

博士論文

光学活性アルコールを基軸とする
香気物質および抗生物質の立体選択的
合成研究

2016年3月

阪内啓之

岡山大学大学院
環境生命科学研究科

目次

第1部

Lavandulol 両鏡像体および新規なシクロプロパン化香気物質誘導体の合成

第1章 序論

第2章 Lavandulol 両鏡像体の調製

- 2-1 Methyl lavandulol の酵素触媒不斉加水分解反応の検討
- 2-2 酵素触媒不斉アシル化反応の検討
- 2-3 酵素触媒不斉加水分解反応の検討
- 2-4 天然型、非天然型lavandulol の調製
- 2-5 香気試験結果

第3章 新規な香気物質の創製

- 3-1 Nerol のモノシクロプロパン化およびジシクロプロパン化
- 3-2 Lavandulol のジシクロプロパン化
- 3-3 Linallol のシクロプロパン化
- 3-4 Matsutakeol のシクロプロパン化
- 3-5 (Z)-Non-6-en-1-ol のシクロプロパン化
- 3-6 nor-Leaf alcohol 類のシクロプロパン化
- 3-7 nor-Leaf alcohol 及び leaf alcohol類 の不斉シクロプロパン化
- 3-8 Geraniol のモノシクロプロパン化
- 3-9 Geraniol のジシクロプロパン化
- 3-10 Geraniol の不斉シクロプロパン化
- 3-12 香気試験結果

参考文献

第2部 抗生物質スピロファンジンA, Bの合成研究

第1章 序論

第2章 本論

2-1 合成計画

2-2 **C21-C24** 部位 (Cユニット) の合成

2-3 **C8-C20** 部位 (Bユニット) の合成

2-3-1 ヨードラクトン化の検討

2-3-2 セレノラクトン化の検討

2-3-3 **C16-C20** フラグメントの合成

2-3-4 スピロアセタール骨格の合成

参考文献

実験の部 (第1部、第2部)

謝辞

略語表

AMA	acetylmandelic Acid
Bn	benzyl
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DET	diethyl tartrate
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
HMPA	hexamethylphosphoric acid
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LAH	lithium aluminum hydride-
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
MS4A	molecular sieves 4A
MTPA-	α -methyl- α -(trifluoromethyl)phenyl acetyl-
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
Py	pyridine
rt	room temperature
TBAF	tetra(<i>n</i> -butyl)ammonium fluoride
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>t</i> -butyl dimethylsilyl
Tr	triphenylmethyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl
PLE	pig liver esterase
PPL	porcine pancreatic lipase
VO(acac) ₂	vanadyl acetylacetonate

第 1 部

Lavandulol 両鏡像体および新規なシクロプロパン化香気物質誘導体の創製と香気活性

第一章 序論

1-1 香気関連物質について

人類は、紀元前 3000 年の古代メソポタミアの時代から香り(香料)を生活に取り入れてきた。それは神様に捧げた香煙が始まりである。香水のことを英語で **perfume** という。これはラテン語の **Per** (～を通して)と **Fumum** (煙) から来ており、煙を通して (**through smoke**) という意味である。このことから、香水のルーツが、香りの良い草木を燃やして、その煙の中から漂ってくるいい香りをさしていることが分かる。

香料は人類の歴史と共にあり、世界共通の商品である。

19 世紀に誕生した合成香料は、香料の用途が拡大し、科学技術が発達すると共にその数を増やしてきた。現在、広い意味での合成香料は約 5000 種類にものぼるが、世界市場でよく取引されるものは約 500 種類である。

植物性香料が産地や天候によって匂いが異なったり、価格が変動するのに対して、合成香料は品質のばらつきがない、大量生産が可能、安価で安定供給できる、という利点があり発展していった。

合成香料には天然香料と全く同じ化学構造のものと、天然には見出されていない純然たる化学合成品のものがある ^{1a), 1b)}。

・ Lavandulol

ラベンダーは紀元 1 世紀の書物に記述があるほど、かなり古くから知られているシソ科の芳香性植物である。そのラベンダー精油は 19 世紀中ごろから香水として使用されており、現在でも高級香水や高級化粧品に使われている。

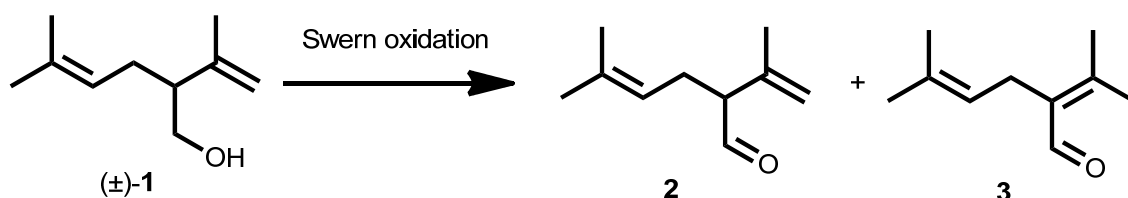
(*R*)-ラバンジュロールはフレンチラベンダー油の特有成分であり、Schinz らによって 1942 年に単離された ²⁾。現在、安価なラセミ体が工業生産されており、いくつかのエナンチオ選択的合成、ラセミ体ラバンジュロールの光学分割も報告されているが ⁴⁾、天然の(*R*)-体と非天然の(*S*)-体の香気の差異は明らかになっていなかった。

そこで私は、ラバンジュロールを酵素触媒による不斉アシル化、不斉加水分解反応に供し、両鏡像体を調製して香気活性を調べることにした。

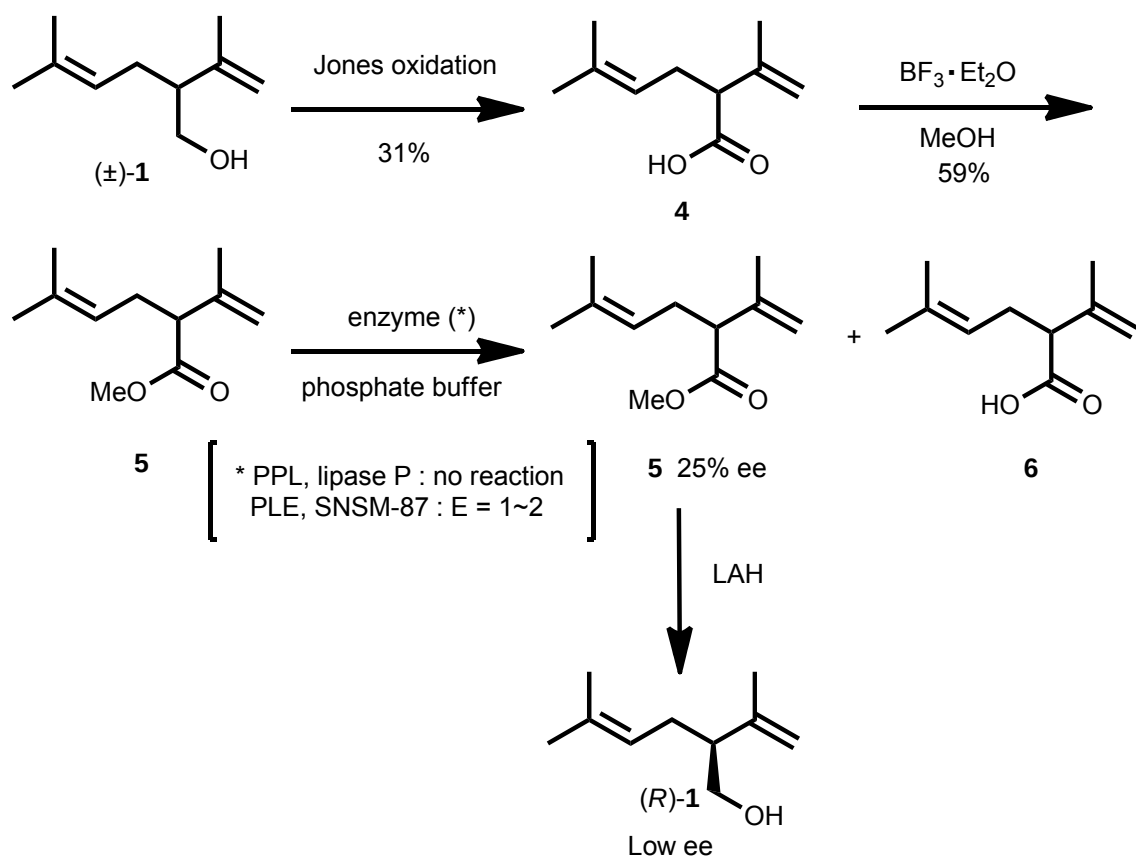
第2章 Lavandulol 両鏡像体の調製

2-1 Methyl lavandulate の酵素触媒不斉加水分解反応の検討

Lavandulol (**1**) は1級ヒドロキシ基を有しているが、不斉炭素からの距離が遠くこれを利用した光学分割は難しいと考え、先ず methyl lavandulate の不斉加水分解を経由する lavandulol 両鏡像体の調製を検討した。まず(±)-**1** の Jones 試薬 や PDC を用いたカルボン酸への酸化を検討したが、収率 30%程度と低収率であった。(±)-**1** からカルボン酸 **4** への収率を向上するために、Swern 酸化によるアルデヒド(±)-**2** の合成を試みたが、大部分が共役アルデヒド (±)-**3** に異性化してしまい、望む (±)-**2** は得られなかった。

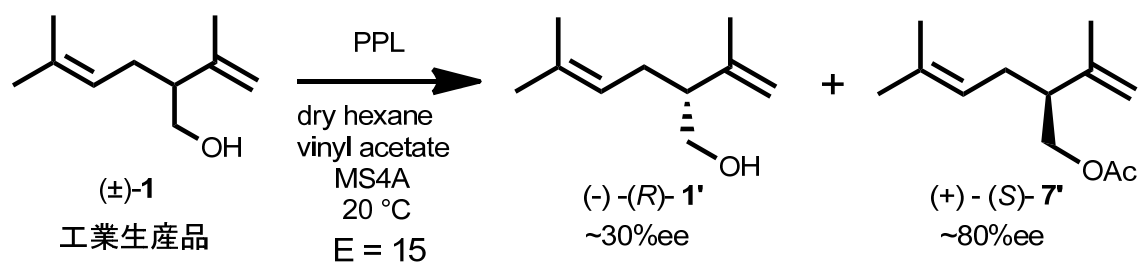


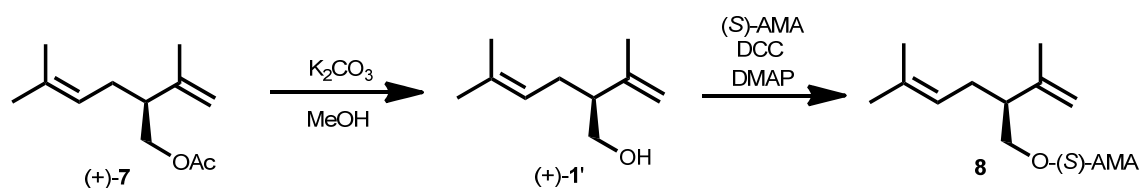
カルボン酸 **4** を MeOH と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いてメチルエステル **5** に変換した。このエステルに対して酵素触媒による不斉加水分解を行った。鏡像体純度は、**5** を LAH 還元してアルコール **1** に戻し、(S)-AMA を用いて O-acetylmandelate ester に誘導して決定した。種々の酵素を用いて検討した結果、豚肝臓エステラーゼ (Nagase) PLE, $i\text{-Pr}_2\text{O}$, pH = 7.0, rt という条件が最も良い結果を与えたが、酵素の選択性を示す数値 $E = 2.2$ ⁵⁾, **5** の鏡像体純度は 25%ee にとどまった。



2-2 酵素触媒不斉アシル化反応の検討

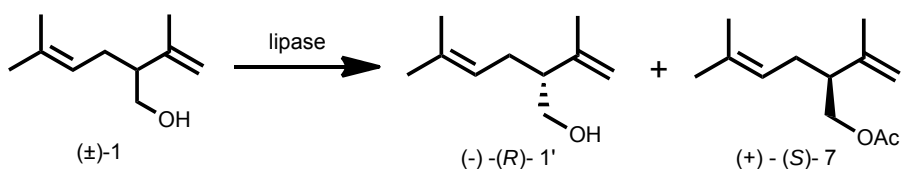
そこで、工業生産品であるラセミ体 lavandulol (**1**) を、直接酵素触媒による不斉アシル化反応に供し、天然型(*R*)-ラバンジュロールの調製を試みた。種々条件を検討した結果(表1)、lipase P (Nagase)とブタ膵臓リパーゼ PPL (Nacalai) が中程度の *E* 値⁵⁾を示したため、更に条件検討を行った。その結果、($\pm$)-**1** をヘキサンに溶かし、PPL (Nacalai) 存在下 MS4A を反応系内に入れることにより、*E* = 15 という結果を得ることが出来た。鏡像体純度は、(+)-**7** を加メタノール分解し、(*S*)-AMA, DCC, DMAP により *O*-acetylmandelate ester **8** に導き、¹H-NMR により決定した。





その他の酵素触媒不斉アシル化反応の条件検討結果および E 値のまとめを以下に示す。

表 1：酵素触媒不斉アシル化条件検討



Enzyme	Solvent	Time	Temp.	Conv.	%ee of 1	E value
lipase PS (Amano)	<i>i</i> -Pr ₂ O	7 h	rt	0.30	3.5	1
lipase P (Nagase)	<i>i</i> -Pr ₂ O	17 h	rt	0.76	76	3
lipase PS30 (Amano)	<i>i</i> -Pr ₂ O	9 h	rt	0.48	6.1	1
CHIRAZYME L-9, c-f, c2 (ROCHE)	<i>i</i> -Pr ₂ O	47 h	rt	0.20	6.1	1
lipase, immobilized (TOYOBO)	<i>i</i> -Pr ₂ O	10 min	rt	0.50	41	4
lipase B	<i>i</i> -Pr ₂ O	6 h	rt	0.52	40	4
PPL (Nacalai)	<i>i</i> -Pr ₂ O	13 h	rt	0.10	13	1
PPL (Nacalai)	hexane	20 h	0°C	0.39	26	15
rhllipase (Nagase)	<i>i</i> -Pr ₂ O	13 h	rt	0.25	41	3
crude lipase (Nagase)	<i>i</i> -Pr ₂ O	13 h	rt	no reaction		
CHIRAZYME L-2, c-f (ROCHE)	<i>i</i> -Pr ₂ O	12 h	rt	0.90		
CHIRAZYME L-1, c-f (ROCHE)	<i>i</i> -Pr ₂ O	12 h	rt	0.90		
lipase 2G (Nagase)	<i>i</i> -Pr ₂ O	20 h	rt	no reaction		
デナブシン 10P (Nagase)	<i>i</i> -Pr ₂ O	70 h	rt	0.13	10	1
lipase P (Sigma Type I)	<i>i</i> -Pr ₂ O	13 h	rt	< 0.10		
ペクチナーゼ	<i>i</i> -Pr ₂ O	27 h	rt	no reaction		

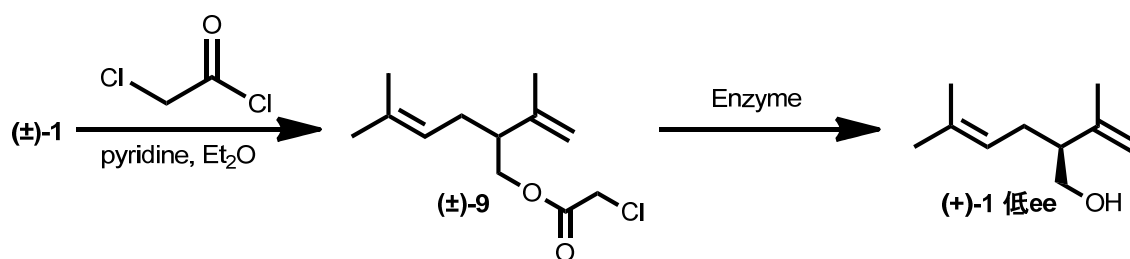
表 2: 酵素触媒不斉アシル化反応の E 値まとめ

E value*	Enzymes		
> 5	lipase P (Nagase)	PPL (nacalai)	
2 ~ 4	rhilipase (Nagase) lipase B	lipase, immobilized (TOYOBO)	
~ 1	CHIRAZYME L-1, c-f (ROCHE) CHIRAZYME L-2, c-f (ROCHE) crude lipase (Nagase)	lipase 2G (Nagase) lipase PS (Amano) CHIRAZYME L-9, c-f, c2 (ROCHE) デナブシン10P (Nagase)	lipase PS30 (Amano) lipase P (Sigma Type I) ペクチナーゼ (Nagase) lipase MY (Meito)

* *i*-Pr₂O etc, 20℃, vinyl acetate

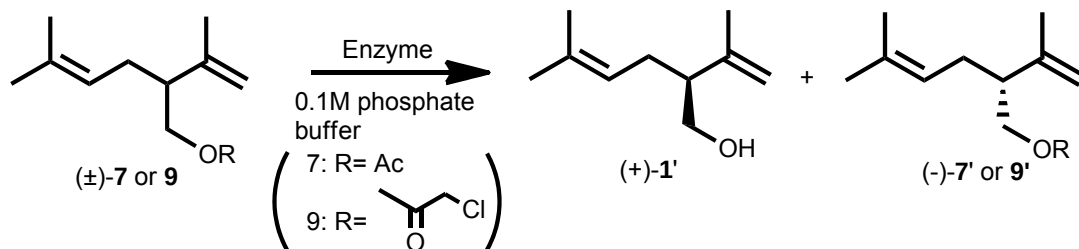
2-3 酵素触媒不斉加水分解反応の検討

不斉アシル化反応では良好な E 値が得られなかったため、不斉加水分解反応を試みた。(±)-1 を chloroacetyl chloride を用いてアシル化し、(±)-9 を得た。(±)-9 に対しさまざまな酵素を用いて不斉加水分解の条件検討をしたが (表 3)、高い選択性を示す酵素は見出せなかった。



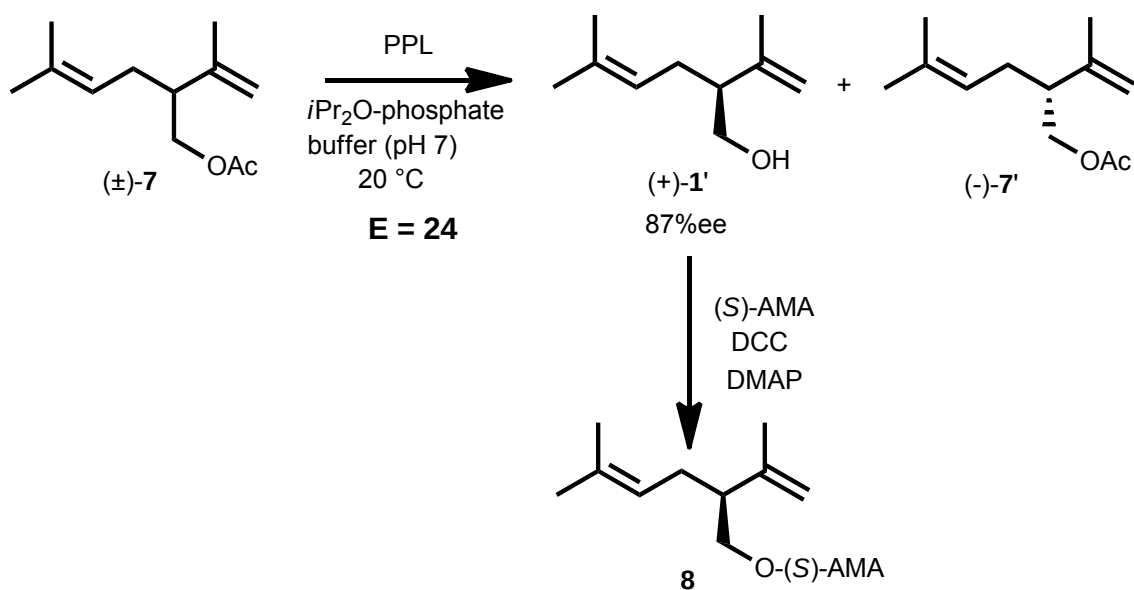
そのため、基質を lavandulyl acetate [(±)-7] に変えて種々反応条件を検討したところ (表 3)、リン酸バッファー (pH 7.0) - diisopropyl ether の二層系で PPL (Nacalai) 存在下攪拌することにより、E = 24 で 87%ee の(+)-1 を得ることが出来た。

表 3 加水分解による光学分割の検討



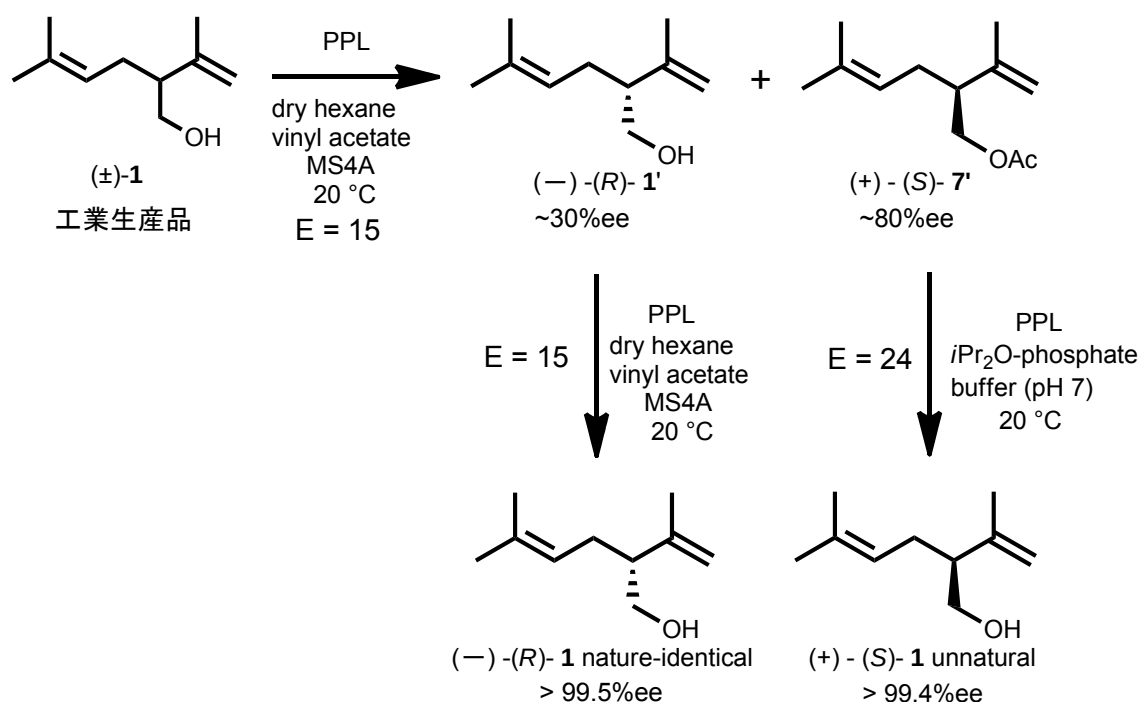
S.M.	Emzyme	Solvent	Time (h)	Temp.	pH	Conv.	%ee of 1	E value
(±)-7	lipaseP (Nagase)	<i>i</i> -Pr ₂ O	45	rt.	7.0	0.44	61	6
(±)-7	PPL (Nacalai)	<i>i</i> -Pr ₂ O	40	rt.	7.0	0.37	87	24
		<i>i</i> -Pr ₂ O	36	40C	7.0	0.10	90	21
		<i>i</i> -Pr ₂ O	73	0C	7.0	0.26	83	16
		hexane	80	rt.	7.0	0.30	79	15
		toluene	108	rt.	7.0	0.41	78	14
(±)-9	PPL (Nacalai)	<i>i</i> -Pr ₂ O	114	rt.	7.0	0.36	61	6
(±)-9	lipase P (Amano)	<i>i</i> -Pr ₂ O	18	rt.	7.0	0.65	18	2
(±)-9	esterase SNSM-87 (Nagase) //		14	rt.	5.0	0.25	15	1
(±)-9	PLE	<i>i</i> -Pr ₂ O	18	rt.	7.0	0.36	0	1

(注) 鏡像体純度は DCC, DMAP で(S)-O-acetylmandelate ester へ導き、¹H-NMR により決定した。

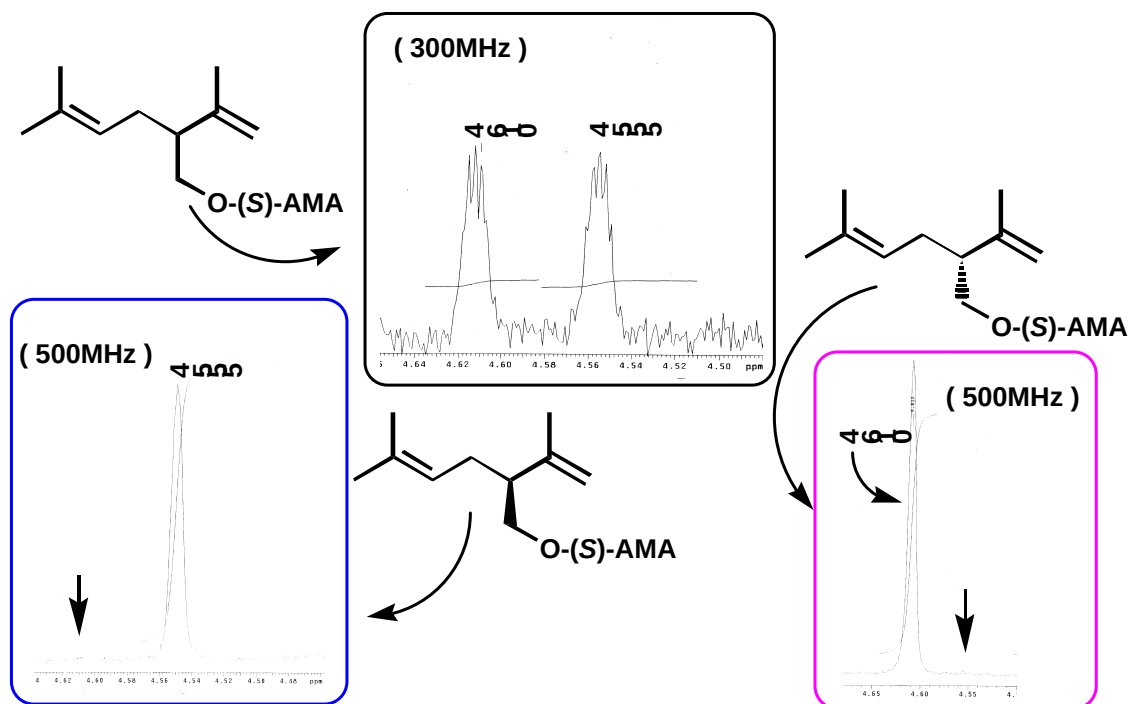


2-4 天然型、非天然型ラバンジュロールの調製

2-2, 2-3 節で示した不斉アシル化、不斉加水分解で得られたよい結果を組み合わせることで、両鏡像体を調製することにした。まず(±)-**1**をPPLと vinyl acetate を用いて不斉アシル化し、(-)-**1'** と(+)-**7'** を得た。天然型については約 30%ee の (-)-**1'** に再び PPL を作用させ非天然型(+)-**1** を優先的にアシル化して取り除くことで鏡像体純度を向上させた。純度約 80%ee と高い非天然型 (+)-**7'** についてはPPLを用いて(+)-**7'** を優先的に不斉加水分解することで調製した⁷⁾。



(±)-**1**、(+)-(-R)-**1**、(-)-(S)-**1** それぞれを(S)-O-acetylmandelate ester へ導いた際の¹H-NMR データを以下に示す。(±)-**1** の誘導体で観察できる 4.55 と 4.61 ppm のピークが、両鏡像体それぞれの誘導体では 4.55 と 4.61 ppm の一方のピークが検出限界以下となり、ee が 99.4%以上であることが分かった。



(-)-(R)-**1** $[\alpha]_D = -9.92$ ($c = 2.00$, MeOH) (lit. $[\alpha]_D = -10.05$ ($c = 1.1$, MeOH) ^[3c])

(+)-(S)-**1** $[\alpha]_D = +11.3$ ($c = 0.45$, MeOH) (lit. $[\alpha]_D = +10.8$ ($c = 0.94$, MeOH) ^[3c])

2-5 香気試験結果

パネリストによる官能評価の結果を以下の表に示す⁷⁾。

化合物	香気	
	質	強度
(±)-1	やや重く すっきりしない	top note: 弱い 30min:最も強いが香料の中では弱い 90min:(R)-1より 香り 弱く なる
(R)-1 nature-identical	天然のさわやかさ、レモン を想起させるすっきりした top note	相対的に(±)-1より強い
(S)-1 unnatural	(R)-1より強いが合成的 Linalyl acetate様	弱い

※ 香気試験は 10%v/v のエタノール溶液に試験紙を浸して評価

ラセミ体と両鏡像体では香質、強度が異なる結果となった。

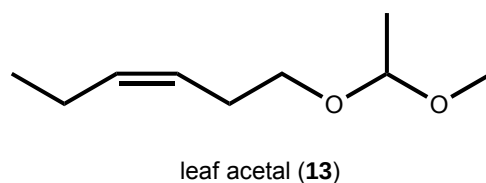
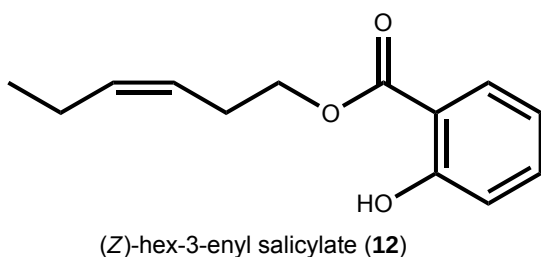
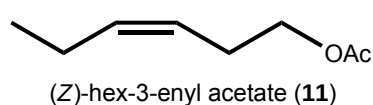
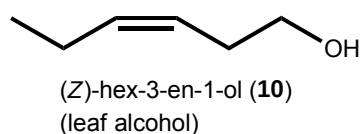
天然型 (R)-1 では (±)-1 や(S)-1 よりも香質、強度とも向上し優れた結果となり、香料として有用である。一方、非天然型(S)-1 の **senecionate ester** は **vine mealybug**, *Planococcus ficus* の昆虫フェロモンとして報告されている⁵⁾。本研究で開発した、両エナンチオマー生産のための大スケール光学分割法には、産業的に展開する価値があると考え⁷⁾。

第3章 新規な香気物質の創成

・青葉アルコール[(Z)-Hex-3-en-1-ol (**10**)]

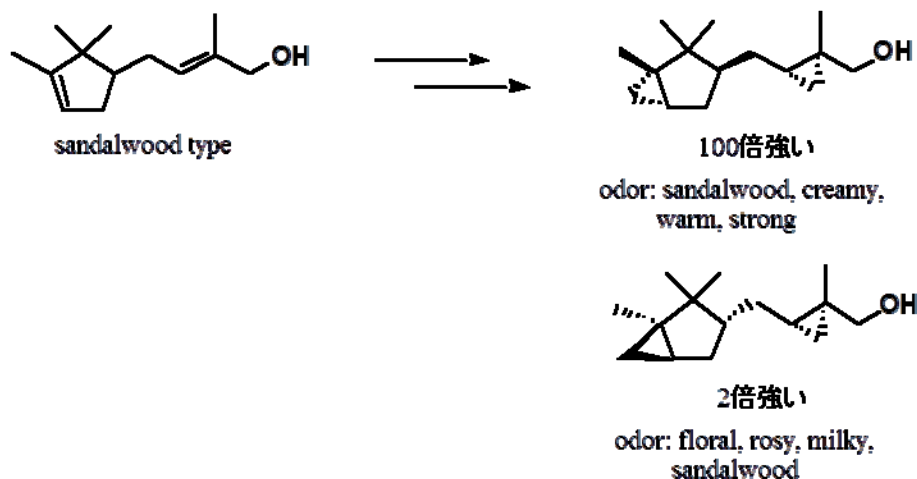
(Z)-Hex-3-en-1-ol (**10**) は、1895 年に茶油中に、1917 年には日本産はっか油中にその存在が確認され、その大体の構造が決められた。その後、1930 年代後半 Stoll らによって **10** が青葉アルコールであることが示され、その多くの誘導体が天然物中に見出された。

以下にこれら化合物の香気を示す。



compounds	natural occurrence	odor
10	flowers, fruits and vegetable	A powerful, fresh and intensely green, grassy odor.
11	apple, quava, passion fruits etc.	Fresh, green apple, fruity and vegetative with fleshy grape nuances
12	<i>Lilium longiflorum</i>	floral green metallic herbal balsam
13	guava, plum etc.	Powerful green, herbaceous-vegetable, oily odor, reminiscent of many natural products.

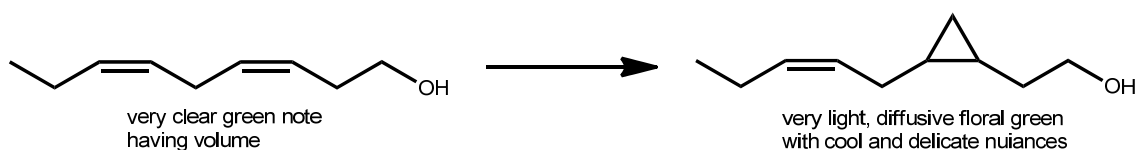
これらの化合物において、新鮮なグリーン香気の重要な因子は、二重結合とその幾何異性である。一般に天然のグリーン香気成分には *Z*-体が多く、香気も *E*-体よりもすぐれている。具体的には、*E* 体のジャスモンの香気は花様ではなく甘さを帯びた脂肪臭となり、*trans*-3-hexenal は強い葉香を呈するが、かなりのにがみと脂肪っぽさが加わる。



1998年にJerzyらは、白檀様の香料に三員環を導入することで香りが(閾値で)約100倍強い化合物を合成した⁹⁾。三員環はC-C結合の結合軸からはずれた sp^5 オービタルという特殊な曲がり型結合をしているため反応性が高く、二重結合と類似した性質を持つ。即ち、静電気性質を保持したまま立体構造が微妙に変化したことが、強度の増強に良い影響を与えたと考える。

・新規な香料の創成

Kiyotaらは直鎖ジエノール類の香質がモノシクロプロパン化により大きく向上することを明らかにした^{7),11-14)}。



一方、ジシクロプロパン化体では香質が低下することもわかった。

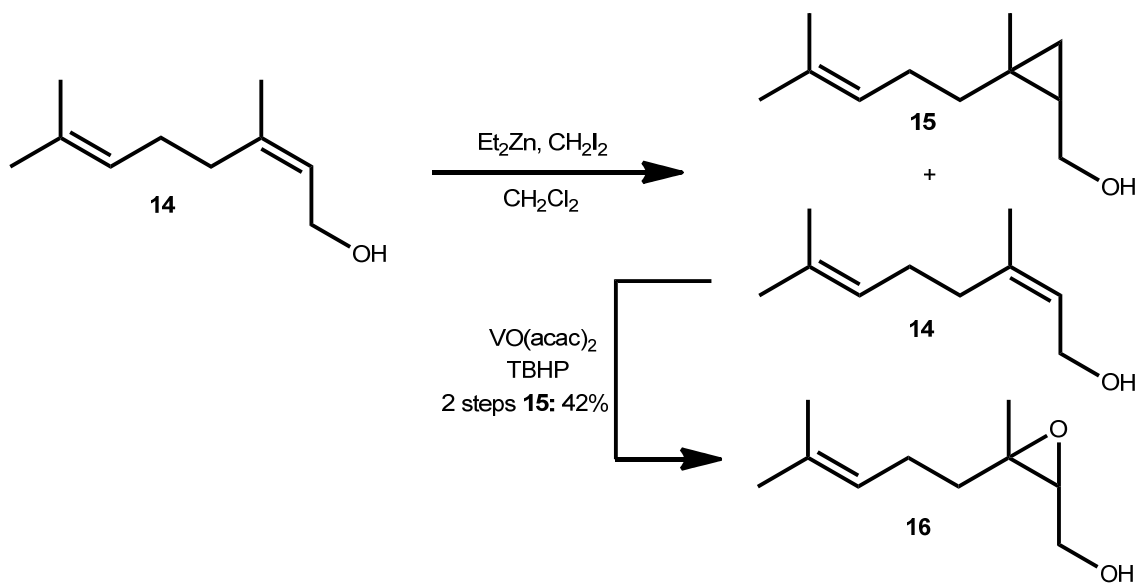
そこで私は、同様の効果により新規かつ高品質な香気物質が作成できると考え、nor-leaf alcohol、geraniol、matsutakeol、linalool、nerol および lavandulol のシクロプロパン化誘導体を合成し、香気活性を調べることにした。

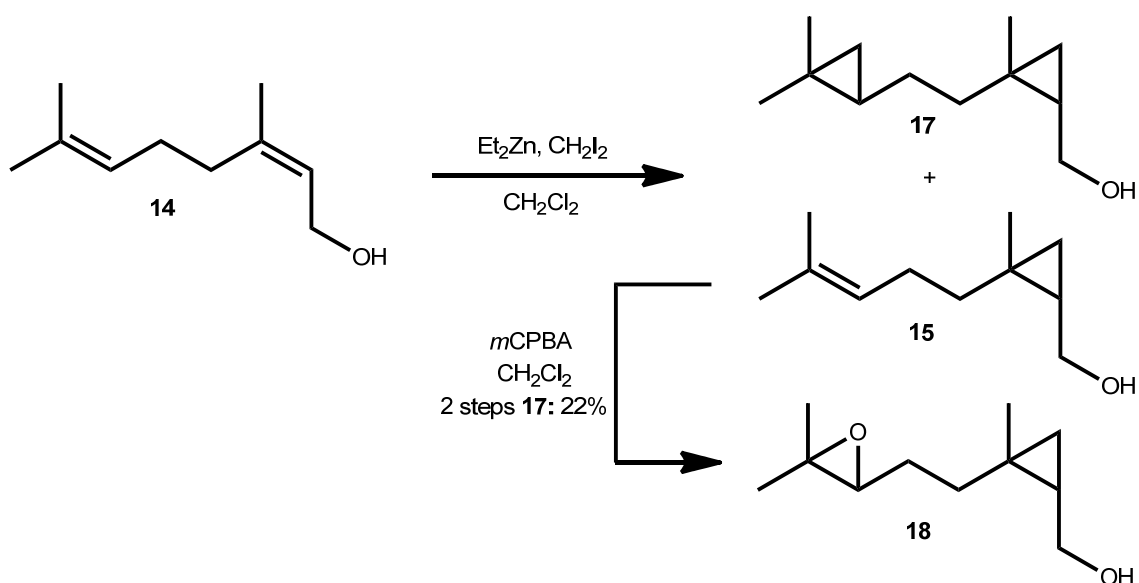
3-1 Nerol (14) のモノシクロプロパン化およびジシクロプロパン化

Nerol (**14**) に対し Simmons-Smith 反応を行いモノシクロプロパン化体 **15** を得ようと試みた。**14** に対し、古川法 (Et_2Zn , CH_2I_2), により CH_2Cl_2 溶媒中室温で反応を行った。長時間反応させると生成物はジシクロプロパン化体とモノシクロプロパン化体の分離困難な混合物になった。そこで原料 **14** が多少残った状態で反応を止め、**15** と **14** の混合物 (**15**:**14** = 10:1) を得た。

14, **15** は R_f 値が一致し分離困難であったため、**14** の 2,3-位を選択的にエポキシ化を実施し高極性な **16** に導いて、カラムクロマトグラフィーで単離した。

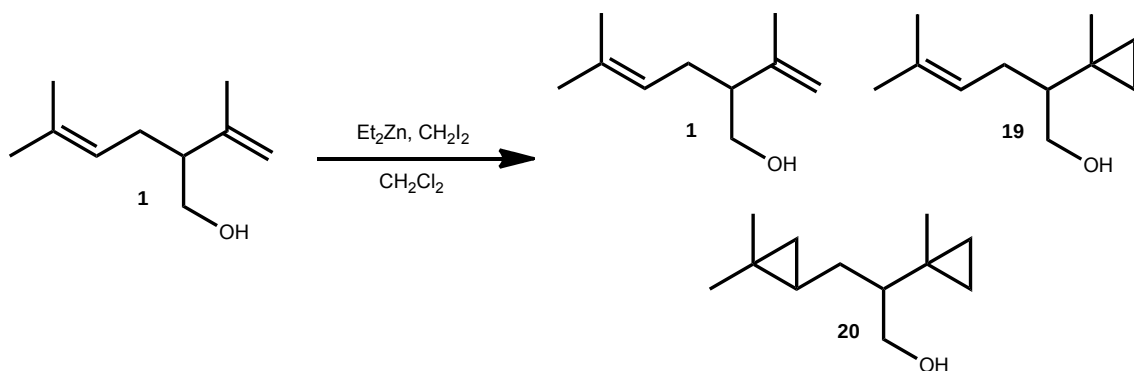
ジシクロプロパン化体 **17** の合成も Simmons-Smith 反応により行った。反応は還流条件にて2日間行った。生成物はジシクロプロパン化体 **17** とモノシクロプロパン化体 **15** の混合物であったが、これらの R_f 値も互いに一致したため、MCPBA で **15** をエポキシ化することにより、不要なモノシクロプロパン化体 **18** を除いた。収率 22%でジシクロプロパン化体 **17** を合成した。



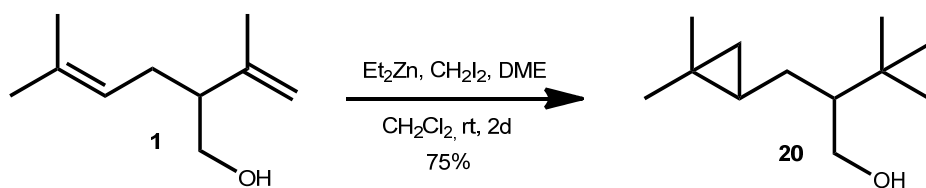


3-2 Lavandulol のシクロプロパン化

Lavandulol [(±)-**1**] に対し、Simmons-Smith 反応を行いモノシクロプロパン化体 **19** を得ようと試みた。しかし、原料が残っている状態で、**19** の他にジシクロプロパン化体 **20** が生じてきてしまった。試薬の当量、温度などの様々な条件検討を行ったが、選択的に **19** を得ることは出来なかった。

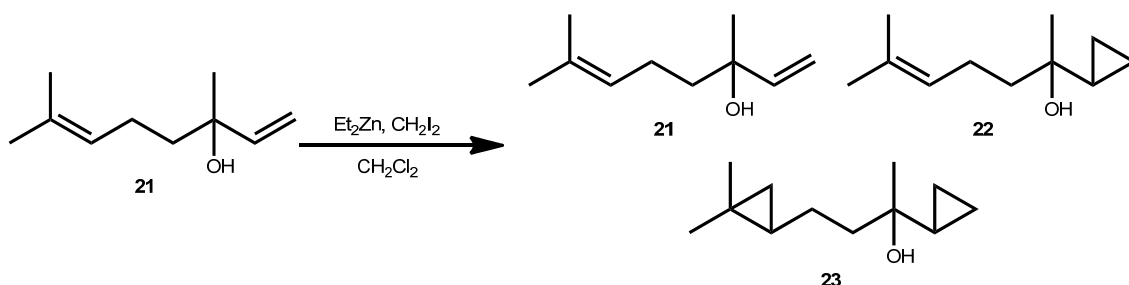


ジシクロプロパン化体 **20** は、Denmark らの DME を添加する条件¹⁸⁾ で 2 日間反応を行って得た。

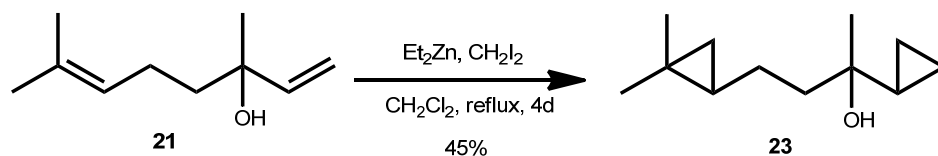


3-3 Linallol のシクロプロパン化

Linallol (**21**) に対し、Simmons-Smith 反応を行いモノシクロプロパン化体 **22** を得ようと試みた。しかし、3 級アルコールであるためか室温では反応が遅く、しかも長時間攪拌するとジシクロプロパン化体 **23** が生じてきてしまった。 CH_2I_2 の量を減らしてもモノシクロプロパン化体 **22** のみを得ることは困難であった。**22**, **23** は TLC 上で分離不可能であった。そこで、温度を上げて短時間で反応を行ってみたが、室温時よりはジシクロプロパン化体の生成は抑えられたものの選択的にモノシクロプロパン化体 **22** を得ることは出来なかった。

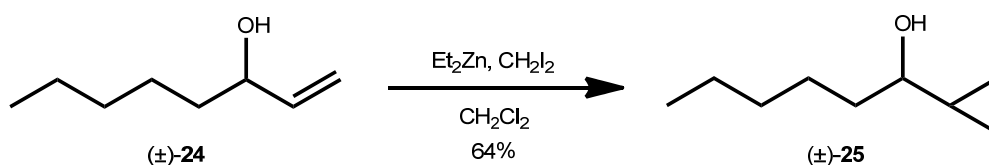


ジシクロプロパン化体 **23** は、 CH_2Cl_2 溶媒下 4 日間還流し、収率 45%で得ることが出来た。



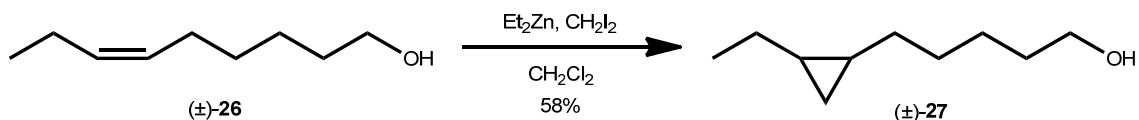
3-4 Oct-1-en-3-ol (Matsutakeol) のシクロプロパン化アナログ

($\pm$)-Oct-1-en-3-ol (Matsutakeol) [($\pm$)-**24**] に対し、Simmons-Smith 反応を行い、シクロプロパン化体 ($\pm$)-**25** を得た¹⁷⁾。



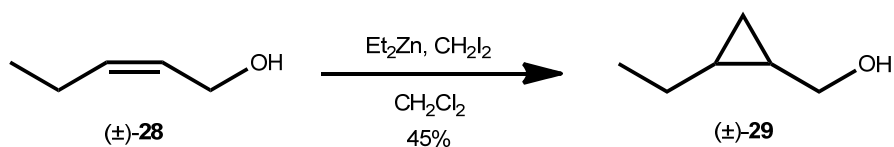
3-5 (Z)-Non-6-en-1-ol のシクロプロパン化

(Z)-Non-6-en-1-ol (**26**) に対し Simmons-Smith 反応を行い、シクロプロパン環を導入した **27** を収率 58% で得た¹⁷⁾。

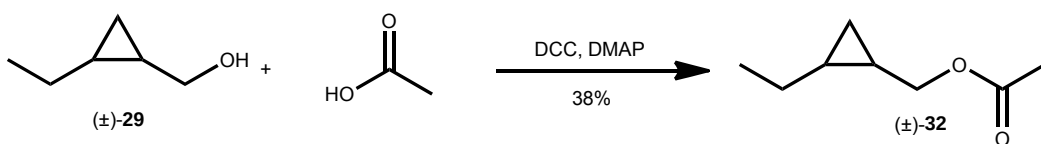
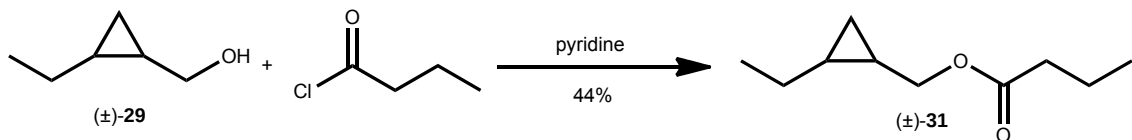
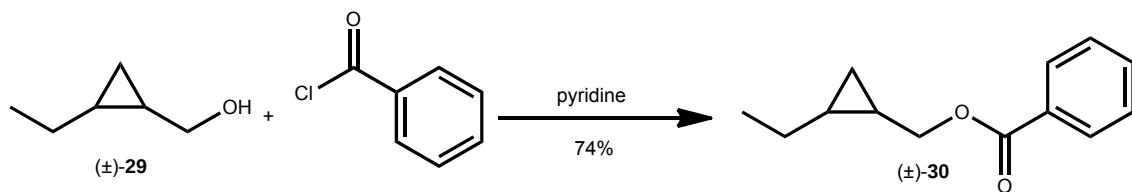


3-6 nor-Leaf alcohol 類のシクロプロパン化

nor-Leaf-alcohol [(Z)-2-penten-1-ol (**28**)] に対し Simmons-Smith 反応を行い、シクロプロパン環を導入した **29** を得た¹⁵⁾。

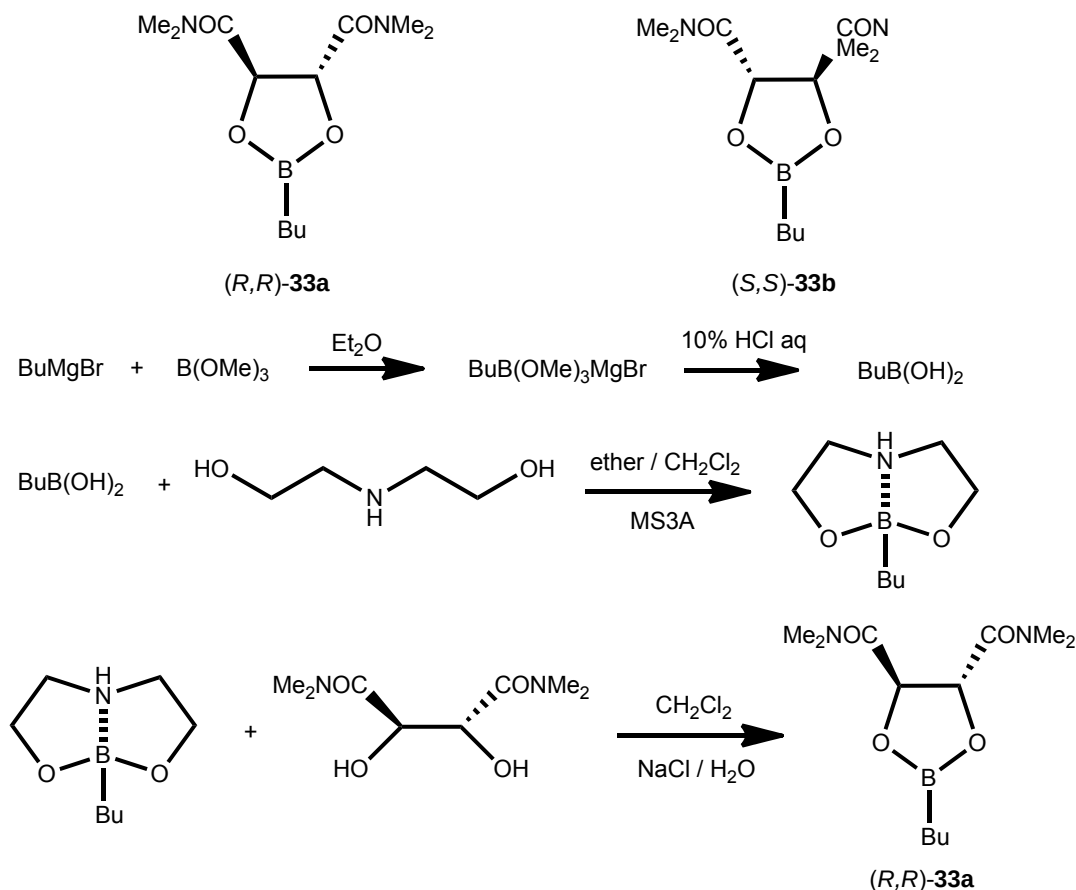


次に、pyridine 存在下で **29** と benzoyl chloride を縮合し **30** を得た。同様に、butyryl chloride との縮合反応により **31** を得た。また、DCC, DMAP を用い **29** を酢酸と縮合させることにより **32** を得た。

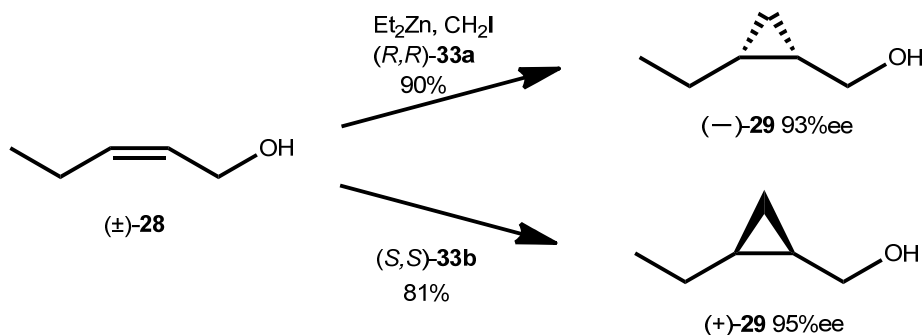


3-7 nor-Leaf alcohol 及び Leaf alcohol 類の不斉シクロプロパン化

nor-Leaf alcohol のシクロプロパン化ラセミ体化体 [(±)-**29**] の香気が良好であったため、光学活性体を調製して、更なる香気試験を行うことにした。そこでまず、不斉シクロプロパン化試薬に必要な **33a**, **33b** を調製した。

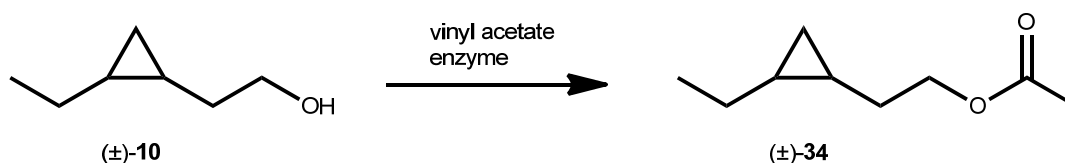


28 に対し不斉シクロプロパン化を行い、光学活性な (+)-**29** と (-)-**29** をそれぞれ得た。鏡像体純度は、MTPA エステルへ導き ^{19}F -NMR により 95% ee と決定した。



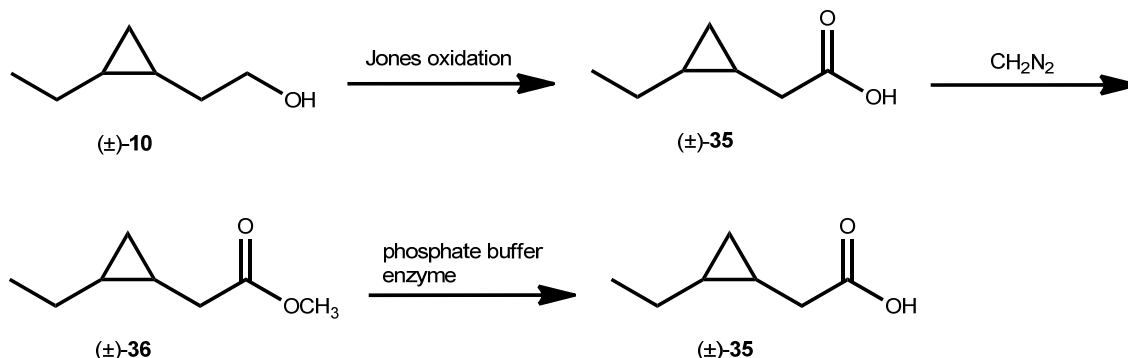
・ Leaf alcohol シクロプロパン化体の酵素触媒を用いた不斉アシル化

Leaf alcohol (**10**) のシクロプロパン化体に対し、種々の酵素 を用い不斉アシル化反応を行った。しかしながら、反応はほぼ全て進行してエステル(±)-**34** を与え、選択性を示す酵素、条件を見つけることはできなかった。



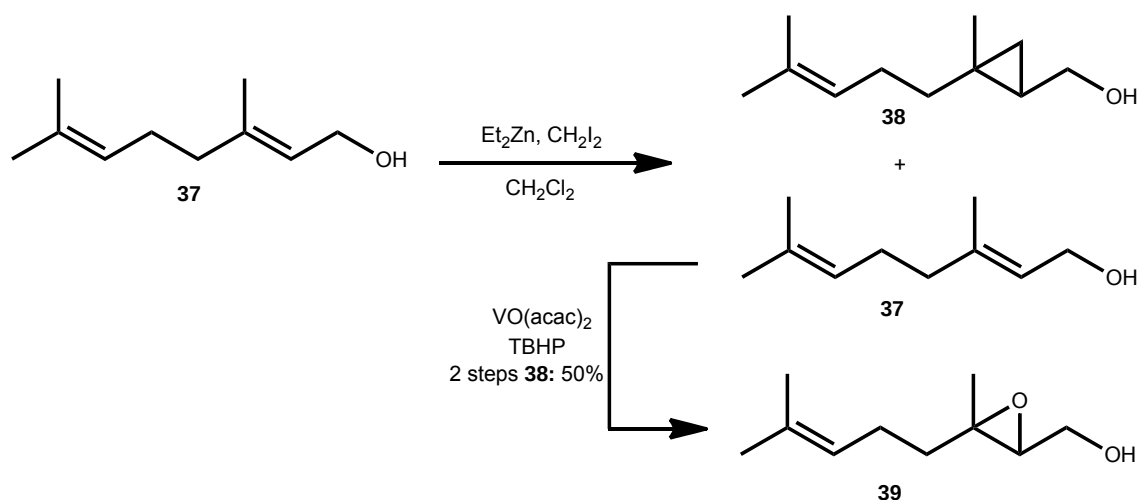
・ 不斉加水分解反応

青葉アルコールのシクロプロパン化体に Jones 酸化を行いカルボン酸に変換した。カルボン酸に diazomethane を用いて、メチルエステルを調製し、酵素による不斉加水分解を試みた。しかし、ほぼ全てカルボン酸に加水分解されてしまい、高選択性を示す酵素を見出すことはできなかった。



3-8 Geraniolのモノシクロプロパン化

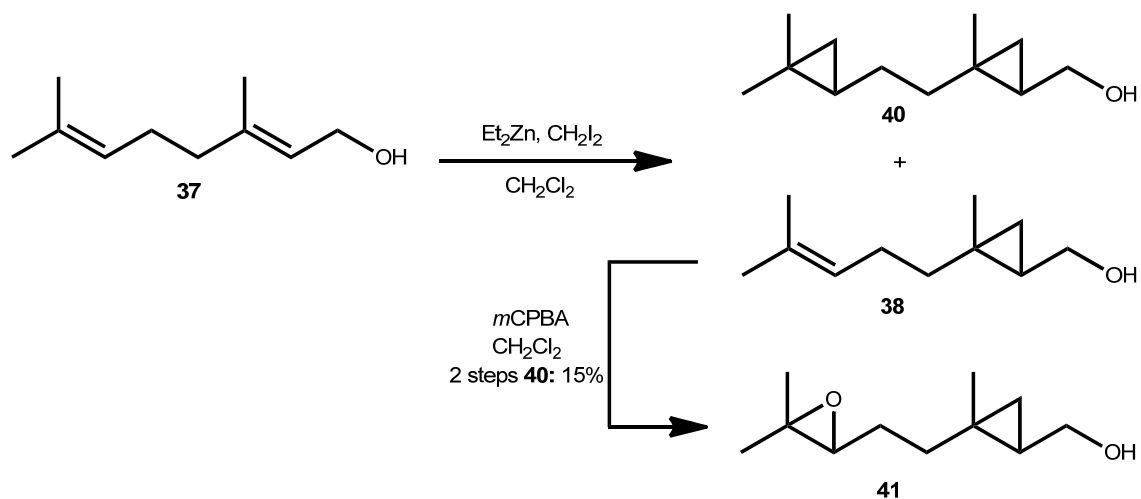
Geraniol (**37**) に対し Simmons-Smith 反応を行いモノシクロプロパン化体 **38** を得ようと試みた。**37** に対し、古川法 (Et_2Zn , CH_2I_2) により CH_2Cl_2 溶媒中室温で反応を行った。長時間反応させると生成物はジシクロプロパン化体とモノシクロプロパン化体の分離困難な混合物になった¹⁹⁾。そこで原料 **37** が多少残った状態で反応を止め (反応時間約 2 時間)、**38** と **37** の混合物 (**38:37** = 10:1) を得た。



この混合物は TLC 上で分離不能であった。そこで、Sharpless 酸化 [TBHP, $\text{VO}(\text{acac})_2$] により **37** の 2 位のオレフィン部のみを選択的にエポキシ化しより高極性な **39** とし、クロマトグラフィーで精製して **38** を収率 50%で得た。

3-9 Geraniol のジシクロプロパン化

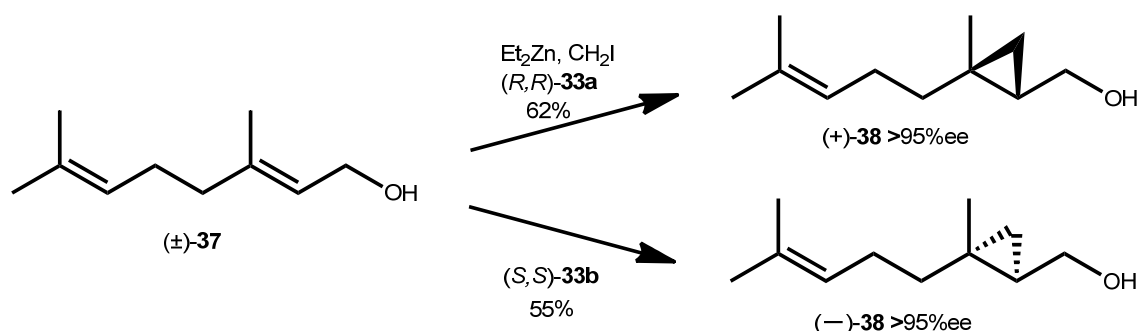
Geraniol (**37**) のジシクロプロパン化体を得るため、3-1 の方法と同様に Simmons-Smith 反応を行った。反応は還流条件にて 2 日間行った。生成物はジシクロプロパン化体 **40** とモノシクロプロパン化体 **38** の混合物であったが、これらは TLC 上で分離困難であったため、mCPBA で不要な **38** をエポキシ化することにより、モノシクロプロパン化体 **41** として除いた。収率 15%でジシクロプロパン化体 **40** を合成した。



3-10 Geraniol の不斉シクロプロパン化

Geraniol のシクロプロパン化体 **38** の香気が良好であったため、光学活性体を調製して、香気の差異を明らかにすることとした。不斉試薬 **33a**, **33b** をそれぞれ 1 当量用いて、**37** に対し不斉 Simmons-Smith 反応を行い、光学活性シクロプロパン化体アナログ **(+)-38** と **(-)-38** を合成することができた。

これらの光学純度は、*(R)*-MTPACl, pyridine, DMAP 条件で MTPA ester に導き $^1\text{H-NMR}$ により決定した。



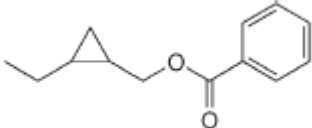
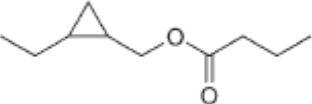
3-3 香気試験結果

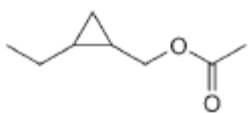
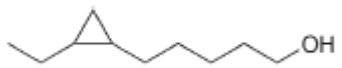
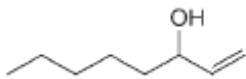
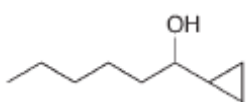
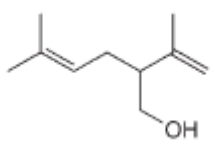
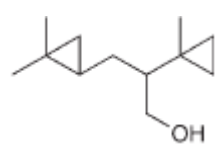
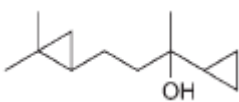
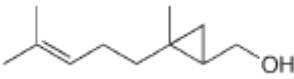
香気試験は日本ゼオン株式会社に実施して頂いた。nor-Leaf alcohol のシクロプロパン化体およびエステル誘導体 **29**~**32** はグリーンな香気は消え、フルーティな香気を示すようになった。中でも **31** は良い香気活性を示した。光学活性な (-)-**29** はグリーンな香気が薄まり、(+)-**29** ではラセミ体の **29** よりもグリーン感が増す結果となった。**27** は元のメロンのようなグリーン感に欠け、**25** は完全にマツタケ臭が無くなる結果となった。

テルペンアルコールのシクロプロパン化体 **15**, **17**, **20**, **23**, **38**, **40** の結果に関しては4つのジアステレオマーからなる lavandulol 誘導体 **20** はパチョリ、沈香、白檀を想起させる特に良い香気活性を示した。Linallol のジシクロプロパン化体

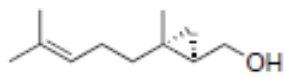
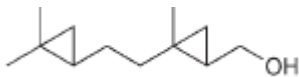
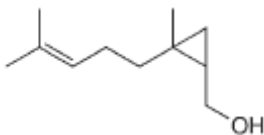
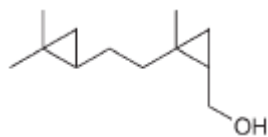
23 は元の新鮮さを失った香気となった。**Geraniol** 誘導体 **38, 40** は 2 位の二重結合がシクロプロパン化されることで、元の香気強度が低下する傾向が見られた。この傾向はモノシクロプロパン化体だけでなく、ジシクロプロパン化体でも同様に見られた。また光学活性な **(+)-38, (-)-38** では元の香気よりも **woody** な香気に変化した。**Nerol** 誘導体 **15, 17** は **geraniol** 誘導体と同様に、2 位の二重結合がシクロプロパン化されることで、香気強度が低下する傾向が見られた。

以下に香気試験結果一覧を示す。

No.	化合物	官能評価
28		Very diffusive ethereal fruity green odor.
29		Acidic ethereal fruity odor, less than Ref.
(+)-29		Diffusive ether green odor, close to nor-leaf alcohol, more green than 29 and (-)-29
(-)-29		Weak rosy odor without characteristic green aspect found in 29
30		Very heavy uncharacteristic odor with slight citrus aspect.
31		Fruity floral odor, reminiscent of geranyl butyrate mixing with amyl butyrate

- 32  Diffusive fruity rosy odor, reminiscent of banana like isoamyl acetate
- 26  Violet, melon-like green note
- 27  Fatty-oily green odor, reminiscent of aliphatic aldehyde like nonanal
- 24  Very powerful earthy mushroom-like odor with herbaceous aspect.
- 25  Unpleasant sweet-sour, fatty, woddy, rosy odor, lacking in mushroom aspect in 24
- 1  Weak floral, herbal odor
- 20  Heavy woody-amber odor reminiscent of sandalwood, patchouli and agarwood.
- 23  Fatty-acidic, somewhat rosy, uncharacteristic odor, less flesh than linalool
- 38  Slightly woody, heavy rosy odor, less intensive and characteristic than geraniol
- (+)-38  Woody rosy odor with sweetness of nerol;

similar to, but more woody than **38**

- | | | |
|---------------|--|--|
| (-)-38 |  | Woody rosy odor close to 38 , a little bit more woody |
| 40 |  | Heavy woody rosy odor with slight sandalwood-like aspect.
Non characteristic |
| 15 |  | Floral-rosy odor reminiscent of geraniol, nerol-like aspect. |
| 17 |  | Heavy woody rosy odor with somewhat spicy green aspect, less intensive than nerol. |

上記結果の通り、各種シクロプロパン化体の香気はオリジナルの香気から明確に変化し、そのうちの幾つかは香気物質として有用である。二重結合をシクロプロパン化することが新たな香気の創出に有効であることがわかった。

シクロプロパン化による香気の変化は、二重結合の静電気性質を保持したまま立体構造を微妙に変化させたことによって生じており、人間の嗅覚メカニズム研究の一助になると考える。

参考文献

- 1) a) 印藤元一、「香料の実際知識」東洋経済新報社、1985 年
b) 長谷川香料株式会社、「香料の科学」、2013 年
- 2) H. Schinz, C. F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 1572; H. Schinz, J. P. Bourquin, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 1591.
- 3) a) A. Kramer, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 293.
b) S. Takano, M. Tanaka, K. Seo, M. Hirama, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 931
c) A. Cardillo, A. D'Amico, M. Orena, S. Sandri, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2354
d) O. Piva, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7879.
e) S. Faure, O. Piva, *Synlett* **1998**, 1414.
f) G. Mehta, S. Karmakar, S. K. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5013.
- 4) a) T. Oritani, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1973**, 37, 1923.
b) S. Takigawa, H. Kiyota, S. Kuwahara,
–Abstract of Papers: 136th Semiannual Meeting of the Japan Society of
Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry., Tohoku Branch, Sendai,
October 25, **2002**, p. 59 (in Japanese)
c) H. Cross, R. Marriott, G. Grogan, *Biotechnol. Lett.* **2004**, 26, 457.
d) A. Zada, M. Harel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2339.
- 5) C.-S. Shih, C. J. Sih, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 695.
- 6) D. M. Hinkens, J. S. McElfresh, J. G. Millar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1619
- 7) H. Sakauchi, H. Kiyota, S. Takigawa, T. Oritani, S. Kuwahara, *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 1183.
- 8) H. Kiyota, S. Takigawa, S. Kuwahara, *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1854.
- 9) G. Fra' ter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7633; P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fra' ter, *Tetrahedron* **2000**, 39, 2980; P. Kraft, R. Cadalbert, *Synthesis* **2002**, 2243; P. Kraft, C. Weymuth, C. Nussbaumer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1403.
- 10) J. A. Bajgrowicz, I. Frank, G. Fra' ter, M. Henning, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 39, 2980.
- 11) H. Kiyota, E. Higashi, T. Koike, T. Oritani, *Flavour Fragr. J.* **2001**, 16, 175.
- 12) H. Kiyota, E. Higashi, T. Takai, T. Oritani, S. Kuwahara, *Flavour Fragr. J.*

- 2002**, 17, 227.
- 13) H. Kiyota, T. Koike, E. Higashi, T. Oritani, *Flavour Fragr. J.* **2002**, 17, 267.
 - 14) H. Kiyota, T. Takai, S. Kuwahara, *Flavour Fragr. J.* **2003**, 18, 100.
 - 15) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron* **1968**, 24, 53.
 - 16) a) J. L. Pierre, R. Perraud, P. Arnaud, C. Gey, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1970**, 4459.
 b) M. Vidal, P. Arnaud, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1972**, 675.
 c) A. B. Charette, C. Molinaro, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12160, and refs. cit. therein.
 d) J. S. Dordick, S. Hu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 314.
 - 17) P. Briaucourt, A. Horeau, C. R. Acad. Sci. Paris 1975, 281, 627; Y.-H. Chang, H.W. Pinnick, *J. Org.Chem.* **1978**, 43, 373.
 - 18) S. E. Denmark, J. P. Edwards, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2592.
 - 19) a) W. Sobotka, E. Chojeka-Koryn, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1984**, 32, 207;
 b) M. E. Scheller, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 44.
 c) G.A. Molander, L. S. Harring, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3525.
 d) S. Durandetti, S. Sibille, J. Pe´richon, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3255.
 - 20) K. Maruoka, Y. Fukutani, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4412; A. B. Charette, A. Beauchemin, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 702.
 - 21) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, G. Rassas, M. V. Reddy, K.-H. Altmann, M.Wartmann, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3639.
 - 22) A. B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11943–11952.

第2部

抗生物質スピロファンジンA，Bの合成研究

第一章 序論

現在臨床段階で使用されている抗腫瘍性抗生物質は、DNA 合成を阻害するタイプ (adriamycin, mitomycin)、RNA 合成を阻害するタイプ (actinomycin D) および DNA 鎖を切断するタイプ (neocarzinostatin) などが主流であるが、これらは選択毒性が低いために副作用が強く、その使用は著しい制約を受ける。そのため次世代の抗腫瘍剤は、成長因子によって誘導される細胞内シグナル伝達の阻害やガン遺伝子の機能調節など、ガン細胞特異的に作用し正常細胞にダメージを与えにくい薬剤がターゲットとして求められている。

その一例として、細胞増殖因子の一種 transforming growth factor- α (TGF- α) による細胞分裂促進を阻害する化合物があげられる。過去の研究で、上皮細胞成長因子 (epidermal growth factor, EGF) と TGF- α は共に細胞の異常な増殖を引き起こす要因の一つであり、何れも共通のレセプターに結合することが明らかになっている。これらの細胞成長因子を制御することは腫瘍細胞の増殖を阻止する効果があると考えられるため、TGF- α や EGF による細胞分裂促進活性を阻害する化合物が新規抗腫瘍剤開発のリード化合物として有望である。

Reveromycin 類は、EGF 阻害活性を指標として 1992 年 Osada らにより *Streptomyces* 属放線菌から単離された新規ポリケチド系抗生物質である (Fig. 1) ^{1a)}。これらは EGF レセプターを介するシグナル伝達を阻害するというきわめてユニークな生理活性を持ち、各種ヒト癌細胞に対して強い増殖阻害活性を示す ^{1b)}、その一方で、ほ乳類には低毒性であることから、腫瘍細胞のタンパク合成阻害機構を持つ新たな抗腫瘍剤として注目を集めている。

Reveromycin 類の構造活性相関については reveromycin A, C, D 間でほとんど差がないことが報告されている ^{1c)}。一方、1,6-dioxaspiro[4.5]decane 骨格を有する reveromycin B では明らかな活性低下が見られることから、活性の発現には 1,7-dioxaspiro[5.5]undecane 骨格の存在もしくは C-11, C-18, C-19 と succinate 側鎖間での立体要因が関与していることが示唆されている。また、相当するトリメチルエステルでは活性を示さないことからカルボキシ基の存在が必須であることも確認されている ^{1c)}。

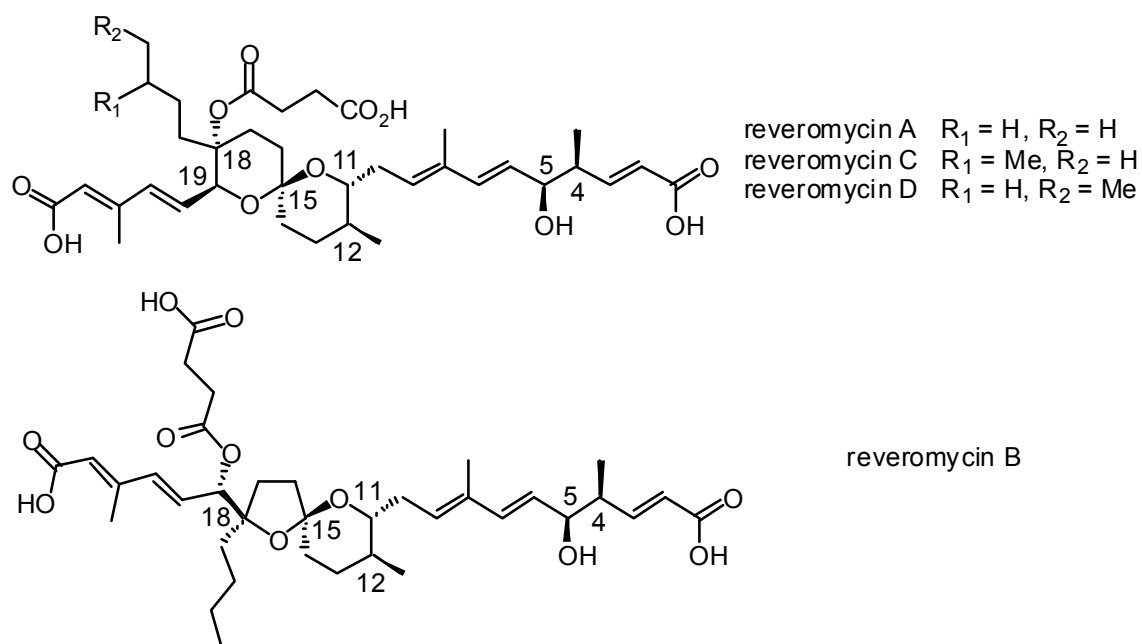
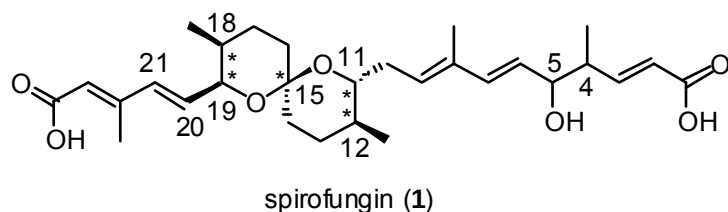


Fig. 1

その後、1998 年に Höltzel らにより reveromycin 類の類縁物質である spirofungin (**1**) が *Streptomyces violaceusniger* Tü 4113 株の培養液及び菌体抽出液から単離された (Fig. 2)²⁾。Spirofungin は、ヒトカンジダ症の病原菌である *Candida albicans* などの酵母や糸状菌に対して特に強い抗菌活性を有する一方、グラム陽性菌やグラム陰性菌に対しては不活性であることが分かっている。²⁾ この特性は reveromycin 類と非常によく似ている。また化学構造上も reveromycin A, C, D は C-18 における置換基が異なるのみであり、共に 1,7-dioxaspiro[5.5]undecane 骨格と 2 種類の側鎖から構成されている。*Candida albicans* に対する最小阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) は 15 μ g/ml であり、reveromycin A (MIC 2.015 μ g/ml, at pH 3.0) と比較して約 1/7 となっているがそれでも十分な抗菌活性を示すことから、succinate 側鎖は活性発現には必須ではなく、1,7-dioxaspiro[5.5]undecane 骨格の方がより大きく影響していると考えられる。

構造解析においては、HPLC-MS による分析で、同一の UV 吸収スペクトル (Δ max 239 nm) とマススペクトル ($M^+ = 502$) を有する 2 本のピークが検出された。それぞれの NMR スペクトルから 2 種類のジアステレオマー、spirofungin A (**1a**) と spirofungin B (**1b**) が存在することが提唱され、NMR による存在比は

約 4:1 であった。



* は相対立体配置を示す

Fig. 2 spirofungin A, B の提唱構造

側鎖の幾何異性は、ビシナルプロトンの結合定数と ROE からいずれも *E* 配置と決定された (Fig. 3)。

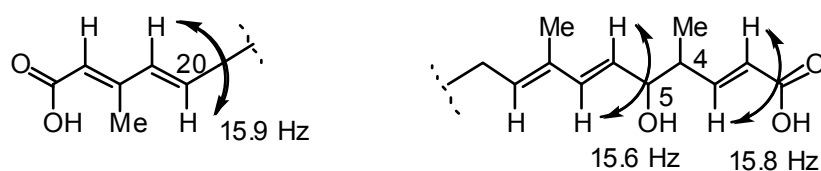


Fig. 3 Vicinal coupling constants in ^1H -NMR spectrum of スピロファンジン A

スピロ環の立体化学は、H-11, H-12 ビシナルプロトンの結合定数、Me-12, Me-18 の ^{13}C ケミカルシフト値、ROE などから Fig. 4 のように決定された (Fig. 4)。

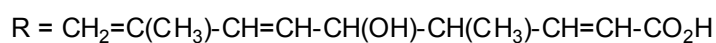
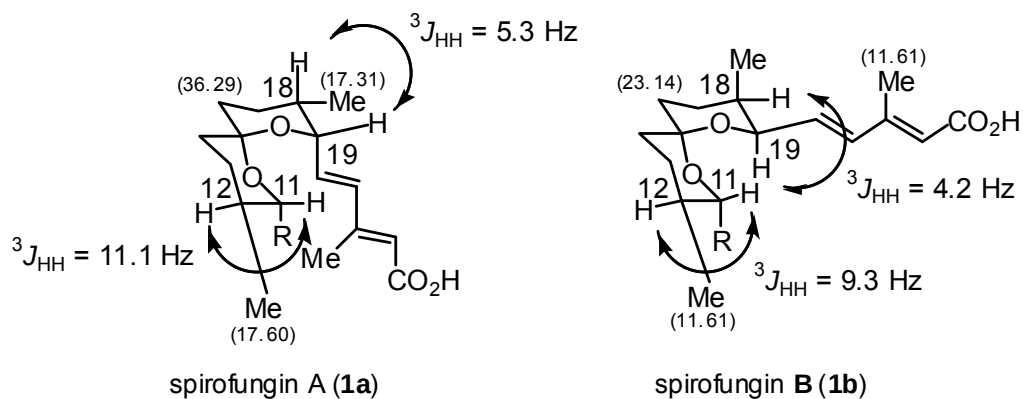
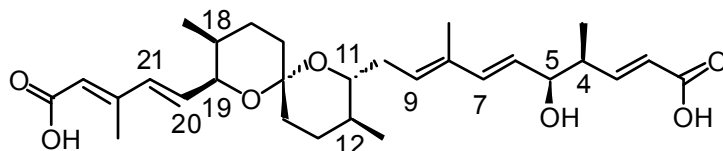


Fig. 4 Relative structure of spirofungin A and B

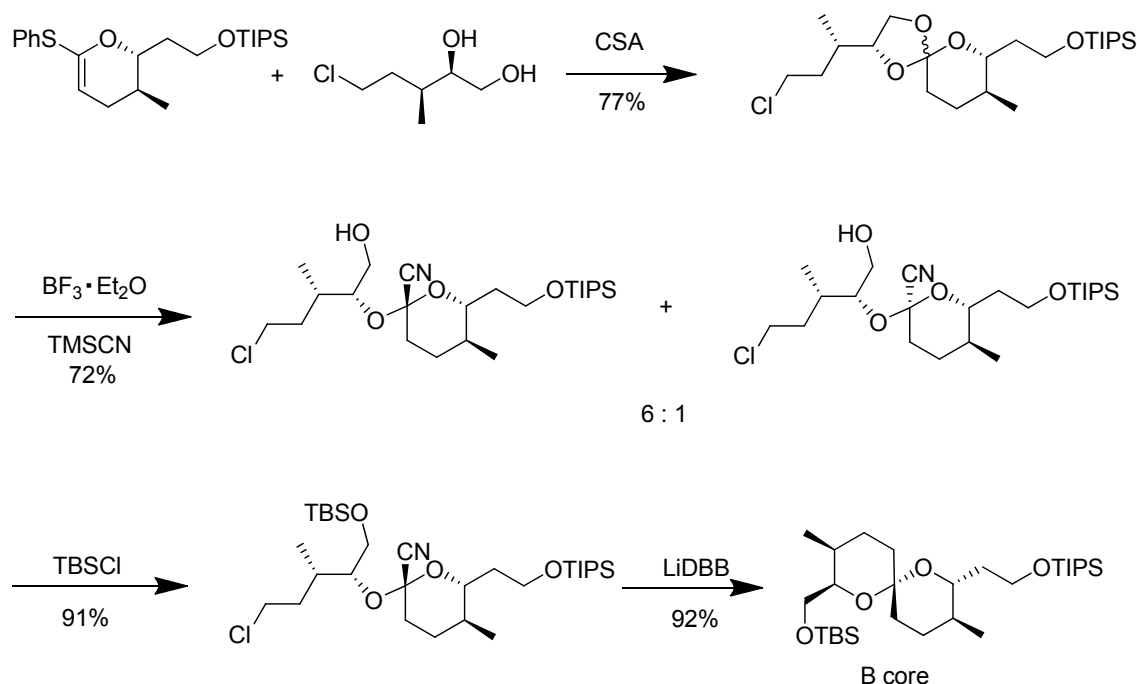
私の所属研究室でも合成研究が開始され、2000年には、Yuko Shimizu らにより、スピロアセタールコア部分の合成が世界で初めて報告された¹⁰⁾。

しかし、2004年に Rizzacasa らの合成研究により spirofungin B の構造が訂正された。Rizzacasa らは、提唱された構造の spirofungin B を合成したが各種スペクトルが一致せず、真の構造を 15-*epi*-spirofungin A (11*R*,12*S*,15*R*,18*S*,19*R*) であると推定した。

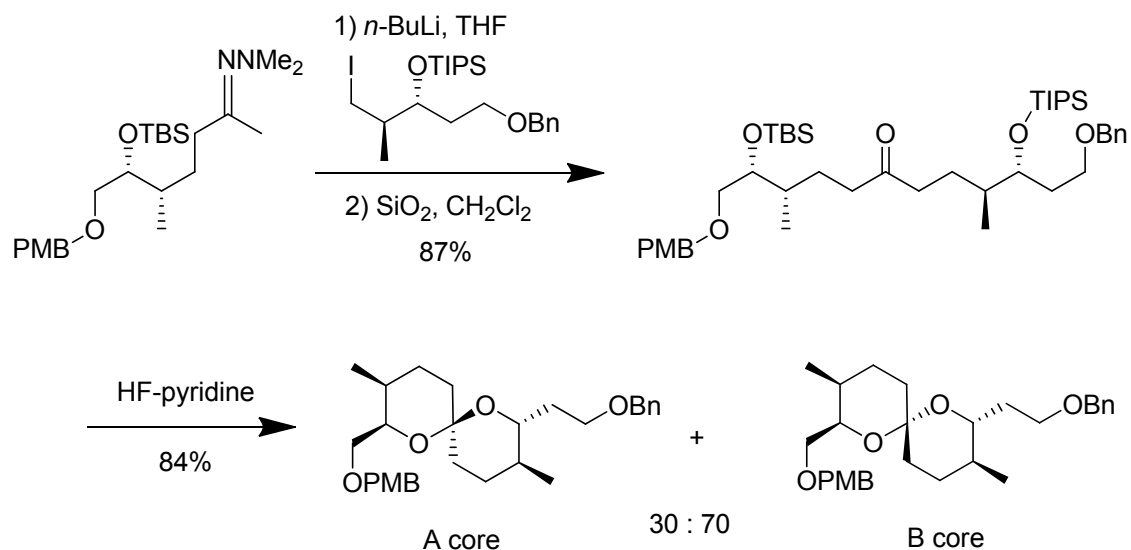


その後、様々なグループにより全合成研究が行われてきた。

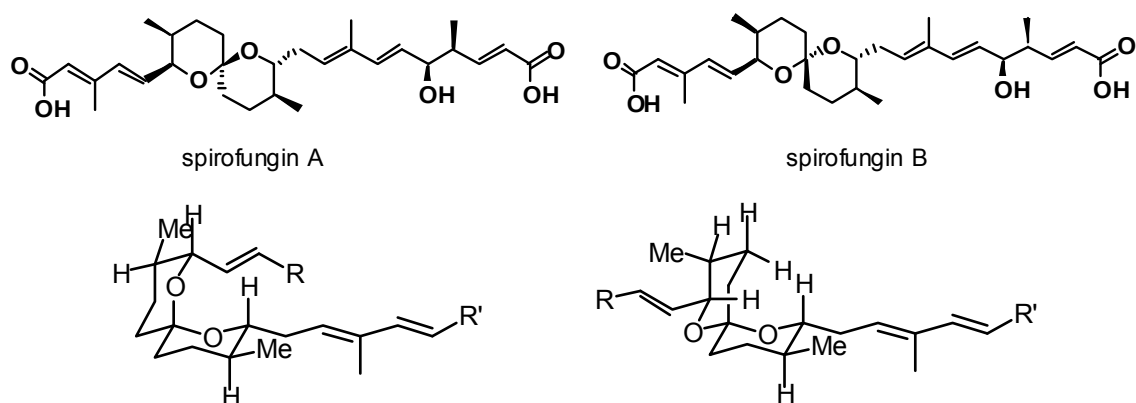
La Cruz らはヘミチオケテンアセタール、及びジオールをカップリングさせ、続く TMSCN, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いてシアノアセタールへと導き、LiDBB による還元的リチオ化を経た環化を行い、spirofungin B core の合成に成功している。



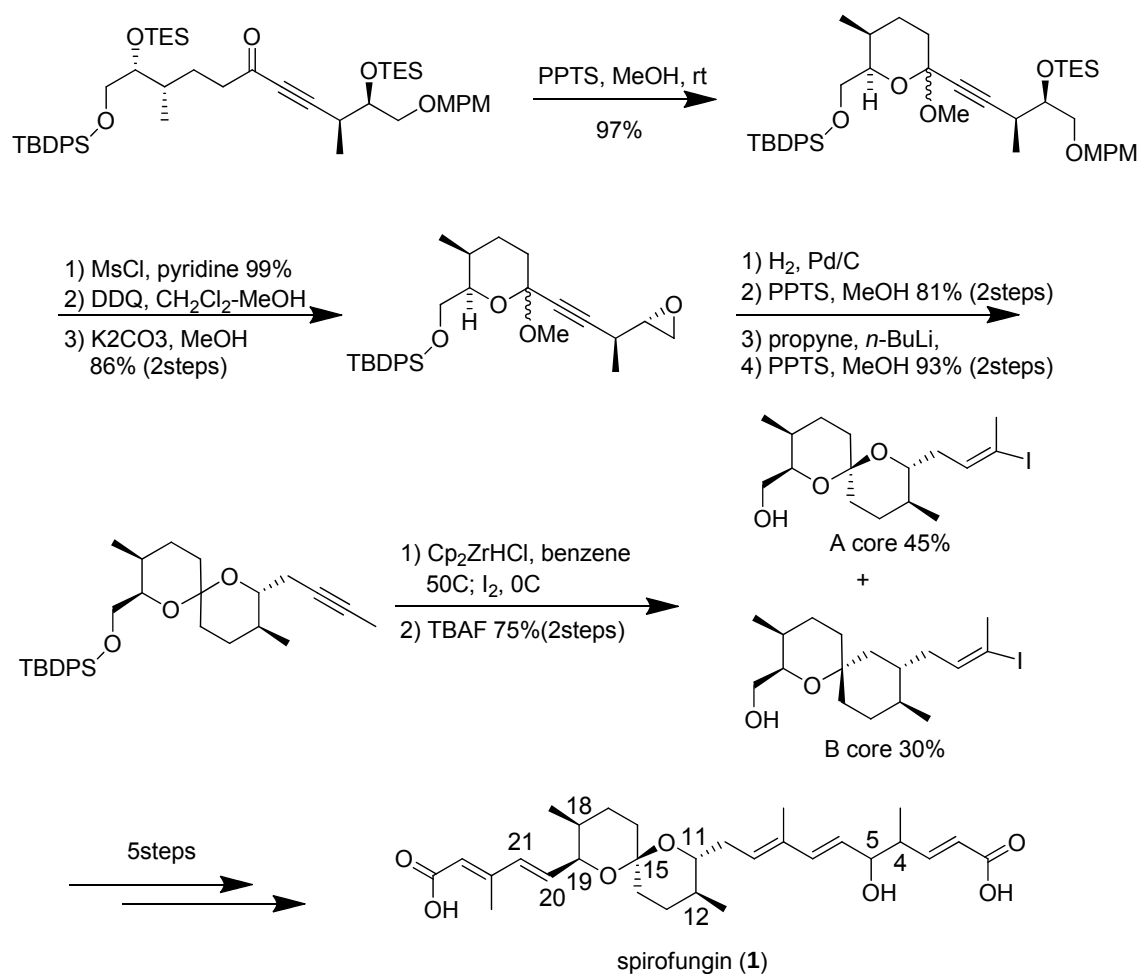
Dias らはヒドラゾンとアルキルハライドを BuLi を用いてカップリングさせ、続く保護基の脱保護によりスピロアセタール骨格を構築している。



2005年に理研の Takeshi Shimizu らにより spirofungin A, B の最初の全合成が報告され、合成品のスペクトルは天然物と完全に一致したことから、spirofungin A, B の構造が確定した⁵⁾。



Takeshi Shimizu らはスピロアセタール部位と側鎖に分け、それぞれをカップリングさせ全合成を達成した。側鎖のカップリングは Horner-Wadsworth-Emmons 反応と Suzuki カップリング反応により行った。その後、いくつかのグループより spirofungin A, B の全合成⁴⁻⁹⁾、合成研究の報告¹⁰⁻¹⁵⁾ がなされている。



Spirofungin は reveromysin と同様な活性を示すことが予想されるため、新規抗腫瘍剤開発のターゲット分子として興味深く、各種活性試験を行うため合成研究を実施した。

本論

2-1 合成計画

Shimizu (理研) らが報告している spirofungin A, B 全合成の鍵中間体^{5b)} を、新規かつ効率的な経路による合成することを目的として、研究を行った。

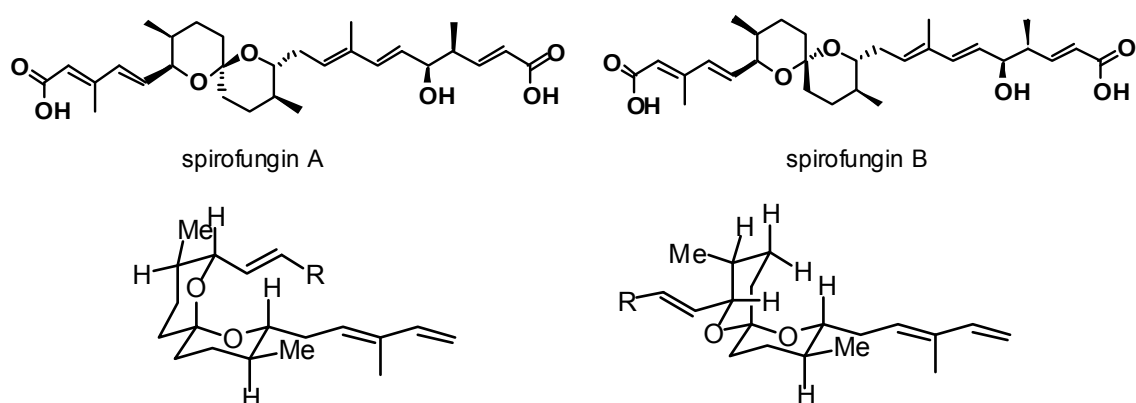
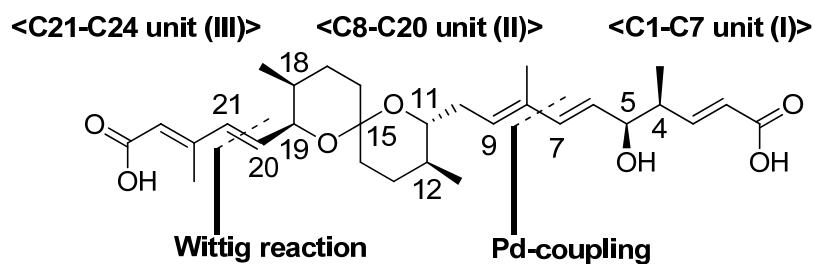


Fig. 5

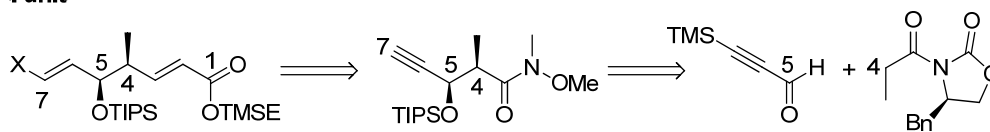
私は逆合成解析により C1 – C7 unit (I)、C8 – C20 unit (II)、C21 – C24 unit (III)、の 3 つの部位から合成する計画を立てた。



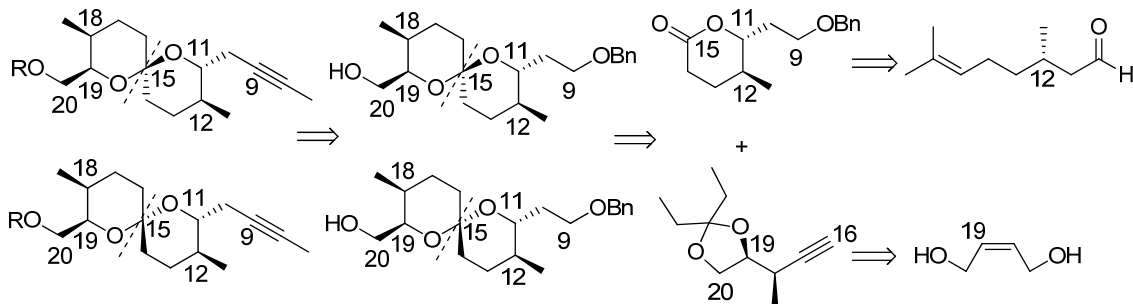
この合成のポイントはコア部分 II unit の構築である。光学活性なラクトン部と光学活性なアルキン部のカップリングにより C15 – C16 間を結合した後、酸触媒によるアセトナイドの脱保護とスピロアセタール化を行うことで一挙に合成できると考えた。2000 年の Yuko Shimizu ら（前任者、東北大学）の合成では、提唱構造化合物を一挙に合成可能な経路として、ラセミ体のアルキン部と

光学活性ラクトンとのカップリングを行った。そのため、スピロ環形成段階で多く（理論上8つ）の立体異性体混合物となり、立体配置誤認の原因ともなった¹⁰⁾。その後、**spirofungin A** と **B** は 15 位スピロ炭素のみの立体異性体であることが分かったため、本合成研究では、光学活性なアルキンを用いることにした。また、**II unit** 合成工程の収率が低かったため、その向上も目標とした。**I unit** は **Drouet** らの用いた方法²⁾ と同様に、**Evans** の不斉 **aldol** 反応により、**III unit** は **acetol** の **Wittig** 反応により導くことにした。

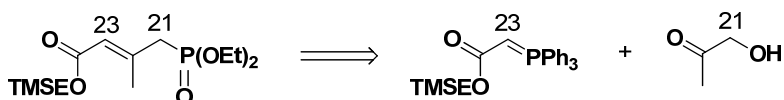
<**I unit**>



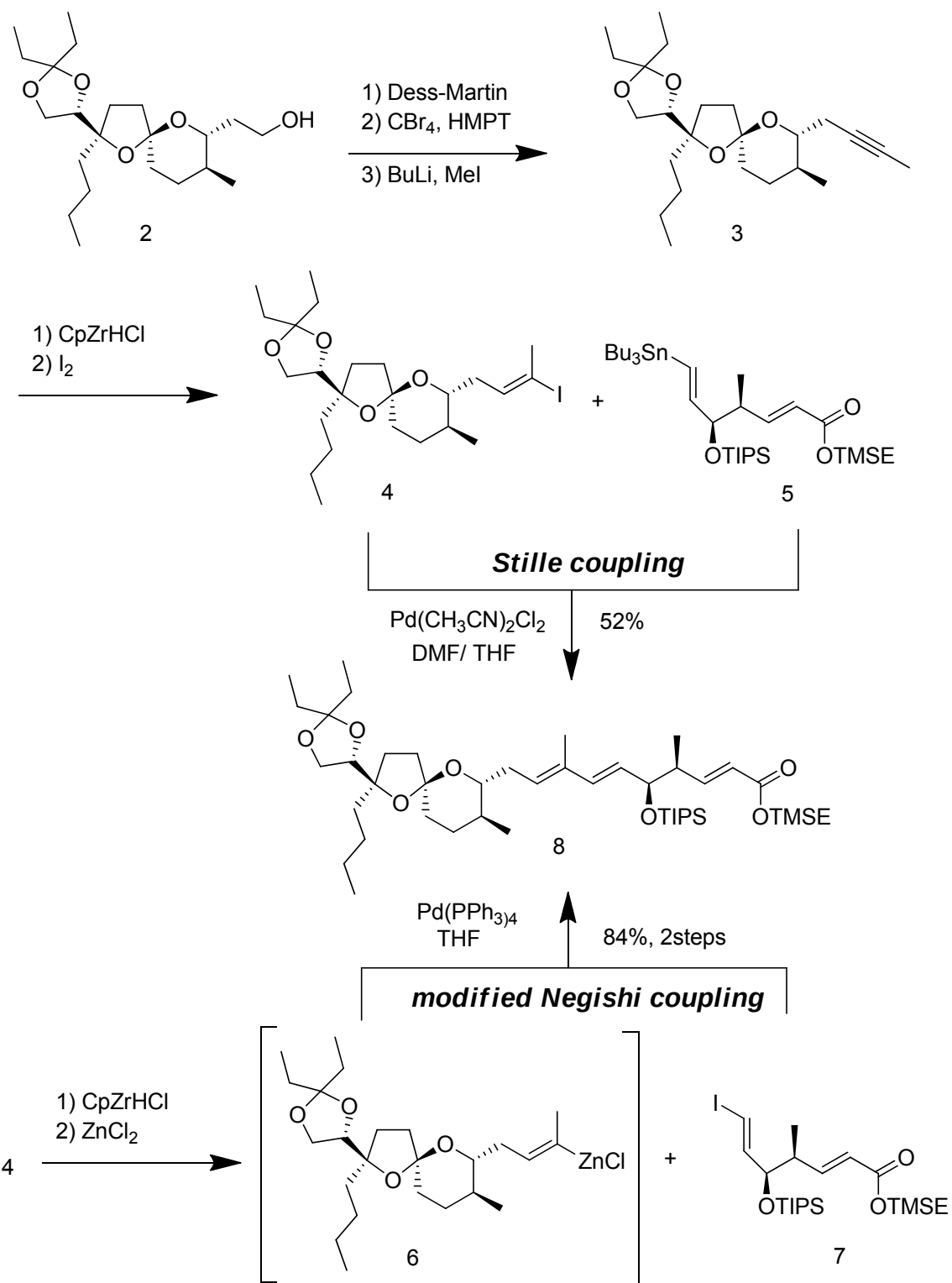
<**II unit**>



<**III unit**>

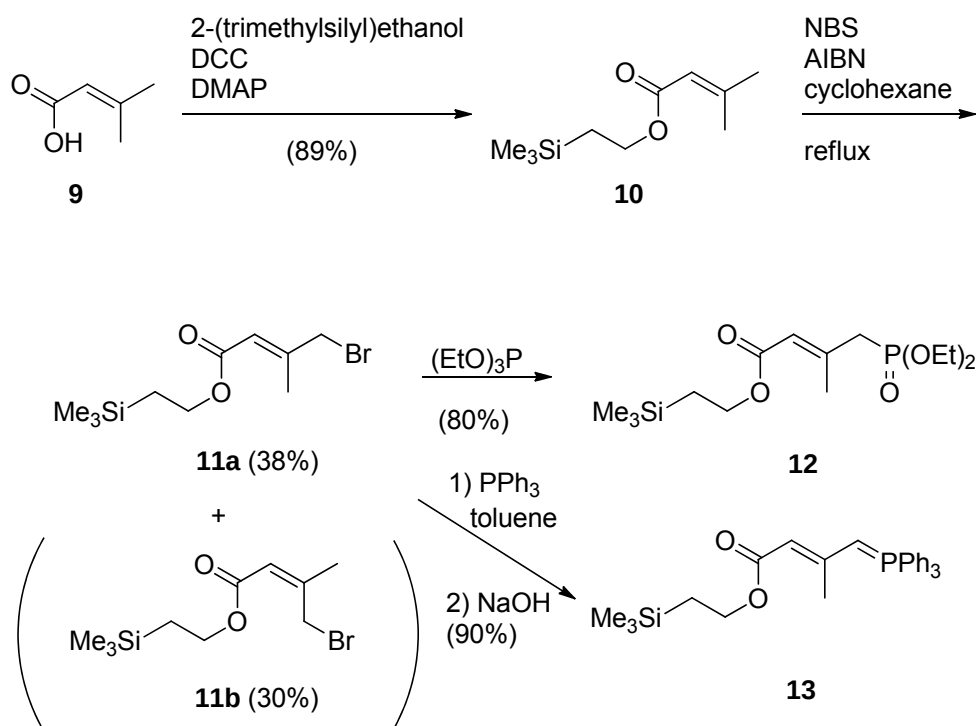


最終段階の **I, II unit** の結合方法としては、**Drouet** らが **reveromycin B** の全合成を行った際に用いた方法²⁾ に従うことにした。彼らは **Negishi coupling** を用いて **4** から **2** 工程で **84%** という高収率で望む **9** を得ることに成功している。



2-2 III ユニット<C21-C24 UNIT の合成>

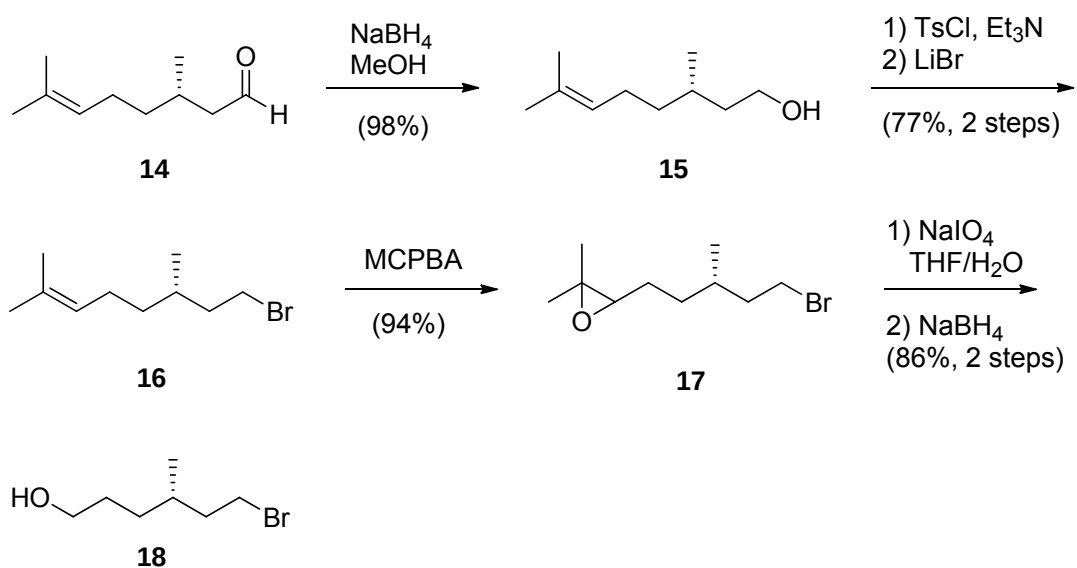
III unit は β,β -dimethylacrylic acid (**9**) を出発原料として合成することにした。**9** を triethylsilyl 基で保護して **10** に変換した。**10** に対し NBS を用いてラジカル臭素化反応を行ったところ、目的とするブロミド **11a** とその幾何異性体 **11b** を約 5/4 の比で得た。**11a** を triethyl phosphite と加熱還流することにより、目的とする III unit **12** を得た。



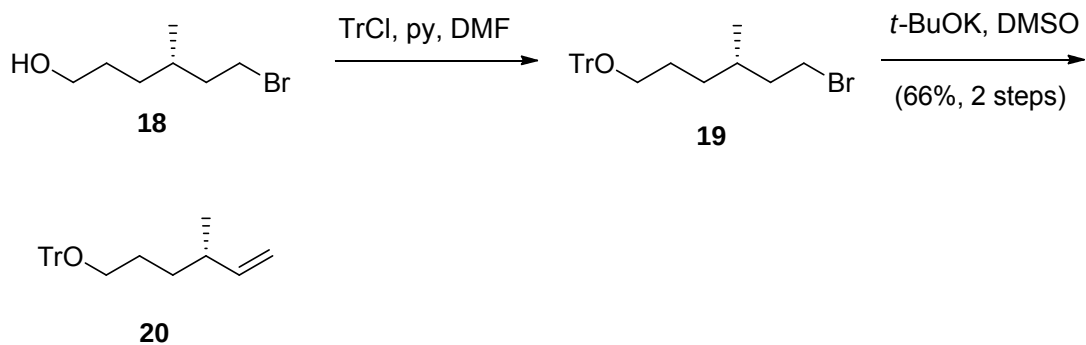
2-3 II ユニット<C8-C20 unit の合成>

Yuko Shimizu ら（東北大）の方法に従いスピロファンジンのコアである B ユニットの合成を行った¹⁰⁾。

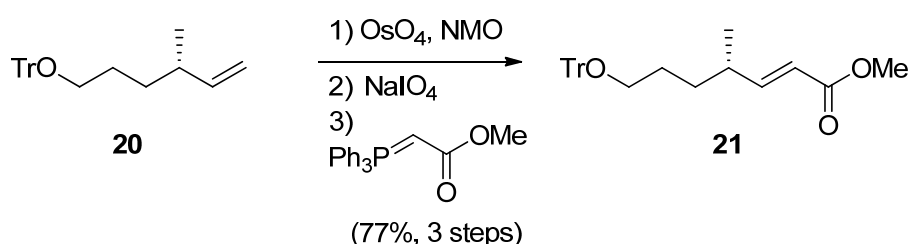
(S)-Citronellal (**14**) を出発原料とし、NaBH₄ で還元し **15** とした。続いて、TsCl によりトシル化、LiBr でのブロモ化をへてブロミド **16** へと変換した。MCPBA を用いてエポキシ化し **17** とした後、NaIO₄ により酸化的に開裂しアルデヒドとし NaBH₄ で還元してアルコール **18** とした¹⁷⁾。



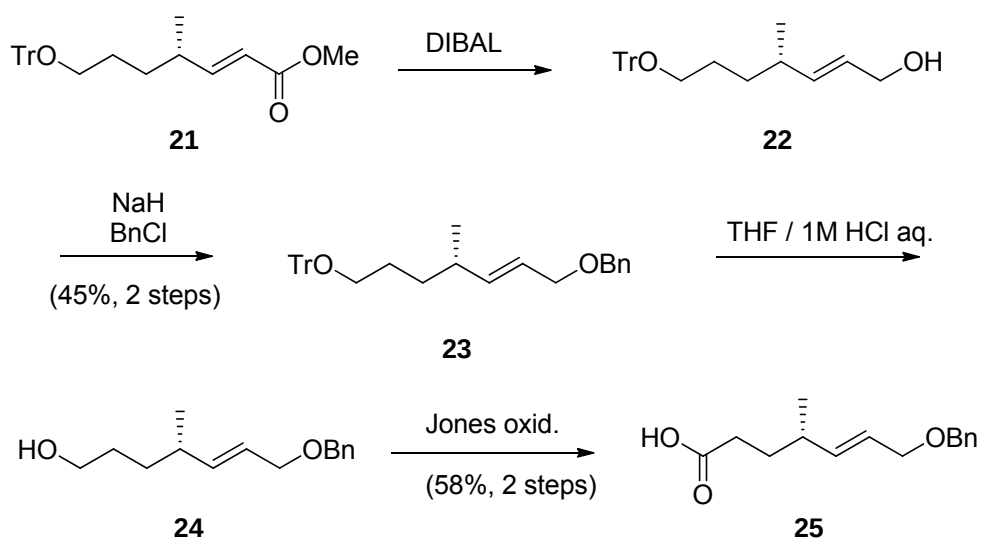
Hydroxy 基を trityl 基で保護して **19** とした後、*t*-BuOK, DMSO の条件で脱臭化水素化を行い、末端オレフィン **20** へと導いた。



オレフィン **20** をアルデヒドに変換する際、OsO₄, NMO, *N*-methylmorpholine *N*-oxide/NaIO₄ の条件下でも、オゾン酸化の条件下でも反応は進行し、得られたアルデヒドと methyl triphenylphosphoranylideneacetate との Wittig 反応により **21** を合成した (Lemieux-Johnson 酸化: 83%, ozone 酸化: 85%)。但し、ozone 酸化の場合、収率が極端に悪化するなど再現性が悪かった。前者の場合は再現性よく反応が進行した。

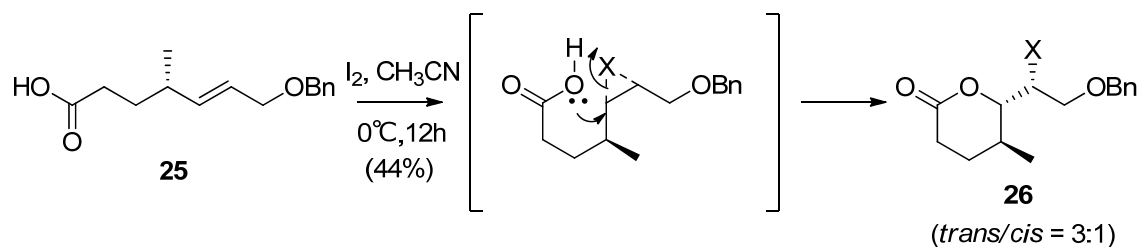


エステル **21** を DIBAL 還元によりアルコール **22** とし、生じた hydroxy 基を benzyl 基で保護した **23** に変換した後、酸性条件下で trityl 基の脱保護を行い、アルコール **24** とした。このアルコールを Jones 試薬を用いて酸化を行い、ラクトン化前駆体であるカルボン酸 **25** へと導いた。



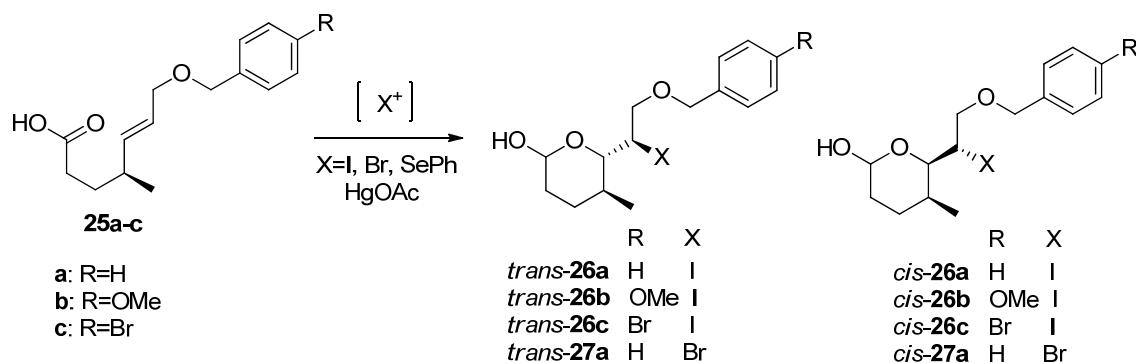
2-3-1 ハロラクトン化反応の検討

Yuko Shimizu、Higashi（東北大）は熱力学的安定化条件下でのヨードラクトン化反応を行っているが、収率は最大 40% で選択性は約 3 : 1 が最高であった¹⁰⁾。



私は表 1 に示すように反応条件、試薬等を変えハロラクトン化を試みた。

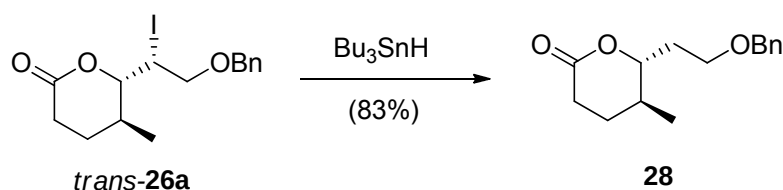
表 1: ハロラクトン化条件検討結果



entry	R	conditions	temp.	time	yield(<i>trans</i> / <i>cis</i>)
1	H	I ₂ (3 eq.), CH ₃ CN	0°C	6 h	44% (3/1)
2	H	I ₂ (3 eq.), NaHCO ₃ , CH ₃ CN	0°C	3 h	23% (1/2.5)
3	H	NIS (2.3 eq.), 2,6-lutidine (1 eq.) CH ₂ Cl ₂	0°C to 20°C	24 h	35% (1.2/1)
4	H	IBr (3 eq.), CH ₃ CN,	0°C	6 h	53% (3/1)
5	H	NBS(2 eq.), CH ₃ CN,	0°C	12 h	41% (1.3/1)
6	H	NBS(2 eq.), <i>t</i> -BuOK(1 eq.), DMF	-20 to 20°C	3 h	13% (2.4/1)
7	H	Hg(OAc) ₂ (1.1 eq.), MeOH	0°C	12 h	0%
8	OMe	I ₂ (1.5 eq.), CH ₃ CN	0°C	12 h	10%
9	OMe	I ₂ (3 eq.), NaHCO ₃ , CH ₃ CN	0°C	24 h	70% (1.2/1)
10	Br	I ₂ (1.2 eq.), CH ₃ CN	0°C	6 h	22% (7/1)
11	Br	IBr (1.2 eq.), CH ₃ CN,	0°C	6 h	74% (6/1)

様々な条件でラクトン化を試みたが収率はあまり向上せず、たびたび構造が不明な化合物が生じる結果となった。保護基を *p*-BrBn 基 (Br による電子求引性のため、酸性に強くなる) へと変更すると収率および *trans/cis* 選択性が向上したが (entry 11)、後工程の *p*-BrBn 基の脱保護が進行せず良い結果は得られなかった。

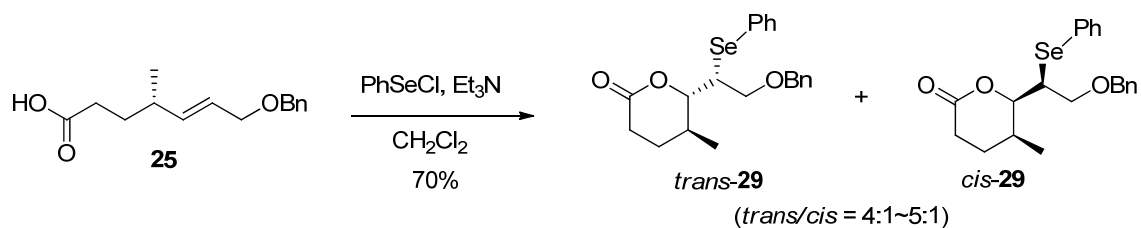
得られた *trans*-26a は Bu₃SnH で脱ヨウ素化しカップリング前駆体であるラクトン 28 を得た。



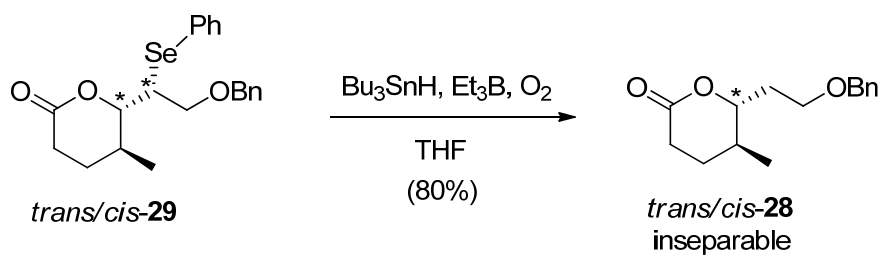
このハロラクトン化反応のさらなる収率の改善を目指し、異なる方法でのラクトン化を検討することとした。

2-3-2 セレノラクトン化反応の検討

PhSeCl, Et₃N を試薬として用いてセレノラクトン化を行った¹⁸⁾。得られた生成物 *trans*-29, *cis*-29 は *trans/cis* = 4:1~5:1 であり、収率もヨードラクトン化反応に比べ向上した。しかしながら *trans*-29, *cis*-29 はクロマトグラフィーにて分離困難であった。



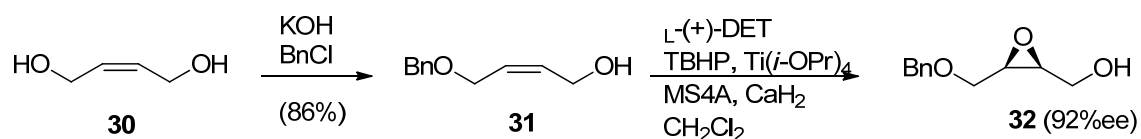
続いて、C-Se 結合の還元的切断を、スズ試薬を用いラジカル的に行うこととした。Bu₃SnH, Et₃B を用いた条件で収率良く反応が進行した。しかし、*cis* / *trans* 異性体はクロマトグラフィーにて分離できなかった。



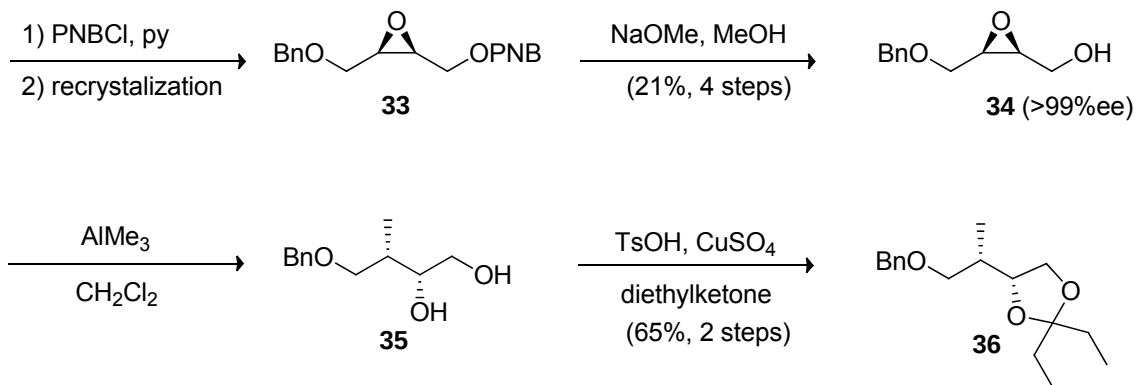
entry	conditions	temp.	time	yield
1	Bu ₃ SnH, AIBN, toluene	0°C	1 d	no reaction
2	Bu ₃ SnH, AIBN, toluene	reflux	3 h	decomp
3	Bu ₃ SnH, Et ₃ B, O ₂ , THF	0°C	30 min	80%

2-3-3 C16-C20 フラグメントの合成

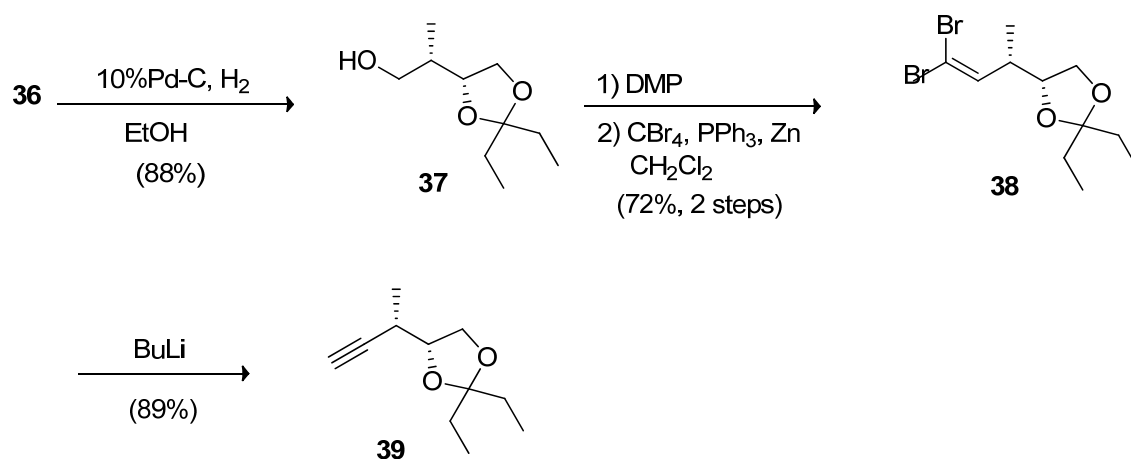
(*Z*)-2-Butene-1,4-diol (**30**) を出発原料として行った。BnCl, KOH を用いてモノベンジル化を行い **31** としたのち、Sharpless 不斉エポキシ化反応により光学活性なエポキシド **32** へと変換した¹⁹⁾。このエポキシドの鏡像体純度は最高で 92.4%ee であった。これはキラルカラムを用いた HPLC により決定した。



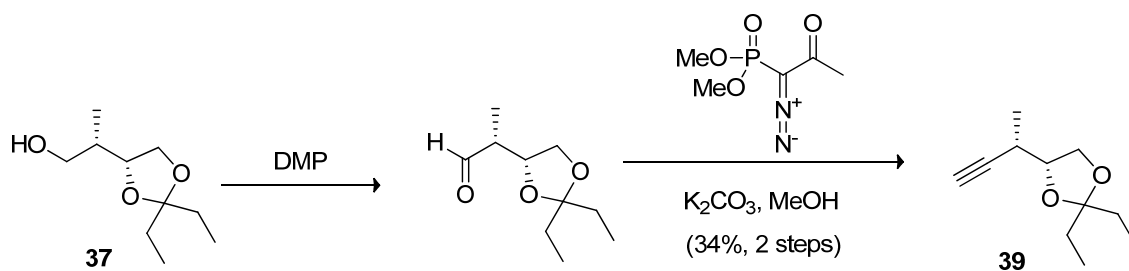
Hydroxy 基を PNB 基で保護し **33** とした。**33** は結晶化したため hexane-EtOAc 系で再結晶を行い鏡像体純度を >99%ee へと向上させ **34** とした。続いて、Me₃Al によりエポキシ環を開環し **35** とした²⁰⁾。この選択性は 1,2-diol:1,3-diol = 約 10:1 であった。生じたジオール **35** を diethyl ketone、TsOH により保護しアセタール **36** とした。



Benzyl 基を、Pd 触媒を用いた加水素分解により除去し **37**、生じたアルコールを Dess-Martin 酸化によりアルデヒドとし Corey-Fuchs 法で末端アルキン **39** に変換した。

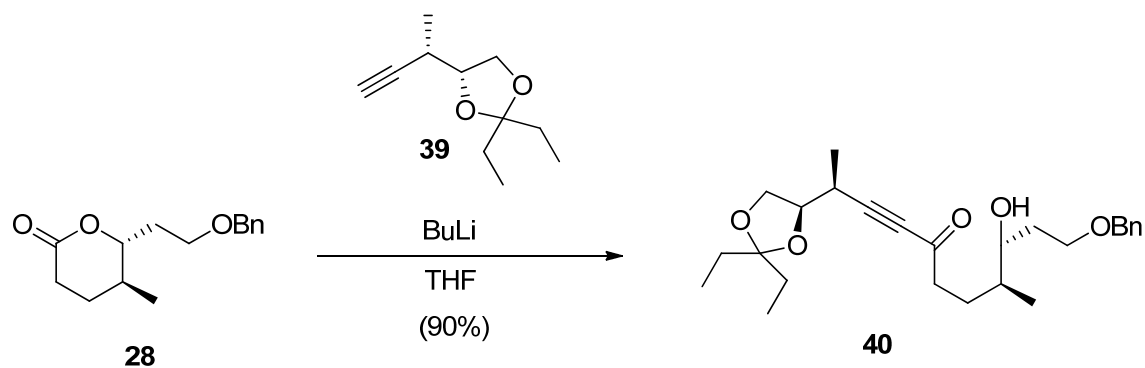


36 を Dess-Martin 酸化によりアルデヒドを介し、Ohira-Bestmann 試薬によるアルキン **39** 合成も試みたが、反応が複雑化し収率が悪かった。

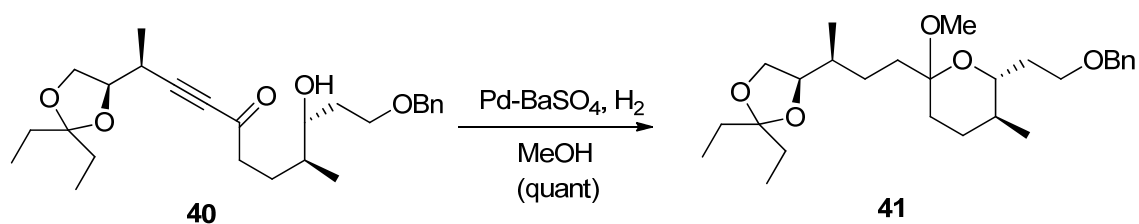


2-3-4 カップリング反応及びスピロアセタール環の合成

合成した光学活性なラクトン **28** と、アルキン **39** を BuLi で処理したリチウムアセチリドをカップリングさせ **40** を得た。**39** を 2 当量用いることで収率を向上させることができた。

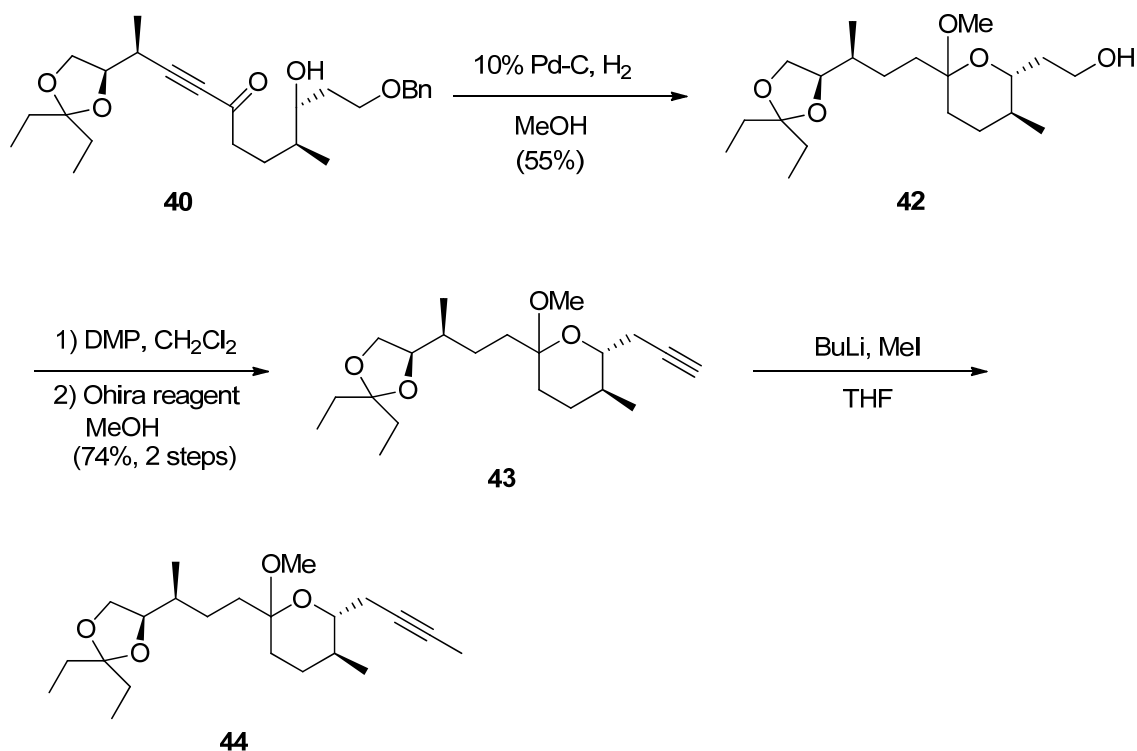


カップリング体 **40** はアルキン部と共に加水素分解されやすい Bn 基を有しているため、比較的穏和な Pd-BaSO₄ を触媒に使い、H₂, MeOH の条件で還元した。すると同時に環化がおこりメチルアセタール **41** となった。

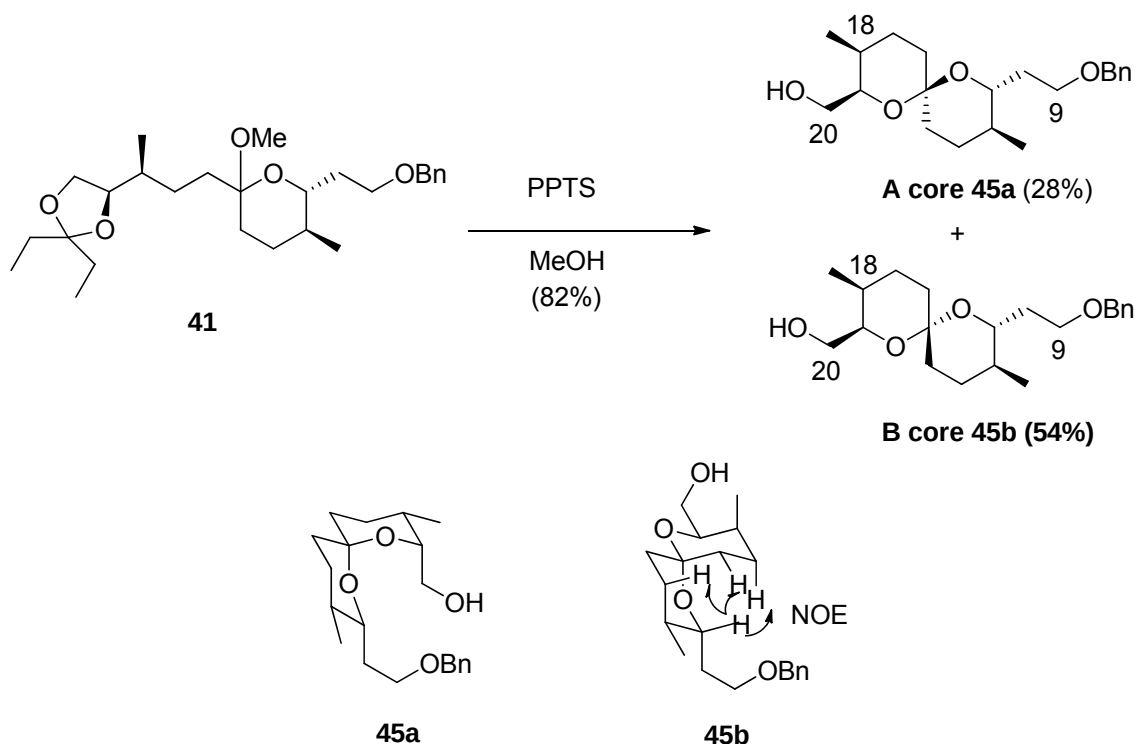


一方で、**40** の Pd-BaSO₄ 触媒でのアルキン還元は再現性が悪かった（反応の進行が遅い、Bn 基の脱保護等によると考えられる）。これは反応速度が遅いために、生成したメチルアセタール **41** の OMe 基が脱離したエノールエーテルなどの副生成物が生じるためと考えた。そのため、合成ルートの変更を検討した。

40 に対し 10% Pd-C 触媒を用いてアルキン部の還元および Bn 基の脱保護を実施しメチルアセタール体 **42** とした。**42** に対しアルデヒドを介して Ohira-Bestmann 試薬によりアルキン **43** へ変換し、MeI で増炭し **44** となることを確認した。しかしながら、**42** への加水素分解は低収率であったため、Pd-BaSO₄ を用いる経路を選択することにした。

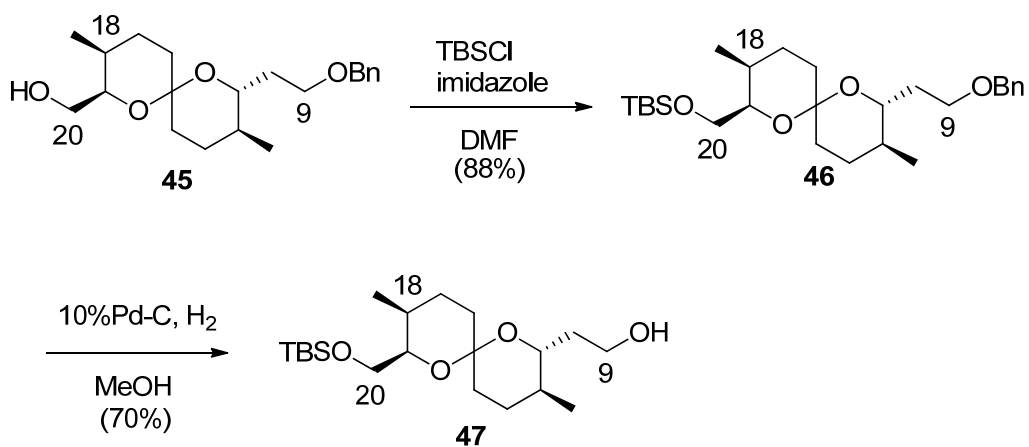


41 に PPTS, MeOH でアセタールの脱保護を行うとスピロアセタール化が進行し spirofungin A, B のコア部分 **45a**, **45b** を得た。

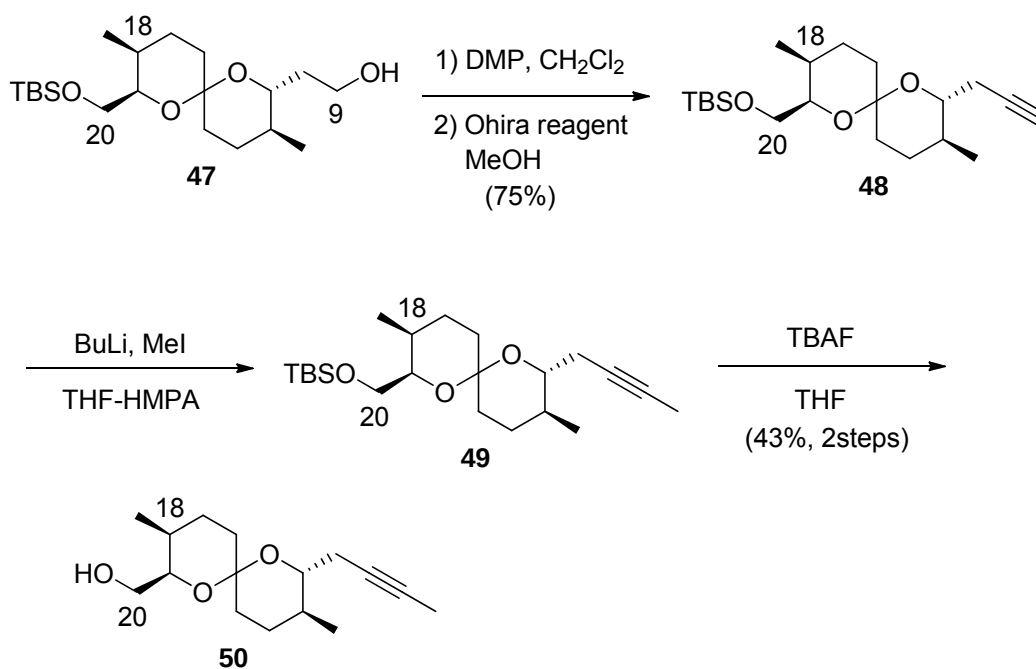


立体化学は各種スペクトル解析 (^1H NMR、 ^{13}C NMR) にて、Diaz ら、Yuko Shimizu らのデータと一致することを確認した^{10),13),21)}。また、その後の変換の過程において **spirofungin A** と **B** のコア部分の異性化が起こることが判明したため、両者の混合物のまま合成を進めていくことにした。

生じた hydroxy 基を TBS 基で保護し **46**、Bn 基を Pd 触媒による加水素分解により除去し **47** へと変換した。



アルコール **47** を Dess-Martin 酸化によりアルデヒドとし、大平-Bestmann 試薬によりアルキン **48** へと変換した。アルキン **48** を MeI を用いてメチル化しようとしたが低収率で、副生成物が生じた。反応系内に HMPA を添加することにより副生成物の生成が抑えられ、効率よく **49** へと変換できた。TBS 基を TBAF で除去し、目的である spirofungin A, B の鍵中間体である **50** の合成を達成した。



清水（理研）らの spirofungin A, B 全合成における鍵中間体脱保護物である **50** の合成を達成し、spirofungin A, B の形式的な合成を達成することができた。以上、本合成の達成により spirofungin の生理活性試験等への基質の供給および、医薬リード化合物の開発へ貢献が出来ると考えている。

参考文献

- 1) a) Takahashi, H.; Osada, H.; Koshino, H.; Kudo, T.; Amano, S.; Shimizu, S.; Yoshihara, M.; Isono, K. *J. Antibiot.*, **1992**, 45, 1409-1413.
b) Takahashi, H.; Osada, H.; Koshino, H.; Sasaki, M.; Onose, R.; Nakakoshi, M.; Yoshihara, M.; Isono, K. *J. Antibiot.*, **1992**, 45, 1414-1419.
c) Koshino, H.; Takahashi, H.; Osada, H.; Isono, K. *J. Antibiot.*, **1992**, 45, 1420-1427.
- 2) Holtzel, A.; Kempter, C.; Metzger, J. W.; Jung, G.; Groth, I.; Fritz, T.; Fiedler, H.-P. Biosynthetic capacities of actinomycetes. No. 10. Spirofungin, a new antifungal antibiotic from *Streptomyces violaceusniger* Tu 4113. *J. Antibiot.* **1989**, 51, 699-707.
- 3) Drouet, K. E.; Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6 (11), 1987-2001.
- 4) Zanatta, S. D.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. Total Synthesis of the Proposed Structure for Spirofungin B: A Reassignment of the Stereochemistry. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1041-1044.
- 5) a) Shimizu, T.; Satoh, T.; Murakoshi, K.; Sodeoka, M. Asymmetric total synthesis of (-)-spirofungin A and (+)-spirofungin B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5573-5576.
b) Shimizu, T.; Kusaka, J.; Ishiyama, H.; Nakata, T. Efficient synthesis of the 6,6-spiroacetal of spirofungin A. *Tetrahedron Lett.* 44 **2003** 4965-4968.
- 6) Review: El Sous, M.; Ganame, D.; Zanatta, S.; Rizzacasa, M. A. Total synthesis of spiroketal containing natural products: Kinetic vs. thermodynamic approaches. *ARKIVOC* **2006**, 105-119.
- 7) Marjanovic, J.; Kozmin, S. A. Spirofungin A: stereoselective synthesis and inhibition of isoleucyl-tRNA synthetase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8854-8857.
- 8) Crimmins, M. T.; O'Bryan, E. A. Enantioselective total synthesis of spirofungins A and B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4416-4419.
- 9) Lynch, J. E.; Zanatta, S. D.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. Stereoselective total synthesis of (-)-spirofungin A by utilizing hydrogen-bond controlled spiroketalisation. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 297-304.
- 10) a) Shimizu, Y.; Kiyota, H.; Oritani, T. Synthesis of the spiroacetal

parts of spirofungin A and B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3141–3144.

b) 東栄美、「spirofungin A, B の合成研究」、東北大学修士論文 2003 年

- 11) Dias, L. C.; De Oliveira, L. G. Short synthesis of the 6,6-spiroketal cores of spirofungins A and B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587–2590.
- 12) La Cruz, T. E.; Rychnovsky, S. D. Synthesis of the spirofungin B core by a reductive cyclization strategy. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1873–1875.
- 13) de Oliveira, L. G.; Dias, L. C.; Sakauchi, H.; Kiyota, H. Spirofungins A and B: a reassignment of Kiyota's spiroketals. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2413–2418.
- 14) Shimizu, T.; Usui, T.; Fujikura, M.; Kawatani, M.; Satoh, T.; Machida, K.; Kanoh, N.; Woo, J.-T.; Osada,.; Sodeoka, M. Synthesis and biological activities of reveromycin A and spirofungin A derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3756–3760.
- 15) Neumaier, J.; Maier, M. E. Synthesis of the spirofungin A core via a domino strategy consisting of olefinic ester ringclosing metathesis and iodospiroacetalization. *Synlett* **2011**, 187–190.
- 16) Aldred, M.; Vlachos, P.; Dong, D.; Kitney, S.; Tsoi, C. W.; O'Neill, M.; Kelly, S.
Heterocyclic reactive mesogens: synthesis, characterisation and mesomorphic behaviour. *Liq. Cryst.* **2005**, *3*, 951–965.
- 17) Markowski, T.; Drescher, S.; Meister, A.; Hause, G.; Blume, A.; Dobner, B. Synthesis of optically pure diglycerol tetraether model lipids with non-natural branching pattern. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5894–5904.
- 18) Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N. Halo- and selenolactonization: the two major strategies for cyclofunctionalization. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273–5308.
- 19) Katsuki, T.; Martin, V. Asymmetric epoxidation of allylic alcohols: the Katsuki-Sharpless epoxidation reaction. *Org. React.* **1996**, *48*, 1–300.
- 20) Mori, K.; Nomi, H.; Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M. Synthesis and absolute stereochemistry of serricornin [(4S,6S,7S)-4,6-dimethyl-7-hydroxy-3-nonanone].
The sex pheromone of the cigarette beetle. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3705–3711.

- 21) Sakauchi, H.; Higashi, E.; Shimizu, Y.; Kojima, M.; Asamitsu, Y.; Kuwahara, S.; Izumi, M.; Kiyota, H.
Synthesis of the spiroacetal fragments of spirofungins A and B, antibiotics isolated from *Streptomyces violaceusniger* Tue 4113
Heterocycl. Commun. **2015**, 21, 337-343.

実験の部 (第 1 部)

< 第 2 章 > Lavandulol 両鏡像体の調製

IR: Jasco Report-100 (film)

^1H and ^{19}F NMR: Varian Inova 500; at 500 and 470 MHz, resp., for ^1H (rel. to Me_4Si (= 0 ppm)) and ^{19}F (rel. to PhCF_3 (= -64 ppm)); in CDCl_3

Mass spectra: Jeol JMS-700; in m/z

GLC: Hitachi G-3500, with a HP-5 columns (cross-linked 5% PH ME Siloxane, 30 m x 0.32 mm x 0.25 μm); column temp., 100°C to 200°C at 5°C/min; injection temp., 200°C; detector temp 240°C. Column chromatography: Merck silica gel 60 (70-230 mesh).

($\pm$)-Lavandulol: Kuraray Co., Ltd.

First enzymatic acetylation of ($\pm$)-1

($\pm$)-1 (3.15 g, 20.4 mmol)、ビニルアセテート (6.04 g, 70.2 mmol)、豚膵臓リパーゼ (Nacalai, 3.15 g)、モレキュラーシーブ 4A (1g) のヘキサン (189 ml) 溶液を 20°C で 10 時間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1:20) で精製し、無色の油状物(-)-1' (1.75 g, 11.4 mmol, 56.1% 26%ee), and (+)-2' (1.138 g, 6.11 mmol, 29.9% 80%ee) を得た。

(-)-(R)-1(natural): acylation catalyzed by PPL (Nacalai)

(-)-1' (1.77 g, 11.4 mmol)、ビニルアセテート (3.37 g, 39.2 mmol)、豚膵臓リパーゼ (Nacalai, 1.77 g)、モレキュラーシーブ 4A (600 mg) のヘキサン (106 ml) 溶液を 20°C で 41 時間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1:20) で精製し、(-)-(R)-1 (467 mg, 3.03 mmol, >99.5%ee) を得た。

B.p. 70°C/10 mmHg, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -9.9^\circ$ (c = 2.0, MeOH){lit. $[\alpha]_{\text{D}} -10.05^\circ$ (c = 1.1, MeOH)}. GLC: $t_{\text{R}} = 2.42$ min(95.0%)

(+)-(S)-1(unnatural): hydrolysis catalyzed by PPL(Nacalai)

(+)-**7'** (1.14 g, 6.11 mmol)、0.1M pH7.0 のリン酸バッファー 24 ml、豚膵臓リパーゼ (Nacalai, 1.14 g) のイソプロピルエーテル (24 ml) 溶液を 20°C で 3.5 時間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1:20) で精製し、(+)-**(S)-1** (102 mg, 0.662 mg, >99.4%ee) を得た。B.p. 70°C/10 mmHg, $[\alpha]_D^{26} +11.3^\circ$ (c = 0.45, MeOH) {lit., $[\alpha]_D +10.8^\circ$ (c = 0.94, MeOH)}. GLC: $t_R = 2.43$ min (96.7%)

(S)-MTPA ester

(-)-**(R)-1** (2.0 mg, 0.013 mmol)、ジメチルアミノピリジン (1.58 mg 0.013 mmol)、ピリジン (39.3 mg, 0.497 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル) フェニル酢酸 (6.77 mg, 0.0268 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に 2 M 塩酸を加え、エーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (-)-**1** の (R,S)-MTPA エステルを得た。

^{19}F NMR : δ 72.86 [s, (S,S)- MTPA ester of (-)-**1**], 72.81 [s, (R,S)- MTPA ester of (-)-**1**].

(S)-O-Acetylmandelate

(-)-**(R)-1** (2.00 mg, 0.0130 mmol) のクロロホルム (0.15 ml) 溶液に *N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (10 mg, 0.0485 mmol)、(S)-O-アセチルマンデル酸 (10 mg, 0.052 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し (R,S)-**8** を得た。 ^1H -NMR δ : 4.55 [m, (S,S)- (S)-O-Acetylmandelate of (-)-**1**], 4.61 [br. s, (R,S)- (S)-O-Acetylmandelate of (-)-**1**]

< 第 3 章 > 新規な香気物質の創製

Distillation: Shibata GTO-250RS glass tube oven.

GLC: Hitachi G-3500, with a HP-5 column (cross-linked 5% PH ME

Siloxane, 30m x 0.32 mm x 0.25 mm, Hewlett-Packard); column temp., 50 °C to 200 °C at 5 °C /min (A), 100 °C to 200 °C at 5 °C /min (B); injector and detector temp., 200 °C, and 240 °C, resp.

Oven temp, 40 °C to 100 °C at 5 °C /min; injector temp, 140 °C detector temp, 200 °C (C).

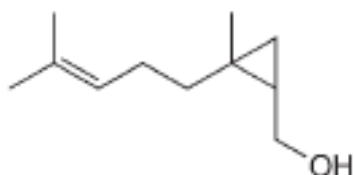
Column chromatography (CC): Merck silica gel 60 (70-230 mesh).

IR Spectra: Jasco Report-100 (film) and Jasco FT-IR 4100 apparatus (ATR); in cm^{-1} .

^1H -NMR Spectra: Varian Gemini 3000 apparatus; at 300 MHz (rel. to TMS (= 0 ppm)); in CDCl_3 . ^{13}C -NMR Spectra: Varian Inova 500 apparatus; at 125 MHz (rel. to CDCl_3 (= 77.0 ppm)); in CDCl_3 .

MS: Jeol JMS-700 apparatus; in m/z.

[(1*RS*,2*SR*)-2-Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclopropyl]methanol 15



ジエチル亜鉛 (1 ml, 0.98 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に無水 1,2-ジメトキシエタン (0.1 ml, 0.98 mmol) と ジョードメタン (0.162 ml, 1.95 mmol) をアルゴン雰囲気化 0°C で加え 10 分間攪拌した。反応液をネロール(**14**) (100 mg, 0.64 mmol) の塩化メチレン (1.2 ml) 溶液に加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製後蒸留し **15** (45 mg, 0.27 mmol; 42%) を得た。

b.p. 65°C/20 mmHg

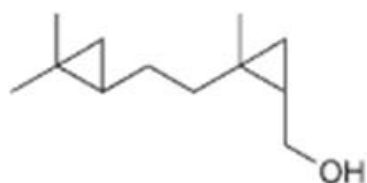
HR-EIMS m/z (M^+): observed, 168.1516; calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ 168.1514.

IR (film): ν_{max} 3350 (s), 3050 (m, cyclopropyl C-H), 2950 (s), 1650 (w), 1450 (m),

1380 (m), 1090 (w), 1020 (s), 860 (w), 840 (w).

$^1\text{H-NMR}$ δ : 0.13 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 0.48 (1H, dd, $J = 9, 5.3$ Hz), 0.93 (1H, m), 1.07 (3H, s), 1.37 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.08 (2H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 5.15 (1H, m).

**((1*RS*,2*SR*)-2-{2-[(*RS*)-2,2-Dimethylcyclopropyl]ethyl}-2-methylcyclopropyl)
methanol 17**



40 に記載と同様の方法で **14** (7, 200 mg, 1.28 mmol) から**17** (46 mg, 0.18 mmol; 22%) を合成した。

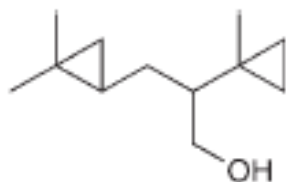
B.p. 90°/20 Torr (oven temp.). GLC (*B*): $t_R = 4.68$ (98.4%).

IR (ATR): 3340s (O-H), 3055m (cyclopropyl C-H), 2865s, 1450m, 1376m, 1023m, 864w.

$^1\text{H-NMR}$: δ -0.16–0.10 (m, 1 H); 0.13 (t, $J = 5.1$, 1 H); 0.38–0.46 (m, 1 H); 0.48 (dd, $J = 9.0, 5.3$, 1 H); 0.86–0.96 (m, 1 H); 1.02 (s, 3H); 1.04 (s, 6 H); 1.33–1.48 (m, 4 H); 3.62 (d, $J = 8.1$, $\text{CH}_2(1)$).

HR-FAB-MS: 205.1570 ($[M + \text{Na}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Na}^+$; calc. 205.1568).

**(*RS*)-3-[(*RS*)-2,2-Dimethylcyclopropyl]-2-(1-methylcyclopropyl)propan-1-ol
20**

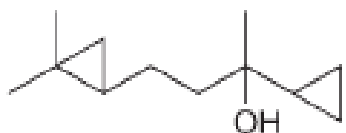


ジエチル亜鉛 (1 ml, 0.98 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気化 0°C で無水 1,2-ジメトキシエタン (100 ml, 0.98 mmol) とジヨードエタン (162 ml 1.95 mmol) をゆっくり加え 0°C で 10 分間攪拌した。反応液をラ

バンジュロール(**1**) (100 mg, 0.64 mmol) の塩化メチレン (1.2 ml) 溶液に加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製後蒸留し無色の油状物 **20** (75 mg, 0.48 mmol, 75%) を得た。

B.p. 100°/20 Torr (oven temp.). GLC (*B*): t_R 4.58 (99.8%). IR (film): 3350s (O-H), 3050m (cyclopropyl C-H), 2950s, 1650w, 1460m, 1380m, 1020s, 940w, 880w, 860w. $^1\text{H-NMR}$: δ -0.16–0.09 (m, 1 H); 0.21–0.44 (m, 5 H); 0.50–0.64 (m, 1 H); 0.84–1.00 (m, 4 H); 1.00–1.05 (m, 6 H); 1.19–1.63 (m, 2 H); 3.70 (m, CH₂(1), OH). HR-EI-MS: 182.1678 (M^+ , C₁₂H₂₂O⁺; calc. 182.1671).

Cyclopropyl-4-(2,2-dimethyl-cyclopropyl)-butan-2-ol **23**



20 に記載の方法と同様にしてリナロール(**21**) (100 mg, 0.64 mmol) から無色の油状物 **23** (53 mg 0.29 mmol; 45.3%) を得た。

B.p. 75°/10 Torr (oven temp.)

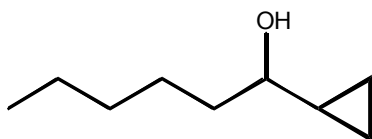
GLC(*B*): t_R 3.336 (95.2%)

IR (film): 3350 (s), 3050 (m, cyclopropyl C-H), 2950 (s), 1460 (m), 1380 (m), 1020 (s), 940 (w), 880 (w), 840(w).

$^1\text{H-NMR}$ δ : -0.14-0.06 (1H, m), 0.21-0.50 (5H, m), 0.81-1.18 (11H, m), 1.34-1.49 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m)

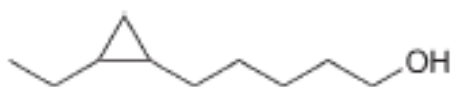
HR-EIMS m/z (M^+): observed, 182.1669; calculated for C₁₂H₂₂O 182.1671.

(±)-1-Cyclopropylhexan-1-ol 25



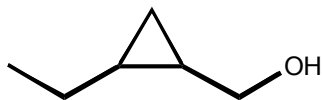
29に記載の方法と同様にして oct-3-en-1-ol (**24**) (100 mg, 0.78 mmol) から無色の油状物 **25** (72 mg, 0.50 mmol) を得た。 B.p. 85°/20 Torr (oven temp.). GLC (B): t_R 1.90 (97.3%). IR (film): 3350s (O-H), 3050s (cyclopropyl C-H), 2950s, 1650w, 1460m, 950w, 920w, 820w, 730w. $^1\text{H-NMR}$: 0.17–0.30 (m, 2 H); 0.44–0.58 (m, 2 H); 0.82–0.96 (m, 4 H); 1.20–1.50 (m, 6 H); 1.55–1.65 (m, 2 H); 1.91 (br., OH); 2.86 (m, 1H - C(1)).

(1*RS*,2*SR*)-5-(2-Ethylcyclopropyl)-pentan-1-ol 27



29に記載の方法と同様にして (*Z*)-non-6-en-1-ol (**26**) (200 mg, 1.4 mmol) から無色の油状物 **27** (123 mg, 0.81 mmol) を得た。 B.p. 100°/20 Torr (oven temp.). GLC (B): t_R 3.76 (94.5%). IR (film): 3350s (O-H), 3050s (cyclopropyl C-H), 2950s, 1460m, 1120w, 1050m, 730w. $^1\text{H-NMR}$: -0.36–0.30 (m, 1 H); 0.56–0.70 (m, 2 H); 0.98 (t, $J = 7.5$, Me(2'')); 1.16–1.23 (m, 3 H); 1.32–1.43 (m, 6 H); 1.50–1.64 (m, 2 H); 3.65 (t, $J = 6.4$, CH₂(1)).

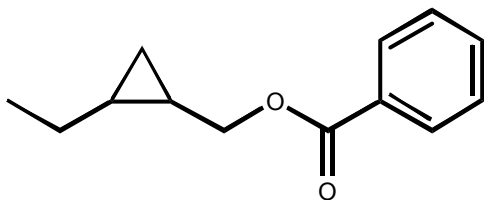
[(1*RS*,2*SR*)-2-Ethylcyclopropyl]methanol 29



(*Z*)-2-penten-1-ol (**28**) (500 mg, 5.81 mmol) とジエチル亜鉛 (11.8 ml, 11.6 mmol) のヘキサン (35 ml) 溶液に窒素雰囲気化、0°C にてジヨードメタン(1.93 ml, 23.2 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液へ注ぎエーテルで抽出した。有機層をブライン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペンタン / エーテル = 10:1) で精製後蒸留し無色の油状物 **29** (260 mg, 2.60 mmol; 44.7%) を得た。

B.p. 60°/20 Torr (oven temp.). GLC (A): t_R 2.00 min (96.5%). IR (film): 3320s (O-H), 3050w (cyclopropyl C-H), 2940s, 1650w, 1400w, 1370m, 1300m, 1250w, 1150w 1040s. $^1\text{H-NMR}$: identical with those reported in ^{16c}.

[(1*RS*,2*SR*)-2-Ethylcyclopropyl]methyl Benzoate 30



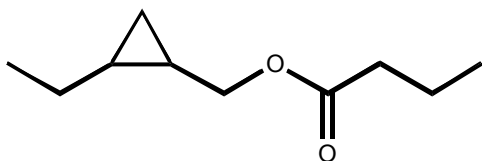
窒素雰囲気化、**29** (30 mg, 0.34 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液を塩化ベンゾイル (0.1 ml, 0.94 mmol) に 0°C で滴下し室温で 13 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製後蒸留し無色の油状物 **30** (51 mg, 0.24 mmol; 73.5%) を得た。

B.p. 160°/20 Torr (oven temp.). GLC (B): t_R 9.07 (96.2%). IR (film): 3410w, 3050w (cyclopropyl C-H), 2980s, 2930s, 2870m, 1720s (C=O), 1600w (C₆H₅), 1580w, 1450s, 1380w, 1350m, 1320m, 1280s, 1180m, 1110s, 1070m, 1030m, 970m, 810w, 710s.

¹H-NMR: 0.06–0.14 (m, 1 H); 0.75–1.00 (m, 3 H); 1.03 (t, J = 7.5, 3 H); 1.21–1.51 (m, 2 H); 4.15 (dd, J = 12, 9, 1 H-C(1)); 4.50 (dd, J = 12, 7.2, H-C(1)); 7.42–7.47 (m, 2 H); 7.53–7.60 (m, 1 H); 8.06–8.10 (m, 2 H). HR-EI-MS: 204.1156 (M⁺, C₁₃H₁₆O₂⁺; calc. 204.1150).

[(1*RS*,2*SR*)-2-Ethylcyclopropyl]methyl Butanoate **31**

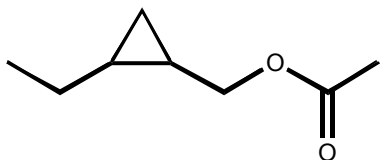


30に記載の方法と同様にして, **29** (30 mg, 0.34 mmol) から無色の油状物**31** (26 mg, 0.15 mmol; 44.1%) を得た。

B.p. 65°/20 Torr (oven temp.). GLC (A): t_R 8.65 (97.1%). IR (film): 3410w, 3050w (cyclopropyl C-H), 2950s, 2870s, 1740s (C=O), 1650w, 1460m, 1380m, 1250m, 1180s, 1090m, 1050w, 980m.

¹H-NMR: -0.02–0.04 (m, 1 H); 0.69–0.77 (m, 1 H); 0.80–0.90 (m, 1 H); 0.96 (t, J = 7.5, 3 H); 0.96 (t, J = 7.5, 3 H); 1.00 (t, J = 7.5, 3 H); 1.10–1.21 (m, 1 H); 1.20–1.42 (m, 2 H); 1.52–1.73 (m, 2 H); 2.31 (t, J = 7.4, CH₂(2''))); 3.94 (dd, J = 11.5, 7.5, 1 H-C(1)); 4.21 (dd, J = 11.5, 7.2, 1 H-C(1)). HR-EI-MS: 170.1309 (M⁺, C₁₀H₁₈O₂⁺; calc. 170.1307).

[(1*RS*,2*SR*)-2-Ethylcyclopropyl]methyl Acetate 32



30 に記載の方法と同様にして, **29** (30 mg, 0.34 mmol) から無色の油状物 **32** (18 mg, 0.13 mmol; 38.2%) を得た。

B.p. 130°/760 Torr (oven temp.). GLC (A): t_R 4.26 (96.2%). IR (film): 3050w (cyclopropyl C-H), 2950s, 1740s (C=O), 1460m, 1370s, 1240s, 1040m, 970m. $^1\text{H-NMR}$: -0.01–0.04 (m, 1 H); 0.70–0.78 (m, 1 H); 0.81–0.91 (m, 1H); 1.00 (t, J = 6.8, MeCO); 1.10–1.18 (m, 1 H); 1.25–1.44 (m, 2 H); 2.07 (s, MeCH₂); 3.94(dd, J = 11.5, 7.5, 1 H-C(1)); 4.20 (dd, J = 11.5, 7.2, 1H-C(1)). HR-EI-MS: 142.0999 (M^+ , C₈H₁₄O₂⁺; calc. 142.0994).

(-)-(2*S*,3*R*)-2,3-Methano-1-pentanol (-)-29



アルゴン雰囲気化、ジエチル亜鉛 (18.2 ml, 17.8 mmol) の塩化メチレン(15 ml) と無水 1,2-ジメトキシエタン (1.82 ml, 17.8 mmol) 溶液にジヨードメタン (2.9ml, 35.6 mmol) を 0°C でゆっくり加え 10 分攪拌した。反応液を

(*Z*)-2-penten-1-ol (**28**) (350 mg, 4.05 mmol) と (*R,R*)- dioxaborolane **33a** (1.15 g, 4.25 mmol) の塩化メチレン(10 ml) 溶液に加え 50°C で 2 日間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮、蒸留して無色の油状物(-)-**29** (364 mg, 3.64 mmol, 90%, 93% ee) を得た。

B.p.: 60°C/20 mmHg (oven temp)

$[\alpha]_D^{25} = -17$ ($c = 0.10$, Et₂O), $[\alpha]_D^{24} = -30$ ($c = 0.075$, CHCl₃)

GLC (C): t_R 2.24 (99%). IR V_{max} (film) cm⁻¹: 3350 (s, OH), 2970 (m), 1450 (s), 1030 (s), 1020 (s).

¹H NMR spectrum was in good agreement with that reported.²²⁾

HR-EIMS m/z : calcd for C₆H₁₂O (M⁺), 100.0888; found, 100.0886.

(+)-(2*R*,3*S*)-2,3-Methano-1-pentanol (+)-**29**



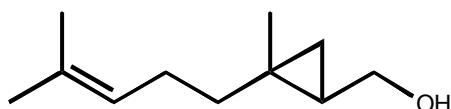
(-)-**29**に記載の方法と同様にして、**28** (30 mg, 0.34 mmol) から無色の油状物 (+)-**29** (28 mg, 0.28 mmol: 81%, 95% ee) を得た。

B.p.: 60°C /20 mmHg (oven temp)

$[\alpha]_D^{25} = +17$ ($c = 0.10$, Et₂O), GLC (C): t_R 2.24 (96%).

HR-EIMS m/z : calcd for C₆H₁₂O (M⁺), 100.0888; found, 100.0895.

[(1*RS*,2*RS*)-2-Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclopropyl]methanol **38**



アルゴン雰囲気化、ジエチル亜鉛 (1 ml, 0.98 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml),

無水 1,2-ジメトキシエタン(0.1 ml, 0.98 mmol) 溶液にジヨードメタン (0.162 ml 1.95 mmol) を 0°C でゆっくり加え 10 分間攪拌した。反応液をゲラニオール (37) (100 mg, 0.64 mmol) の塩化メチレン (1.2 ml) 溶液に加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製し分離不可能な **37**, **38** (87 mg **37:38** = 1:10) の混合物を得た。

窒素雰囲気化、この混合物とビス(2,4-ペンタンジオナト)バナジウム(IV)オキシド (0.28 mg, 0.001 mmol) の無水トルエン (1 ml) 溶液に *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP, 3.3 M, in toluene, 0.033 ml, 0.1 mmol) を 0°C で加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し蒸留して **38** (50 mg, 0.32 mmol) を得た。

B.p. 65°/20 Torr (oven temp.). GLC (B): t_R 4.51 (98.9%). IR (film): 3350s (O-H), 3050m (cyclopropyl C-H), 2950s, 1650w, 1450m, 1380m, 1090w, 1030s, 830w. $^1\text{H-NMR}$: 0.13 (t, $J = 4.5$, 1 H); 0.51 (dd, $J = 8.4, 4.5$, 1 H); 0.88–0.99 (m, 1 H); 1.11 (s, 3 H); 1.33–1.41 (m, 2H); 1.62 (s, 3 H); 1.68 (s, 3 H); 2.07 (q, $J = 7.3$, 2 H), 3.49 (dd, $J = 11.4, 8.1$, 1 H-C(1)); 3.73 (dd, $J = 11.4, 6$, 1 H-C(1)); 5.09–5.18 (m, 1H-C(3')). HR-EI-MS: 168.1516 (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}^+$; calc. 168.1514). これらのデータは既知データと良い一致を示した^{19b,c)}。

**((1*RS*,2*RS*)-2-{2-[(*RS*)-2,2-Dimethylcyclopropyl]ethyl}-2-methylcyclopropyl)
methanol 40**

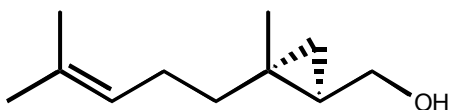


アルゴン雰囲気化、ジエチル亜鉛 (3 ml, 2.94 mmol) の塩化メチレン (4.5 ml), 無水1,2-ジメトキシエタン(0.3 ml, 2.94 mmol) 溶液にジヨードメタン (0.486 ml 5.85 mmol) を0°Cでゆっくり加え10分間攪拌した。反応液をゲラニオール (**37**) (200 mg, 1.28 mmol) の塩化メチレン (4.5 ml) 溶液に加え加熱還流下2時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製し分離不可能な**38**, **40** の混合物を得た。

この混合物と*m*-クロロ過安息香酸 (80%, 520 mg, ca. 2.4 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を室温で4時間攪拌した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製、蒸留して無色の油状物 **40** (32 mg, 0.18 mmol; 15%) を得た。

B.p. 90°/20 Torr (oven temp.). GLC (*B*): t_R 4.54 (93.7%). IR (ATR): 3342s (O-H), 3055m (cyclopropyl C-H), 2925s, 1450m, 1372m, 1024s, 863w. $^1\text{H-NMR}$: -0.15 (t, $J = 4.7$, 1 H); 0.13 (t, $J = 4.6$, 1 H); 0.32–0.36 (m, 1 H); 0.38–0.47 (m, 1 H); 0.51 (dd, $J = 8.5, 4.4$, 1 H); 0.84–0.97 (m, 1 H); 1.01 (s, 3H); 1.03 (s, 3 H); 1.08 (s, 3 H); 1.10–1.28 (m, 3 H); 1.28–1.45 (m, 3 H); 3.47–3.57 (m, 1H-C(1)); 3.65–3.75 (m, 1 H-C(1)). HR-FAB-MS: 205.1570 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NaO}^+$; calc. 205.1568).

(-)-(2R,3R)-2,3-Methano-3,7-dimethyl-6-octen-1-ol (-)-38



アルゴン雰囲気化、ジエチル亜鉛 (1 ml, 0.98 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml), 無水 1,2-ジメトキシエタン (0.1 ml, 0.98 mmol) 溶液にジヨードメタン (0.162 ml 1.95 mmol) を 0°C でゆっくり加え 10 分間攪拌した。反応液をグラニオール (37) (100 mg, 0.64 mmol) と **33b** (193 mg, 0.71 mmol) の塩化メチレン (1.2 ml) 溶液に加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製し分離不可能な **37**, **(-)-38** (82 mg **37:38** = 1:10) の混合物を得た。窒素雰囲気化、この混合物とビス (2, 4-ペンタンジオナト) バナジウム (IV) オキシド (0.28 mg, 0.001 mmol) の無水トルエン (1 ml) 溶液に *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP, 3.3 M, in toluene, 0.033 ml, 0.1 mmol) を 0°C で加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し蒸留して **(-)-38** (41 mg, 0.26 mmol, >95% ee) を得た。

B.p.: 65°/20 mmHg (oventemp),

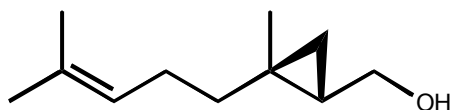
$[\alpha]_D^{25} = -3.1$ ($c = 0.30$, CHCl_3)

GLC (A): $t_R = 4.50$ min (95%). IR $\text{mmax}(\text{film}) \text{ cm}^{-1}$: 3350 (s), 3050 (m, cyclopropyl C-H), 2950 (s), 1650 (w), 1450 (m), 1380 (m), 1090 (w), 1030 (s), 830 (w).

^1H NMR spectrum was in good agreement with that reported²².

HR-EIMS m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ (M^+), 168.1512; found, 168.1515.

(+)-(2S,3S)-2,3-Methano-3,7-dimethyl-6-octen-1-ol (+)-38



(-)-**38**に記載の方法と同様にして、ゲラニオール (**37**) (100 mg, 0.64 mmol) から (+)-**38** (39 mg, 0.24 mmol >95%ee) を得た。

B.p.: 65°/20 mmHg (oventemp),

$[\alpha]_D^{25} = +3.0$ ($c = 0.90$, CHCl_3)

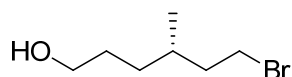
GLC (A): $t_R = 4.50$ min (95%). IR mmax(film) cm^{-1} : 3350 (s), 3050 (m, cyclopropyl C–H), 2950 (s), 1650 (w), 1450 (m), 1380 (m), 1090 (w), 1030 (s), 830 (w).

HR-EIMS m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ (M^+), 168.1512; found, 168.1512.

実験の部 (第2部)

IR spectra were recorded onto film by a Jasco IR Report-100 spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded with a Varian GEMINI-300 spectrometer using CDCl_3 as solvent and CHCl_3 (δ_{H} 7.26 ppm) as an internal standard. ^{13}C NMR spectrum were recorded with a Varian Inova-600 spectrometer using CDCl_3 as solvent and an internal standard (δ_{C} 77.00 ppm). Mass spectra were recorded with a Jeol JMS-700 spectrometer. Merck silica gel 60 (70-230 mesh) was used for column chromatography. Merck silica gel 60 F_{254} (0.25 mm thickness) was used for TLC analysis.

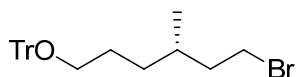
(S)-6-Bromo-4-methylhexan-1-ol 18



エポキシド **17**¹⁶⁾ (mw 235.2, 11 g, 47 mmol) の THF/水 (80 ml/40 ml) 溶液に過ヨウ素酸ナトリウム (mw 213.9, 20 g, 95 mmol) を加え、50°C の water bath 中で 4 時間攪拌した。析出した結晶をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をエーテル希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。このアルデヒドをメタノール (80 ml) に溶かし、0°C に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (mw 37.8, 0.62 g, 16 mmol) を少しずつ加えた。室温に昇温して 1 時間攪拌した後、2 M 塩酸で溶液を pH 6 に調節してから減圧濃縮してメタノールを除去した。残渣をエーテルで希釈して水、ブラインで洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、無色の油状物 **18** (mw 195.1, 7.9 g, 40 mmol, 86%) を得た。[α]_D²³ = +5.0° (c = 1.2, *i*-Pr₂O) { [α]_D³² = +7.40 (c = 1.16 g/ml-1) ¹⁷⁾.}; IR (film): ν_{max} 3350, 2950, 2920, 2850, 1740, 1720, 1650, 1450, 1440, 1380, 1260, 1240, 1220, 1060 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ : 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH_3), 1.19-1.75 (m, 6H), 1.89 (m, 1H, H-4), 3.37-3.52 (m, 2H, H-6), 3.65 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-1); HRMS (EI^+). Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{16}^{79}\text{BrO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺:

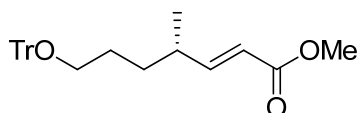
m/z 195.0385. Found: m/z 195.0389.

(S)-1-Bromo-3-methyl-6-(triphenylmethyl)oxyhexane 19



窒素雰囲気下、アルコール **18** (mw 195.1, 12.0 g, 61.5 mmol) の dry DMF (100 ml) 溶液にピリジン (mw 79.1, 7.75 g, 8.00 ml, 98.0 mmol)、トリフェニルメチルクロライド (mw 278.8, 18.1 g, 65.0 mmol)、DMAP (mw 122.17, 1.51 g, 12.0 mmol) を加え、70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 (50 ml) を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を1 M 塩酸、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 19/1) で精製し、無色の油状物 **19** (mw 437.4, 26.2 g, 60.0 mmol, 98.0%)を得た。 $[\alpha]_D^{24} = -3.2^\circ$ ($c = 1.1$, $i\text{-Pr}_2\text{O}$); IR (film): ν_{max} 3070, 3050, 3010, 2950, 2920, 2850, 1950, 1480, 1440, 1380, 1320, 1280, 1220, 1180, 1150, 1080, 1030, 1000, 900 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ : 0.88 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.15-1.69 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 1H, H-3), 3.05 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, H-6), 3.46-3.60 (m, 2H, H-1), 7.19-7.46 (m, 15H, Ph); HRMS (EI^+). Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{79}\text{BrO}$ (M^+): m/z 436.1402. Found: m/z 436.1402.

Methyl (2E,4S)-4-methyl-7-(triphenylmethyl)oxyhept-2-enoate 21



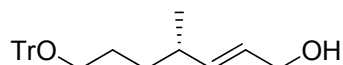
(a) オレフィン **20** (mw 357.3, 5.3 g, 15 mmol) の THF/水 (24 ml/4 ml) 溶液に *N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (mw 117.2, 3.0 g, 26 mmol) と四酸化オスミウム (1 かけら) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に過ヨウ素酸ナトリウム (mw 213.9, 8.1 g, 38 mmol) と THF/水 (10 ml/10 ml) を加え、中性であることを確認した後、そのまま18時間攪拌した。析出した結晶をろ過して除き、エーテル希釈して、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で2回洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

(b) オレフィン **20** (mw 357.3, 3.4 g, 9.7 mmol) の無水メタノール/無水塩化メ

チレン (50 ml/30 ml) 溶液を-78°Cに冷却して、オゾンを経過させた。反応が終了したことを確認した後、ジメチルスルフィド (1.5 ml) を加え、室温まで昇温してしばらく攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をエーテル希釈し、水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

窒素雰囲気下、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (mw 322.3) [(a) 9.6 g, 30 mmol : (b) 6.1 g, 19 mmol] の無水トルエン [(a) 80 ml : (b) 40 ml] 溶液にアルデヒドを加え、50°Cで20時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)で精製し、無色の油状物 **21** (mw 414.5) [(a) 5.1 g, 12 mmol, 83% : (b) 3.4 g, 8.2 mmol, 85%] を得た。[α]_D²⁰ = +33° (c = 1.0, *i*-Pr₂O); IR (film): $\nu_{\max}$ 3050, 3010, 2950, 2920, 2860, 1650, 1600, 1490, 1450, 1430, 1380, 1350, 1310, 1270, 1210, 1180, 1150, 1070, 1040, 980, 900 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 2.25 (m, 1H, 4-H), 3.04 (dt, 2H, *J* = 1.5, 6.5 Hz, 7-H), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 5.75 (dd, 1H, *J* = 1.0, 16 Hz, 2-H), 6.84 (dd, 1H, *J* = 8.0, 16 Hz, 3-H), 7.18-7.45 (m, 15H); HRMS (EI⁺). Calcd. for C₂₈H₃₀O₃ (M⁺): *m/z* 414.2195. Found: *m/z* 414.2197.

(2E,4S)-4-Methyl-7-(triphenylmethyl)oxyhept-2-en-1-ol **22**

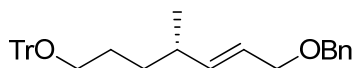


窒素雰囲気下、エステル **21** (mw 414.5, 12.1 g, 29.1 mmol) の dry THF (100 ml) 溶液を-78°Cに冷却して水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M in toluene, 64 ml, 64 mmol) を加え、20分攪拌した。メタノール (3 ml)で過剰のヒドリドを分解した後、飽和ロッシェル塩水溶液 (10 ml) を加え、室温まで昇温してさらに2時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、ブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)で精製し、無色の油状物 **22** (mw 386.5, 11.2 g, 29.0 mmol, quant)を得た。

[α]_D²⁴ = +11° (c = 1.1, *i*-Pr₂O); IR (film): $\nu_{\max}$ 3350, 3080, 3050, 3020, 2950, 2920, 2860, 1740, 1600, 1490, 1450, 1370, 1240, 1220, 1180, 1150, 1070, 1040, 1000, 900 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.10 (m, 1H, 4-H), 3.04 (dt, 2H, *J* = 6.7 Hz,

7-H), 4.08-4.14 (m, 3H), 5.53-5.55 (m, 2H, 2, 3-H), 7.23-7.46 (m, 15H, Ph); HRMS (EI⁺). Calcd. for C₂₇H₃₀O₂ (M⁺),: *m/z* 386.2246. Found: *m/z* 386.2248.

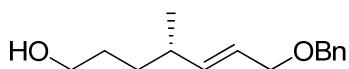
(2*E*,4*S*)-1-Benzyloxy-4-methyl-7-(triphenylmethyl)oxyhept-2-ene **23**



窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60% oil dispersion←ヘキサンで洗浄し、オイルを除く, mw 24.1, 0.9 g, 22 mmol) の dry THF (70 ml) 溶液に、アルコール **22** (mw 386.5, 2.6 g, 6.7 mmol) の dry THF (15 ml) 溶液とベンジルククロライド (mw 126.6, 2.9 g, 2.6 ml, 23 mmol) を滴下し、50°Cで12時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却して水 (10 ml) で過剰の水素化ナトリウムを分解した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、ブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)で精製し、無色の油状物 **23** (mw 476.7, 3.2 g, 6.7 mmol, quant.)を得た。

, $[\alpha]_D^{23} = +12^\circ$ (*c* = 1.0, *i*-Pr₂O); IR (film): $\nu_{\max}$ 3075, 3050, 3020, 2925, 2860, 1590, 1485, 1445, 1355, 1215, 1150, 1070, 1025, 970 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.11 (sep., 1H, *J* = 6.9 Hz, H-3), 3.03 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-7), 3.96 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H-1), 4.50 (s, 2H, PhCH₂), 5.43-5.61 (m, 2H, H-2, 3), 7.19-7.45 (m, 15H, Tr).

(4*E*,5*S*)-7-Benzyloxy-4-methylhept-5-en-1-ol **24**

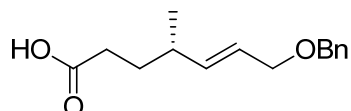


トリチルエーテル **23** (mw 476.7, 1.00 g, 2.10 mmol) の THF/1 M aq. 塩酸 (14:1, 30 ml) 溶液を6時間還流した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をエーテル希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)で精製し、無色の油状物 **24** (mw 234.3, 470 g, 1.92 mmol, 91.4%) を得た。

, $[\alpha]_D^{24} = +19^\circ$ (*c* = 1.1, *i*-Pr₂O); IR (film): $\nu_{\max}$ 3400, 3010, 2920, 2850, 1490, 1450, 1370, 1250, 1210, 1100, 1070, 1030, 980, 910 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 1.02 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 2.18 (m, 1H, 4-H), 3.63 (t, 2H, J = 1.5, 6.5 Hz, 1-H), 3.98 (d, 2H, J = 4.7 Hz, 7-H), 4.51 (s, 2H, PhCH₂), 5.77-5.59 (m, 2H, 5, 6-H), 7.26-7.35 (m, 5H, Ph); HRMS (EI⁺). Calcd. for C₁₅H₂₂O₂ (M⁺): m/z 234.1620. Found: m/z 234.1621.

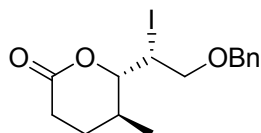
(4E,5S)-7-Benzyloxy-4-methylhept-5-enoic acid 25



アルコール **24** (mw 234.3, 5.39 g, 23.0 mmol) のアセトン (30 ml) 溶液を 0°C に冷却して、Jones reagent (ca. 2.67 M) を滴下し、室温に昇温して 3 時間攪拌した。反応液に 2-プロパノールを加えて過剰の試薬を分解した後、生じたクロムのかすをセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をエーテルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回抽出した後、水層を 2 N 塩酸で酸性にすると溶液は白濁したのでこの水層を酢酸エチルで 4 回抽出し、有機層を合わせてブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して薄緑色の油状物 **25** (mw 248.3, 4.60 g, 18.5 mmol, 80.4%) を得た。このカルボン酸はこれ以上精製せずに次の反応に使用した。

IR (film): $\nu_{\max}$ 3675-3050 (br.), 3025, 2950, 2925, 2860, 1705, 1450, 1410, 1355, 1280, 1175, 1115, 1090, 1075, 1025, 975 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H, 4-H), 2.31-2.37 (m, 2H, H-2), 3.98 (d, 2H, J = 4.8 Hz, H-7), 4.51 (s, 2H, PhCH₂), 5.57-5.60 (m, 2H, H-5, 6), 7.35-7.40 (m, 5H, Ph).

(4S,5S,6R)-7-Benzyloxy-6-iodo-4-methylheptan-5-olide 26

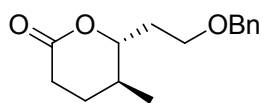


窒素雰囲気下、カルボン酸 **25** (mw 248.3, 560 mg, 2.26 mmol) の無水アセトニトリル (5 ml) 溶液を 0°C に冷却してヨウ素 (mw 253.8, 1.72 g, 6.78 mmol) を加え、12h 攪拌した。反応液をエーテル (10 ml)/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) に注ぎ、有機層をさらに飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (ヨウ素の

色が消えるまで)、水、ブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で 2 回精製し、無色の油状物 *trans*-**26** (mw 374.2, 281 mg, 0.750 mmol, 33%) を得た。

, $[\alpha]_D^{24} = +22^\circ$ ($c = 0.98$, $i\text{-Pr}_2\text{O}$); IR (film): $\nu_{\max}$ 3400, 3010, 2950, 2920, 2850, 1730, 1490, 1450, 1360, 1340, 1240, 1200, 1180, 1100, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.49-1.62 (m, 1H, 3-H), 1.81-1.90 (m, 1H, 3-H), 2.18-2.29 (m, 1H, 4-H), 2.38-2.65 (m, 2H, 2-H), 3.79-3.92 (m, 2H, 7-H), 4.25 (dd, 1H, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 5-H), 4.50-4.59 (m, 3H, H-6, PhCH_2), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph); HRMS (EI^+). Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_3$ (M^+): m/z 374.0379. Found: m/z 375.0457.

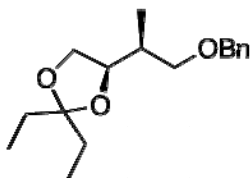
(4*S*,5*R*)-7-Benzyloxy-4-methylheptan-5-olide [(4*S*,5*R*)-**1**] 28



窒素雰囲気下、ヨウ化物 **26** (mw 374.2, 160 mg, 0.43 mmol) の乾燥トルエン (1 ml) 溶液に水素化トリブチルスズ (mw 291.1, d 1.1, 0.64 ml, 400 mg, 1.37 mmol) を 0°C で加え、室温に昇温して 2 時間攪拌した。反応液をエーテル希釈し、フッ化カリウム (mw 58.1, 100 mg, 1.7 mmol) を加えてさらに 24 時間攪拌した。結晶をろ別後、ろ液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 10/1) で精製し、薄黄色の油状物 (4*S*,5*R*)-**28** (mw 248.3, 100 mg, 0.400 mmol, 93.0%) を得た。

, $[\alpha]_D^{24} = +84^\circ$ ($c = 1.0$, $i\text{-Pr}_2\text{O}$); IR (film): $\nu_{\max}$ 3450, 3010, 2950, 2910, 2850, 1730, 1490, 1450, 1380, 1360, 1240, 1200, 1090, 1030 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.49-1.62 (m, 1H, H-3), 1.68-1.96 (m, 3H, H-3, 6), 2.04-2.17 (m, 1H, H-4), 2.41-2.67 (m, 2H, H-2), 3.63-3.75 (m, 2H, H-7), 4.13 (dt, 1H, $J = 2.5, 9.6$ Hz, H-5), 4.51, 4.52 (s, s, 2H, PhCH_2), 7.27-7.38 (m, 5H, Ph); HRMS (EI^+). Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (M^+): m/z 248.1412. Found: m/z 248.1415.

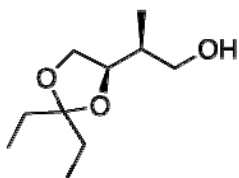
(2S,3R)-1-Benzoyloxy-3,4-(pentane-3,3-diyl)dioxy-2-methylbutane 36



エポキシド **34** (MW: 194.22, 800 mg, 4.12 mmol)の無水塩化メチレン(25 ml)溶液に 20℃でトリメチルアルミニウム (1.0 M in CH₂Cl₂, 15 ml, 15 mmol) を加え 14 時間撹拌した。反応液に 2 M aq.塩酸を加え 30 分撹拌し酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄して減圧濃縮し薄黄色の油状物 (0.98 g) を得た。この油状物はこれ以上精製せずに次の反応に使用した。続いて薄黄色の油状物 (0.93 g)、ジエチルケトン (8 ml)、硫酸銅 (1.5g)、*p*-トルエンスルホン酸 (40 mg) を 20℃で 18 時間撹拌した。反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 10/1) で精製し、無色の油状物 **36** (MW: 278.389, 750 mg, 2.69 mmol, 68.8%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₃CH₂), 0.90 (q, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₃CH₂), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 3-CH₃), 1.55-1.70 (m, 4H, CH₃CH₂ x 2), 1.95 (m, 1H, H-2), 3.37 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H-4), 3.64 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-3), 4.00 (m, 1H, H-3), 4.48 (m, 2H, CH₂Ph).

(2S,3R)-3,4-(Pentane-3,3-diyl)dioxy-2-methylbutan-1-ol 37

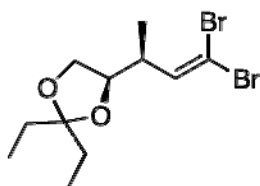


ベンジルエーテル **36** (MW: 278.39, 3.12 g, 11.2 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液にパラジウム炭素 (10%, 300 mg) を加え水素雰囲気化 2 日間撹拌した。

反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油状物 **37** (MW: 188.26, 950 mg, 5.05 mmol) と **36** を得た。回収した **36** のエタノール溶液 (50 ml) を再度パラジウム炭素 (10%, ca. 150 mg) で水素雰囲気化 3 日間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油状物 **37** (1.09 g, 5.79 mmol) を得た。合計収率は 96.7% であった。

IR (film): $\nu_{\max}$ 3400, 2950, 2920, 2850, 1740, 1720, 1450, 1370, 1350, 1260, 1200, 1160, 1130, 1070, 1040, 960, 920 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3CH_2), 0.92 (q, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3CH_2), 0.99 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 3- CH_3), 1.59-1.70 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 1.97 (m, 1H, H-2), 3.52-3.65 (m, 2H, H-1), 4.02 (dd, 1H, $J = 6.3, 8.0$ Hz, H-3), 4.10-4.17 (m, 2H, H-4).

(3*S*,4*R*)-1,1-Dibromo-4,5-(pentane-3,3-diyl)dioxy-3-methylpent-1-ene **38**



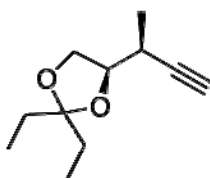
窒素雰囲気化、アルコール **37** (MW: 188.26, 152 mg, 0.807 mmol) の無水塩化メチレン (7 ml) 溶液に 0°C にて炭酸水素ナトリウム (MW: 84.1, 140 mg, 1.75 mmol) と Dess-Martin periodinane (MW: 424.2, 515 mg, 1.21 mmol) を加え、室温まで昇温して 10 分攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、アルデヒドを得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz, CH_3CH_2), 1.23 (m, 3H, 2- CH_3), 1.59-1.65 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 2.63 (quint, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 3.64 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4), 4.16 (m, 1H), 4.29 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz), 9.74 (s, 1H, H-1).

窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン (mw 262.3, 420 mg, 1.60 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液に亜鉛粉末 (mw 65.4, 105 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で 5 分攪拌した。この反応液を 0°C に冷却して、四臭化炭素 (mw 331.7, 540 mg, 20 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、室温まで昇温して 30 時間攪拌した。そこにアルデヒドの無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、室温で 1 晩攪拌した。反応液にペンタンを加え、析出した結晶をろ過で取

り除き、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、さらにもう 1 度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製を行い、無色の油状物 **38** (mw 342.8, 201 mg, 0.586 mmol, 72.7%) を得た。

IR (film): $\nu_{\max}$ 2960, 2930, 2860, 1610, 1450, 1380, 1360, 1350, 1330, 1270, 1230, 1200, 1170, 1130, 1080, 1060, 1020, 1000, 970, 940, 920 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.86-0.95 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 1.10 (d, 3H, $J = 8.2$ Hz, 3- CH_3), 1.56-1.70 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 2.66 (m, 1H, H-3), 3.68 (m, 1H, H-4), 3.92-4.02 (m, 2H, H-5), 6.25 (dd, 1H, $J = 1.8, 9.6$ Hz, H-2); HRMS (EI^+). Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z 342.9731. Found: m/z 342.9736

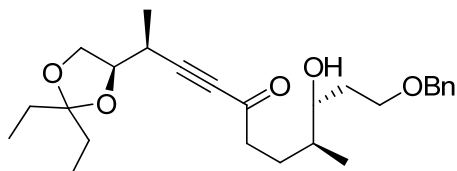
(3S,4R)-4,5-(Pentane-3,3-diyl)dioxy-3-methylpent-1-yne **39**



窒素雰囲気下、ジブromoオレフィン **38** (mw 342.8, 590 mg, 1.72 mmol) の dry THF (7 ml) 溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.6 M in hexane, 3.5 ml, 5.5 mmol) を滴下し、そのまま 30 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウムを加え、水層をエーテルで 2 回抽出した。有機層を水とブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製を行い、無色の油状物 **39** (mw 182.3, 314 mg, 1.72 mmol, quant.) を得た。

IR (film): $\nu_{\max}$ 3300, 2950, 2920, 2860, 2100, 1640, 1460, 1370, 1350, 1330, 1290, 1280, 1260, 1200, 1170, 1120, 1080, 960, 920 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87-0.94 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 1.27 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 3- CH_3), 1.57-1.70 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 2.06 (d, 1H, H-1), 2.55-2.65 (m, 1H, H-3), 3.84 (dd, 1H, $J = 6.6, 8.0$ Hz, H-5), 3.96 (dd, 1H, $J = 6.5, 8.0$ Hz, H-4), 4.13 (dd, 1H, $J = 6.0, 8.0$ Hz, H-5); HRMS (EI^+). Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{H}^+$): m/z 181.1229. Found: m/z 181.1292.

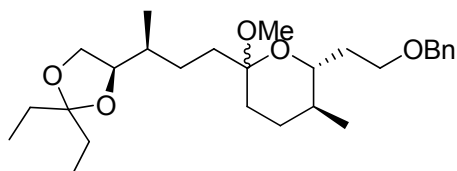
(2R,3S,9S,10R)-12-Benzyloxy-10-hydroxy-3,9-dimethyl-1,2-(pentane-3,3-diyl)dioxydodec-4-yn-6-one 40



39 (MW: 182.32, 91.0 mg, 0.500 mmol, 1.8 eq.) のエーテル (0.9 ml) 溶液にブチルリチウム (1.6 M in hexane, 0.32 ml, 0.50 mmol) を -15°C で加え、室温で 15 分攪拌した。この混合物を *trans*-**28** (MW: 248.32, 63.8 mg, 0.275 mmol) のエーテル (1ml) 溶液に -15°C で滴下し 20 分攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製を行い、無色の油状物 **40** (MW: 430.58, 111 mg, 0.258 mmol, 93.8%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84-0.96 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$, 3,9- CH_3), 1.40-1.80 (m, 9H, H-8,9,11, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$), 2.46-1.70 (m, 2H), 2.80 (quint, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.07 (br. s, 1H, OH), 3.62 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 4.53 (s, 2H, CH_2Ph), 7.28-7.38 (m, 5H, Ph).

(2R,3S,9S,10R)-12-Benzyloxy-6,10-epoxy-6-methoxy-3,9-dimethyl-1,2-(pentane-3,3-diyl)dioxydodecane 41

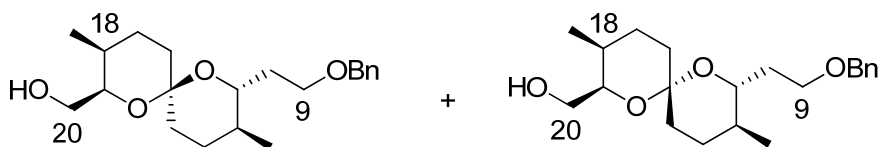


アルコール **40** (MW: 430.58, 18.0 mg, 0.0418 mmol) と パラジウム-硫酸バリウム (cat.) のメタノール (0.5 ml) 溶液を水素雰囲気化 15 時間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、無色の油状物 **41** (MW: 448.64, 15.6 mg, 0.0348 mmol, 83.1%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.92 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 \times 2$, 3- CH_3), 1.00 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, 9-Me), 1.40-1.80 (m, 11H), 2.02 (m, 1H), 3.09 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (tt, 1H, $J = 10.2, 2.1$ Hz), 3.56 (dt, 1H, $J = 3.0, 8.0$ Hz), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.00 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.1, 4.2$ Hz), 4.50 (s, 2H, CH_2Ph), 7.28-7.38 (m, 5H, Ph); HRMS (FAB^+). Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): m/z 471.3086. Found: m/z 471.3093.

(2*R*,3*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-(2-Benzyloxyethyl)-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane-2-methanol [use of spirofungin numbering; (11*R*,12*S*,15*S*,19*R*,18*S*)-9-Benzyloxy-11,15:15,19-diepoxy-12,18-dimethyldodecan-20-ol] (spirofungin A core, **45a**) and its 6*R*-epimer (spirofungin B core, **45b**)



ベンジルエーテル **41** (MW: 448.64, 31.0 mg, 0.0690 mmol) と *p*-トルエンホルホン酸 (cat.) の CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液を室温で5分攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製を行い無色の油状物 **45a** (MW: 348.48, 4.0 mg, 0.011 mmol, 17%) と **45b** (11 mg, 0.032 mmol, 46%) を得た。 **45a**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.4-1.7 (m, 8H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.13 (dd, 1H, $J = 14.3, 3.8$ Hz), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.25 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.56 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 7.4-7.2 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 14.59 (Me), 17.82 (Me), 27.91, 29.60, 33.63, 34.77, 38.60, 42.11, 44.68, 66.86, 69.41, 72.25, 72.76, 77.20, 96.36 (C-15), 127.48 (*p*-Ph), 127.67 (*o*-Ph), 128.74 (*m*-Ph), 138.83 (*ipso*-Ph); HRMS (FAB^+). Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z 359.2379. Found: m/z 349.2382. **45b**: see ref. ¹⁰⁾¹³⁾

謝辞

本博士論文研究を行なうにあたり、終始変わらぬ親身の御指導と御助言を賜りました岡山大学大学院環境生命科学研究科天然物有機化学研究室の清田洋正教授、東北大学大学院農学研究科生物有機化学研究室の桑原重文教授に深く感謝いたします。

各種スペクトルの測定をはじめ、研究を円滑に進行できるようにはかっていただきました山田てい子様に深く感謝いたします。

本研究に際し、香料を御提供いただきました日本ゼオン株式会社、株式会社クラレ、各種酵素製剤を御供与くださいました天野エンザイム株式会社、長瀬産業株式会社に感謝いたします。

公私にわたり御指導いただきました諸先輩方に感謝いたします。
最後に、私を支えてくれた家族、友人に心から感謝いたします。