

生態学的に重要な化学信号物質の合成

滝川 浩 郷

①

生態学的に重要な化学信号物質の合成

Synthesis of Semiochemicals of Ecological Importance

東京大学大学院農学系研究科

農芸化学専攻

平成二年度博士課程進学

滝川浩郷

指導教官

東京大学教授 森謙治

目次

序論	1
本論	
第一章 コクヌストモドキの集合フェロモンである4,8-ジメチル デカナールの(4 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-及び(4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-体の合成	5
第二章 <i>Ips</i> 属のキクイムシの集合フェロモンであるイプスジェ ノールの両鏡像体の合成	15
第三章 チャバネゴキブリの性フェロモンである3,11-ジメチル- 2-ノナコサノンの全立体異性体の合成	22
第四章 カサガイの一種 <i>Collisella limatula</i> の生産する防御物質 である <i>meso</i> -及び(±)-リマツロンの合成	43
結論	61
実験の部	63
引用文献	122
謝辞	126

序論

生態系における秩序の維持は極めて複雑かつ巧妙に行なわれており、これを一元的に解釈することなどおよそ不可能であることは自明である。しかしながら、この極めて難解な問題に対しても、我々人類は様々な角度から解明を試みてきた。こうした試みの一つとして、物質面からのアプローチが挙げられる。即ち、生態系を制御しているような物質が存在しているなら、この物質を探索しその機能を明らかにすることによって秩序維持の機構に迫ることができるという考え方である。その考え方の基盤となったのは、生物に特定の行動を引き起させているに違いないと考えられる“何か”の存在が経験的に知られていたことである。その“何か”の研究から、数多くの生物活性物質が単離構造決定されてきた。化学信号物質(semiochemicals)と総称される化合物群もその一つである。化学信号物質は生態系において、異個体間(同種異種に限らない)の情報伝達にかかわる物質であり、生態系の制御に直接的に働く情報伝達物質であるといえる。

化学信号物質のなかでも活性、機能及びその作用機構まで含めて、最も詳細に研究されて来たものの一つがフェロモンである。情報伝達物質であるフェロモンは一般に比較的低分子の有機化合物であり、その存在は昆虫に限らないが、最も代表的なものが昆虫フェロモンである。本論文の第一章から第三章では昆虫フェロモンの合成研究を扱う。今日までの昆虫フェロモン研究によって、集合フェロモンや性フェロモンなど、多岐にわたる機能を持った昆虫フェロモンが多種の昆虫から単離構造決定されてきたが、最初に単離構造決定されたフェロモンは、カイコガ(*Bombyx mori*)の性フェロモンであるボンピコールである。このフェロモンはフェロモン研究の象徴的存在であるが、これは単に最初に単離されたという理由からだけでなく、ボンピコールに関する研究が後のフェロモン研究における基本的

指針を示すことになったからである。具体的には、天然から単離された量が極めて微量であったためその幾何異性の決定は幾何選択的に合成されたサンプルの生物活性試験によって決定されたこと、その際に幾何異性が活性発現の重要な鍵であることが明らかとなったことなどが挙げられる。後の昆虫フェロモンの研究においては、問題の焦点は幾何異性から立体化学へと移り、立体化学が生物活性に極めて重要な意味を持っていることが知られるようになったが、これらも一連のボンピコールの研究と極めて類似した経緯を経て明らかとなったことである。ボンピコール以来の長年にわたるフェロモン研究の成果から、昆虫がフェロモンによる交信を極めて巧みに使いこなし、それが彼らの生活に秩序を与えていることが分かってきた。しかしながら昆虫にとっての“言語”フェロモンにはまだまだ解明しなければならない未知の部分が多く残されている。そしてそれはフェロモンが有機合成にとって魅力ある標的化合物であることを意味している。

フェロモンを違った角度、即ち害虫駆除という観点からとらえるなら、次世代の農薬としての応用が期待される。フェロモンは高い種特異性、微量での活性発現、自然界における無害性、といったような従来の農薬使用において懸念されている問題点を解決できる利点を持っているからである。現実的な利用としては信号物質である性質を利用することによって交信攪乱を引き起こすことが可能であり、フェロモントラップや発生の予察などにも応用が可能と期待されている。ところが現時点ではそのような試みが必ずしも成功しているわけではなく、農薬にとってかわるには至っていない。しかし、自然保護が声高に叫ばれる今日においてフェロモンを利用する試みはやはり魅力的であり、この観点からも昆虫(特に害虫)フェロモンの合成研究を捉えることは必要である。以上のようにフェロモン研究における有機合成は、構造決定、活性の評価だけでなく“実用性”という大きな意義も持っているのである。

生物が自らを守り種を保存するための手段を持っており、それを利用す

ることで生存する努力をしている事実は、いかなる生物にもあてはまる普遍的な事実である。言い換えるなら、自らを守るまたは種を保存するための武器もしくは知恵はどんな生物にも備わっているもので、食物連鎖の下位に属する生物も特別な場合を除いて絶滅することはないことがそれを証明している。ところがその武器もしくは知恵は非常に多様であり、ある程度高等な生物に限定しても、莫大な数の子孫を残すことによって種を保存しようとする者、保護色、擬態などを獲得している者など無数の形態が存在している。この中に防御物質や毒を生産することによって生存競争を勝ち抜こうとする者がいる。天敵から身を守り種を保存のための手段として、これは極めて強力かつ攻撃的な部類に属する。ところが彼らは自らの生産する防御物質や毒によって自らを害することはないわけで、どういったメカニズムで活性が発現し、尚かつ自らは無害なのか、また彼らがいかにしてこの強力な武器を獲得するに至ったかなど疑問は尽きない。この防御物質も、天敵や捕食者に忌避という行動を引き起こさせるという点で信号物質の一つであるが、種の保存という最も根源的問題の一つに直接的に関与しているため興味深い問題点を内在している。さらに防御物質も信号物質の一つである以上、フェロモンと同様に構造活性相関にも関心が持たれている。これは有機合成が貢献できる領域が小さくないことを示している。そこで本論文の第四章では、ある種の貝の防御物質の合成を扱う。

本論に入る前に天然物合成の目的を考えてみる。私は本論文における合成の標的化合物として化学信号物質を選んだ。化学信号物質の合成の直接的な目的はやはり構造決定及び生物活性の評価ということになるが、それによって生態系の機能及び機構の解明、生命の神秘の解明に貢献できることが望まれる。そのためには構造決定や生物活性の正確な評価を可能にする“質の高いもの”を合成しなければならない。また先に触れたように、化学信号物質は一般に立体化学と生物活性の相関関係が興味深く、その合成に際しては立体選択性が最も重要な課題の一つである。そして“質の高いもの”を合成するためには、当然合成そのものの質が高いことが必須で

ある。この必要性が有機合成化学を進歩させてきたという言い方もでき、天然物合成の目的をそこにも見出すことができる。

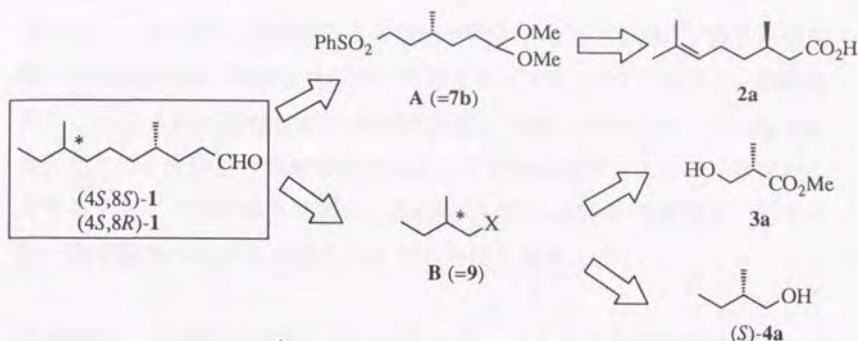
本論文では以上に述べてきたような観点及び目的意識に基づき、「生態学的に重要な化学信号物質の合成」と題して、第一章ではコクヌストモドキの集合フェロモンである4,8-ジメチルデカナールの(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-体の合成を、第二章では*Ips*属のククイムシの集合フェロモンであるイプスジェノールの両鏡像体の合成を、第三章ではチャバネゴキブリの性フェロモンである3,11-ジメチル-2-ノナコサノンの全立体異性体の合成を、第四章ではカサガイの一種*Collisella limatula*の生産する防御物質である*meso*-及び(±)-リマツロンの合成について論ずる。

本論

第一章

コクヌストモドキの集合フェロモンである4,8-ジメチルデカナールの
(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-体の合成

序 — コクヌストモドキ(red flour beetle, *Tribolium castaneum*)はゴミムシ
ダマシ科の甲虫の一種であり、本州以南の日本を含む世界各地(寒冷地を除
く)に分布し、小麦粉、パンなどの害虫として知られている。コクヌストモ
ドキの雄が分泌する集合フェロモンは、鈴木らによって存在が認められ¹⁾、
すでに存在が確認されていたヒラタコクヌストモドキ(confused flour beetle,
T. confusum)の集合フェロモン²⁾と同一の化合物であることが発見された¹⁾。
これら二種の*Tribolium*属に共通する集合フェロモンの構造は、鈴木ら
によって4,8-ジメチルデカナール(1)と決定され、さらに合成によりその確
認がなされたが、その絶対立体配置は不明であった³⁾。昆虫フェロモンは、
立体化学と生物活性の間に興味深い相互関係が存在することが知られてい
るが、ジメチルデカナールはその中でも特殊なものの一つである。森らに
よって合成された光学活性な全四異性体⁴⁾について行なわれた生物活性試
験の結果によると、(4*R*,8*R*)-体は天然物とほぼ同程度、(4*R*,8*S*)-体は天然物
の約1/100の活性を示し、(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-体には活性が認められなかつ
た⁵⁾。ところがより詳細な生物活性試験の結果から、さらに興味深い事実
が明らかとなったのである。即ち、(4*R*,8*R*)-体と(4*R*,8*S*)-体の8:2の混合物が
(4*R*,8*R*)-体のみの場合と比較して約10倍の活性を示したのである⁶⁾。アルデ
ヒドが大気中で比較的容易に酸化されることを考慮し、単離された天然物
が生物活性試験の際にはある程度酸化されていたと仮定すると、活性が生



Scheme 1. Synthetic plan.

物活性試験に使用された天然物より強いからこそ、このようなジアステレオマー混合物が真の天然物である可能性が強いといえる⁶⁾。また近年、同じく鈴木らによってコクヌストモドキの亜種であるカシミールコクヌストモドキ(*T. freemani*)の集合フェロモンも4,8-ジメチルデカナルであると決定されている⁷⁾。しかもこの種を含めた三種の*Tribolium*属は、全て4,8-ジメチルデカナルを集合フェロモンとしているにもかかわらず、互いに異種のフェロモンには必ずしも誘引されるとは限らないという事実が明らかとなった⁷⁾。この事実は*Tribolium*属が種によって違ったジアステレオマー比の4,8-ジメチルデカナルをフェロモンとして分泌している可能性を極めて強く示唆している。また、この点に関してさらに慎重に考えてみると、“従来活性を持たないとされてきた(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-体にも何らかの補助的作用があるのではないか”という疑問さえ生じてくる。このような疑問を解決するためには天然より単離されたフェロモンのジアステレオマー比を直接決定するのが最も望ましい。ところが、4,8-ジメチルデカナルにおいては、現時点ではそれは不可能である。そこで残された方法としては、より詳細な生物活性試験を行なうのが最良と考えられ、それには光学純度及びジアステレオ純度の高い合成サンプルの供給が必要となる。そこで問題となるのが、従来より活性がないとされた異性体の合成である。

なぜなら、異性体と生物活性との関係が明かとなって以来⁵⁾、最も活性の強い異性体(4*R*,8*R*)-体の合成が盛んに行なわれてきた⁶⁾のに比べて、活性を持たないとされた異性体の合成研究があまり盛んではなかったからである。そこで、生物活性試験に供する高い光学純度及びジアステレオ純度を有するサンプルの合成を主眼に、(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-体の簡便かつ効率の良い合成経路の確立を目指して以下の合成に着手した。

合成計画 — 合成に先立ち、Scheme 1 に示したような合成計画を考えた。目的化合物の4位のメチル基の不斉は、光学的に純粋な天然型(*R*)-シトロネル酸**2a**より導くこととした。8位の不斉は(*R*)-体、(*S*)-体それぞれを、ともに高い光学純度を持つ(*S*)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル**3a**と(*S*)-2-メチル-1-ブタノール(*S*)-**4a**より誘導することとした。出発原料**2a**は減炭反応などを経てC-1~6のスルホン(**A**)へと導き、**3a**及び(*S*)-**4a**はそれぞれC-7~10単位のハロゲン化物(**B**, X=Br)の両鏡像体へと誘導可能である。次に、得られたスルホン(**A**)のカルバニオンをハロゲン化物(**B**)でアルキル化し、直ちに還元的に脱硫することによって目的化合物の炭素骨格が構築できると考えた。この反応がこの合成の鍵段階であり、それ以降は既知の方法にしたがって目的化合物が合成可能である。

合成 — 合成を開始するにあたって、3つの出発原料の光学純度の決定を試みた。まず(*R*)-シトロネル酸**2a**については、既知の方法⁹⁾に従って100% e.e.と決定した。また、(*S*)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル**3a**についても既知の方法¹⁰⁾に従って99.6% e.e.と決定した。市販されている光学活性アミルアルコール(*S*)-**4a**については経験的に高い光学純度であることが知られていたが、その光学純度の決定法は確立されていなかった。今回、その光学純度を以下のようにして決定することができた。(*S*)-**4a**を常法に従って対応する(*R*)-及び(*S*)- α -メトキシ- α -トリフルオロメチルフェニ

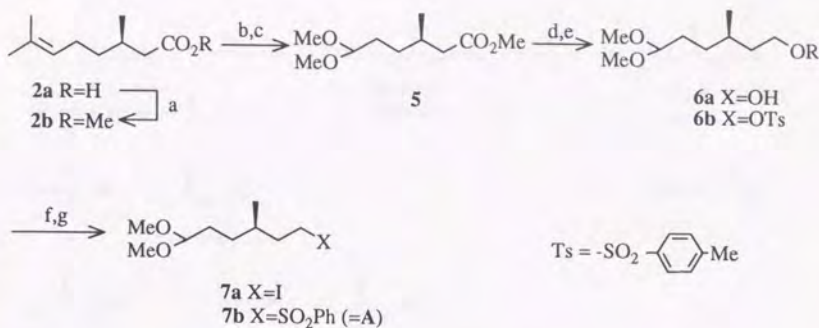
ルアセタート(以下、MTPAエステル)に変換した後、400 MHz $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定するとFig. 1(章末)に示したように、ジアステレオマー同志で明確な違いが認められるスペクトルが得られてきた。即ち、(S)-**4a**の(S)-MTPAエステルにおいては1位のメチレンプロトンは磁氣的に非等価で、 $\delta = 4.08$ ppm (1H, dd, $J = 6.6, 10.8$ Hz), 4.24 ppm (1H, dd, $J = 5.8, 10.8$ Hz)のピークとして現われたのに対し、(R)-MTPAエステルの1位のメチレンプロトンのピークは、 $\delta = 4.17$ ppm (2H, d, $J = 6.2$ Hz)であった。そして、(S)-**4a**の(S)-MTPAエステルの400 MHz $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、対掌体に由来する微小なピークとの積分強度比を求めることによって光学純度を98% e.e.と決定することができた。

以上のようにして3つの出発原料の光学純度が全て満足できるものであることを確認したうえで、実際の合成に進むこととした。まずはじめに、Scheme 2に示した経路によって(R)-シトロネン酸**2a**より鍵中間体であるスルホン**7b**(= A)を合成することとした。初めに、**2a**を硫酸ジメチルを用いて92%収率でメチルエステル**2b**とした。メチルエステル**2b**は、メタノール(以下、MeOH)溶媒中でオゾン酸化することによって二重結合を切断しアルデヒドを生成させ、そのまま反応系内に

-トルエンスルホン酸一水和物(p-TsOH \cdot H₂O)を加えることによって酸触媒アセタール化を行ない、86%収率でジメチルアセタール**5**へと変換した。ジメチルアセタール**5**は水素化アルミニウムリチウムを用いて常法通り還元しアルコール**6a**(86%)を得た。アルコール**6a**は、常法[塩化

-トルエンスルホン/ピリジン]に従って

-トルエンスルホナート(以下、トシラート)**6b**とし、得られた**6b**をすぐさまアセトン溶媒中ヨウ化ナトリウムと処理し、ヨウ化物**7a**(**6a**より81%)へと変換した。さらに、得られたヨウ化物**7a**をベンゼンスルフィン酸ナトリウムと処理することによって重要中間体であるフェニルスルホン**7b**(**6a**より59%)へと導くことができた。このものは、後に臭化物とのカップリング反

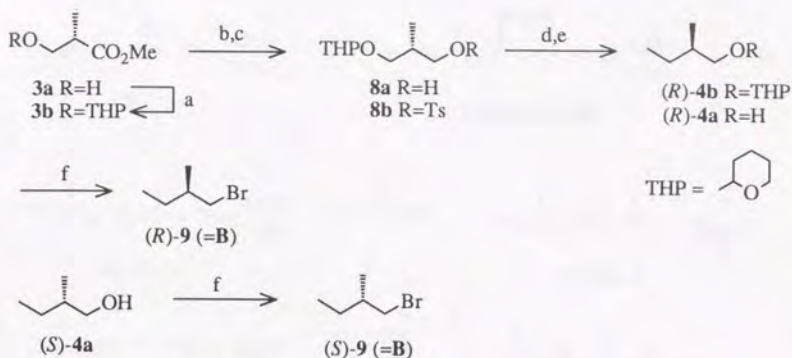


Scheme 2. Synthesis of **7b**.

Reagents: (a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 /acetone(92%); (b) O_3 , then $\text{Me}_2\text{S}/\text{MeOH}$; (c) *p*-TsOH/MeOH (86%); (d) $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ (85%); (e) *p*-TsCl/ $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$ (quant.); (f) NaI, NaHCO_3 /acetone (81% from **6a**); (g) $\text{NaSO}_2\text{Ph}/\text{DMF}$ (59% from **6a**).

応へと供されることになる。

次の段階は、アルキル化剤となる臭化物**9**(= **B**)の両鏡像体の調製であるが、Scheme 3に示したように行なった。(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル**3a**は、すでに確立されている経路¹¹⁾によってトシラート**8b**とした。[1] テトラヒドロピラニル(以下、THP)エーテルとして水酸基を保護(**3b**) 2) 水素化アルミニウムリチウムによる還元(**8a**) 3) 常法による*p*-トルエンスルホン化]この三段階で得られたトシラート**8b**は、テトラヒドロフラン(以下、THF)溶媒中、四塩化銅(二価)リチウム(以下、 Li_2CuCl_4)存在下にて臭化メチルマグネシウム(MeMgBr)と反応させ¹²⁾一炭素増炭し、(*R*)-**4b**(**8a**より93%)とした。引き続き(*R*)-**4b**のTHP保護基を酸処理することによって除去し41%収率でアルコール(*R*)-**4a**とした。このようにして得られたアルコール(*R*)-**4a**は、無水*N,N*-ジメチルホルムアミド(以下、DMF)溶媒中トリフェニルホスフィン存在下、臭素と反応させ44%収率で目的とする臭化物(*R*)-**9**を得ることができた。全く同様にして、市販の光学活性アミリアルコール(*S*)-**4a**も臭化物(*S*)-**9**へと変換した。

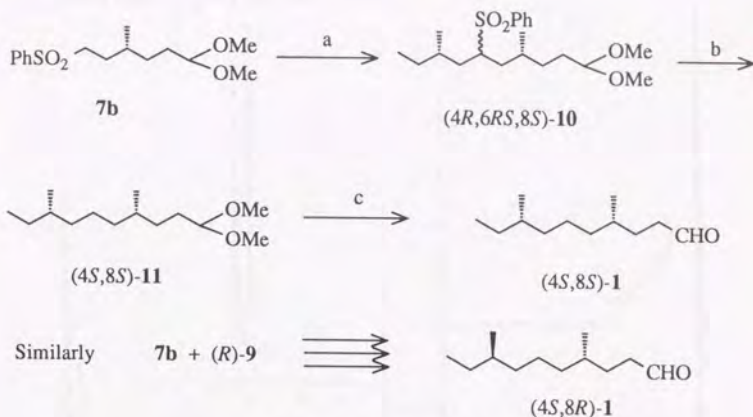


Scheme 3. Synthesis of enantiomers of 9.

Reagents: (a) DHP, *p*-TsOH/Et₂O (91%); (b) LiAlH₄/Et₂O (95%); (c) *p*-TsCl/C₅H₅N (quant.); (d) MeMgBr, Li₂CuCl₄/THF (93% from **8a**); (e) *p*-TsOH/MeOH (41%); (f) Br₂, Ph₃P/DMF [44% for (*R*)-**9** and 60% for (*S*)-**9**].

以上までのところで、目的化合物合成のための全てのユニットがそろったことになったので、次なる段階は鍵反応であるスルホン**7b**と臭化物**9**とのカップリングと、それに引き続く目的化合物への誘導である(Scheme 4)。先程合成したスルホン**7b**を、*n*-ブチルリチウム(以下、*n*-BuLi)と処理することによってカルバニオンとした後、臭化物(*S*)-**9**でアルキル化することによって(4*R*,6*RS*,8*S*)-**10**を60%収率で得た。得られたスルホン**10**は、エチルアミン中金属リチウムによる還元的脱硫を行ない、74%収率で(4*S*,8*S*)-**11**とした。**11**のジメチルアセタール保護基を過塩素酸水溶液で酸処理することによって除去し、目的化合物である(4*S*,8*S*)-**1**を得ることができた。全収率は2から10段階で18%であった。[α]_D²¹ +7.3° [クロロホルム(以下、CHCl₃)] [文献値⁴⁾: [α]_D²² +7.73° (CHCl₃)].

全く同様にして、スルホン**7b**と臭化物(*R*)-**9**より(4*S*,8*R*)-**1**も合成することができた。全収率は2から10段階で15%であった。[α]_D²¹ -9.8° (CHCl₃) [文献値⁴⁾: [α]_D²² -9.92° (CHCl₃)].



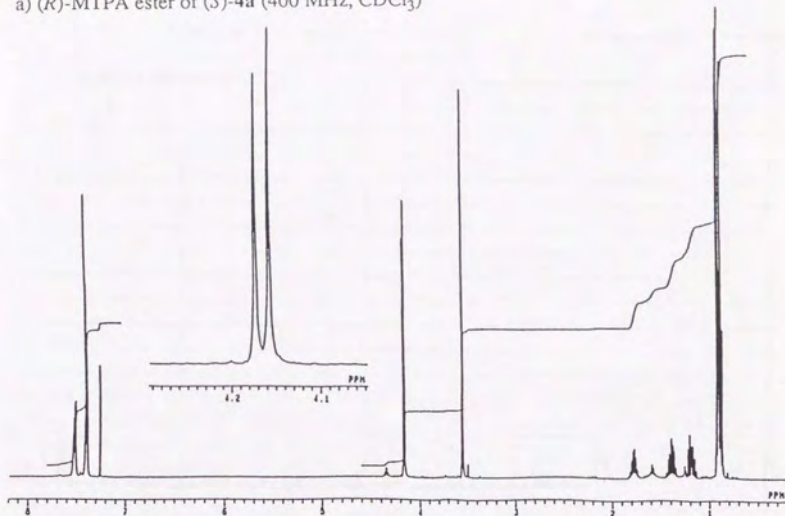
Scheme 4. Synthesis of **1**.

Reagents: (a) *n*-BuLi/THF-HMPA, then (*S*)-**9** (63%); (b) Li/EtNH₂ (74%); (c) HClO₄ aq/THF (56%).

合成した(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-**1**のIR及び¹H-NMRスペクトルは、文献値と良く一致した。

結果 — 以上に述べてきたように、(*R*)-シトロネール酸**2a**、(*S*)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル**3a**及び(*S*)-2-メチル-1-ブタノール(*S*)-**4a**を出発原料とし、ココヌストモドキの集合フェロモンである4,8-ジメチルデカナール(**1**)の(4*S*,8*S*)-体と(4*S*,8*R*)-体を合成することに成功した。この合成経路は不斉を損なう恐れのある段階がないので、合成したジメチルデカナールのジアステレオ純度は出発原料の光学純度を反映していると考えられ、それぞれ99.6% d.e.及び98% d.e.と考えられる。これによって目的としていた(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-4,8-ジメチルデカナール(**1**)の簡便かつ高光学純度での合成経路の確立を達成することができた。合成したジメチルデカナールを用いた生物活性試験は、現在筑波大学の鈴木博士のもとで行なわれており、新しい知見が得られることを期待している。

a) (*R*)-MTPA ester of (*S*)-4a (400 MHz, CDCl₃)



b) (*S*)-MTPA ester of (*S*)-4a (400 MHz, CDCl₃)

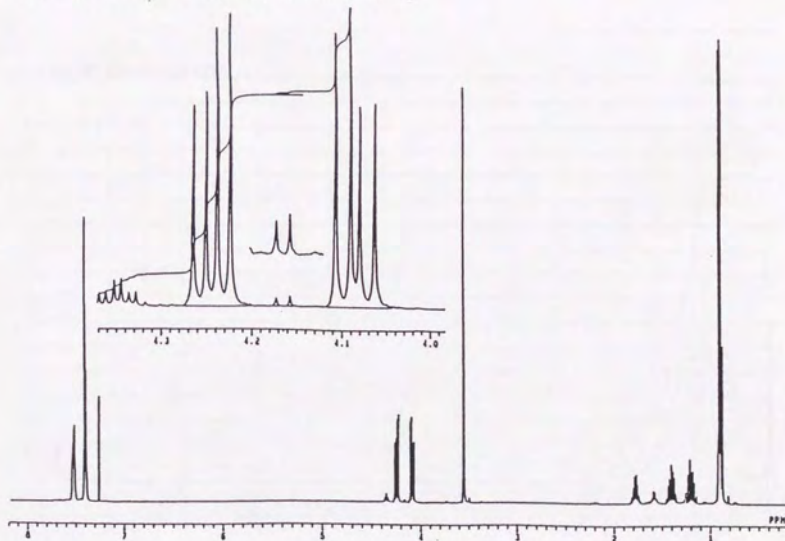


Fig. 1. ¹H-NMR spectra of MTPA ester of (*S*)-4a.

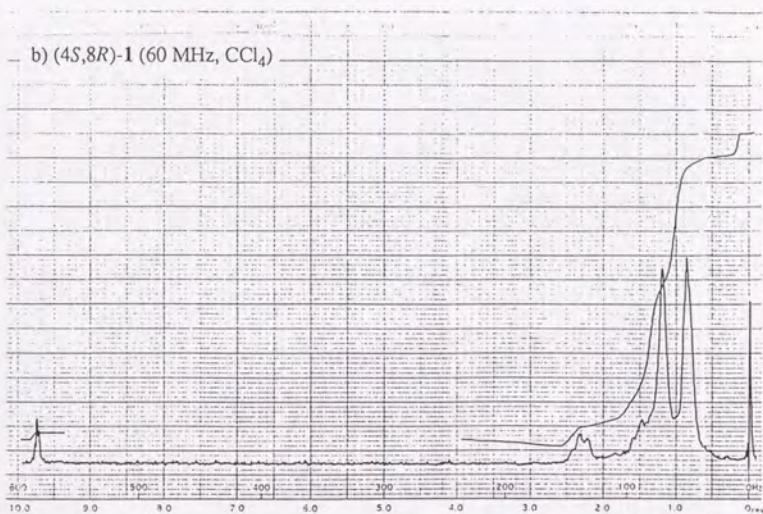
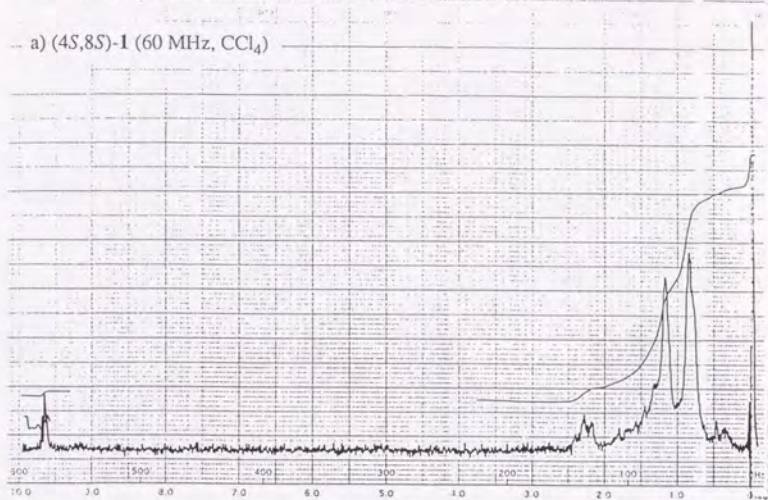


Fig. 2. ¹H-NMR spectra of (4*S*,8*S*)- and (4*S*,8*R*)-1.

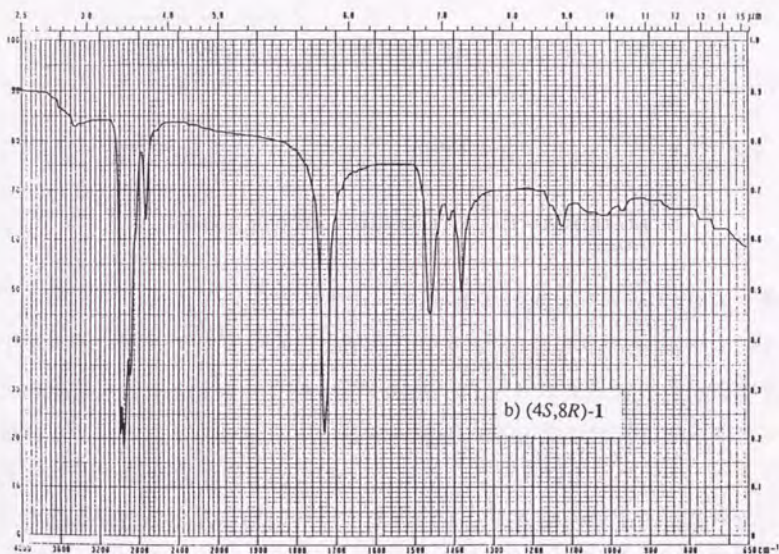
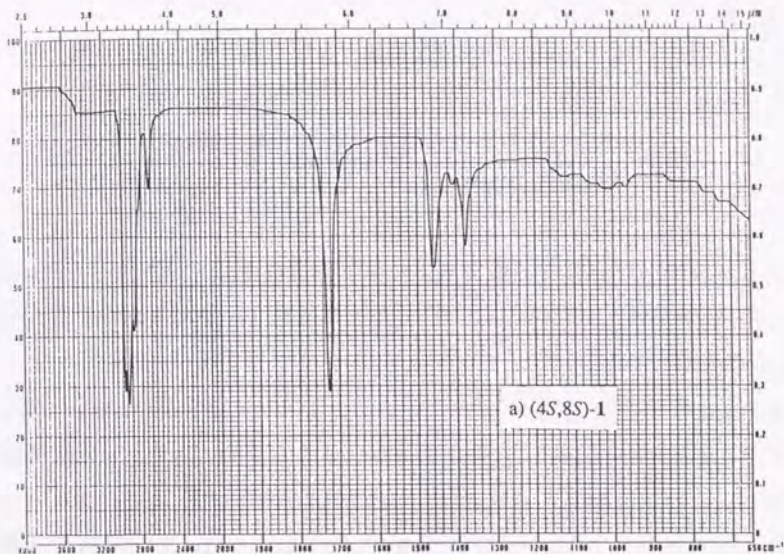


Fig. 3. IR (film) spectra of (4*S*,8*S*)- and (4*S*,8*R*)-1.

第二章

*Ips*属のククイムシの集合フェロモンである イプスジエノールの両鏡像体の合成

序 — ククイムシはその名のとおり木々を荒らす害虫として知られており、世界各地に数多くの種類が生息している。1966年にSilversteinらは、アメリカ合衆国に分布しマツを宿主とするククイムシの一種である *Ips paraconfusus* の集合フェロモンとして三つのテルペンアルコール(1,2,3)を単離構造決定した¹⁾。彼らによって単離されたイプスジエノール1、イプセノール2及び *cis*-ベルベノール3の絶対立体配置は、光学活性体合成によってそれぞれ(S)-(+)-1²⁾、(S)-(-)-2³⁾、(1*S*,4*S*,5*S*)-3⁴⁾であると決定された。

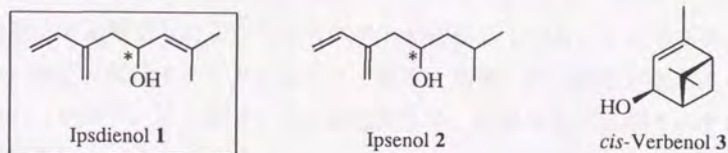
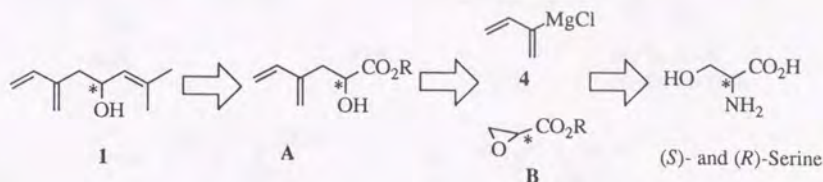


Fig. 1. The aggregation pheromones of *Ips* bark beetles.

その後、これらの化合物は数多くの同属異種のククイムシからも集合フェロモンとしてつぎつぎに単離されてきた⁵⁾。これらの *Ips* 属のククイムシの集合フェロモンは、立体化学を考慮しなければ構成成分自体は非常に似通っているにもかかわらず、多くの場合、ある種が分泌しているフェロモンに他の種が強く誘引されることはないことが発見された⁶⁾。そして、この種特異性の生じる原因として光学活性な構成成分の立体化学が注目され、特にイプスジエノール1については立体化学と生物活性の相関関係が詳細に研究されてきた。イプスジエノールについて既に知られている主要

な興味深い生物活性試験の結果を以下に示す。1) *I. paraconfusus*は(S)-体に誘引されるが、*I. calligraphus*と*I. avulsus*は(R)-体に誘引されるなど、活性を示す鏡像体が種によって違う^{6,7)}。2) *I. pini*については、カリフォルニアに生息するものは(R)-体に誘引されるが、東海岸のそれは(S)-体に誘引されるなど、生息する地域さらには集団によって生産しているイプスジェノールの鏡像体比が違う⁸⁾。3) 一般に活性の無い鏡像体は、活性のある鏡像体の誘引活性を阻害する働きがある^{7,8b,9)}。このフェロモン系において非常に多様な立体化学と生物活性の相関関係が現われる原因として最も重要と考えられるのは、多成分系であることもさることながら、やはり両鏡像体が“活性と阻害”という両面をそれぞれ有していることである。またその二面性に関しては、電気生理学的な実験によるそのレセプターの解明が進められてきた。*Ips pini*において行なわれた感覚器に生じる電位差を測定する実験の結果から、イプスジェノールに対しては(S)-体、(R)-体のそれぞれに反応する独立した二つのレセプターが存在していることが示され、それらが独立に機能することによって“活性と阻害”の二面性が生じると解釈されている¹⁰⁾。以上述べてきた種特異性は、近縁な種同志がそれぞれの種を保存していくために獲得したものであり、昆虫が非常に複雑な“フェロモンシステム”を有効に利用している例の一つであると言うことができる。そしてその一成分であるイプスジェノールは、非常に稀な、生態学的にも最も興味深いフェロモンの一つであるということができる。

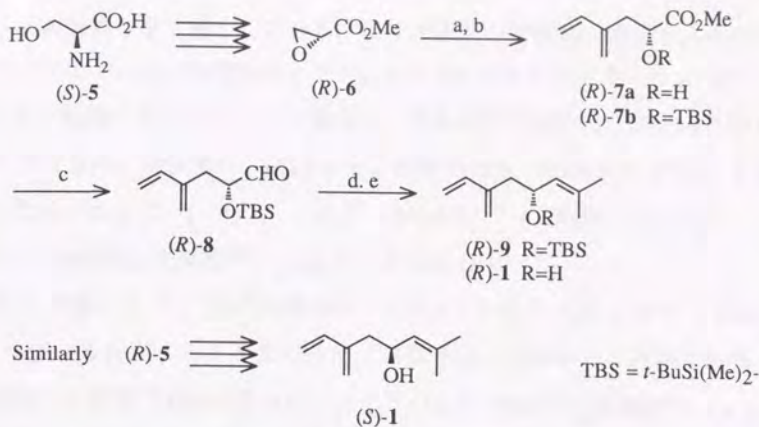
イプスジェノールは、天然から単離される極めて微量な量でその光学純度を決定する方法が確立されているフェロモンであり^{8b)}、その結果として先程触れたような分布している地域または集団による光学純度の差が発見されてきた。ところが合成有機化学によらず天然物の立体化学を評価できるイプスジェノールにおいても、立体化学と生物活性の相関関係及びそのメカニズムをより詳細に解析するために有機合成が担う役割は依然として大きい。その理由の一つとして、光学的に純粋な両鏡像体を合成することができれば、それらを混ぜることによって天然型のみならず任意の光学純



Scheme 1. Synthetic plan.

度のイプスジエノールを調製できることが挙げられる。また、量的な問題点も解決できる。即ち合成による方法は、天然より単離する方法と比較して大量のイプスジエノールを入手できるため、より多種多様な生物活性試験を行なうことが可能となり、大きな規模での誘引試験やフェロモントラップへの応用まで検討することができるのである。そこで有機合成に要求されることは、より高い光学純度で大量に、より簡便に効率良く両鏡像体を合成することである。イプスジエノールの光学活性体合成は、最近のBrownらの合成¹¹⁾を含めて過去数多くの合成が報告されてきたが¹²⁾、それらの多くは光学純度もしくは簡便さという点で必ずしも満足できるものではなかった。そこで、光学純度、簡便さ、効率の良さの全てを満たし、大量合成が可能な合成経路を確立することを目的とし本合成を行なった。

合成計画 — 合成に先立ち、先ごろLarchevêqueらによって報告された光学活性なエポキシド(B)¹³⁾に着目し、Scheme 1に示したような合成計画を立案した。即ち彼らの報告にしたがってセリンより容易に調製される、高い光学純度をもつ光学活性なエポキシドBを出発原料とした。エポキシドBを森らのイプセノール合成^{12b)}に用いられたクロロブレンより調製されるGrignard試薬によって開裂させAとする。さらに、Aのエステル部分を増炭反応の足がかりとし、Wittig反応による増炭反応によってイソプロピリデン単位を導入するなどして目的化合物が合成可能であると考えた。



Scheme 2. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-ipsdienol.

Reagents: (a) (1,3-butadien-2-yl)magnesium chloride (**4**), CuBr·Me₂S/THF (70%); (b) TBSCl, imidazole/DMF (74%); (c) (*i*-Bu)₂AlH/toluene; (d) Me₂C=PPh₃/DME (70% from **7b**); (e) (*n*-Bu)₄NF/THF (92%).

合成 — 実際には、Scheme 2に従って合成を行なった。まず、Larchevêqueらの報告に従って、光学活性なエポキシエステル(*R*)-**6**を天然型アミノ酸(*S*)-セリン**5**より63%の収率で調製した。エポキシド(*R*)-**6**を銅触媒(CuBr·Me₂S)存在下、クロロブレンより調製したGrignard試薬⁴¹⁾と反応させエポキシ環を位置選択的に開裂させ、70%収率で(*R*)-**7a**へと変換し、さらに、(*R*)-**7a**の生じた水酸基を常法通りDMF溶媒中塩化*t*-ブチルジメチルシリル、イミダゾールで処理し、*t*-ブチルジメチルシリル(以下、TBS)エーテル(*R*)-**7b**を74%収率で得た。次は、イソプロピリデン単位の導入であるが、Wittig反応を鍵反応とし以下のようにして行なった。即ち、(*R*)-**7b**のエステル基を1当量の水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)によって還元しアルデヒド(*R*)-**8**に変換した後、1,2-ジメトキシエタン(以下、DME)溶媒中イソプロピリデントリフェニルホスホラン(Me₂C=PPh₃)とWittig反応させ(*R*)-**9**(**7b**より70%)を得ることができた。この化合物(*R*)-**9**は、既にイプスジェ

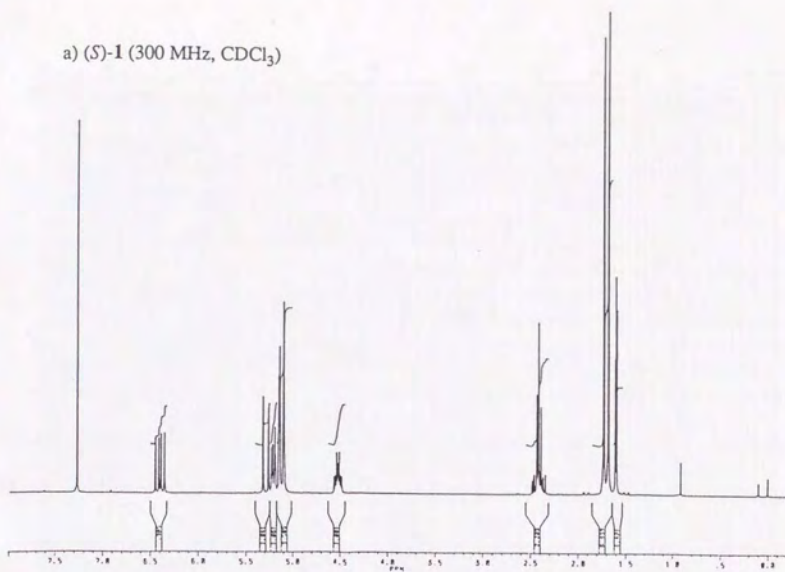
ノールの骨格を全て満たしており、後は水酸基の保護基を除去するのみである。そこで、(R)-9のTBS基をフッ化テトラ n -ブチルアンモニウム(以下、TBAF)で処理することによって除去し、92%収率で目的化合物(R)-1を得ることができた。全収率は、(R)-6から5段階で33%、(S)-5(セリン)から8段階で21%であった。 $[\alpha]_D^{24} -15.3^\circ$ (MeOH) [文献値¹¹⁾: $[\alpha]_D^{23} -13.11^\circ$ (MeOH), 文献値^{12a)}: $[\alpha]_D^{20} -12^\circ$ (MeOH)].

全く同様にして、非天然型セリン(R)-5より得られるエポキシド(S)-6より(S)-1も合成することができた。全収率は、(S)-6から5段階で26%、(R)-5から8段階で16%であった。 $[\alpha]_D^{24} +15.7^\circ$ (MeOH) [文献値¹¹⁾: $[\alpha]_D^{23} +13.18^\circ$ (MeOH), 文献値^{12a)}: $[\alpha]_D^{20} +11.0^\circ$ (MeOH)].

合成した(R)-及び(S)-1の光学純度はこれらをそれぞれ対応するMTPAエステルとした後、報告¹⁵⁾にしたがって高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLC)分析を行なうことによって、それぞれ少なくとも96% e.e.以上であると決定した。IR及び¹H-NMRスペクトルは、文献値と良く一致した。

結果 — 以上のように、天然型及び非天然型のセリンより得られるエポキシエステル(6)より、短工程、高収率、高光学純度でイプスジエノール(1)の両鏡像体を大量(それぞれ2.2 g, 3.5 g)に合成するルートを開発することができた。合成されたイプスジエノールの比旋光度は現在までに測定された旋光度のどれよりも大きく、また従来から推測されていた光学的に純粋なイプスジエノールの比旋光度よりも大きな値であった。この理由として最も考えられるのは、今回の合成が数グラム単位で合成を完了することができたために、精製の際、二度の蒸留を行なっているということであろう。即ち本合成によって得られたイプスジエノールは、光学純度と共に化学純度も極めて高いものであったことがその理由と考えられる。こうして、当初の目的を満たす合成を達成することができた。合成した両鏡像体を用いた生物活性試験によって新たな知見が得られることが期待される。

a) (S)-1 (300 MHz, CDCl₃)



b) (S)-1 (300 MHz, CDCl₃)

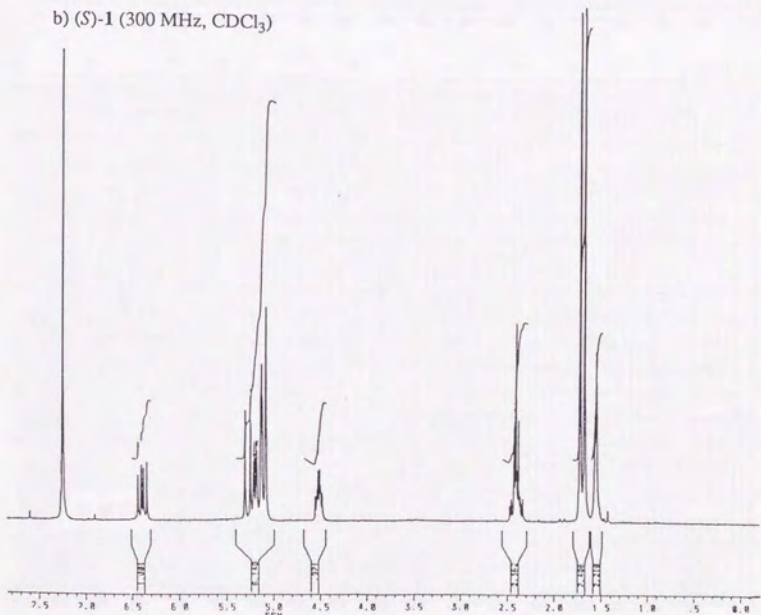


Fig. 2. ¹H-NMR spectra of ipsdienol 1.

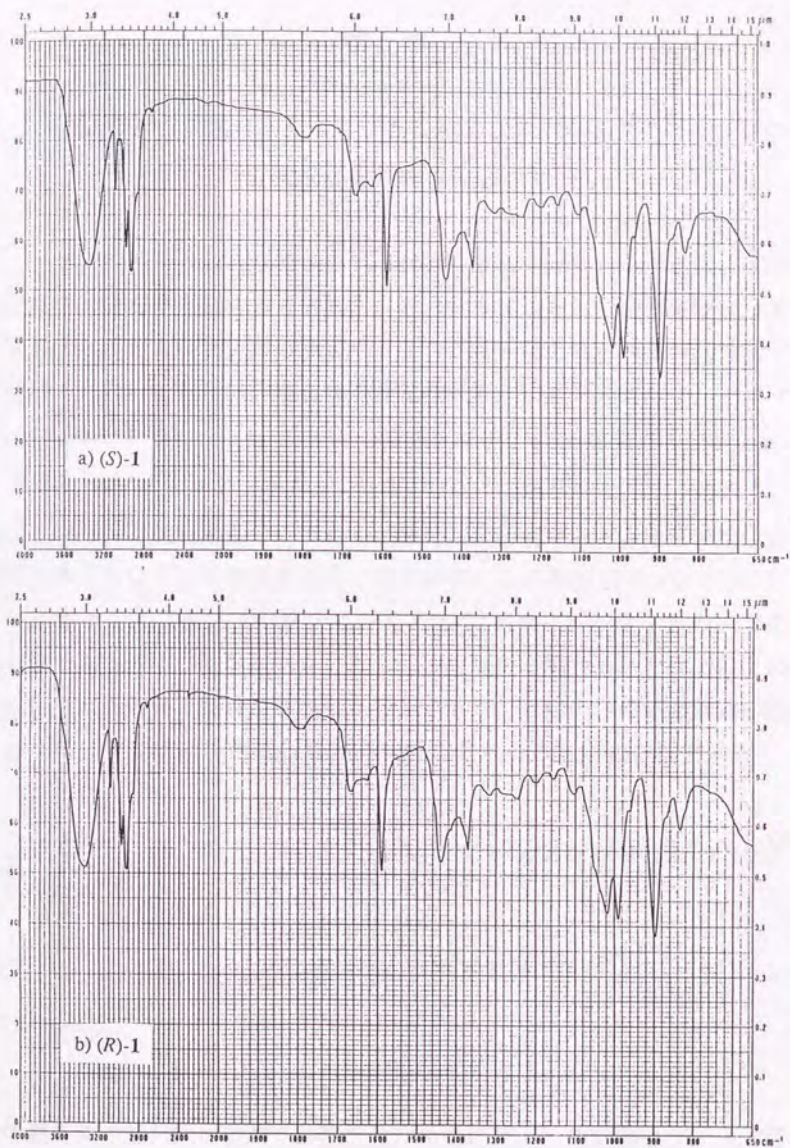


Fig. 3. IR (film) spectra of ipsdienol 1.

第三章

チャバネゴキブリの性フェロモンである3,11-ジメチル-2-ノナコサノンの全立体異性体の合成

序 — チャバネゴキブリ(German cockroach, *Blattella germanica*)は、世界各地に広く分布する衛生害虫である。その性フェロモンに関する研究は西田らによって行なわれ、雌の体表ワックスから三種のフェロモン活性物質が単離された。これらは詳細な構造研究の結果、3,11-ジメチル-2-ノナコサノン1、29-ヒドロキシ-3,11-ジメチル-2-ノナコサノン2と微量成分である29-オキソ-3,11-ジメチル-2-ノナコサノン3であると決定された^{1,2)}。一般的に昆虫フェロモンは比較的低分子であり、揮発性化合物である。そして空中に拡散することによって情報を伝え、信号物質として機能している。これに対してチャバネゴキブリの性フェロモン(1, 2, 3)は比較的分子量の大きな化合物であり空中に拡散されないため、直接触角で触れることによってのみ感知されるという特殊性フェロモンであり、具体的には雄の触角が雌に触れることによって配偶行動が引き起こされることが知られている。

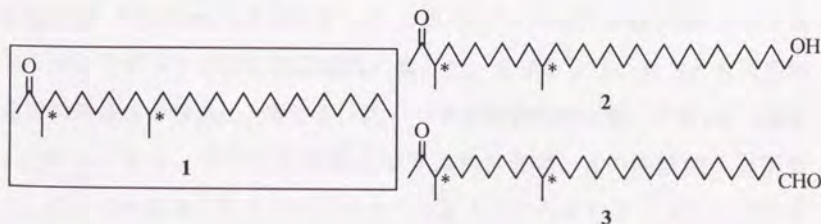
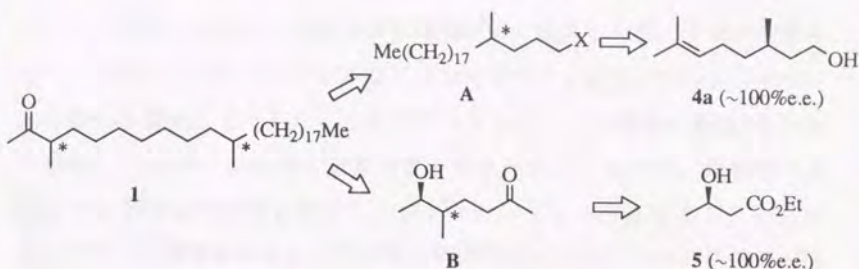


Fig. 1. The female-produced sex pheromones of German cockroach.

単離された天然物の絶対立体配置及び生物活性との相関関係は、光学活性体合成によって明かにされた。森らによって合成された1及び2の全ての立体異性体³⁾と天然物との比較によって、1、2双方とも(3*S*,11*S*)-体が天然物



Scheme 1. Synthetic plan.

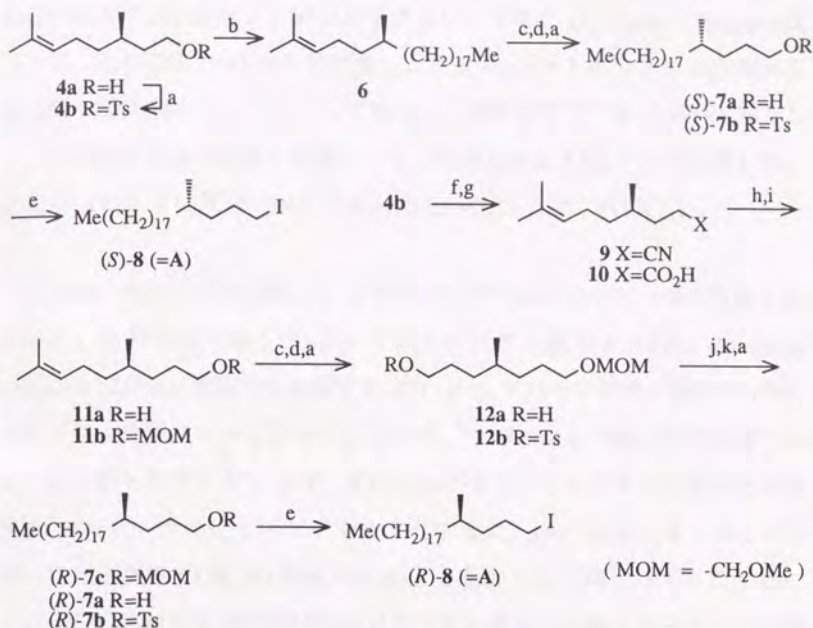
であると決定された。また生物活性試験の結果から、**1**、**2**双方とも全ての異性体に同程度の活性があることがわかった²⁾。しかしながらこの合成に用いられた出発原料は光学純度が92% e.e.の(*R*)-シトロネロールであったため、この生物活性試験の結果に僅かではあるが疑問がもたれていた。その疑問点を明確にするためには、より高い光学純度で全ての立体異性体を合成し生物活性試験の結果を再検討することが必要となる。そこで性フェロモンの三成分のうち最も主要な成分であった**1**の全ての立体異性体を高い光学純度で合成し、生物活性試験の結果を再確認することを目的として以下の合成に着手した。

合成計画 — Scheme 1に示すように、(*R*)-シトロネロール**4a**と(*R*)-3-ヒドロキシブタン酸エチル**5**⁹⁾を出発原料に選んだ。なぜならば、双方とも天然物由来の鏡像体が容易に入手でき、尚かつその光学純度が極めて高い(~100% e.e.)からである。光学的に純粋な全立体異性体は、Aの両鏡像体を調製し、C-1~7単位Bのジアステレオマーの双方とそれぞれカップリングさせることによって合成可能と考えた。まず、出発原料**4a**のメチル基の不斉を損なうことなくGrignard反応などによって炭素鎖をそれぞれに必要なだけ伸長し、重要中間体であるハロゲン化物Aの両鏡像体を得ることができ。もう一つの重要中間体Bは、出発原料**5**より調製することとした。**5**の

エステル基の α -位にメチル基を非立体選択的に導入した後、アセト酢酸エステル合成などによってキラルなヒドロキシケトン**B**のジアステレオマー混合物へと導くこととした。このジアステレオマーは従来の知見⁹⁾などから判断して *syn*-体、*anti*-体が分離可能と考えられた。これは、最終的には消失する水酸基の不斉を利用したジアステレオマー分離であり、それによって片方の鏡像体のみから目的化合物の合成に必要な二つの異性体が得られることとなる。このジアステレオマー分離がこの合成の鍵段階である。このようにして合成に必要なユニットが全て揃えば、それらをそれぞれカップリングさせることによって目的化合物の炭素骨格が構築可能であり、官能基の修飾を経て**1**の全立体異性体へと導くことができると考えた。

合成 — Scheme 2に示したのはヨウ化物**8**(=A)に至る経路である。合成計画で触れたように、天然型の(*R*)-プレゴンより容易に調製でき、 $\sim 100\%$ e.e.と光学的に極めて高い純度を持つ(*R*)-シトロネロール**4a**を出発原料として合成を開始した。**4a**を常法にしたがって定量的に対応するトシラート**4b**とした後、銅触媒(Li_2CuCl_4)存在下、THF中にて臭化 n -ヘキサデシルマグネシウム($n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{MgBr}$)と反応させ⁶⁾**6**とした。**6**は極めて低極性であり、過剰のGrignard試薬に由来する n -ヘキサデカンなどとの分離が困難であったため、そのまま次の反応に用いた。粗生成物**6**をオゾン酸化することによって二重結合を切断し、それに引き続く水素化ホウ素ナトリウムによる還元の後処理を行ないアルコール(*S*)-**7a**(**4a**より85%)とした。アルコール(*S*)-**7a**は、トシラート**7b**を経て重要中間体の一つであるヨウ化物(*S*)-**8**[(*S*)-**7a**より85%]¹⁹へと導いた。全収率は**4a**より6段階で72%であった。 $[\alpha]_D^{19} +2.21^\circ$ (CHCl_3)。

次はその鏡像体である(*R*)-**8**の調製である。トシラート**4b**は既知の方法⁷⁾に従ってニトリル**9**を経てカルボン酸**10**(**4a**より83%)へと導いた。カルボン酸**10**を水素化アルミニウムリチウムによって還元し、98%収率でアルコー



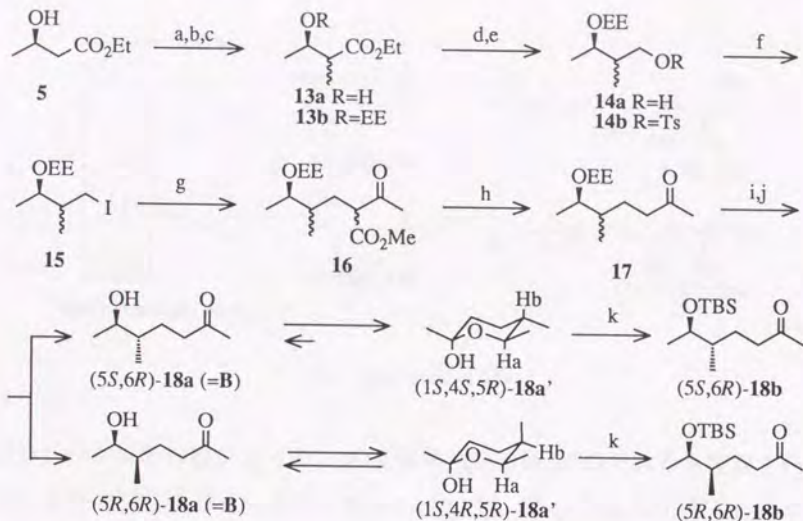
Scheme 2. Synthesis of the enantiomers of 8.

Reagents: (a) *p*-TsCl/C₅H₅N (quant. for **4b**, 93% for **7b** and 84% for **12b**); (b) Me(CH₂)₁₅MgBr, Li₂CuCl₄/THF; (c) O₃, NaHCO₃/MeOH:CH₂Cl₂:*n*-hexane(1:1:1); (d) NaBH₄ (85% from **4a** for **7a** and 94% for **12a**); (e) NaI/Me₂CO [93% for (*R*)-**8** and 85% for (*S*)-**8**(in 2 steps)]; (f) NaCN/DMSO (88% from **4a**); (g) NaOH/aq EtOH (94%); (h) LiAlH₄/Et₂O (98%); (i) MOMCl, *i*-Pr₂NEt/CH₂Cl₂ (95%); (j) Me(CH₂)₁₄MgBr, Li₂CuCl₄/THF (82%); (k) dil HCl (89%).

ル**11a**へと変換した後、生じた水酸基を塩化メチレン溶媒中クロロメチルメチルエーテル、ジイソプロピルエチルアミンと反応させることによってメトキシメチルエーテルとして保護し、95%収率で**11b**とした。**11b**はオゾン酸化とそれに引き続く水素化ホウ素ナトリウムによる還元的後処理によって、94%収率でジオールモノメトキシメチルエーテル**12a**とした。**12a**の水酸基は常法通り対応するトシラート**12b**(84%)とした後、**6**の調製と同様な

条件のもとで臭化 n -ペンタデシルマグネシウム(n -C₁₅H₃₁MgBr)とGrignard反応させ、82%収率で(R)-7cへと変換した。(R)-7cのメトキシメチル保護基を希塩酸で酸処理することによって除去し、89%収率でアルコール(R)-7aとした。(R)-7aは(S)-8の調製と同様にして2段階82%にて(R)-8へと誘導した。全収率は4aより12段階で44%であった。 $[\alpha]_D^{18} -2.25^\circ$ (CHCl₃).

Scheme 3に示した経路によってもう一つの合成ユニットBの合成を行った。出発原料である(R)-3-ヒドロキシブタン酸エチル5は、*Zoogloea ramigera* I-16-Mが菌体内に蓄積するポリ-β-ヒドロキシブタン酸(PHB)の加エタノール分解によって得られるもので、~100% e.e.と高い光学純度であることが知られている⁴⁾。まず、5をFráterのジアニオンアルキル化反応の条件⁸⁾でヨウ化メチルによってアルキル化すると、*syn*:*anti* = 6:94という高い立体選択性で(2*R*,3*R*)-13a(75%)が主生成物として得られてきた。ところが、この高い立体選択性は後にジアステレオマー分離によって二つの異性体の双方を得るという目的には不都合であったため、メチル基のエピマー化を行なうこととした。即ち、先程と同様の条件によってヒドロキシエステル13aをジアニオンとした後、飽和塩化アンモニウム水溶液でプロトン化することによって、79%収率で13aを望む*syn*:*anti*が約1:1(45:55)のジアステレオマー混合物として得ることができた。この望むべきジアステレオマー混合物の分離操作は全く行なわず、ジアステレオマー混合物のままこれ以降の合成を進めた。ヒドロキシエステル13aの水酸基をエチルビニルエーテル中*p*-トルエンスルホン酸一水和物で酸処理することによってエトキシエチルエーテルとして保護し、77%収率で13bとした。得られた13bは、常法通り水素化アルミニウムリチウムで還元し99%収率でアルコール14aとした。アルコール14aは常法に従ってトシラート14bとした後ヨウ素化し、ヨウ化物15(93% from 14a)へと変換した。このようにして得られ



EE = EtOCH(Me)-

Scheme 3. Synthesis of the isomeric ketones **18b**.

Reagents: (a) 2eq LDA, MeI/THF-HMPA (75%); (b) 2eq LDA/THF-HMPA, then NH_4Cl aq (79%); (c) EtOCH=CH₂, *p*-TsOH (77%); (d) $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ (99%); (e) *p*-TsCl/ $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (97%); (f) NaI, $\text{NaHCO}_3/\text{Me}_2\text{CO}$ (93% from **14a**); (g) $\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Me}_2\text{CO}$ -DMF (79%); (h) KOH/aq MeOH (73%); (i) aq AcOH/THF; (j) SiO_2 chromatog. [25% of (5*S*,6*R*)-**18a** and 40% of (5*R*,6*R*)-**18a**]; (k) TBSCl, imidazole/DMF [81% for (5*S*,6*R*)-**18b** and 87% for (5*R*,6*R*)-**18b**].

てきたヨウ化物**15**は、アセトン-DMF混合溶媒中にて炭酸カリウムを塩基としてアセト酢酸メチルとアセト酢酸エステル合成反応を行ない、79%収率でβ-ケトエステル**16**へと導いた。**16**は、引き続き水酸化カリウム水溶液でMeOH溶媒中けん化脱炭酸を行ないケトン**17**(73%)とした。**17**のエトキシエチル保護基を酢酸：水：THF(1：2：2)の温和な条件で脱保護すると、(5*S*,6*R*)-及び(5*R*,6*R*)-**18a**(=B)の混合物が得られてくる。この二つの異性体の分離はこの合成における鍵であるが、これらの薄層クロマトグラフィー(以下、TLC)での挙動は、セリコルニン(7-hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone, タ

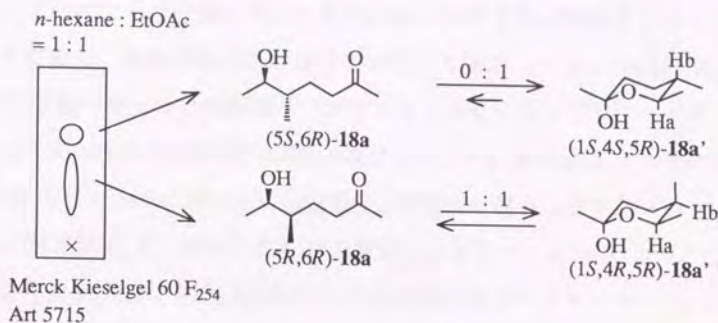


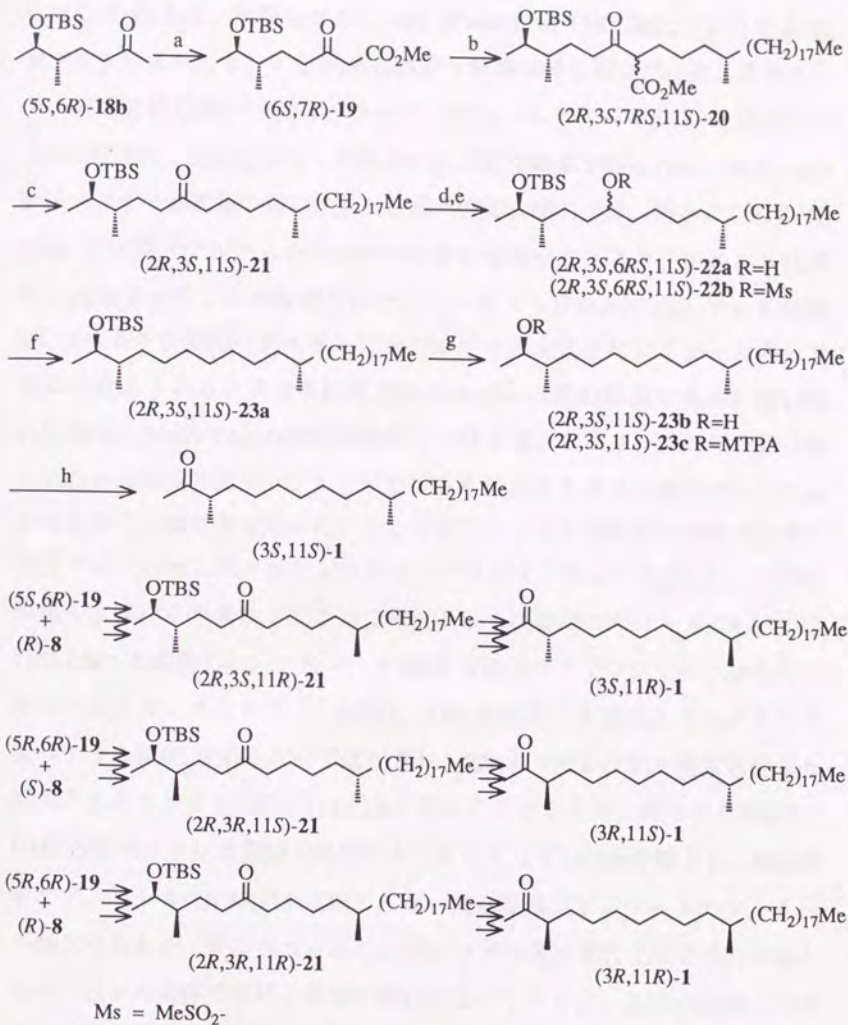
Fig. 2. Separation of **18a**.

バコシバンムシの性フェロモン)の立体異性体の場合⁵⁾のそれから推測されたとおりの結果を与えることとなった(Fig. 2)。即ち、(5*S*,6*R*)-体と考えられるスポットの*R*_f値がより大きくスポットもテーリングしていないのに対して、(5*R*,6*R*)-体と考えられるスポットの*R*_f値がより小さくスポットもテーリングしたものであった。この理由は、分子内でヘミアセタールを巻いた化合物**18a'**を考えることによって説明できる。環状ヘミアセタール構造を考えた場合において3つのメチル基全てがエクアトリアル配向となる(5*S*,6*R*)-体では、鎖状構造[(5*S*,6*R*)-**18a**]より環状構造[(1*S*,4*S*,5*R*)-**18a'**]の方が熱力学的に安定なためほぼ全て環状ヘミアセタール(1*S*,4*S*,5*R*)-**18a'**として存在する。これに対して(5*R*,6*R*)-体では5位(**18a'**の4位)のメチル基がアキシアル配向となるので鎖状構造[(5*R*,6*R*)-**18a**]と環状構造[(1*S*,4*R*,5*R*)-**18a'**]の熱力学的安定性に大きな差がない。それゆえに有機溶媒中では鎖状ヒドロキシケトン(5*R*,6*R*)-**18a**と環状ヘミアセタール(5*R*,6*R*)-**18a'**の平衡混合物として存在することになる。この存在形態の違いが極性の大きな違い(TLC上の挙動の大きな違い)を生じさせることとなり、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: Merck Kieselgel 60, Art. 7734)によって容易にジアステレオマー分離が可能となった。こうしてシリカゲルカラムクロマト

グラフィーによって分離した*anti*-体(5*S*,6*R*)-**18a**はさらに再結晶することによって精製し、純粋な無色針状晶を25%収率で得た。一方、*syn*-体(5*R*,6*R*)-**18a**は油状物であったため再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し40%収率で純粋な(5*R*,6*R*)-**18a**とした。Fig. 3(章末)に示す300 MHz ¹H-NMRスペクトルにおける結合定数(J_{ab})の明確な違いなどやIRスペクトル(実験の部参照)より、相対立体配置の決定とともにベンゼン- d_6 (以下、 C_6D_6)や四塩化炭素(以下、 CCl_4)溶媒中で(5*S*,6*R*)-体は環状ヘミアセタール(1*S*,4*S*,5*R*)-**18a'**として存在し、(5*R*,6*R*)-体は鎖状ヒドロキシケトン(5*R*,6*R*)-**18a**と環状ヘミアセタール(1*S*,4*R*,5*R*)-**18a'**の平衡混合物として存在していることを明確にすることができた。これは事前に予測した結果そのものであり、これによって鍵段階となる異性体分離が達成された。尚、**18a**は特別な場合を除いて、その存在形態(**18a**及び**18a'**)とは無関係に**18a**として表記することとする。このようにして得られた**18a**は、水酸基をそれぞれ常法にしたがってTBSエーテルとして保護し、重要中間体であるケトン(5*S*,6*R*)-**18b**(81%)及び(5*R*,6*R*)-**18b**(87%)を調製した。全収率は5より10段階でそれぞれ4.9%、8.4%であった。これらの**18b**をGLC分析することによって双方とも100% d.e.であることを確認した。

以上に述べてきたように、目的化合物合成に必要な4つのユニット全てが調製できたので、最後は中間体同志のカップリング及び最終物への変換であるが、まずケトン**18b**の末端メチルのヨウ化物**8**によるアルキル化の条件を種々検討した。第一に、嵩高い塩基を用いることによって速度論支配で生じるエノラートをアルキル化しようと試みたが、リチウムヘキサメチルジシラジド[LiN(TMS)₂]をはじめとして塩基を種々検討したものの全く目的化合物を得ることはできなかった。この理由はヨウ化物**8**の反応性が十分でないためでありエノラートの位置選択的な生成とは無関係と考えられ、この方針は諦めることとした。次に、ケトンをジメチルヒドラゾンへ

と変換した後にアニオンとすることによって位置選択的なエノラートを生成し、これのアルキル化を行うEndersらの方法⁹⁾を試みた。この方法は、アルキル化剤にヨウ化*n*-プロピルを用いたモデル系においては、位置選択的にアルキル化が進行し、望まない位置がアルキル化された異性体の生成は認められなかった。ところが実際には**8**のような嵩高いアルキル化剤を用いると望む生成物は全く得られてこなかった。そこでScheme 4に示したように、一旦β-ケトエステルに変換することによって活性化し、アセト酢酸エステル合成反応を利用してアルキル化を行なった。まず、(5*S*,6*R*)-**18a**を1,4-ジオキサン溶媒中、水素化ナトリウムを塩基とし炭酸ジメチルと反応させることによってメトキシカルボニル基を導入し、91%でβ-ケトエステル(6*S*,7*R*)-**19**とした。この際、数%ではあったが望まない位置(**18b**の3位)にメトキシカルボニル基が導入された位置異性体が生成していることが¹H-NMRより明かとなったが、ここでは分離操作を試みてはいない。次なる反応はβ-ケトエステル(6*S*,7*R*)-**19**のヨウ化物(*S*)-**8**によるアルキル化であるが、やはり若干の条件検討が必要であった。このアセト酢酸エステル合成反応における問題点は*O*-アルキル化であり、*O*-アルキル化を抑えるために塩基及び溶媒を種々検討した。その結果として*O*-アルキル化の比率を少なくする条件として低極性溶媒中(例えば、水素化ナトリウム/トルエンなど)で反応を行なうと、一般に反応が遅く収率も低下するということがわかった。そこで総合的な判断から最適な条件を選択すると、*O*-アルキル化が一部起こってしまうものの、炭酸カリウムを塩基としメチルエチルケトン溶媒中で加熱還流するという条件が最適であった。(*O*-アルキル化生成物は、後の段階でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離可能である。) この反応で得られた生成物(2*R*,3*S*,7*RS*,11*S*)-**20**は全く精製しないままけん化脱炭酸反応を行ない、61%収率でケトン(2*R*,3*S*,11*S*)-**21**へと導いた。この際、**20**の疎水性が強いために極性溶媒に対する溶解度が低く、通



Scheme 4. Synthesis of the four stereoisomers of **1**.

Reagents: (a) CO(OMe)₂, NaH/1,4-dioxane (91%); (b) (S) -**8**, K₂CO₃/MeCOEt (61%); (c) KOH, *n*-Bu₄NOH/THF-H₂O (61% from **19**); (d) NaBH₄/*i*-PrOH (88%); (e) MsCl, DMAP/C₅H₅N-CH₂Cl₂ (96%); (f) LiEt₃BH/THF (93% from **22a**); (g) aq HF/DME (96%); (h) H₂CrO₄/Et₂O (99%).

常の条件[例えば、水酸化カリウム/含水MeOH or THF, 塩化ナトリウム/含水ジメチルスルホキシドなど]では良好な結果は得られなかった。結果として、相間移動触媒(テトラ*n*-ブチルアンモニウムヒドロキシド)を用いて二相系(水/THF)で反応を行なった場合のみ良好な結果が得られた。また、 β -ケトエステル**19**調製の際に生じた位置異性体に関しては、得られた**21**の¹H-NMRに末端メチルケトン由来のシグナルが無いことより、アルキル化段階で淘汰されたことが確認された。これはより立体的に混んでいる位置が、**8**のような嵩高いアルキル化剤ではアルキル化されにくかったからであると考えられる。次なる問題点はカルボニル基の除去である。(2*R*,3*S*,11*S*)-**21**は、Wolff-Kishner還元条件下では分解が起こり、目的化合物は得られなかった。また、トシルヒドラゾンを経由する還元も満足のいく結果を与えることはできなかった。そこで以下のように段階的に酸素官能基を除去することとした。ケトン**21**をイソプロピルアルコール(以下、*i*-PrOH)溶媒中水素化ホウ素ナトリウムで還元し88%収率でアルコール(2*R*,3*S*,6*R**S*,11*S*)-**22a**へと変換した。アルコール**22a**を常法通りメタンスルホニル化して得られるメタンスルホナート**22b**は、THF溶媒中で水素化トリエチルホウ素リチウム(LiEt₃BH)によって還元され、**22a**より93%収率で酸素官能基が除去されたアルカン(2*R*,3*S*,11*S*)-**23a**を得ることができた。得られた**23a**は、DME溶媒中フッ化水素酸で処理することによってTBS基を除去し、96%収率でアルコール(2*R*,3*S*,11*S*)-**23b**とした。残る段階はアルコールのケトンへの酸化であるが、カルボニル基の α -位のメチル基は異性化する恐れがあるので、以下の条件で素早く慎重に酸化することとした。反応が完結した時点で硫酸が残らないように調製されたクロム酸水溶液を用い、溶媒にエーテル/水の二相系を用いるという条件¹⁰でアルコール**23b**を酸化し、99%収率で目的化合物(3*S*,11*S*)-**1**へと導いた。このものはエタノールより2度再結晶することにより精製し無色針状晶を得ることができた。全収率は**4a**より

13段階で39%、5より18段階で2.1%であった。m.p. 47.0-47.5°C; $[\alpha]_D^{19} +5.52^\circ$ (*n*-hexane).

アルキル化剤(*R*)-8で(5*S*,6*R*)-19をアルキル化し、全く同様にして(3*S*,11*R*)-1も合成することができた。全収率は4aより19段階で23%、5より18段階で2.1%であった。m.p. 40.5-41.0°C; $[\alpha]_D^{19} +5.51^\circ$ (*n*-hexane).

全く同様に、ケトンとアルキル化剤の組み合わせを替えて(3*R*,11*S*)-1, m.p. 40.5-41.0°C, $[\alpha]_D^{19} -5.31^\circ$ (*n*-hexane)と(3*R*,11*R*)-1, m.p. 47.0-47.5°C, $[\alpha]_D^{19} -5.44^\circ$ (*n*-hexane)も合成を完了した。全収率は、4aよりそれぞれ40%、26%であった。過去の合成品と今回の合成品の物性値の比較をTable 1に示す。

	Present synthesis		Previous synthesis ³⁾	
	$[\alpha]_D$ (<i>n</i> -hexane)	m.p.	$[\alpha]_D$ (<i>n</i> -hexane)	m.p.
(3 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-1	+5.52° (c = 0.92)	47.0-47.5°C	+5.98° (c = 0.9)	44.5-45°C
(3 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-1	+5.51° (c = 2.52)	40.5-41.0°C	+5.73° (c = 2.04)	38-38.5°C
(3 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-1	-5.31° (c = 4.03)	40.5-41.0°C	-5.68° (c = 4.0)	39-39.5°C
(3 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-1	-5.44° (c = 4.09)	47.0-47.5°C	-5.63° (c = 4.1)	44.5-45°C

Table 1. Specific rotations and melting points of synthetic 1.

合成した1の¹H-NMR(500 MHz)と¹³C-NMR(125 MHz)スペクトル(Fig. 4, 5)は全くといってよいほど異性体による違いがなかったが、Fig. 6に示したようにIR (KBr)スペクトルでは、結晶型の違いに起因すると考えられるいくつかの明確な違いが確認された。従来より指紋領域の違いは報告されていたものの、指紋領域以外にもカルボニルの特性吸収に明らかな違いが発

見された。即ち、3,11-*syn*-体と3,11-*anti*-体ではカルボニルの特性吸収がそれぞれ 1715 cm^{-1} と 1705 cm^{-1} に現われたのであり、これは全く新しい知見であった。それ以外のスペクトルデータ及び物性値は、既知のものと良い対応を示した。

合成品の純度決定 — 標的化合物**1**の1段階前のアルコール**23b**を対応するMTPAエステル**23c**に変換した後にHPLC分析することによって、その立体化学純度の決定を試みた。残念ながら11位の不斉についてはHPLC分析では分析不可能であることが明らかとなったが、11位の不斉は光学的に純粋な(*R*)-シトロネロール**4a**よりラセミ化の可能性の無い経路によって導かれているため、立体的に純粋であると考えた。そこで問題となるのは2位と3位の不斉であり、これについてはHPLC分析により明らかにすることができた。Fig. 7(章末)に実際に行なったHPLC分析のチャートを示す。これによって2及び3位に関しても本来8個のジアステレオマーが存在するので4本のピークが存在すべきところでピークが3本しか存在していないのがわかる。分析の条件(溶媒系など)を種々検討したもののこれ以上の分離は得られなかったので、この条件の下で光学純度及びジアステレオ純度を決定することとした。その結果はFig. 8(章末)に示した通りである。即ち**23b**の3位に関する立体化学純度は、2位の水酸基との相対立体配置については純粋であり、またそのジアステレオ純度も99% d.e.という極めてに高いものであるという結論が得られた。ところが先に触れたように**1**の3位のメチル基はカルボニル基の α 位にあたり、異性化する可能性がある。そこで合成したフェロモン**1**について異性化の有無を以下のようにして確認することとした。即ち**1**を水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元しアルコール(2*RS*)-**23b**とした後、対応するMTPAエステル(2*RS*)-**23c**に変換し、先程と同様のHPLC分析を行なった(Fig. 8)。その結果、3位のメチル基が異性

化することによって生じるジアステレオマーに由来するピークは検出されなかった。これによって懸念される酸化反応における異性化が起こっていないことが確認でき、今回合成されたフェロモンが生物活性試験の結果を再確認するに十分な光学純度及びジアステレオ純度を有していることが明らかとなった。

生物活性 — 合成された性フェロモン1を用いた生物活性試験は、以下のように行なわれた。合成した4つの立体異性体全てについて四塩化炭素溶液として濃度を調整したものを雄の触角に触れさせ、性的な興奮状態になる確率を調べた。(検定方法の詳細は実験の部に示す。) その結果はTable 2に示したように、3位の不斉を認識している可能性が若干示唆されるものの、異性体全てがほぼ同程度の活性を有するというものであった。この結果は、従来知見を支持し、再確認するものとなった。尚、EAG試験を含めたさらに詳細な生物活性試験が、現在Dr. Brossut(ブルゴーニュ大学)及びDr. Dickens(アメリカ農務省)らのもとの進行中である。

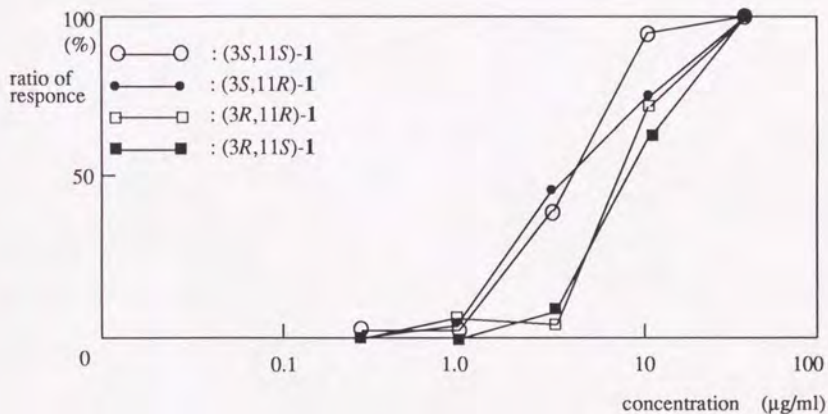
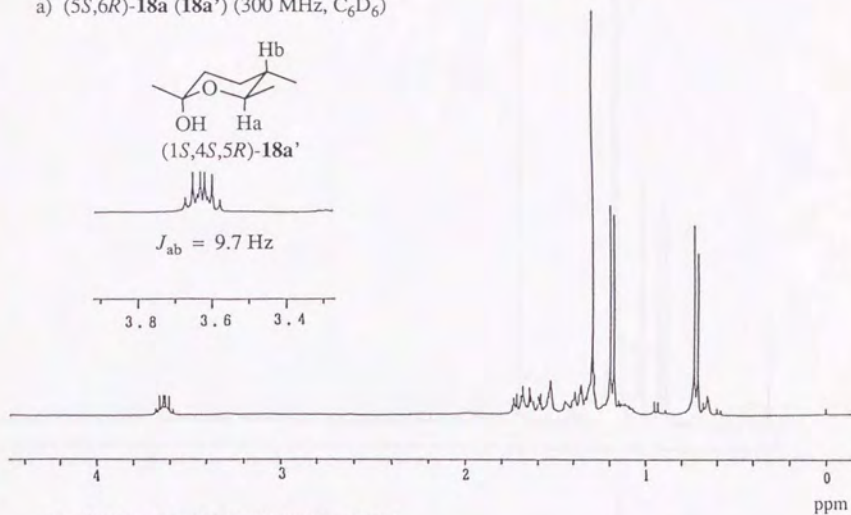
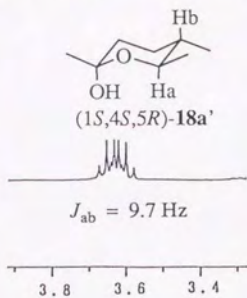


Table 2. Results of bioassay.

結果 — 以上に述べてきたように、(R)-シトロネロール4aと(R)-3-ヒドロキシブタン酸エチル5を出発原料とし、中間体[(5S,6R)-18a, (5R,6R)-18a]の分離を鍵段階としてチャバネゴキブリの性フェロモン3,11-ジメチル-2-ノナコサノン1の全立体異性体を合成することができた。そして合成したフェロモン1が極めて高い光学純度及びジアステレオ純度であることを確認した。また、これらを用いて行なわれた生物活性試験の結果から、4異性体全てにほぼ同程度の活性があるという事実が疑いのないものとなった。これは、立体化学の認識が生物活性の発現に大きな役割を持ち、立体化学と生物活性の間に非常に多様かつ興味深い相互関係が存在していることが知られている昆虫フェロモンのなかでは極めて稀な例と言えよう。

a) (5*S*,6*R*)-**18a** (**18a'**) (300 MHz, C₆D₆)



b) (5*R*,6*R*)-**18a** (**18a'**) (300 MHz, C₆D₆)

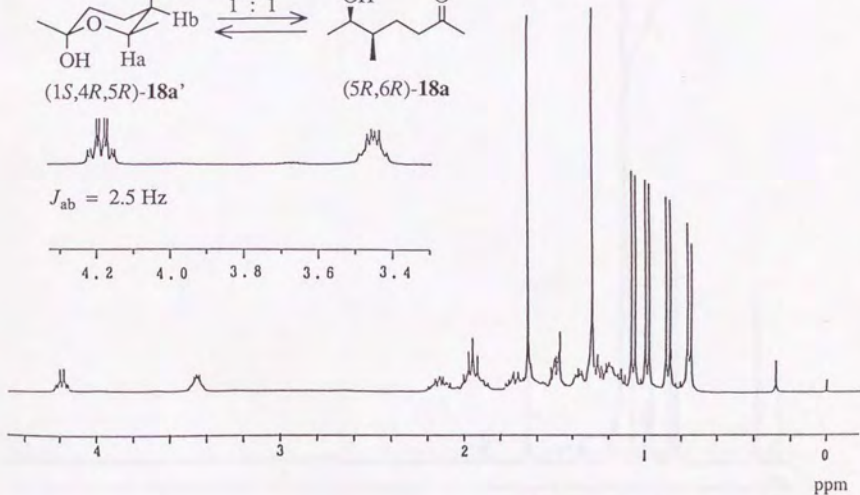
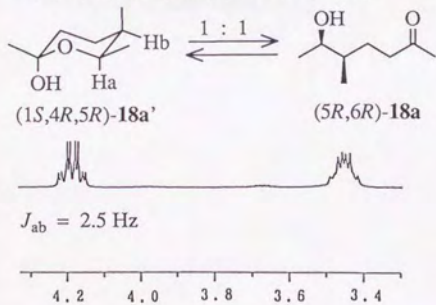


Fig. 3. ¹H-NMR spectra of (5*S*,6*R*)- and (5*R*,6*R*)-**18a**.

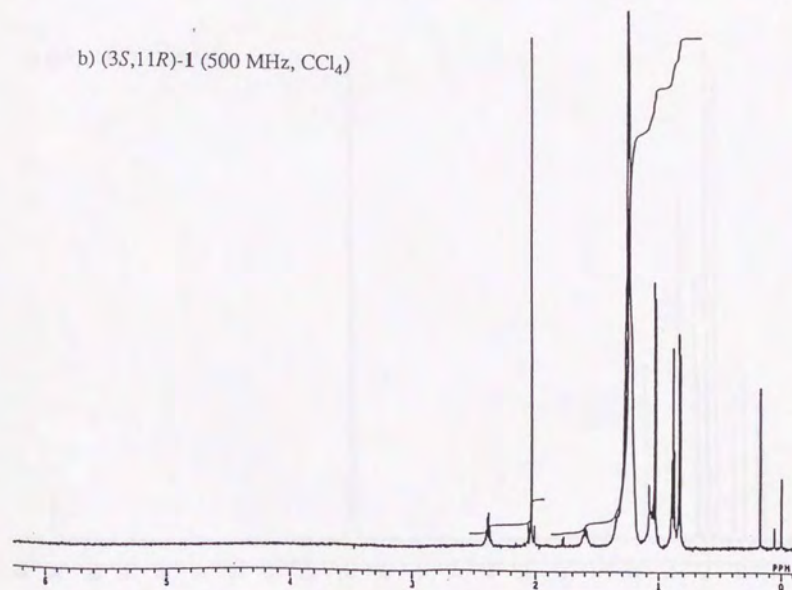
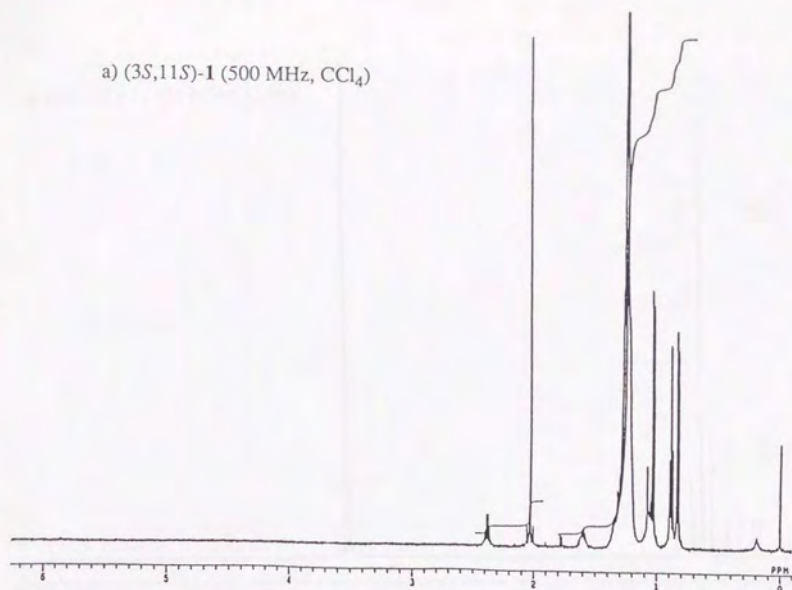


Fig. 4. ¹H-NMR spectra of (3*S*,11*S*)- and (3*S*,11*R*)-1.

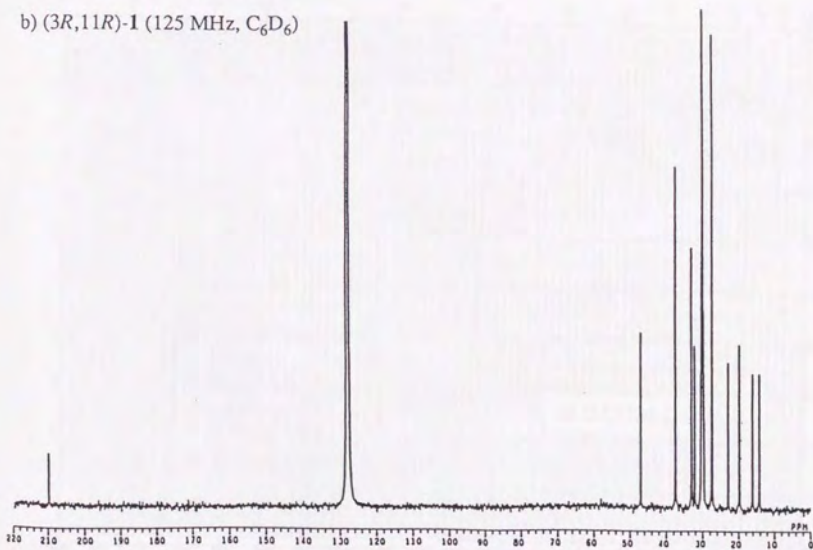
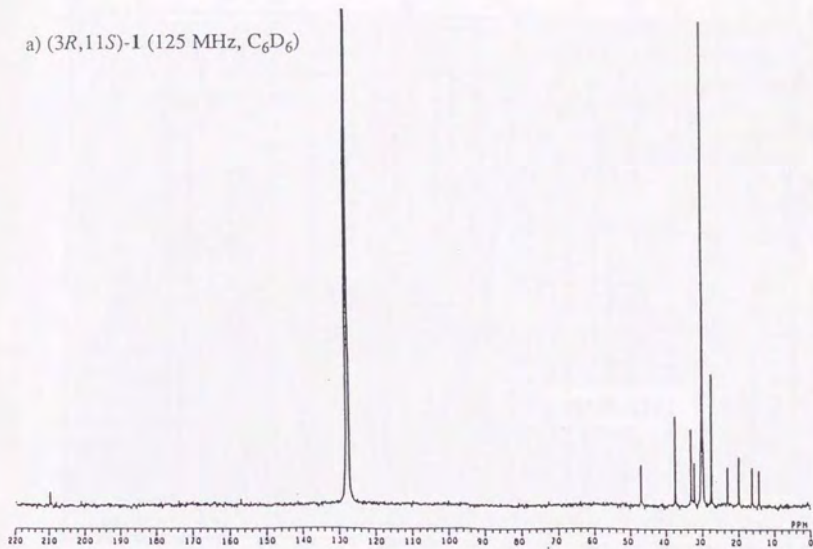


Fig. 5. ¹³C-NMR spectra of (3*R*,11*S*)- and (3*R*,11*R*)-1.

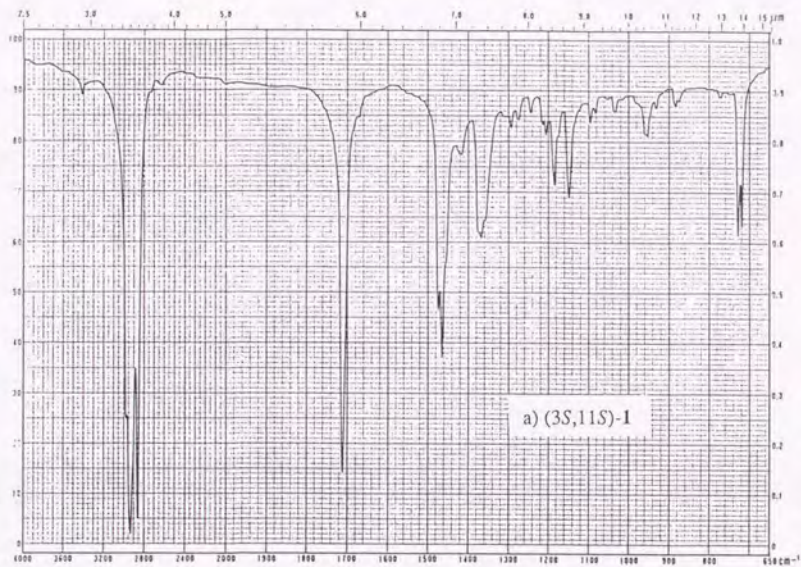
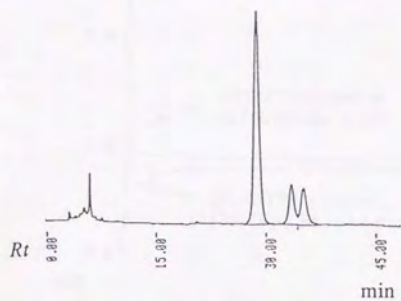
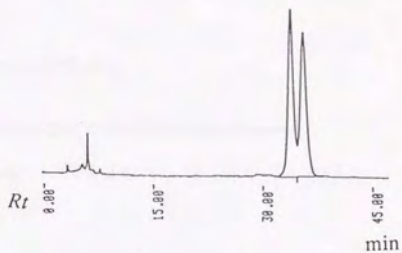


Fig. 6. IR (KBr) spectra of (3*S*,11*S*)- and (3*S*,11*R*)-1.

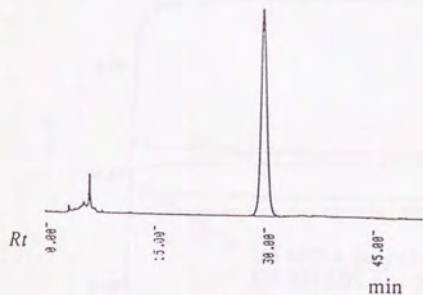
a) (*R*)- and (*S*)-MTPA ester of (2*RS*,3*RS*)-23b



b) (*R*)-MTPA ester of (2*RS*,3*RS*)-23b



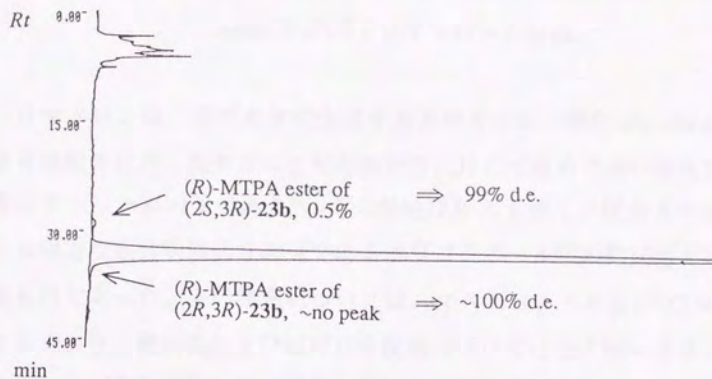
c) (*S*)-MTPA ester of (2*RS*,3*RS*)-23b



column; Sensyu Pak. Silica-1251-N,
(4.6φ × 250 mm)
solvent; *n*-hexane : 1,2-dichloroethane = 30 : 1
flow rate; 1.2 ml/min

Fig. 7. HPLC analysis of 23c.

a) (*R*)-MTPA ester of (2*R*,3*S*,11*S*)-23b



b) (*R*)-MTPA ester of (2*RS*,3*R*,11*R*)-23b

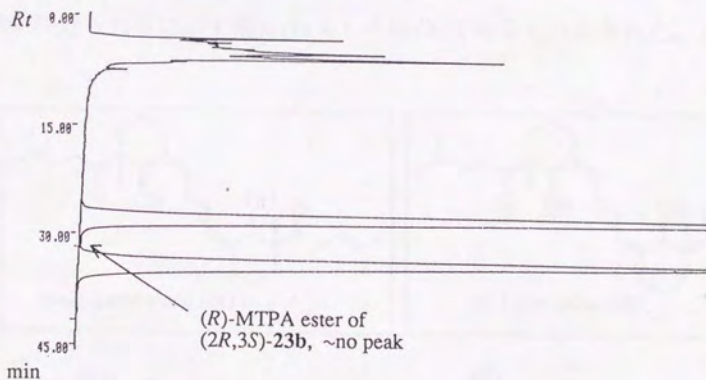


Fig. 8. Determination of stereochemical purity of **1**.

第四章

カサガイの一種 *Collisella limatula* の生産する防御物質である
meso-及び(±)-リマツロンの合成

リマツロンは、潮だまりに生息するカサガイの一種 (*Collisella limatula*) より単離された、魚やカニなどの捕食者に対して極めて強い摂食阻害活性を示すトリテルペンである¹⁾。その活性は極めて強く、従来より知られている強力な摂食阻害活性物質であるポリゴジアル^{2,3)}の約10倍という強力なものであった。その構造については、マススペクトル及び¹³C-NMRスペクトルより、幾何異性及び相対立体配置については全く同一と考えられるユニットが左右対称な形で結合している構造が推定された。また、NOEの観測をはじめとする¹H-NMRの詳細な検討よりその幾何異性と相対立体配置が決定され下を示す構造(1a)もしくは(1b)であると決定された。しかしな

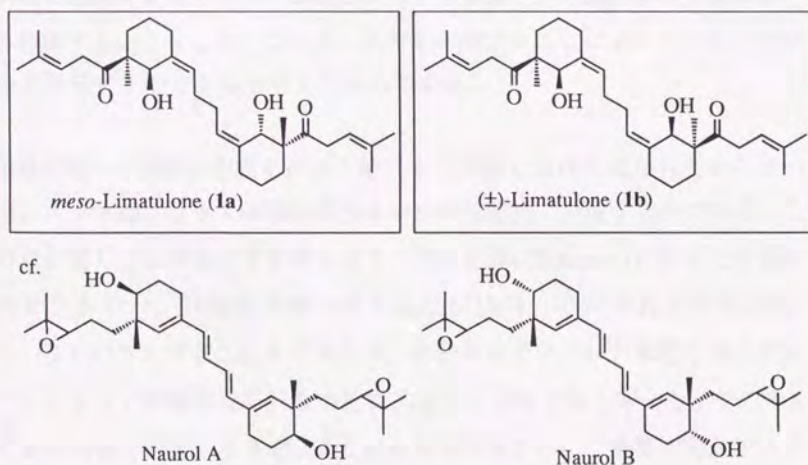
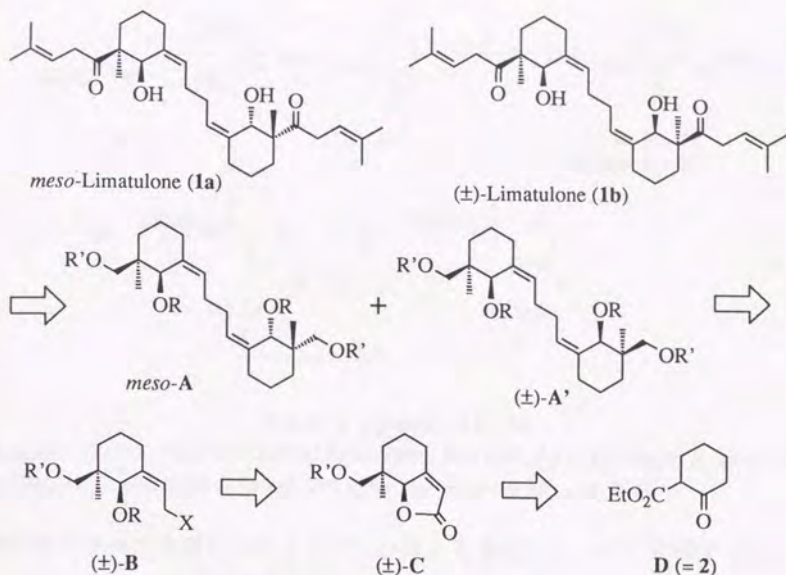


Fig. 1. Limatulone, defensive triterpene metabolites of the limpet *Collisella limatula*.

がら、この化合物が持つ“左右対称”という特異な構造ゆえに、天然物に旋光性がないという事実が明らかであるにもかかわらず、メソ体**1a**、ラセミ体**1b**のどちらであるかは決定されていなかった¹⁾。また、この化合物は生合成的にも興味深い点を持っている。即ち、多環性トリテルペンは2,3-エポキシスクワレンより生合成されるのが最も一般的であるのに対し、詳細については不明であるもののこの化合物の生合成経路は一般的なそれとは違うものであろうと推測されている。このような特異な構造を持つ化合物は極めて稀で、最近になってナウル島で採集されたカイメンより細胞毒性を有する化合物として単離構造決定された、ナウロールA及びBが非常に類似した構造を有しているのみである⁴⁾。さらに、リマツロンの骨格構築には、相対立体配置及び幾何異性の制御とそれを損なわない合成経路の選択が必要とされるなど、有機合成の標的化合物として必ずしも易しいものではないと考えられ、未だその合成が報告されていないことも含め、純粹に有機合成化学的な興味も持ち合わせた化合物と言える。

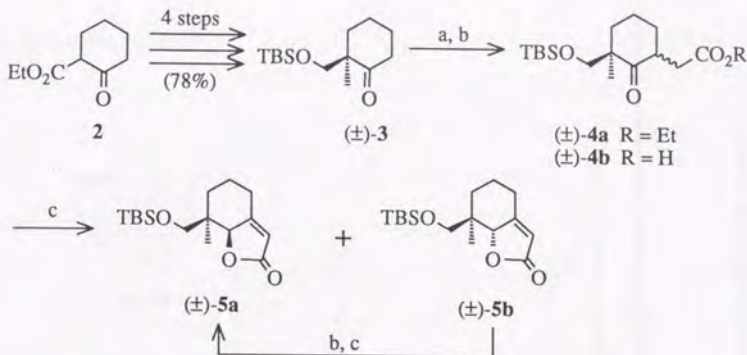
以上述べてきたような興味深い側面を持つトリテルペン、リマツロンの合成を開始するにあたり、推定されている構造メソ体**1a**、ラセミ体**1b**双方を合成することとした。これは、双方を合成することによってのみその構造を決定できると考えたからである。

合成計画 — 実際の合成を行なう前にまず考慮しなければならなかったのは、メソ体**1a**、ラセミ体**1b**の双方をいかに効率良く合成するかである。この点に関しては後述する戦略を考え、それを基にScheme 1に示した合成計画を立案した。目的化合物である**1a**及び**1b**は、それぞれ中間体*meso*-A、(±)-A'さえ得ることができれば、それらにイソプレン単位を導入することによって側鎖伸長を行ない比較的容易に合成可能と考えた。そこでAとA'の調製が課題となるが、AとA'双方を得るためには重要中間体であるBを調製し、それを二量化またはそれに相当する操作を行なうことが最適



Scheme 1. Synthetic plan.

と考えられる。その際、光学活性なBの両鏡像体を調製し、その組み合わせを替えて二量化を行なうことによって*meso*-体、(+)-体、(-)-体の全てが合成可能と考えられるが、リマツロンは*meso*-体もしくは(±)-体であることがわかっている以上、この方針は必ずしも効率的とはいえない。ところが、AとA'のジアステレオマー分離を考えることによって、それを効率の良いものに行うことができる。即ちラセミ体のBを二量化させれば、メソ体とラセミ体の混合物が得られることとなり、それらを分離できれば、*meso*-A及び(±)-A'双方を同時に得ることができると考えたのである。この段階が本合成の鍵段階であり、この異性体分離操作によって、光学活性な出発原料もしくは中間体を用いることなくメソ体-1a、ラセミ体1b双方を合成できることとなる。また、重要中間体(±)-Bは、出発原料Dに酢酸単位を導入した後、ラクトン(±)-Cに変換することで炭素骨格、幾何異性及び相対立



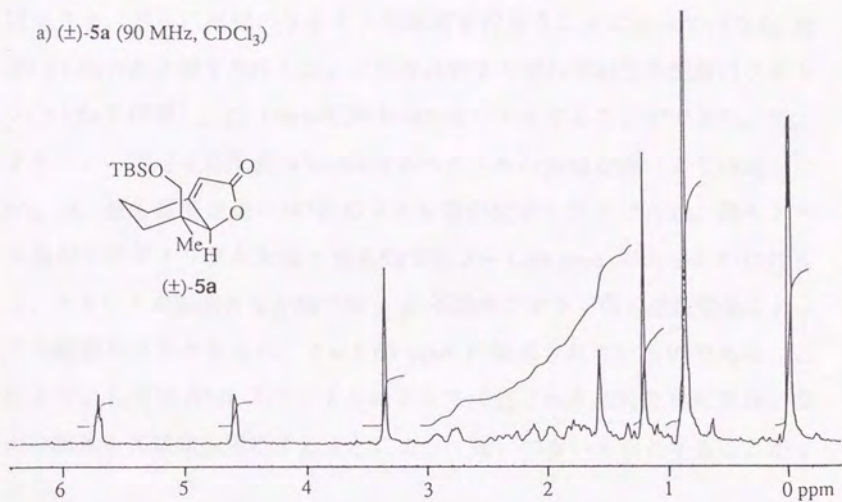
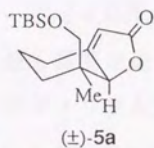
Scheme 2. Synthesis of (±)-5a.

Reagents: (a) LDA, THF; then $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (88%); (b) LiOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (quant.); (c) NaOAc, Ac_2O , heat (33% of **5a** and 42% of **5b**; conversion of **5b** to **5a**: 23%).

体配置のすべてを望むべきものとし、それを損なうことなく変換することによって調製できると考えた。

合成 — Scheme 2に示した経路によって出発原料である β -ケトエステル **2**から合成計画における重要中間体(±)-**B**を合成するところから始めた。まず、**2**を既知の方法⁵⁾に従い、4段階78%の収率でケトン(±)-**3**へと導いた。ケトン(±)-**3**をリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を用いてエノレートとした後、プロモ酢酸エチルでアルキル化しで88%収率で(±)-**4a**とし、得られた(±)-**4a**のエステル部分を水酸化リチウム水溶液を用いて加水分解し、対応するカルボン酸(±)-**4b**へと変換した。カルボン酸(±)-**4b**を酢酸ナトリウム存在下にて無水酢酸溶媒中で加熱し、 α, β -不飽和ラクトンを生成させ(±)-**5a**及び(±)-**5b**の混合物を得た。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶によって精製し、それぞれを33%、42%の収率で得ることができた。望まない相対立体配置を有するラクトン(±)-**5b**は、先程の加水分解と同じ条件で加水分解することによってカルボン酸(±)-**4b**を

a) (\pm)-5a (90 MHz, CDCl_3)



b) (\pm)-5b (90 MHz, CDCl_3)

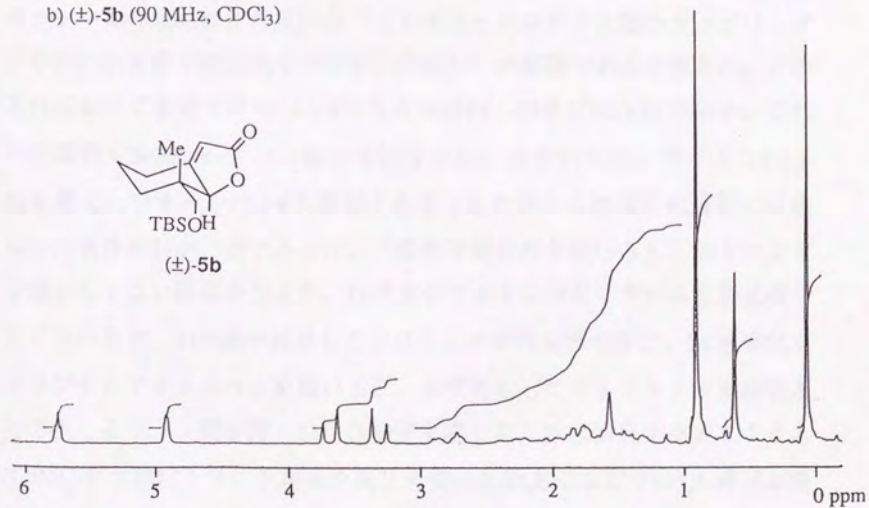
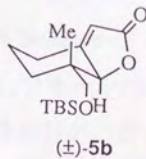
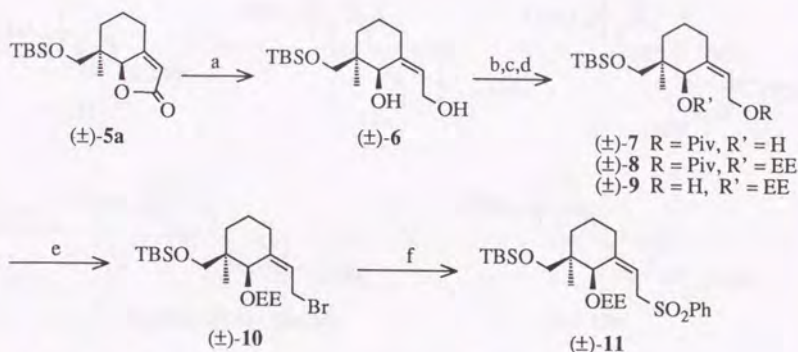


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ spectra of (\pm)-5a and (\pm)-5b.

再生させ、さらに同様のラクトン化反応を行なうことによって(±)-**5a** 及び(±)-**5b**の混合物を再生した。この混合物より望む相対立体配置のラクトン(±)-**5a**を精製し、(±)-**5a**の収率を44%まで向上することができた。尚、ラクトンの相対立体配置は¹H-NMRスペクトルの明確な違いより決定した(Fig. 2)。最も顕著な違いは7位のメチル基の化学シフトである。即ちメチル基がエクアトリアル配向となる**5a**では $\delta = 1.20$ ppmであったのに対して、アキシアル配向となる**5b**では α, β -不飽和ラクトン環の遮蔽効果によって高磁場シフトが見られ、 $\delta = 0.63$ ppmに観測されているのである。このようにして¹H-NMRスペクトルによって決定された相対立体配置は、後の中間体をX線結晶解析することによって疑いのないものとすることができた。

次はラクトン(±)-**5a**から合成計画での(±)-**B**にあたる重要中間体の合成であるが、二量化もしくはそれに相当する操作としては第一章のジメチルデカナル合成の際にも用いた“スルホンとハロゲン化物のカップリングとそれに引き続く還元的なスルホンの除去”が最適であると考えた。この方針において重要中間体(±)-**B**となるのは(±)-**10**及び(±)-**11**であり、これらの調製をScheme 3に従って行なった。まず始めに、ラクトン(±)-**5a**を還元しジオール(±)-**6**を調製することとしたが、この反応の遂行には幾らかの条件検討が必要であった。一般的な還元剤を用いると、以下のような望ましくない結果を与えた。1) 水素化アルミニウムリチウムを還元剤として用いると、TBS基が脱落したトリオールが得られてきた。2) 水素化ジイソブチルアルミニウムを用いると、まず生成してくるラクトールが脱水して生じるフラン環を持った化合物が生成した。3) 水素化ホウ素リチウム(LiBH₄)や水素化トリエチルホウ素リチウム(LiEt₃BH)などでは1,4-還元が優先し、飽和ジオールが得られた。そこで森、渡辺のグリシノエクレピンA合成⁶⁾の中で構造的に類似したラクトンの還元を用いられた水素化ホウ素カルシウム[Ca(BH₄)₂]^{7a,b)}を還元剤として用いることとした。始めに、渡辺

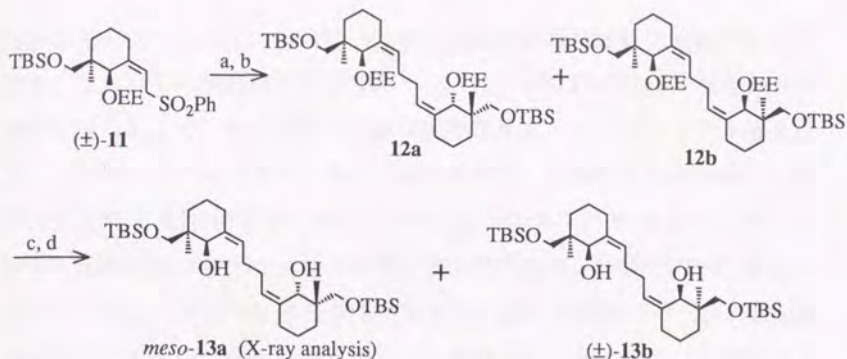


Piv = *t*-BuCO-

Scheme 3. Synthesis of the key intermediates (±)-10 and (±)-11.

Reagents: (a) $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2 \cdot (\text{THF})_x$, *i*-PrOH (99%); (b) *t*-BuCOCl, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (96%); (c) $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$, *p*-TsOH (91%); (d) MeLi, Et_2O (97%); (e) *n*-BuLi, $\text{Et}_2\text{O}/\text{HMPA}$; then *p*-TsCl; ii) LiBr (quant.); (f) PhSO_2Na , NaHCO_3 , DMF (78%).

らが採用したエタノール溶媒中にて水素化ホウ素カルシウムを *in situ* で調製し還元反応を行なう方法^{7a)}を試したところ、目的化合物(±)-6を高収率で得ることができた。ところがこの条件での反応は再現性に乏しく、時に飽和ジオールのみを与えるなどしたため、さらなる条件検討が必要となった。水素化ホウ素カルシウムの調製方法、溶媒、温度などの条件を種々試した結果、V. Gáborらの方法^{7b)}によって調製した水素化ホウ素カルシウム・THF錯体[以下、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2 \cdot (\text{THF})_x$]を*i*-PrOH溶媒中室温にて用いる条件が最良の結果を与えることがわかった。この条件下では、1,4-還元物の生成はほとんど認められず、収率もほぼ定量的(99%)であった。こうして得られたジオール(±)-6は、塩化ピバロイルを用いてピバリン酸エステルとして1級の水酸基のみを選択的に保護し(±)-7(96%)とした後、残った2級の水酸基を常法に従って91%収率でエトキシエチルエーテルとして保護し(±)-8とした。(±)-8のピバロイル基をメチルリチウムを用いて除去し97%



Scheme 4. Synthesis of **13a** and **13b**.

Reagents: (a) *n*-BuLi, THF/HMPA then (±)-**10**; (b) Na-Hg, Na₂HPO₄, THF/MeOH (23% from **11**); (c) PPTS, MeOH; (d) TBSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂ (34% of **13a** and 28% of **13b** in 2 steps).

収率でアリルアルコール(±)-**9**へと変換した。アルコール(±)-**9**は、Stork法⁸⁾により、鍵中間体の一つである臭化物(±)-**10**へと導いた。さらに(±)-**10**はベンゼンスルフィン酸ナトリウムと処理することによって78%収率でもう一つの鍵中間体(±)-**11**へと変換した。

以上のようにして二つの重要中間体が得られたので、次の段階は中間体(±)-**10**と(±)-**11**を用いた二量化に相当する操作及びメソ体とラセミ体の分離であるが、それをScheme 4に示す。既に調製された重要中間体であるスルホン(±)-**11**を*n*-BuLiと処理することによってアニオンとし、臭化物(±)-**11**でアルキル化しカップリング生成物を得た。この生成物をすぐさまMarshallらがアリルスルホンの還元的脱硫に用いた条件⁹⁾にて、ナトリウムアマルガム(Na-Hg)で還元することによってフェニルスルホニル基を除去し、**12a**と**12b**の混合物を(±)-**11**より23%の収率で得た。この際、エトキシエチルオキシ基が脱離して生成した共役ジエン構造を有する化合物が目的化合物と同程度得られてきた。この段階の収率は決して満足のいくもので

はなかったが、この化合物の持つ性質上収率の飛躍的改善は困難であると
 考え、これ以上の検討は行なわなかった。得られた**12a**、**12b**の混合物を分
 離する試みとして、まず不斉点を持つ保護基であるエトキシエチル基を除
 去してみた。エトキシエチル基とTBS基を区別した選択的脱保護は、一般
 的と思われる条件[例えば、ピリジニウム*p*-トルエンスルホネート(以下、
 PPTS)/MeOH, *p*-トルエンスルホン酸一水和物/MeOH, 酢酸/水/THF, 臭化マ
 グネシウム/エーテル¹⁰)など]を試してみたが、全ての条件下で一部のTBS基
 が脱落してしまい、残念ながら諦めざるを得なかった。そこで二段階でこ
 の操作を行なうこととした。即ちPPTS/MeOHの条件でエトキシエチル保護
 基を除去し、その際脱落してしまうTBS基を直ちにかけなおすことによっ
 て**13a**と**13b**の混合物を得ることができた。こうして得られた**13a**と**13b**は、
 予測通りシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離可能であつ
 た。これによって高極性画分、低極性画分をそれぞれ34%、28%の収率で
 得ることができた。これらの¹H-NMR(Fig. 4, 章末)及び¹³C-NMRスペクト
 ルは互いに非常に類似しており、メソ体**13a**、ラセミ体**13b**のどちらがどち
 らに対応しているかは全く決定できなかった。ところが幸運なことに、よ
 り高極性の画分を*n*-ヘキサンより再結晶することによって柱状晶を得るこ

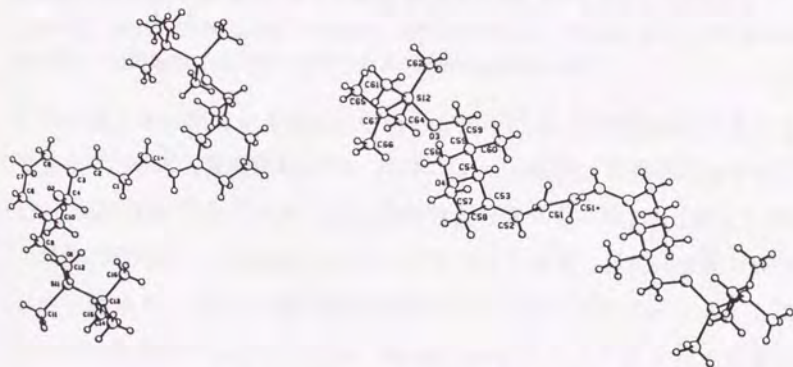
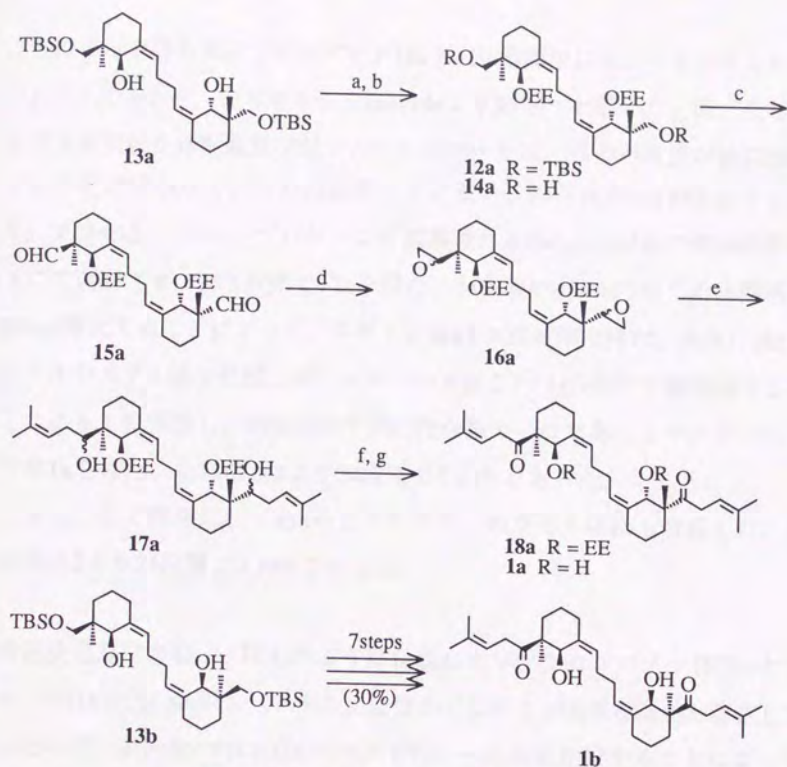


Fig. 3. Perspective view of *meso*-13a.



Scheme 5. Synthesis of *meso*- and (\pm)-limatulone.

Reagents: (a) $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$, *p*-TsOH (98%); (b) $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$, THF (quant.); (c) DMSO, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , Et_3N (quant. for **15a** and 90% for **18a**); (d) ClCH_2Li , THF (95% from **14a**); (e) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, CuI, THF (98%); (f) AcOH/MeOH/ H_2O (49%).

とができ、その結晶をX線結晶解析することによって構造決定することができた¹¹⁾。そのX線投影図をFig. 3に示す。この結果、高極性画分をメソ体**13a**と決定することができ、残る低極性画分をラセミ体**13b**と決定した。

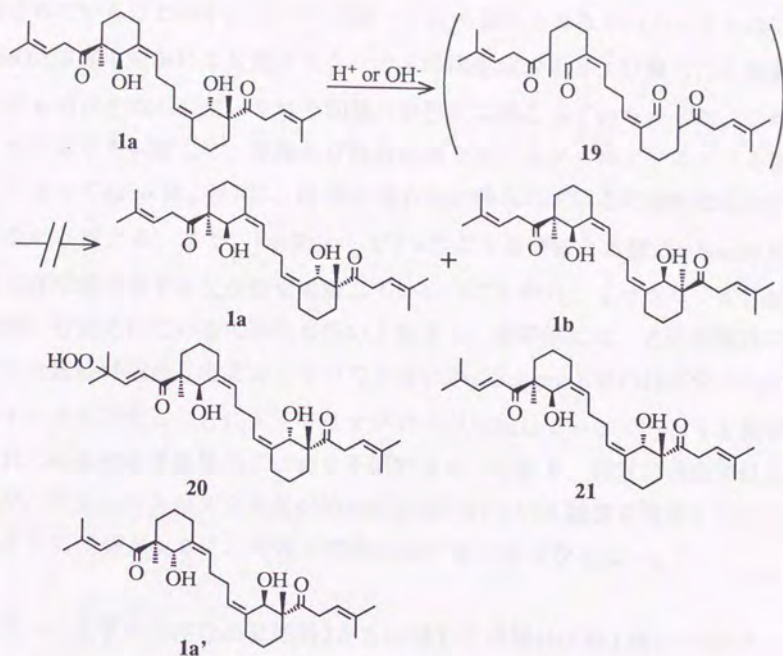
最後の段階としてScheme 5に示したような方法で、目的化合物リマツロンへと導いた。**13a**の2級水酸基を再びエトキシエチルエーテルとして保護して98%収率で**12a**とした後、TBAFで処理することによって定量的にTBS基を除去しジオール**14a**とした。**14a**の生じた水酸基をSwern酸化¹²⁾する

ことによって得られるジアルデヒド**15a**をTHF溶媒中にてクロロメチルリチウム¹³と反応させ、ジエポキシド**16a**(**14a**より95%)へと導いた。尚、生じた不斉点の相対立体配置及びジアステレオマー比は、この不斉点が後に消失することが分かっていたため精査していない。得られた**16a**のエポキシ環を1-プロモ-2-メチル-1-プロペンより調製されるGrignard試薬で銅触媒存在下にて開裂させ、95%収率で**17a**を得た。引き続いて**17a**の生じた水酸基をSwern酸化することによって、ジケトン**18a**を90%収率で得た。最後に**18a**のエトキシエチル基を酢酸：水：メタノール(1：1：1)の条件で酸処理することによって脱保護し、49%収率で目的化合物の一つであるリマツロンのメソ体**1a**を得た。全収率は**2**より24段階で0.62%であった。

また、全く同様にして**13b**からリマツロンのラセミ体**1b**も合成した。全収率は**2**より24段階で0.39%であった。

構造決定及び考察 — 以上のように合成したリマツロンのメソ体(**1a**)とラセミ体(**1b**)の¹H-NMRスペクトルには僅かではあるが明確な違いが存在していたので、天然物の¹H-NMRスペクトルとそれらを比較することによって天然物の構造をラセミ体(**1b**)であると決定した(Fig. 5)。しかしながら、さらに興味深い事実が明かとなった。即ち、単離文献には記載されていないが、報告されているリマツロンのHPLC精製の際に実はもう一つ別の活性画分が存在しており^{14,15}、そのものの¹H-NMRスペクトルがメソ体(**1a**)のそれと一致したのである(Fig. 6)。リマツロンを単離したFaulknerらが何故もう一つの活性画分について報告しなかったかという疑問は残るが、ともかくこれは*Collisella limatula*がメソ体(**1a**)、ラセミ体(**1b**)の双方を同時に生産しているということであり、非常に興味深い結果である。

ところがこの化合物の不斉点は、Scheme 6に示したような逆アルドール-アルドール反応によって異性化が起きる可能性が考えられ、それに



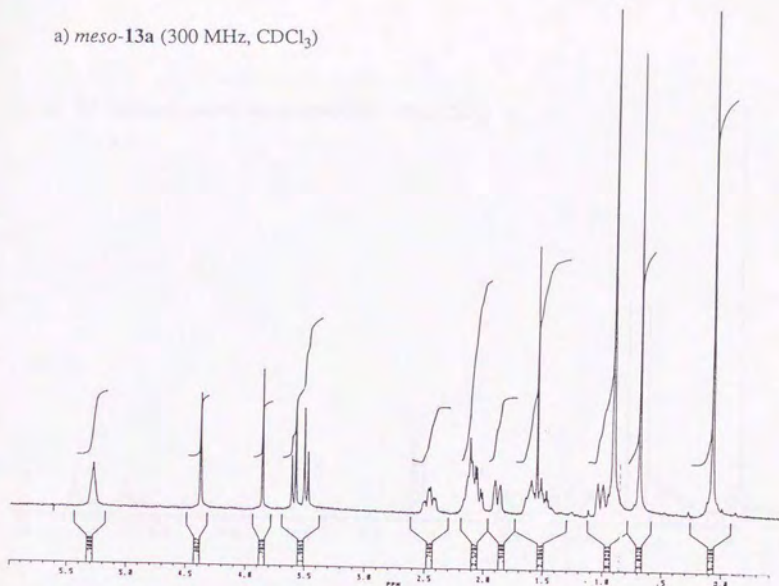
Scheme 6. Possibility of isomerization of limatulone.

よってメソ体(**1a**)、ラセミ体(**1b**)の双方が同時に存在することになっている可能性がある。そこでその可能性の有無を検討してみた。まず、リマツロン(**1a**)合成の最終段階である酸処理による異性化を精査してみたが、結果として反応条件下での異性化は起こっていなかった。この際、いくつかの副生成物が生成したが、二重結合が異性化した生成物**21**が構造確認されたのみであった。次に、空气中で無溶媒にて放置したものについても異性化は起こっておらず、構造の確認は行なっていないが単離文献にも報告されている過酸化物**20**であろうと推定される高極性化合物が生成したのみであった。また、リマツロンを $CHCl_3$ 溶媒中で4日間室温にて放置してみても、問題となっている異性化は起こっていないことが確認され、文献に報

告されているほどの不安定さ(半減期~4日)も認められなかった。さらに、MeOH溶媒中室温にて炭酸カリウムで8時間処理すると、分解したと思われるものは生成したが、やはり問題の異性化は起こっていなかった。これらの結果から判断して、単離及び精製段階で逆アルドール-アルドール反応によって*meso*-体、(+)-体、(-)-体の混合物が得られている可能性は極めて少ないと言える。また、Faulknerらが1'aのような側鎖と水酸基が*anti*の相對立体配置を有する化合物を単離していないことから、リマツロンが非酵素的に合成されている可能性も低いと言える。最終的には、この問題はその生合成経路抜きに考えることはできないが、Scheme 6中の19が分子内アルドール反応することによってリマツロンが生成しているであろうと推測されているのみで実質的には全く不明である。つまり、非常に残念ではあるが、リマツロンが非立体選択的に生合成されている機構を議論するにはあまりに情報が少なく、今後の発展を待たなければならない。

結果 — 光学不活性な出発原料2から出発して中間体(13a,13b)でのジアステレオマー分離を行なうことで、光学活性な出発原料もしくは中間体を用いることなく効率的にリマツロンのメソ体(1a)とラセミ体(1b)をそれぞれ合成することができた。そして合成したリマツロンと天然物の¹H-NMRスペクトルを比較することによって、報告されているリマツロンがラセミ体(1b)であることを明らかにしただけでなく、*Collisella limatula*がメソ体(1a)とラセミ体(1b)の双方を同時に生合成しているという事実を明らかにすることができた。この事実は“生物は片方の鏡像体のみを生産している”という一般則と比較して非常に稀なそして興味深い例の一つであるといえる。このように奇妙なリマツロンの生合成であるが、残念ながら現時点ではその詳細は全く不明であり、今後の研究の発展が期待される。

a) *meso*-13a (300 MHz, CDCl₃)



b) (±)-13b (300 MHz, CDCl₃)

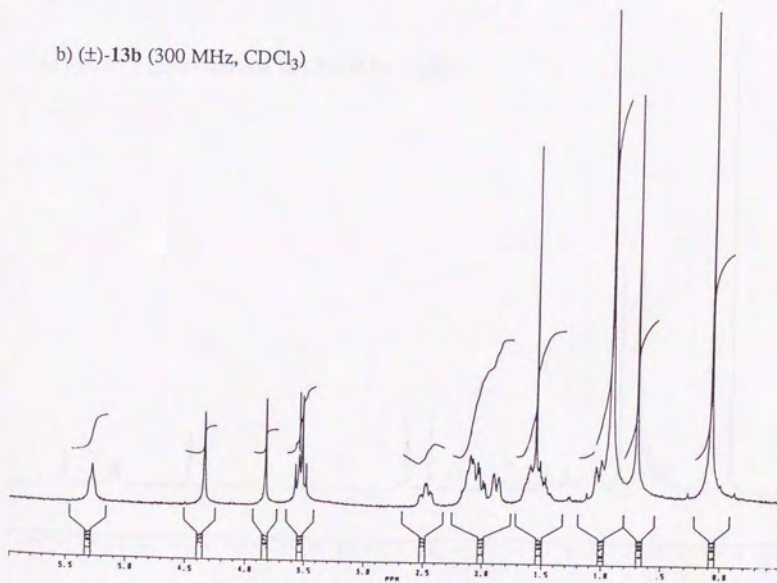
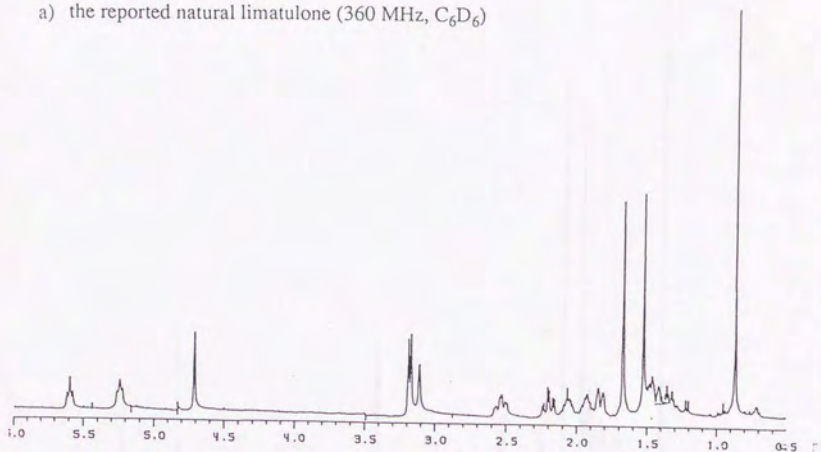


Fig. 4. ¹H-NMR spectra of *meso*-13a and (±)-13b.

a) the reported natural limatulone (360 MHz, C_6D_6)



b) synthetic (\pm)-limatulone **1b** (300 MHz, C_6D_6)

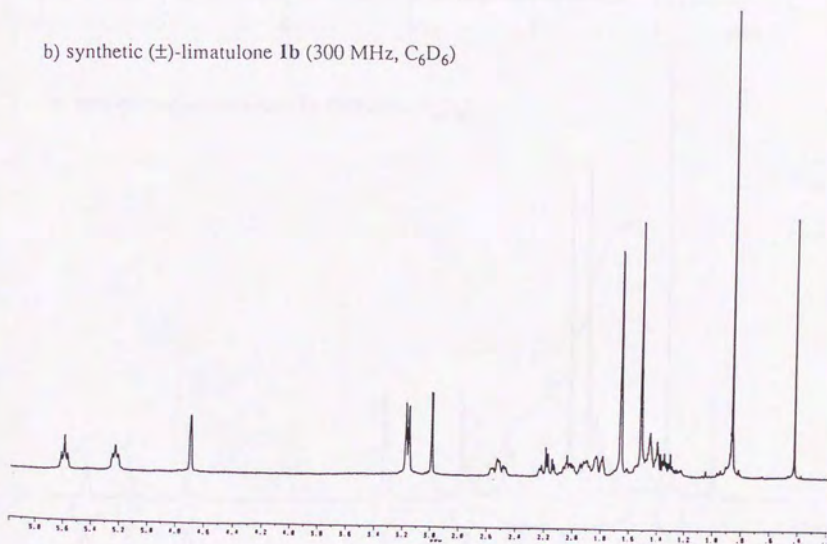
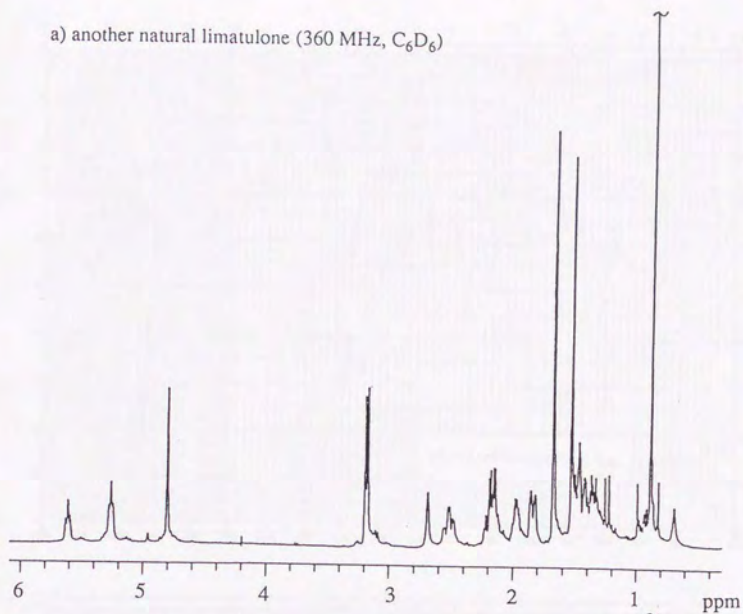


Fig. 5. 1H -NMR spectra of **1b** and the reported natural limatulone.

a) another natural limatulone (360 MHz, C₆D₆)



b) synthetic *meso*-limatulone 1a (300 MHz, C₆D₆)

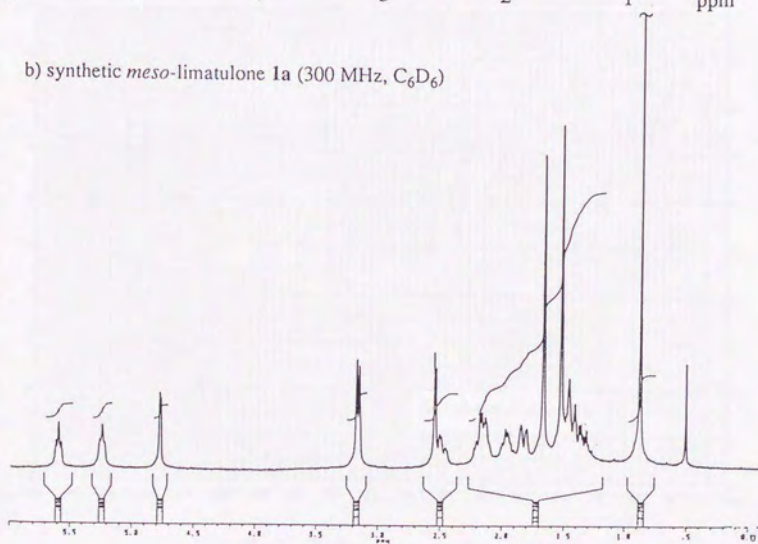


Fig. 6. ¹H-NMR spectra of 1a and another natural limatulone.

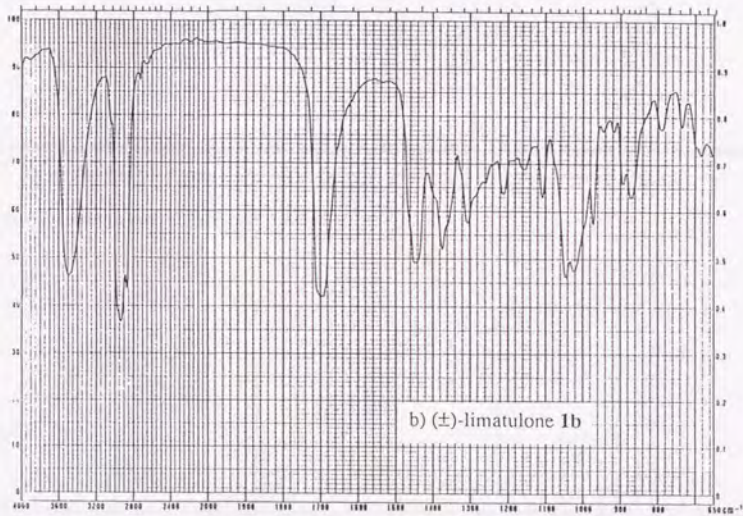
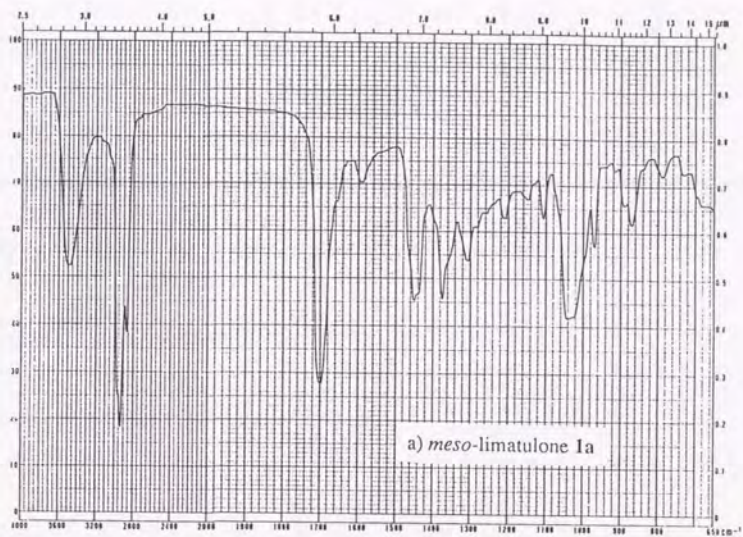
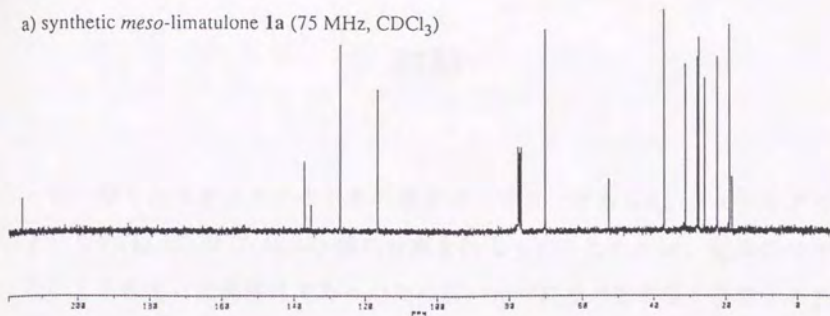
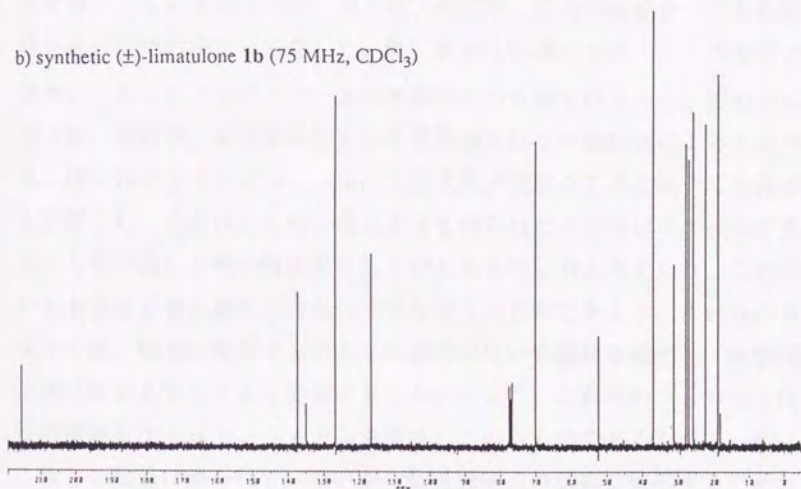


Fig. 7. IR (film) spectra of Ia and Ib.

a) synthetic *meso*-limatulone **1a** (75 MHz, CDCl₃)



b) synthetic (±)-limatulone **1b** (75 MHz, CDCl₃)



c) the reported natural limatulone (CDCl₃)

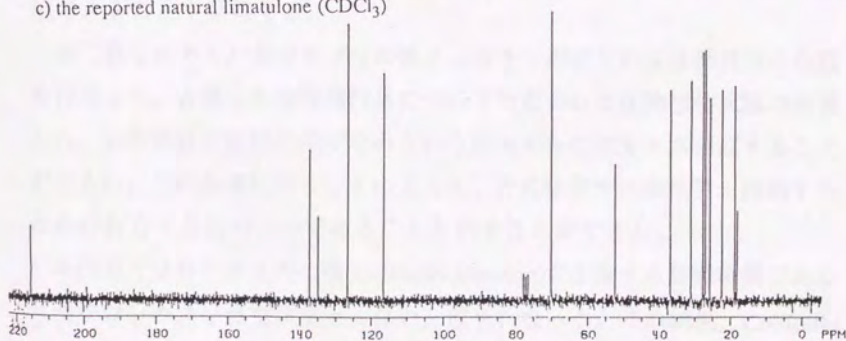


Fig. 8. ¹³C-NMR spectra of limatulone.

結論

第一章ではコクヌストモドキの集合フェロモンである4,8-ジメチルデカノールの(4*S*,8*S*)-及び(4*S*,8*R*)-体の合成を行なった。これらは、従来活性がないとされていた異性体であったため高い光学純度で効率良く合成する方法が確立していなかったが、短工程、高収率、高光学純度かつ大量供給可能な合成経路の確立に成功した。第二章では*Ips*属のククイムシの集合フェロモンであるイプスジエノールの両鏡像体の合成を行なった。この合成も短工程、高収率、高光学純度かつ大量供給可能な合成経路によるものであり、得られたイプスジエノールの比旋光度が従来のもものと比べて最高の値を記録した。これは、この合成によって得られたイプスジエノールが光学的にも化学的にも高い純度を有していることの証明と考えられ、この点からも本合成が最も優れた合成の一つと行うことができよう。これらの章の双方では、昆虫の集合フェロモンの効率の良い合成法を確立し、生物活性試験に供するサンプルを提供することができた。これらのフェロモンは比較的複雑なフェロモンシステムを構成しているものであるため、一朝一夕に新しい知見は得られていないが生物活性をより詳細に解明するために貢献できることを期待する。

第三章ではチャバネゴキブリの性フェロモンの全ての立体異性体の合成を行なった。合成した全四異性体について行なわれた生物活性試験の結果から、全異性体で活性に差がないという従来からの知見を再確認することができた。この結果に至ることによって、合成化学が生物活性を評価するための有力な方法の一つであることを示すことができた。

第四章ではカサガイの一種(*Collisella limatula*)が生産する防御物質であるリマツロンのメソ体及びラセミ体の合成を行なった。その結果、*Collisella limatula*がメソ体、ラセミ体の双方を生合成しているという事実を明らかにすることができた。この合成によって、天然物の構造決定に有機合成が強

力な手段となる例を示すことができた。またこの場合は、生物が非立体選択的な生合成を行なっているという奇妙な事実を明らかにしている。これが生合成研究の発展などを引き起こし、近い将来この奇妙な事実が少しでも理解されるようになることを期待する。

低分子であればほとんど全ての天然有機化合物が合成可能であると考えられるほど発展してきた現代の有機合成化学においては、“何をどのようにして何のために合成するか”という目的意識が明確でなければならない。そして、その合成が未知の領域を解明する手掛かりとなり、また合成化学自身の進歩につながることを望ましい。本論文では化学信号物質の立体選択的合成を目標とし、それによって構造決定及び生物活性の評価を行なうことを目的とした。本研究における高純度の生物活性天然物の合成が、生命現象に関わる有機合成化学の重要な役割を改めて認識させるであろうことを信ずると共に、有機合成化学が今後も発展を続けその発展がより多くの真実を解き明かしていくことを願っている。

実験の部

全ての沸点及び融点は補正されていない。

IRスペクトルは油状物は薄膜(film)にて、固体物質は臭化カリウム盤(KBr)もしくは四塩化炭素溶液(CCl_4)として、Jasco IRA-102分光計により測定した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルはテトラメチルシラン(TMS)もしくは溶媒ピーク(CHCl_3 : 7.26 ppm, C_6H_6 : 7.15 ppm)を内部標準として用い、それぞれHitachi R-24A(60 MHz), Jeol JNM EX-90(90 MHz), JNM FX-100(100 MHz), Bruker AM-300(300 MHz), Jeol JNM GX-400(400 MHz), Jeol JNM GSX-500(500 MHz)分光計によって測定した。

$^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは、溶媒ピーク(CDCl_3 : 77 ppm, C_6D_6 : 128 ppm)を外部標準として、Jeol JNM EX-90(22.4 MHz), JNM FX-100(25 MHz), Bruker AM-300(75 MHz), Jeol JNM GSX-500(125 MHz)分光計によって測定した。

比旋光度は、Jasco DIP 140旋光計で測定した。

質量スペクトルは、Jeol DX-303によって測定した。

カラムクロマトグラフィーには、Merck Kieselgel 60 Art 7734を用いた。

GLC分析には、Shimadzu GC-9A, Yanako G-180, Shimadzu GC-14Aを使用した。

HPLC分析は、Senshu SSC-3100 JまたはShimadzu LC-6Aを使用し、254 nmを測定波長として紫外線吸収検出器によって測定した。

第一章に関する実験

Methyl (R)-Citronellate 2b

2a(20.0 g, 118 mmol)と炭酸カリウム(17.3 g, 125 mmol)のアセトン(100 ml)懸濁液に硫酸ジメチル(11.8 g, 125 mmol)を滴下し、加熱還流下2時間攪拌した。減圧濃縮後、氷水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留することによって19.8 g(92%)の**2b**を得た。

b.p. 80-84°C/1 Torr;

IR ν max (film) 1740 (vs, C=O), 1435 (s), 1380 (s), 1010 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.90 (3H, d, J = 6 Hz, 3-Me), 1.1-1.5 (3H, m, 3,4-H), 1.58 (3H, br s, allylic-Me), 1.65 (3H, br s, allylic-Me), 1.7-2.5 (4H, m, 2,5-H), 3.54 (3H, s, CO_2Me), 4.98 (1H, J = 7 Hz, 6-H).

Methyl (R)-6,6-dimethyl-3-methylhexanoate 5

2b(18.4 g, 100 mmol)のMeOH(140 ml)溶液に、-60°C以下にてオゾンを経過(溶液が青色を呈すまで)吹き込んだ。窒素を吹き込むことによって過剰のオゾンを追出した後、ジメチルスルフィド(12 ml, 0.16 mol)を加え徐々に0°Cまで昇温させ還元的後処理とした。さらにこの溶液に

-トルエン
スルホン酸一水和物(0.50 g, 2.5 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌を続けた。トリエチルアミン(0.5 g, 5 mmol)を加えて中和し減圧濃縮によって大部分の溶媒を除去した後、残渣を飽和塩化ナトリウム水溶液にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留することによって17.6 g(86%)の**5**を得た。

b.p. 82-86°C/2.5 Torr;

n_D^{25} 1.4219;

$[\alpha]_D^{25}$ +6.9° (c = 3.01, CHCl_3);

IR ν max (film) 1740 (vs, C=O), 1440 (s), 1365 (m), 1200 (m, -O-), 1130 (s, -O-) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.91 (3H, d, J = 6 Hz, 3-Me), 1.0-1.8 (5H, m, 3,4,5-H), 1.8-2.2 (2H, m, 2-H), 3.14 (6H, s, O-Me), 3.52 (3H, s, CO_2Me), 4.18 (1H, t, J = 5 Hz, 6-H).

Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 58.80; H, 9.87. Found: C, 58.61; H, 9.44%

(R)-6,6-Dimethoxy-3-methyl-1-hexanol **6a**

水素化アルミニウムリチウム(4.75 g, 125 mmol)の無水エーテル(240 ml)懸濁液に、氷冷下にて**5**(17.0 g, 83.3 mmol)の無水エーテル(60 ml)溶液を滴下した。室温にて1時間攪拌した後再び氷冷し、水(4.8 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(4.8 ml)、水(14.2 ml)を順次滴下することによってリチウムアルコキッドを分解した。室温にて30分間攪拌した後、硫酸マグネシウムを加え乾燥し濾過した。濾液を減圧濃縮して得られる残渣を減圧蒸留することによって12.4 g(85%)の**6a**を得た。

b.p. 100-105°C/3 Torr;

n_D^{24} 1.4339;

$[\alpha]_D^{25} +2.9^\circ$ (c = 2.01, CHCl_3);

IR ν max (film) 3400 (s, O-H), 1140 (s), 1130 (s, -O-), 1060 (s, -O-) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.87 (3H, d, J = 6 Hz, 3-Me), 1.0-1.8 (7H, m, 2,3,4,5-H), 2.45 (1H, br, OH), 3.16 (6H, s, O-Me), 3.50 (3H, t, J = 5 Hz, 1-H), 4.19 (1H, t, J = 5 Hz, 6-H).

Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 61.33; H, 11.44. Found: C, 61.22; H, 11.14 %

(R)-6,6-Dimethyl-3-methylhexyl tosylate **6b**

6a(8.84 g, 50.2 mmol)の無水ピリジン(50 ml)溶液に、氷冷下塩化

-

トルエンスルホニル(14.3 g, 75.0 mmol)を加え0°Cにて6時間攪拌した。反応液は水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮することによって16.5 g(100%)の**6b**を粗生成物として得た。

IR ν max (film) 1600 (m, aromatic), 1365 (s, sulfonate), 1180 (s, sulfonate), 820 (s, aromatic), 670 (s, C-S) cm^{-1} .

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(R)-6-Iodo-1,1-dimethoxy-4-methylhexane **7a**

6b(15.2 g, 46.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム(13.8 g, 92.1 mmol)と炭酸水素ナトリウム(6.9 g, 82 mmol)の無水アセトン(160 ml)溶液を加熱還流下2時間攪拌した後、室温にて6時間攪拌した。放冷後、氷水にあげエーテル抽出した。有機層は飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、10.7 g(81% from **6a**)の**7a**を得た。

IR ν max (film) 1460 (s, C-H), 1385 (m, C-H), 1130 (s, -O-) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.89 (3H, d, J = 6 Hz, 4-Me), 1.0-2.0 (7H, m, 2,3,4,5-H), 3.18 (6H, s, O-Me), 3.20 (2H, t, J = 6 Hz, 6-H), 4.17 (1H, t, J = 5 Hz, 1-H).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(R)-6,6-Dimethoxy-3-methylhexyl phenyl sulfone **7b**

7a(10.1 g, 35.2 mmol)とベンゼンスルフィン酸ナトリウム一水和物(8.5 g, 47 mmol)の無水DMF(110 ml)溶液を室温にて24時間攪拌した。反応液は飽和塩化ナトリウム水溶液にあげ、エーテル抽出した。有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、8.01 g (59% from **6a**)の**7b**を得た。

n_D^{20} 1.5099;

$[\alpha]_D^{20}$ -3.7° (c = 3.41, CHCl_3);

IR ν max (film) 2970 (m), 1590 (w, aromatic), 1450 (s, aromatic), 1310 (s, sulfone), 1150 (s, sulfone), 695 (s, C-S) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.90 (3H, d, J = 6 Hz, 3-Me), 1.0-1.8 (7H, m, 2,3,4,5-H), 2.94 (2H, t, J = 8 Hz, 1-H), 3.15 (6H, s, O-Me), 4.15 (1H, t, J = 5 Hz, 6-H), 7.30-7.66 (3H, m, aromatic), 7.70-7.95 (2H, m, aromatic).

Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: C, 54.97; H, 8.05. Found: C, 59.74; H, 7.90%

Methyl (S)-2-methyl-3-tetrahydropyranyloxypropionate **3b**

3a(7.41 g, 62.8 mmol)と2,3-ジヒドロピラン(6.40 g, 76.1 mmol)のエーテ

ル(60 ml)溶液に

-トルエンスルホン酸一水和物(0.15g, 0.8 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で2回洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留することによって、11.5 g(91%)の**3b**を得た。

b.p. 88-91°C/4 Torr;

IR ν max (film) 1745 (vs, C=O), 1205 (m, -O-), 1040 (s, -O-) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 1.11 (3H, d, J = 7 Hz, 2-Me), ~1.8 (6H, m, 3',4',5'-H), 2.55 (1H, m, 2-H), 3.1-3.9 (4H, m, 3,6'-H), 3.65 (3H, s, O-Me), 4.45 (1H, br, 2'-H).

(R)-2-Methyl-3-tetrahydropyranyloxy-1-propanol **8a**

6aの調製と同様にして**3b**(11.0 g, 54.5 mmol)を水素化アルミニウムリチウムで還元し、8.97 g(95%)の**8a**を得た。

b.p. 105-107°C/7 Torr;

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 1200 (m, -O-), 1030 (s, -O-) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.87 (3H, d, J = 6 Hz, 2-Me), ~2.5 (8H, m, 2,3',4',5'-H and OH), 3.0-4.0 (6H, m, 1,3,6'-H), 4.45 (1H, br, 2'-H).

(S)-2-Methyl-3-tetrahydropyranyloxy-1-propyl tosylate **8b**

6bの調製と同様にして**8a**(8.91 g, 51.2 mmol)をトシル化し、17.9 g(quant.)の**8b**を得た。

IR ν max (film) 1600 (m, aromatic), 1360 (s, sulfonate), 1180 (s, sulfonate), 980 (m), 815 (m), 665 (m, C-S) cm^{-1} .

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(R)-2-Methyl-1-tetrahydropyranyloxy-butane (*R*)-**4b**

アルゴン雰囲気下-78°Cにて、**8b**(14.2 g, 43 mmol)の無水THF(40 ml)溶液に臭化メチルマグネシウム(2.0 N in THF, 65 ml, 0.13 mol)を滴下し、直ちにそこへ Li_2CuCl_4 (0.1 M in THF, 4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応液は徐々に昇温させながら0°Cにて1日攪拌を続けた後、飽和塩化アンモニウム水溶液にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液

の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し6.49 g(93% from **8a**)の(*R*)-**4b**を得た。

IR ν max (film) 1200 (s, -O-), 1035 (s, -O-), 900 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.70-1.05 (6H, m, Me), ~2.0 (9H, m, 2,3,3',4',5'-H), 2.85-3.90 (4H, m, 1,6'-H), 4.47 (1H, br, 2'-H).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(*R*)-2-Methyl-1-butanol (*R*)-**4a**

(*R*)-**4b**(6.49 g, 38 mmol)のMeOH(100 ml)溶液に

-

トルエンスルホン酸一水和物(0.03 g, catalytic amount)を加え、加熱還流下4時間攪拌を続けた。炭酸カリウムを用いて中和した後、飽和塩化ナトリウム水溶液にあげエーテル抽出した。有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、常圧にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、蒸留にすることによって1.34 g(41%)の(*R*)-**4a**を得た。

b.p. 124-127°C;

n_D^{24} 1.4037;

$[\alpha]_D^{24}$ +5.54° (neat, d^{23} = 0.823 g/cm^3);

IR ν max (film) 3350 (s, O-H), 1460 (m, C-H), 1380 (m, C-H), 1050 (s, O-H) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.70-1.05 (6H, m, Me), ~1.7 (3H, m, 2,3-H), 2.20 (1H, br, OH), 3.43 (2H, d, J = 6Hz, 1-H);

HRMS : (m/z Found : 88.0908. Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$: 88.0888).

2-Methylbutyl bromide **9**

(a) (*R*)-Isomer

アルゴン雰囲気下0°Cにて、(*R*)-**4a**(1.31 g, 14.9 mmol)とトリフェニルホスフィン(4.35 g, 16.6 mmol)の無水DMF(40 ml)溶液に臭素(0.9 ml, 17 mmol)を滴下した。0°Cにて2時間攪拌を続けた後、4°Cにて終夜放置した。反応液は飽和塩化ナトリウム水溶液にあげ、*n*-ペンタン抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(塩化カルシウム)後、

常圧にて濃縮した。残渣を蒸留によって精製し0.99 g(44%)の(R)-**9**を得た。

b.p. 110-120°C;

MS (M^+ , 152, 150);

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.75-1.05 (6H, m, Me), \sim 1.5 (3H, m, 2,3-H), 3.23 (2H, d, J = 5 Hz, 1-H);

HRMS : (m/z Found : 150.0047. Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Br}$: 150.0045).

(b) (*S*)-Isomer

上記と同様にして、(*S*)-**4a**(1.20 g, 13.6 mmol)より1.24 g(60%)の(*S*)-**9**を得た。

b.p. 115-120°C;

MS (M^+ , 152,150).

この化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルより若干の*n*-ペンタンが混ざっていることがわかったが、これ以上精製せず次の反応へ用いた。

6-Benzensulfonyl-1,1-dimethoxy-4,8-dimethyldecane **10**

(a) (*4R,6RS,8S*)-Isomer

アルゴン雰囲気下-60°Cにて、**7b**(2.20 g, 7.3 mmol)の無水THF(30 ml)-ヘキサメチルホスホリックトリアミド(HMPA, 9 ml)溶液に、*n*-BuLi(1.54 N in *n*-hexane, 5.4ml, 8.3 mmol)を滴下し-50°Cにて30分間攪拌した。引き続き(*S*)-**9**(1.03 g, 6.8 mmol)の無水THF(3 ml)溶液を-60°C以下にて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら2.5時間攪拌を続けた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、0.51 g(32%)の**7b**(原料回収)と1.25 g(63%)の(*4R,6RS,8S*)-**10**を得た。

n_D^{20} 1.5030;

$[\alpha]_D^{20}$ +3.0° (c = 1.10, CHCl_3);

IR ν max (film) 2980 (s, C-H), 1305 (s, sulfone), 1145 (s, sulfone), 695 (m, C-S) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.60-1.05 (9H, m, Me), \sim 2.0 (12H, m,

2,3,4,5,7,8,9-H), 2.7-3.1 (1H, m, 6-H), 3.17(6H, s, O-Me), 4.15 (1H, t, $J = 5$ Hz, 1-H), 7.35-7.65 (3H, m, aromatic), 7.70-7.95 (2H, m, aromatic).
Calcd for $C_{18}H_{34}O_4S$: C, 64.83; H, 9.25. Found: C, 64.74; H, 8.98%

(b) (4*R*,6*RS*,8*R*)-Isomer

上記と同様の方法によって**7b**(1.87 g, 6.2 mmol)と(*R*)-**9**(0.95 g, 6.3 mmol)より、1.66 g(72%)の(4*R*,6*RS*,8*R*)-**10**を得た。

n_D^{20} 1.5025;

$[\alpha]_D^{20} +1.6^\circ$ ($c = 0.78$, $CHCl_3$);

IR ν max (film) 2980 (s, C-H), 1305 (s, sulfone), 1145 (s, sulfone), 695 (m, C-S) cm^{-1} ;

1H -NMR (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.60$ -1.05 (9H,m, Me), ~ 2.0 (12H, m, 2,3,4,5,7,8,9-H), 2.7-3.1 (1H, m, 6-H), 3.17 (6H, s, O-Me), 4.15 (1H, t, $J = 5$ Hz, 1-H), 7.35-7.65 (3H, m, aromatic), ~ 7.95 (2H, m, aromatic).

Calcd for $C_{18}H_{34}O_4S$: C, 64.83; H, 9.25. Found: C, 64.77; H, 8.91%

1,1-Dimethoxy-4,8-dimethyldecane **11**

(a) (4*S*,8*S*)-Isomer

窒素気流下、リチウム(1.5 g, 0.22 mol)を無水エチルアミン(約 150 ml)に溶かし、 $-60^\circ C$ にて(4*R*,6*RS*,8*S*)-**10**(1.57 g, 4.24 mmol)の無水THF(20 ml)溶液を滴下した。 $-50^\circ C$ 以下にて1時間攪拌した後塩化アンモニウムを加え、さらにエーテル希釈(150 ml)後、徐々に室温まで昇温させた。減圧濃縮によって大部分のエチルアミンを留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、エーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、723 mg(74%)の(4*S*,8*S*)-**11**を得た。

IR ν max (film) 2980 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1120 (s, -O-), 1060 (m, -O-) cm^{-1} ;

1H -NMR (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.60$ -1.05 (9H, m, Me), ~ 1.6 (14H, m, 2,3,4,5,6,7,8,9-H), 3.17 (6H, s, O-Me), 4.17 (1H, t, $J = 5$ Hz, 1-H).

(b) (4*S*,8*R*)-Isomer

上記と同様の方法にて、(4*R*,6*RS*,8*R*)-**10**(902 mg, 2.44 mmol)より、330 mg(59%)の(4*S*,8*R*)-**11**を得た。

IR ν max (film) 2980 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1120 (s, -O-), 1060 (m, -O-) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = (60 MHz, CCl_4) 0.60-1.05 (9H, m), \sim 1.6 (14H, m), 3.15 (6H, s), 4.15 (1H, t, J = 5 Hz).

4,8-Dimethyldecanal **1**

(a) (4*S*,8*S*)-Isomer

(4*S*,8*S*)-**11**(703 mg, 3.06 mmol)のTHF(3 ml)溶液に、35% 過塩素酸水溶液(3.2 ml)-THF(6 ml)混合液を氷冷下加え室温にて45分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、減圧蒸留することによって313 mg(56%)の(4*S*,8*S*)-**1**を得た。

b.p. 85°C/7 Torr;

n_D^{21} 1.4320;

$[\alpha]_D^{21} +7.3^\circ$ (c = 1.18, CHCl_3);

IR ν max (film) 2970 (s, C-H), 2940 (s, C-H), 2875 (s, C-H), 2720 (m, CHO), 1725 (s, CHO), 1460 (s, C-H), 1410 (w), 1380 (m, C-H) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.6-1.0 (9H, m, Me), \sim 1.9 (12H, m, 3,4,5,6,7,8,9-H), 2.32 (2H, m, 2-H), 9.75 (1H, t, J = 2 Hz, CHO);

GLC (column : 10% PEG 2 m \times 4 mm ϕ , 100°C+2.5°C/min; carrier gas : N_2 , press 0.6 kg/cm^2) R_t 27.6 min (94%).

Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 78.19; H, 13.13. Found : C, 77.65; H, 12.81%

HRMS : (m/z Found : 184.1809. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}$: 184.1828).

(b) (4*S*,8*R*)-Isomer

上記と同様の方法によって、(4*S*,8*R*)-**11**(330 mg, 1.43 mmol)より203 mg(77%)の(4*S*,8*R*)-**1**を得た。

b.p. 75°C/3 Torr;

n_D^{21} 1.4318;

$[\alpha]_D^{21}$ -9.8° ($c = 1.17$, CHCl_3);

IR ν max (film) 2970 (s, C-H), 2940 (s, C-H), 2875 (s, C-H), 2720 (m, CHO), 1725 (s, CHO), 1460 (s, C-H), 1415 (w), 1380 (m, C-H) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.60$ - 1.05 (9H, m, Me), ~ 1.9 (12H, m, 3,4,5,6,7,8,9-H), 2.32 (2H, m, 2-H), 9.75 (1H, s, CHO);

GLC (column : 10% PEG 2 m \times 4 mm ϕ , 100°C +2.5°C/min; carrier gas : N_2 , press 0.6 kg/cm^2) R_t 27.7 min (95%).

Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 78.19; H, 13.13. Found : C, 77.64; H, 12.83%

HRMS : (m/z Found: 184.1834. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}$ 184.1828).

第二章に関する実験

Methyl 2-hydroxy-4-methylene-5-hexenoate 7a

(a) (*R*)-Isomer

Grignard試薬4[(1,3-butadien-2-yl)magnesium chloride]は、クロロブレン(13.5 g, 153 mmol)とマグネシウム(3.90 g, 160 mmol)より、アルゴン雰囲気下無水THF(100 ml)中にて調製した。この際、反応の開始剤及び活性化剤としてヨウ素の小片(catalytic amount)と塩化亜鉛(0.34g, 2.5 mmol)を用いた。こうして調製したGrignard試薬4のTHF溶液は、アルゴン雰囲気下臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体(0.63 g, 3.1 mmol)をあらかじめ入れておいた反応容器に-70℃にて移した。この混合物に(*R*)-6(3.02 g, 29.6 mmol)の無水THF(20 ml)溶液を滴下し、-78℃にて攪拌を2時間続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテル抽出した。得られた有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、3.23 g(70%)の(*R*)-7aを得た。

IR ν max (film) 3500 (s, OH), 1740 (s, C=O), 1595 (m, 1,3-diene), 1440 (m), 1100 (s), 905 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 2.3-2.9 (3H, OH, 3-H), 3.68 (3 H, s, $\text{CO}_2\text{-Me}$), 4.20 (1H, m, 2-H), 4.99 (1H, d, J = 11 Hz, 6-H_{cis}), 5.07 (2H, br s, 4= CH_2), 5.20 (1H, d, J = 17 Hz, 6-H_{trans}), 6.32 (1H, dd, J = 11, 17 Hz, 5-H).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(b) (*S*)-Isomer

上記と同様の方法によって、(*S*)-6(10.3 g, 101 mmol)より8.75 g(56%)の(*S*)-7aを得た。

この化合物のIRスペクトルは、(*R*)-7aのものと一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 2.51 (1H, dd, J = 8, 14 Hz, 3-H), 2.67 (1H, J = 7 Hz, OH), 2.77 (1H, dd, J = 5, 14 Hz, 3-H), 3.77 (3H, s, $\text{CO}_2\text{-Me}$), 4.37 (1H, ddd, J = 5, 7, 8 Hz, 2-H), 5.10 (1H, d, J = 11 Hz, 6-

Hcis), 5.18 (2H, br s, 4=CH₂), 5.28 (1H, d, *J* = 18 Hz, 6-Htrans), 6.41 (1H, dd, *J* = 11, 18 Hz, 5-H).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

Methyl 2-t-butyltrimethylsilyloxy-4-methylene-5-hexenoate 9

(a) (*R*)-Isomer

(*R*)-7a(5.91 g, 37.9 mmol)、塩化*t*-ブチルジメチルシリル(8.57 g, 54.9 mmol)、イミダゾール(7.74 g, 114 mmol)を、無水DMF(30 ml)中で室温にて終夜攪拌を続けた。反応液は水にあげ、*n*-ヘキサン抽出した。得られた有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって7.56 g(74%)の(*R*)-7bを得た。

b.p. 91-92°C/4 Torr;

n_D^{19} 1.4510;

$[\alpha]_D^{24} +9.51^\circ$ (*c* = 1.22, MeOH);

IR ν max (film) 1760 (s, C=O), 1740 (m, C=O), 1595 (m, diene), 1255 (m, TBS), 1130 (s), 945 (m), 900 (m), 835 (s), 780 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.00 (3H, s, Si-Me), 0.04 (3H, s, Si-Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 2.46 (1H, dd, *J* = 8, 14 Hz, 3-H), 2.76 (1H, ddd, *J* = 1, 5, 14 Hz, 3-H), 3.72 (3H, s, CO₂-Me), 4.34 (1H, dd, *J* = 5, 8 Hz, 2-H), 5.12 (3H, m, 4=CH₂, 6-Hcis), 5.27 (1H, d, *J* = 18 Hz, 6-Htrans), 6.37 (1H, dd, *J* = 11, 18 Hz, 5-H).

Calcd for C₁₄H₂₆O₃Si : C, 62.18; H, 9.69. Found : C, 62.30; H, 9.76%

(b) (*S*)-Isomer

上記と同様の方法によって、(*S*)-7a(8.73 g, 55.9 mmol)より10.79 g(71%)の(*S*)-7bを得た。

b.p. 91°C/1.7 Torr;

n_D^{27} 1.4499;

$[\alpha]_D^{28} -9.20^\circ$ (*c* = 1.04 MeOH).

この化合物のIR及び¹H-NMRスペクトルは、(R)-7bのそれらと一致した。
Calcd for C₁₄H₂₆O₃Si : C, 62.18; H, 9.69. Found : C, 61.73; H, 9.64%

4-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-6-methylene-2,7-octadiene 1b

(a) (R)-Isomer

(R)-7b(2.65 g, 9.80 mmol)の無水トルエン溶液(15 ml)に、アルゴン雰囲気下-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL, 1.02 N in toluene, 9.9 ml, 10.1 mmol)をゆっくり滴下した。-78℃にて1時間攪拌した後、反応液に飽和ロッシェル塩水溶液を加えた。この混合物は室温まで昇温後、エーテル抽出した。得られた有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧濃縮することによって(R)-8を得た。

IR ν max (film) 1735 (s, CHO), 1595 (m, diene), 1250 (s, TBS) cm⁻¹.

こうして得られた(R)-8は、精製することなく次のWittig反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、ヨウ化トリフェニルイソプロピルホスホニウム(Me₂CHPh₃P, 10.4 g, 24 mmol)のDME(70 ml)懸濁液に、氷冷下にて*n*-BuLi(1.57 N in *n*-hexane, 13.7 ml, 21.5 mmol)を滴下した。この混合物は、0℃にて1時間攪拌しホスホランを調製した後静置し塩を沈降させた。この溶液の上澄み液(50 ml)を無水条件下にて別の反応容器に移し、-15℃に冷却した後(R)-8のDME(15 ml)溶液をそこに滴下した。反応液は2時間攪拌した後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらにセライト濾過した。濾液は水で希釈した後にエーテル抽出した。得られた有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって1.58 g(61%)の(R)-9を得た。

b.p. 86-88℃/2.5 Torr;

n_D^{15} 1.4573;

$[\alpha]_D^{22}$ -15.7° (c = 1.10, *n*-pentane);

IR ν max (film) 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1595 (m, diene), 1250 (m, TBS), 1070 (s), 900 (s), 835 (s), 775 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.00 (3H, s, Si-Me), 0.02 (3H, s, Si-Me), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.59 (3H, d, *J* = 1 Hz, allylic-Me), 1.69 (3H, d, *J* = 1

Hz, allylic-Me), 2.25 (1H, dd, $J = 6, 14$ Hz, 5-H), 2.43 (1H, dd, $J = 8, 14$ Hz, 5-H), 4.47 (1H, ddd, $J = 6, 7, 8$ Hz, 4-H), 4.9-5.4 (5H, m, vinyl-H without 7-H), 6.37 (1H, dd, $J = 11, 18$ Hz, 7-H).

Calcd for $C_{16}H_{30}OSi$: C, 72.11; H, 11.35. Found: C, 72.05; H, 11.20%

(b) (*S*)-Isomer

上記と同様の方法によって、(*S*)-**7b**(10.7 g, 39.6 mmol)より7.61 g(72%)の(*S*)-**9**を得た。

b.p. 87-88°C/3 Torr;

n_D^{21} 1.4543;

$[\alpha]_D^{21} +15.8^\circ$ ($c = 1.19$, *n*-pentane).

この化合物のIR及び 1H -NMRスペクトルは、(*R*)-**9**のそれらと一致した。

Calcd for $C_{16}H_{30}OSi$: C, 72.11; H, 11.35. Found: C, 72.21; H, 11.41%

4-Hydroxy-2-methyl-6-methylene-2,7-octadiene (*Ipsdienol*) **1a**

(a) (*R*)-Isomer

TBAF(1.0 M THF溶液, 23 ml, 23 mmol)を(*R*)-**9**(4.05 g, 15.2 mmol)の無水THF(8 ml)溶液に加え、室温にて5時間攪拌した。これを水にあげエーテル抽出した。得られた有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって2.18 g(92%)の(*R*)-**1a**を得た。得られた(*R*)-**1a**の一部をさらにもう一度蒸留することによって精製し分析用サンプルとした。

b.p. 90-92°C/11 Torr;

n_D^{24} 1.4845;

$[\alpha]_D^{24} -15.3^\circ$ ($c = 0.97$, MeOH);

IR ν max 3440 (s, OH), 3080 (w), 2970 (m), 2850 (s), 1800 (w), 1665 (w), 1630 (w), 1590 (s), 1440 (m), 1385 (m), 1320 (w), 1250 (w), 1200 (w), 1160 (w), 1020 (s), 1005 (w), 990 (s), 960 (w), 895 (s), 870 (w), 835 (m) cm^{-1} ;

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.55$ (1H, s, OH), 1.68 (3H, d, $J = 1.2$

Hz, allylic-Me), 1.73 (3H, br d, $J = 1.2$ Hz, allylic-Me) 2.38 (1H, dd, $J = 8.2, 14.1$ Hz, 5-H), 2.45 (1H, dd, $J = 5.2, 14.1$ Hz, 5-H), 4.52 (1H, ddd, $J = 5.2, 8.2, 8.2$ Hz, 4-H), 5.10 (1H, s, 6=CH) 5.11 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 8-*Hcis*) 5.14 (1H, br s, 6=CH), 5.21 (1H, dq, $J = 8.2, 1.2, 1.2$ Hz, 3-H), 5.28 (1H, d, $J = 17.5$, 8-*Htrans*), 6.41 (1H, dd, $J = 10.5, 17.5$ Hz, 7-H); GLC (column, PEG-20M, 4 mm ϕ \times 200 cm at 100°C; carrier gas, N₂, 50 ml/min) *Rt* 3 min 46 sec (>99%).

Calcd for C₁₀H₁₆O : C, 78.89; H, 10.59. Found : C, 78.76; H, 10.72%

(b) (*S*)-Isomer

上記の方法と同様にして、(*S*)-**9**(6.53 g, 24.5 mmol)より 3.51 g(92%)の (*S*)-**1**を得た。

b.p. 76-79°C/6 Torr;

n_D^{24} 1.4822;

$[\alpha]_D^{24} +15.7^\circ$ ($c = 0.99$, MeOH);

この化合物のIRスペクトルは、(*R*)-**1**のそれと一致した。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.60$ (1H, d, $J = 3.0$ Hz, OH), 1.68 (3H, d, $J = 1.2$ Hz, allylic-Me), 1.73 (3H, br d, $J = 1.2$ Hz, allylic-Me), 2.38 (1H, dd, $J = 8.2, 14.1$ Hz, 5-H), 2.45 (1H, dd, $J = 5.2, 14.1$ Hz, 5-H), 4.52 (1H, dddd, $J = 3.0, 5.2, 8.2, 8.2$ Hz, 4-H), 5.10 (1H, br s, 6=CH), 5.11 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 8-*Hcis*), 5.14 (1H, br s, 6=CH), 5.18-5.23 (1H, m, 3-H), 5.28 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, 8-*Htrans*), 6.41 (1H, dd, $J = 10.5, 17.5$ Hz, 7-H);

GLC (column, PEG-20M, 4 mm ϕ \times 200 cm at 100°C; carrier gas, N₂, 50 ml/min) *Rt* 3 min 51 sec (>99%).

Calcd for C₁₀H₁₆O : C, 78.89; H, 10.59. Found : C, 78.52; H, 10.59%

Determination of the optical purity of **1**.

(*R*)-**1**は常法によって(*R*)-及び(*S*)-MTPAエステルへと変換した。**10**を HPLC分析することによって光学純度を決定した。

HPLC : (column, Senshu pak-Silica 1251-N, 4.6 mm ϕ \times 250 mm; solvent,

n-pentane : acetone(1000 : 1); flow rate, 1.0 ml/min)

R_t ~21 min [$<2\%$, (S)-MTPA ester of (S)-1], 22.0 min [$>98\%$, (S)-MTPA ester of (R)-1].

この結果より(R)-1の光学純度は、少なくとも96% e.e.以上であると決定した。全く同様の分析によって(S)-1の光学純度も、少なくとも96% e.e.以上であると決定した。

第三章に関する実験

(*R*)-3,7-Dimethyl-6-octenyl tosylate **4b**

(*R*)-シトロネロール**4a**(1.10 g, 7.05 mmol)の無水ピリジン(10 ml)溶液に氷冷下、塩化

-トルエンスルホニル(2.02 g, 10.6 mmol)を加え4℃で終夜攪拌を続けた。反応液に水を加えた後、希塩酸にあげエーテル抽出した。有機層は希塩酸、水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮して2.38 g(quant.)の**4b**を粗生成物として得た。

IR ν max (film) 1600 (m, aromatic), 1360 (s, sulfonate), 1180 (s, sulfonate) cm^{-1} .

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(*S*)-2,6-Dimethyl-2-tetracosene **6**

アルゴン雰囲気下、**4b**(2.31 g, 10.6 mmol)の無水THF(20 ml)溶液に、臭化*n*-ヘキサデシルマグネシウム(*n*-C₁₆H₃₃MgBr, 0.29 N in THF, 75 ml, 21.8 mmol)を温度を-60℃以下に保ちながら滴下した。すぐさまそこへLi₂CuCl₄(0.1 M in THF, 0.4 ml, 0.04 mmol)を加えた。反応液は徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌を続けた。これを飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、*n*-ペンタン抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル濾過(*n*-ヘキサン溶出)することによって6.80 gの**6**を粗生成物として得た。このものはすぐさま次の反応へ用いた。

(*S*)-4-Methyl-1-docosanol (*S*)-**7a**

粗生成物**6**(6.80 g)と炭酸水素ナトリウム(1.0 g, 12 mmol)のMeOH：塩化メチレン：*n*-ヘキサン(1：1：1, 600 ml)懸濁液に、-50℃にてオゾン懸濁液が青色を呈すまで吹き込んだ。その後、窒素を吹き込み過剰のオゾンを追いついた後水素化ホウ素ナトリウム(2.8 g, 75 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌を続けた。反応液を減圧濃縮することによって溶媒量を約半分まで減らした後水にあげた。これを1N 塩酸を用いて酸性とした後、エーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化

ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1.98 g(85% from **4a**)の(*S*)-**7a**を得た。これをさらに*n*-ヘキサンより再結晶することによって1.42 gの無色針状晶とした。

m.p. 50.5-51.0°C;

$[\alpha]_D^{19}$ -1.03° (c = 2.11, CHCl₃);

IR ν max (CCl₄) 3650 (m, O-H), 2955 (vs, C-H), 1470 (m, C-H), 1380 (s, C-H) cm⁻¹;

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄) δ = 0.75-1.10 (6H, m, Me), 1.24 (40H, br, 2~21-H and OH), 3.55 (2H, t, *J* = 6 Hz, 1-H).

Calcd for C₂₃H₄₈O : C, 81.10; H, 14.20. Found : C, 80.96; H, 14.00%

(*S*)-4-Methyl-1-docosyl tosylate (*S*)-**7b**

4bの調製と同様の方法を用いて、(*S*)-**7a**(3.00 g, 8.81 mmol)より4.02 g (93%)の(*S*)-**7b**を得た。

IR ν max (film) 2945 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1600 (m, aromatic), 1190 (m, sulfonate), 1170 (m) cm⁻¹.

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(*S*)-4-Methyl-1-docosyl iodide (*S*)-**8**

(*S*)-**7b**(4.00 g, 8.08 mmol)とヨウ化ナトリウム(1.8 g, 12 mmol)の無水アセトン(50 ml)溶液を、加熱還流下5時間攪拌した。放冷後、反応液を水にあけ*n*-ヘキサン抽出した。有機層は飽和チオ硫酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、3.38 g[85% from (*S*)-**7a**]の(*S*)-**8**を得た。得られた(*S*)-**8**の一部を*i*-PrOHより再結晶して得られる無色針状晶を分析用サンプルとした。

m.p. 36.5-37.0 °C;

$[\alpha]_D^{19}$ +2.21° (c = 6.71, CHCl₃);

IR ν max (CCl₄) 2945 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1380 (m, C-H) cm⁻¹;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.7-1.0 (6H, m, Me), 1.23 (39H, br, 2~21-H), 3.01 (2H, t, J = 7 Hz, 1-H).

Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{I}$: C, 61.32; H, 10.52. Found: C, 61.45; H, 10.45%

(R)-3,7-Dimethyl-6-octenyl cyanide **9**

トシラート**2b**(59.0 g, 190 mmol)とシアン化ナトリウム(12.1 g, 247 mmol)のジメチルスルホキシド(150ml)溶液を、室温にて終夜攪拌した。反応液は氷水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって29.8 g(88% from **4a**)の**9**を得た。

b.p. 100-101°C/6 Torr;

IR ν max (film) 2250 (m, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1450 (m, C-H), 1380 (m, C-H) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.93 (3H, d, J = 6 Hz, 3-Me), 1.60 (3H, s, allylic-Me), 1.67 (3H, s, allylic-Me), 1.0-2.5 (9H, m, 1,2,3,4,5-H), 5.05 (1H, t, J = 6 Hz, 6-H).

(R)-4,8-Dimethyl-7-nonenoic acid **10**

9(28.5 g, 173 mmol)と水酸化ナトリウム(138 g, 3.45 mol)の含水エタノール(60%, 400 ml)溶液を、加熱還流下38時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって大部分のEtOHを除いた後で水にあげ、濃塩酸を用いて液性を酸性にし、エーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留することによって30.0 g(94%)の**10**を得た。

b.p. 129-132°C/2 Torr;

IR ν max (film) 1710 (S, CO_2H), 1280 (m), 940 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) δ = 0.90 (3H, d, J = 5 Hz, 4-Me), 1.58 (3H, s, allylic-Me), 1.66 (3H, s, allylic-Me), 1.0-2.5 (9H, m, 2,3,4,5,6-H), 5.05 (1H, t, J = 5 Hz, 7-H), 12.06 (1H, s, CO_2H).

(R)-4,8-Dimethyl-7-nonen-1-ol **11a**

水素化アルミニウムリチウム(9.2 g, 0.24 mol)の無水エーテル(200 ml)懸濁液に氷冷下、**10**(29.5 g, 160 mmol)の無水エーテル(50 ml)溶液を滴下した。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷下にて水(9.2 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液(9.2 ml)、水(27.6 ml)を順次ゆっくり滴下してリチウムアルコキシドを分解した。この混合物をさらに30分間室温にて攪拌した後、硫酸マグネシウムを加えて脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮して得られる残渣を減圧蒸留して26.7 g(98%)の**11a**を得た。

b.p. 79-80°C/0.6 Torr;

n_D^{21} 1.4522;

$[\alpha]_D^{21}$ +5.07 (neat, $d^{21} = 0.848$ g/cm³);

IR ν max (film) 3350 (s, O-H), 1060 (m, O-H) cm⁻¹;

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄) δ = 0.85 (3H, d, $J = 5$ Hz, 4-Me), 1.55 (3H, s, allylic-Me), 1.62 (3H, s, allylic-Me), 1.0-2.2(9H, m, 2,3,4,5,6-H), 2.55 (1H, br, OH), 3.44 (2H, t, $J = 6$ Hz, 1-H), 4.99 (1H, t, $J = 6$ Hz, 7-H).

Calcd for C₁₁H₂₂O : C, 77.58; H, 13.02. Found : C, 77.20; H, 12.81%

(R)-1-Methoxymethoxy-4,8-dimethyl-7-nonene 11b

アルゴン雰囲気下、**11a**(15.0 g, 88.1 mmol)とジイソプロピルエチルアミン(30.7 ml, 176 mmol)の無水塩化メチレン(75 ml)溶液に、氷冷下にてクロロメチルメチルエーテル(10.1 ml, 133 mmol)を滴下した。この溶液を氷冷下にて15分、さらに室温にて1.5時間攪拌した。反応液は飽和重曹水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し18.0 g(95%)の**11b**を得た。得られた**11b**の一部を減圧蒸留し分析用サンプルとした。

b.p. 82-83°C/0.25 Torr;

n_D^{19} 1.4352;

$[\alpha]_D^{19}$ -1.51° (c = 1.92, CHCl₃);

IR ν max (film) 1140 (m, -O-), 1110 (s, -O-), 1040 (s, -O-), 920 (s, -O-) cm⁻¹;

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄) δ = 0.85 (3H, d, $J = 5$ Hz, 4-Me), 1.55 (3H,

s, allylic-Me), 1.62 (3H, s, allylic-Me), 1.0-2.2 (9H, m, allylic-Me), 3.22 (3H, s, O-Me), 3.35 (2H, t, $J = 6$ Hz, 1-H), 4.44 (2H, s, O-CH₂-O), 4.99 (1H, t, $J = 6$ Hz, 7-H).

Calcd for C₁₃H₂₆O₂: C, 72.84; H, 12.23. Found: C, 72.98; H, 12.21%

(R)-7-Methoxymethoxy-4-methyl-1-heptanol **12a**

11b(11.5 g, 53.7mmol)と炭酸水素ナトリウム(2.2 g, 0.26 mol)のMeOH (120 ml)懸濁液に、-78℃にてオゾン溶液が青色を呈すまで吹き込んだ。窒素ガスを吹き込むことによって過剰のオゾンを追出した後、水素化ホウ素ナトリウム(4.07 g, 107 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温しながら終夜攪拌を続けた。反応液を減圧濃縮することによって大部分のMeOHを除去した後に、これを水にあげ、希塩酸で中和後エーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し9.60 g(94%)の**12a**を得た。得られた**12a**の一部を減圧蒸留し分析用サンプルとした。

b.p. 92°C/0.1 Torr;

n_D^{22} 1.4332;

$[\alpha]_D^{22}$ -1.46° ($c = 1.85$, CHCl₃);

IR ν max (film) 3400 (s, O-H), 1110 (s), 1040 (s), 920 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄) $\delta = 0.87$ (3H, d, $J = 5$ Hz, 4-Me), 1.0-1.8 (9H, m, 2,3,3,5,6-H), 2.32 (1H, br, OH), 3.28 (3H, s, O-Me), ~3.65 (4H, m, 1,7-H), 4.48 (2H, s, O-CH₂-O).

Calcd for C₁₀H₂₂O₃: C, 63.12; H, 11.65. Found: C, 62.80; H, 11.66%

(S)-7-Methoxymethoxy-4-methylheptyl tosylate **12b**

12a(3.80 g, 22.0 mmol)の無水ピリジン(20 ml)溶液に、氷冷下塩化p-トルエンスルホニル(5.72 g, 30.0 mmol)を加え、4℃にて終夜攪拌した。反応液を水にあげエーテル抽出した。有機層は水飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮し5.80 g(84%)の**12b**を粗生成物として得た。

IR ν max (film) 1600 (s, aromatic), 1360 (s, sulfonate) cm⁻¹.

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(R)-1-Methoxymethoxy-4-methyldocosane (*R*)-7c

アルゴン雰囲気下-40℃以下にて、**12b**(5.36 g, 15.6 mmol)の無水THF(50 ml)溶液に臭化*n*-ペンタデシルマグネシウム($n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{MgBr}$, 0.3 N in THF, 150 ml, 45 mmol)を滴下した。この混合物にすぐさま Li_2CuCl_4 (0.1 M in THF, 0.8 ml, 0.08 mmol)を滴下した後、徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧濃縮によって大部分のTHFを除いた後、水で希釈し*n*-ペンタン抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し5.80 g(82%)の(*R*)-7cを得た。

n_D^{22} 1.4415;

$[\alpha]_D^{22} +0.1^\circ$ ($c = 12.0$, CHCl_3);

IR ν_{max} (film) 2940 (vs, C-H), 1460 (s, C-H), 1380 (s, C-H), 1215 (m), 1150 (s), 1115 (s), 1045 (s), 920 (s), 720 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.85$ (6H, m, C-Me), 1.24 (39H, br, 2~21-H), 3.20 (3H, s, O-Me), ~3.50 (2H, m, 1-H), 4.40 (2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$).

Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_2$: C, 78.05; H, 13.63. Found: C, 78.22; H, 13.69%

(R)-4-Methyl-1-docosanol (*R*)-7a

(*R*)-7c(5.72 g, 14.9 mmol)のTHF(60 ml)溶液に、塩酸(6 N, 10 ml)を加え、50℃にて3日間攪拌を続けた。反応液は飽和塩化ナトリウム水溶液にあけエーテル抽出した。有機層は、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し4.53 g(89%)の(*R*)-7aを得た。これはさらに*n*-ヘキサンより再結晶を行ない1.42 gの無色針状晶を得た。

m.p. 50.5-51.0℃;

$[\alpha]_D^{18} +1.08^\circ$ ($c = 1.76$, CHCl_3).

IR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは(*S*)-7aのそれと一致した。

Calcd for $C_{23}H_{48}O$: C, 81.10; H, 14.20. Found: C, 80.96; H, 14.35%

(R)-4-Methyl-1-docosyl iodide (*R*)-8

(*S*)-7aから(*S*)-8を調製したのと全く同様にして、(*R*)-7a(2.75 g, 6.07 mmol)より2.98 g(82% in 2 steps)の(*R*)-8を得た。得られた(*R*)-8の一部は *i*-PrOHより再結晶することによって無色針状晶の分析用サンプルとした。

m.p. 36.5-37.0 °C;

$[\alpha]_D^{19}$ -2.21° (c = 5.60, $CHCl_3$);

IR及び 1H -NMRスペクトルは、(*S*)-8のそれらと一致した。

Calcd for $C_{23}H_{47}I$: C, 61.32; H, 10.52. Found: C, 61.15; H, 10.42%

Ethyl (2RS,3R)-3-hydroxy-2-methylbutanoate 13a

(a) *Methylation of 5.*

ジイソプロピルアミン(33.7 g, 333 mmol)の無水THF(80 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下0°C以下にて *n*-BuLi(1.54 N in *n*-hexane, 216 ml, 333 mmol)を滴下し、これを0°C以下にて1時間攪拌した。その後、-60°C以下に冷却し5(20.0 g, 151 mmol)の無水THF(20 ml)溶液を滴下した。-10°Cにて30分間攪拌した後、-40°Cまで再び冷却しヨウ化メチル(27.7 g, 182 mmol)を滴下した。徐々に室温まで昇温しながら3時間攪拌した後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげエーテル抽出した。有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって16.7 g(75%)の13aを得た。

b.p. 88-89°C/23 Torr;

n_D^{21} 1.4188;

$[\alpha]_D^{21}$ -29.2° (c = 0.97, $CHCl_3$);

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 3000 (s, C-H), 1730 (s, C=O), 1460 (m), 1375 (m), 1260 (m), 1185 (s), 1115 (m), 925 (m), 860 (m) cm^{-1} ;

1H -NMR (60 MHz, CCl_4) δ = 1.0-1.4 (9H, m, Me), 2.30 (1H, m, 2-H), ~2.70 (1H, br, OH), 3.73 (1H, m, 3-H), 4.08 (2H, q, J = 7 Hz, O- CH_2 -Me);

GLC (column, PEG-20M, 0.25 mm ϕ \times 50 m at 80°C +1°C/min; carrier gas, N₂, 1.1 kg/cm²): *Rt* 14.3 min (**5**, 5.9%), 16.0 min [(2*R*,3*R*)-**13a**, 88.6%], 16.9 min [(2*S*,3*R*)-**13a**, 5.5%].

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(b) *Equilibration of (2R,3R)-13a.*

上記と同様の方法によって、(2*R*,3*R*)-**13a** (17.9 g, 123 mmol)を対応するジアニオンとし、そのまま飽和塩化アンモニウム水溶液でプロトン化した。以下も全く同様な後処理及び精製を行ない、14.2 g(79%)の(2*R*,3*R*)-**13a**とした。

b.p. 96-99°C/33 Torr;

n_D^{21} 1.4187;

$[\alpha]_D^{21}$ -18.7° ($c = 1.15$, CHCl₃);

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 3000(s, C-H), 1730 (s, C=O) cm⁻¹;

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄) $\delta = 1.0$ -1.5 (9H, m, Me), 2.1-2.6 (1H, m, 2-H), 2.75 (1H, br, OH), 3.5-4.0 (1H, m, 3-H), 4.10(2H, q, $J = 7$ Hz, O-CH₂-Me);

GLC (column, PEG-20M, 0.25 mm ϕ \times 50 m at 80°C +1°C/min; carrier gas, N₂, 1.1 kg/cm²): *Rt* 14.7 min (**5**, 6.5%), 16.4 min [(2*R*,3*R*)-**13a**, 51.2%], 16.9 min [(2*S*,3*R*)-**13a**, 42.3%].

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

Ethyl (2RS,3R)-3-(ethoxyethoxy)-2-methylbutanoate 13b

13a(13.5 g, 92.4 mmol)のエチルビニルエーテル(30 ml)溶液に、0°Cにて *p*-トルエンスルホン酸一水和物(約 5 mg)を加え1時間攪拌した。反応が途中で止ってしまったためこの操作をさらに2度繰り返した後、1時間かけて徐々に室温まで昇温した。炭酸水素ナトリウムで中和しエーテルで希釈した後、フロリジル濾過し濾液を減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって15.5 g(77%)の**13b**を得た。

b.p. 118-121°C/32

Torr; n_D^{21} 1.4130;

$[\alpha]_D^{21} -11.5^\circ$ ($c = 1.10$, CHCl_3);

IR ν max (film) 3000 (s, C-H), 1735 (s, C=O), 1340 (m), 1255 (m), 1190 (s), 1130 (s), 1080 (s), 960 (s), 860 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.9-1.5$ (15H, m, Me), 2.1-2.7 (1H, m, 2-H), 3.2-4.0 (3H, m, 1,1"-H), 4.04 (2H, q, $J = 7$ Hz, O- CH_2 -Me), 4.60 (1H, m, 1'-H).

Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 60.52; H, 10.16. Found: C, 60.18; H, 10.00%

(2*RS*,3*R*)-3-(Ethoxyethoxy)-2-methyl-1-butanol **14a**

水素化アルミニウムリチウム(3.3 g, 87 mmol)の無水エーテル(200 ml)懸濁液に、氷冷下**13b**(15.3 g, 70.1 mmol)の無水エーテル(100 ml)溶液を滴下し、室温にて1時間の攪拌した。**11a**調製の際と同様の後処理を行ない、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を経て12.2 g(99%)の**14a**を得た。

$n_D^{21} 1.4235$;

$[\alpha]_D^{21} -46.7^\circ$ ($c = 1.17$, CHCl_3);

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 3000 (s, C-H), 2950 (s, C-H), 1335 (m), 960 (s), 855 (m), 785 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.6-1.3$ (12H, m, Me), ~ 1.90 (1H, m, 2-H), 2.3-2.8 (1H, m, OH), 3.2-3.9 (5H, m, 1,3,1"-H), 4.55 (1H, m, 1'-H).

Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 61.33; H, 11.44. Found: C, 61.02; H, 11.22%

(2*RS*,3*R*)-3-(Ethoxyethoxy)-2-methylbutyl tosylate **14b**

12bの調製と同様の方法で、**14a**(12.1 g, 68.7 mmol)より、22.0 g(97%)の**14b**を粗生成物として得た。

IR ν max (film) 1600 (s, aromatic), 1360 (s, sulfonate), 1180 (s, sulfonate), 665 (s, C-S) cm^{-1} .

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(2*RS*,3*R*)-3-(Ethoxyethoxy)-2-methylbutyl iodide **15**

アルゴン雰囲気下、**14b**(21.9 g, 66.3 mmol)、ヨウ化ナトリウム(14.9 g,

99.6 mmol)と炭酸水素ナトリウム(15 g, 0.18 mol)の無水アセトン(150 ml)-無水DMF(10 ml)懸濁液を加熱還流下15時間攪拌した。反応液は水にあげ、*n*-ペンタン抽出した。有機層は飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し18.3 g(93% from **14a**)の**15**を得た。

n_D^{21} 1.4735;

$[\alpha]_D^{21}$ -21.6° ($c = 1.03$, CHCl_3);

IR ν_{max} (film) 3000 (s, C-H), 1380 (s), 960 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.8\text{-}1.3$ (12H, m, Me), ~ 1.9 (1H, m, 2-H), 2.8-3.9 (5H, m, 1,3,1'-H), 4.62(1H, m, 1'-H).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(3*R*,5*R*,6*R*)-6-(Ethoxyethoxy)-3-methoxycarbonyl-2-heptanone **16**

15(18.2 g, 63.6 mmol)、炭酸カリウム(32.6 g, 4.24 mol)とアセト酢酸メチル(9.0 ml, 83 mmol)の無水アセトン(180 ml)-無水DMF(9 ml)懸濁液を、加熱還流下15時間攪拌した。反応液は氷水にあげ、塩化メチレン抽出した。有機層は飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し13.8 g(79%)の**16**を得た。

IR ν_{max} (film) 1750 (s, C=O), 1720 (s, C=O) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) $\delta = 0.6\text{-}1.3$ (12H, m, 5-Me and 7,2',2''-H), ~ 1.9 (3H, m, 4,5-H), ~ 2.2 (1H, m, 3-H), 2.13 (3H, s, 1-H), 3.1-3.8 (3H, m), 4.60 (1H, m, 1'-H).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応へ用いた。

(5*R*,6*R*)-6-(Ethoxyethoxy)-5-methyl-2-heptanone **17**

16(13.6 g, 49.6 mmol)を、10% 水酸化カリウム水溶液(140 ml)-MeOH(140 ml)混合溶媒中で加熱還流下2時間攪拌した後、反応液を水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(炭酸カリウム)後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留によって精

製し7.84 g(73%)の17を得た。

b.p. 73-75°C/0.15 Torr;

n_D^{21} 1.4255;

$[\alpha]_D^{21}$ -7.35° (c = 1.36, CHCl₃);

IR ν max (film) 3000 (s, C-H), 1720 (s, C=O) 1170 (s, -O-), 1130 (s, -O-), 1085 (s), 1060 (s), 960 (s), 855 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (60 MHz, CCl₄) δ = 0.7-1.3 (12H, m, 5-Me and 7,2',2''-H), ~1.9 (3H, m, 4,5-H), 2.06 (3H, s, 1-H), 2.35 (2H, t, J = 7 Hz, 3-H), 3.1-3.9 (3H, m, 6,1''-H), 4.60 (1H, m, 1'-H).

Calcd for C₁₂H₂₄O₃: C, 66.63; H, 11.18. Found: C, 66.64; H, 11.13%

(5S,6R)-6-Hydroxy-5-methyl-2-heptanone and its (5R,6R)-isomer 18a

17(7.61 g, 35.2 mmol)を、酢酸：水：THF(1：2：2, 100 ml)中で室温にて終夜攪拌した。反応液を20%水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した後、さらに炭酸水素ナトリウムを加え2時間攪拌を続けた。これを水で希釈しエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。まず、*n*-ヘキサン：エーテル=5：1の溶媒系によってより低極性の異性体が溶出され、1.29 g(25%)の(5*S*,6*R*)-18aを結晶で得た。得られた(5*S*,6*R*)-18aは、さらに*n*-ヘキサンより再結晶することによって精製し、0.74 gの無色針状晶を得た。(このものは、スペクトルデータより、環状ヘミアセタール18a'として存在していることがわかったが、¹H-NMRのシグナルの帰属における番号付けは鎖状構造18aによるものに統一している。)

m.p. 63.5-64.5°C;

$[\alpha]_D^{21}$ +82.9° (c = 0.79, *n*-pentane);

IR ν max (CCl₄) 3640 (s, O-H), 3450 (m, O-H), 3000 (s, C-H), 2950 (s, C-H), 2900 (m, C-H), 1450 (m, C-H), 1380 (s, C-H), 1245 (m), 1225 (m), 1195 (m), 1170 (m), 1140 (m), 1095 (m), 1050 (s), 1025 (m), 995 (s), 960 (m), 910 (s), 855 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) δ = 0.66 (1H, br, OH), 0.73 (3H, d, J = 6.6

Hz, 5-Me), 1.18 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 7-H), 1.05-1.25 (1H, m, 5-H), 1.29 (3H, s, 1-H), 1.27-1.46 (2H, m, 3-H_{ax}, 4-H_{eq}) 1.50-1.75 (2H, m, 3-H_{eq}, 4-H_{ax}), 3.63 (1H, dq, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 6-H).

Calcd for C₈H₁₆O₂: C, 66.63; H, 11.18. Found: C, 66.30; H, 10.79%

さらに、*n*-ヘキサン：エーテル=3：1～1：1の溶媒系によってより高極性の異性体が溶出され、2.16 gの(5*R*,6*R*)-**18a**を得た。得られた(5*R*,6*R*)-**18a**はもう一度シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、2.04 g(40%)の無色油状物を得た。(このものは、スペクトルデータより環状ヘミアセタール**18a'**と鎖状ヒドロキシケトン**18a**の平衡混合物として存在していることがわかったが、¹H-NMRのシグナルの帰属における番号付けは鎖状構造**18a**によるものに統一している。)

n_D^{21} 1.4427;

$[\alpha]_D^{21} +66.6^\circ$ ($c = 0.88$, *n*-pentane);

IR ν max (CCl₄) 3630 (m, O-H), 3350 (m, O-H), 3000 (s, C-H), 2950 (s, C-H), 2900 (s, C-H), 1720 (s, C=O), 1455 (m, C-H), 1385 (m, C-H), 1375 (m), 1240 (m), 1225 (m), 1090 (s), 1060 (s), 1005 (m), 960 (s), 905 (s), 860 (m), 840 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆) $\delta = 0.76$ (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz, 5-Me_{chain}), 0.88 (1.5H, d, $J = 7.0$ Hz, 5-Me_{cyclic}), 0.99 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz, 7-H_{chain}), 1.07 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz, 7-H_{cyclic}), 1.18-1.42 [2H, m, 4(1/2)-5-H_{chain}, and 4_{eq}-5-H_{cyclic}], 1.30 (1.5H, s, 1-H_{cyclic}), 1.47-1.53 (1H, m, 3-H_{cyclic}), 1.55-1.82 [0.5H, m, 4(1/2)-H_{chain}], 1.64 (1.5H, s, 1-H_{chain}), 1.87-2.06 (1H, m, 3-H_{chain}), 2.06-2.22 (0.5H, m, 4_{ax}-H_{cyclic}), 3.46 (0.5H, dq, $J = 4.0, 6.4$ Hz, 6-H_{chain}), 4.19 (0.5H, dq, $J = 2.5, 6.6$ Hz, 6-H_{cyclic}). (帰属に際して¹H-¹H cosyスペクトルを測定している。また、セリコルニンにおける詳細な帰属を参考にしている。ref. 11)

Calcd for C₈H₁₆O₂: C, 66.63; H, 11.18. Found: C, 66.45; H, 10.97%

6-*t*-Butyldimethylsilyloxy-5-methyl-2-heptanone **18b**

(a) (5*S*,6*R*)-Isomer

アルゴン雰囲気下、(5*S*,6*R*)-**18a**(0.57 g, 4.0 mmol)の無水DMF(12 ml)溶液に、イミダゾール(1.62 g, 23.8 mmol)と塩化*t*-ブチルジメチルシリル(1.79 g, 11.9mmol)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液は水にあげ、エーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって0.82 g(81%)の(5*S*,6*R*)-**18b**を得た。

b.p. 112°C/5 Torr;

n_D^{21} 1.4325;

$[\alpha]_D^{21}$ -20.8° ($c = 2.06$, CHCl_3);

IR ν max (film) 1720 (s, C=O), 1255 (s, TBS), 1105 (s), 1050 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.03$ (6H, s, Si-Me), 0.83 (3H, d, $J = 6$ Hz, 5-Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, $J = 6$ Hz, 7-H), 1.15-1.90 (3H, m, 4,5-H), 2.14 (3H, s, 1-H), 2.3-2.6 (2H, m, 3-H), 3.65 (1H, dq, $J = 4, 6$ Hz, 6-H);

GLC (column, PEG-20M, 0.25 mm ϕ \times 60 m at 70°C +1°C/min; carrier gas, N_2 , 1.5 kg/cm^2): R_t 74.9 min (99.7%, 100% d.e.).

Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 65.06; H, 11.70. Found: C, 64.98; H, 11.67%

(b) (5*R*,6*R*)-*Isomer*

アルゴン雰囲気下、(5*R*,6*R*)-**18a**(1.88 g, 13.0 mmol)の無水DMF(38 ml)溶液にイミダゾール(5.33 g, 78.3 mmol)と塩化*t*-ブチルジメチルシリル(5.90 g, 39.1 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液は水にあげ、エーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留することによって2.94 g(87%)の(5*R*,6*R*)-**18b**を得た。

b.p. 99-100°C/4 Torr;

n_D^{21} 1.4336;

$[\alpha]_D^{21}$ -0.85° ($c = 2.24$, CHCl_3);

IR ν max (film) 1720 (s, C=O), 1255 (s, TBS), 1050 (m), 960 (m), 840 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.83 (3H, d, J = 6 Hz, 5-Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 7-H), 1.2-1.6 (2H, m, 4-H), 1.6-1.9 (1H, m, 5-H), 2.14 (3H, s, 1-H), 2.43 (2H, t, J = 7 Hz, 3-H), 3.69 (1H, dq, J = 3, 6 Hz, 6-H);

GLC (column, PEG-20M, 0.25 mm ϕ \times 60 m at 70°C +1°C/min; carrier gas, N_2 , 1.5 kg/cm^2): *Rt* 74.3 min (99.4%, 100% d.e.).

Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 65.06; H, 11.70. Found: C, 64.83; H, 11.56%

Methyl 7-*t*-butyldimethylsilyloxy-6-methyl-3-oxooctanoate 19

(a) (6*S*,7*R*)-Isomer

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(ca. 60%, 0.34 g, 8.5 mmol)と炭酸ジメチル(1.4 ml, 17 mmol)の無水1,4-ジオキサン(3 ml)溶液加熱還流下攪拌し、そこに(5*S*,6*R*)-18b(891 mg, 3.45 mmol)の無水1,4-ジオキサン(1.5 ml)溶液をゆっくり滴下し、さらに2時間加熱還流下攪拌した。反応液は、放冷した後で水を加え、希塩酸で中和した後水で希釈しエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し993 mg(91%)の(6*S*,7*R*)-19を得た。(この際、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは分離が困難な、望まない位置にメトキシカルボニル化が起こった異性体が数%生成していることが $^1\text{H-NMR}$ によって認められた。)

n_D^{19} 1.4437;

$[\alpha]_D^{19}$ -19.5° (c = 2.30, CHCl_3);

IR ν max (film) 1750 (s, C=O), 1720 (s, C=O), 1650 (m, C=C), 1630 (m, C=C), 1250 (s, TBS), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.83 (3H, d, J = 6 Hz, 6-Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 8-H), 1.2-1.6 (2H, m, 5-H), 1.6-1.9 (1H, m, 6-H), ~2.3 (0.2H, m, 4- H_{enol}), 2.15 (~0.1H, s, Me-C=O_{regioisomer}), 2.4-2.7 (1.8H, m, 4- H_{ketone}), 3.46 (1.8H, s, 2- H_{ketone}), 3.65

(1H, dq, $J = 4, 6$ Hz, 7-H), 3.74 (3H, s, CO₂Me), 5.00 (0.1H, s, 2-H_{enol}), 12.10 (0.1H, s, enol-OH). [¹H-NMRスペクトルより、CDCl₃溶媒中で(6*S*,7*R*)-**19**はケトン：エノール=約9：1の平衡混合物であることが明らかとなった。] Calcd for C₁₆H₃₂O₄Si : C, 60.72; H, 10.19. Found : C, 60.63; H, 10.20%.

(b) (6*R*,7*R*)-Isomer

上記と同様にして、(5*R*,6*R*)-**18b**(296 mg, 1.15 mmol)より、349 mg(96%)の(6*R*,7*R*)-**19**を得た。

n_D^{25} 1.4425;

$[\alpha]_D^{25}$ -0.92° ($c = 1.95$, CHCl₃);

IR ν max (film) 1750 (s, C=O), 1720 (s, C=O), 1650, (m, C=C), 1625 (m, C=C), 1250 (s, TBS), 835 (s), 775 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.03$ (6H, s, Si-Me), 0.83 (3H, d, $J = 6$ Hz, 6-Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, $J = 6$ Hz, 8-H), 1.2-1.9 (3H, m, 5,6-H), ~2.3 (0.2H, m, 4-H_{enol}), 2.20 (~0.1H, s, Me-C=O_{regioisomer}), 2.56 (1.8H, t, $J = 7$ Hz, 4-H_{ketone}), 3.45 (1.8H, s, 2-H_{ketone}), 3.70 (1H, dq, $J = 3, 6$ Hz, 7-H), 3.73 (3H, s, CO₂Me), 4.98 (0.1H, s, 2-H_{enol}), 12.20 (0.1H, s, enol-OH). [¹H-NMRスペクトルより、CDCl₃溶媒中で(6*R*,7*R*)-**19**はケトン：エノール=約9：1の平衡混合物であることが明らかとなった。]

Calcd for C₁₆H₃₂O₄Si : C, 60.72; H, 10.19. Found : C, 60.61; H, 10.15%

2-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-*11*-dimethyl-6-nonacosanone **21**

(a) (2*R*,3*S*,11*S*)-Isomer

アルゴン雰囲気下、(6*S*,7*R*)-**19**(450 mg, 1.42 mmol)、炭酸カリウム(590 mg, 4.27 mmol)と(*S*)-**8**(671 mg, 1.49 mmol)の無水メチルエチルケトン(9 ml)懸濁液を、加熱還流下20時間攪拌した。反応液を*n*-ヘキサンで希釈しセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られる残渣はシリカゲル濾過し、0.86 gの(2*R*,3*S*,7*R**S*,11*S*)-**22**を粗生成物として得た。これをすぐさま無水THF(9 ml)溶液とし、そこへ15%水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml)とテトラ*n*-ブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液(10%, 1.2 ml)を加え、室温にて24時間攪拌を続けた。反応液は水にあげ*n*-ヘキサン抽出した。有機層は

水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、29 mg(8%)の(5*S*,6*R*)-**18b**と505 mg(61%)の(2*R*,3*S*,11*S*)-**21**を得た。

n_D^{14} 1.4550;

$[\alpha]_D^{14}$ -9.11° ($c = 4.79$, CHCl_3);

IR ν max (film) 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1715 (s, C=O), 1460 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.03$ (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, $J = 6$ Hz, 1-H), 1.27 (44H, br, 3,4,8~28-H), 2.25-2.55 (4H, m, 5,7-H), 3.55-3.80 (1H, m, 2-H).
Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{76}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.48; H, 13.18. Found: C, 76.65; H, 13.33%

(b) (2*R*,3*S*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(6*S*,7*R*)-**19**(455 mg, 1.44 mmol)と(*R*)-**8**(671 mg, 1.49 ml)より、70 mg(19%)の(6*S*,7*R*)-**18b**と493 mg(59%)の(2*R*,3*S*,11*R*)-**21**を得た。

n_D^{17} 1.4541;

$[\alpha]_D^{19}$ -8.40° ($c = 4.50$, CHCl_3);

IR ν max (film) 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1715 (s, C=O), 1460 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.03$ (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, $J = 6$ Hz, 1-H), 1.27 (44H, br, 3,4,8~28-H), 2.25-2.55 (4H, m, 5,7-H), 3.55-3.80 (1H, m, 2-H).
Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{76}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.48; H, 13.18. Found: C, 76.26; H, 13.30%

(c) (2*R*,3*R*,11*S*)-Isomer

上記と同様にして、(6*R*,7*R*)-**19**(442 mg, 1.40 mmol)と(*S*)-**8**(660 mg, 1.47 ml)より、30 mg(7%)の(6*R*,7*R*)-**18b**と510 mg(63%)の(2*R*,3*R*,11*S*)-**21**を得た。

n_D^{22} 1.4475;

$[\alpha]_D^{22}$ $+0.06^\circ$ ($c = 5.11$, CHCl_3)

IR ν max (film) 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1715 (s, C=O), 1460 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 1-H), 1.27 (44H, br, 3,4,8~28-H), 2.40 (4H, t-like, J = 7 Hz, 5,7-H), 3.70 (1H, t-like, J = 5 Hz, 2-H).

Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{76}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.48; H, 13.18. Found: C, 76.53; H, 13.09%

(d) (2*R*,3*R*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(6*R*,7*R*)-**19**(705 mg, 2.23 mmol)と(*R*)-**8**(1.05 g, 2.33 ml)より、56 mg(10%)の(6*R*,7*R*)-**18b**と940 mg(73%)の(2*R*,3*R*,11*R*)-**21**を得た。

n_D^{19} 1.4502;

$[\alpha]_D^{19}$ +0.56° (c = 5.16, CHCl_3);

IR ν max (film) 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1715 (s, C=O), 1460 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 1-H), 1.27 (44H, br, 3,4,8~28-H), 2.40 (2H, t, J = 6 Hz, 5 or 7-H), 2.40 (2H, t, J = 7 Hz, 5 or 7-H), 3.69 (1H, dq, J = 4, 7 Hz, 2-H).

Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{76}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.48; H, 13.18. Found: C, 76.43; H, 13.17%

2-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3,11-dimethyl-6-nonacosanol **22a**

(a) (2*R*,3*S*,6*RS*,11*S*)-Isomer

(2*R*,3*S*,11*S*)-**21**(467 mg, 0.82 mmol)の*i*-PrOH(9 ml)溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(30 mg, 0.79 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌を続けた。反応液は水で希釈した後、希塩酸を用いてpH 6とし*n*-ヘキサン抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、414 mg(88%)の(2*R*,3*S*,6*RS*,11*S*)-**22a**を得た。

n_D^{16} 1.4528;

$[\alpha]_D^{16}$ -7.80° (c = 5.06, CHCl_3);

IR ν max (film) 3350 (s, O-H), 2940 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1250 (s,

TBS), 1110 (m), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 1-H), 1.27 (49H, br, 3,4,5,7~28-H and OH), 3.45-3.80 (2H, m, 2,6-H).

Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{78}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.21; H, 13.48. Found: C, 76.40; H, 13.30%

(b) (2*R*,3*S*,6*RS*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*S*,11*R*)-**21**(475 mg, 0.82 mmol)より、396 mg (83%)の(2*R*,3*S*,6*RS*,11*R*)-**22a**を得た。

n_D^{19} 1.4550;

$[\alpha]_D^{19}$ -8.40° (c = 4.50, CHCl_3);

IR ν max (film) 3350 (s, O-H), 2940 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 1110 (m), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 1-H), 1.27 (49H, br, 3,4,5,7~28-H and OH), 3.45-3.80 (2H, m, 2,6-H).

Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{78}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.21; H, 13.48. Found: C, 76.05; H, 13.31%

(c) (2*R*,3*R*,6*RS*,11*S*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,11*S*)-**21**(330 mg, 0.58 mmol)より、308 mg (93%)の(2*R*,3*R*,6*RS*,11*S*)-**22a**を得た。

n_D^{23} 1.4533;

$[\alpha]_D^{23}$ +1.07° (c = 5.11, CHCl_3);

IR ν max (film) 3350 (s, O-H), 2940 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 1110 (m), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, J = 6 Hz, 1-H), 1.27 (49H, br, 3,4,5,7~28-H and OH), 3.45-3.85 (2H, m, 2,6-H).

Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{78}\text{O}_2\text{Si}$: C, 76.21; H, 13.48. Found: C, 76.11; H, 13.46%

(d) (2*R*,3*R*,6*RS*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,11*R*)-**21**(820 mg, 1.41 mmol)より、682 mg (82%)の(2*R*,3*R*,6*RS*,11*R*)-**22a**を得た。

n_D^{22} 1.4561;

$[\alpha]_D^{16}$ +0.82° (c = 6.34, CHCl₃);

IR ν max (film) 3350 (s, O-H), 2940 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1250 (s, TBS), 1110 (m), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (3H, d, *J* = 6 Hz, 1-H), 1.27 (49H, br, 3,4,5,7~28-H and OH), 3.45-3.85 (2H, m, 2,6-H).

Calcd for C₃₇H₇₈O₂Si : C, 76.21; H, 13.48. Found : C, 76.08; H, 13.25%

2-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-11-dimethylnonacosane **23a**

(a) (2*R*,3*S*,11*S*)-Isomer

(2*R*,3*S*,6*RS*,11*S*)-**22a**(397 mg, 0.68 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(8 mg, 0.07 mmol)と無水ピリジン(340 μ l, 4.2 mmol)の無水塩化メチレン(6 ml)溶液に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル(106 μ l, 1.37 mmol)を加え、4°Cにて終夜攪拌した。反応液を水で希釈し、*n*-ヘキサン抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮することによって、446 mg(96%)の(2*R*,3*S*,11*S*)-**22b**を粗生成物として得た。このものはすぐさま無水THF(3.4 ml)溶液とし、アルゴン雰囲気下0°C以下にて水素化トリエチルホウ素リチウム(1 N in THF, 3.4 ml, 3.4 mmol)を滴下した。徐々に室温まで昇温しながら2時間攪拌した後、反応液を水で希釈し、*n*-ヘキサン抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し361 mg(93% from **22a**)の(2*R*,3*S*,11*S*)-**23a**を得た。

n_D^{21} 1.4493;

$[\alpha]_D^{21}$ -8.13° (c = 5.04, CHCl₃);

IR ν max (film) 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1250 (s, TBS), 1105 (m), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m,

3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (3H, d, $J = 6$ Hz, 1-H), 1.27 (50H, br, 3~28-H), 3.64 (2H, dq, $J = 4.5, 6$ Hz, 2-H).

Calcd for $C_{37}H_{78}OSi$: C, 78.36; H, 13.86. Found: C, 78.37; H, 13.96%

(b) (2*R*,3*S*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*S*,6*RS*,11*R*)-22a(387 mg, 0.66 mmol)より343 mg (91%)の(2*R*,3*S*,11*R*)-23aを得た。

n_D^{19} 1.4504;

$[\alpha]_D^{19}$ -8.21° ($c = 5.05$, $CHCl_3$);

IR ν max (film) 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1250 (s, TBS), 1105 (m), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.03$ (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (3H, d, $J = 6$ Hz, 1-H), 1.27 (50H, br, 3~28-H), 3.64 (2H, dq, $J = 4.5, 6$ Hz, 2-H).

Calcd for $C_{37}H_{78}OSi$: C, 78.36; H, 13.86. Found: C, 78.18; H, 13.82%

(c) (2*R*,3*R*,11*S*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,6*RS*,11*S*)-22a(305 mg, 0.52 mmol)より257 mg (87%)の(2*R*,3*R*,11*S*)-23aを得た。

n_D^{22} 1.4522;

$[\alpha]_D^{22}$ +1.21° ($c = 4.15$, $CHCl_3$);

IR ν max (film) 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1250 (s, TBS), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.03$ (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.05 (3H, d, $J = 6$ Hz, 1-H), 1.27 (50H, br, 3~28-H), 3.67 (2H, dq, $J = 4, 6$ Hz, 2-H).

Calcd for $C_{37}H_{78}OSi$: C, 78.36; H, 13.86. Found: C, 78.43; H, 13.84%

(d) (2*R*,3*R*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,6*RS*,11*R*)-22a(656 mg, 1.13 mmol)より590 mg (92%)の(2*R*,3*R*,11*R*)-23aを得た。

n_D^{19} 1.4502;

$[\alpha]_D^{19}$ +0.56° (c = 5.16, CHCl₃);

IR ν max (film) 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1460 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1250 (s, TBS), 955 (m), 835 (s), 775 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.03 (6H, s, Si-Me), 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.05 (3H, d, *J* = 6 Hz, 1-H), 1.27 (50H, br, 3~28-H), 3.67 (2H, dq, *J* = 4, 6 Hz, 2-H).

Calcd for C₃₇H₇₈O_{Si} : C, 78.36; H, 13.86. Found : C, 78.35; H, 13.67%

3,11-Dimethyl-2-nonacosanol 23b

(a) (2*R*,3*S*,11*S*)-Isomer

(2*R*,3*S*,11*S*)-**23a**(351 mg, 0.62 mmol)のDME(13 ml)溶液に、フッ化水素酸(46%水溶液, 0.5 ml)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、水で希釈しエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し270 mg(96%)の(2*R*,3*S*,11*S*)-**23b**を得た。得られた(2*R*,3*S*,11*S*)-**23b**は、MeOHから再結晶することによってさらに精製し193 mgの無色針状晶とした。

m.p. 46.0-46.5°C;

$[\alpha]_D^{20}$ -7.95° (c = 2.51, CHCl₃);

IR ν max (CCl₄) 3640 (m, O-H), 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1465 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1075 (m), 715 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 1.12 (3H, d, *J* = 6 Hz, 1-H), 1.27 (51H, br, 3~28-H and OH), 3.66 (1H, dq, *J* = 5, 7 Hz, 2-H).

Calcd for C₃₁H₆₄O : C, 82.22; H, 14.25. Found : C, 82.49; H, 14.10%

この化合物の一部は、常法によって対応する(*S*)-および(*R*)-MTPAエステル**23c**へと変換し、HPLC分析することによって光学純度及びジアステレオ純度を決定した。

HPLC (column, Senshu pak-Silica 1251-N, 4.6 mm ϕ \times 250 mm; solvent, *n*-hexane : 1,2-dichloro-ethane = 30 : 1; flow rate, 1.2 ml/min; detector,

SPD-6A, 254 nm) : *Rt* 29.1 min [0.5%, (*R*)-ester of (2*S*,3*R*)-**23c**], 32.8 min [99.5%, (*R*)-ester of (2*R*,3*S*)-**23c**], ~34 min [~0%, (*R*)-ester of (2*R*,*R**S*)-**23c**].

他の異性体についても同様の分析を行ない、全てが99% d.e.以上と決定した。

(b) (2*R*,3*S*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*S*,11*R*)-**23a**(332 mg, 0.56 mmol)より、249 mg (94%)の(2*R*,3*S*,11*R*)-**23b**を得た。得られた(2*R*,3*S*,11*R*)-**23b**はMeOHより再結晶することによってさらに精製し、185 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 43.5-44.0°C;

$[\alpha]_D^{18}$ -7.80° (*c* = 3.89, CHCl₃);

IR ν max (CCl₄) 3640 (m, O-H), 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1465 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1075 (m), 715 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 1.12 (3H, d, *J* = 6 Hz, 1-H), 1.27 (51H, br, 3~28-H and OH), 3.66 (1H, dq, *J* = 5, 7 Hz, 2-H).

Calcd for C₃₁H₆₄O : C, 82.22; H, 14.25. Found : C, 82.23; H, 14.14%

(c) (2*R*,3*R*,11*S*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,11*S*)-**23a**(247 mg, 0.44 mmol)より195 mg (99%)の(2*R*,3*R*,11*S*)-**23b**を得た。得られた(2*R*,3*R*,11*S*)-**23b**はMeOHより再結晶することによってさらに精製し、180 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 37.5-38.0°C;

$[\alpha]_D^{21}$ +7.52° (*c* = 4.81, CHCl₃);

IR ν max (CCl₄) 3640 (m, O-H), 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1465 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1080 (m), 715 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 1.16 (3H, d, *J* = 6 Hz, 1-H), 1.27 (51H, br, 3~28-H and OH), 3.70 (1H, dq, *J* = 4, 7 Hz, 2-H).

Calcd for C₃₁H₆₄O : C, 82.22; H, 14.25. Found : C, 82.09; H, 14.21%

(d) (2*R*,3*R*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,11*R*)-**23a**(565 mg, 1.00 mmol)より448 mg (99%)の(2*R*,3*R*,11*R*)-**23b**を得た。得られた(2*R*,3*R*,11*R*)-**23b**はMeOHより再結晶することによってさらに精製し、420 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 52.0-52.5°C;

$[\alpha]_D^{16} +7.61^\circ$ (c = 4.67, CHCl₃);

IR ν max (CCl₄) 3640 (m, O-H), 2950 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1465 (s, C-H), 1375 (m, C-H), 1080 (m), 715 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 0.75-0.95 (9H, m, 3,11-Me and 29-H), 1.16 (3H, d, *J* = 6 Hz, 1-H), 1.27 (51H, br, 3~28-H and OH), 3.70 (1H, dq, *J* = 4, 7 Hz, 2-H).

Calcd for C₃₁H₆₄O : C, 82.22; H, 14.25. Found : C, 82.13; H, 14.42%

3,11-Dimethyl-2-nonacosanone **1**

(a) (3*S*,11*S*)-Isomer

(2*R*,3*S*,11*S*)-**23b**(185 mg, 0.41 mmol)のエーテル(19 m)溶液に、クロム酸水溶液(0.4 N, 2.05 ml, 1.00 eq)を氷冷下で滴下し、0°Cにて10分間攪拌した。そこに数滴の*i*-PrOHを加え、さらに3分間攪拌した後、反応液を氷水にあげ*n*-ヘキサン抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し181 mg(99%)の(3*S*,11*S*)-**1**を得た。得られた(3*S*,11*S*)-**1**は、エタノールより再結晶することによってさらに精製し150 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 47.0-47.5°C;

$[\alpha]_D^{19} +5.52^\circ$ (c = 0.92, *n*-hexane);

IR ν max (KBr) 2990 (w), 2940 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1715 (s, C=O), 1475 (m), 1465 (s), 1420 (w), 1370 (m), 1295 (w), 1275 (w), 1245 (w), 1215 (w), 1210 (w), 1185 (m), 1150 (m), 1100 (w), 1085 (w), 1035 (w), 955 (m), 930 (w), 885 (w), 875 (w), 775 (w), 730 (s), 720 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (500 MHz, CCl₄) δ = 0.83 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-Me), 0.89 (3H, t, *J* = 7 Hz, 29-H), 1.13 (3H, d, *J* = 7 Hz, 11-Me), 1.25 (48H, br,

4~10, 12~28-H), 1.60 (1H, sext-like, $J = 7$ Hz, 11-H), 2.04 (3H, s, 1-H), 2.39 (1H, sext, $J = 7$ Hz, 3-H).

Calc for $C_{31}H_{62}O$: C, 82.59; H, 13.86. Found: C, 82.31; H, 14.06%

(b) (3*S*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*S*,11*R*)-**23b**(101 mg, 0.22 mmol)より98 mg(97%)の(3*S*,11*R*)-**1**を得た。得られた(3*S*,11*R*)-**1**は、エタノールより再結晶することによってさらに精製し73 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 40.5-41.0°C;

$[\alpha]_D^{19} +5.51^\circ$ ($c = 2.05$, *n*-hexane);

IR ν max (KBr) 2980 (w), 2940 (s, C-H), 2870 (s, C-H), 1705 (s, C=O), 1475 (s), 1365 (m), 1295 (w), 1200 (w), 1185 (w), 1150 (m), 1135 (m), 955 (m), 930 (w), 890 (w), 725 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (500 MHz, CCl_4) $\delta = 0.83$ (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-Me), 0.89 (3H, t, $J = 7$ Hz, 29-H), 1.13 (3H, d, $J = 7$ Hz, 11-Me), 1.25 (48H, br, 4~10, 12~28-H), 1.60 (1H, sext-like, $J = 7$ Hz, 11-H), 2.04 (3H, s, 1-H), 2.39 (1H, sext, $J = 7$ Hz, 3-H).

Calc for $C_{31}H_{62}O$: C, 82.59; H, 13.86. Found: C, 82.64; H, 13.99%

(c) (3*R*,11*S*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,11*S*)-**23b**(140 mg, 0.31 mmol)より139 mg (100%)の(3*R*,11*S*)-**1**を得た。得られた(3*R*,11*S*)-**1**はエタノールより再結晶することによってさらに精製し、108 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 40.5-41.0°C;

$[\alpha]_D^{19} -5.31^\circ$ ($c = 4.03$, *n*-hexane);

IR及び 1H -NMRスペクトルは、鏡像体(3*S*,11*R*)-**1**のそれらと一致した。

^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6) $\delta = 14.3, 16.3, 20.0, 23.1, 27.6, 29.8, 30.0, 30.2, 30.4, 30.5, 32.3, 33.2, 37.6, 47.1, 209.8$.

Calcd for $C_{31}H_{62}O$: C, 82.59; H, 13.86. Found: C, 82.60; H, 13.95%

(d) (3*R*,11*R*)-Isomer

上記と同様にして、(2*R*,3*R*,11*R*)-**23b**(200 mg, 0.44 mmol)より198 mg (99%)の(3*R*,11*R*)-**1**を得た。得られた(3*R*,11*R*)-**1**はエタノールより再結晶することによってさらに精製し、146 mgの無色針状晶を得た。

m.p. 47.0-47.5°C;

$[\alpha]_D^{19} -5.44^\circ$ ($c = 4.09$, *n*-hexane);

IR及び¹H-NMRスペクトルは、鏡像体(3*S*,11*S*)-**1**のそれらと一致した。

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆) $\delta = 14.3, 16.3, 20.0, 23.1, 27.6, 29.8, 30.0, 30.2, 30.4, 30.5, 32.3, 33.2, 37.6, 47.1, 209.8$.

Calcd for C₃₁H₆₂O : C, 82.59; H, 13.86. Found : C, 82.38; H, 14.01%

Determination of stereochemical purity of **1**.

(3*R*,11*R*)-**1**の一部を、常法に従って水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL, in *n*-hexane)を用いて-78°Cにて還元し、(2*RS*,3*R*,11*R*)-**23b**とした。これを対応する(*R*)-MTPAエステル**23c**へと変換し、**23b**の光学純度及びジアステレオ純度を決定した条件でHPLC分析を行うことによって、**1**の光学純度及びジアステレオ純度を決定した。

HPLC : *Rt* 27.5 min [55.2%, (*R*)-ester of (2*S*,3*R*)-**23c**], ~33 min [~0%, (*R*)-ester of (2*R*,3*S*)-**23c**]33.7 min [44.8%, (*R*)-ester of (2*R*,3*R*)-**23c**].

この結果より、懸念された3位のメチル基の異性化が起こっていないことが確認された。他の異性体についても同様の分析を行ない同様の結果を得た。

Biological activity.

この生物活性試験は日東電工株式会社生物化学研究所第一研究室において行なわれた。

実験条件 1) 活性試験に供したチャバネゴキブリの雄成虫は、羽化後すぐに雌と隔離し16-25日間飼育したものをを用いた。触角提供虫も全く同様である。2) 検定時の条件 : 室温, 25°C; 湿度, 60%; 明るさ, 1.0 lux, 暗期開始後1-3時間。3) 切り取った触角を四塩化炭素で濃度調製した試料溶液に付け、風乾した後、雄の触角に触れた。4) 触角同志が触れている20秒以内に、翅を直角にあげ同時に180° 方向転換した虫の数を数え、1連10頭として5連(50頭)の結果から反応率を求めた。尚、触角は1連ごとに新しい

ものと交換した。

結果を下の表にまとめる。

	(3S,11S)-1	(3S,11R)-1	(3R,11R)-1	(3R,11S)-1
0.32 μ g/ml	1/50	0/50	0/50	0/50
1.0 μ g/ml	1/50	2/50	3/50	0/50
3.19 μ g/ml	20/50	23/50	2/50	4/50
10.0 μ g/ml	38/40	38/50	29/40	25/40
31.6 μ g/ml	50/50	50/50	50/50	50/50

数値は 反応虫数/供試虫数

この結果から、全4異性体に活性の差がほとんどないことが明らかとなった。

第四章に関する実験

*Ethyl [3-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methyl-2-oxocyclohexyl]acetate 4a*

アルゴン雰囲気下、無水THF(100 ml)溶媒中にてジイソプロピルアミン(20.0 ml, 143 mmol)と*n*-BuLi(1.66 N in *n*-hexane, 82.0 ml, 136 mmol)よりリチウムジイソプロピルアミドを調製し、そこに**3**(32.9 g, 130 mmol)の無水THF(120 ml)溶液を-60℃にて滴下した。この溶液は-20℃まで昇温し1時間攪拌した後、再び-60℃まで冷却しプロモ酢酸エチル(15.9 ml, 143 mmol)の無水THF(30 ml)溶液を滴下した。この混合物は-60℃にて15分攪拌した後、徐々に室温まで昇温しながら終夜攪拌を続けた。反応液は飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈しエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、3.76 g(11.4%)の**3**と34.4 g(88% from consumed **3**)の**4a**を得た。

n_D^{22} 1.4575;

IR ν_{\max} (film) 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1730 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1250 (s, TBS), 1180 (s), 1100 (s), 840 (s), 780 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ = 0.03 (6H, s, Me-Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 and 1.19 (total 3H, s \times 2, 3-Me), 1.25 (3H, t, J = 7 Hz, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-Me}$), 1.2-2.3 (8H, m, 4,5,6-H and $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$), 2.6-3.3 (1H, m, 1-H), 3.65 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 4.12 (2H, q, J = 7 Hz, $\text{O-CH}_2\text{-Me}$).

Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$: C, 63.11; H, 10.00. Found: C, 63.44; H, 9.97%

*7-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-methylbenzofuran-2(7aH)-one (7R*,7aR*)-Isomer 5a and (7R*,7aS*)-Isomer 5b*

4a(27.9 g, 81.9 mmol)のTHF(150 ml)-MeOH(80 ml)混合溶液に、水酸化リチウム水溶液(1.0 N, 86 ml, 86 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮することによって有機溶媒の大部分を留去し液量を1/2以下にし、さらに希塩酸を用いてpH 3に調整した。これをエーテル抽出し、得られた有機層は飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーによって精製し、25.6 g(quant.)の**4b**を得た。

IR ν_{\max} (film) 1700 (s, CO₂H) cm⁻¹.

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

上記のようにして得られた**4b**(25.6 g)を、無水酢酸(400 ml)中で酢酸ナトリウム(11.0 g, 134 mmol)と加熱還流下40分攪拌した。放冷した後、反応液をエーテル希釈し濾過することによって酢酸ナトリウムを除いた。濾液を減圧濃縮することによって得られる残渣をエーテルと水で希釈した後、飽和重曹水で中和しエーテルで抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し9.48 g(39%)の**5a**と11.0 g(45%)の**5b**を得た。

(a) (7*R*^{*},7*aR*^{*})-Isomer **5a**

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された**5a**は*n*-hexaneより再結晶することによってさらに精製し、7.86 g (33%)の純粋な無色針状晶のラクトン**5a**とした。

m.p. 84-85°C;

IR ν_{\max} (CCl₄) 1790 (m, C=O), 1770 (s, C=O), 1650 (m, C=C), 1460 (m), 1255 (m, TBS), 1105 (s), 860 (s), 840 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = -0.02 (3H, s, Me-Si), 0.00 (3H, s, Me-Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.20 (3H, s, 7-Me), 1.4-2.5 (5H, m, 5,6-H and 4-H_{ax}), 2.7-3.0 (1H, m, 4-H_{eq}), 3.35 (2H, s, CH₂-OTBS), 4.60 (1H, br s, 7a-H), 5.71 (1H, br t, *J* = 2 Hz, 3-H).

Calcd for C₁₆H₂₈O₃Si : C, 64.82; H, 9.52. Found : C, 64.83; H, 9.48%

(b) (7*R*^{*},7*aS*^{*})-Isomer **5b**

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された**5b**の一部を*n*-hexaneより再結晶することによってさらに精製し、無色プリズム状晶の分析用サンプルとした。

m.p. 75-76°C;

IR ν_{\max} (CCl₄) 1790 (m, C=O), 1765 (s, C=O), 1650 (m, C=C), 1470 (m), 1255 (m, TBS), 1100 (s), 1090 (s), 840 (br s) cm⁻¹;

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ = 0.08 (6H, s, Me-Si), 0.63 (3H, s, 7-Me), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 1.2-2.4 (5H, m, 5,6-H and 4- H_{ax}), 2.7-3.0 (1H, m, 4- H_{eq}), 3.31 (1H, d, J = 10 Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 3.68 (1H, J = 10 Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 4.93 (1H, br s, 7a-H), 5.71 (1H, br t, J = 2 Hz, 3-H).

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$: C, 64.82; H, 9.52. Found: C, 64.89; H, 9.48%

(c) *Isomerisation of 5b to 5a.*

エステル**4a**からカルボン酸**4b**を経て**5a**及び**5b**の混合物を調製した時と全く同様な方法を用いて、**5b**(21.3 g, 72.0 mmol)を**5a**及び**5b**の混合物へと交換した。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶によって精製し、4.90 g(23%)の純粋な**5a**と10.9 g(51%)の**5b**(粗生成物)を得た。この操作によって**5a**の**4a**からの収率を44%まで向上させることができた。

($1R^*, 2R^*$)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-6-[(*Z*)-2'-hydroxyethylidene]-2-methylcyclohexanol **6**

塩化カルシウム(28.0 g, 252 mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(16.8 g, 444 mmol)を無水THF(500 ml)溶媒中で室温にて終夜攪拌した。この懸濁液を遠心分離(2000 rpm, 20 min)して得られる上澄み液を、減圧濃縮することによって30.6 gの $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2 \cdot (\text{THF})_x$ を得た。ラクトン**5a**(6.51 g, 22.0 mmol)の*i*-PrOH(320 ml)溶液に $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2 \cdot (\text{THF})_x$ (9.37 g, ~68 mmol based on NaBH_4)を加え、室温にて終夜攪拌した後、反応液を水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、6.53 g(99%)の**6**を得た。

n_D^{21} 1.4813;

IR ν_{max} (film) 3400 (s, O-H), 1250 (s, TBS), 1090 (s), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ = 0.10 (6H, s, Me-Si), 0.75 (3H, s, 2-Me), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.0-2.7 (7H, m, 3,4,5-H, and 2'-OH), 3.59 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 4.05-4.45 (4H, m, 1,2'-H and 1-OH), 5.59 (1H, br t, J = 8 Hz,

1'-H).

Calcd for $C_{16}H_{32}O_3Si$: C, 63.95; H, 10.73. Found : C, 63.70; H, 10.74%

(1R,2R*)-2-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-6-[(Z)-2'-pivaloyloxyethylidene]cyclohexanol 7*

塩化ピバロイル(3.2 ml, 26 mmol)を、氷冷下6(6.52 g, 21.7 mmol)のピリジン(30 ml)溶液に滴下し、0°Cにて1時間攪拌した。反応液は水にあげエーテル抽出した。有機層は飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し8.04 g(96%)の7を得た。

n_D^{21} 1.4678;

IR ν max (film) 3470 (m, O-H), 1725 (s, C=O), 1660 (w), 1250 (s, TBS), 1150 (s), 1095 (s), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.10 (6H, s, Me-Si), 0.70 (3H, s, 2-Me), 0.92 (9H, s, Si-tBu), 1.19 (9H, s, CO-tBu), 1.0-2.7 (6H, m, 3,4,5-H), 3.51 (1H, d, J = 13 Hz, CH_2 -OTBS), 3.63 (1H, d, J = 13 Hz, CH_2 -OTBS), 4.11 (1H, s, OH), 4.41 (1H, br s, 1-H), 4.65 (2H, d, J = 8 Hz, 2'-H), 5.47 (1H, br t, J = 8 Hz, 1'-H).

Calcd for $C_{21}H_{40}O_4Si$: C, 65.58; H, 10.48. Found : C, 65.56; H, 10.42%

(1R,2R*)-1-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(1-ethoxyethoxy)-1-methyl-3-[(Z)-2'-pivaloyloxyethylidene]cyclohexane 8*

7(9.87 g, 25.7 mmol)のエチルビニルエーテル(50 ml)溶液に氷冷下*p*-トルエンスルホン酸一水和物(ca. 50 mg, catalytic amount)を加え、0°Cにて1.5時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウムで中和した後、エーテル希釈しフロリジル濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し10.7 g(91%)の8を得た。

n_D^{21} 1.4580;

IR ν max (film) 1730 (s, C=O), 1255 (m, TBS), 1150 (s), 1100 (s), 1025 (m), 840 (s), 780 (s) cm^{-1} ;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.04 (6H, s, Me-Si), 0.82 (3H, s, 1-Me), 0.90 (9H, s, Si-Bu), 1.21 (9H, s, CO-Bu), 1.0-1.4 (6H, m, Me of EE group), 1.0-2.6 (6H, m, 4,5,6-H), 3.0-3.8 (4H, m, CH₂-OTBS, and O-CH₂-Me), 4.05 and 4.23 (total 1H, s×2, 2-H), 4.4-4.8 (1H, m, O-CH-O), 4.61 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2'-H), 5.47 (1H, q-like, *J* = 8 Hz, 1'-H).

Calcd for C₂₅H₄₈O₅Si : C, 65.74; H, 10.59. Found : C, 65.50; H, 10.54%

(*Z*)-2'-[(2*R**,3*R**)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(1-ethoxyethoxy)-3-methylcyclohexylidene]ethanol **9**

8(5.11 g, 11.2 mmol)の無水エーテル(40 ml)溶液に-15°Cにてメチルリチウム(1.4 N in ether, 24 ml, 34 mmol)を滴下し、-15°Cで15分間攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えし、エーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し4.03 g(97%)の**9**を得た。

*n*_D²¹ 1.4680;

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 1665 (w, C=C), 1250 (s, TBS), 1100 (s), 1010 (s), 980 (m), 935 (m), 840 (s), 780 (s), 665 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.04 (6H, s, Me-Si), 0.82 (3H, s, 3-Me), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 1.0-1.4 (6H, m, Me of EE group), 1.0-2.6 (6H, m, 4,5,6-H), 2.7-4.1 (5H, m, CH₂-OTBS, O-CH₂-Me, and OH), 4.1-4.6 (3H, m, 1',2-H), 4.6-5.0 (1H, m, O-CH-O), 5.66 and 5.87 (total 1H, t×2, *J* = 8 Hz, 2'-H).

Calcd for C₂₀H₄₀O₄Si : C, 64.47; H, 10.82. Found : C, 64.38; H, 10.81%

(1*R**,2*R**)-3-[(*Z*)-2'-Bromoethylidene]-1-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(1-ethoxyethoxy)-1-methylcyclohexane **10**

アルゴン雰囲気下にて、**9**(3.53 g, 9.49 mmol)の無水エーテル(20 ml)-無水ヘキサメチルホスホリクトリアミド(HMPA, 15 ml)溶液に、指示薬としてのトリフェニルメタン(~0.5 mg)存在下0°C以下にて、*n*-BuLi(1.61 N in *n*-hexane, ca. 6.0 ml)を溶液が赤色を呈すまでゆっくりと滴下した。

そこに塩化*p*-トルエンスルホン(2.12 g, 11.4 mmol)を加え、0℃にて1時間攪拌した。そこへ無水臭化リチウム(4.11 g, 47.3 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応液は飽和重曹水にあげ*n*-ペンタン：エーテル(1：2)溶液で抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮することによって4.40 g(quant.)の**10**を粗生成物として得た。この反応では未反応の原料**9**が数%残ってしまったが、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

IR ν max (film) 1660 (w, C=C), 1250 (m, TBS), 1090 (s), 1020 (s), 835 (s), 775 (s), 665 (m) cm^{-1} .

(1*R**,2*R**)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(1-ethoxyethoxy)-1-methyl-3-[(*Z*)-2'-phenylsulfonylethylidene]cyclohexane **11**

10(4.40 g, ~9.48 mmol)と炭酸水素ナトリウム(80 mg, 0.95 mmol)の無水DMF(40 ml)溶液に、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム一水和物(3.12 g, 17.1 mmol)を加え、室温にて2日間攪拌を続けた。反応液は水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、0.19g(5.4%)の**9**と3.46g(78% from consumed **9**)の**11**を得た。

n_D^{21} 1.5012;

IR ν max (film) 3060 (w, aromatic), 1660 (w, C=C), 1585 (w, aromatic), 1445 (m, aromatic), 1320 (s, SO₂), 1305 (s), 1250 (m, TBS), 1150 (s, SO₂), 1085 (s, SO₂), 1020 (m), 840 (s), 775 (s), 685 (m, C-S) cm^{-1} ;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.00 (6H, s, Me-Si), 0.57 and 0.64 (total 3H, s×2, 1-Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.0-1.3 (6H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (6H, m, 4,5,6-H), 2.9-4.1 (7H, m, 2,2'-H, CH₂-OTBS and O-CH₂-Me), 4.22 and 4.41 (total 1H, q×2, *J* = 5 Hz, O-CH-O), 5.50 (1H, q-like, *J* = 8 Hz, 1'-H), 7.4-7.8 (3H, m, aromatic), 7.8-8.0 (2H, aromatic).

Calcd for C₂₆H₄₄O₅SSi : C, 62.86; H, 8.93. Found : C, 63.19; H, 8.98%

(*Z,Z*)-3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2'-bis-(1-ethoxyethoxy)-3,3'-dimethylbutanediylienedicyclohexane (*2R*^{*},*2'S*^{*},*3R*^{*},*3'S*^{*})-Isomer **12a** and (*2R*^{*},*2'R*^{*},*10R*^{*},*11R*^{*})-Isomer **12b**

アルゴン雰囲気下 -70℃にて、*n*-BuLi(1.68 N in *n*-hexane, 6.0 ml, 10 mmol)を**11**(4.31 g, 8.70 mmol)の無水THF(20 ml)-ヘキサメチルホスホリク トリアミド(HMPA, 8 ml)溶液に滴下し、15分間攪拌を続けた。この溶液に -70℃にて**10**(4.63 g, 103 mmol)の無水THF(12 ml)溶液を滴下し、0℃まで徐々に昇温しながら2.5時間攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水で希釈しエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル濾過することによって6.49 gの複雑な混合物を得た。アルゴン雰囲気下、この混合物はすぐさま無水THF: MeOH(1:1, 40 ml)に溶かし、そこに磷酸水素二ナトリウム(10.8 g, 76.1 mmol)とナトリウムアマルガム(5%, 32.2 g)を0℃にて加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応液をエーテル希釈しセライト濾過した。濾液は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し1.39 g(23% from **11**)の**12a**及び**12b**の混合物を得た。この際、異性体の分離は行っていない。

n_D^{21} 1.4716;

IR ν max (film) 1650 (br w, C=C), 1250(m, TBS), 1080 (s) 1020 (s), 840 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.04 (12H, s, Me-Si), 0.83 (6H, s, 3,3'-Me), 0.91 (18H, s, *t*-Bu), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, 8×C-CH₂-C), 3.0-3.9 (8H, m, SiO-CH₂ and O-CH₂-Me), 4.03 and 4.23 (total 2H, br s×2, 2,2'-H), 4.55 (2H, br q, *J* = 6 Hz, O-CH-O), 5.35 (2H, m, CH=).

Calcd for C₄₀H₇₈O₆Si₂: C, 67.55; H, 11.05. Found: C, 67.70; H, 11.03%

(*Z,Z*)-6,6'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6,6'-dimethyl-2,2'-butanediylienedicyclohexanol (*1R*^{*},*1'S*^{*},*6R*^{*},*6'S*^{*})-Isomer **13a** and

(1*R**,1'*R**,6*R**,6'*R**)-Isomer 13b

12aと12bの混合物(1.71 g, 2.41 mmol)のMeOH(40 ml)溶液にPPTS(ca. 20 mg, catalytic amount)を加え、25℃にて2日間攪拌した。反応溶液は酢酸エチルで希釈した後炭酸水素ナトリウムで中和し、フロリジル濾過した。濾液を減圧濃縮することによって1.01 gの脱保護生成物を得た。

IR ν max (film) 3400 (s, O-H) cm^{-1} .

このものはすぐさま無水塩化メチレン(20 ml)溶液とし、トリエチルアミン(1.7 ml, 12 mmol)、塩化*t*-ブチルジメチルシリル(1.09 g, 7.23 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(ca. 10 mg, catalytic amount)を加えた。室温にて2時間攪拌した後、反応液を水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、高極性画分として0.58 g(39%)の13aと、低極性画分として0.38 g(28%)の13bを得た。より高極性の化合物は、X線結晶解析することによって13aの構造と決定している。

(a) (1*R**,1'*S**,6*R**,6'*S**)-Isomer 13a

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した13aは*n*-ヘキサンより再結晶することによりさらに精製し、0.47 g(28%)の13aを純粋な無色柱状晶を得た。

m.p. 95-97°C;

IR ν max (KBr) 3450 (s, O-H), 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1250 (m, TBS), 1085 (s), 1065 (s), 1030 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.08 (12H, s, Me-Si), 0.69 (6H, s, 6,6'-Me), 0.91 (18H, s, *t*-Bu), 1.02 (2H, br d, J = 13 Hz, 5,5'-H_{eq}), 1.40-1.70 (4H, m, 4,4'-H), 1.89 (2H, br d, J = 13 Hz, 3,3'-H_{eq}), 2.00-2.25 (6H, m, =CHCH₂H₂CH= and 5,5'-H_{ax}), 2.46 (2H, dt, J = 5, 13 Hz, 3,3'-H_{ax}), 3.49 (2H, d, J = 10 Hz, SiO-CH), 3.60 (2H, d, J = 10 Hz, SiO-CH), 3.86 (2H, s, OH), 4.38 (2H, s, 1,1'-H), 5.28 (2H, br s, CH=);

¹³C-NMR (22.4 MHz, C₆D₆) δ = -5.5, 18.4, 19.3, 23.1, 26.1, 27.6, 28.9, 31.9, 40.2, 71.7, 72.1, 125.4, 139.5.

Calcd for C₃₂H₆₂O₄Si₂: C, 67.79; H, 11.02. Found: C, 67.82; H, 11.06%

(b) (*1R^*,1'R^*,6R^*,6'R^**)-Isomer **13b**

13bの結晶性は**13a**と比べて非常に悪かったため、得られている**13b**の一部のみ*n*-ヘキサンより再結晶することによって分析用サンプル(針状晶)を調製した。

m.p. 69-71°C;

IR ν max (KBr) 3440(s, O-H), 2940 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1250 (m, TBS), 1100 (s), 1060 (s), 1025 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.08 (12H, s, Me-Si), 0.70 (6H, s, 6,6'-Me), 0.91 (18H, s, *t*-Bu), 1.02 (2H, br d, J = 13 Hz, 5,5'-H_{eq}), 1.40-1.70 (4H, m, 4,4'-H), 1.88 (2H, br d, J = 13 Hz, 3,3'-H_{eq}), 1.95-2.25 (6H, m, =CHCH₂H₂CH= and 5,5'-H_{ax}), 2.48 (2H, dt, J = 4, 13 Hz, 3,3'-H_{ax}), 3.50 (2H, d, J = 10 Hz, SiO-CH), 3.56 (2H, d, J = 10 Hz, SiO-CH), 3.83 (2H, s, OH), 4.34 (2H, s, 1,1'-H), 5.28 (2H, br s, CH=);

¹³C-NMR (22.4 MHz, C₆D₆) δ = -5.5, 18.4, 19.1, 23.2, 26.1, 27.2, 28.9, 32.0, 40.2, 71.2, 71.7, 125.1, 139.8.

Calcd for C₃₂H₆₂O₄Si₂: C, 67.79; H, 11.02. Found: C, 67.76; H, 10.99%

(*2R^*,2'S^*,3R^*,3S^*,Z,Z*)-3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2'-bis-(1-ethoxyethoxy)-3,3'-dimethylbutanediyldenedicyclohexane **12a**

13a(365 mg, 644 μ mol)のエチルビニルエーテル(2 ml)溶液に

-

トルエン
スルホン酸一水和物(ca. 10 mg, catalytic amount)を加え、0°Cにて2時間攪拌した。反応液は炭酸水素ナトリウムで中和した後、フロリジル濾過した。濾液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、449mg(98%)の**12a**を得た。

n_D^{22} 1.4710;

IR ν max (film) 1650 (br w, C=C), 1250 (m, TBS), 1085 (s) 1020 (s), 835 (s), 770 (s) cm^{-1} ;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.04 (12H, s, Me-Si), 0.83 (6H, s, 3,3'-Me), 0.91 (18H, s, *t*-Bu), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, 8 \times C-CH₂-C), 3.0-3.9 (8H, m, SiO-CH₂ and O-CH₂-Me), 4.03 and 4.23 (total 2H, br s \times 2, 2,2'-H), 4.55 (2H, br q, J = 6 Hz, O-CH-O), 5.36

(2H, m, CH=).

Calcd for $C_{40}H_{78}O_6Si_2$: C, 67.55; H, 11.05. Found: C, 67.45; H, 10.99%

(2*R**,2'*R**,3*R**,3'*R**,*Z,Z*)-3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2'-bis-(1-ethoxyethoxy)-3,3'-dimethylbutanediylidenedicyclohexane **12b**

上記と同様にして、**13b**(339 mg, 599 μ mol)より331 mg(90%)の**12b**を得た。

n_D^{22} 1.4717;

IR ν max (film) 1650 (br w, C=C), 1250 (m, TBS), 1085 (s), 1020 (s), 840 (s), 775 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.04 (12H, s, Me-Si), 0.83 (6H, s, 3,3'-Me), 0.91 (18H, s, *t*-Bu), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, $8 \times C-CH_2-C$), 3.0-3.9 (8H, m, SiO- CH_2 and O- CH_2 -Me), 4.03 and 4.23 (total 2H, br s $\times 2$, 2,2'-H), 4.55 (2H, br q, J = 6 Hz, O-CH-O), 5.36 (2H, m, CH=).

Calcd for $C_{40}H_{78}O_6Si_2$: C, 67.55; H, 11.05. Found: C, 67.55; H, 11.01%

(1*R**,1'*S**,2*R**,2'*S**,*Z,Z*)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedi(cyclohexylmethanol) **14a**

12a(438 mg, 617 μ mol)の無水THF(5 ml)溶液にTBAF(1.0 N in THF, 2.5 ml, 2.5 mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液は水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し297 mg(quant.)の**14a**を得た。

n_D^{21} 1.4912;

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 1650 (br w, C=C), 1120 (s), 1090 (br s), 1030 (s), 980 (m), 940 (m) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.76 and 0.82 (total 6H, s $\times 2$, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, $8 \times C-CH_2-C$), 2.8-4.0 (10H, m, CH_2OH , O- CH_2 -Me and OH), 4.06 and 4.30 (total 2H, br s $\times 2$, 2,2'-H), 4.55 (2H, quint-like, J = 6 Hz, O-CH-O), 5.39 (2H, m, CH=).

Calcd for $C_{28}H_{50}O_6$: C, 69.67; H, 10.44. Found: C, 69.94; H, 10.65%

(1*R**,1*R**,2*R**,2'*R**,*Z,Z*)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedi(cyclohexylmethanol) **14b**

上記と同様にして、**12b**(375 mg, 528 μ mol)より250 mg(98%)の**14b**を得た。

n_D^{21} 1.4960;

IR ν max (film) 3450 (s, O-H), 1650 (br w, C=C), 1120 (s), 1090 (br s), 1020 (br s), 980 (m), 940 (m) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.7-0.9 (6H, m, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, $8 \times C-CH_2-C$), 2.7-4.0 (10H, m, CH_2OH , O- CH_2 -Me and OH), 4.07 and 4.31 (total 2H, br s $\times 2$, 2,2'-H), 4.52 (2H, quint-like, J = 6 Hz, O-CH-O), 5.40 (2H, m, CH=).

Calcd for $C_{28}H_{50}O_6$: C, 69.67; H, 10.44. Found: C, 69.56; H, 10.49%

(1*R**,1'*S**,2*S**,2'*R**,*Z,Z*)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexanecarbaldehyde **15a**

アルゴン雰囲気下、ジメチルスルホキシド(260 μ l, 3.66 mmol)を塩化オキザリル(152 μ l, 1.74 mmol)の塩化メチレン(3.5 ml)溶液に-70 $^{\circ}C$ にて滴下した。引き続きこの溶液に**14a**(260 mg, 539 μ mol)の無水塩化メチレン(1.5 ml)溶液を滴下し、-70 $^{\circ}C$ にて30分間攪拌した。この反応溶液にトリエチルアミン(1.2 ml, 8.6 mmol)を加えた後、徐々に0 $^{\circ}C$ まで昇温しながら1時間攪拌し、反応液を水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し248 mg(quant.)の**15a**を得た。

IR ν max (film) 2700 (w, CHO), 1725 (s, CHO), 1125 (s), 1090 (s), 1025 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.96 (6H, br s, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, $8 \times C-CH_2-C$), 3.1-3.8 (4H, m, O- CH_2 -Me), 4.2-4.8 (4H, m, 2,2'-H and O-CH-O), 5.50 (2H, m, CH=C),

9.60 (2H, br s, CHO).

この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(1*R**,1'*R**,2*S**,2'*S**,*Z,Z*)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexanecarbaldehyde **15b**

上記と同様にして、**14b**(230 mg, 477 μ mol)より230 mg(quant.)の**15b**を得た。

IR ν max (film) 2700 (w, CHO), 1725 (s, CHO), 1120 (s), 1080 (s), 1020 (s) cm^{-1} ;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.96 (6H, br s, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.0-2.7 (16H, m, 8 \times C-CH₂-C), 3.1-3.8 (4H, m, O-CH₂-Me), 4.2-4.7 (4H, m, 2,2'-H and O-CH-O), 5.50 (2H, m, CH=C), 9.60 (2H, br s, CHO).

この化合物は、これ以上精製することなく次に反応に用いた。

(*RS,RS''*)-2,2'-[(1*R**,1'*S**,2*S**,2'*R**,*Z,Z*)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexyl]dioxirane **16a**

アルゴン雰囲気下、**15a**(245 mg, 513 μ mol)とクロロヨードメタン(131 μ l, 1.80 mmol)の無水THF(4 ml)溶液に、*n*-BuLi(1.68 N in *n*-hexane, 916 μ l, 1.54 mmol)を-78 $^{\circ}$ Cにて滴下した。滴下終了後、徐々に室温まで昇温しながら1.5時間攪拌した。反応液は水にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し247 mg(95% from **14a**)の**15a**を得た。

n_D^{21} 1.4930;

IR ν max (film) 1125 (s), 1095 (s), 1060 (m), 1020 (s), 975 (m), 925 (m), 885 (m), 855 (m) cm^{-1} ;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.68 and 0.72 (total 6H, br s \times 2, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 0.8-2.7 (16H, m, 8 \times C-CH₂-C), 2.70 (4H, br d, *J* = 4 Hz, O-CH₂-CH), 3.0-4.0 (6H, m, O-CH₂-CH and O-CH₂-Me), 3.97 and 4.29 (total 2H, s \times 2, 2,2'-H), 4.60 (2H, m, O-CH-O),

5.42 (2H, m, CH=H).

Calcd for $C_{30}H_{50}O_6$: C, 71.11; H, 9.95. Found: C, 71.08; H, 9.96%

(RS,RS'')-2,2'-[(1R,1'R*,2S*,2'S*,Z,Z)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexyl]dioxirane 16b*

上記と同様にして、**15b**(227 mg, 475 μ mol)より218 mg(91% from **14b**)の**16b**を得た。

n_D^{21} 1.4952;

IR ν max (film) 1125 (s), 1090 (s), 1020 (s), 975 (m), 925 (m), 885 (m), 855 (m) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.68 and 0.72 (total 6H, br s \times 2, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 0.8-2.7 (16H, m, $8\times C-CH_2-C$), 2.70 (4H, br d, J = 4 Hz, O- CH_2-CH), 3.0-4.0 (6H, m, O- CH_2-CH and O- CH_2-Me), 3.97 and 4.28 (total 2H, s \times 2, 2,2'-H), 4.60 (2H, m, O-CH-O), 5.41 (2H, m, CH=).

Calcd for $C_{30}H_{50}O_6$: C, 71.11; H, 9.95. Found: C, 70.75; H, 9.93%

(RS,R''S'')-1,1''-[(1R,1'S*,2R*,2'S*,Z,Z)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexyl]-4,4'-dimethyldi(pent-3-en-1-ol) 17a*

常法に従って調製した2-メチル-1-プロペニルマグネシウムプロミド(ca. 0.6 mol N in THF, 4.0 ml, 2.4 mmol)を、アルゴン雰囲気下-70 $^{\circ}C$ にて**16a** (201 mg, 397 μ mol)とヨウ化銅(I)(40 mg, 0.21 mmol)の無水THF(2 ml)溶液に滴下した。この反応液を徐々に室温まで昇温しながら1時間攪拌した後、さらに35 $^{\circ}C$ にて1時間攪拌を続けた。反応液は飽和塩化アンモニウム水溶液にあげエーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し241 mg(98%)の**17a**を得た。

n_D^{22} 1.5008;

IR ν max (film) 3510 (m, O-H), 1125 (s), 1090 (s), 1010 (s) cm^{-1} ;

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.77 (6H, br s, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m,

Me of EE group), 1.63 and 1.75 (total 12H, br s×2, allylic-Me), 1.0-2.7 (22H, m, 10×C-CH₂-C and OH), 3.1-4.7 (10H, m, 4×O-CH, O-CH₂-Me and O-CH-O), 5.38 (4H, m, CH=).

Calcd for C₃₈H₆₆O₆: C, 73.74; H, 10.75. Found: C, 73.75; H, 10.85%

(RS,R''S'')-1,1''-[(1R,1'R*,2R*,2'R*,Z,Z)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexyl]-4,4'-dimethyldi(pent-3-en-1-ol) 17b*

上記と同様にして、**16b**(200 mg, 395 μmol)より240 mg(98%)の**17b**を得た。

n_D^{22} 1.5020;

IR ν max (film) 3510 (m, O-H), 1125 (s), 1095 (s), 1010 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.80 (6H, m, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.64 and 1.76 (total 12H, br s×2, allylic-Me), 1.0-2.8 (22H, m, 10×C-CH₂-C and OH), 3.1-4.7 (10H, m, 4×O-CH, O-CH₂-Me and O-CH-O), 5.40 (4H, m, CH=).

Calcd for C₃₈H₆₆O₆: C, 73.74; H, 10.75. Found: C, 73.73; H, 10.72%

1,1''-[(1R,1'S*,2S*,2'R*,Z,Z)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexyl]-4,4''-dimethyldi(pent-3-en-1-one) 18a*

15aの調製と同様な方法で、**17a**(213 mg, 345 μmol)より190 mg(90%)の**18a**を得た。

n_D^{21} 1.5010;

IR ν max (film) 1710 (s, C=O), 1130 (s), 1095 (s), 1060 (m), 1020 (s), 935 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (6H, m, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.63 and 1.76 (total 12H, br s×2, allylic-Me), 1.0-2.6 (20H, m, 10×C-CH₂-C), 3.1-3.8 (4H, m, O-CH₂-Me), 4.3-4.8 (4H, m, 2,2'-H and O-CH-O), 5.2-5.7 (4H, m, CH=).

Calcd for C₃₈H₆₂O₆: C, 74.23; H, 10.16. Found: C, 73.99; H, 10.16%

1,1''-[(1R,1'R*,2S*,2'S*,Z,Z)-2,2'-Bis-(1-ethoxyethoxy)-1,1'-dimethyl-3,3'-*

butanediylidenedicyclohexyl]-4,4''-dimethylidipent-3-en-1-one **18b**

15aの調製と同様な方法で、**17b**(217 mg, 351 μ mol)より194 mg(90%)の**18b**を得た。

n_D^{21} 1.5012;

IR ν max (film) 1710 (s, C=O), 1130 (s), 1095 (s), 1055 (m), 1020 (s), 935 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ = 0.99 (6H, m, 1,1'-Me), 1.0-1.4 (12H, m, Me of EE group), 1.63 and 1.76 (total 12H, br s \times 2, allylic-Me), 1.0-2.6 (20H, m, 10 \times C-CH₂-C), 3.1-3.8 (4H, m, O-CH₂-Me), 4.3-4.8 (4H, m, 2,2'-H and O-CH-O), 5.2-5.7 (4H, m, CH=).

Calcd for C₃₈H₆₂O₆: C, 74.23; H, 10.16. Found: C, 74.27; H, 10.13%

1,1''-[(1R,1'S*,2S*,2'R*,Z,Z)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylidenedicyclohexyl]-4,4''-dimethylidipent-3-en-1-one* (*meso*-limatulone) **1a**

18a(179 mg, 291 μ mol)を酢酸:水:MeOH(2:1:1, 2 ml)に溶かし25 $^{\circ}\text{C}$ にて15時間攪拌した。反応液は飽和重曹水で中和後、エーテル抽出した。有機層は水、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し67 mg(49%)の**1a**を得た。

n_D^{19} 1.5199;

IR ν max (film) 3480 (s, O-H), 2930 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1700 (s, C=O), 1590 (w), 1450 (s, C-H), 1375 (s, C-H), 1310 (m), 1210 (m), 1150 (w), 1105 (m), 1040 (br s), 1020 (br s), 970 (m), 915 (w), 890 (w), 870 (m), 790 (w), 730 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ = 0.87 (6H, m, 1,1'-Me), 1.33 (2H, dt-like, J = 13, 4 Hz, 5,5'-H_{ax}), 1.43 (2H, br d, J = 13 Hz, 6,6'-H_{eq}), 1.40-1.55 (2H, m, 5,5'-H_{eq}), 1.52 (6H, br s, Me-C=C_{cis}), 1.66 (6H, br s, Me-C=C_{trans}), 1.82 (2H, br d, J = 13 Hz, 4,4'-H_{eq}), 1.96 (2H, m, =CHCH₂CH₂CH=), 2.13 (2H, m, =CHCH₂CH₂CH=), 2.16 (2H, dt, J = 4, 13 Hz, 6,6'-H_{ax}), 2.49 (2H, br dt, J = 4, 13 Hz, 4,4'-H_{ax}), 2.54 (2H, br

d, $J = 3$ Hz, OH), 3.16 (4H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.77 (2H, br d, $J = 3$ Hz, 2,2'-H), 5.24 (2H, br t, $J = 6.5$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.59 (2H, br t, $J = 6.5$ Hz, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 18.1$, 18.8, 22.2, 25.7, 27.3, 27.7, 31.0, 36.9, 52.4, 70.0, 116.3, 126.9, 135.0, 136.8, 215.7.

Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$: C, 76.55; H, 9.85. Found: C, 76.57; H, 9.70%

この化合物の ^1H -NMRスペクトルは、天然物(報告されていなかった異性体)のそれと一致した。

1,1''-[(1R,1'R*,2S*,2'S*,Z,Z)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-dimethyl-3,3'-butanediylienedicyclohexyl]-4,4''-dimethyldi(pent-3-en-1-one) [(±)-limatulone]*
1b

上記と同様にして、**18b**(151 mg, 246 μmol)より50 mg(43%)の**1b**を得た。

n_D^{19} 1.5252;

IR ν_{max} (film) 3490 (s, O-H), 2930 (s, C-H), 2860 (s, C-H), 1695 (s, C=O), 1450 (s, C-H), 1375 (s, C-H), 1305 (m), 1210 (m), 1160 (w), 1110 (m), 1045 (br s), 1020 (br s), 970 (m), 945 (w), 920 (w), 895 (m), 870 (m), 790 (w), 735 (w), 685 (w) cm^{-1} ;

^1H -NMR (300 MHz, C_6D_6) $\delta = 0.86$ (6H, m, 1,1'-Me), 1.33 (2H, dt-like, $J = 13, 4$ Hz, 5,5'- H_{ax}), 1.43 (2H, br d, $J = 15$ Hz, 6,6'- H_{eq}), 1.40-1.55 (2H, m, 5,5'- H_{eq}), 1.52 (6H, br s, Me-C=C*cis*), 1.66 (6H, br s, Me-C=C*trans*), 1.81 (2H, br d, $J = 13$ Hz, 4,4'- H_{eq}), 1.93 (2H, m, =CHCHHCHHCH=), 2.06 (2H, m, =CHCHHCHHCH=), 2.18 (2H, dt, $J = 4, 13$ Hz, 6,6'- H_{ax}), 2.52 (2H, br dt, $J = 4, 13$ Hz, 4,4'- H_{ax}), 2.99 (2H, d, $J = 2$ Hz, OH), 3.16 (4H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.69 (2H, br s, CH-OH), 5.23 (2H, br t, $J = 6.5$ Hz, =CH- CH_2CH_2), 5.59 (2H, br t, $J = 6.5$ Hz, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$);

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 18.1$, 18.7, 22.3, 25.7, 26.9, 27.7, 31.0, 36.8, 52.3, 70.0, 116.4, 126.5, 134.9, 137.2, 215.5.

Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$: C, 76.55; H, 9.85. Found: C, 76.51; H, 9.71%

この化合物の¹H-及び¹³C-NMRスペクトルは、報告されている天然物のそれらと一致した。

Possibility of retroaldol-aldol isomerization of 1.

(a) 合成した*meso*-リマツロン**1a**(~3 mg)をCHCl₃(0.5 ml)溶液とし、室温にて4日間放置した。TLCによる分析によると分解物のようなものの生成はほとんど見られなかったので、この溶液をそのままシリカゲル濾過し濾液を減圧濃縮した。残渣を全く精製することなく¹H-NMRスペクトルを測定した。その結果、得られたスペクトルは**1a**のスペクトルと一致し、**1b**に由来するピークは検出されなかった。

(b) 同じく**1a**(~3mg)のMeOH(0.5 ml)溶液に炭酸カリウム(~1 mg)を加え、室温にて8時間攪拌した。TLC分析によると分解物と思われるより高極性の生成物が幾つか生成しているのが認められた。反応液は*n*-ヘキサン：酢酸エチル(4：1)溶液で希釈した後シリカゲル濾過することによって高極性化合物を除き、濾液を減圧濃縮した。残渣を全く精製することなく¹H-NMRスペクトルを測定した。その結果、得られたスペクトルは**1a**のスペクトルと一致し、**1b**に由来するピークは検出されなかった。

以上のことより逆アルドール-アルドール反応による**1a**と**1b**の異性化の可能性が極めて低いという結論に達した。

引用文献

第一章

- 1) T. Suzuki and R. Sugawara, *Appl. Ent. Zool.*, **14**, 228 (1979).
- 2) M. F. Ryan and D. P. O'Ceallachain, *J. Insect Physiol.*, **23**, 1501 (1976).
- 3) (a) T. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 2519 (1980); (b) T. Suzuki, *ibid.*, **45**, 1357 (1981).
- 4) K. Mori, S. Kuwahara and H. Ueda, *Tetrahedron*, **39**, 2439 (1983).
- 5) (a) T. Suzuki and K. Mori, *Appl. Ent. Zool.*, **18**, 134 (1983); (b) H. Z. Levinson and K. Mori, *Naturwissenschaften*, **70**, 190 (1983).
- 6) T. Suzuki, J. Kozaki, R. Sugawara and K. Mori, *Appl. Ent. Zool.*, **19**, 15 (1984).
- 7) T. Suzuki, H. Nakakita and Y. Kuwahara, *Appl. Ent. Zool.*, **22**, 340 (1987).
- 8) (a) K. Mori, M. Kato and S. Kuwahara, *Liebigs Ann. Chem.*, 861 (1985); (b) C. Fuganti, P. Grasselli, S. Servi and H.-E. Högberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3061 (1988); (c) N. S. Akhaev, G. A. Zakladnov, M. V. Mabrov, A. M. Moiseenkov, C. H. Nguyen, E. P. Serebryakov and B. A. Ceskis, *Bioorg. Khim.*, **14**, 243, (1988) and references therein.
- 9) (a) B. J. Bergot, R. J. Anderson, D. A. Schooley and C. A. Henrick, *J. Chromatog.*, **155**, 97 (1978); (b) K. Mori, S. Masuda and T. Suguro, *Tetrahedron*, **37**, 2439 (1981).
- 10) T. Sugai, M. Fujita and K. Mori, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1315 (1983).
- 11) (a) K. Mori, *Tetrahedron*, **39**, 3107 (1983); (b) K. Mori and M. Kato, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 2479 (1985).
- 12) C. Fouquet and M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **13**, 83 (1974).

第二章

- 1) R. M. Silverstein, J. O. Rodin and D. L. Wood, *Science*, **154**, 509 (1966).
- 2) K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, 1609 (1976).
- 3) K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, 2187, (1975).
- 4) K. Mori, N. Mizumachi and M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, **40**, 1611 (1976)
- 5) (a) J. P. Vité and J. A. A. Renwick, *J. Insect Physiol.*, **17**, 1699 (1971);
(b) J. A. A. Renwick and J. P. Vité, *J. Insect Physiol.*, **18**, 1215 (1972);
(c) J. C. Young, R. G. Brownlee, J. O. Rodin, D. H. Hildebrand, R. M. Silverstein, D. L. Wood, M. C. Birch and L. E. Browne, *J. Insect Physiol.*, **19**, 1622 (1973); (d) J. C. Young, R. M. Silverstein and M. C. Birch, *J. Insect Physiol.*, **19**, 2273 (1973).
- 6) (a) G. N. Lanier and D. L. Wood, *J. Chem. Ecol.*, **1**, 9 (1975); (b) M. C. Birch and D. L. Wood, *J. Chem. Ecol.*, **1**, 101 (1975).
- 7) J. P. Vité, G. Ohloff and R. F. Billings, *Nature*, **272**, 817 (1978).
- 8) (a) G. L. Lanier, M. C. Birch, R. F. Schmitz and M. M. Furniss, *Can. Entomol.*, **104**, 1917 (1972); (b) M. C. Birch, D. M. Light, D. L. Wood, L. E. Browne, R. M. Silverstein, B. J. Bergot, G. Ohloff, J. R. West and J. C. Young, *J. Chem. Ecol.*, **6**, 703 (1980); (c) D. R. Miller, J. H. Borden and K. N. Slessor, *J. Chem. Ecol.*, **15**, 233 (1989).
- 9) D. M. Light and M. C. Birch, *Naturwissenschaften*, **66**, 159 (1979).
- 10) (a) H. Mustaparta, M. E. Angst and G. N. Lanier, *J. Chem. Ecol.*, **5**, 109 (1979); (b) H. Mustaparta, M. E. Angst and G. N. Lanier, *J. Chem. Ecol.*, **6**, 689 (1980); (c) H. Mustaparta, B. Å. Tømmersås and G. N. Lanier, *J. Chem. Ecol.*, **11**, 999 (1985).
- 11) H. C. Brown and R. S. Randad, *Tetrahedron*, **46**, 4463 (1990).
- 12) (a) G. Ohloff and W. Giersch, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1496 (1977); (b) K. Mori, T. Takigawa and T. Matsuo, *Tetrahedron*, **35**, 933 (1979); (c)

Review : K. Mori, "The Synthesis of Insect Pheromones, 1979-1989" in *The Total Synthesis of Natural Products, Vol 9*, 1-534, John Wiley & Sons, New York, (1992).

- 13) M. Larchevêque and Y. Petit, *Bull. Soc. Chim. France*, 130, (1989).
- 14) K. Kondo, S. Dobashi and M. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1077 (1976).
- 15) I. Kubo, S. Komatsu, T. Iwanaga and D. L. Wood, *J. Chromatog.*, **363**, 309 (1986).

第三章

- 1) R. Nishida, H. Fukami and S. Ishii, *Appl. Entmol. Zool.*, **10**, 10 (1984).
- 2) R. Nishida and H. Fukami, *Mem. Coll. Agric., Kyoto Univ.*, **No.112**, 1 (1983).
- 3) K. Mori, S. Masuda and T. Suguro, *Tetrahedron*, **37**, 1329 (1981).
- 4) T. Sugai, M. Fujita and K. Mori, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1315 (1983);
(b) K. Mori and H. Watanabe, *Tetrahedron*, **40**, 299 (1984)
- 5) K. Mori and H. Watanabe, *Tetrahedron*, **41**, 3432 (1985).
- 6) C. Fouquet and M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **13**, 83 (1974).
- 7) K. Mori and S. Tamada, *Tetrahedron*, **35**, 1329 (1979).
- 8) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2825 (1979).
- 9) E. J. Corey and D. Enders, *Tetrahedron Lett.*, 11 (1976).
- 10) H. C. Brown, P. C. Garg and K.-T. Liu, *J. Org. Chem.*, **36**, 387 (1971).
- 11) M. Mori, T. Chuman and K. Kato, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2553 (1984).

第四章

- 1) K. F. Albizati, J. R. Pawlik and D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **50**, 3428 (1985).
- 2) (a) A. Ohsuka, *Nippon Kagaku Zasshi*, **83**, 757 (1962); (b) A. Ohsuka,

- ibid.*, **84**, 748 (1963); (c) C. S. Barnes and J. W. Loder, *Aust. J. Chem.*, **15**, 322 (1962).
- 3) (a) I. Kubo, Y. -W. Lee, M. Pettei, F. Pilkiewicz and K. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1013 (1976); (b) R. K. Okuda, P. J. Scheuer, J. E. Hochlowsky, R. P. Walker and D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **48**, 1866 (1983); (c) G. Cimino, S. de Rosa, S. de Stefano, R. Morrone and G. Sodano, *Tetrahedron*, **41**, 1093 (1985).
 - 4) F. S. De Guzman and F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.*, **56**, 55 (1991).
 - 5) H. Watanabe and K. Mori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2919 (1991).
 - 6) J. Lee and J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **55**, 4995 (1990).
 - 7) (a) C. Kaneko, A. Sugimoto, Y. Eguchi, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki and T. Suda, *Tetrahedron*, **30**, 2701 (1974); (b) J. Kollonitsch, O. Fuchs and V. Gábor, *Nature*, **175**, 346 (1955).
 - 8) G. Stork, P. A. Grieco and M. Gregson, *Tetrahedron Lett.*, 1393 (1969).
 - 9) J. A. Marshall, R. C. Andrews and L. Lebioda, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2378 (1987).
 - 10) S. Kim and J. H. Park, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 439 (1987).
 - 11) K. Mori, H. Takikawa and M. Kido, *J. Chem. Soc. Parkin Trans. 1*, in press.
 - 12) K. Omura and D. Swern, *Tetrahedron*, **34**, 1651 (1978); A. J. Mancuso, S. L. Huang and D. Swern, *J. Org. Chem.*, **43**, 2480 (1978).
 - 13) K. M. Sadhu and D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 795 (1976).
 - 14) Personal communication from Prof. D. J. Faulkner.
 - 15) K. Mori H. Takikawa M. Kido, K. F. Albizati and D. J. Faulkner, *Natural Products Lett.*, **1**, 59 (1992).

謝辞

非常に興味深いテーマを与えて下さり、それを通じて有機合成の面白さ、未知の領域に挑戦することの喜びを教えて下さった東京大学農学部農芸化学科有機化学研究室森謙治教授に心から感謝します。終始、叱咤激励して下さいました本研究室助教授北原武先生に深く感謝します。

私が本研究室に配属されて以来、有機化学実験を基礎から教えて下さいました本研究室助手桑原重文先生(現、茨城大学農学部助手)、並びに須貝威先生(現、慶応大学理工学部助手)に感謝致します。有機合成化学における思考の大切さ、面白さを教えて下さった本研究室助手渡辺秀典先生、公私両面で非常に親切にして頂いた本研究室助手藤原光彦先生(現、高砂香料工業株式会社)に感謝します。

機器分析に関しては、以下の方々に非常にお世話になりました。

NMR測定：東京大学応用微生物研究所降旗一夫博士(現、東京大学農学部農芸化学科助手)、日本たばこ産業株式会社古関幸史博士、森正隆博士、本研究室大学院生竹内洋介氏。

MS測定：本研究室大学院生鈴木紀生氏、鎌田厚氏(現、エーザイ株式会社)。

GLC分析：長谷川香料株式会社。

元素分析：東京大学農学部農芸化学科技官内藤洋子氏、日東電工株式会社。

X線結晶解析：大塚製薬株式会社木戸勝博士。

皆様に御礼申し上げます。

以下の方々にも実験遂行上不可欠な御協力を仰ぎました。

合成原料の御供与：高砂香料工業株式会社、鐘淵化学工業株式会社、電気化学工業株式会社。

第三章における生物活性試験：日東電工株式会社中蘭豊博士(現、関西新技術研究所株式会社)、宮野裕子氏。

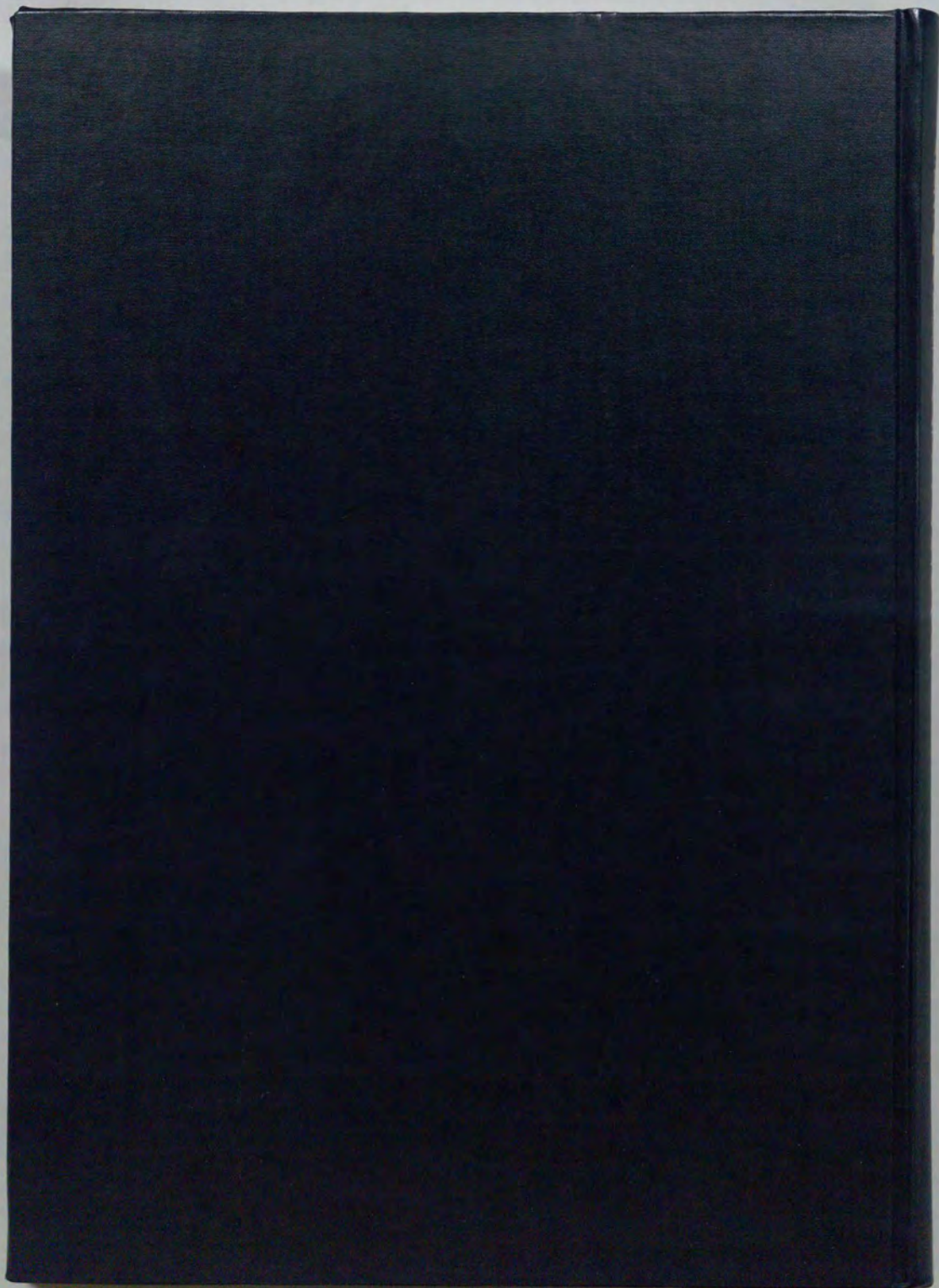
第四章における天然物のスペクトルの御提供：カリフォルニア大学サンディエゴ校 D. J. Faulkner教授。

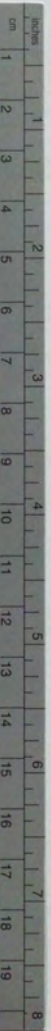
試薬及び実験器具の供給：山本薬品商会山本良秋氏、大内理化学工業所大内晴海氏、水野正之氏。

皆様に御礼申し上げます。

この六年間は、研究のみならず私生活でも非常に充実した日々を送ることができました。これは研究室の諸先輩方、同輩、後輩などの研究室で御一緒させて頂いた方々、またそれ以外の友人知人の全ての皆様に支えて頂いたおかげです。全ての方のお名前を挙げることはできませんがここに御礼を申し上げます。

最後になりましたが、私のわがままを許してくれただけでなく何の不自由ない研究生活を送らせてくれた両親に、心からの感謝を込めてこの論文を捧げます。





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

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

