).

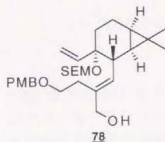
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 2951, 1715, 1613, 1513, 1457, 1436, 1301, 1248, 1211, 1091, 1024, 922, 836.

EL-MS ( $m/z$ ): 545 ( $M^+ + 1$ ), 544 ( $M^+$ ), 529, 517, 516, 486, 472, 455, 443, 423, 413, 395, 365, 333, 305, 275, 155, 121, 73.

$[\alpha]_D^{25} -24.6^\circ$  (c 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$ : C, 68.34; H, 8.88. Found: C, 68.25; H, 8.80.

(1R,2R,3S,6R)-7,7-Dimethyl-2-(2-hydroxymethyl-4-*p*-methoxybenzyloxy-1-*E*-butenyl)-3-trimethylsilylthoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (78)



$\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (75) (7.136g, 13.10mmol) をトルエン 150ml に溶解し、-78 $^\circ\text{C}$  に冷却攪拌下水素化ジイソブチルアルミニウム (39.29ml, 39.29mmol, 1.0 M toluene sol.) を滴下した。同温で3時間反応後反応液にメタノールを水素ガスが発生しなくな



るまで加えた。酢酸エチルを加え室温まで昇温させ、飽和食塩水を加え1時間攪拌し、生じた不溶物を海砂を用いて濾去し、よく酢酸エチルで洗浄した。分液後再度飽和食塩水で有機層を洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:0~2:1) により精製し、ヒドロキシメチル体 (78) (6.234g, 12.06mmol, 92%) を得た。

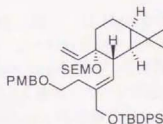
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (s, 9H), 0.47 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.6\text{Hz}$ ), 0.66 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.8\text{Hz}$ ), 0.91-1.19 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.65 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.3\text{Hz}$ ), 1.83 (dd, 1H,  $J=9.6, 4.6\text{Hz}$ ), 1.87 (dd, 1H,  $J=14.2, 9.2\text{Hz}$ ), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 2H), 2.91 (t, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.43-3.79 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (d, 2H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.45 (s, 2H), 4.61 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.71 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.00 (d, 1H,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 5.03 (d, 1H,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 5.92 (dd, 1H,  $J=17.5, 10.9\text{Hz}$ ), 5.98 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.87 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.24 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3438, 2950, 1612, 1513, 1458, 1302, 1248, 1173, 1089, 1024, 835.

EI-MS ( $m/z$ ): 516 ( $\text{M}^+$ ), 489, 458, 415, 395, 368, 351, 319, 277, 247, 229, 177, 155, 121, 73.  $[\alpha]_D^{25} -29.5^\circ$  (c 0.74,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$ : C, 69.72; H, 9.36. Found: C, 69.59; H, 9.24.

(1R,2R,3S,6R)-2-(2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-4-*p*-methoxybenzyloxy-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (79)



79

ヒドロキシメチル体 (78) (6.234g, 12.04mmol) をジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、氷冷攪拌下塩化 *tert*-ブチルジフェニルシラン (6.260ml, 24.07mmol) に次いでイミダゾール (4.097g, 60.18mmol) を加え10分同温で攪拌した。氷浴を外し30分室温で攪拌した。氷冷攪拌下反応液に氷水を加えエーテルで抽出をした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:0~8:1) により精製し、*tert*-ブチルジフェニルシラン体 (79) を試薬由来と思われる不純物との混合物として得た (11.28g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.00 (s, 9H), 0.46 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.3\text{Hz}$ ), 0.66 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.8\text{Hz}$ ), 0.82-1.20 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.65 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.6\text{Hz}$ ), 1.86 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.9\text{Hz}$ ), 1.90 (dd, 1H,  $J=9.6, 4.3\text{Hz}$ ), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.24-2.41 (m, 2H), 3.40 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.58 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.71 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.00 (d, 1H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 5.03 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.87 (dd, 1H,  $J=17.8, 11.2\text{Hz}$ ), 5.98 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.83 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.67-7.70 (m, 4H).

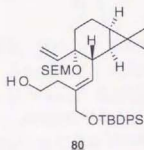
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2856, 1611, 1512, 1458, 1428, 1248, 1089, 1024, 922, 835.

FD-MS ( $m/z$ ): 754 ( $M^+$ ), 713, 607, 502, 442, 351, 236, 154, 121, 58.

$[\alpha]_D^{24} -10.1^\circ$  (c 0.47,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{Si}_2$ : C, 73.16; H, 8.81. Found: C, 73.13; H, 8.76.

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*)-2-(2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxy-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-3-*trimethylsilylethoxymethoxy*-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (80)



粗*tert*-ブチルジフェニルシリル体 (79) (11.28g) をジクロロメタン 100ml に溶解し、蒸留水 10ml を加え氷冷撹拌した。ジクロロジシアノベンゾキノン (4.098g, 18.05mmol) を加え同温で 10 分撹拌後、氷浴を外し室温下 1 時間撹拌した。海砂を用いて生じた不溶物を濾去し、ジクロロメタンでよく洗浄した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) により精製し、アルコール体 (80) (アニスアルデヒドとの混合物) (11.38g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.02 (s, 9H), 0.45 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.6\text{Hz}$ ), 0.68 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.8\text{Hz}$ ), 0.84-0.95 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.11-1.25 (m, 1H), 1.65 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.6\text{Hz}$ ), 1.87 (dd, 1H,  $J=14.5, 7.6\text{Hz}$ ), 1.91 (dd, 1H,  $J=9.9, 4.6\text{Hz}$ ), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.23-2.41 (m, 2H), 2.51 (brs, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.65 (brs, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.58 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.71 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.03 (d, 1H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 5.09 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.88 (dd, 1H,  $J=17.8, 11.2\text{Hz}$ ), 6.00 (d, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ),

7.36-7.44 (m, 6H), 7.68-7.72 (m, 4H).

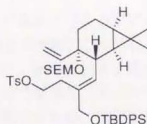
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3448, 2929, 2857, 1461, 1428, 1376, 1249, 1112, 1025, 923, 860, 836.

EI-MS ( $m/z$ ) : 634 ( $M^+$ ), 575, 503, 459, 429, 409, 351, 281, 231, 199, 197, 135, 73.

$[\alpha]_D^{24} -11.7^\circ$  ( $c$  0.67,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}_2$  : C, 71.87; H, 9.21. Found : C, 71.71; H, 8.99.

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*)-2-(2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-4-*p*-toluenesulfonyloxy-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (81)



81

前ステップで得られたアルコール体 (80) (アニスアルデヒドとの混合物) (11.38g) をジクロロメタン 50ml に溶解し、氷冷攪拌下ピリジン (9.735ml, 120.4mmol) 次いで塩化 *p*-トルエンスルホン (4.589g, 24.07mmol) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加えた。室温下で 2 4 時間攪拌し、氷冷攪拌下水を加えた。ジクロロメタンを足して分液し、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、更に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、トシル体 (81) (塩化 *p*-トルエンスルホン及びアニスアルデヒドとの混合物) (11.62g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -0.03 (s, 9H), 0.38 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.6\text{Hz}$ ), 0.64 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.3\text{Hz}$ ), 0.86-1.17 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.63 (dd, 1H,  $J=16.2, 6.9\text{Hz}$ ), 1.78 (dd, 1H,  $J=9.9, 4.6\text{Hz}$ ), 1.84 (dd, 1H,  $J=16.2, 8.3\text{Hz}$ ), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.28-2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.56 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.69 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.98 (d, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 5.04 (d, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 5.78 (dd, 1H,  $J=16.8, 9.9\text{Hz}$ ), 5.95 (d, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7.26 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.33-7.43 (m, 6H), 7.60-7.64 (m, 4H), 7.72 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

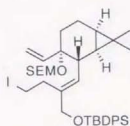
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2929, 2857, 1428, 1365, 1249, 1189, 1178, 1112, 1024, 959, 860, 835.

FD-MS ( $m/z$ ) : 788 ( $M^+$ ), 731, 657, 641, 479, 205, 101, 73.

$[\alpha]_D^{25} -11.8^\circ$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Si}_2$  : C, 68.48; H, 8.17. Found : C, 68.72; H, 8.16.

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*)-2-(2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxyethyl-4-iodo-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (82)



82

トシル体 (81) (塩化 *p*-トルエンスルホニル及びアニスアルデヒドとの混合物) (11.62g) をメチルエチルケトン 50ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム (9.020g, 60.02mmol) を加えた。室温下 2 4 時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応液に水を加えた後酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、ヨウ素体 (82) (6.986g, 9.378mmol, 78% for 4 steps) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : -0.01 (s, 9H), 0.46 (dd, 1H, J=9.2, 4.6Hz), 0.68 (dd, 1H, J=9.2, 8.6Hz), 0.88-0.95 (m, 2H), 1.07 (s, 6H), 1.07 (s, 9H), 1.07-1.23 (m, 1H), 1.67 (dd, 1H, J=14.2, 7.3Hz), 1.86 (dd, 1H, J=9.2, 4.6Hz), 1.88 (dd, 1H, J=14.2, 8.6Hz), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.50-2.76 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.59 (d, 1H, J=6.9Hz), 4.72 (d, 1H, J=6.9Hz), 5.04 (d, 1H, J=17.8Hz), 5.09 (d, 1H, J=11.2Hz), 5.87 (dd, 1H, J=17.8, 11.2Hz), 6.03 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.67-7.70 (m, 4H).

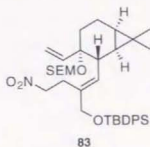
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3071, 2953, 2858, 1590, 1472, 1428, 1376, 1249, 1112, 1025, 923, 836.

FD-MS (m/z) : 744 (M<sup>+</sup>), 687, 613, 597, 557, 470, 391, 358, 329, 278, 215, 166, 101, 73.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -6.8° (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>I : C, 61.27; H, 7.71. Found : C, 61.50; H, 7.73.

[1*R*,2*R*,3*S*,6*R*]-2-(2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-4-nitro-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-3-trimethylsilylethoxymethoxy-3-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (83)



ヨウ素体 (82) (975.8mg, 1.310mmol) をエーテル 60ml に溶解し、氷冷攪拌下反応液を遮光し亜硝酸銀 (403.1mg, 2.620mmol) を加え同温で 5 分間攪拌した。25℃ で 1 7 時間攪拌した。更に 3 日間この操作を繰り返した。激しく攪拌しながら反応液を氷水に加え、次いで酢酸エチルを加え不溶物を海砂を用いて濾去し、酢酸エチルで洗浄した。分液後、有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、ニトロ体 (83) (398.3mg, 599.8μmol, 46%) 及び亜硝酸エステル体 ( ) (202.0mg, 304.2μmol, 23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : -0.02 (s, 9H), 0.41 (dd, 1H, J=9.6, 4.6Hz), 0.69 (dd, 1H, J=9.6, 8.3Hz), 0.83-0.97 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.13-1.26 (m, 1H), 1.66 (dd, 1H, J=14.5, 7.6Hz), 1.85 (dd, 1H, J=9.6, 4.6Hz), 1.87 (dd, 1H, J=14.5, 8.3Hz), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.66-2.88 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.34-4.44 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J=6.9Hz), 4.70 (d, 1H, J=6.9Hz), 5.05 (d, 1H, J=17.8Hz), 5.10 (d, 1H, J=11.2Hz), 5.83 (dd, 1H, J=17.8, 11.2Hz), 6.03 (d, 1H, J=9.6Hz), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.65-7.69 (m, 4H).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 2931, 2858, 1553, 1462, 1428, 1377, 1249, 1112, 1024, 860, 836.

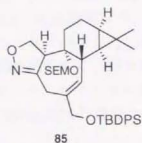
EI-MS (m/z) : 664 (M<sup>+</sup>+1), 646, 606, 588, 548, 516, 458, 415, 357, 336, 271, 260, 199, 197, 135, 101, 73.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -8.5° (c 0.61, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> : C, 68.73; H, 8.65; N, 2.11. Found : C, 68.84; H, 8.90; N, 1.91.



(8*R*,9*R*,10*S*,13*R*,14*R*)-3-Aza-6-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-15,15-dimethyl-2-oxa-9-trimethylsilylethoxymethoxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-3,6-diene (85)



ニトロ体 (83) (200.0g, 301.1 $\mu$ mol) をベンゼン 20ml に溶解し、室温下 *p*-クロロフェニルイソシアネート (185mg, 1.20mmol) 及びトリエチルアミン (21.0 $\mu$ l, 151 $\mu$ mol) を加えた。50℃で4日間撹拌した。不溶物を濾去し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～2：1) により精製し、イソキサゾリン体 (85) (170.2mg, 263.5 $\mu$ mol, 88%) を得た。

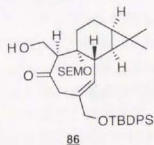
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : -0.02 (s, 9H), 0.56 (dd, 1H, J=9.2, 5.9Hz), 0.67 (ddd, 1H, J=9.2, 7.9, 1.0Hz), 0.80-1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.80-2.06 (m, 2H), 1.87 (dd, 1H, J=5.9, 5.0Hz), 3.11 (d, 1H, J=20.1Hz), 3.43 (d, 1H, J=20.1Hz), 3.50-3.71 (m, 3H), 4.08 (dd, 1H, J=9.2, 9.2Hz), 4.17 (s, 2H), 4.46 (dd, 1H, J=9.2, 4.6Hz), 4.72 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.79 (d, 1H, J=7.6Hz), 5.68 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.66-7.70 (m, 4H).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 2930, 2361, 1654, 1428, 1249, 1112, 834.

EI-MS (m/z) : 645 (M<sup>+</sup>), 615, 588, 530, 500, 440, 436, 359, 331, 314, 459, 199, 197, 135, 103, 73.

$[\alpha]_D^{23} +33.9^\circ$  (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>).

(1*S*,6*R*,7*R*,10*R*,11*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-12,12-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-oxo-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (86)





イソキサゾリン体 (85) (165.2mg, 255.7 $\mu$ mol) をメタノール 9.4ml に溶解し、蒸留水 1.5ml、ホウ酸 (337mg, 5.450mmol) を加えた。次いでラネーニッケル (W-2) 4ml を加え水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去し、メタノールで良く洗浄した。水 10ml を加え減圧下有機溶媒を溜去した後酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、ヒドロキシメチル体 (86) (121.2mg, 186.7 $\mu$ mol, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.01 (s, 9H), 0.55-0.66 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.86-1.13 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.44-1.71 (m, 3H), 1.82-1.94 (m, 2H), 3.02 (d, 1H,  $J=20.5\text{Hz}$ ), 3.17 (d, 1H,  $J=20.5\text{Hz}$ ), 3.58-3.82 (m, 4H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.17 (d, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.19 (d, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.84 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.88 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.88 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.66-7.70 (m, 4H).

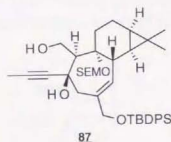
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3454, 3071, 2955, 1709, 1461, 1428, 1376, 1249, 1054, 837.

FD-MS ( $m/z$ ): 649 ( $M^+ + 1$ ), 648 ( $M^+$ ), 517, 459, 256, 101, 73.

$[\alpha]_D^{24} +16.9^\circ$  (c 0.90,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2$ : C, 70.32; H, 8.70. Found: C, 70.08; H, 8.73.

(1S,2R,6R,7R,10R,11R)-4-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-12,12-dimethyl-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (87)



塩化セリウム (1.139g, 4.622mmol) を 100 $^\circ\text{C}$  で 1 時間、140 $^\circ\text{C}$  で 5 時間乾燥した後室温下激しく攪拌しながらテトラヒドロフラン 10ml を加え 17 時間攪拌した。テトラヒドロフラン 10ml を -78 $^\circ\text{C}$  に冷却しプロピン (740mg, 18.5mmol) をバブリングした。同温で n-ブチルリチウム (6.316ml, 10.17mmol, 1.61M, n-hexane sol.) を滴下し、1 時間攪拌した。塩化セリウムのテトラヒドロフラン懸濁液を -78 $^\circ\text{C}$  に冷却攪拌下、-78 $^\circ\text{C}$  に冷却したリチウムプロピニドのテトラヒドロフラン溶液をカニュレーションし、同温で 1 時間攪拌した。プロピノーセリウム錯体溶液に -78 $^\circ\text{C}$  でケトン体 (86) (300.0mg, 462.0 $\mu$ mol) のテトラヒドロフラン 10ml 溶液をカニュレーションした。3 時間かけ -30

℃まで昇温し、再び -78℃に冷却攪拌して反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) により精製後 HPLC により原料と分離精製し、プロピン体 (87) (127.4mg, 184.9μmol, 40%, conv. y. quant.) 及び原料 (180.0mg, 278.5μmol, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.00 (s, 9H), 0.54 (dd, 1H,  $J=9.2, 6.3\text{Hz}$ ), 0.66 (ddd, 1H,  $J=9.2, 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 0.89-1.10 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.21 (dd, 1H,  $J=3.6, 3.6\text{Hz}$ ), 2.28 (dd, 1H,  $J=6.3, 5.3\text{Hz}$ ), 2.59 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 2.83 (dd, 1H,  $J=5.0, 5.0\text{Hz}$ ), 3.10 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 3.31 (s, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.24 (ddd, 1H,  $J=11.5, 5.0, 3.6\text{Hz}$ ), 4.74 (d, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.77 (d, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.70 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.67-7.72 (m, 4H).

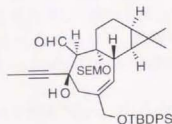
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 3375, 2952, 2858, 1472, 1462, 1428, 1249, 1112, 1028, 860, 835.

FD-MS ( $m/z$ ): 688 ( $M^+$ ), 635, 557, 541, 525, 469, 402, 382, 371, 313, 256, 236, 221, 163, 101, 73.

$[\alpha]_D^{24} +15.4^\circ$  (c 1.16,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$ : C, 71.46; H, 8.78. Found: C, 71.16; H, 8.56.

(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,10*R*,11*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-12,12-dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (88)



88

アルコール体 (87) (304.7mg, 442.2μmol) をジクロロメタン 2ml に溶解し、室温攪拌下アセトニトリル 0.2ml、モレキュラーシーブ 4A (220mg)、N-メチルモルホリン-N-オキシド (77.7mg, 663μmol) を順に加え最後にテトラプロピルアンモニウムパールテネート (7.77mg, 22.1μmol) を加え同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、アルデヒド体 (88) (222.1g, 323.3μmol, 73%) を得た。

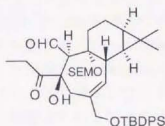
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.01 (s, 9H), 0.60-0.72 (m, 2H), 0.85-1.05 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.09 (9, 3H), 1.25-1.64 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.24 (dd, 1H,  $J=6.3, 4.9\text{Hz}$ ), 2.63 (d, 1H,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 2.71 (d, 1H,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 3.37 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.82 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.98 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.85 (d, 1H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.67-7.73 (m, 4H), 10.00 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

FD-MS ( $m/z$ ): 687 ( $M^+ + 1$ ), 669, 629, 555, 539, 481, 445, 409, 333, 300, 286, 256, 162, 101, 73.

$[\alpha]_D^{25} +13.5^\circ$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}_2$ : C, 71.67; H, 8.51. Found: C, 71.43; H, 8.75.

(1*S*, 2*R*, 6*R*, 7*R*, 10*R*, 11*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-12,12-dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-oxopropyl)-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (89)



89

プロピン体 (88) (10.0mg, 14.6 $\mu\text{mol}$ ) をアセトン 1ml に溶解した。室温攪拌下硫酸水銀 (II) (0.86mg, 2.9 $\mu\text{mol}$ )、次いで 1% 硫酸水溶液 100 $\mu\text{l}$  を加え同温で 30 分攪拌した。氷冷攪拌下反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルを加え分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 0 ~ 1: 1) により精製し、エチルケトン体 (89) (7.6mg, 11 $\mu\text{mol}$ , 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.00 (s, 9H), 0.67-0.70 (m, 2H), 0.82-1.10 (m, 3H), 0.92 (t, 3H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 0.98 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.82-2.05 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.49-2.63 (m, 2H), 3.59-3.76 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.93 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.96 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.89 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.63-7.73 (m, 4H), 9.83 (s, 1H).

IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3528, 2931, 2858, 1712, 1461, 1428, 1377, 1360, 1249, 1188, 1113, 1018, 940, 859, 836.

FD-MS ( $m/z$ ): 705 ( $M^+ + 1$ ), 704 ( $M^+$ ), 656, 574, 573, 465, 440, 391, 278, 256, 201, 156, 101, 57.

$[\alpha]_D^{23} -7.4^\circ$  (c 0.23,  $\text{CHCl}_3$ ).

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*,14*R*)-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-9-trimethylsilylethoxymethoxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (90)



エチルケトン体 (89) (69.0mg, 97.9 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、-78℃ に冷却攪拌した。リチウムジイソプロピルアミド (1.17ml, 587 $\mu$ mol, 0.5M, THF sol.) を加え 3 時間かけて 0℃ まで昇温させた。再度 -78℃ に冷却し、トリエチルアミン (682 $\mu$ l, 4.89mmol)、塩化メタンスルホニル (227 $\mu$ l, 2.94mmol) を加え 3 0 分かけて 0℃ まで昇温し、再びトリエチルアミン (682 $\mu$ l, 4.89mmol)、塩化メタンスルホニル (227 $\mu$ l, 2.94mmol) を加え 同温で 3 0 分攪拌後 0℃ で 1 4 時間攪拌した。-78℃ に冷却後飽和塩化アンモニア水を加えた。酢酸エチルを加えて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、エノン体 (90) (27.6mg, 40.3 $\mu$ mol, 41%) を得た。

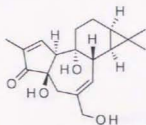
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -0.02 (s, 9H), 0.54 (dd, 1H,  $J=9.2, 6.9\text{Hz}$ ), 0.67 (dd, 1H,  $J=9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 0.81-0.92 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 1.05 (s, 12H), 1.30-1.49 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.75-1.96 (m, 1H), 1.81 (d, 3H,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 1.96 (s, 1H), 2.35 (d, 1H,  $J=19.1\text{Hz}$ ), 2.51 (d, 1H,  $J=19.1\text{Hz}$ ), 3.05 (dd, 1H,  $J=6.9, 2.7\text{Hz}$ ), 3.39 (d, 1H,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 3.57-3.73 (m, 2H), 4.05 (d, 1H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.07 (d, 1H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.82 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.89 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.75 (d, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.34-7.45 (m, 7H), 7.65-7.69 (m, 4H).

IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3401, 2952, 2858, 1710, 1461, 1428, 1249, 1113, 1053, 860, 836.

FD-MS ( $m/z$ ) : 686 ( $M^+$ ), 685, 585, 555, 539, 439, 378, 338, 300, 270, 257, 223, 101, 73.

$[\alpha]_D^{24} +54.0^\circ$  (c 0.62,  $\text{CHCl}_3$ ).

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*,14*R*)-4,9-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-oxo-2,15,15-trimethyl-tetracyclo  
[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (38)



38

エノン体 (90) (3.19mg, 4.65 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 500 $\mu$ l に溶解し氷冷攪拌  
下フッ化水素-ピリジン錯体 (7 : 3) 200 $\mu$ l を滴下した。2 時間後氷浴を外し、室温  
下で 30 分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に氷冷下激しく攪拌しな  
がら加えた。酢酸エチルを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸  
エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶  
媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢  
酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 2) により精製し、トリオール体 (38) (1.17mg, 3.67 $\mu$ mol,  
79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 0.62 (dd, 1H, J=9.2, 6.3Hz), 1.04 (dd, 1H, J=9.2, 9.2, 2.6Hz), 0.93  
(s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.76 (dd, 3H, J=3.0, 1.7Hz), 1.87-2.01 (m, 1H),  
2.36 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.56 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.97 (dq, 1H, J=3.0, 1.7Hz), 3.06 (dd, 1H,  
J=6.3, 4.6Hz), 3.96 (s, 2H), 5.65 (d, 1H, J=4.6Hz), 7.40 (dq, 1H, J=1.7, 1.7Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 10.44; 15.70; 16.08; 18.78; 20.56; 27.28; 29.16; 32.02; 36.78; 38.29;  
57.91; 69.11; 75.59; 76.10; 131.77; 138.54; 139.85; 157.70; 210.63.

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3406, 1702, 1561, 1407.

EI-MS (m/z) : 300 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 282, 239, 199, 149, 105, 91, 77.

$[\alpha]_D^{25} +69.9^\circ$  (c 0.22, EtOH).

FAB-HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>-OH) : Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> : 301.1803, Found : 301.1805.



(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*,14*R*)-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3-oxo-2,15,15-trimethyl-9-trimethylsilylethoxymethoxy-4-trimethylsilyloxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (91)



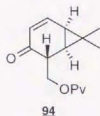
エノン体 (90) (2.05mg, 2.99 $\mu$ mol) をジメチルホルムアミド 100 $\mu$ l に溶解し、室温攪拌下塩化トリメチルシラン (5.7 $\mu$ l, 45 $\mu$ mol) 次いでイミダゾール (4.1mg, 60 $\mu$ mol) を加え同温で 1 7 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、TMS 体 (91) (2.31mg, 2.99 $\mu$ mol, quant.) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : -0.02 (s, 9H), 0.06 (s, 9H), 0.54 (dd, 1H, J=9.3, 9.3Hz), 0.67 (ddd, 1H, J=9.3, 9.3, 3.4Hz), 0.81-0.91 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.20-1.36 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.79 (dd, 3H, J=1.5, 1.0Hz), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.27 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.66 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.79 (dd, 1H, J=9.3, 2.7Hz), 3.29 (dq, 1H, J=1.5, 1.0Hz), 3.55-3.70 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.78 (d, 1H, J=7.3Hz), 4.88 (d, 1H, J=7.3Hz), 5.72 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.30 (dq, 1H, J=1.0, 1.0Hz), 7.34-7.44 (m, 7H), 7.66-7.70 (m, 4H).



3-5 C環1,2位に疎水性基を有する化合物 37 の合成

(1*R*,2*R*,6*R*)-2-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-7,7-dimethyl-3-oxo-bicyclo[4.1.0]hept-4-ene (94)



Ar雰囲気下、ジイソプロピルアミン (21.02ml, 150.0mmol) をテトラヒドロフラン 500ml に加え-78℃に冷却攪拌し、*n*-ブチリチウム (1.56M *n*-ヘキサン溶液 83.33ml, 130.0mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。この反応液に同温でケトン体 (46) (25.24g, 100.0mmol) のテトラヒドロフラン 100ml 溶液を滴下し1時間攪拌した。次いで二塩化ジルコノセン (38.00g, 130.0mmol) のテトラヒドロフラン 400ml 溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。更に臭化フェニルセレネニル (25.96g, 110.0mmol) のテトラヒドロフラン 150ml 溶液を滴下し、同温で1時30分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルを用いて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムを加え乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～4：1) により精製し、フェニルセレネニル体 (93) を得た。

フェニルセレネニル体 (93) をジクロロメタン 1l に溶解し、氷冷攪拌下メタクロロ過安息香酸 (29.34g, 85.00mmol) を加え同温で1時間30分攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出し有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～4：1) により精製し、エノン体 (94) (20.99g, 83.85mmol, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (dd, 1H, J=7.3, 1.2Hz), 1.49 (ddd, 1H, J=7.3, 5.9, 1.5Hz), 2.75 (dddd, 1H, J=5.1, 4.8, 1.5, 1.2Hz), 4.26 (dd, 1H, J=10.6, 5.1Hz), 4.31 (dd, 1H, J=10.6Hz), 6.02 (d, 1H, J=10.3Hz), 7.06 (dd, 1H, J=10.3, 5.9Hz).

IR (neat; cm<sup>-1</sup>): 1732, 1665.

MS (m/z): 251 (M<sup>+</sup>+1), 219, 148, 135, 105, 57, 41.

HR-MS (M<sup>+</sup>+1): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>, 251.1647, found 251.1648.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -307.7° (c 1.40, CHCl<sub>3</sub>).

(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-7,7-dimethyl-2,3-epoxy-4-oxo-bicyclo[4.1.0]heptane (45)



45

蒸留水 (220ml) に炭酸水素ナトリウム (111.5g, 1328mmol) を加え更にアセトン (148.4ml, 2021mmol) を加え室温下激しく攪拌した。これにOXONE (組成:  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) (234.2g, 377.8mmol) を突沸しないように徐々に加えアスピレーターで減圧を保ちながら蒸留を行った。三重のドライアイス-アセトントラップで冷却し、得られたジメチルジオキシランのアセトン溶液 (140ml, 0.1M) をエノン体 (94) (5.000g, 19.97mmol) に室温下加えそのまま 12 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒溜去し、更に 7 回同じ操作を繰り返した。最後にエポキシ体 (45) (5.192g, 19.49mmol, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (ddd, 1H,  $J=8.4, 1.0, 1.0\text{Hz}$ ), 1.04 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.43 (ddd, 1H,  $J=8.4, 2.2, 1.0\text{Hz}$ ), 2.92 (dddd, 1H,  $J=8.4, 7.3, 1.0, 1.0\text{Hz}$ ), 3.28 (d, 1H,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.73 (ddd, 1H,  $J=4.4, 2.2, 1.0\text{Hz}$ ), 4.33 (dd, 1H,  $J=10.6, 8.4\text{Hz}$ ), 4.39 (dd, 1H,  $J=10.6, 7.3\text{Hz}$ ).

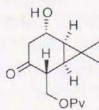
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1721.

MS ( $m/z$ ): 266 ( $M^+$ ), 184, 164, 136, 121, 95, 57, 41.

$[\alpha]_D^{21} -40.9^\circ$  (c 1.12,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C, 67.65; H, 8.33. Found: C, 67.72; H, 8.39.

(1*R*,2*S*,5*R*,6*R*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-7,7-dihydroxymethyl-2-hydroxy-4-oxo-bicyclo[4.1.0]heptane (95)



95

エポキシ体 (45) (730.3mg, 2.742mmol) をテトラヒドロフラン 53.8ml、エタノール 20.2ml、蒸留水 14.8ml に溶解し、-30℃に冷却攪拌した。アルミ箔 (1.5cm 角に切ったもの。370.0mg, 13.71mmol) を 0.2%塩化第二水銀水溶液に 30 秒浸し、次いでエタノールで洗浄して、反応液に加えた。同温で 3 6 時間攪拌した後すばやくセライト濾過し、残存するアルミニウムアマルガムを除き、エタノール及びエーテルで洗浄した。濾液に水及びエーテルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をエーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、減圧下溶媒溜去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル=1：0～1：2) により精製し、アルコール体 (95) (675.6mg, 2.518mmol, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (dd, 1H,  $J=9.5, 6.5\text{Hz}$ ), 1.01 (dd, 1H,  $J=9.5, 5.9\text{Hz}$ ), 1.07 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.76-1.95 (brs, 1H), 2.18 (ddd, 1H,  $J=7.3, 6.5, 5.1\text{Hz}$ ), 2.41 (dd, 1H,  $J=16.5, 11.0\text{Hz}$ ), 2.64 (dd, 1H,  $J=16.5, 5.1\text{Hz}$ ), 3.89 (ddd, 1H,  $J=11.0, 5.9, 5.1\text{Hz}$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J=11.0, 7.3\text{Hz}$ ), 4.46 (dd, 1H,  $J=11.0, 5.1\text{Hz}$ ).

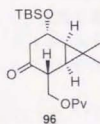
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 1728, 1717.

MS ( $m/z$ ): 268 ( $M^+$ ), 251, 166, 149, 123, 95, 79, 57, 41.

$[\alpha]_D^{21} +215.0^\circ$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 67.14; H, 9.01. Found: C, 67.13; H, 9.16.

(1R,2S,5R,6R)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-oxobicyclo[4.1.0]heptane (96)



アルコール体 (95) (1.078g, 4.018mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し氷冷攪拌下、イミダゾール (273.6mg, 6.027mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン (635.9mg, 4.219mmol) を加え同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル=1：0～1：4) により精製し、シリル体 (96) (1.498g, 3.925mmol, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.75 (dd, 1H,  $J=9.8, 6.4\text{Hz}$ ), 0.89 (s, 9H), 1.02 (dd, 1H,  $J=9.8, 5.9\text{Hz}$ ), 1.05 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 2.15 (ddd, 1H,  $J=7.3, 6.4, 5.4\text{Hz}$ ), 2.44 (dd, 1H,  $J=16.6, 10.7\text{Hz}$ ), 2.51 (dd, 1H,  $J=16.6, 5.4\text{Hz}$ ), 3.79 (ddd, 1H,  $J=10.7, 5.9, 5.4\text{Hz}$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J=11.2, 7.3\text{Hz}$ ), 4.46 (dd, 1H,  $J=11.2, 5.4\text{Hz}$ ).

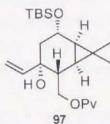
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3004, 1724, 1720, 1155, 835, 771.

FD-MS ( $m/z$ ): 383 ( $M^++1$ ), 326.

$[\alpha]_D^{25} +172.6^\circ$  (c 0.87,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 65.92; H, 10.01. Found: C, 66.00; H, 9.69.

(1*R*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (97)



ケトン体 (96) (6.816g, 17.81mmol) をテトラヒドロフラン 150ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却攪拌した。1.0M 臭化ビニルマグネシウム (89.07ml, 89.07mmol) を 3ml/min の速さで滴下した。同温で 1 時間攪拌した後に 2 時間かけて  $-50^\circ\text{C}$  まで昇温させた。再び  $-78^\circ\text{C}$  まで冷却し攪拌しながら飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後溶媒を溜去し、粗ビニル体 (97) を得た。本化合物はこれ以上の精製を行うことなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.67 (dd, 1H,  $J=8.8, 3.9\text{Hz}$ ), 0.85 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 0.90 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.42 (dd, 1H,  $J=15.1, 3.9\text{Hz}$ ), 1.58 (ddd, 1H,  $J=10.7, 4.9, 3.9\text{Hz}$ ), 1.60 (dd, 1H,  $J=15.1, 1.9\text{Hz}$ ), 4.09 (dd, 1H,  $J=10.7, 10.7\text{Hz}$ ), 4.17 (dd, 1H,  $J=3.9, 1.9\text{Hz}$ ), 4.23 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H,  $J=10.7, 4.9\text{Hz}$ ), 5.09 (dd, 1H,  $J=10.7, 2.0\text{Hz}$ ), 5.38 (dd, 1H,  $J=17.1, 2.0\text{Hz}$ ), 5.77 (dd, 1H,  $J=17.1, 10.7\text{Hz}$ ).

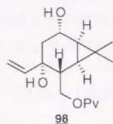
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3489, 2956, 2929, 1729, 1259, 1164, 1002, 916, 835, 829, 779.

FAB-MS ( $m/z$ ): 411 ( $M^++1$ ), 409, 291, 261, 159, 107, 85, 73, 57, 55, 41.

$[\alpha]_D^{25} -2.7^\circ$  (c 1.13,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 67.27; H, 10.31. Found: C, 67.62; H, 9.93.

(1*R*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-2,4-dihydroxy-7,7-dimethyl-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (98)



98

先のステップで得られた粗シリル体 (97) をテトラヒドロフラン 200ml に溶解し、氷冷攪拌下 1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム (21.38ml, 21.38mmol, テトラヒドロフラン溶液) を 5 分かけて滴下した。同温で 3 0 分攪拌した後氷冷した酢酸エチル、次いで氷水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : エーテル = 1 : 0 ~ 2 : 3) により精製し、アルコール体 (98) (4.962g, 16.74mmol, 94%, for 2 steps) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 0.61 (dd, 1H,  $J=8.8, 4.0\text{Hz}$ ), 0.78 (dd, 1H,  $J=8.8, 1.5\text{Hz}$ ), 0.75 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.16 (dd, 1H,  $J=15.4, 4.8\text{Hz}$ ), 1.22 (s, 9H), 1.55 (ddd, 1H,  $J=9.2, 4.4, 4.0\text{Hz}$ ), 1.62 (ddd, 1H,  $J=15.4, 1.5, 1.5\text{Hz}$ ), 2.16 (brd, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.53 (s, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H,  $J=11.0, 9.2\text{Hz}$ ), 4.65 (dd, 1H,  $J=11.0, 4.4\text{Hz}$ ), 5.08 (dd, 1H,  $J=9.5, 2.9\text{Hz}$ ), 5.54 (dd, 1H,  $J=17.2, 2.9\text{Hz}$ ), 5.64 (dd, 1H,  $J=17.2, 9.5\text{Hz}$ ).

IR (KBr :  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443, 3329, 3005, 1728, 1645.

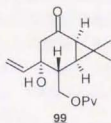
MS ( $m/z$ ): 296 ( $\text{M}^+$ ), 278, 261, 194, 176, 159, 121, 107, 99, 95, 85, 57, 55, 41.

$[\alpha]_D^{22} +10.7^\circ$  (c 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

mp ( $^\circ\text{C}$ ): 51.3-52.1. (n-hexane)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ : C, 68.89; H, 9.52. Found: C, 68.91; H, 9.70.

(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-7,7-dimethyl-4-hydroxy-2-oxo-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (99)



99



アルコール体 (98) (50.0mg, 168 $\mu$ mol) をジメチルスルホキシド 1ml に溶解し、水浴で約10℃に冷却しながらトリエチルアミン (70.5 $\mu$ l, 506 $\mu$ mol)、次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (80.5mg, 506 $\mu$ mol) を加え10分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、氷冷攪拌下水を加えた。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: エーテル = 1: 0~1: 1) により精製し、ケトン体 (99) (50.1mg, 168 $\mu$ mol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.03 (dd, 1H,  $J=8.1, 4.4\text{Hz}$ ), 1.17 (s, 9H), 1.46 (s, 1H), 1.63 (dd, 1H,  $J=8.1, 1.5\text{Hz}$ ), 1.79 (ddd, 1H,  $J=9.2, 4.4, 4.4\text{Hz}$ ), 1.82 (d, 1H,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 2.21 (dd, 1H,  $J=17.2, 1.5\text{Hz}$ ), 4.17 (dd, 1H,  $J=11.0, 9.2\text{Hz}$ ), 4.48 (dd, 1H,  $J=11.0, 4.4\text{Hz}$ ), 4.89 (dd, 1H,  $J=10.6, 1.5\text{Hz}$ ), 5.07 (dd, 1H,  $J=17.2, 1.5\text{Hz}$ ), 5.43 (dd, 1H,  $J=17.2, 10.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3470, 3021, 1721, 1676.

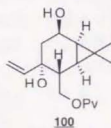
MS ( $m/z$ ): 294 ( $M^+$ ), 276, 224, 192, 177, 122, 149, 95, 79, 67, 57, 41.

$[\alpha]_D^{22} +190.5^\circ$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

mp ( $^\circ\text{C}$ ): 119.1-119.3

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ : C, 69.36; H, 8.90. Found: C, 69.11; H, 9.13.

(1R,2R,4S,5R,6R)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-2,4-dihydroxy-7,7-dimethyl-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (100)



ケトン体 (99) (4.878g, 16.57mmol) をメタノール 100ml に溶解し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム (940.0mg, 24.86mmol) をゆっくり加えた。同温度で1時間攪拌し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後に減圧下メタノールを溜去した。酢酸エチルを加えて抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: エーテル = 1: 0~5: 1) により精製し、 $\beta$ -アルコール体 (100) (4.089g, 13.79mmol, 83%)、 $\alpha$ -アルコール体 (98) (726.3mg, 2.450mmol, 15%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 0.69 (dd, 1H,  $J=9.5$ , 4.0Hz), 0.93 (dd, 1H,  $J=9.5$ , 7.7Hz), 1.07 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.16 (dd, 1H,  $J=13.9$ , 10.6Hz), 1.15-1.20 (brs, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.62 (ddd, 1H,  $J=8.8$ , 4.4, 4.0Hz), 1.65-1.74 (brs, 1H), 1.83 (dd, 1H,  $J=13.9$ , 7.7Hz), 4.22 (dd, 1H,  $J=11.0$ , 8.8Hz), 4.45 (ddd, 1H,  $J=10.6$ , 7.7, 7.7Hz), 4.52 (dd, 1H,  $J=11.0$ , 4.4Hz), 4.99 (dd, 1H,  $J=10.6$ , 1.5Hz), 5.30 (dd, 1H,  $J=17.2$ , 1.5Hz), 5.63 (dd, 1H,  $J=17.2$ , 10.6Hz).

IR (KBr:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3488, 3387, 1709, 1640.

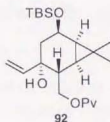
MS ( $m/z$ ): 296 ( $M^+$ ), 278, 194, 176, 121, 99, 95, 82, 57, 55, 41.

$[\alpha]_D^{19} +61.9^\circ$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).

mp ( $^\circ\text{C}$ ): 100.7-101.0 (ether-hexane)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ : C, 68.89; H, 9.52. Found: C, 68.81; H, 9.44.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (92)



アルコール体 (100) (4.010g, 13.53mmol) をジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、氷冷攪拌下塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン (4.078g, 27.06mmol) 及びイミダゾール (2.763g, 40.59mmol) を加え 10 分間攪拌した。氷浴をはずし室温下 2 時間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下酢酸エチルを加えた後、蒸留水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、シリル体 (92) (5.699g, 13.53mmol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.04 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.69 (dd, 1H,  $J=9.2$ , 4.4Hz), 0.88 (s, 9H), 1.00 (dd, 1H,  $J=9.2$ , 7.7Hz), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.24 (dd, 1H,  $J=13.9$ , 10.3Hz), 1.65 (ddd, 1H,  $J=8.1$ , 4.4, 4.4Hz), 1.80 (dd, 1H,  $J=13.9$ , 8.1Hz), 1.90 (s, 1H), 4.07 (dd, 1H,  $J=11.0$ , 8.1Hz), 4.37 (dd, 1H,  $J=11.0$ , 4.4Hz), 4.52 (ddd, 1H,  $J=10.3$ , 8.1, 7.7Hz), 5.12 (dd, 1H,  $J=10.6$ , 1.1Hz), 5.28 (dd, 1H,  $J=17.2$ , 1.1Hz), 5.85 (dd, 1H,  $J=17.2$ , 10.6Hz).

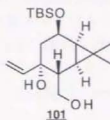
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3513, 3087, 1730, 1715, 1644.

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M^+$ ), 395, 392, 353, 335, 308, 290, 251, 213, 159, 117, 75, 73, 57, 55.

$[\alpha]_D^{22} +75.5^\circ$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 67.27; H, 10.31. Found: C, 67.25; H, 10.30.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (101)



ビパロイル体 (92) (21.0mg, 51.0 $\mu$ mol) をジエチルエーテル 0.5ml に溶解し、氷冷攪拌下水素化リチウムアルミニウム (7.5mg, 200 $\mu$ mol) を加えた。更に 1 時間同温で攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物を水素ガスが発生しなくなるまで加え、これをそのままシリカゲルショートカラムクロマトグラフィーで不溶物を除いた。溶媒を溜去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル = 1：0～1：3) により精製し、ジオール体 (101) (16.8mg, 51.0 $\mu$ mol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.04 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.97-1.09 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.22 (dd, 1H,  $J=14.3, 10.3\text{Hz}$ ), 1.30-1.37 (m, 1H), 1.78 (dd, 1H,  $J=14.3, 8.1\text{Hz}$ ), 2.25-2.36 (brs, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 4.09 (brd, 1H,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.52 (ddd, 1H,  $J=10.3, 8.1, 7.7\text{Hz}$ ), 5.16 (dd, 1H,  $J=10.6, 1.5\text{Hz}$ ), 5.37 (dd, 1H,  $J=17.2, 1.5\text{Hz}$ ), 5.87 (dd, 1H,  $J=17.2, 10.6\text{Hz}$ ).

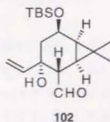
IR (KBr:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3387, 3301, 3003, 1638.

EI-MS ( $m/z$ ): 326 ( $M^+$ ), 308, 293, 269, 251, 227, 169, 157, 117, 105, 75, 73, 55.

$[\alpha]_D^{19} +88.0^\circ$  (c 0.96,  $\text{CHCl}_3$ ).

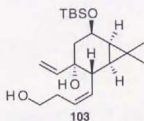
Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ : C, 66.21; H, 10.49. Found: C, 65.91; H, 10.55.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-5-formyl-4-hydroxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (102)



アルコール体 (101) (1.678g, 5.14mmol) をジメチルスルホキシド 25ml に溶解し、攪拌下トリエチルアミン (14.33ml, 102.8mmol) 次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (12.27g, 77.10mmol) を加えた。同温で 1 時間攪拌後水を加えた。酢酸エチルを加え分液後有機層を、10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、アルコール体 (102) (1.66g, 5.11mmol, 99%) を得た。

(1R,2R,4S,5S,6R)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-5-(4-hydroxy-1-Z-but-enyl)-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (103)



ホスホニウム塩 (1.52g, 3.20mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に懸濁し、-50℃に冷却した。カリウムヘキサメチルジシラジド (3.45ml, 2.74mmol, 0.8M, THF sol.) を滴下し、室温下 1 時間攪拌した。反応液を -78℃に冷却攪拌し、ヘキサメチルホスホラミド 4.0ml を加えた後、アルコール体 (102) (296.7mg, 914.0μmol) のテトラヒドロフラン 2.5ml 溶液を滴下し同温で 30 分攪拌した後、室温まで昇温し 2 時間攪拌した。氷冷攪拌下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。1%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 8ml に溶解し、氷冷攪拌下 50%酢酸水溶液 3ml を加えた後室温下で 2 時間攪拌した。氷冷攪拌下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、アルコール体 (103) (312mg, 851μmol, 93%) を得た。

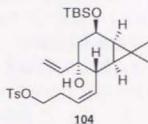
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.63 (dd, 1H, J=9.2, 4.0Hz), 0.89 (s, 9H), 0.98 (dd, 1H, J=9.2, 8.4Hz), 1.09 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H, J=14.3, 10.6Hz), 1.38 (brs, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.89 (dd, 1H, J=14.3, 8.1Hz), 2.24 (dd, 1H, J=9.2, 4.0Hz), 2.25-2.36 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.53 (ddd, 1H, J=10.6, 8.4, 8.1Hz), 5.05 (d, 1H, J=11.0Hz), 5.18 (d, 1H, J=17.2Hz), 5.46 (dd, 1H, J=11.0, 7.3, 7.3Hz), 5.74 (dd, 1H, J=11.0, 9.2Hz), 5.76 (dd, 1H, J=17.2, 11.0Hz).

IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3360, 2949, 2930, 1462, 1375, 1360, 1254, 1084, 1055, 835, .  
 EI-MS ( $m/z$ ) : 366 ( $M^+$ ), 348, 333, 323, 309, 291, 251, 239, 227, 214, 157, 147, 133, 119, 105, 75, 55.

$[\alpha]_D^{20} +25.6^\circ$  (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  : C, 68.80; H, 10.45. Found : C, 68.72; H, 10.56.

(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-5-(4-*p*-toluenesulfonyloxy-1-*Z*-butenyl)-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (104)



アルコール体 (103) (289mg, 787 $\mu\text{mol}$ ) をジクロロメタン 5.0ml に溶解し、氷冷攪拌下ピリジン (190 $\mu\text{l}$ , 2.36mmol) 次いで塩化 *p*-トルエンスルホン (375mg, 1.97mmol) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加えた。室温下で 3 6 時間攪拌し、氷冷攪拌下水を加えた。室温下 3 時間攪拌後酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液水、水、飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、トシル体 (104) (402mg, 771 $\mu\text{mol}$ , 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.55 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.4\text{Hz}$ ), 0.89 (s, 9H), 0.94 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.4\text{Hz}$ ), 1.03 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (dd, 1H,  $J=13.9, 10.3\text{Hz}$ ), 1.48 (s, 1H), 1.86 (dd, 1H,  $J=13.9, 7.7\text{Hz}$ ), 2.08 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.4\text{Hz}$ ), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.99 (t, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.50 (ddd, 1H,  $J=10.3, 8.4, 7.7\text{Hz}$ ), 5.00 (d, 1H,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 5.14 (d, 1H,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 5.30 (ddd, 1H,  $J=11.0, 7.3, 7.3\text{Hz}$ ), 5.68 (dd, 1H,  $J=16.9, 10.6\text{Hz}$ ), 5.68 (dd, 1H,  $J=11.0, 9.2\text{Hz}$ ), 7.34 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

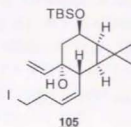
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3545, 2953, 2930, 1362, 1188, 1067, 918, 835.

EI-MS ( $m/z$ ) : 503, 463, 450, 435, 407, 338, 371, 345, 333, 318, 306, 291, 271, 263, 251, 229, 213, 199, 157, 147, 134, 105, 91, 75, 55.

$[\alpha]_D^{20} +13.6^\circ$  (c 0.97,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$  : C, 64.57; H, 8.52. Found : C, 64.44; H, 8.54.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-5-(4-iodo-1-*Z*-butenyl)-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (105)



トリル体 (104) (356mg, 684 $\mu$ mol) をメチルエチルケトン 5ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム (307mg, 2.05mmol) を加えた。室温下 3 6 時間攪拌後、氷冷攪拌下反応液にエーテル次いで水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1~8:1) により精製し、ヨウ素体 (105) (315mg, 660 $\mu$ mol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.64 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.0\text{Hz}$ ), 0.89 (s, 9H), 0.98 (dd, 1H,  $J=9.2, 7.7\text{Hz}$ ), 1.11 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.27 (dd, 1H,  $J=13.9, 10.3\text{Hz}$ ), 1.51 (s, 1H), 1.89 (dd, 1H,  $J=13.9, 8.1\text{Hz}$ ), 2.17 (dd, 1H,  $J=8.8, 4.0\text{Hz}$ ), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 2H), 4.53 (ddd, 1H,  $J=10.3, 8.1, 7.7\text{Hz}$ ), 5.05 (dd, 1H,  $J=10.6, 1.1\text{Hz}$ ), 5.18 (dd, 1H,  $J=17.6, 1.1\text{Hz}$ ), 5.42 (ddd, 1H,  $J=10.6, 7.3, 7.3\text{Hz}$ ), 5.76 (dd, 1H,  $J=17.6, 10.6\text{Hz}$ ), 5.74 (dd, 1H,  $J=10.6, 8.8\text{Hz}$ ).

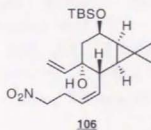
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3474, 2953, 2930, 2857, 1471, 1362, 1252, 1076, 1061, 835.

EI-MS ( $m/z$ ): 461, 443, 419, 406, 401, 391, 363, 351, 327, 301, 289, 274, 251, 213, 157, 147, 119, 105, 75, 55.

$[\alpha]_D^{21} +15.8^\circ$  (c 1.04,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{SiI}$ : C, 52.93; H, 7.83. Found: C, 52.83; H, 7.86.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-hydroxy-5-(4-nitro-1-*Z*-butenyl)-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (106)





ヨウ素体 (105) (292mg, 613 $\mu$ mol) をエーテル 10ml に溶解し、氷冷攪拌下反応液を遮光し亜硝酸銀 (190mg, 1.23mmol) を加えた後室温下で 2 4 時間攪拌した。更に 40℃ で 2 4 時間攪拌後、亜硝酸銀 (95mg, 610 $\mu$ mol) を加え同温で 2 4 時間攪拌した。更に 2 日間この操作を繰り返した。反応液に水を加え分液後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1~2:1) により精製し、ニトロ体 (106) (191mg, 482 $\mu$ mol, 79%) 及び亜硝酸エステル体 (21.2mg, 57.6 $\mu$ mol, 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.60 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.4\text{Hz}$ ), 0.89 (s, 9H), 0.99 (dd, 1H,  $J=9.2, 8.4\text{Hz}$ ), 1.11 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H,  $J=14.3, 10.3\text{Hz}$ ), 1.49 (s, 1H), 1.89 (dd, 1H,  $J=14.3, 8.1\text{Hz}$ ), 2.18 (dd, 1H,  $J=9.2, 4.4\text{Hz}$ ), 2.61-2.83 (m, 2H), 4.38 (t, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.53 (ddd, 1H,  $J=10.3, 8.4, 8.1\text{Hz}$ ), 5.06 (d, 1H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.18 (d, 1H,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.39 (ddd, 1H,  $J=11.0, 7.0, 7.0\text{Hz}$ ), 5.74 (dd, 1H,  $J=17.2, 11.0\text{Hz}$ ), 5.79 (dd, 1H,  $J=11.0, 9.2\text{Hz}$ ).

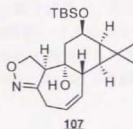
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3572, 2957, 2930, 2859, 1551, 1460, 1377, 1250, 1067, 920, 835.

EI-MS ( $m/z$ ): 378 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}+1$ ), 362, 338, 325, 320, 310, 291, 278, 268, 251, 213, 157, 147, 105, 75, 55.

$[\alpha]_D^{21} +28.2^\circ$  (c 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ : C, 63.76; H, 9.43; N, 3.54. Found: C, 63.89; H, 9.37; N, 3.58.

(8S,9R,10S,12R,13R)-3-Aza-12-*tert*-butyldimethylsilyloxy-15,15-dimethyl-9-hydroxy-2-oxa-tetracyclo[12.1.0.0 $^{4,10}$ .0 $^{8,9}$ ]pentadec-3,6-diene (107)



ニトロ体 (106) (196mg, 496 $\mu$ mol) をベンゼン 25ml に溶解し、室温下 *p*-クロロフェニルイソシアネート (306mg, 1.98mmol) 及びトリエチルアミン (35 $\mu$ l, 0.25mmol) を加えた。80~85℃ で 2 0 時間攪拌した後、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1~2:1) により精製し、イソキサゾリン体 (107) (109mg, 289 $\mu$ mol, 58%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.63 (dd, 1H,  $J=9.2, 3.3\text{Hz}$ ), 0.89 (s, 9H), 0.93-1.06 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.87 (dd, 1H,  $J=13.9, 7.7\text{Hz}$ ), 2.32 (s, 1H), 2.50 (dd, 1H,  $J=3.3, 1.0\text{Hz}$ ), 3.14 (dd, 1H,  $J=17.2, 1.8\text{Hz}$ ), 3.36 (dd, 1H,  $J=17.2, 6.6\text{Hz}$ ), 3.51 (dd, 1H,  $J=13.2, 10.3\text{Hz}$ ), 3.87 (dd, 1H,  $J=13.2, 8.4\text{Hz}$ ), 4.44 (dd, 1H,  $J=10.3, 8.4\text{Hz}$ ), 4.48 (ddd, 1H,  $J=10.3, 7.7, 7.7\text{Hz}$ ), 5.46 (dd, 1H,  $J=11.7, 1.0\text{Hz}$ ), 5.82 (ddd, 1H,  $J=11.7, 6.6, 1.8\text{Hz}$ ).

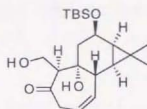
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3491, 2955, 2928, 2859, 1462, 1361, 1254, 1063, 870, 837.

EI-MS ( $m/z$ ) : 377 ( $\text{M}^+$ ), 360, 334, 320, 302, 290, 272, 264, 228, 199, 178, 140, 133, 105, 93, 75.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +40.8^\circ$  (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$  : C, 66.80; H, 9.34; N, 3.71. Found : C, 66.69; H, 9.52; N, 3.72.

(1*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-12,12-dimethyl-7-hydroxy-1-hydroxyme-  
thyl-2-oxo-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (108)



108

イソキサゾリン体 (107) (438mg, 1.28mmol) をメタノール 50ml に溶解し、蒸留水 10ml、ホウ酸 (1.19g, 19.2mmol) を加えた。次いでラネーニッケル (W-2) を加え水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾去し、氷冷攪拌下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え減圧下溶媒を溜去した後酢酸エチルを加え硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 3) により精製し、ヒドロキシメチル体 (108) (395mg, 1.04mmol, 81%) を得た。

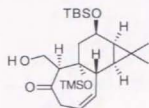
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3439, 2955, 2930, 1701, 1460, 1377, 1364, 1252, 1005, 864, 835, 775.

EI-MS ( $m/z$ ) : 380 ( $\text{M}^+$ ), 362, 347, 337, 323, 287, 275, 225, 213, 199, 169, 129, 107, 93, 75.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +64.8^\circ$  (c 0.68,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$  : C, 66.27; H, 9.53. Found : C, 66.12; H, 9.72.

(1*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-12,12-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-oxo-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (109)



109

アルコール体 (108) (58.6mg, 154 $\mu$ mol) をジメチルホルムアミド 600 $\mu$ l に溶解し、室温下イミダゾール (314mg, 4.62mmol)、塩化トリメチルシラン (390 $\mu$ l, 3.08mmol) を加え室温下 2 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、氷冷攪拌下飽和食塩水を加えた。分液後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒溜去した。残渣をメタノール 0.5ml に溶解し、氷冷攪拌下炭酸カリウム 2mg を加え 2 時間同温で攪拌した。反応液をエーテルで希釈しシリカゲルショートカラムクロマトグラフィーに付し、減圧下溶媒溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、シリル体 (109) (66.2mg, 146 $\mu$ mol, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.67 (dd, 1H, J=9.2, 4.8Hz), 0.83-0.93 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.84 (dd, 1H, J=4.8, 3.7Hz), 2.97 (ddd, 1H, J=20.2, 4.8, 1.9Hz), 3.20 (d, 1H, J=20.2Hz), 3.45 (dd, 1H, J=9.9, 3.7Hz), 3.70 (ddd, 1H, J=9.9, 3.7, 1.6Hz), 4.19 (ddd, 1H, J=9.9, 9.9, 5.0Hz), 4.38 (ddd, 1H, J=10.6, 7.7, 7.7Hz), 5.84 (dd, 1H, J=11.0, 4.8Hz), 5.88 (dd, 1H, J=11.0, 3.3, 1.9Hz).

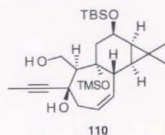
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3409, 2955, 2892, 2859, 1711, 1462, 1362, 1252, 1115, 1073, 1059, 981, 895, 839.

EI-MS (m/z) : 452 (M<sup>+</sup>), 395, 377, 365, 320, 305, 287, 275, 264, 250, 235, 199, 185, 143, 117, 91, 73.

$[\alpha]_D^{21} +40.8^\circ$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> : C, 63.67; H, 9.80. Found : C, 63.65; H, 9.86.

(1S,2R,6S,7R,9R,10R,11R)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-12,12-dimethyl-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (110)



塩化セリウム (2.500g, 10.14mmol) を 100℃ で 1 時間、140℃ で 5 時間乾燥した後室温下激しく攪拌しながらテトラヒドロフラン 50ml を加え 4 8 時間攪拌した。テトラヒドロフラン 50ml を -78℃ に冷却しプロピン (981mg, 24.54mmol) をバブリングした。同温で *n*-ブチルリチウム (4.63ml, 7.36mmol, 1.59M, *n*-hexane sol.) を滴下し、1 時間攪拌した。塩化セリウムのテトラヒドロフラン懸濁液に -78℃ に冷却攪拌下、-78℃ に冷却したリチウムプロピニドのテトラヒドロフラン溶液をカニュレーションし、同温で 3 時間攪拌した。プロピノーセリウム錯体溶液に -78℃ でケトン体 (109) (222.2mg, 490.7μmol) のテトラヒドロフラン 10ml 溶液をカニュレーションした。5 時間かけ -50℃ まで昇温し、再び -78℃ に冷却攪拌して反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。-30℃ で 2 日間放置した後酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: エーテル = 1 : 0 ~ 1 : 1) により精製し、プロピン体 (110) (112.2mg, 227.7μmol, 46%, conv. y. 98%) 及び原料 (109) (116.5mg, 257.3μmol, 52%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.12 (s, 9H), 0.64 (dd, 1H, J=9.2, 4.4Hz), 0.87-0.90 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.54 (dd, 1H, J=13.9, 10.6Hz), 1.85 (s, 3H), 1.89 (dd, 1H, J=3.3, 3.3Hz), 2.00 (dd, 1H, J=13.9, 7.7Hz), 2.53 (dd, 1H, J=4.4, 4.4Hz), 2.65 (dd, 1H, J=15.2, 4.4Hz), 2.66 (dd, 1H, J=4.8, 3.3Hz), 3.11 (ddd, 1H, J=15.2, 4.4, 1.8Hz), 3.21 (s, 1H), 4.05 (ddd, 1H, J=11.7, 3.3, 3.3Hz), 4.31 (ddd, 1H, J=11.7, 4.8, 3.3Hz), 4.45 (ddd, 1H, J=10.6, 7.7, 7.7Hz), 5.66 (dd, 1H, J=10.6, 3.3, 1.8Hz), 5.70 (dd, 1H, J=10.6, 4.4Hz).

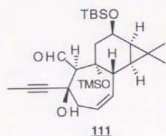
IR (neat : cm<sup>-1</sup>): 3387, 2955, 2930, 1460, 1252, 1091, 995, 837.

EI-MS (m/z): 474 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 459, 443, 417, 402, 379, 353, 342, 327, 301, 240, 199, 167, 147, 91, 73.

[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> +51.8° (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: C, 65.80; H, 9.82. Found: C, 65.83; H, 9.86.

(1*S*,2*R*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-12,12-dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (111)



アルコール体 (110) (20.3mg, 41.2 $\mu$ mol) をジメチルスルホキシド 0.5ml に溶解し、室温下トリエチルアミン (150 $\mu$ l, 820 $\mu$ mol) を加え次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (132mg, 1.03mmol) を加えた。同温で1時間攪拌した。攪拌下氷水、次いで酢酸エチルを加えた。分液後有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル=6：1～5：1) により精製し、アルデヒド体 (111) (14.8mg, 30.2 $\mu$ mol, 73%) を得た。

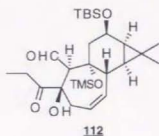
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.02 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.70 (dd, 1H, J=9.5, 4.8Hz), 0.84-0.88 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.41 (dd, 1H, J=13.6, 9.9Hz), 1.77 (dd, 1H, J=13.6, 8.1Hz), 1.79 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H, J=4.8, 1.1Hz), 2.67 (dd, 1H, J=16.1, 2.9Hz), 2.93 (dd, 1H, J=16.1, 3.3Hz), 2.95 (d, 1H, J=3.3Hz), 3.04 (s, 1H), 4.43 (ddd, 1H, J=9.9, 8.1, 8.1Hz), 5.76 (ddd, 1H, J=7.7, 3.3, 1.1Hz), 5.81 (dd, 1H, J=7.7, 2.9Hz), 9.94 (d, 1H, J=3.3Hz).

IR (neat: cm<sup>-1</sup>): 3426, 2955, 2930, 2897, 2857, 1723, 1462, 1252, 1115, 1064, 990, 891, 839.

EI-MS (m/z): 490 (M<sup>+</sup>), 472, 459, 433, 415, 400, 379, 353, 333, 315, 301, 275, 217, 197, 183, 143, 91, 73, 67.

$[\alpha]_D^{21} +38.6^\circ$  (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>).

(1*S*,2*R*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-12,12-dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-oxopropyl)-7-trimethylsilyloxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (112)



プロピン体 (111) (78.3mg, 160 $\mu$ mol) をアセトン 6.5ml に溶解し、氷冷攪拌した。硫酸水銀 (II) (14mg, 48 $\mu$ mol)、次いで1%硫酸水溶液 500 $\mu$ l を加え室温下 1 時間攪拌した。再び氷冷攪拌下反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、エチルケトン体 (112) (46.4mg, 91.2 $\mu$ mol, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.20 (s, 9H), 0.76 (dd, 1H, J=9.2, 4.8Hz), 0.87 (s, 9H), 0.93 (dd, 1H, J=9.2, 7.7Hz), 1.09 (s, 3H), 1.09 (t, 3H, J=8.0Hz), 1.16 (s, 3H), 1.49 (dd, 1H, J=13.2, 9.9Hz), 1.76 (dd, 1H, J=13.2, 7.7Hz), 2.25 (dd, 1H, J=16.1, 7.3Hz), 2.33 (ddd, 1H, J=16.1, 7.5, 2.2Hz), 2.45 (dd, 1H, J=4.8, 4.4Hz), 2.50-2.68 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.49 (ddd, 1H, J=9.9, 7.7, 7.7Hz), 5.78 (ddd, 1H, J=9.5, 7.5, 4.4Hz), 5.94 (ddd, 1H, J=9.5, 7.3, 2.2Hz), 9.83 (s, 1H).

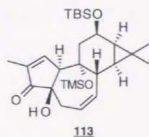
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3530, 3441, 2953, 2935, 2897, 2859, 1712, 1460, 1251, 1107, 1078, 995, 839.

EI-MS (m/z) : 508 (M<sup>+</sup>), 490, 479, 460, 451, 379, 343, 319, 301, 265, 247, 225, 199, 185, 147, 129, 73, 57.

$[\alpha]_D^{21}$  -8.7° (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>).



(4R,8S,9R,10S,12R,13R,14R)-12-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-hydroxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-9-trimethylsilyloxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>2,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (113)



エチルケトン体 (112) (9.50mg, 18.7 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、-78℃に冷却攪拌した。リチウムジイソプロピルアミド (224 $\mu$ l, 112 $\mu$ mol, 0.5M, THF sol.) を加え 5 時間かけて -20℃まで昇温させた。再度 -78℃に冷却し、トリエチルアミン (156 $\mu$ l, 1.12mmol)、塩化メタンスルホニル (43.4 $\mu$ l, 560 $\mu$ mol) を加え 3 時間かけて -20℃まで昇温し、再び同量のトリエチルアミン及び塩化メタンスルホニルを加えそのまま攪拌し、室温まで昇温させ 1 4 時間攪拌した。氷冷攪拌下水及び酢酸エチルを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル = 1 : 0 ~ 1 : 1) により精製し、エノン体 (113) (7.50mg, 15.3 $\mu$ mol, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 9H), 0.68 (dd, 1H, J=9.3, 5.9Hz), 0.84-0.92 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.32 (dd, 1H, J=13.2, 9.8Hz), 1.79 (dd, 1H, J=13.2, 8.3Hz), 1.83 (dd, 3H, J=2.9, 1.5Hz), 1.98 (s, 1H), 2.34 (dd, 1H, J=19.1, 4.4Hz), 2.54 (d, 1H, J=19.1Hz), 3.04 (dq, 1H, J=2.9, 1.3Hz), 3.18 (dd, 1H, J=5.9, 5.4Hz), 4.49 (ddd, 1H, J=9.8, 8.3, 8.3Hz), 5.63 (dd, 1H, J=12.7, 4.4Hz), 5.67 (d, 1H, J=12.7Hz), 7.35 (dq, 1H, J=1.5, 1.3Hz).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3454, 2954, 2929, 2895, 2858, 1705, 1632, 1377, 1252, 1119, 1115, 1076, 1007, 891, 841, 804.

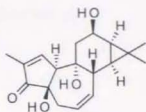
EI-MS (m/z) : 490 (M<sup>+</sup>), 475, 433, 400, 382, 333, 301, 265, 233, 197, 157, 147, 115, 73, 59.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +44.3° (c 0.39, CHCl<sub>3</sub>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) : Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> : 490.2935, Found : 490.2939.



(4R,8S,9R,10S,12R,13R,14R)-3-Oxo-4,9,12-trihydroxy-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0.

<sup>4,10,0</sup>pentadec-1,6-diene (114)



114

シリル体 (113) (3.15mg, 6.42μmol) をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、氷冷攪拌した。ピリジン 200μl を加え次いでフッ化水素-ピリジン錯体 (7 : 3) 100μl を滴下した。滴下終了後氷浴を外し室温で 2 4 時間攪拌した。反応液を氷を加えた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に激しく攪拌しながら加えた。酢酸エチルを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) により精製し、トリオール体 (114) (2.01mg, 6.42μmol, quant.) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84 (dd, 1H, J=9.3, 5.4Hz), 1.13-1.20 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.38 (dd, 1H, J=13.2, 10.3Hz), 1.65 (brs, 2H), 1.81 (dd, 3H, J=2.4, 1.0Hz), 2.05 (dd, 1H, J=13.2, 8.8Hz), 2.23 (brs, 1H), 2.37 (dd, 1H, J=19.5, 5.9Hz), 2.57 (dd, 1H, J=19.5, 1.0Hz), 2.98 (dq, 1H, J=2.4, 1.3Hz), 3.34 (dd, 1H, J=5.4, 5.4Hz), 4.59 (ddd, 1H, J=10.3, 8.8, 8.8Hz), 5.64 (dd, 1H, J=11.2, 5.4Hz), 5.73 (ddd, 1H, J=11.2, 5.9, 1.0Hz), 7.40 (dq, 1H, J=1.3, 1.0Hz).

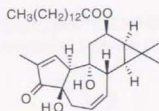
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3394, 3388, 3380, 2997, 2924, 1701, 1444, 1377, 1331, 1242, 1057, 1039, 1009, 891, 858.

EI-MS (m/z) : 304 (M<sup>+</sup>), 286, 268, 225, 196, 182, 145, 138, 112, 91, 79, 53.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +93.6° (c 0.16, CHCl<sub>3</sub>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) : Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> : 304.1675, Found : 304.1659.

(4R,8S,9R,10S,12R,13R,14R)-4,9-Dihydroxy-3-oxo-12-tetradecanoyloxy-2,15,15-trimethyl-*tracyclo*[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (37)



37

トリオール体 (114) (0.70mg, 2.17 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 0.5ml に溶解し、氷冷撹拌下ミリスチン酸 (4.96mg, 21.7 $\mu$ mol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.48mg, 21.7 $\mu$ mol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え同温度で 10 分間撹拌した。氷浴を外し、室温下 18 時間撹拌した。原料が残存したので更に同量の試薬を加え 2 時間撹拌した後反応液を減圧下濃縮した。30 分室温下で撹拌した後減圧下溶媒溜去しアセトニトリルを加えた。析出した不溶物を濾去し、再度溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1、ジクロロメタン：酢酸エチル = 20 : 1) により精製し、アシル体 (37) (1.05mg, 1.98 $\mu$ mol, 91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.84-0.90 (m, 1H), 0.88 (t, 3H, *J*=7.3Hz), 1.10 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.21-1.27 (m, 22H), 1.45 (dd, 1H, *J*=13.7, 10.3Hz), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.80 (dd, 3H, *J*=2.9, 1.5Hz), 1.85 (s, 1H), 2.07 (dd, 1H, *J*=13.7, 8.8Hz), 2.07 (s, 1H), 2.25 (t, 2H, *J*=7.8Hz), 2.38 (dd, 1H, *J*=19.5, 5.9Hz), 2.57 (dd, 1H, *J*=19.5, 3.9Hz), 3.02 (dq, 1H, *J*=2.9, 1.3Hz), 3.34 (dd, 1H, *J*=5.4, 4.4Hz), 5.58 (ddd, 1H, *J*=10.3, 8.8, 8.8Hz), 5.63 (dd, 1H, *J*=11.2, 5.4Hz), 5.73 (ddd, 1H, *J*=11.2, 5.9, 3.9Hz), 7.40 (dq, 1H, *J*=1.5, 1.3Hz).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3460, 3450, 2924, 2854, 1705, 1700, 1458, 1267, 1250, 1227, 1061, 891.

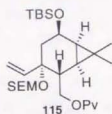
EI-MS (*m/z*) : 514 (M<sup>+</sup>), 496, 478, 438, 406, 368, 346, 268, 225, 196, 178, 133, 81, 57.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +61.6° (c 0.11, CHCl<sub>3</sub>).

HR-MS (*m/z*) (M<sup>+</sup>) : Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> : 514.3658, Found : 514.3661.

3-6 C環12位に疎水性基を有し、B環6位にヒドロキシメチル基を有する化合物 36 の合成

(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (115)



アルコール体 (92) (5.69g, 13.53mmol) をジクロロメタン 15ml に溶解しトリメチルシリルエトキシメチルクロライド (4.789ml, 27.66mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (5.892ml, 33.83mmol) を加え25℃で3.4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し氷冷攪拌下、水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル=1：0～4：1) により精製し、SEM 体 (115) (7.425g, 13.53mmol, quant.) を得た。

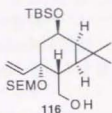
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.02 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.71 (dd, 1H,  $J=9.3, 3.9\text{Hz}$ ), 0.89 (s, 9H), 0.89-1.00 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.26 (dd, 1H,  $J=14.2, 9.8\text{Hz}$ ), 1.58 (ddd, 1H,  $J=10.2, 4.9, 3.9\text{Hz}$ ), 2.08 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.8\text{Hz}$ ), 3.50-3.73 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H,  $J=10.2, 10.2\text{Hz}$ ), 4.44 (dd, 1H,  $J=10.2, 4.9\text{Hz}$ ), 4.58 (ddd, 1H,  $J=9.8, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.61 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.68 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.13 (d, 1H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 5.19 (d, 1H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 5.97 (dd, 1H,  $J=17.6, 10.8\text{Hz}$ ).

IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3092, 1732, 1462, 1286, 1158, 1060, 922, 836.

MS ( $m/z$ ) : 540 ( $M^+$ ), 512, 483, 455, 425, 393, 309, 291, 251, 229, 213, 159, 75, 73, 57.

$[\alpha]_D^{25} +50.1^\circ$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).

(1R,2R,4S,5R,6R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-5-hydroxymethyl-4-trimethylsilyl  
ethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (116)



ビバロイル体 (115) (7.425g, 13.53mmol) をジエチルエーテル 200ml に溶解し、氷冷攪拌下水素化リチウムアルミニウム (1.041g, 27.43mmol) をゆっくり加えた、1 時間同温で攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物を水素ガスが発生しなくなるまで加え、30 分攪拌後反応液をシリカゲルショートカラムクロマトグラフィーに付し、不溶物を除いた。溶媒を溜去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: エーテル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、アルコール体 (116) (6.256g, 13.53mmol, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89-1.00 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.19 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 1.23-1.29 (m, 2H), 2.09 (dd, 1H,  $J=14.7, 7.3\text{Hz}$ ), 3.15 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 2H), 4.15 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.5\text{Hz}$ ), 4.58 (ddd, 1H,  $J=9.8, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.65 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.71 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.13 (d, 1H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 5.19 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 6.02 (dd, 1H,  $J=17.6, 11.2\text{Hz}$ ).

IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 3462, 2954, 2929, 2894, 2858, 1252, 1090, 1055, 1020, 862, 837, 773.

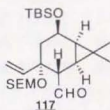
FD-MS ( $m/z$ ): 458 ( $M^++2$ ), 384, 326, 311, 310, 297, 235, 192, 163, 115, 103, 102, 101, 73,

57.

$[\alpha]_D^{25} +51.5^\circ$  (c 0.76,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2$ : C, 63.10; H, 10.59. Found: C, 62.76; H, 10.29.

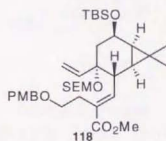
(1R,2R,4S,5S,6R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-5-formyl-4-trimethylsilylethoxym  
ethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (117)



アルコール体 (116) (2.889g, 6.324mmol) をジメチルスルホキシド 60ml に溶解し、10℃に冷却攪拌下トリエチルアミン (2.821ml, 20.24mmol) 次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (3.020g, 18.97mmol) を加えた。10分同温で攪拌後、冷却浴を外し室温で2時間攪拌した。氷冷攪拌しながら反応液を酢酸エチルで希釈し、次いで氷水を加えた。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：ジクロロメタン=1：1~0：1) により精製し、アルデヒド体 (117) (2.850g, 6.267mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.01 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89-0.97 (m, 2H), 1.01 (dd, 1H,  $J=8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H), 2.04 (dd, 1H,  $J=2.3, 2.0\text{Hz}$ ), 2.15 (dd, 1H,  $J=14.8, 7.6\text{Hz}$ ), 3.47-3.71 (m, 2H), 4.58 (ddd, 1H,  $J=9.8, 7.6\text{Hz}$ ), 4.62 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.69 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.22 (d, 1H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 5.29 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 6.07 (dd, 1H,  $J=17.8, 11.2\text{Hz}$ ), 9.90 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

(1R,2R,4S,5R,6R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-5-(4-p-methoxybenzyloxy-2-methoxycarbonyl-1-E-butenyl)-4-trimethylsilyloxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (118)



ホスホネート (70) (381.0mg, 1.099mmol) をトルエン 5ml に溶解し、氷冷攪拌下臭化リチウム (191.0mg, 2.199mmol)、次いでリチウムヘキサメチルジシラジド (1.759ml, 880.0 $\mu$ mol, 0.5M THF sol.) を激しく攪拌しながら加えた。粘度の高いオイル状の塊が形成されたが、氷浴を外し強力マグネティックスターラーで3時間攪拌した。-78℃で冷却攪拌しながらアルデヒド体 (117) (100.0mg, 220.0 $\mu$ mol) のトルエン 3ml 溶液を加えた。3時間かけて-3℃まで昇温し同温で7時間攪拌、更に5℃で10時間攪拌した。氷冷攪拌反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0~2：1) により精製し、 $\alpha, \beta$ -不飽和エステル体 (118) (141.0mg, 209.0 $\mu$ mol, 95%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.64 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 0.91 (s, 9H), 0.91-1.00 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (dd, 1H,  $J=14.7, 10.3\text{Hz}$ ), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.59 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.41 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.40 (d, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.43 (d, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.58 (ddd, 1H,  $J=10.3, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.63 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.69 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J=18.1\text{Hz}$ ), 5.06 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.73 (dd, 1H,  $J=18.1, 11.2\text{Hz}$ ), 6.85 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (m, 3H).

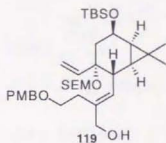
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2856, 1714, 1513, 1249, 1090, 1064, 1022, 858, 837, 775.

FD-MS ( $m/z$ ): 676 ( $M^+ + 2$ ), 675 ( $M^+ + 1$ ), 543, 527, 391, 343, 279, 214, 152, 104.

$[\alpha]_D^{25} +4.4^\circ$  (c 0.69,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}_2$ : C, 65.83; H, 9.26. Found: C, 65.97; H, 8.98.

(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7,7-dimethyl-5-(2-hydroxymethyl-4-*p*-methoxybenzyloxy-1-*E*-butenyl)-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (119)



$\alpha, \beta$ -不飽和エステル体 (118) (2.042g, 3.025mmol) をトルエン 35ml に溶解し、-78 $^\circ\text{C}$  に冷却攪拌下水素化ジイソブチルアルミニウム (9.075ml, 9.075mmol, 1.0 M toluene sol.) を滴下した。同温で3時間反応後、更に水素化ジイソブチルアルミニウム (9.075ml, 9.075mmol) を加え1時間攪拌した。反応液にメタノールを水素ガスが発生しなくなるまで加え、酢酸エチルを加え室温まで昇温させた。飽和食塩水を加え1時間攪拌し、生じた不溶物を海砂を用いて濾去し、酢酸エチルでよく洗浄した。分液後再度飽和食塩水で有機層を洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:1~3:1) により精製し、ヒドロキシメチル体 (119) (1.932g, 2.995mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.66 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 0.90 (s, 9H), 0.91-1.00 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (dd, 1H,  $J=14.2, 9.8\text{Hz}$ ), 1.97 (dd, 1H,  $J=9.8, 4.4\text{Hz}$ ), 2.15 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.8\text{Hz}$ ), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.96 (brs, 1H), 3.44-3.61 (m, 3H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00 (d, 1H,



$J=14.7\text{Hz}$ ), 4.08 (d, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 4.45 (s, 2H), 4.58 (ddd, 1H,  $J=9.8, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.60 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.68 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 5.06 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.85 (dd, 1H,  $J=15.6, 11.2\text{Hz}$ ), 5.93 (d, 1H,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 6.87 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

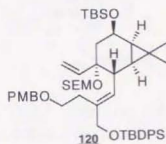
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3472, 2900, 1514, 1250, 1062, 1020, 860, 774.

FD-MS ( $m/z$ ) : 647 ( $M^+ + 1$ ), 646 ( $M^+$ ), 645 ( $M^- - 1$ ), 515, 498, 264, 257, 121, 101.

$[\alpha]_D^{25} + 5.8^\circ$  (c 1.32,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2$  : C, 66.82; H, 9.66. Found : C, 67.00; H, 9.66.

(1R,2R,4S,5R,6R)-2-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-*p*-methoxybenzyl-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (120)



ヒドロキシメチル体 (119) (1.900g, 2.947mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、氷冷攪拌下塩化 *tert*-ブチルジフェニルシラン (875 $\mu$ l, 3.30mmol) に次いでイミダゾール (408mg, 5.99mmol) を加え 1 時間同温で攪拌した。氷浴を外し 30 分室温で攪拌した。氷冷攪拌下反応液に氷水を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1 ~ 100 : 3) により精製し、*tert*-ブチルジフェニルシラン体 (120) (2.598g, 2.862mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.02 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.64 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 0.86-0.95 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 1.00-1.09 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.23 (dd, 1H,  $J=14.2, 9.8\text{Hz}$ ), 2.05 (dd, 1H,  $J=9.8, 4.4\text{Hz}$ ), 2.16 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.8\text{Hz}$ ), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 3.38 (t, 2H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (d, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 4.18 (d, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 4.34 (d, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.37 (d, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.57 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.59 (ddd, 1H,  $J=9.8, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.68 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.04 (d, 1H,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 5.79 (dd, 1H,  $J=17.1, 10.7\text{Hz}$ ), 5.95 (d, 1H,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 6.83 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

7.33-7.43 (m, 6H), 7.51-7.72 (m, 4H).

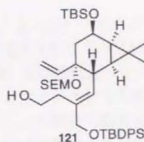
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 2931, 2895, 2858, 1513, 1250, 1113, 1062, 1022, 860, 837, 775, 701.

FD-MS ( $m/z$ ) : 885 ( $M^+ + 1$ ), 884 ( $M^+$ ), 883 ( $M^+ - 1$ ), 737, 736, 735, 616, 615, 481, 437, 301, 214, 121, 101.

$[\alpha]_D^{25} + 10.0^\circ$  (c 0.55,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Si}_3$  : C, 70.54; H, 9.11. Found : C, 70.56; H, 8.87.

(1R,2R,4S,5R,6R)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxy-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (121)



*tert*-ブチルジフェニルシリル体 (120) (100.2mg, 114.0 $\mu\text{mol}$ ) をジクロロメタン 1ml に溶解し、蒸留水 100 $\mu\text{l}$  を加え氷冷攪拌した。ジクロロジシアノベンゾキノン (38.8mg, 171 $\mu\text{mol}$ ) を加え同温で 20 分攪拌後、氷浴を外し室温下 1 時間攪拌した。海砂を用いて生じた不溶物を濾去し、ジクロロメタンでよく洗浄した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 3 : 1) により精製し、ヒドロキシ体 (121) (アニスアルデヒドとの混合物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -0.02 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (S, 3H), 0.64 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 0.86-0.97 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 1.02-1.11 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.24 (dd, 1H,  $J=14.2, 9.8\text{Hz}$ ), 2.06 (dd, 1H,  $J=9.8, 4.4\text{Hz}$ ), 2.17 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.8\text{Hz}$ ), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 3H), 4.11 (d, 1H,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 4.14 (d, 1H,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 4.57 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.59 (ddd, 1H,  $J=9.8, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.68 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.01 (d, 1H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 5.12 (d, 1H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 5.81 (dd, 1H,  $J=17.6, 10.8\text{Hz}$ ), 5.95 (d, 1H,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.69-7.71 (m, 4H).

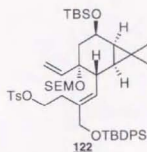
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3453, 2954, 2929, 2858, 1250, 1113, 1082, 1059, 1022, 860, 701.

FD-MS ( $m/z$ ) : 765 ( $M^+ + 1$ ), 764 ( $M^+$ ), 634, 559, 519, 378, 289, 257, 213, 101, 57.

$[\alpha]_D^{25} + 21.2^\circ$  (c 0.77,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_3$  : C, 69.05; H, 9.48. Found : C, 68.95; H, 9.22.

(1R,2R,4S,5R,6R)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-*p*-toluenesulfonyloxy-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (122)



前ステップで得られたヒドロキシ体 (121) (アニスアルデヒドとの混合物) をジクロロメタン 500 $\mu$ l に溶解し、氷冷攪拌下ピリジン (460 $\mu$ l, 5.70mmol) 次いで塩化 *p*-トルエンスルホン (26.1mg, 137 $\mu$ mol) 及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加えた。30℃で4日間攪拌し、反応液をジクロロメタンで希釈した後、氷冷攪拌下水を加えた。2N 塩酸を加え pH=5 とした後分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1 ~ 4 : 1) により精製し、トシル体 (122) (89.1mg, 97.1 $\mu$ mol, 85%, for 2steps) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.03 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.55 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 0.86-1.10 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.16 (dd, 1H,  $J=14.2, 10.3\text{Hz}$ ), 1.88 (dd, 1H,  $J=9.8, 4.4\text{Hz}$ ), 2.14 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.8\text{Hz}$ ), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.00 (d, 1H,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 4.04 (d, 1H,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 4.54 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.56 (ddd, 1H,  $J=10.3, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.65 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.03 (d, 1H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 5.06 (d, 1H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 5.71 (dd, 1H,  $J=17.6, 10.7\text{Hz}$ ), 5.91 (d, 1H,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.27 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.61-7.63 (m, 4H), 7.72 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

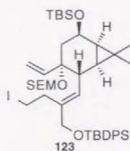
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2929, 2858, 1365, 1250, 1178, 1176, 1112, 1058, 1020, 960, 862, 837, 775, 706, 704.

FD-MS ( $m/z$ ): 920 ( $M^+ + 2$ ), 919 ( $M^+ + 1$ ), 788, 787, 771, 641, 599, 479, 353, 281, 213, 101, 73.

$[\alpha]_D^{25} +14.0^\circ$  (c 1.36,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Si}_3\text{S}$ : C, 66.62; H, 8.55. Found: C, 66.39; H, 8.38.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-iodo-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (123)



トシル体 (122) (2.008g, 2.199mmol) をメチルエチルケトン 15ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム (1.648g, 10.99mmol) を加えた。室温下 12 時間攪拌後、更にメチルエチルケトン 30ml 及びヨウ化ナトリウム (20.00g, 133.4mmol) を加え 30℃ で 5 日間攪拌した。氷冷攪拌下、反応液にエーテル次いで水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 25 : 2) により精製し、ヨウ素体 (123) (1.912g, 2.189mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.02 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.64 (dd, 1H,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 1.03-1.13 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.25 (dd, 1H,  $J=14.2, 10.3\text{Hz}$ ), 2.00 (dd, 1H,  $J=9.8, 4.4\text{Hz}$ ), 2.18 (dd, 1H,  $J=14.2, 7.8\text{Hz}$ ), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.12 (d, 1H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 4.16 (d, 1H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 4.57 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.59 (ddd, 1H,  $J=10.3, 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 4.68 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.10 (d, 1H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 5.11 (d, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.80 (dd, 1H,  $J=17.6, 11.2\text{Hz}$ ), 5.98 (d, 1H,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.66-7.69 (m, 4H).

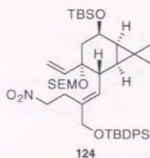
IR (neat :  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2929, 2858, 1250, 1113, 1080, 1057, 1022, 860, 837, 702.

FD-MS ( $m/z$ ): 875 ( $M^+ + 2$ ), 874 ( $M^+ + 1$ ), 818, 817, 744, 743, 728, 727, 612, 530, 471, 409, 344, 213, 101, 73.

$[\alpha]_D^{25} +23.5^\circ$  (c 1.37,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{O}_5\text{Si}_4\text{I}$ : C, 60.38; H, 8.18. Found: C, 60.62; H, 8.07.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-nitro-1-*E*-butenyl)-7,7-dimethyl-4-trimethylsilylethoxymethoxy-4-vinyl-bicyclo[4.1.0]heptane (124)



ヨウ素体 (123) (1.880g, 2.153mmol) をエーテル 35ml に溶解し、氷冷攪拌下反応液を遮光し亜硝酸銀 (663mg, 4.31mmol) を加え同温で 5 分間攪拌した。25℃で 2 4 時間攪拌後、亜硝酸銀 (332mg, 2.16mmol) を加え同温で 2 4 時間攪拌した。更に 3 日間この操作を繰り返した。激しく攪拌しながら反応液を氷水に加え、次いで酢酸エチルを加え不溶物を海砂を用いて濾去し、酢酸エチルで洗浄した。分液後、有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : エーテル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、ニトロ体 (124) (1.129g, 1.142mmol, 66%) 及び亜硝酸エステル体 (323.3mg, 408.0μmol, 19%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : -0.02 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.59 (dd, 1H, J=9.3, 4.4Hz), 0.87-0.98 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 1.03-1.13 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.25 (dd, 1H, J=14.2, 10.3Hz), 2.00 (dd, 1H, J=9.8, 4.4Hz), 2.17 (dd, 1H, J=14.2, 7.8Hz), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, J=11.8Hz), 4.18 (d, 1H, J=11.8Hz), 4.32-4.41 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J=6.8Hz), 4.59 (ddd, 1H, J=10.3, 7.8, 7.8Hz), 4.67 (d, 1H, J=6.8Hz), 5.10 (d, 1H, J=17.6Hz), 5.14 (d, 1H, J=11.2Hz), 5.76 (dd, 1H, J=17.6, 11.2Hz), 5.98 (d, 1H, J=9.8Hz), 7.37-7.46 (m, 6H), 7.65-7.68 (m, 4H).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 2954, 2929, 2895, 2858, 1554, 1250, 1113, 1082, 1059, 1022, 862, 837, 775, 702.

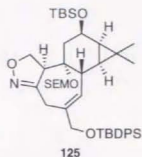
FD-MS (m/z) : 794 (M<sup>+</sup>+1), 793 (M<sup>+</sup>), 737, 736, 662, 646, 528, 526, 449, 285, 213, 139, 101, 73.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +23.5° (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>44</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub> : C, 66.53; H, 9.01; N, 1.76. Found : C, 66.31; H, 8.82; N, 1.78.



(8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-3-Aza-12-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-15,15-dimethyl-9-trimethylsilylethoxymethoxy-2-oxa-tetracyclo[12.1.0.0<sup>3,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-3,6-diene (125)



ニトロ体 (124) (6.184g, 7.805mmol) をベンゼン 450ml に溶解し、室温下 *p*-クロロフェニルイソシアネート (4.794g, 31.22mmol) 及びトリエチルアミン (544μl, 3.90mmol) を加えた。50℃で2日間攪拌し更にトリエチルアミン (250ml, 1.79mmol) を加えた。同温で2日間更に攪拌しトリエチルアミン (250ml, 1.79mmol) を加え24時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え30分攪拌した。氷浴を外し室温下30分攪拌した。不溶物を海砂を用いて濾去し分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、イソキサゾリン体 (125) (5.526g, 7.137mmol, 91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : -0.01 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.73 (dd, 1H, J=9.3, 4.9Hz), 0.83-1.19 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.13 (dd, 1H, J=4.9, 4.9Hz), 2.23 (dd, 1H, J=14.7, 8.3Hz), 3.13 (d, 1H, J=20.0Hz), 3.46 (d, 1H, J=20.0Hz), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 2H), 4.11 (dd, 1H, J=9.3, 9.3Hz), 4.16 (s, 2H), 4.40-4.47 (m, 2H), 4.68 (d, 1H, J=7.3Hz), 4.76 (d, 1H, J=7.3Hz), 5.66 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.66-7.69 (m, 4H).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 2954, 2929, 2858, 1250, 1113, 1080, 1055, 1024, 860, 837, 775, 701.

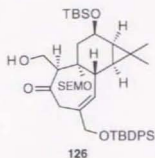
FD-MS (m/z) : 776 (M<sup>+</sup>+1), 775 (M<sup>+</sup>), 719, 718, 618, 306, 280, 101, 57.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +49.8° (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) : Calcd for C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> : 775.4484, Found : 775.4518.



(1S,6R,7R,9R,10R,11R)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-12,12-dimethyl-1-hydroxymethyl-2-oxo-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene  
(126)



イソキサゾリン体 (125) (5.776g, 7.146mmol) をエタノール 300ml に溶解し、メタノール 30ml、蒸留水 45ml、ホウ酸 (21.66g, 350.4mmol) を加えた。次いでラネーニッケル (W-2) 120ml を加え水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾去し、酢酸エチルで良く洗浄した。水 300ml を加え減圧下有機溶媒を溜去した後酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、ヒドロキシメチル体 (126) (5.387g, 6.931mmol, 93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.01 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.77 (dd, 1H, J=9.3, 5.4Hz), 0.83-1.12 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.83 (dd, 1H, J=5.4, 5.4Hz), 1.86-1.94 (m, 2H), 3.03 (d, 1H, J=20.5Hz), 3.19 (d, 1H, J=20.5Hz), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.20 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.47 (ddd, 1H, J=9.3, 8.3, 8.3 Hz), 4.75 (d, 1H, J=7.3Hz), 4.86 (d, 1H, J=7.3Hz), 5.90 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.66-7.69 (m, 4H).

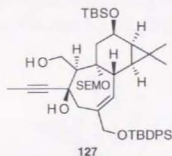
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3462, 2954, 2893, 2857, 1709, 1472, 1462, 1428, 1378, 1361, 1250, 1189, 1113, 1058, 939, 835, 774, 700.

FD-MS (m/z) : 779 (M<sup>+</sup>+1), 778 (M<sup>+</sup>), 662, 648, 646, 591, 531, 483, 440, 359, 334, 269, 238, 190, 133, 102, 101, 57, 39.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +29.1° (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. Calcd for C<sub>44</sub>H<sub>70</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>3</sub> : C, 67.82; H, 9.05. Found : C, 67.63; H, 8.82.

(1S,2R,6R,7R,9R,10R,11R)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-1,2,12-dimethyl-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (127)



塩化セリウム (4.313g, 17.50mmol) を100℃で1時間、140℃で5時間乾燥した後室温下激しく攪拌しながらテトラヒドロフラン 85ml を加え17時間攪拌した。テトラヒドロフラン 85ml を-78℃に冷却しプロピン (1.402g, 35.00mmol) をバブリングした。同温で *n*-ブチルリチウム (9.375ml, 15.75mmol, 1.68M, *n*-hexane sol.) を滴下し、1時間攪拌した。塩化セリウムのテトラヒドロフラン懸濁液に-78℃に冷却攪拌下、-78℃に冷却したリチウムプロピニドのテトラヒドロフラン溶液をカニュレーションし、同温で1時間攪拌した。プロピン-セリウム錯体溶液に-78℃でケトン体 (126) (2.720g, 3.500mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液をカニュレーションした。3時間かけて-60℃まで昇温し、再び-78℃に冷却攪拌して反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン；酢酸エチル=1：0～1：1) により精製し、プロピン体 (127) (562.1mg, 687.7μmol, 20%, conv. y. quant.) 及び原料 (126) (2.319g, 2.812mmol, 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.00 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.72 (dd, 1H, J=9.3, 5.4Hz), 0.84-0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.16 (dd, 1H, J=3.9, 3.9Hz), 2.56 (dd, 1H, J=5.4, 4.9Hz), 2.61 (d, 1H, J=15.6Hz), 2.78 (dd, 1H, J=6.8, 4.4Hz), 3.17 (d, 1H, J=15.6Hz), 3.23 (s, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 4.07 (ddd, 1H, J=11.7, 6.8, 3.9Hz), 4.09 (s, 2H), 4.29 (ddd, 1H, J=11.7, 4.4, 3.9Hz), 4.49 (ddd, 1H, J=9.3, 7.8, 7.8 Hz), 4.66 (d, 1H, J=6.8Hz), 4.75 (d, 1H, J=6.8Hz), 5.70 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.66-7.71 (m, 4H).

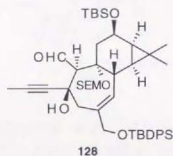
IR (neat : cm<sup>-1</sup>): 3377, 2954, 2929, 2894, 2858, 1427, 1250, 1113, 1080, 1057, 1022, 862, 835, 773, 702.

FD-MS (m/z): 818 (M<sup>+</sup>), 789, 731, 700, 687, 670, 654, 613, 581, 561, 546, 512, 475, 417, 319, 239, 133, 101, 73.

$[\alpha]_D^{25} +38.7^\circ$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{Si}_3$ : C, 68.90; H, 9.10. Found: C, 68.51; H, 8.86.

(1S,2R,6R,7R,9R,10R,11R)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-1,12-dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0.0<sup>6,7</sup>]undec-4-ene (128)



アルコール体 (127) (968.8mg, 1.185mmol) をジメチルスルホキシド 50ml に溶解し、10℃ に冷却攪拌下トリエチルアミン (1.074ml, 7.704mmol) を加え次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (943.0mg, 5.927mmol) のジメチルスルホキシド 10ml 溶液を滴下した。冷却浴を外し室温下 1 時間攪拌した。更にトリエチルアミン (181.7μl, 1.304mmol)、次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (188.6mg, 1.185mmol) を加え同温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え氷冷攪拌下氷水を加えた。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:ジクロロメタン = 1:2 ~ 0:1、ジクロロメタン:エーテル = 10:1) により精製し、アルデヒド体 (128) (896.4mg, 1.099mmol, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.01 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.84-0.97 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.38 (dd, 1H,  $J=13.9, 9.6\text{Hz}$ ), 1.61 (s, 3H), 1.88 (dd, 1H,  $J=13.9, 8.3\text{Hz}$ ), 2.55 (dd, 1H,  $J=6.6, 4.9\text{Hz}$ ), 2.73 (s, 2H), 3.25 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 3.37 (s, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.55 (ddd, 1H,  $J=9.6, 8.3, 8.3\text{Hz}$ ), 4.77 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.88 (d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.85 (d, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.67-7.72 (m, 4H), 10.00 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ).

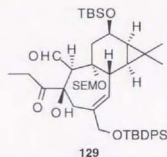
IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2954, 2857, 1720, 1472, 1462, 1428, 1377, 1360, 1250, 1058, 1021, 938, 861, 835, 759, 701.

FD-MS ( $m/z$ ): 817 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 816 ( $\text{M}^+$ ), 780, 759, 729, 700, 668, 611, 536, 466, 375, 341, 277, 239, 101, 57.

$[\alpha]_D^{25} +47.3^\circ$  (c 0.96,  $\text{CHCl}_3$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+$ -SEMOH): Calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{Si}_3$ : 668.3717, Found: 668.3752.

(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-1,2,12-dimethyl-1-formyl-2-hydroxy-2-(1-oxopropyl)-7-trimethylsilylethoxymethoxy-tricyclo[9.1.0]<sup>6,7</sup>undec-4-ene (129)



プロピン体 (128) (98.2mg, 120 $\mu$ mol) をアセトン 5ml に溶解し、氷冷攪拌した。硫酸水銀 (II) (17.9mg, 60.2 $\mu$ mol)、次いで1%硫酸水溶液 385 $\mu$ l を加え徐々に昇温させた。1時間かけてほぼ室温とし、再び氷冷攪拌下反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 2 : 1) により精製し、エチルケトン体 (129) (48.9mg, 58.7 $\mu$ mol, 49%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.01 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.82-0.98 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 1.02 (t, 3H, J=7.3Hz), 1.07 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.57 (dd, 1H, J=13.5, 9.6Hz), 1.80 (dd, 1H, J=13.5, 8.3Hz), 2.26 (d, 1H, J=13.7Hz), 2.30 (d, 1H, J=13.7Hz), 2.47 (dd, 1H, J=7.3, 7.3Hz), 2.49-2.63 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.57 (ddd, 1H, J=9.6, 8.3, 8.3Hz), 4.88 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.91 (d, 1H, J=8.3Hz), 5.92 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.63-7.67 (m, 4H), 9.83 (s, 1H).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>): 3534, 3071, 2928, 1704, 1471, 1428, 1378, 1250, 1188, 1114, 939, 835, 774.

FD-MS (m/z): 835 (M<sup>+</sup>+1), 778, 760, 720, 687, 630, 612, 556, 498, 464, 373, 331, 305, 281, 199, 135, 73.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +14.5° (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>-SEMOH): Calcd for C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 686.3822, Found: 686.3835.

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 13*R*, 14*R*)-12-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-6-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-4-hydroxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-9-trimethylsilylethoxymethoxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (130)



エチルケトン体 (129) (43.5mg, 52.2 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 16ml に溶解し、-78℃に冷却攪拌した。リチウムジイソプロピルアミド (626 $\mu$ l, 313 $\mu$ mol, 0.5M, THF sol.) を加え 5 時間かけて -60℃まで昇温させた。再度 -78℃に冷却し、トリエチルアミン (509 $\mu$ l, 3.654mmol)、塩化メタンスルホン (121 $\mu$ l, 1.57mmol) を加え 3 0 分かけて -70℃まで昇温し、再びトリエチルアミン (509 $\mu$ l, 3.65mmol)、塩化メタンスルホン (121 $\mu$ l, 1.57mmol) を加え 同温で 3 0 分攪拌後 -30℃で 1 4 時間攪拌した。再度 -78℃に冷却攪拌後トリエチルアミン (509 $\mu$ l, 3.65mmol)、塩化メタンスルホン (121 $\mu$ l, 1.57mmol) を加え -10℃まで 5 時間かけて昇温させた。-78℃に冷却後飽和塩化アンモニウム水を加えた。酢酸エチルを加えて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、標準リン酸緩衝液、飽和食塩水で順次洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: エーテル = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) により精製し、エノン体 (130) (23.7mg, 29.1 $\mu$ mol, 56%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.01 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.70 (dd, 1H, J=9.3, 5.9Hz), 0.84-0.96 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.39 (dd, 1H, J=13.2, 9.3Hz), 1.94 (dd, 1H, J=13.2, 8.3Hz), 1.95 (s, 1H), 1.82 (dd, 3H, J=2.6, 1.3Hz), 2.38 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.51 (d, 1H, J=19.0Hz), 3.31 (d, 1H, J=1.3Hz), 3.36 (dd, 1H, J=5.9, 2.7Hz), 3.62 (t, 2H, J=8.8Hz), 4.04 (d, 1H, J=12.7Hz), 4.07 (d, 1H, J=12.7Hz), 4.54 (ddd, 1H, J=9.3, 8.3, 8.3Hz), 4.76 (d, 1H, J=6.8Hz), 4.79 (d, 1H, J=6.8Hz), 5.74 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.35-7.44 (m, 7H), 7.65-7.72 (m, 4H).

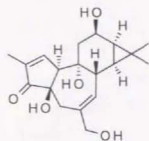
IR (neat : cm<sup>-1</sup>): 3427, 2956, 2858, 1711, 1471, 1462, 1427, 1362, 1250, 1041, 837.

FD-MS (m/z): 817 (M<sup>+</sup>+1), 816 (M<sup>+</sup>), 749, 668, 574, 548, 532, 368, 311, 226, 117, 101.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +57.4° (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>).



(4R,8R,9R,10S,12R,13R,14R)-6-Hydroxymethyl-3-oxo-4,9,12-trihydroxy-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (131)



131

保護体 (130) (40.8mg, 50.0 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、氷冷攪拌した。1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム (100 $\mu$ l, 100 $\mu$ mol) を加えた。5分後氷浴を外し室温下 2 0 時間攪拌した。氷冷攪拌下、酢酸エチル、蒸留水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、水層を酢酸エチルで再度抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。粗脱 TBDPS 体 (54.7mg, 50.0 $\mu$ mol) を得た。この粗脱 TBDPS 体 (10.0mg, 9.14 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、-45℃に冷却攪拌し、フッ化水素-ビリジジニウム錯体 (7 : 3) を滴下した。滴下終了後冷却浴の温度を-20℃まで昇温させ同温で 2 4 時間攪拌した。反応液を-78℃に冷却攪拌後テトラヒドロフランを加えた後に、氷を加えた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に激しく攪拌しながら加えた。酢酸エチルを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、n-ヘキサン：酢酸エチル=2 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、テトラオール体 (131) (1.80mg, 5.38 $\mu$ mol, 59%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 0.81 (dd, 1H, J=9.6, 5.3Hz), 1.04 (dd, 1H, J=9.6, 9.6Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.42 (dd, 1H, J=13.5, 10.9Hz), 1.77 (s, 3H), 1.92 (dd, 1H, J=13.5, 8.3Hz), 2.39 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.57 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.92 (s, 1H), 3.38 (dd, 1H, J=5.3, 4.4Hz), 3.94 (d, 1H, J=13.7Hz), 3.97 (d, 1H, J=13.7Hz), 4.55 (ddd, 1H, J=10.9, 9.6, 8.3Hz), 5.66 (d, 1H, J=4.4Hz), 7.41 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 10.49, 17.51, 21.95, 27.37, 30.18, 30.93, 36.82, 38.14, 40.50, 58.18, 67.38, 68.90, 75.74, 79.16, 131.17, 138.63, 140.46, 156.94, 210.34.

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3523, 3404, 3329, 3243, 1684, 1417, 1377, 1334, 1059, 1057, 1055, 993, 872.

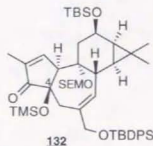
EI-MS (m/z) : 334 (M<sup>+</sup>), 316, 298, 280, 255, 237, 209, 187, 159, 145, 135, 109, 91, 77, 53.

$[\alpha]_D^{24} +66.9^\circ$  (c 0.30, CH<sub>3</sub>OH).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) : Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> : 316.1675, Found : 316.1658.



(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 13*R*, 14*R*)-12-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-6-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-3-oxo-2,15,15-trimethyl-9-trimethylsilylethoxymethoxy-4-trimethylsilyloxy-tetracyclo[12.1.0.0<sup>8,9</sup>.0<sup>10,11</sup>]pentadec-1,6-diene (132)



アルコール体 (130) (10.35mg, 12.69 $\mu$ mol) をジメチルホルムアミド 200 $\mu$ l に溶解し、氷冷攪拌下塩化トリメチルシラン (15.6 $\mu$ l, 123 $\mu$ mol)、イミダゾール (16.7mg, 245 $\mu$ mol) を加えた後、氷浴を外し室温下 2 時間攪拌した。更に試薬を同量加え 6 時間攪拌した。これを 2 回繰り返した後、氷冷攪拌下反応液に水を加えた。酢酸エチルを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：エーテル = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) により精製し、TMS 体 (132) (10.05mg, 11.17 $\mu$ mol, 88%) を得た。

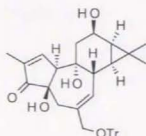
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : -0.02 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.70 (dd, 1H, J=9.3, 6.3Hz), 0.83-0.94 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.35 (dd, 1H, J=13.7, 9.8Hz), 1.81 (dd, 3H, J=1.5, 1.5Hz), 1.95 (dd, 1H, J=13.7, 8.3Hz), 2.33 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.64 (d, 1H, J=19.0Hz), 3.09 (dd, 1H, J=6.3, 2.7Hz), 3.20 (dq, 1H, J=1.5, 1.3Hz), 3.53-3.66 (m, 2H), 4.02 (d, 1H, J=14.2Hz), 4.05 (d, 1H, J=14.2Hz), 4.55 (ddd, 1H, J=9.8, 8.3, 8.3Hz), 4.71 (d, 1H, J=6.4Hz), 4.77 (d, 1H, J=6.4Hz), 5.71 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.35-7.44 (m, 7H), 7.65-7.68 (m, 4H).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 2953, 2930, 2858, 1715, 1251, 1113, 1105, 1081, 1052, 1020, 838, 703.

EI-MS (m/z) : 889 (M<sup>+</sup>+1), 859, 774, 741, 684, 652, 596, 485, 461, 394, 353, 301, 264, 199, 135, 101, 73.

$[\alpha]_D^{25} +36.4^\circ$  (c 0.43, CHCl<sub>3</sub>).

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-3-Oxo-4,9,12-trihydroxy-2,15,15-trimethyl-6-triphenylmethoxymethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (133)



133

テトラオール体 (131) (15.0mg, 44.9 $\mu$ mol) をピリジン 1ml に溶解し、氷冷攪拌下塩化トリフェニルメタン (62.5mg, 224 $\mu$ mol) を加え 10 分間攪拌した。氷浴を外し室温下 24 時間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下酢酸エチルを加え次いで蒸留水を加え分液をした。有機層を飽和食塩水で洗浄後水層を酢酸エチルで再度抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1、アセトン) により精製し、トリチル体 (133) (17.6mg, 30.5 $\mu$ mol, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.79 (dd, 1H, *J*=8.8, 5.4Hz), 1.15 (dd, 1H, *J*=8.8, 8.3Hz), 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.35 (dd, 1H, *J*=13.5, 10.9Hz), 1.39 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.92 (dd, 1H, *J*=13.5, 8.3Hz), 2.36 (d, 1H, *J*=19.0Hz), 2.37 (s, 1H), 2.54 (d, 1H, *J*=19.0Hz), 2.79 (s, 1H), 3.28 (dd, 1H, *J*=5.4, 3.2Hz), 3.58 (d, 1H, *J*=10.5Hz), 3.62 (d, 1H, *J*=10.5Hz), 4.57 (ddd, 1H, *J*=10.9, 8.3, 8.3Hz), 5.61 (d, 1H, *J*=3.2Hz), 7.21-7.34 (m, 9H), 7.42-7.45 (m, 7H).

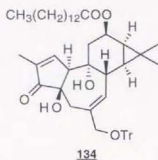
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3398, 2922, 1701, 1491, 1448, 1265, 1222, 1055, 1003, 764, 746, 739, 705.

EI-MS (*m/z*) : 333 (M<sup>+</sup>-Tr), 315, 298, 251, 243, 165, 135, 105, 77, 53.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +39.3° (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>).

HR-MS (*m/z*) (M<sup>+</sup>-TrOH-H) : Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> : 315.1596, Found : 315.1562.

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-4,9-Dihydroxy-3-oxo-12-tetradecanoyloxy-2,15,15-trimethyl-6-triphenylmethoxymethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (134)



134

アルコール体 (133) (3.70mg, 6.42 $\mu\text{mol}$ ) をテトラヒドロフラン 0.3ml に溶解し、氷冷攪拌下ミリスチン酸 (7.3mg, 32 $\mu\text{mol}$ )、ジシクロヘキシルカルボジイミド (6.6mg, 32 $\mu\text{mol}$ )、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え同温度で 10 分間攪拌した。氷浴を外し、室温下 18 時間攪拌した。原料が残存したため更に同量の試薬を加え 12 時間攪拌し、更に同量の試薬を加え 12 時間攪拌した。減圧下溶媒溜去しアセトニトリルを加えた。析出した不溶物を濾去し、再度溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=20：1~5：1)、(ジクロロメタン：酢酸エチル=20：1)、(ジクロロメタン：酢酸エチル=40：1) により精製し、アシル体 (134) (4.30mg, 5.43 $\mu\text{mol}$ , 85%) を得た。

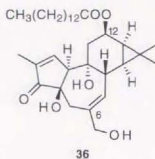
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (dd, 1H,  $J=8.8, 5.4\text{Hz}$ ), 0.88 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20-1.35 (m, 22H), 1.43 (dd, 1H,  $J=13.2, 10.7\text{Hz}$ ), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.79 (d, 3H,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 2.00 (s, 1H), 2.04 (dd, 1H,  $J=13.2, 8.8\text{Hz}$ ), 2.25 (t, 2H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.37 (d, 1H,  $J=19.5\text{Hz}$ ), 2.55 (d, 1H,  $J=19.5\text{Hz}$ ), 2.83 (s, 1H), 3.28 (dd, 1H,  $J=5.4, 3.0\text{Hz}$ ), 3.61 (s, 2H), 5.56 (ddd, 1H,  $J=10.7, 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 5.60 (d, 1H,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.22-7.37 (m, 9H), 7.43-7.45 (m, 7H).

FD-MS ( $m/z$ ): 786 ( $M^+$ ), 689, 570, 526, 509, 375, 374, 243, 211, 105, 75, 71.

$[\alpha]_D^{22} +42.3^\circ$  (c 0.22,  $\text{CHCl}_3$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $M^+$ -TrOH- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{H}$ ): Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : 298.1569, Found: 298.1566.

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-4,9-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-oxo-12-tetradecanoyloxy-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (36)



トリチル体 (134) (0.40mg, 0.51 $\mu$ mol) をジクロロメタン 220 $\mu$ l に溶解し、-78℃に冷却攪拌下チオアニソール 22 $\mu$ l、次いでトリフルオロ酢酸 10 $\mu$ l を加え同温で 1 0 分攪拌した。冷却浴を塩-氷浴に換え-20℃で 2 0 分攪拌した。同温度で激しく攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後更に飽和食塩水、酢酸エチルを加え分液した。水層を再度酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1~0:1) により精製し、トリオール体 (36) (0.26mg, 0.48 $\mu$ mol, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.85-0.92 (m, 1H), 0.88 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.19-1.32 (m, 22H), 1.46 (dd, 1H, J=13.7, 10.3Hz), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.80 (dd, 3H, J=2.9, 1.5Hz), 1.94 (s, 1H), 2.08 (dd, 1H, J=13.7, 8.8Hz), 2.09 (s, 1H), 2.25 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.47 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.59 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.97 (dq, 1H, J=2.9, 1.3Hz), 3.34 (dd, 1H, J=5.4, 4.4Hz), 4.04 (dd, 1H, J=12.7, 5.9Hz), 4.08 (dd, 1H, J=12.7, 5.9Hz), 5.58 (ddd, 1H, J=10.3, 8.8, 8.8Hz), 5.72 (d, 1H, J=4.4Hz), 7.38 (dq, 1H, J=1.5, 1.3Hz).

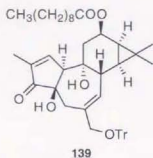
IR (neat: cm<sup>-1</sup>): 3444, 3323, 3271, 2924, 2860, 1718, 1697, 1626, 1417, 1379, 1326, 1252, 1176, 1057, 989, 866.

EI-MS (m/z): 544 (M<sup>+</sup>), 526, 508, 450, 406, 376, 345, 316, 280, 243, 237, 209, 165, 109, 91, 57.

$[\alpha]_D^{24} +53.7^\circ$  (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

FAB-HR-MS (m/z) ((M-H)<sup>-</sup>): Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>: 543.3686, Found: 543.3674.

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-12-Decanoyloxy-4,9-dihydroxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-6-triphenylmethoxymethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (139)



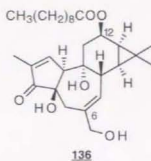
アルコール体 (133) (2.56mg, 4.44 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 0.5ml に溶解し、氷冷撹拌下カプリン酸 (7.7mg, 44 $\mu$ mol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (9.2mg, 32 $\mu$ mol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え同温度で 10 分間撹拌した。氷浴を外し、室温下 18 時間撹拌した。原料が残存したため更に同量の試薬を加え 3 時間撹拌し反応液を濃縮した。その後室温で 20 分撹拌した後減圧下溶媒溜去しアセトニトリルを加えた。析出した不溶物を濾去し、再度溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1~2:1)、(ジクロロメタン:酢酸エチル=1:0~4:1) により精製し、アシル体 (139) (1.68mg, 2.30 $\mu$ mol, 52%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (dd, 1H, J=8.8, 5.4Hz), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.22-1.29 (m, 14H), 1.43 (dd, 1H, J=13.2, 10.3Hz), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.79 (dd, 3H, J=2.4, 1.5Hz), 2.01 (s, 1H), 2.05 (dd, 1H, J=13.2, 8.8Hz), 2.25 (t, 2H, J=7.3Hz), 2.37 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.54 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.83 (dq, 1H, J=2.4, 1.3Hz), 3.28 (dd, 1H, J=5.4, 3.0Hz), 3.61 (s, 2H), 5.57 (ddd, 1H, J=10.3, 8.8, 8.8Hz), 5.59 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.21-7.39 (m, 9H), 7.42-7.45 (m, 7H).

IR (neat; cm<sup>-1</sup>): 3440, 3404, 2924, 2856, 1707, 1491, 1448, 1443, 1377, 1227, 1182, 1057, 706.

$[\alpha]_D^{24} +16.2^\circ$  (c 0.07, CHCl<sub>3</sub>).

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 13*R*, 14*R*)-12-Decanoyloxy-4,9-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-oxo-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (136)



トリチル体 (139) (1.68mg, 2.30 $\mu$ mol) をジクロロメタン 400 $\mu$ l に溶解し、-78 $^{\circ}$ C に冷却攪拌下チオアニソール 40 $\mu$ l、次いでトリフルオロ酢酸 10 $\mu$ l を加え同温で 10 分攪拌した。冷却浴を塩-氷浴に換え-20 $^{\circ}$ C で 10 分攪拌した。-20 $^{\circ}$ C に冷却したジクロロメタンを加えた後、同温度で激しく攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を更にジクロロメタン、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 $\sim$ 0：1) により精製し、トリオール体 (136) (1.02mg, 2.09 $\mu$ mol, 91%) を得た。

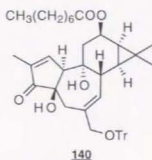
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85-0.90 (m, 1H), 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.22-1.32 (m, 14H), 1.47 (dd, 1H,  $J=13.2, 10.3\text{Hz}$ ), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.80 (dd, 3H,  $J=2.9, 1.5\text{Hz}$ ), 1.95 (s, 1H), 2.08 (dd, 1H,  $J=13.2, 8.8\text{Hz}$ ), 2.13 (s, 1H), 2.25 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.47 (d, 1H,  $J=19.0\text{Hz}$ ), 2.59 (d, 1H,  $J=19.0\text{Hz}$ ), 2.97 (dq, 1H,  $J=2.9, 1.3\text{Hz}$ ), 3.35 (dd, 1H,  $J=5.4, 3.9\text{Hz}$ ), 4.03 (d, 1H,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 4.08 (dd, 1H,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.58 (ddd, 1H,  $J=10.3, 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 5.71 (d, 1H,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.38 (dq, 1H,  $J=1.5, 1.3\text{Hz}$ ).

IR (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446, 3288, 3282, 2924, 2854, 1726, 1699, 1416, 1379, 1327, 1250, 1178, 1057, 991, 868.

$[\alpha]_D^{25} +29.2^{\circ}$  (c 0.04,  $\text{CHCl}_3$ ).



(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-4,9-Dihydroxy-12-octanoyloxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-6-triphenylmethoxymethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (140)



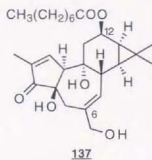
アルコール体 (133) (4.35mg, 7.55 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 300 $\mu$ l に溶解し、氷冷攪拌下カプリル酸 (23.9mg, 151 $\mu$ mol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (31.1mg, 151 $\mu$ mol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え同温度で 10 分間攪拌した。氷浴を外し、室温下 18 時間攪拌した。減圧下溶媒溜去しアセトニトリルを加えた。析出した不溶物を濾去し、再度溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 2 : 1)、(ジクロロメタン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、アシル体 (140) (4.81mg, 6.84 $\mu$ mol, 91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.82 (dd, 1H, J=8.8, 5.4Hz), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20-1.35 (m, 10H), 1.43 (dd, 1H, J=13.7, 10.7Hz), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.79 (d, 3H, J=1.5Hz), 2.04 (s, 1H), 2.04 (dd, 1H, J=13.7, 8.8Hz), 2.25 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.37 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.55 (d, 1H, J=19.1Hz), 2.83 (s, 1H), 3.29 (dd, 1H, J=5.4, 3.0Hz), 3.61 (s, 2H), 5.56 (ddd, 1H, J=10.7, 8.8, 8.8Hz), 5.60 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.21-7.37 (m, 9H), 7.43-7.45 (m, 7H).

EI-MS (m/z) : 702 (M<sup>+</sup>), 459, 315, 297, 243, 228, 165, 105, 57.

$[\alpha]_D^{22} +45.2^\circ$  (c 0.24, CHCl<sub>3</sub>).

(4R,8R,9R,10S,12R,13R,14R)-4,9-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-12-octanoyloxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (137)



トリチル体 (140) (4.05mg, 5.76 $\mu$ mol) をジクロロメタン 400 $\mu$ l に溶解し、-78 $^{\circ}$ C に冷却攪拌下チオアニソール 40 $\mu$ l、次いでトリフルオロ酢酸 15 $\mu$ l を加え同温で 10 分攪拌した。冷却浴を塩-氷浴に換え-20 $^{\circ}$ C で 10 分攪拌した。-20 $^{\circ}$ C に冷却したジクロロメタンを加えた後、同温度で激しく攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を更にジクロロメタン、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、トリオール体 (137) (1.82mg, 3.95 $\mu$ mol, 69%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.85-0.92 (m, 1H), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.23-1.29 (m, 10H), 1.46 (dd, 1H, J=13.7, 10.3Hz), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.71 (brs, 1H), 1.80 (dd, 3H, J=2.9, 1.5Hz), 2.06 (s, 1H), 2.08 (dd, 1H, J=13.7, 8.8Hz), 2.20 (s, 1H), 2.26 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.47 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.60 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.97 (dq, 1H, J=2.9, 1.3Hz), 3.35 (dd, 1H, J=5.4, 4.4Hz), 4.03 (d, 1H, J=12.7Hz), 4.08 (d, 1H, J=12.7Hz), 5.58 (ddd, 1H, J=10.3, 8.8, 8.8Hz), 5.72 (d, 1H, J=4.4Hz), 7.38 (dq, 1H, J=1.5, 1.3Hz).

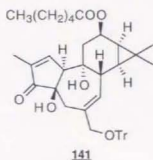
IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3444, 3323, 3271, 2924, 2860, 1724, 1718, 1697, 1626, 1417, 1379, 1327, 1252, 1217, 1176, 1057, 989, 866.

EI-MS (m/z) : 460 (M<sup>+</sup>), 443, 424, 414, 376, 316, 298, 280, 237, 209, 173, 159, 145, 109, 91, 57.

$[\alpha]_D^{24} +73.0^{\circ}$  (c 0.09, CHCl<sub>3</sub>).

FAB-HR-MS (m/z) ((M-H)<sup>-</sup>) : Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub> : 459.2746, Found : 459.2752.

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*,13*R*,14*R*)-4,9-Dihydroxy-12-hexanoyloxy-3-oxo-2,15,15-trimethyl-6-triphenylmethoxymethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (**141**)



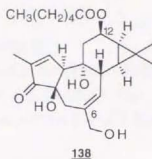
アルコール体 (**133**) (4.01mg, 6.95 $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 300 $\mu$ l に溶解し、氷冷攪拌下カブロン酸 (17.4mg, 139 $\mu$ mol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (28.7mg, 139 $\mu$ mol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え同温度で 10 分間攪拌した。氷浴を外し、室温下 18 時間攪拌した。減圧下溶媒溜去しアセトニトリルを加えた。析出した不溶物を濾去し、再度溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 2 : 1)、(ジクロロメタン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1) により精製し、アシル体 (**141**) (4.23mg, 6.27 $\mu$ mol, 90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.82 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.4Hz), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.22-1.32 (m, 6H), 1.43 (dd, 1H, *J* = 13.7, 10.7Hz), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.80 (dd, 3H, *J* = 2.5, 1.5Hz), 2.06 (dd, 1H, *J* = 13.7, 9.4Hz), 2.06 (s, 1H), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.8Hz), 2.37 (d, 1H, *J* = 19.1Hz), 2.55 (d, 1H, *J* = 19.1Hz), 2.83 (dq, 1H, *J* = 2.5, 1.3Hz), 3.29 (dd, 1H, *J* = 5.4, 3.0Hz), 3.61 (s, 2H), 5.56 (ddd, 1H, *J* = 10.7, 8.8, 8.8Hz), 5.60 (d, 1H, *J* = 3.0Hz), 7.21-7.37 (m, 9H), 7.43-7.45 (m, 7H).

EI-MS (*m/z*) : 674 (*M*<sup>+</sup>), 431, 414, 315, 297, 243, 228, 165, 105, 77, 71.

$[\alpha]_D^{25} +51.8^\circ$  (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>).

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 13*R*, 14*R*)-4,9-Dihydroxy-12-hexanoyloxy-6-hydroxymethyl-3-oxo-2,15,15-trimethyl-tetracyclo[12.1.0.0<sup>4,10</sup>.0<sup>8,9</sup>]pentadec-1,6-diene (138)



トリチル体 (141) (2.64mg, 3.88 $\mu$ mol) をジクロロメタン 400 $\mu$ l に溶解し、-78℃に冷却攪拌下チオアニソール 40 $\mu$ l、次いでトリフルオロ酢酸 15 $\mu$ l を加え同温で 10 分攪拌した。冷却浴を塩-氷浴に換え-20℃で 10 分攪拌した。-20℃に冷却したジクロロメタンを加えた後、同温度で激しく攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を更にジクロロメタン、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥させた後濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、トリオール体 (138) (1.56mg, 3.61 $\mu$ mol, 93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.86-0.91 (m, 1H), 0.89 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.23-1.31 (m, 6H), 1.46 (dd, 1H, J=13.2, 10.3Hz), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.70 (brs, 1H), 1.80 (dd, 3H, J=2.9, 1.5Hz), 2.05 (s, 1H), 2.08 (dd, 1H, J=13.2, 8.8Hz), 2.20 (s, 1H), 2.26 (t, 2H, J=7.8Hz), 2.47 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.60 (d, 1H, J=19.0Hz), 2.97 (dq, 1H, J=2.9, 1.3Hz), 3.35 (dd, 1H, J=5.4, 4.4Hz), 4.03 (d, 1H, J=12.7Hz), 4.08 (d, 1H, J=12.7Hz), 5.57 (ddd, 1H, J=10.3, 8.8, 8.8Hz), 5.71 (d, 1H, J=4.4Hz), 7.38 (dq, 1H, J=1.5, 1.3Hz).

IR (neat : cm<sup>-1</sup>) : 3444, 3323, 3271, 2924, 2860, 1724, 1718, 1697, 1626, 1417, 1379, 1327, 1252, 1217, 1176, 1057, 989, 866.

EI-MS (m/z) : 432 (M<sup>+</sup>), 414, 396, 368, 316, 297, 280, 265, 237, 209, 173, 145, 109, 91, 53.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +77.3° (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>).

FAB-HR-MS (m/z) ((M-H)) : Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> : 431.2434, Found : 431.2436.

## Binding Assay の実施

### 実験方法<sup>4,8)</sup>

#### 1) 各種濃度のサンプル溶液の調整

2 mM から 2  $\mu$ M までの合成試料の DMSO 溶液を調製し、これを 20  $\mu$ l とり、<sup>3</sup>H]PDBu (1.5mg BSA, 20 mM Tris HCl) 50  $\mu$ l、BSA (100mg/ml) 200  $\mu$ l、Tris HCl (pH7.5, 1M) 50  $\mu$ l、ddw 675  $\mu$ l を室温下混ぜ、よく振とうした。

#### 2) PKC との結合試験の実施

1) の溶液 60  $\mu$ l、20 mM CaCl<sub>2</sub> (50 mM Tris HCl) 60  $\mu$ l、1mg/ml PS (50 mM Tris HCl) 30  $\mu$ l、50 mM Tris HCl 147  $\mu$ l、PKC ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  mixture, 2  $\mu$ g/25  $\mu$ l) 3  $\mu$ l を氷冷下混ぜビペットニング、及び Vortex mixer で攪拌した。反応液を氷上で 2 時間静置した。

反応液に氷冷した 0.5% DMSO 2.5ml を加え Vortex mixer で攪拌した後、2 時間 0.3% PEI に浸したフィルター Whatman GF/B で濾過した。0.5% DMSO で 4 回洗浄した後、6ml の Atomlight sol. を加え、液体シンチレーションカウンターで測定した。

参考文献

- 1) 生化学辞典 第1版 東京化学同人 1984, 954.
- 2) Yamagiwa, K.; Ichikawa, K. *Verh. Jap. Path. Ges.* 1915, 5, 142-148.
- 3) (a) Berenblum, I. *Cancer Res.* 1941, 1, 44.  
(b) Berenblum, I. *Cancer Res.* 1941, 1, 807.
- 4) Friedewald, W. F.; Rous, P. *J. Exp. Med.* 1944, 80, 101.
- 5) 遠藤泰之 有合化 1988, 46, 344.
- 6) (a) Bohm, R.; Flashentrager, B. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1930, 157, 115.  
(b) Bohm, R.; Flashentrager, B.; Lendle, L. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1935, 177, 212.  
(c) Flashentrager, B.; Wigner, G. *Helv. Chim. Acta.* 1942, 23, 569.
- 7) (a) Hoppe, W.; Brandl, F.; Strell, I.; Rohrl, M.; Gassman, I.; Hecker, E.; Bartsch, H.; Kreibich, G.; Szczepanski, Ch. v. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 809.  
(b) Hoppe, W.; Zechmeister, K.; Rohrl, M.; Brandl, F.; Hecker, E.; Kleibich, G.; Bartsch, H. *Tetrahedron Lett.* 1969, 667.  
(c) Petterson, R. C.; Ferguson, G.; Crombie, L.; Games, M. L.; Pointer, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1967, 716.  
(d) Petterson, R. C.; Birnbaum, G. I.; Ferguson, G.; Islam, K. M. S.; Sime, J. G. *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 980.  
(e) Hecker, E. *Naturwissenschaften*, 1967, 54, 282.  
(f) van Duuren, B. L. *Prog. Exp. Tumor Res.* 1968, 11, 31.
- 8) Morton, J. F. *Cancer Res.* 1968, 28, 2268.
- 9) Weber, J.; Hecker, E. *Experiencia*, 1978, 34, 679.
- 10) (a) Hirota, M.; Suttajit, M.; Suguri, H.; Endo, Y.; Shudo, K.; Wongchai, V.; Hecker, E.; Fujiki, H. *Cancer Res.* 1988, 48, 5800.  
(b) Adolf, W.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2887.  
(c) Sosath, S.; Ott, H. H.; Hecker, E. *J. Nat. Prod.* 1988, 51, 1062.
- 11) Doll, R. *Nature*, 1977, 265, 589.
- 12) 山崎洋 蛋白質・核酸・酵素 1980, 25, 334.
- 13) Fujiki, H.; Mori, M.; Sugimura, T.; Hirota, M.; Ohigashi, H.; Koshimizu, K. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1980, 98, 9.
- 14) (a) Inoue, M.; Kishimoto, A.; Takai, Y.; Nishizuka, Y. *J. Biol. Chem.* 1977, 252, 7610.  
(b) Nishizuka, Y. *Nature*, 1984, 308, 693.  
(c) Nishizuka, Y. *Science*, 1984, 225, 1365.  
(d) Farago, A.; Nishizuka, Y. *FEBS Lett.* 1990, 268, 350.
- 15) (a) 実験医学 1991, 9.  
(b) 実験医学 1989, 7.



- (c) Tran, P. L.; Deugnier, M. A. *Carcinogenesis*, 1985, 6, 433.
- (d) 吉川潮; 小野功貴 生化学 1989, 61, 551.
- (e) 大野茂男 生化学 1989, 61, 569.
- (f) Kazanietz, M. G.; Krausz, K. W.; Blumberg, P. M. *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 20875.
- (g) 水野恵子; 大野茂男 実験医学 1993, 11, 357.
- 16) Basu, A. *Pharmac. Ther.* 1993, 59, 257.
- 17) (a) Zhang, G.; Kazanietz, M. G.; Blumberg, P. M.; Hurley, J. H. *Cell*, 1995, 81, 917.  
(b) Burns, D. J.; Bell, R. M. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 18330.
- 18) (a) Hecker, E. "*Carcinogenesis, Vol.2. Mechanisms of tumor promotion and cocarcinogenesis*", (Slaga, T. J.; Sivak, A.; Boutwell, R. K. eds.) Raven press, New York, 1978, 11.  
(b) Hecker, E. "*Cellular Interaction by Environmental Tumor Promoters*", (Fujiki, H.; Hecker, E.; Moore, R. E.; Suganuma, T.; Weinstein, I. B. eds.) Japan sci. soc. press, Tokyo/VNU science press, Utrecht 1984, 3.
- 19) Castagna, M.; Takai, Y.; Kaibuchi, K.; Sano, K.; Kikkawa, U.; Nishizuka, Y. *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 7847.
- 20) Jeffrey, A. M.; Liskamp, R. M. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 241.
- 21) (a) Wender, P. A.; Koehler, K. F.; Sharkey, N. A.; Dell'Aquila, M. L.; Blumberg, P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 4214.  
(b) Wender, P. A.; Cribbs, C. M.; Koehler, K. F.; Sharkey, N. A.; Herald, C. L.; Kamano, Y.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 7197.
- 22) Wender, P. A.; Cribbs, C. M. *Adv. Med. Chem.* 1992, 1, 1.
- 23) Itai, A.; Kato, Y.; Tomioka, N.; Iitaka, N.; Endo, Y.; Hasegawa, M.; Shudo, K.; Fujiki, H.; Sakai, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3688.
- 24) (a) Nakamura, H.; Kishi, Y.; Pajares, M. A.; Rando, R. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 9672.  
(b) Rando, R. R.; Kishi, Y. *Biochemistry*, 1992, 31, 2211.
- 25) (a) Teng, K.; Maequez, V. E.; Milne, G. W. A.; Barcui Jr. J. J.; Kazanietz, M. G.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Abushanab, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1059.  
(b) Lee, J.; Marquez, V. E.; Blumberg, P. M.; Krausz, K. W.; Kazanietz, M. G. *BioMed. Chem.* 1993, 1, 119.  
(c) Lee, J.; Marquez, V. E.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M. *BioMed. Chem. Lett.* 1994, 4, 543.  
(d) Wang, S.; Milne, G. W. A.; Nicklaus, M. C.; Marquez, V. E.; Lee, J.; Blumberg, P. M. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1326.
- 26) Ryves, W. J.; Evans, A. T.; Olivier, A. R.; Parker, P. J.; Evans, F. J. *FEBS Lett.* 1991, 288, 5.
- 27) (a) Dreidger, P. E.; Blumberg, P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 576.

- (b) Ebeling, J. G.; Vandenbark, G. R.; Kuhn, L. J.; Ganong, B. R.; Bell, R. M.; Nidel, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 815.
  - (c) Jetten, A. M.; Ganong, B. R.; Vandenbark, G. R.; Shirley, J. E.; Bell, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 1941.
  - (d) Silver, P. J.; Cumiskey, W. R.; Harris, A. L. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 212, 143.
  - (e) Henning, H.; Lowry, D. T.; Robinson, V. A.; Morgan, D. L.; Fujiki, H.; Yuspa, S. H. *Carcinogenesis*, 1992, 13, 2145.
  - (f) Komori, A.; Yatsunami, J.; Suganuma, M.; Okabe, S.; Abe, S.; Sakai, A.; Sasaki, K.; Fujiki, H. *Cancer Res.* 1993, 53, 1982.
  - (g) Considine, R. V.; Caro, J. F. *J. Cell. Biochem.* 1993, 52, 8.
  - (h) Ormandy, C. J.; Lee, C. S. L.; Kelly, P. A.; Sutherland, R. L. *J. Cell. Biochem.* 1993, 52, 47.
  - (i) Filippuzzi, I.; Fabbro, D.; Imber, R.; *J. Cell. Biochem.* 1993, 52, 78.
  - (j) Grove, J. R.; Price, D. J.; Banerjee, P.; Balasubramanyam, A.; Ahmad, M. F.; Avruch, J. *Biochemistry*, 1993, 32, 7727.
  - (k) Ward, N. E.; O'Brien, C. A. *J. Biochemistry*, 1993, 32, 11903.
  - (l) Pap, E. H. W.; Bastiaens, P. I. H.; Brost, J. W.; van der Berg, P. A. W.; van Hoek, A.; Snoek, G. T.; Wirtz, K. W. A.; Visser, A. J. W. G. *J. Biochemistry*, 1993, 32, 13310.
  - (m) Fujiki, H.; Suganuma, M. *J. Biochem.* 1994, 115, 1.
- 28) (a) Hecker, E.; Schmidt, R. *Fortschritte J. Chem. Org. Naturist.* 1974, 31, 378.
- (b) "Natural Products Chemistry", Vol.1, ed. by Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. Kodansha LTD. Tokyo/Academic Press Inc. New York and London, 1974, 306.
  - (c) Schmidt, R.; Hecker, E. *Cancer Res.* 1975, 35, 1375.
  - (d) Jacobi, P.; Harle, E.; Schairer, H. U.; Hecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1970, 13, 741.
  - (e) Tseng, S.; Van Duuren, B. L.; Solomon, J. J. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3645.
  - (f) Hirata, M.; Ohigashi, H.; Koshimizu, K. *Agric. Biol. Chem.* 1979, 43, 2523.
  - (g) Handa, S. S.; Kinghorn, A. D.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *J. Nat. Prod.* 1983, 46, 123.
- 29) (a) Wender, P. A.; Lee, H. Y.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8954.
- (b) Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, Jr. J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8957.
  - (c) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4956.
  - (d) Wender, P. A.; Mascarenas, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2115.
  - (e) 古源寛 有合化 1990, 48, 724.
  - (f) 古源寛 化学と生物 1993, 31, 300.
- 30) Rigby, J. H.; Kierkus, P. C.; Head, D. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5073.

- 31) Dauben, W. G.; Dinges, J.; Smith, T. C. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7635.
- 32) (a) Paquette, L. A.; Ross, R. J.; Shi, Y. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1589.  
 (b) Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Edmondson, S. D.; Friedrich, D. *Tetrahedron*, 1994, 50, 4071.
- 33) (a) Shigeno, K.; Ohne, K.; Yamaguchi, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles*, 1992, 33, 161.  
 (b) Shigeno, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4937.
- 34) (a) McCormick, I. R. N.; Nixon, P. E.; Waters, T. N. *Tetrahedron Lett.* 1976, 20, 1735.  
 (b) Szallasi, Z.; Blumberg, P. M. *Cancer Res.* 1991, 51, 5355.  
 (c) Gustafson, K. R.; Cardellina II, J. H.; MacMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Ishitoya, J.; Szallasi, Z.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Weislow, O. S.; Beutler, J. A.; Buckheit, Jr., R. W.; Cragg, G. M.; Cox, P. A.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1978.  
 (d) Szallasi, Z.; Krausz, K. W.; Blumberg, P. M. *Carcinogenesis*, 1992, 13, 2161.
- 35) (a) Sugita, K.; Shigeno, K.; Neville, C. F.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Synlett*, 1994, 325.  
 (b) Sugita, K.; Neville, C. F.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1067.
- 36) Sasai, H.; Arai, T.; Emori, E.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 465.
- 37) (a) Brown, F. K.; Singh, U. C.; Kollman, P. A.; Raimondi, L.; Houk, K. N.; Bock, C. W. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4862.  
 (b) 上村明男 有合化 1992, 50, 808.  
 (c) Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 5339.  
 (d) McKillop, A.; Kobylecki, R. J. *Tetrahedron*, 1974, 30, 1365.  
 (e) Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Shibafuchi, H.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 2827.  
 (f) Stevens, R. V. *Tetrahedron*, 1976, 32, 1365.  
 (g) Lee, G. A. *Synthesis*, 1982, 508.  
 (h) Hassner, A.; Rai, K. M. L. *Synthesis*, 1989, 57.  
 (i) Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Heterocycles*, 1990, 30, 719.
- 38) (a) Kozikowski, A. P.; Adamczyk, M. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3123.  
 (b) Andersen, S. H.; Das, N. B.; Jorgensen, R. D.; Kjeldsen, G.; Sharma, S. C.; Torssell, K. B. G. *Acta. Chem. Scand. Ser.* 1982, B36, 1.  
 (c) Kozikowski, A. P.; Mugrage, B. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 198.  
 (d) Wollenberg, R. H.; Goldstein, J. E. *Synthesis*, 1980, 757.  
 (e) Curran, D. P.; Jacobs, P. B.; Elliott, R. L.; Kim, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5280.  
 (f) Torssell, K. B. G.; Hazell, A. C.; Hazell, R. G. *Tetrahedron*, 1985, 41, 5569.  
 (g) Kozikowski, A. P.; Stein, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4023.

- (h) Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4024.
- (i) Burri, K. F.; Cardone, R. A.; Chen, W. Y.; Rosen, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7069.
- (j) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Suga, H. *Chem. Lett.* 1987, 322.
- 39) (a) Finding, R.; Schmidt, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1970, 9, 456.
- (b) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4233.
- (c) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3904.
- (d) 今本恒雄; 依山吉智; 楠本哲生; 横山正孝 有合化 1984, 42, 143.
- (e) Johnson, C. R.; Tait, B. D. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 281.
- (f) Narasaka, K.; Saito, N.; Hayashi, Y.; Ichida, H. *Chem. Lett.* 1990, 1411.
- (g) Greeves, N.; Lyford, L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4759.
- (h) 今本恒雄; 畑島敏彦 "合成化学者のための実験有機金属化学" 佐藤史衛、山本 經二、今本恒雄編、講談社サイエンティフィック 1992, 222.
- 40) (a) Arzoumanian, H.; Metzger, J. *Synthesis*, 1971, 527.
- (b) Rodeheaver, G. T.; Hunt, D. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 818.
- (c) Krohn, K.; Tolkiehn, K. *Tetrahedron Lett.* 1978, 42, 4023.
- (d) Olah, G. A.; Meider, D. *Synthesis*, 1978, 671.
- (e) Janout, V.; Regan, S. L. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3331.
- (f) Bach, R. D.; Woodward, R. A.; Anderson, T. J.; Glick, M. D. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3707.
- (g) Suzuki, M.; Kimura, Y.; Terashima, S. *Chem. Lett.* 1984, 1543.
- (h) Tamura, Y.; Sasho, M.; Ohe, H.; Akai, S.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1549.
- (i) Tamura, Y.; Sasho, M.; Akai, S.; Kishimoto, H.; Sekihachi, J.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 195.
- (j) Suzuki, M.; Kimura, Y.; Terashima, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34, 1531.
- (k) Tamura, Y.; Akai, S.; Kishimoto, H.; Kiriara, M.; Sasho, M.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4583.
- (l) Tamura, Y.; Annoura, H.; Yamamoto, H.; Kondo, H.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4583.
- (m) Tamura, Y.; Sasho, M.; Akai, S.; Kishimoto, H.; Sekihachi, J.; Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 1405.
- (n) Tamura, Y.; Akai, S.; Kishimoto, H.; Kiriara, M.; Sasho, M.; Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 36, 3897.
- (o) Chamberlain, T.; Fu, X.; Pechacek, J. T.; Wheeler, D. M. S.; Wheeler, M. M. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1707.
- (p) Bergeron, D.; Caron, B.; Bassard, P. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 509.

- 41) (a) Yanagihara, N.; Lambert, C.; Iritani, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2753.  
(b) Imai, K.; Imai, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3127.  
(c) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles*, 1987, 25, 297.
- 42) (a) McCrae, D. A.; Dolby, L. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1607.  
(b) Takeda, K.; Shimono, Y.; Yoshii, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 563.  
(c) Saha, M.; Bagby, B.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 915.  
(d) Blumbach, J.; Hammond, D. A.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1986, 261.
- 43) (a) Corey, E. J.; Hopkins, P. B.; Munroe, J. E.; Marfat, A.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7986.  
(b) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron*, 1981, 37, 3873.  
(c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 2477.  
(d) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1983.  
(e) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2183.  
(f) Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2624.  
(g) Coutrot, P.; Ghribi, A. *Synthesis*, 1986, 790.  
(h) Marshall, J. A.; DeHoff, B. S.; Clearly, D. G. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1735.  
(i) Amoo, V. E.; Bernardo, S. D.; Weigle, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2401.  
(j) Takeda, K.; Yano, S.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6951.  
(k) Drew, M. G. B.; Kane, P. D.; Mann, J.; Naili, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1988, 433.
- 44) (a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 885.  
(b) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5393.  
(c) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3651.  
(d) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron*, 1986, 42, 3021.
- 45) (a) Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3343.  
(b) Kan, T.; Hashimoto, M.; Yanagiya, M.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5417.
- 46) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta*, 1990, 23, 13.
- 47) (a) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3187.  
(b) Danishefsky, S.; Zamboni, R.; Kahn, M.; Etheredge, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3460.  
(c) Solladie, G.; Hutt, J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3560.



- (d) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* 1987, 285.
- (e) Hijfte, L. V.; Little, R. D.; Petersen, J. L.; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4647.
- (f) Kirshenbaum, K. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1979.
- (g) Curci, R.; Fiorentino, M.; Troisi, L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4758.
- (h) Corey, P. F.; Ward, F. E. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1925.
- (i) Adam, W.; Chan, Y. Y.; Cremer, D.; Gauss, J.; Scheutzow, D.; Schindler, M. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2800.
- (j) Adam, W.; Hadjiarapoglou, L.; Nstler, B. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 331.
- (k) Dushin, R. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 1992, 114, 3471.
- 48) (a) Tanaka, Y.; Miyake, R.; Kikkawa, U.; Nishizuka, Y. *J. Biochem.* 1986, 99, 275.
- (b) Ono, Y.; Fujii, T.; Igarashi, K.; Kuno, T.; Tanaka, C.; Kikkawa, U.; Nishizuka, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 4868.



## 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始熱心な御指導、御鞭撻を賜ったばかりでなく、研究に対する姿勢についても勉強させていただきました東京大学薬学部柴崎正勝教授、東京大学薬学部笹井宏明助教授に心から感謝の意を表します。Binding Assay を実施していただき、多大なる御援助をいただきました、東京大学薬学部袖岡幹子助手に深く感謝いたします。

また、本研究の実施にあたり、有益な御助言、御援助をいただきました元東京大学薬学部大塚雅巳助手（現 京都大学化学研究所助教授）、元東京大学薬学部中田雅久助手（現 早稲田大学助教授）に心から感謝の意を表します。

共同研究者である澤田大介氏、そして常に討論の相手をしていただいた宮崎将氏に感謝いたします。

本研究の実施中、心を和ませてくれた東京大学薬学部薬品合成化学教室の皆様へ感謝いたします。

東京大学薬学部への国内留学の機会を与え、本研究を行うにあたり叱咤激励していただきました第一製薬株式会社創薬第一研究所早川勇夫所長、第一製薬株式会社創薬第一研究所早野健副所長、第一製薬株式会社創薬第一研究所竹村真主任研究員に心から感謝の意を表します。

最後に、本研究の遂行中終始支えとなってくれた最愛の妻和子、そして父母、義父母に心から感謝します。



