

Marine Cembranoid と Eicosanoylphloroglucinol の
反応性と有効利用に関する研究

宗像 達夫

目次

総論		1
第一章	褐藻シマオウギ(<i>Zonaria diesingiana</i>)成分	
	Eicosanoylphloroglucinol 類の反応性と有効利用	
第一節	Brown alga, <i>Zonaria diesingiana</i> より	
	Eicosanoylphloroglucinol 類の単離	6
第二節	エイコサノイルフロログルシノール類から	
	エイコサノイル基部分の切断反応	8
第三節	17-HETE と EPA 生成反応のメカニズム	13
第二章	Marine Cembranoid, Sarcophytocide の反応性と	
	その有効利用可能性の検討	
第一節	Lewis 酸作用下における Sarcophytocide の反応挙動	17
第二節	Brønsted 酸作用下における Sarcophytocide の反応挙動	26
結 論		46
謝 辞		49
実験の部		
第一章		
	第一節の実験	52
	第二節の実験	53
	第三節の実験	56
第二章		
	第一節の実験	59
	第二節の実験	65
引用文献		78
論文リスト		81

略語表

本論文においては、以下の略語を使用する。

試薬及び溶媒

Ac ₂ O	acetic anhydride
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
2NMA	α -methoxy-2-naphthylacetic acid
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
MsCl	methanesulfonyl chloride
THF	tetrahydrofuran
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
AcOEt	ethyl acetate

保護基

Ac	acetyl
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl

化合物

EPA	eicosapentaenoic acid
17-HETE	17-hydroxyeicosatetraenoic acid

総論

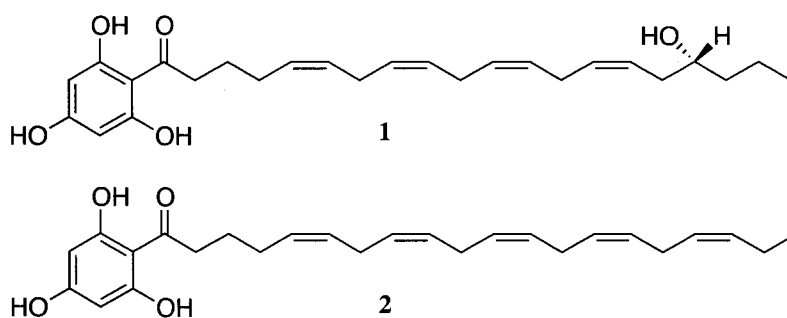
生物が自ら生産する有機化合物やその類縁体を研究対象とした天然物化学に関する研究は、有機化学だけに留まらず多種多様な分野について行われている。その天然物研究の多くは、生物を採取、または微生物の培養を行った微生物生産物を含む培地より抽出操作を繰り返し、今まで知られていない構造のユニークな化合物、または強い生理活性を持った化合物の探索を主な目的として行い、医薬品としてのリード化合物の発見や、化合物の生物学的役割や生合成メカニズムを明らかにしてきた。また、これらの一連の研究の中で単離されてくる構造が不明な化合物については、近年発展のめざましい機器分析的手法を駆使することで、化合物の平面構造並びに絶対配置を含む立体構造等を決定することが可能となった。しかしながら天然より微量にしか得られない化合物もある。このような化合物については有用な生理活性が発見されたとしても、その作用機序の解明や医薬品として原料としての供給に関して量的な問題を抱えることとなる。このような問題を解決するために有機合成化学的、生物工学的手法を用いて効率よく、安定的な化合物の供給を目的とした研究が展開されている。一方、地球の約7割は海であり、そこに生息する生物から得られる海洋性天然物は、地上の動植物から得られるそれとは異なった、大変ユニークな構造や生理活性を持つことから、新たな天然物資源のソースとして注目されている。

このように多彩な分野で行われている天然物化学の研究ではあるが、多くの場合注目される天然化合物は新規化合物であり、既知化合物は新規化合物ほど注目されることは少ない。しかしながら、そんな既知化合物であってもその構造や物性に注目し、必要であれば化学修飾を行うことで医薬資源として十分価値のある化合物の原料として利用できる可能性を多分に秘めている。また時として自己防御等の目的や、共生

微生物等によって産生されることで、その生物にとって意味のある化合物である場合やその他の理由で生体内に大量に産生し保持している場合がある。

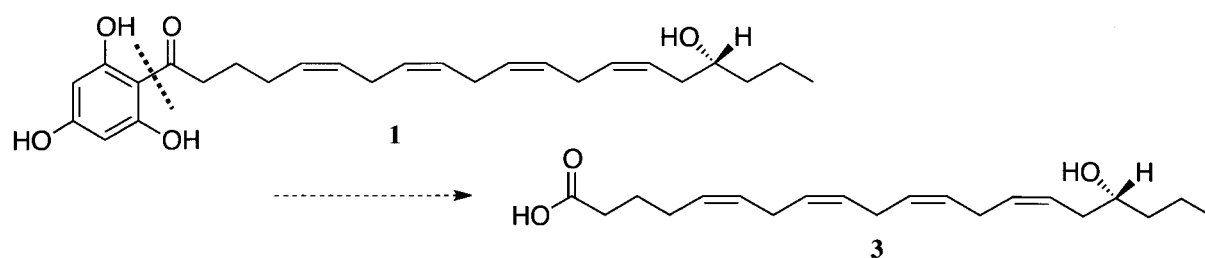
そこで著者は、海洋生物である brown alga, *Zonaria diesingiana* (和名：シマオウギ) と soft coral, *Sarcophyton glaucum* (和名：オオウミキノコ) から得られ、既知ではあるが大量に単離することの出来る化合物について、その構造的特徴や反応性に着目し、医薬資源としての可能性について研究を行った。

フロログルシノール結合化合物、17(*R*)-hydroxyeicosatetraenylphloroglucinol (**1**) と eicosapentaenylphloroglucinol (**2**) は、高知県室戸岬にて採集したシマオウギより単離した化合物である。化合物 **1**, **2** の平面構造は、Gerwick 等¹⁾により、絶対立体配置については Kusumi 等²⁾によりすでに報告されている既知化合物ではあるが、驚くべき事にシマオウギのメタノールエキスから化合物 **1**, **2** を単離収率で 5%, 30% と非常に高収率で得ることが出来た。



2つの化合物の構造をよく見ると、共通に微酸性を示すフロログルシノール基を有し、化合物 **1** はヒドロキシアラキドン酸、化合物 **2** はエイコサペンタン酸の類縁体と見なすことが出来る。もし Scheme 1 に示すように、これらの化合物中のフロログルシノール基結合部分(Scheme 1 の点線部分)の切断が実現可能であれば、化合物 **1** からは 17(*R*)-hydroxyeicosatetraenoic acid (**3**)が、同様にして化合物 **2** からは eicosapentaenoic

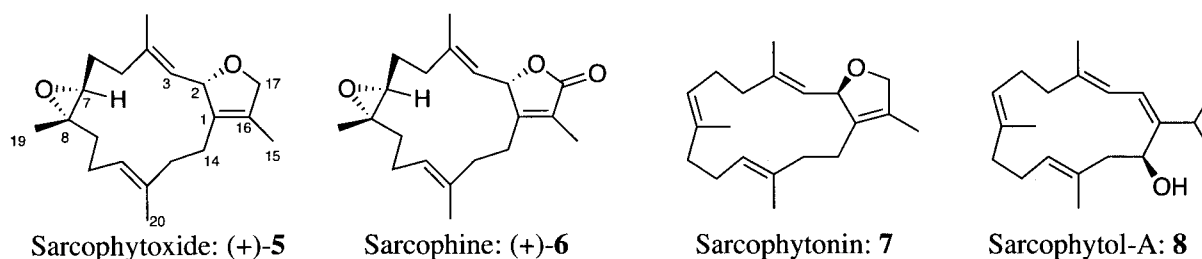
acid (4)を得ることが出来る。



Scheme 1

この反応の詳細については、第一章に示す。

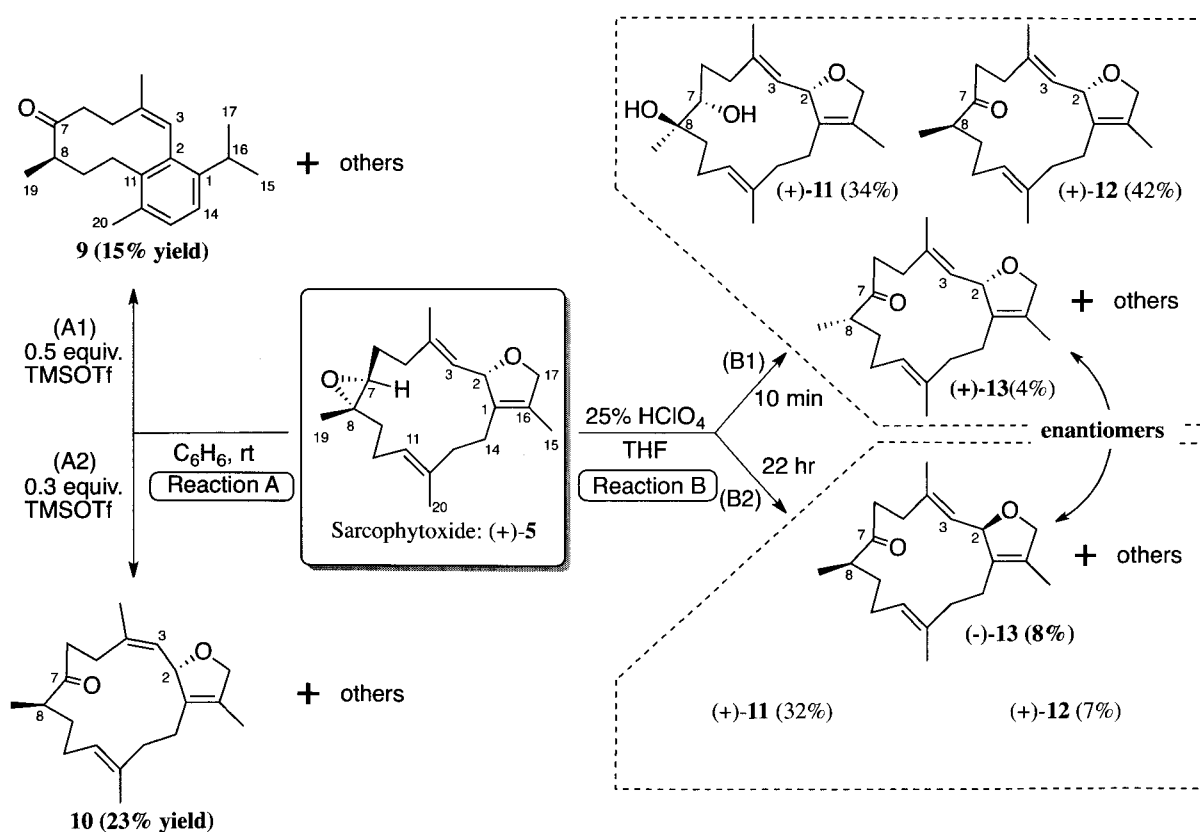
Cembranoid 化合物である sarcophytoxide (5)は、沖縄県石垣島で採集したオオウミキノコより単離した化合物である。化合物 5 は、Kashman 等³⁾により単離され、その絶対立体配置は sarcophine (6)⁴⁾と sarcophytonin (7)⁵⁾への化学変換を行うことで決定された既知化合物である。興味あることに化合物 5 は、240 g のオオウミキノコヘキサン抽出物より結晶で 13 g と大量に得られる。



化合物 5 についての薬理活性については今のところ報告はないが、殺藻活性⁶⁻⁷⁾、軟体動物に対する摂食阻害活性⁸⁾、KCl 誘発性血管平滑筋収縮阻害活性⁹⁾などの生理活性が報告されている。一方、同じ cembranoid 化合物である sarcophytol-A(8)には抗発ガンプロモータ活性が見いだされている¹⁰⁾。このことから、結晶で大量に得られる化合

物 **5** を、化学的手法を用いて修飾を行うことで、強い薬理活性をもつ化合物へと化学変換出来る可能性がある。同様の研究が、化合物 **6** については既に始まっている¹¹⁻¹²⁾。

化合物 **5** の構造をよく見ると、(i) エポキシ基、(ii) 二重アリル位炭素(C-2)にエーテル酸素がつながったジヒドロフラン環、(iii) 3つの二重結合が存在する。そして、(iii)の二重結合のうち二つは14員環中に、もう一つはジヒドロフラン環内に存在するという構造的特徴を持っている。さらに、これらの官能基は、酸によって何かしらの影響を受けるという共通点を有している。そこで、化合物 **5** に対して様々な酸を作用させ、反応挙動の検討を行った (Scheme 2)。



Scheme 2

最初に、化合物 **5** に対して Lewis 酸を用いて反応を行った (Reaction A)。化合物 **5** をベンゼン中、0.5 当量の TMSOTf で処理すると、渡環反応生成物である化合物 **9** が

主生成物として得られた(A1)。興味深いことに 0.3 当量、またはそれ以下の TMSOTf を用いて反応を行うと、得られる化合物 **9** は非常に微量であり、代わりにケトン体 **10** とマイナー生成物の混合物が得られた(A2)。これらの反応のメカニズムと化合物 **9** の生理活性についての詳細を第二章第一節に示す。

次に、化合物 **5** に対して Brønsted 酸を用いて反応を行った (Reaction B)。化合物 **5** を THF 中 HClO₄ で 10 分間反応を行うと、ジオール化合物(+)-**11** とケトン化合物(+)-**12**、そして、ジアステレオマーであるケトン化合物(+)-**13** が得られた(B1)。また、この反応の反応時間を延長し 22 時間反応を行うと、ジオール化合物(+)-**11** とケトン化合物(+)-**12**、そしてとても興味深いことに、B1 で得られていたケトン化合物(+)-**13** ではなく、そのエナンチオマーであるケトン化合物(-)-**13** が得られた(B2)。この Brønsted 酸を用いた際の反応のメカニズムと、得られた化合物の生理活性について、第二章第二節に示す。

第一章

褐藻シマオウギ(*Zonaria diesingiana*)成分

Eicosanoylphloroglucinol 類の反応性と有効利用

第一節

Brown alga, *Zonaria diesingiana* より Eicosanoylphloroglucinol 類の単離

Brown alga, *Zonaria diesingiana* (和名：シマオウギ)は、高知県室戸岬で採集し、メタノールで2回抽出を行った。得られた抽出液に対して、減圧下溶媒を留去し、得られたメタノール抽出物を Figure 1 に示した手順で分離を行った。

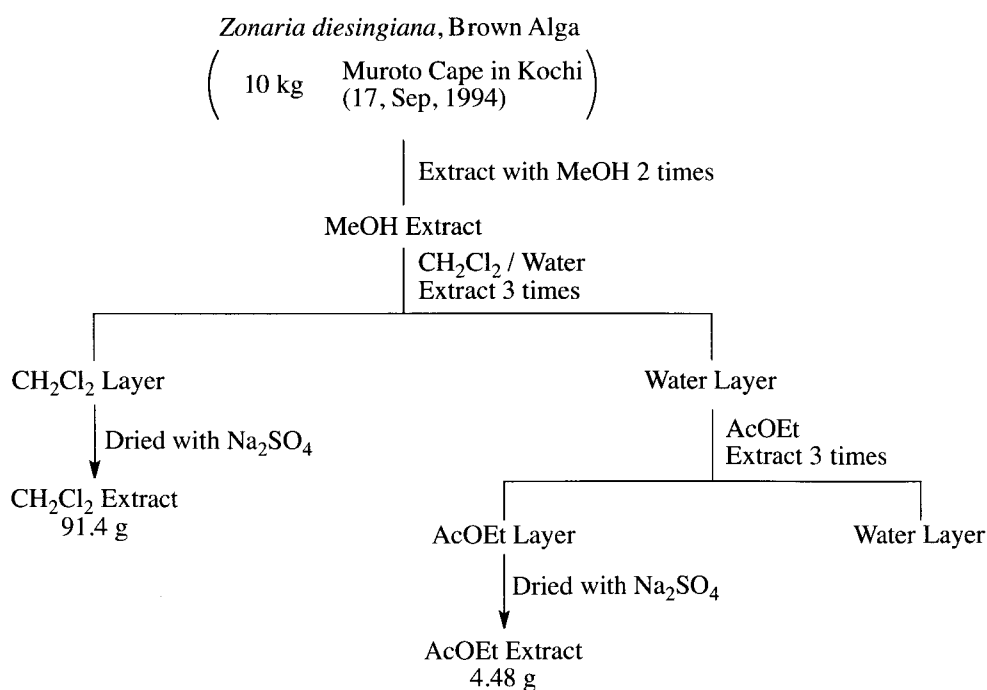


Figure 1

得られたジクロロメタン抽出物を、Sephadex™ LH-20 を用いたクロマトグラフィーで分離を行い7つのフラクションを得た。さらに、その3番目のフラクションを、シ

リカゲルクロマトグラフィーで分離を行い6つのフラクションを得た。この得られたフラクションのうち2番目から eicosapentaenoylphloroglucinol (**2**)が、4番目から 17(*R*)-hydroxyeicosatetraenoylphloroglucinol (**1**)が得られ、化合物**1**と**2**の単離収率は、それぞれメタノール抽出物より5%、30%と非常に高いものであった(Figure 2)。なお、化合物**1**と**2**の同定は、標準品の NMR スペクトルと比較することにより行った。

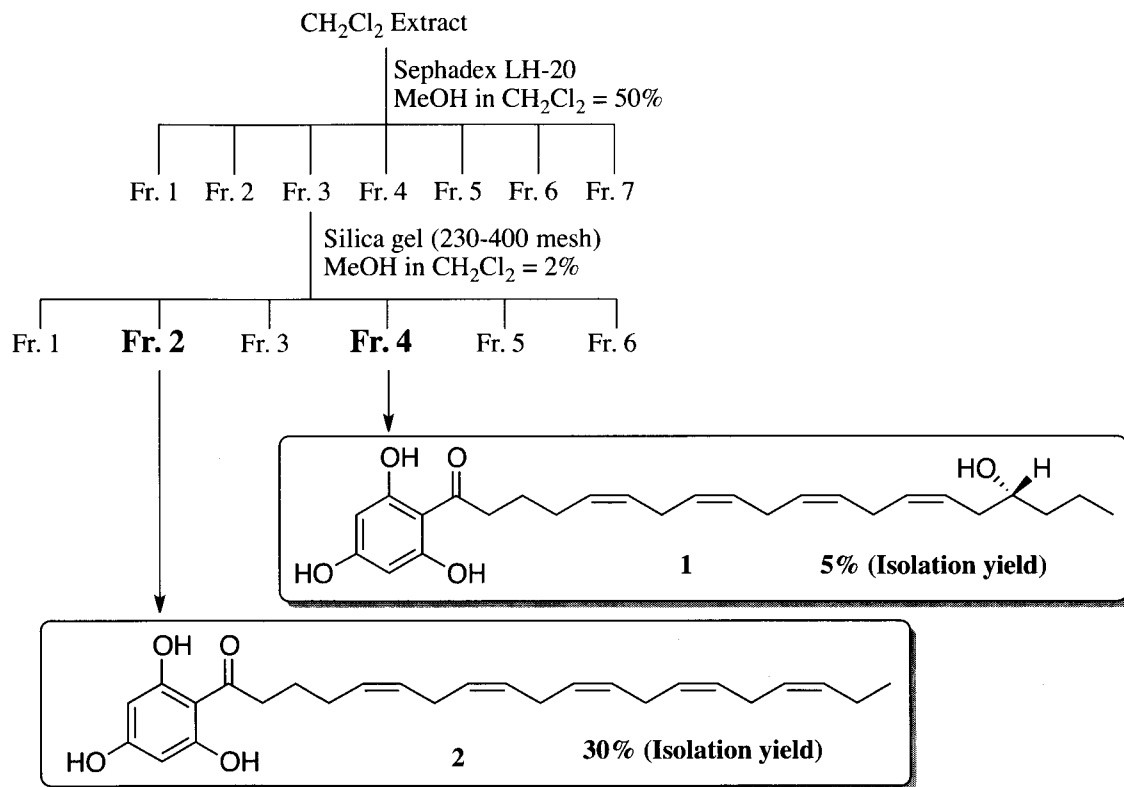
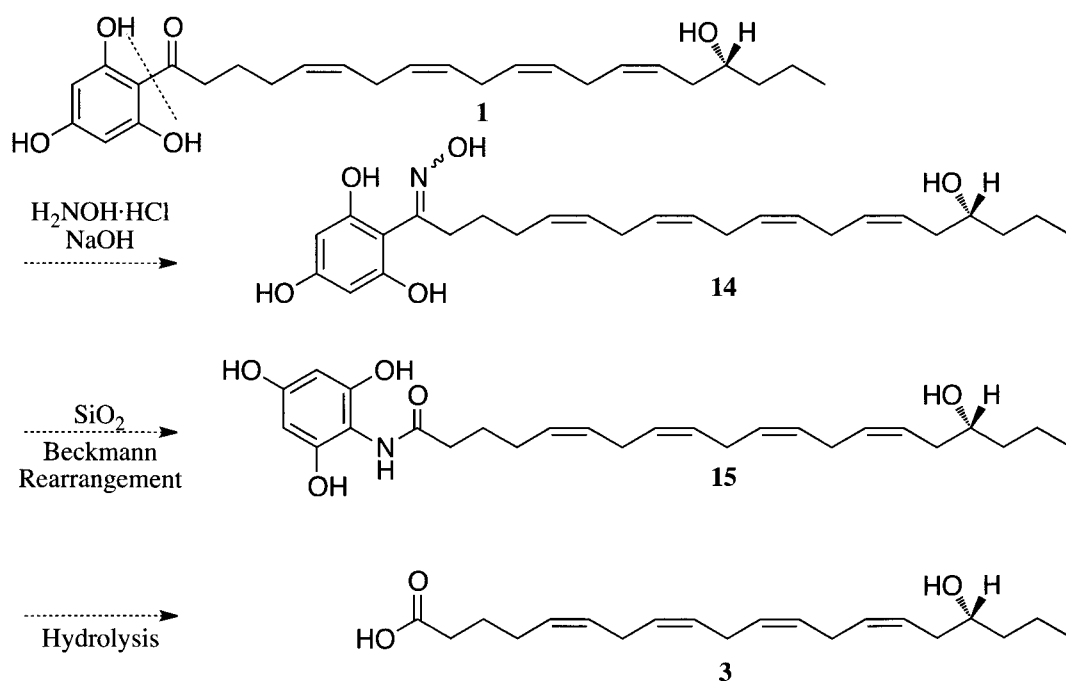


Figure 2

第二節 エイコサノイルフロログルシノール類から エイコサノイル基部分の切断反応

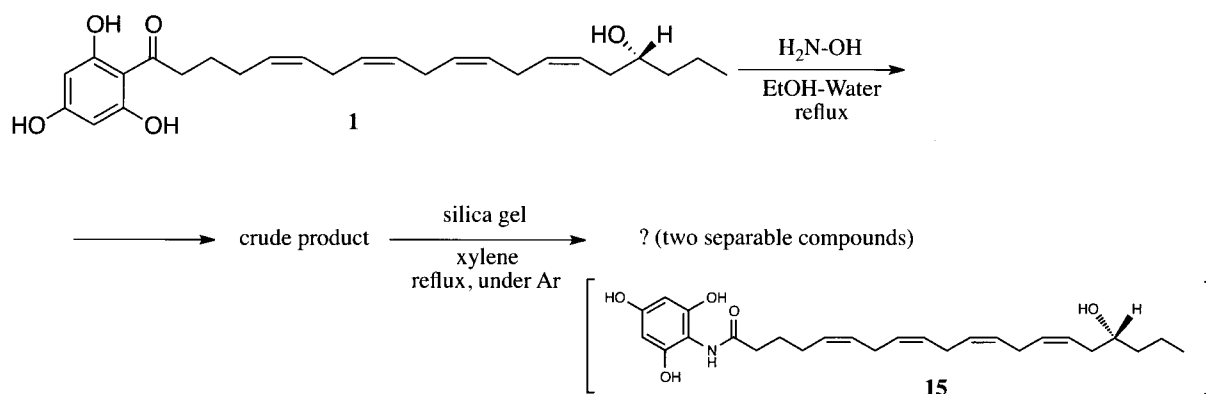
序論で述べたように、高度な不飽和結合部分を有している化合物 **1** と **2** に対して、エイコサノイル部分の切断を計画した。この切断に関して当初考えた具体的計画を Scheme 3 に示した。すなわち、化合物 **1** に対してヒドロキシルアミンを用いてオキシム体 **14** とした後、Beckmann 転位で得られるであろう、アミド体 **15** を加水分解することで化合物 **3** を得ようと考えた。



Scheme 3

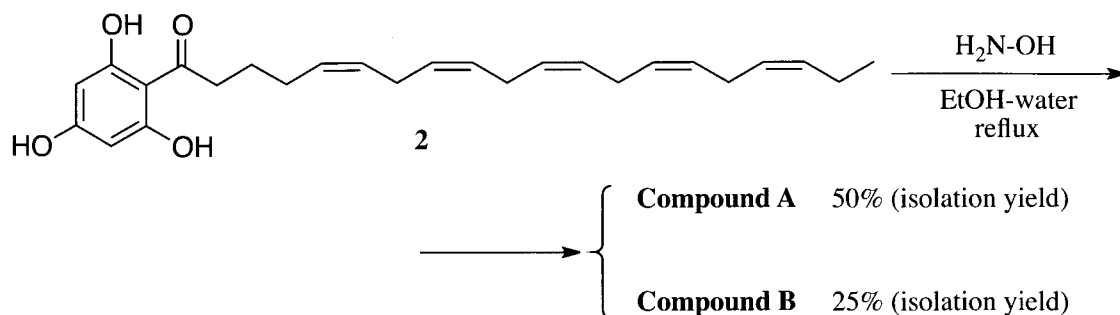
最初に、オキシム体 **14** を得るために、化合物 **1** に対して含水エタノール中、塩酸ヒドロキシルアミンと過剰の水酸化ナトリウムを加え加熱還流を行い、crude 生成物を得た。続いてアミド体 **15** の Beckmann 転位を進行させるために、キシレン中シリ

カゲルと共に加熱還流を行う条件¹³⁾を使用し、crude 生成物に対して反応を行った。すると、分離可能な2つの化合物を、非常に低い収率ながら得ることが出来た(Scheme 4)。



Scheme 4

得られた2つの化合物について、¹H-NMR スペクトルを測定したところ、芳香属由来のプロトンが存在していないことから、両化合物は期待した化合物 **15** ではなく、別な化合物であることが示唆された。しかしながら、両化合物の量が微量であったため、同定が困難であった。そこで、化合物 **1** よりも多量に得ていた化合物 **2** を使用し、先と同様の反応条件で実験を行ったところ、やはり同じような2つの分離可能な化合物 A と B が、低い収率であるが得られた。そこで、化合物 A と B の収率を向上すべく、種々の実験条件の検討を行ったところ、化合物 **2** を含水エタノール中、ヒドロキシルアミンと水酸化カリウムを加えた後、加熱還流を行うという条件で、化合物 A と化合物 B をそれぞれ単離収率 50%, 25% で得ることが出来た(Scheme 5)。また、得られた両化合物の ¹H, ¹³C-NMR スペクトルからは、エイコサペンタエノイルグループの存在と、芳香環部分の欠如が示唆された。



Scheme 5

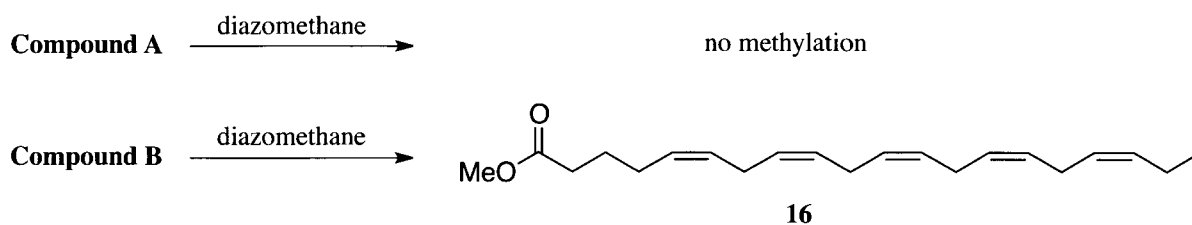
Table 1. ^1H and ^{13}C -NMR data of Compound A (**17**)

^1H -NMR	^{13}C -NMR				IR (cm^{-1})	MS	
0.953 (3H, t, $J = 7.5$)	14.09	q	127.7	d	131.89 d	3211	m/z 317
1.672 (2H, q, $J = 7.5$)	20.39	t	127.9	d	171.62 s	3013	
2.0-2.2 (6H, m)	25.11	t	127.97	d		2963	
2.73-2.85 (8H, m)	25.38	t	128.11	d		1646	
5.25-5.45 (10H, m)	25.46	t	128.16	d		1456	
8.5-9.5 (1H, br)	26.36	t	128.44	d		1085	
	32.26	t	128.58	d		713	
	126.85	d	128.86	d		628	

Table 2. ^1H and ^{13}C -NMR data of Compound B (**4**)

^1H -NMR	^{13}C -NMR				IR (cm^{-1})	MS	
0.966 (3H, t, $J = 7.5$)	14.14	q	126.92	d	128.93 d	3013	m/z 302
1.71 (2H, q, $J = 7.5$)	20.44	t	127.76	d	131.93 d	2964	
2.05-2.25 (4H, m)	24.39	t	127.98	d	179.53 s	1709	
2.75-2.88 (8H, m)	25.43	t	128.07	d		1435	
2.359 (2H, t, $J = 7.5$)	25.52	t	128.16	d		1267	
5.25-5.45 (10H, m)	26.35	t	128.47	d		1092	
	33.25	t	128.64	d		712	

そこで、両化合物について IR スペクトルを測定したところ、化合物 A は 1646 cm^{-1} に、化合物 B は 1709 cm^{-1} に強い吸収を示した。また、マススペクトルにおいては、化合物 A は $m/z\ 317$ に M^+ を示した。さらに、両化合物に対してジアゾメタンを用いたメチル化反応を試みたところ、化合物 B のみメチル化が進行し、得られた化合物について NMR スペクトル¹⁴⁾とマススペクトルを測定し解析を行ったところ、この化合物は methyl eicosapentenoate (**16**)であると同定された(Scheme 6)。



Scheme 6

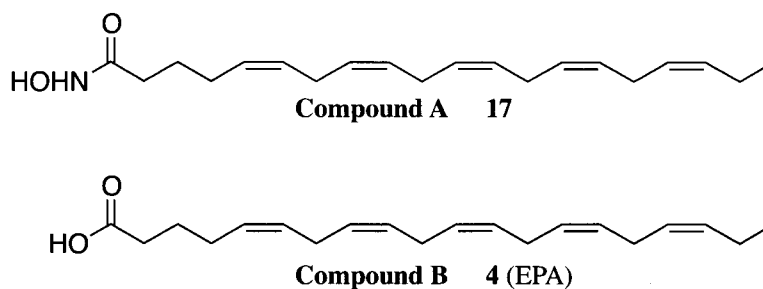
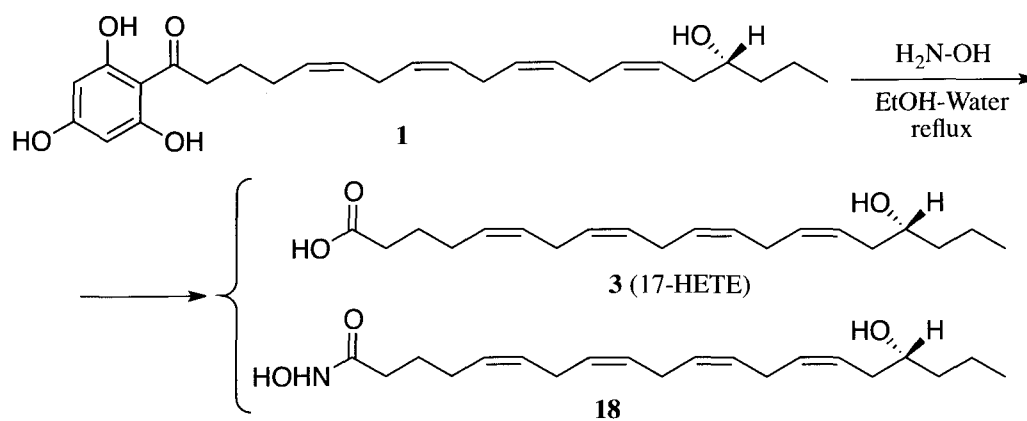


Figure 3

このメチル化反応から得られた結果と、Table 1 と Table 2 に示した化合物 A, B の測定結果より、化合物 A はヒドロキサム酸誘導体 **17** であり、化合物 B はカルボン酸 **4** であることが解った(Figure 3)。

さて、化合物 **2** より、化合物 **17** と **4** が得られるならば、先に化合物 **1** で行った反応からは、化合物 **3** と **18** が得られなければならない。そこで著者は、化合物 **1** の量を増やし、塩酸ヒドロキシルアミンとの反応を繰り返し行った。そして、反応より得

られた化合物の各種スペクトルデータの解析を行った結果、得られた化合物は予想した通りの化合物 **3** と化合物 **18** であることが判明した(Scheme 7)。



Scheme 7

第三節 17-HETE と EPA 生成反応のメカニズム

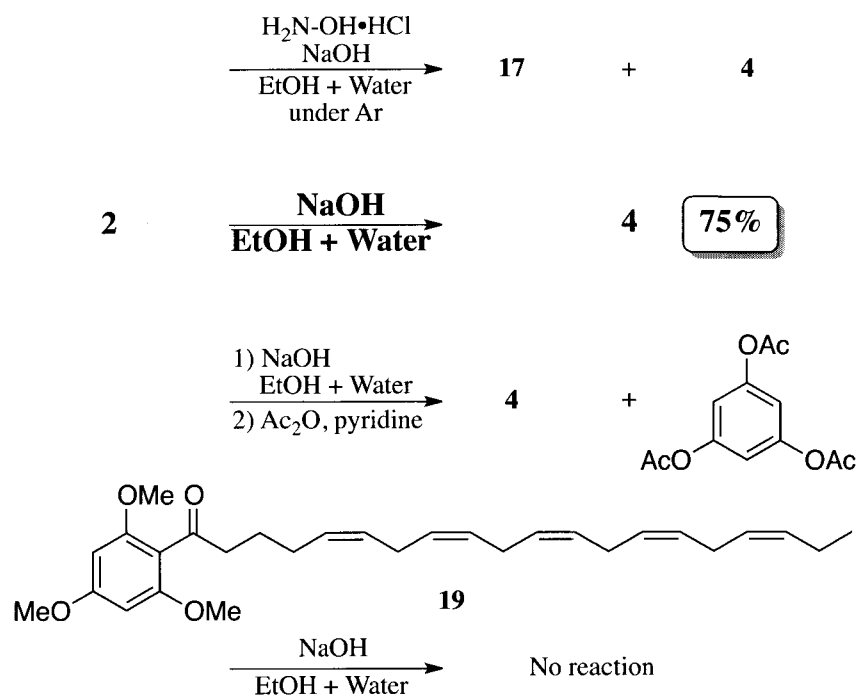
化合物 **1** から化合物 **3** と **18** が、化合物 **2** からは化合物 **4** と **17** が予期外に得られたことから、この反応の詳細について更なる知見を得る目的で、種々の反応条件を用いて実験を行った(Scheme 8)。

最初に、フロログルシノール基が空気中の酸素に対して感受性が高い点に着目し、カルボニル-アリアル結合の開裂は、酸素による酸化的切断で進行したのではないかと考えた。そこで、化合物 **2** を、空気を遮断して反応を行った。しかしながら、反応は上記と同様に進行し、化合物 **17** と化合物 **4** が同じ収率で得られた。この結果は、酸素がこの反応に関わっていないことを示している。一方、化合物 **2** を含水エタノール中、水酸化ナトリウムを加え加熱還流を行うと、結合が開裂した化合物である EPA (化合物 **4**) が、75%の収率で得られることが解った。また、この反応の反応混合物を減圧蒸留、乾燥を行った後、ピリジン-無水酢酸でアセチル化を行うと 1, 3, 5-triacetoxybenzene が得られた。ところが、トリメチル類縁体である化合物 **19** を用いた場合には、反応が進行しなかった。

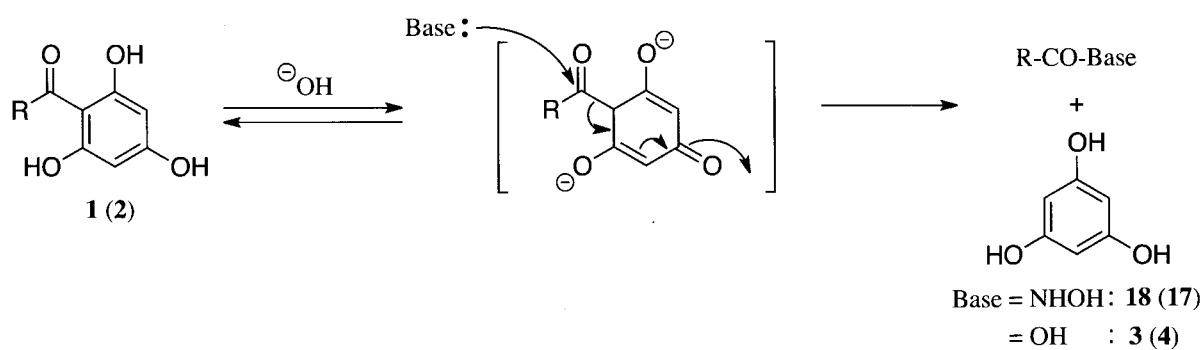
これらの実験の結果と、dioxo form での存在が知られているフロログルシノールの性質¹⁵⁾をふまえ、化合物 **3** と **4** が得られる反応のメカニズムについて、Scheme 9 のように推定した。

化合物 **2** を用いた反応での結果を参考に、化合物 **1** をアルカリで処理すると、17-HETE(**4**), $[\alpha]_D +5^\circ$ (*c* 0.38, CHCl_3), が60%の収率で得られた。次いで得られた化合物 **4** に対して、ジアゾメタンを用いてメチルエステル体 **20** (Figure 4)とした。その旋光度を測定したところ、 $[\alpha]_D +3.6$ (*c* 0.5, acetone)となり、報告されている値と一致した

¹⁶⁻¹⁷⁾。



Scheme 8



Scheme 9

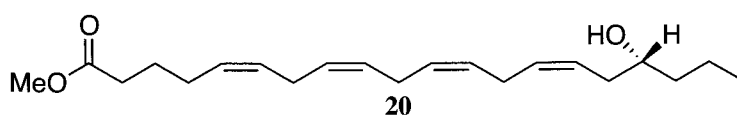


Figure 4

つぎに、メチルエステル体 **20** を 2NMA¹⁸⁾ のジアステレオマーとエステル化を行い 2NMA エステル(**21**)とした後、プロトンについて $[\delta_{(R)} - \delta_{(S)}]$ で定義される $\Delta\delta$ 値を算出した。その結果を、比較を行うための 2NMA エステルである 9(*S*)-hydroxystearate の $\Delta\delta$ 値と共に Figure 5 に示した。この結果より、化合物 **4** の絶対立体配置が 17(*R*)-体であることを確認した。また、化合物 **21** において H-3 と H-4 (2NMA 酸素グループより 13, 14 番目の結合)において、特徴的な $\Delta\delta$ 値が観測されている。

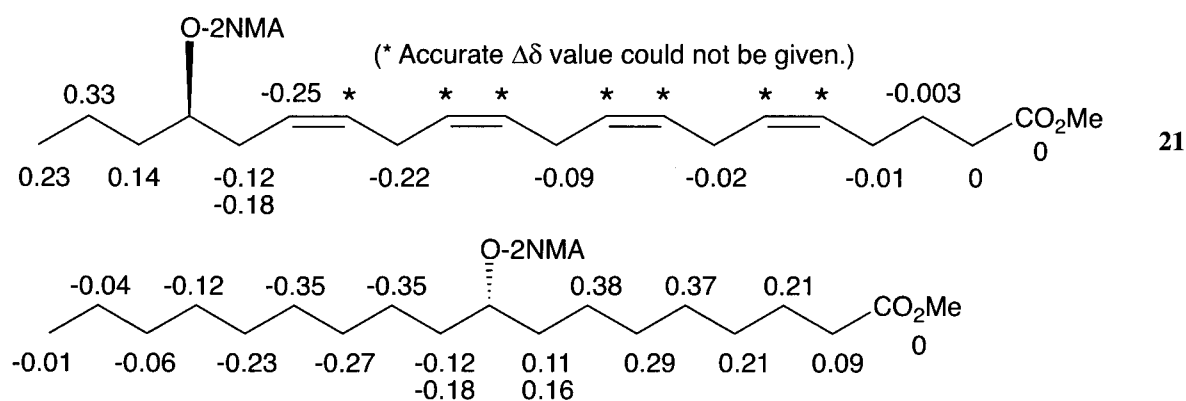


Figure 5

さて、温帯、亜熱帯地域において、ごく普通に見られる褐藻であるシマオウギのメタノール抽出物より、化合物 **1** と **2** が極めて高い収率で得られる事は、特記すべき事項である。また、化合物 **1** と **2** は、高度な不飽和結合部分を有しているにもかかわらず、室温においても極めて安定な性質を有する。これは、抗酸化能をもつフロログルシノールが構造中に存在することで、不安定なポリオレフィン部分を保護しているものと考えている。

また、EPA や 17-HETE といったエイコサノイド類は、アラキドン酸カスケードの初期段階で生成し、これらの重要性については十分に認識されており、生理的重要性についての研究が行われている¹⁹⁾。さらに EPA においては、既に青魚より抽出する方法で製造され、血栓防止や抗高脂血症薬として使用されている。

これらのことをふまえると、今回海藻より大量に得られた化合物 **1** や **2** は、ストックが可能であり、必要なときに、簡便な反応により EPA や 17-HETE を収率よく得ることが可能であるということを、著者等の実験が示唆している。つまり、既知化合物である化合物 **1** と **2** は、医薬資源として非常に価値のある化合物になったものと考えらる。

第二章

Marine Cembranoid, Sarcophytoxide の反応性と その有効利用可能性の検討

第一節

Lewis 酸作用下における Sarcophytoxide の反応挙動

Soft coral, *Sarcophyton glaucum* (和名: オオウミキノコ) は、沖縄県石垣島で採集した。オオウミキノコのヘキサン抽出物 240 g を、冷蔵庫で一晩置くという非常に簡便な操作により cembranoid 化合物 sarcophytoxide (**5**) の結晶を 13 g 得た (Figure 6)。

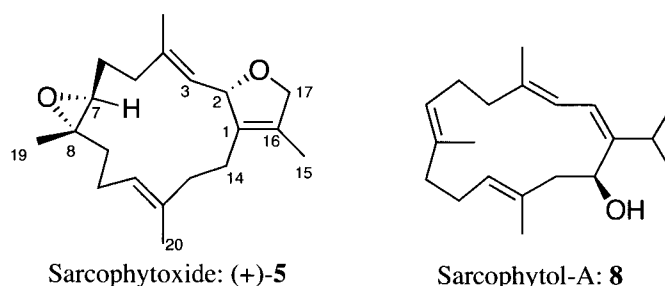
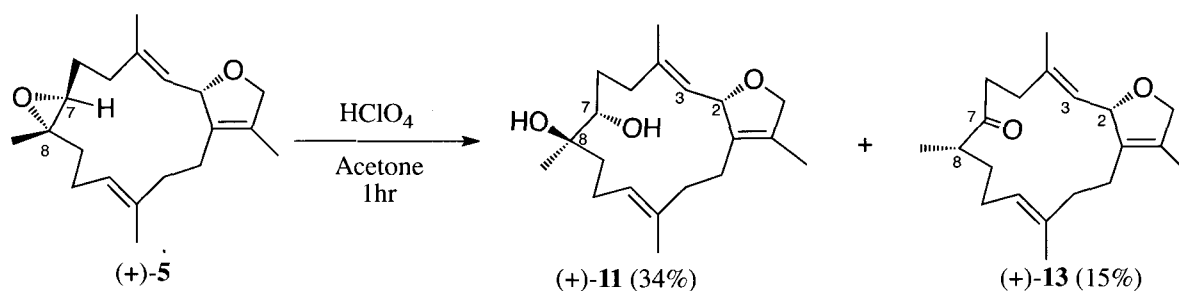


Figure 6

序論で述べたように、化合物 **5** についての薬理活性は今のところ報告はないが、他の cembranoid 化合物 sarcophytol-A (**8**) には抗発ガンプロモータ活性¹⁰⁾が報告されている。著者等は、大量に得られる化合物 **5** を医薬資源ととらえ、化学変換により薬理活性の増強を試みた。

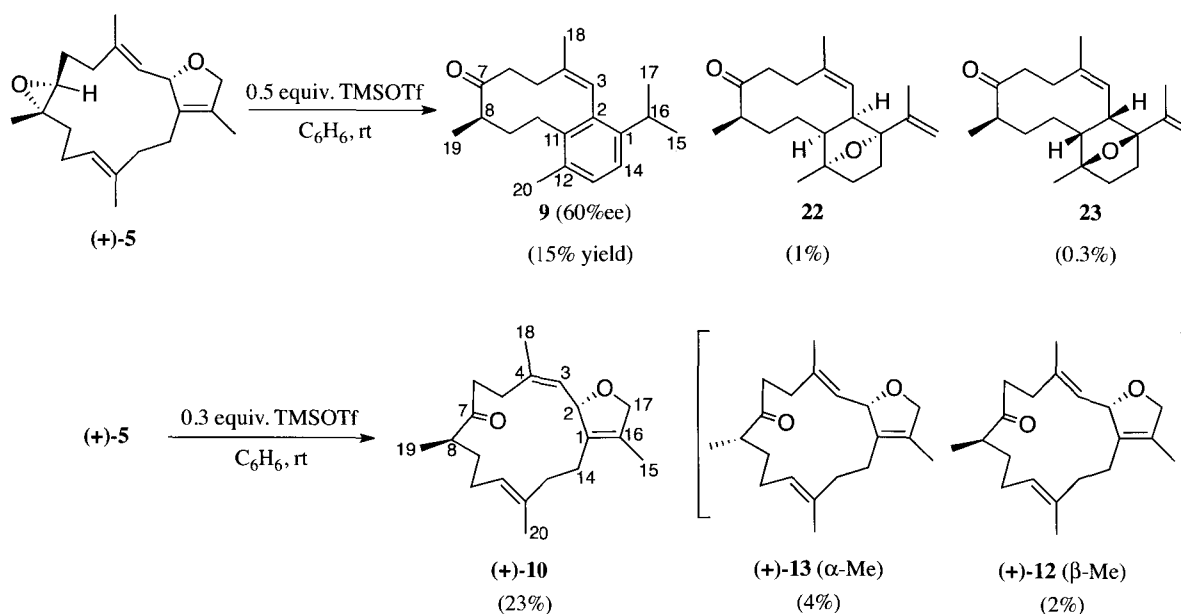
小林等は、化合物 **5** を過塩素酸で処理することにより、ジオール体 **11** とエポキシド-ケトン転位化合物 **13** (α -Me) を得ている²⁰⁾ (Scheme 10)。そこで、エポキシ環の開裂により生成するカルボカチオンと同一分子内に存在するオレフィン間の渡環反応

が、Lewis 酸処理により進行するであろうことを期待し実験を行った。



Scheme 10

すなわち、ベンゼン中化合物 **5** と、Lewis 酸として 0.5 当量の TMSOTf²¹⁾ を用いて、室温下 30 分間反応を行った (Scheme 11)。すると、その間に化合物 **5** は完全に消失し、主生成物が生成するのを TLC 上において確認した。主生成物の単離収率は 15% であり、得られた主生成物に対して各種分光分析および解析を行うと、その構造はベンゼン環とケトン構造を持つユニークな渡環化合物 **9** であり、旋光度は $[\alpha]_D^{27} +94.2$ (c 0.97, CHCl₃) であった。また、収率はそれぞれ 1%, 0.3% と少量ではあるが、2 つの関連化合物 **22**, **23** を反応混合物より得ることが出来た。



Scheme 11

興味深いことに、0.3 当量以下の TMSOTf を用いて同様に反応を行うと、ケトン体 10, $[\alpha]_D^{27} +24$ (c 0.97, CHCl_3), が収率 23% で得られたのと同時に、他のマイナー生成物も反応混合物の形で得られた (Scheme 11)。ここで、化合物 10 の相対立体配置は、X 線結晶構造解析により決定した (Figure 7)。また、この反応混合物中に微量の化合物 9 が存在していることを、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析より確認している。

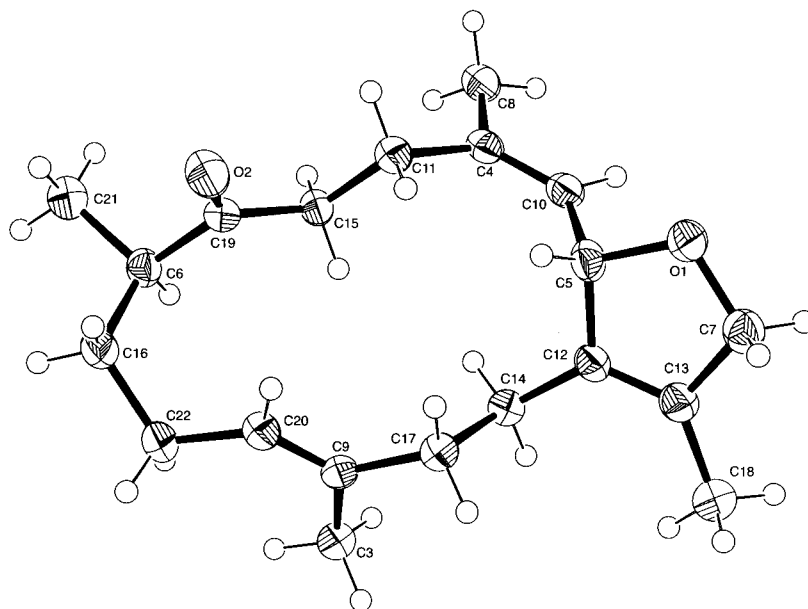
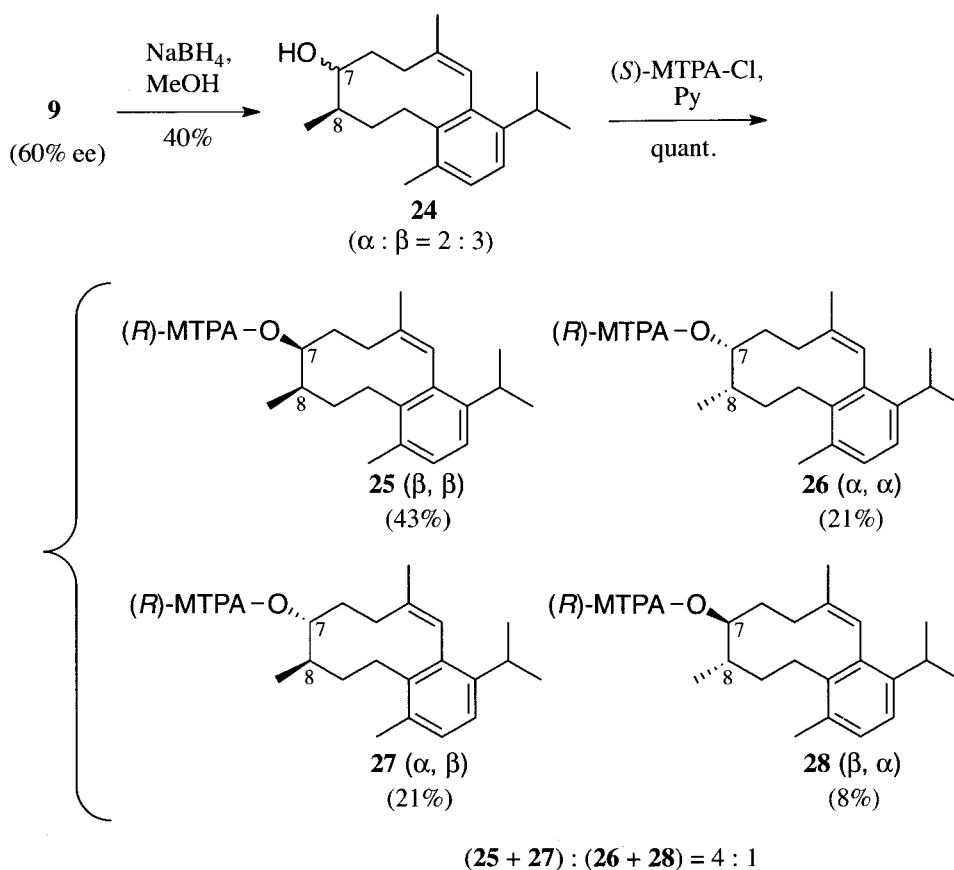


Figure 7: X-ray structure of compound 10

0.5 当量 TMSOTf を使用し反応を行った際の主生成物である化合物 9 は、光学活性物質である。そこで、8-Me の絶対立体配置を決定するために Scheme 12 に示す化学修飾を行った。化合物 9 に対し NaBH_4 を用いてケトンのカルボニルを還元し、アルコール体 24 を得た。ここで、化合物 24 は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析から 8-Me の立体が $\alpha:\beta = 2:3$ であるジアステレオ混合物であることが判明したが、そのジアステレオ混合物の分離は出来なかった。



Scheme 12

つぎにそのジアステレオ混合物に対し、(S)-MTPA chloride を用いてエステル体とした。すると、得られた(R)-MTPA エステル体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、8-Me のシグナルは4つの帰属可能な doublet として観測された。つまりこの実験結果は、化合物 **9** が部分的にラセミ化していたことを示唆している。また、幸いなことに各 MTPA-ジアステレオマーは HPLC での分離が可能であった。そこで、それぞれを分離した後、各化合物の NMR を測定し、観測された ^1H の J 値と NOESY で観測された NOE から、化合物 **25-28** の構造、並びに相対立体配置の決定を試みた。しかしながら、化合物 **28** については収量が 1 mg 以下であり、NOESY の測定が困難であったが、構造式 **28** で示したように相対立体配置の推定を行った。

ところで、MTPA を用いた改良 Mosher 法²²⁾において、 $\Delta\delta$ 値は $\delta_{\text{S-MTPA}} - \delta_{\text{R-MTPA}}$ と定義

されている。また、化合物 **26** (*R*- α,α) の NMR スペクトルは、化合物 **25** の (*S*)-MTPA エステルであるエナンチオマー (*S*- β,β) のものと一致している。つまり、化合物 **25** の 7 位ヒドロキシ基の絶対立体配置を決定するのに必要なのは、[化合物 **25** (*S*- β,β)] – [化合物 **25**] のケミカルシフトより算出する $\Delta\delta$ 値であるが、これは [化合物 **26**] – [化合物 **25**] のケミカルシフトで得られるものと同値である。そこで、化合物 **26** から化合物 **25** のケミカルシフトを引いて算出した $\Delta\delta$ 値を Figure 8 に示した。この結果は、化合物 **25** の絶対立体配置が 7(*S*)-体であることを示している。また、同様の手法を使用し $\delta_{28} - \delta_{27}$ (**27**-MTPA) の結果より求めた化合物 **27** の絶対立体配置は 7(*R*)-体であった。

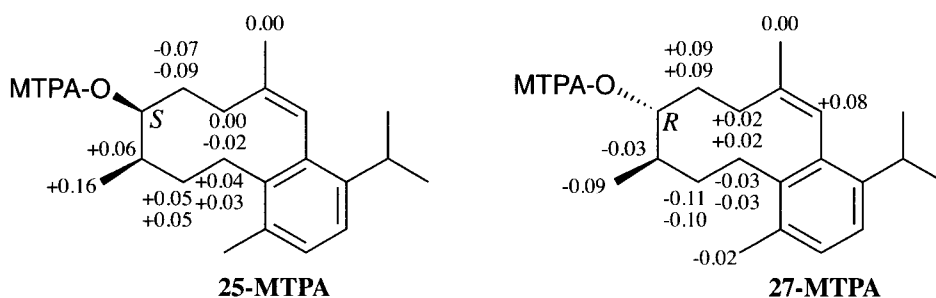


Figure 8

一方、油状であった化合物 **25** は、冷蔵庫内で保管することで結晶を得ることが出来たので、その X 線結晶構造解析を行った (Figure 9)。化合物 **25** はキラル補助基である (*R*)-MTPA を持っており、その X 線結晶構造解析の結果が示すものが、そのまま絶対立体配置となる。この X 線結晶構造解析で得られた化合物 **25** の絶対立体配置の結果は、改良 Mosher 法より予想した結果と一致した。

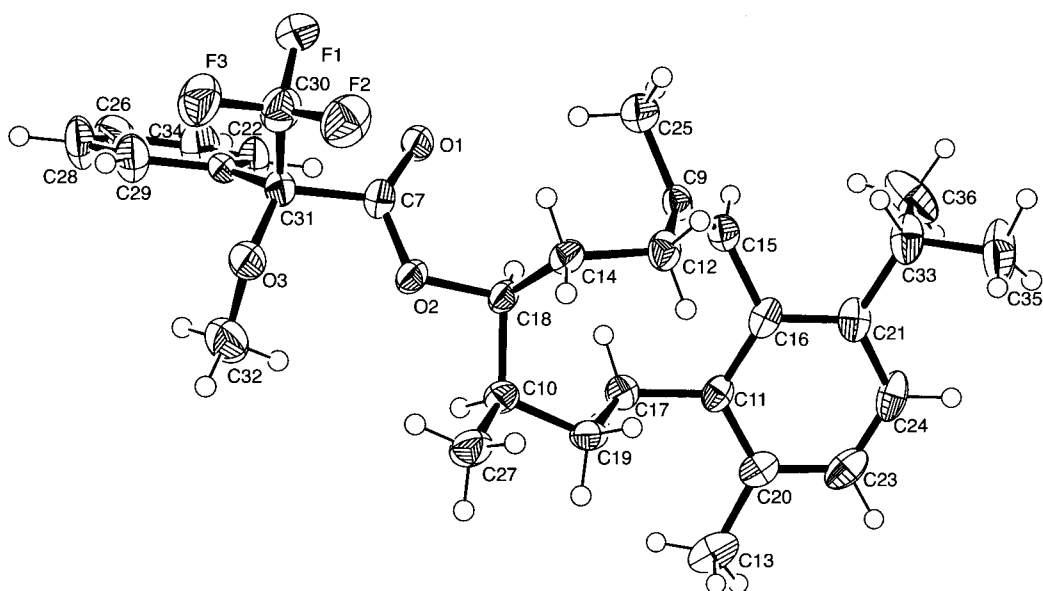
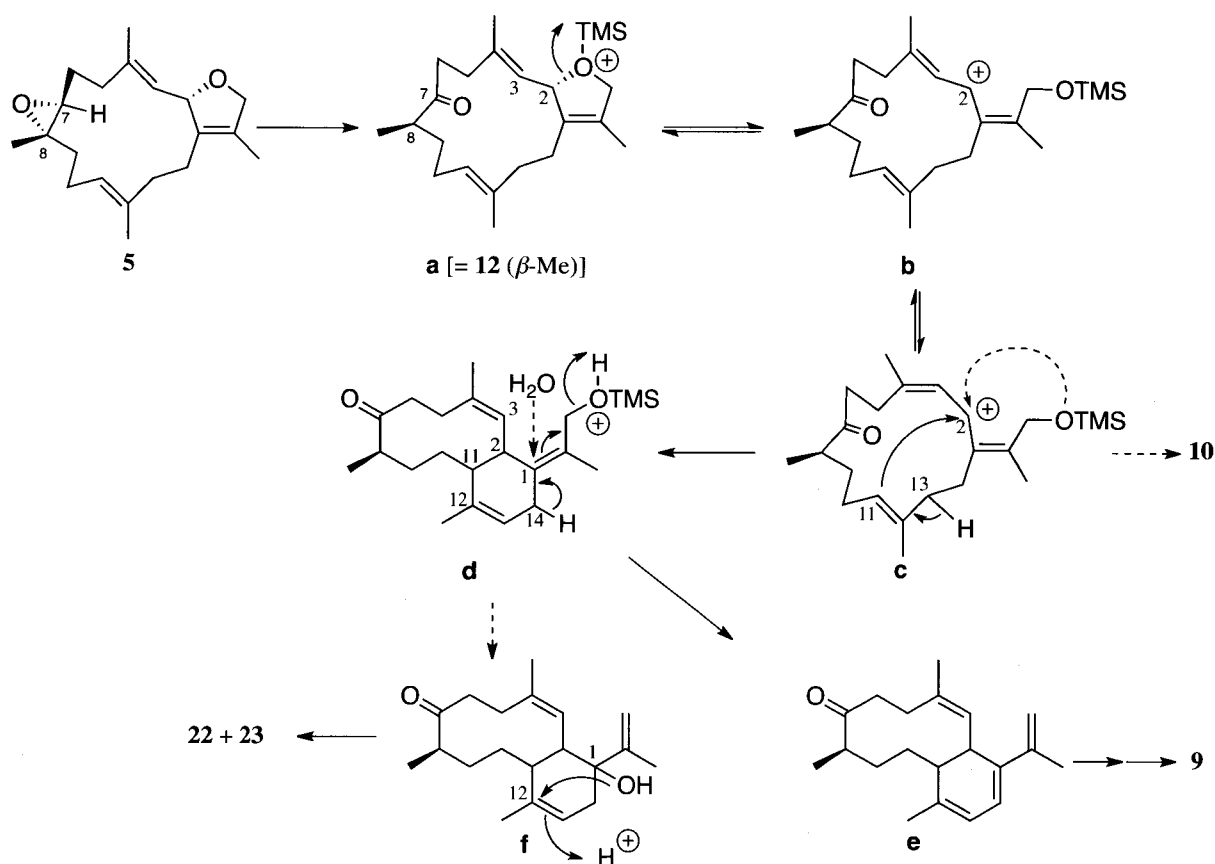


Figure 9: X-ray structure of compound **25**

さて、化合物 **25-28** の混合物における $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、8位メチル基のシグナルは分離した doublet として観測された。そこで、その doublet の積分値より $8\beta\text{-Me}$ 異性体(**25+27**)と $8\alpha\text{-Me}$ 異性体(**26+28**)の比が 4:1 であることが解った。つまりこの結果が示すものは、化合物 **9** が $8(R)$ -体と $8(S)$ -体のエナンチオマーから構成されており、そしてその比は 4:1 (60% ee)であるということである。

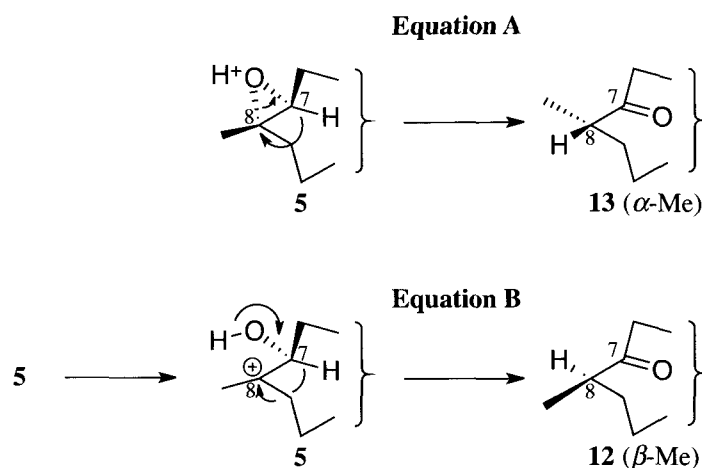
これらの結果をもとに、環化化合物 **9**, **22**, **23** 並びに化合物 **10** を与える予想メカニズムを Scheme 13 に示した。すなわち、化合物 **5** からエポキシ環の開裂に伴う hydride shift により、主生成物である $8\beta\text{-Me}$ ケトン体 **a** (化合物 **12**)が生成する。そして、TMS 基が Lewis 酸として働き、エーテル酸素を活性化することによりエーテル環が開裂し、二重アリルカチオン中間体 **b** が生成する(**a** から **b** の生成)^{3),5)}。さらに3位オレフィンが異性化することで中間体 **c** が生成した後、TMS-O 部分の再環化により化合物 **10** が生成する。中間体 **d** を生成する渡環反応においては、中間体 **c** の3位オレフィンが(Z)-配置であることが重要な役割を果たしており、さらに柔軟な14員環コンフォメーションの実現と、環化形成に必要な2位と11位間の十分に近い距離を実現するために、

中間体 **a** におけるカルボニル基の形成が必要であったものと考えている。続いて中間体 **d** から多段階水素移動を伴う脱水素化により、安定な芳香族ケトン体 **9** が生成する。一方、中間体 **d** に対して溶媒由来と考えられる水の付加、ついで、そのヒドロキシ基による分子内エーテルの形成反応が進行することでエーテル化合物 **22, 23** が生成する。



Scheme 13

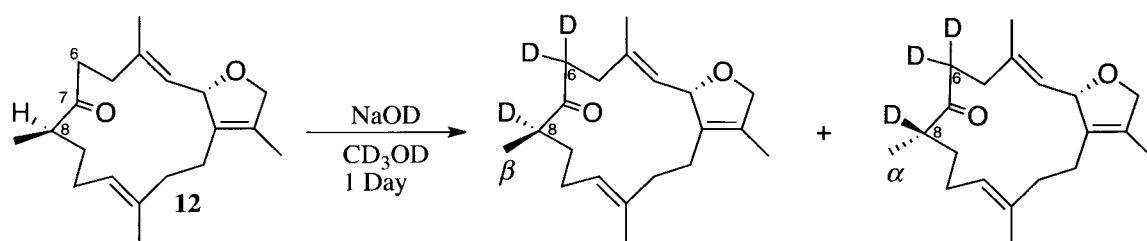
ここで注目すべき事は、化合物 **12** (β -Me)が、エポキシドを持つ化合物 **5** から Lewis 酸触媒によるピナコール型転位反応により、メジャーエナンチオマーとして最初に生成するという事実である。この転位について教科書的に考えると、水素は解離する C-O 結合の後ろ側から攻撃を行い、化合物 **13** (α -Me)を与えるはずである(Scheme 14 Equation A)^{20,23)}。



Scheme 14

つまり、過塩素酸のような酸を用いたエポキシドの酸触媒転位反応は、化合物 **13** を与える反応機構を基にするのが自然だと考えられる²⁰⁾。そこで著者等は、分光学的データを含め、この予想と一致する化合物 **13** を得るために、文献記載の酸として HClO_4 を使用する条件で反応を行った。ところが、絶対立体配置を含め得られた化合物の構造は、化合物 **12** のものと一致した。

一方、化合物 **12** と **13** の 8 位の立体配置について、 HClO_4 を用いた種々の酸性条件で反応を行ったが、異性化を起こすことはなかった。さらに、化合物 **12** に対して、塩基として $\text{NaOH}/\text{CD}_3\text{OD}$ を用いて反応を行うと、6 位、8 位の重水素化された化合物が 1:1 の割合で得られる (Scheme 15)。さらに、化合物 **12** ($ee > 99\%$) をベンゼン中 0.5 当量の TMSOTf を用いて反応を行うと、化合物 **9** ($\alpha_{\text{D}}^{27} +210$ (c 0.17, CHCl_3), ee 98%) が収率 28% で得られた。これらの結果は、Scheme 13 の化合物 **5** から **9** への反応経路において、酸触媒による 8 位メチル基の異性化の可能性がないことを示している。



Scheme 15

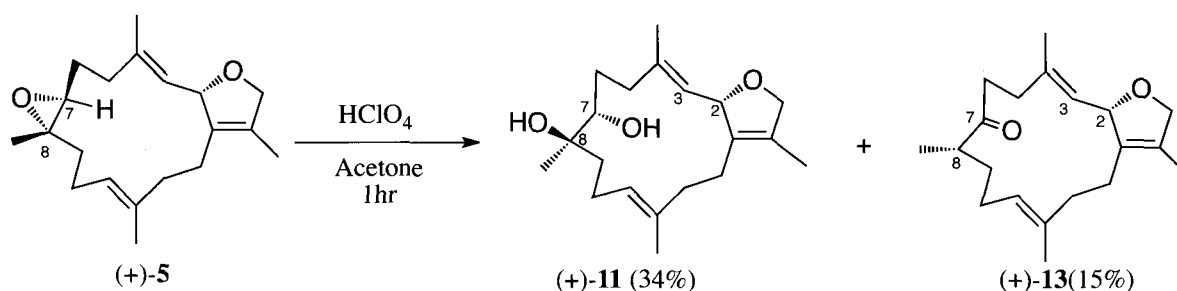
以上の実験結果は、エポキシド-ケトン転位反応が Scheme 14 の Equation A ではなく、Equation B のカルボカチオン体を経由した 2 段階反応であることを示唆している。そしてそのカチオン体は、 α 側からの hydride shift を可能にし、さらに 8β -Me 化合物 **12** を与える特異なコンフォメーションを取っているものと考えている。このような変則的なエポキシド-ケトン転位反応については、以前にも同様な報告がある²⁴⁻²⁵⁾。

さて、化学変換により得られた化合物 **9** の生理活性であるが、A549 細胞に対して細胞障害活性を示した ($ID_{50} = 67 \text{ nmol/mL}$)。

第二節

Brønsted 酸作用下における Sarcophytoxide の反応挙動

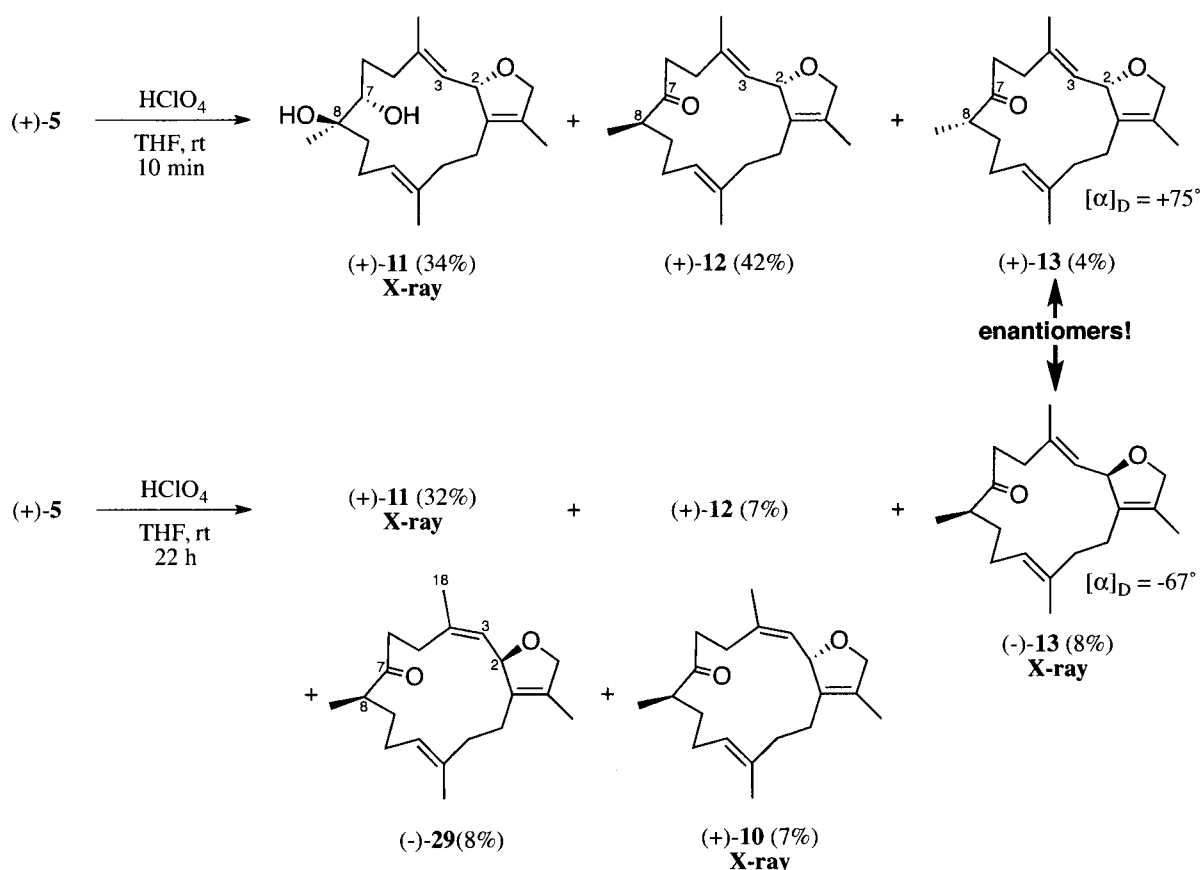
第一節において sarcophytoxide(5)に対して Lewis 酸を作用させることで、渡環化合物 9 を得ることが出来た。一方、酸には定義により Lewis 酸以外にも、プロトンを供出する Brønsted 酸の存在がある。そこで、Brønsted 酸と sarcophytoxide(5)の反応に再び着目した。化合物 5 に対して Brønsted 酸を用いる反応は、第一節で示したように既に報告がある²⁰⁾(Scheme 16)。



Scheme 16

まずこの文献記載の条件に従い、THF 中化合物(+)-5 と 25% HClO₄を用いて、室温下 10 分間反応を行った。すると、その間に化合物(+)-5 は完全に消失し、新たな化合物が生成するのを TLC 上において確認した(Scheme 17 上側)。この新たな生成物について、文献記載の化合物データとの比較を行ったところ、報告されている結果とは異なる新たなマイナーケトン化合物(+)-13 ([α]_D+75°)が4%の収率で得られていた。この化合物の NMR スペクトルからは、第 2 級炭素に結合したメチル基が一つ、3 置換 E-オレフィンが 2 つ、ジヒドロフラン環の存在という 3 つの特徴が観測されており、これらの結果は、化合物(+)-13 がメジャーケトン化合物(+)-12 のジアステレオマーであることを示唆している。そこで同じ反応条件を用い、反応時間を 22 時間に延長した

ところ、非常に複雑な反応混合物の中から、同定可能な化合物が 8%の収率で得られた(Scheme 17 下側)。この化合物の ^1H - 及び ^{13}C -NMR スペクトルで観測される特徴と、クロマトグラフィー(TLC, HPLC)における挙動から、得られた化合物を先の反応条件で得られたマイナーケトン化合物(-)-13 であると同定した。



Scheme 17

しかしながら、反応時間 22 時間の時に得られたマイナーケトン化合物(-)-13 の旋光度は、 $[\alpha]_D -67^\circ$ であり、反応時間 10 分の時に得られた化合物と符号が逆、つまりエナンチオマーであることが判明した。これらエナンチオマーの円二色性(CD)スペクトルは、互いに正反対のスペクトルを示した(Figure 10)。これらの結果は、同一条件下でも反応時間を変化させることで、分子内に 3 つの不斉炭素を有する化合物(+)-5 から、両方のエナンチオマーが得られるという非常に興味深いものであった。

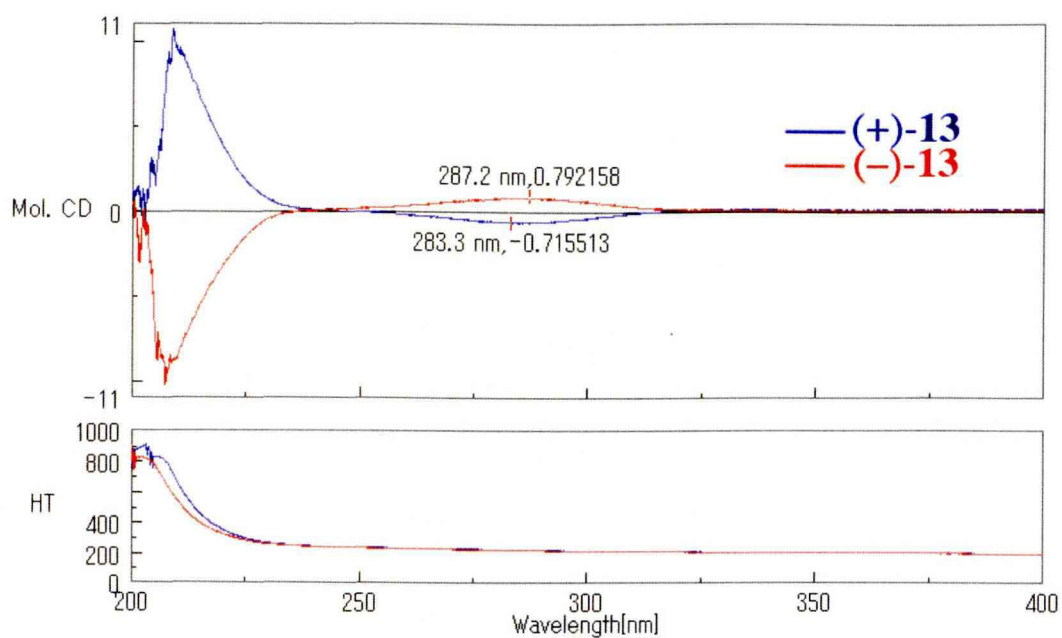
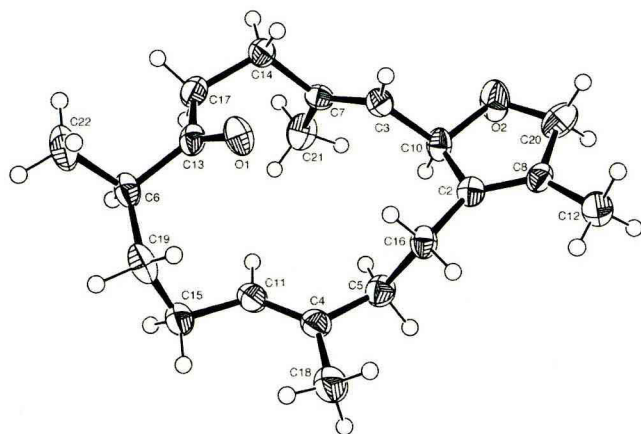
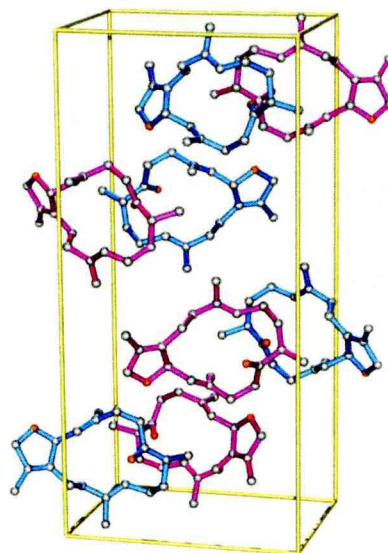


Figure 10

化合物(-)-13 については、幸運にも結晶を得ることが出来たため、X線結晶構造解析を行い相対立体配置の決定を行った(Figure 11)。



X-ray structure of compound (-)-13



The unit crystal lattice includes (+)-13 and (-)-13 (1:1).

Figure 11

しかしながら興味あることに、その際の分析結果からは、使用した結晶がラセミ体であったことが判明した。また、このラセミ体の結晶は、化合物(-)-13 から結晶化されたものであるが、化合物(-)-13 が示す $[\alpha]_D$ の絶対値は、 $+67^\circ$ と化合物(+)-13 の 75° よりも小さい。つまり、光学的事実においても、負の旋光度を示す化合物(-)-13 は不純物を含んでいるという結果を示している [化合物(+)-13 の $[\alpha]_D$ を基準にすると、化合物(-)-13 の光学純度は 79% ee ということになる]。この結果より類推するに、この化合物は、ラセミ体を形成すると良好な結晶を晶出する傾向があるものと考えられる。また、結晶部分と油状の残渣両方について $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定を行ったが、得られたスペクトルは同一であった。

さて、この段階において、なぜ 3 つもの不斉炭素を有する化合物(+)-5 が両エナンチオマーのケトンを生成するのかという理由が明らかになっていない。ここで先の文献²⁰⁾において、 HClO_4 との反応により生成するケトンの構造は、化合物(+)-13 である

と報告されている。一方、今回著者が得たマイナーケトンである(+)-**13**の物理データは、報告されている化合物(+)-**13**のものとは異なっている。

文献²⁰⁾の著者等は、報告した化合物(+)-**13**の立体構造をエポキシド-ケトン転移反応の反応メカニズムから推定して決定している。つまり、今回著者が得た(-)-**13**のX線結晶構造解析の結果によると、文献にあるメジャーケトン(+)-**13**の構造が、化合物(+)-**13**のジアステレオマーである化合物(+)-**12**(またはそのエナンチオマー)であったことを示すものである。

Scheme 17において、ジオール化合物(+)-**11**と訂正した構造のメジャーケトン(+)-**12**は既知化合物であるが、ジオール化合物(+)-**11**の立体化学も、先の化合物(+)-**13**の構造決定同様、反応機構より推定されたものであった²⁰⁾。そこで、化合物(+)-**11**の相対立体配置についてはX線結晶構造解析(Figure 12)より、絶対立体配置については、化合物**30b**(Figure 13)のX線結晶構造解析の結果から確認を行った(Figure 17、詳細は後に記述)。

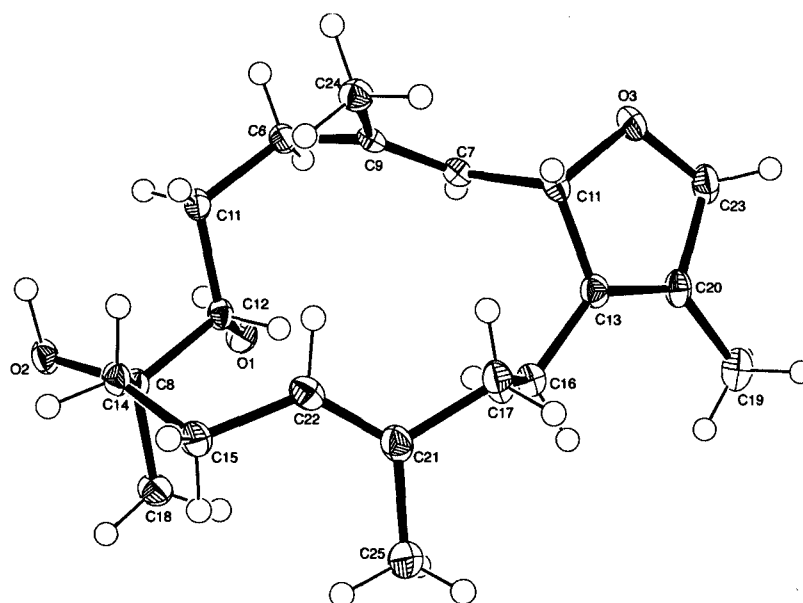
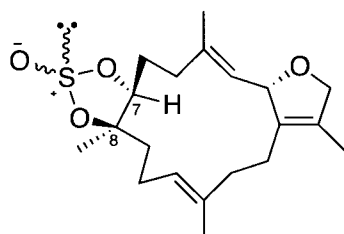


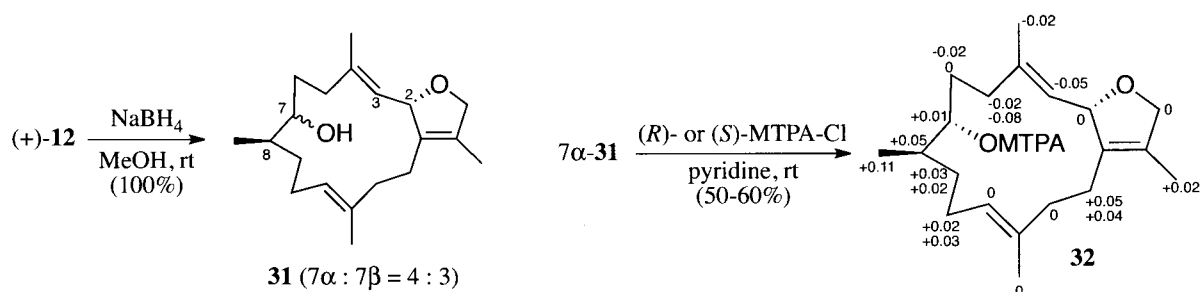
Figure 12: X-ray structure of compound 11



30b: (S)-S

Figure 13

一方、化合物 **12** の相対立体配置については、上で述べたように化合物(-)-**13** の X 線結晶構造解析の結果から推定したものであり、未だに状況証拠的なものである。そこで、メジャーケトン化合物(+)-**12** に対して化学変換を行い、絶対立体配置の決定を行った(Scheme 18)。



Scheme 18

化合物(+)-**12** の 7 位ケトンのカルボニルをメタノール中、 NaBH_4 で還元し、エピマーアルコール化合物 **31** を定量的に得た。ここで、化合物 **31** の 7 位ヒドロキシ基の立体は、 $^1\text{H-NMR}$ の結果より $7\alpha:7\beta = 4:3$ であり、それぞれの化合物は分離可能であった。このエピマーアルコールのうち、化合物 7α -**31** については、 C_6D_6 中での $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、非常に分離のよいシグナルが観測され、結合定数の解析並びに NOESY スペクトルの結果(Figure 14)から、強く確証の持てる相対立体配置を決定することが出来た。次に化合物 7α -**31** に対して(*R*)-、および(*S*)-MTPA-Cl を用いて(*R*)-及び

(S)-MTPA エステル体 **32** を得た。そして、得られた化合物 **32** の全てのプロトンについて $\Delta\delta$ 値 [$\Delta\delta = \delta_{S\text{-MTPA}} - \delta_{R\text{-MTPA}}$] を求め、プラス並びにマイナス値の分布を基に²²⁾、化合物 **7 α -31** の絶対立体配置を 2*S*,7*S*,8*R*- と決定した。つまりこの結果から化合物(+)-**12** の絶対立体配置が 2*S*,8*R*- と明確に決定できた。

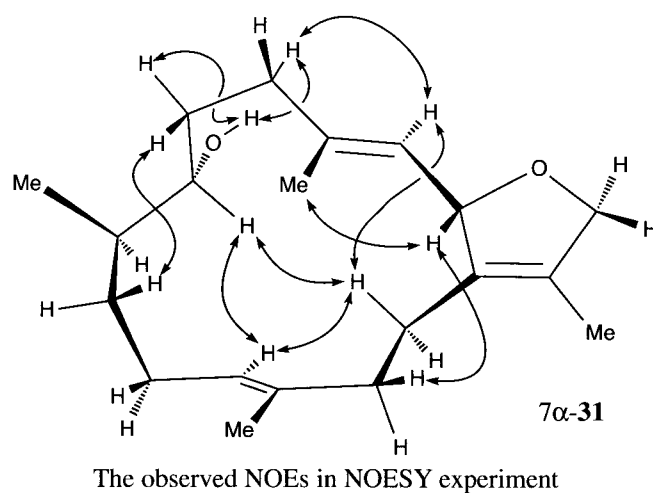
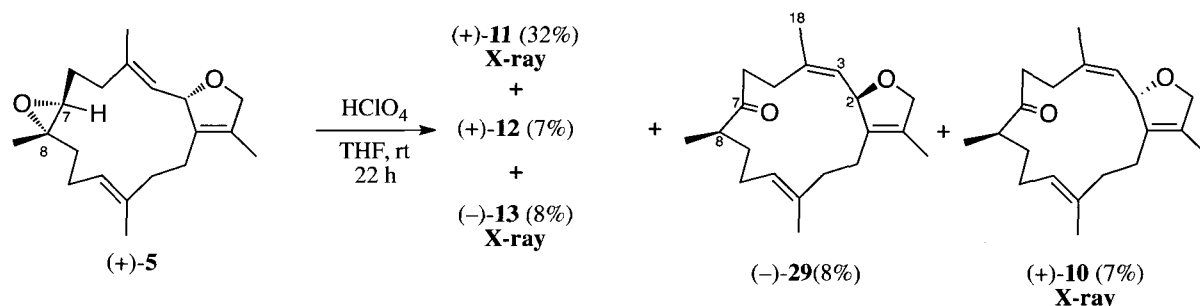


Figure 14

一方、化合物(+)-**12** をメタノール中、室温で5日間 NaOH と反応を行うと2つのケトン化合物が1:2の割合で生成した。このケトン化合物の分離を行い、それぞれのケトン化合物が原料の化合物(+)-**12** とそのジアステレオマー(+)-**13** であることを同定した。また、得られたケトンの絶対立体配置が(+)-**13** または(-)-**13** であるかは、Scheme 17 で得られた化合物の光学的データとの比較を行い決定した。すなわちこの結果は、アルカリ条件下において(+)-**12** が(-)-**13** へ異性化することはないということを示している。

ところで、Scheme 17 において、THF 中化合物(+)-**5** と 25% HClO₄ を用いて、室温下 22 時間反応を行うと化合物(+)-**11**, (+)-**12**, (-)-**13** に加え、新しいケトン化合物(-)-**29** と(+)-**10** が生成する(Scheme 19)。



Scheme 19

化合物(+)-10 の構造は、X 線結晶構造解析の結果により決定を行った。また、原料の化合物(+)-5 では 3 つの *E*-オレフィンが存在しているが、化合物(-)-29 の ^{13}C -NMR スペクトルでは 18 位炭素が $\delta 22.8$ に観測され、また NOESY スペクトルの解析より 3 位-18 位プロトン間に相関が見られた事、さらに他の特徴が化合物(+)-10 に似ていることより、化合物(-)-29 の構造は、化合物(+)-10 のジアステレオマーであると決定したが、そこでは一つの *E*-オレフィンが *Z*-オレフィンへと異性化していることが判明した。(Figure 15)。

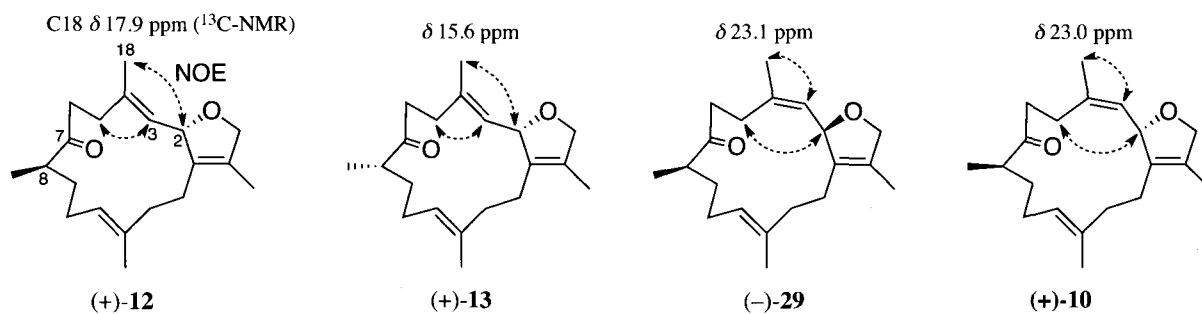
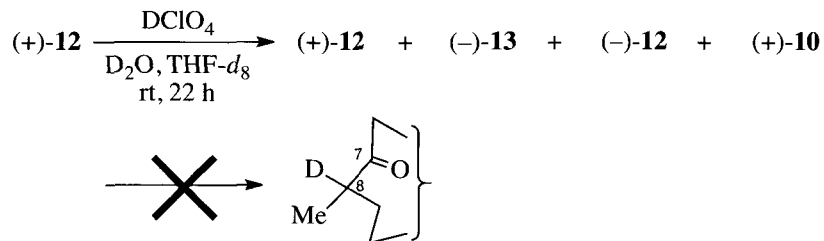


Figure 15

化合物(-)-29 と(+)-10 の絶対立体配置は、化合物(+)-12 を DClO_4 と 22 時間反応を行い、それぞれ相当する化合物へと変換を行うことで確認を行った(Scheme 20)。なお、その際に化合物(-)-29 と(+)-10 の 8 位水素(H-8)が重水素で置き換わることがないことから、化合物(+)-12 の 8*R*-配置は保持されるということも確認された。



Scheme 20

ここで、これら一連の化合物の絶対立体配置を決定するに当たり、化合物(+)-5, (+)-10, (+)-11, (+)-12 及び(+)-13 で見られるように、2 位炭素の絶対立体配置が *S*-配置である場合、その化合物の $[\alpha]_D$ は正の値を示し、化合物(-)-13 と(-)-29 で見られるように、2 位炭素の絶対立体配置が *R*-配置である場合、その化合物の $[\alpha]_D$ は負の値を示すという構造と旋光度の関係性が、反応生成物の絶対立体配置を推定する上で非常に有用であった(Figure 16)。

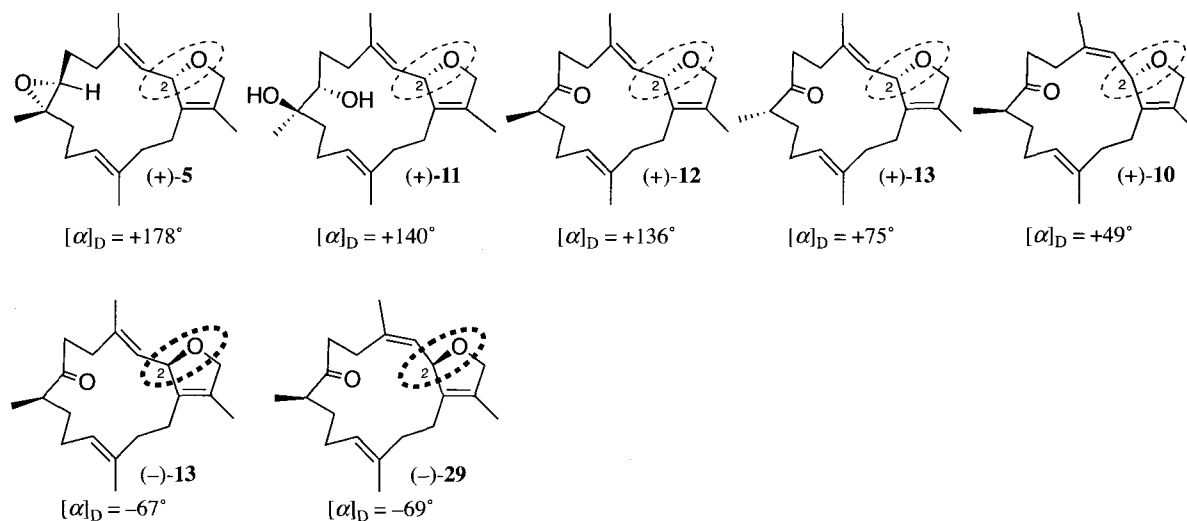
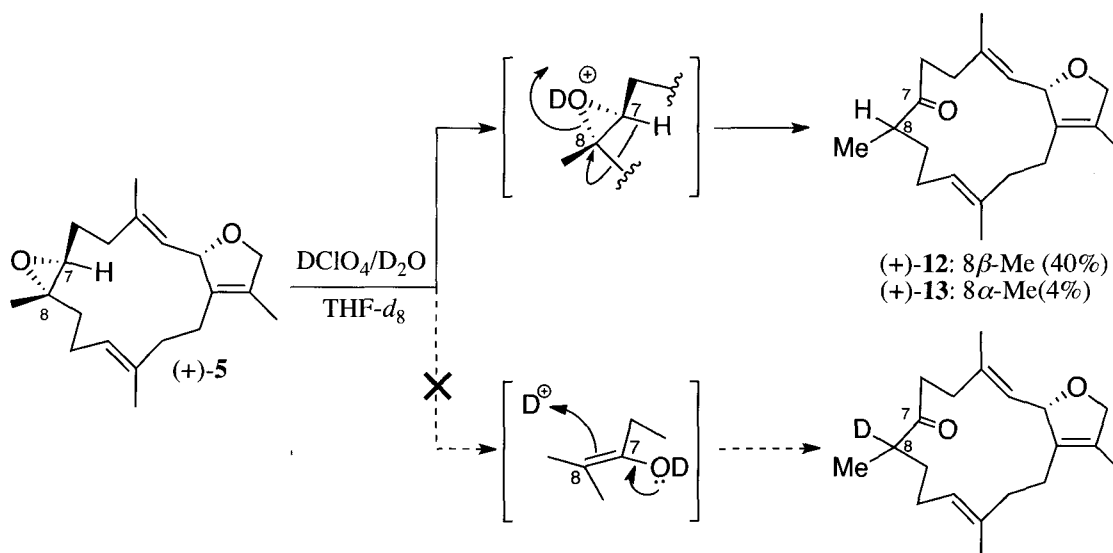


Figure 16

さてここで、これら反応生成物を与える反応機構について考察を行ってみたい。まずジオール化合物(+)-11については、原料である化合物(+)-5の8位炭素(C-8)に対して、水分子が S_N2 タイプの攻撃を行い7*S*, 8*R*-ジオール化合物(+)-11を生成したと解釈できる。また、化合物(+)-11の反応時間と収率の関係性は、反応時間10分の時に34%、22時間の時に32%と反応時間の長短に関わらず、ほぼ同一の収率が得られる。

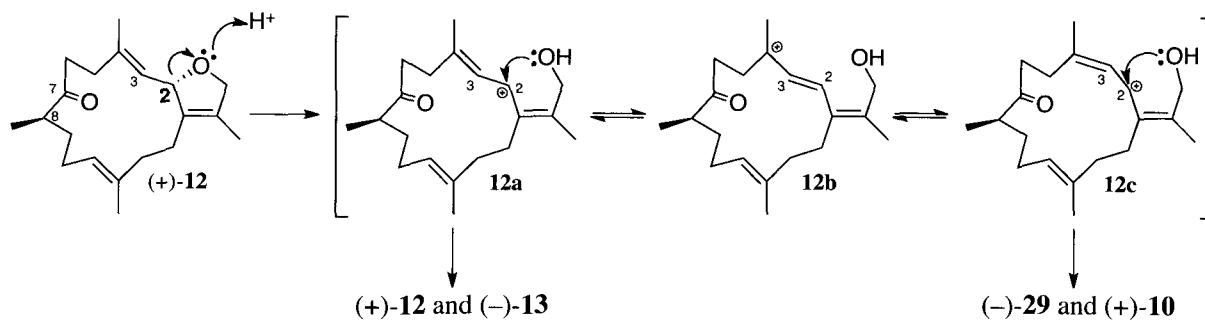
次に反応時間10分の場合、ケトン化合物(+)-12 (42%)と(+)-13 (4%)は、原料である化合物(+)-5からエポキシド-ケトン転位反応により直接生成しなければならない。ここでこの反応の機構について、いくつかの可能性が考えられる。つまり、エポキシド環の開裂時にエノール中間体を取り、その後 β -ケトン化合物(+)-12へとエピ化が起こっている場合。または、通常通りの立体で転位反応が起こり α -ケトン化合物(+)-13が生成した後、 HClO_4 存在下においてエノール化し、同様の論理により β -ケトン化合物(+)-12へと異性化するという場合が考えられる。そこで、 $\text{THF-}d_8$ 中の化合物(+)-5に対して $\text{DClO}_4/\text{D}_2\text{O}$ を加え、室温で反応を行うと、20分後の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて化合物(+)-5由来のシグナルは消失し、代わりに化合物(+)-11, (+)-12及び(+)-13由来のシグナルが観測される(Scheme 21)。この中でケトン化合物(+)-12と(+)-13のC-8に結合するメチル基(C-8 Me)のシグナルはdoubletを示し、8位に重水素が入ったケトン化合物は全く生成しなかった。この結果とScheme 20で示した結果より HClO_4 の酸性条件下ではエノールを経由せず、直接水素が転位し、その後もエノール化による8位の異性化が起こらないことが明らかとなった。



Scheme 21

さらに、反応時間が22時間の場合、化合物(+)-12の収率は7%と著しく減少し、それと同時にエナンチオマーである化合物(-)-13, 3*Z*-幾何異性体化合物(-)-29及び化合物(+)-10が、それぞれ8%, 8%, 7%の収率で生成する。このことは、化合物(-)-13, (-)-29, (+)-10の3つの化合物が、反応時間10分時の主生成物である(+)-12から生成する事を示唆している。事実Scheme 20で示したように、化合物(+)-12に対してDCIO₄/D₂Oで22時間反応を行うと、重水素化されていない化合物(-)-29と(+)-10が、(-)-13と共に生成する結果も、この考察結果を支持するものである。

化合物(+)-12よりこれらの化合物を生成する反応機構は、化合物(+)-12のC-2において、ジヒドロフラン環の酸による開裂の結果、カルボカチオン中間体12aと12bが生成すると仮定することで理解が出来る(Scheme 22)。すなわち、カルボカチオン中間体12aは、3*Z*-幾何異性中間体12cへと異性化できる中間体12bのような、いくつかのカルボカチオン中間体へと共鳴安定化しており、中間体12aと12cのそれぞれにおいてジヒドロフラン環の再環化が起こり相当する生成物、化合物(+)-12と(-)-13、並びに化合物(-)-29と(+)-10を生成するというものである。

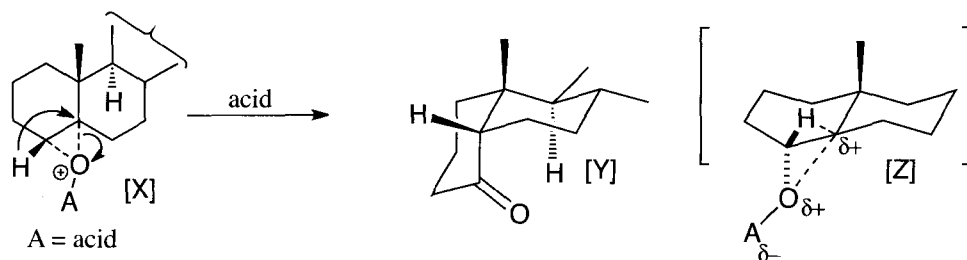


Scheme 22

この理解を基に反応時間 10 分での結果を考えると、生成する化合物(+)-13 は、化合物(+)-12 と同じ経路を辿るであろうことより、化合物(+)-5 から初期段階に生成するものと考えられる。また、化合物(+)-13 の収率が反応時間 10 分の場合に 4% と非常に低い、この化合物が想定される化合物(-)-10, (-)-12, (+)-29 を生成することから、相当するエナンチオマーの光学純度を低下させる要素となっているものと考えられる。

さてここで、化合物(+)-5 からこのように様々な生成物を与え、かつ酸による反応初期段階において起こるエポキシド-ケトン転位反応について再度整理し、考えてみたい。

エポキシドと酸を反応させるとケトンが得られるのはよく知られており、エポキシド-ケトン転位反応の立体化学に関して多くの場合、開裂する C-O 結合([X])の背面より水素のような置換基が転位して遷移状態([Z])を経由し、生成物([Y])を与える^{23),26)} (Scheme 23) という協奏的反応機構過程が考えられる。そしてこの反応機構を基に(+)-5 の 7 位水素(H-7)が C-8 のβ側から転位するはずであるので、主生成物のケトン化合物の立体配置は(+)-13 であると誤って報告されたものと考えられる。



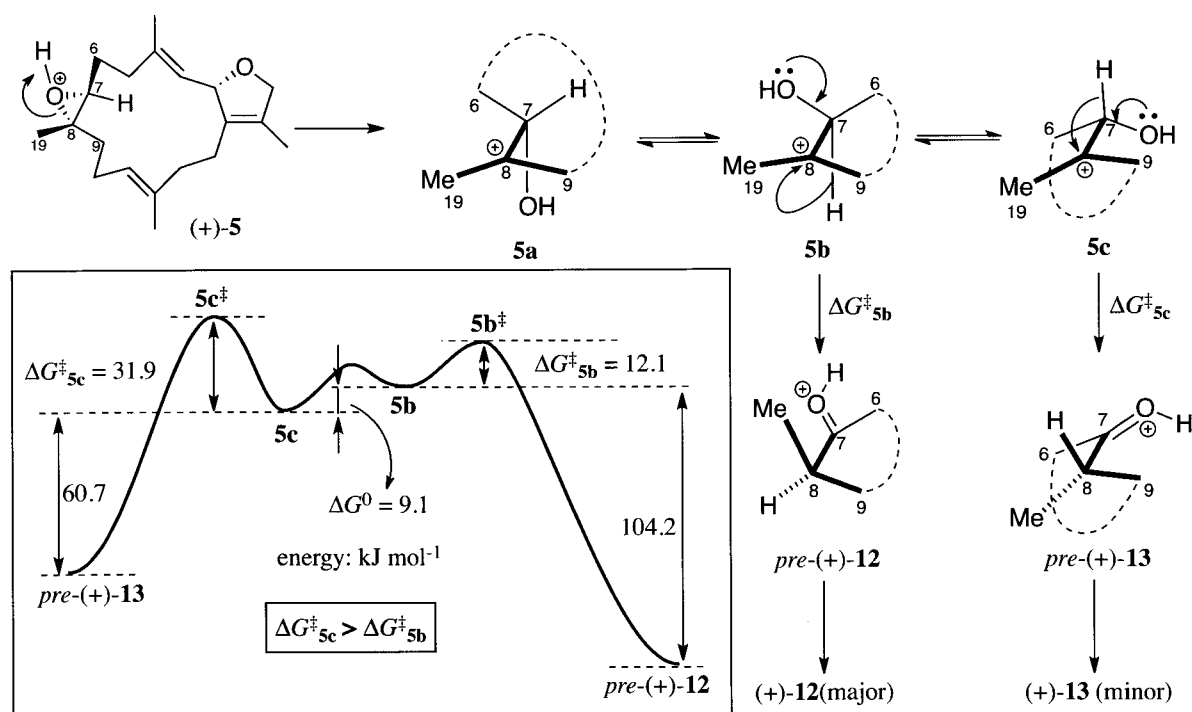
Scheme 23

なぜ化合物(+)-12 がエポキシド-ケトン転位反応のメジャーケトン体として得られたのだろうか？この理由として考えられる第一の要因として著者は、この転位反応が一般に知られている協奏的反応機構で進行することが出来ないからではないかと考えた。なぜなら化合物(+)-5 の H-7 が C-8 のエポキシド C-O 結合の開裂と同じ側から移動しないと生成しない化合物(+)-12 が、この転位反応により生成している。そこで、著者は今までとは異なる中間体として、カルボカチオンの存在を提唱した。つまり、上記の変換反応においては、このエポキシド-ケトン転位反応は S_N1 様式で反応が進行すると考えるのが妥当であろう(Scheme 24)。

化合物(+)-5 の C-8 のエポキシド C-O 結合の開裂は第 3 級カルボカチオン中間体 **5a** を与え、そのカルボカチオンの存在時間は、7 位炭素(C-7)-H の sp^3 混成軌道が C-8 の空の 2p 軌道と平行になり、中間体 **5b** や **5c** へと変化するためのコンフォメーションになるのに十分なものだと考えられる。さらに、中間体 **5b** から中間体 *pre*-(+)-12 への活性化エネルギー ΔG_{5b}^\ddagger と、中間体 **5c** から中間体 *pre*-(+)-13 への活性化エネルギー ΔG_{5c}^\ddagger の大きさ(中間体 **5b** と **5c** 間のエネルギー差ではない、この差は 9.1 kJ/mol である)も異なっており、 ΔG_{5b}^\ddagger よりも ΔG_{5c}^\ddagger のほうが大きいものと予想される。そして、この差が生成物の割合を決定するものと考えられる(Curtin-Hammett principle²⁷⁻²⁹)。そこで、この活性化エネルギーについて計算を行った。

全ての初期構造は、化合物(+)-5 の再安定構造を基に作製を行った。また、遷移状態 $5b^\ddagger$ と $5c^\ddagger$ の探索は、AM1 の半経験的分子軌道法を用いて中間体 $5b$ と $5c$ に対して構造最適化後に探索を行った。さらに、探索で得られた構造の全てのエネルギーは B3LYP/6-31G* を用いて計算を行った。結果、それぞれの活性化エネルギーは $\Delta G_{5b}^\ddagger = 12.1$ kJ/mol, $\Delta G_{5c}^\ddagger = 31.9$ kJ/mol であった (Scheme 24 左下)。ここで、Scheme 24 左下の中間体 *pre-(+)-13* と *pre-(+)-12* のコンフォメーションは、活性化エネルギー計算において、中間体 $5b$, $5c$ のものと一緒であると仮定した。この計算より得られた結果は実験事実と一致がみられ、カルボカチオン中間体機構を支持するものと考えている

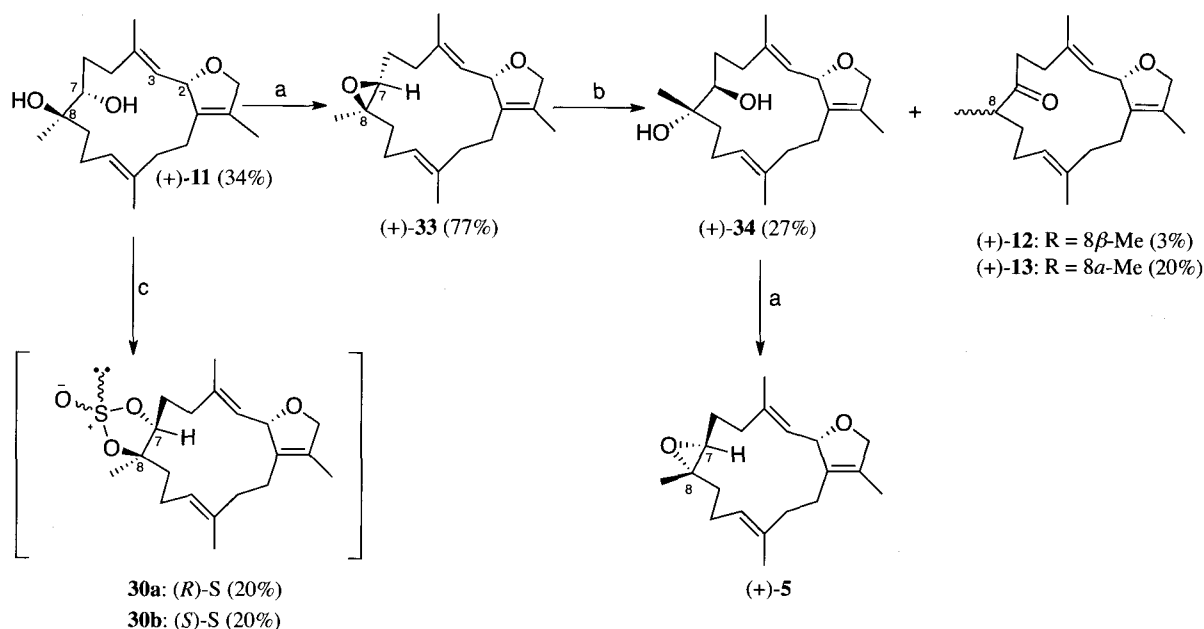
エポキシド-ケトン転位反応のカルボカチオン中間体の存在については似たような議論がある³⁰⁻³¹)。また、sarcophine (6) の化学反応における生成物の割合は、活性化エネルギーが重要な役割を果たしているとも近年議論されている¹¹)。



Scheme 24

エポキシド-ケトン転位反応の立体化学経路についての将来的研究のため、化合物(+)-5の7*R*, 8*R*-ジアステレオマーである化合物(+)-33 (inv-sarcophytoxide)を、ジオール化合物(+)-11より合成し、HClO₄を用いて反応を行った(Scheme 25)。この場合、酸との反応速度は化合物(+)-5の場合よりも少し遅く、原料である化合物(+)-33がTLC上で消失するのに2時間かかった。そして、ジオール化合物(+)-34、ケトン化合物(+)-13及び(+)-12を、それぞれ27, 20, 3%の収率で得た。化合物(+)-34の立体配置は、化合物(+)-5への変換を施すことで決定した。

注目すべき結果としては、化合物(+)-12と(+)-13のケトン化合物が1:7の割合で得られていることである。つまり、H-7がメジャーケトン化合物(+)-13の生成において、離れていく酸素と同じ側からC-8へと移動したように見える。この論理的には矛盾している水素転位も、Scheme 24における中間体5aのジアステレオマー(7*R*-)において、C-8カルボカチオン中間体を仮定すると矛盾無く説明することが出来る。



a: MsCl, triethylamine in CH₂Cl₂, then K₂CO₃ in MeOH. b: HClO₄ in THF, 2 h, c: SOCl₂, triethylamine in CH₂Cl₂, rt.

Scheme 25

化合物(+)-33 の合成途中、著者は予想外の生成物を得た。すなわち、化合物(+)-11 と MsCl との反応に続いて炭酸カリウムで反応を行うと、化合物(+)-33 が 77% の収率で得られるが、それと共にジアステレオマーである化合物 30a と 30b の 1:1 混合物が収率 2% と少量得られてきた(Scheme 25 左下)。また、得られたジアステレオマー 30a と 30b は HPLC による分離が可能であり、分離した片方は結晶化したので、X 線結晶構造解析を行った。すると結晶化した化合物は、環化スルフィナート 30b であることが判明した(Figure 17)。この化合物は MsCl によって生成したわけではなく、市販の MsCl に少量含まれていた塩化チオニルとの反応で生成した可能性がある。実際に化合物(+)-11 を塩化チオニルと反応させると、ジアステレオ混合物 30a と 30b が 1:1 で生成する事からも、この可能性が支持される。また、非常に幸運なことに硫黄は重原子であることから、X 線結晶構造解析により化合物 30b の絶対立体配置、つまりは化合物(+)-11 の絶対立体配置をも決定することが出来た。

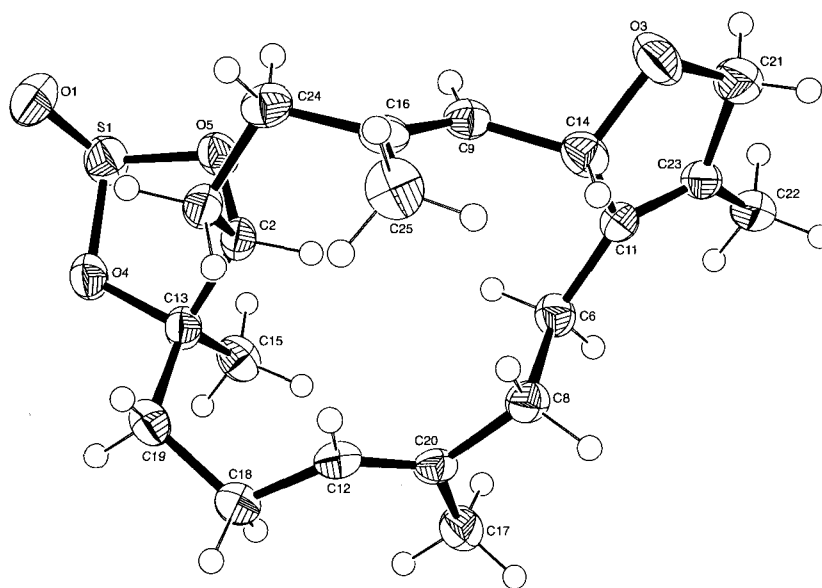
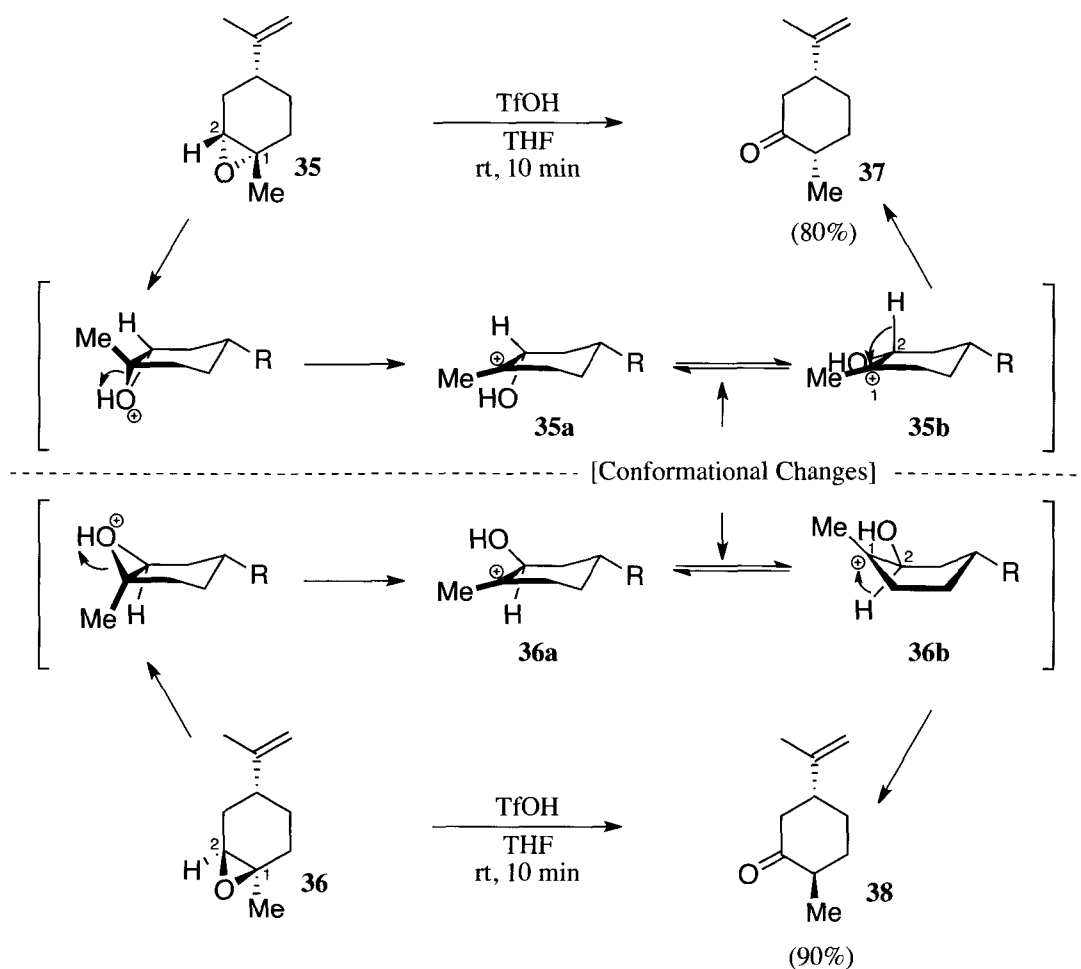


Figure 17: X-ray structure of compound 12b

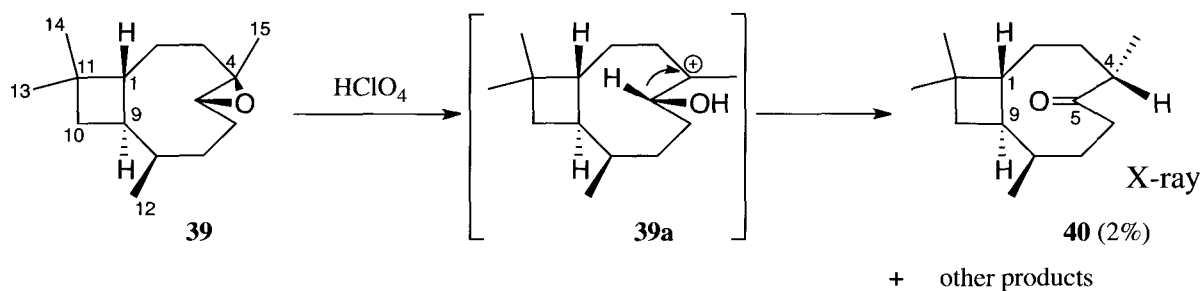
次に著者は、エポキシド-ケトン転位反応の基準となるべき反応を見いだすべく、(+)-*trans*-limonene 1,2-epoxide (**35**)と(+)-*cis*-limonene 1,2-epoxide (**36**)に対して酸触媒反応を行った(Scheme 26)。HClO₄を用いた反応では、ほとんど反応が進行しなかったが、THF 中 0.1 当量の TfOH を使用し 10 分間室温で反応を行うと、ケトン化合物 **37** と **38**³²⁻³³が非常によい収率で得られる。このことは転位反応において、H-2 の水素が C-1 の解離する酸素の反対側から移動する協奏的な反応経路で起こっていることを示している。しかしながら、このような十分に知られている場合においても、化合物 **35a** と **35b**、または化合物 **36a** と **36b** のようにカルボカチオン中間体を經由した S_N1 様式で反応が進行していると提案したい。

化合物 **35** の場合、初期に生成したカルボカチオン中間体 **35a** が C-1 における空の p 軌道と(C-2)-(H-2)軌道が平行になり中間体 **35b** へとコンフォメーションを変化させるが、中間体 **35b** については、6 員環の堅固からこれ以上のコンフォメーションはとれず、したがって転位する水素の攻撃方法も決まったものとなる。この状況は化合物 (+)-**5** の場合とは異なっている。つまり、14 員環由来の柔軟性を有することから、化合物(+)-**5** から形成されるカルボカチオンは、Scheme 24 における中間体 **5b** と **5c** の 2 つのコンフォメーションをとることが出来る。



Scheme 26

カルボカチオン中間体メカニズムの他の証明としては、マイナーだが単一のケトン生成物であるケトン化合物 **40** を与える (-)-dihydrocaryophyllene oxide³⁴⁾ (**39**)と HClO_4 の反応で見られる(Scheme 27)。また、化合物 **40** の立体化学は、X線結晶構造解析を行うことで確認を行った(Figure 18)。さらに、新たに形成した第2級メチル基グループが *S*-配置であるということは、この反応が協奏的な水素転位の反応機構よりも、カルボカチオン中間体 **39a** を経由して反応が進むことを示している。



Scheme 27

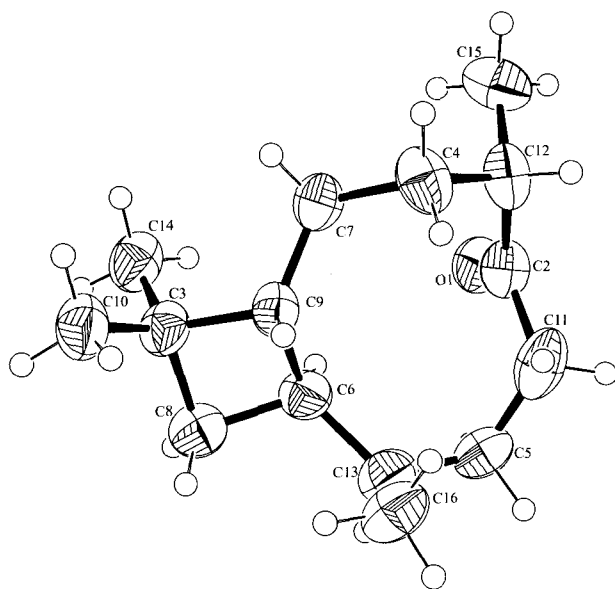
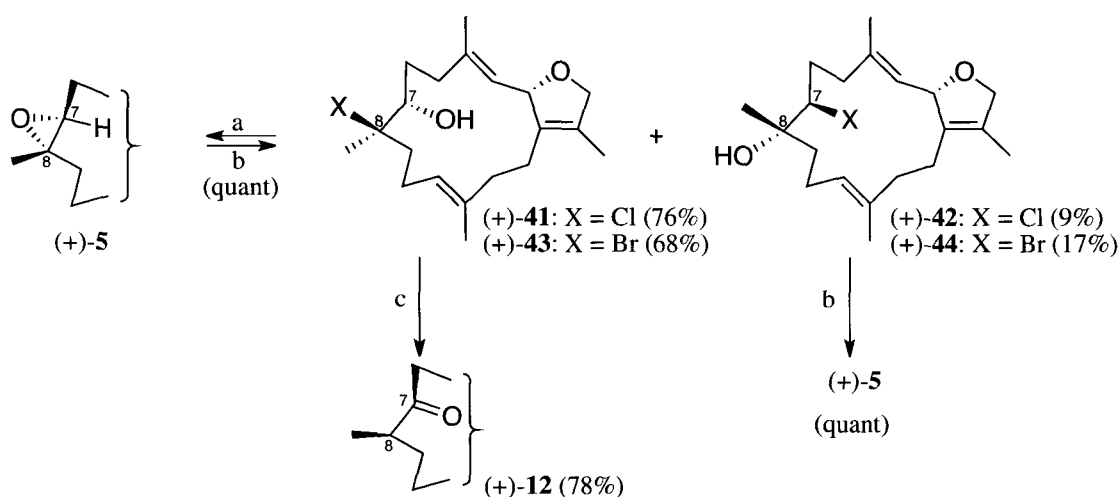


Figure 18: X-ray structure of compound 40

次に著者は、化合物(+)-5 と TfOH, HCl 及び HBr との反応を行った。化合物(+)-5 を無水 THF 中 0.01 当量の TfOH と反応を行うと、予想通り無水条件下ではジオール化合物(+)-11 は得られず、化合物(+)-12 と(+)-13 がそれぞれ 80%, 8%の収率で得られる。この2つのケトン化合物の割合は、HClO₄で反応を行ったものと同じであった。

また、化合物(+)-5 を THF 中 HCl または HBr と共に反応を行うと、ケトン化合物が生成しない代わりに互いに異性体であるクロロヒドリン(+)-41 と(+)-42、ブromoヒドリン(+)-43, (+)-44 がそれぞれ得られた(Scheme 28)。ここで注目すべき事項として、クロロヒドリン(+)-41 は、室温で MeOH/H₂O (2:1)の中に 22 時間おいておくと、化合物

(+)-**12** へと変化することである。同様にブロモヒドリン(+)-**43** も同条件において1時間で(+)-**12** を容易に生成する。生成物の立体構造を考えると、反応中において水素が脱離していくハロゲンの反対側から移動していることが明らかである。極性溶媒中においては、C-X結合は自発的に開裂する傾向があり、その結果として安定なC-8の第3級カルボカチオンを生成し、H-7がそこへ移動してくるものと考えられる。そこで溶媒を、水を使わず MeOH のみへと極性を下げると、ハロヒドリンは変化せずに残り、生成物である化合物(+)-**12** は48時間後においても観測することが出来なかった。



a: 35% HCl aq. in THF or 48% HBr aq. in THF at rt, 10 min, b: K₂CO₃ in MeOH, c: MeOH/H₂O (2 : 1), rt, 22 h

Scheme 28

この節で得られている全ての化合物について MRSA と肺癌細胞に対する生理活性試験を行った。化合物(+)-**5**, (+)-**12**, (+)-**42** は MRSA に対して弱いながらも活性を示した。また、肺癌細胞(A549)に対する細胞毒性(IC₅₀ μg/mL)は、(+)-**10** (16), (+)-**12** (16), (+)-**13** (14), (-)-**13** (14), (-)-**29** (15)という結果であった。しかしながら、他の化合物については、活性が見られなかった。

結 論

医薬資源として、そのシード化合物をどこに求めるかは非常に難しい問題である。従来の創薬研究においては自然界に存在する有効物質、すなわち植物起源、鉱物起源、さらには土壌中に存在する微生物やカビなどから得られる生理活性化合物をそのまま使用する、あるいはその誘導体や類縁物質が創薬基盤になっていた。これは人類発展の歴史とも符合する。一方、現代では科学技術の飛躍的な進歩、またコンピュータを始めとする医薬創製支援システムの急速な発展に伴い、ゲノム創薬を筆頭とする革新的創薬が盛んに行われている。病気にかかわる遺伝子を解明し、その原因から医薬品を考えていく。例えば、病気に関連する受容体（タンパク質）が特定でき、またその受容体に作用する因子（リガンド）の特定が可能となれば、それらの機能の解明が可能になり、その結果としてそれら因子のアゴニストやアンタゴニストを合成し、新規医薬品を創製しようとするものである。

このような現状で、天然物化学は創薬においては古典的と捉えられがちである。しかしながら、天然物は未だに医薬資源として確固たる地位を保っており、低分子医薬の多くが天然物の構造を基盤としており、抗がん剤の分野に到っては天然物をそのまま使用したり、リード化合物として用いた例は未だに 50%以上に上ることが知られている³⁵⁾。これらの事実は、新たなフィールドへの探索の中で医薬品のリード化合物が発見できる場合もあるが、既に知られている化合物が、偶然や多少の化学修飾により、有用なシード化合物や医薬品原料となり得る可能性もあるということを示唆するものでもあろう。

著者は、まず brown alga, *Zonaria diesingiana* より eicosanoylphloroglucinol 類を大量に得ることに成功した。次に、この大量に得た eicosanoylphloroglucinol 化合物の構造

的特徴を捉え、化学反応を行うことでエイコサノイド部分の効率的な切断反応を計画し、検討を行った結果、エイコサノイドを簡便な方法で、高純度かつ高収率で得る方法を確立した。また、その反応機構について検討を行い、類推される反応機構の推定を行った。

つぎに著者は、soft coral, *Sarcophyton glaucum* より cembranoid 化合物 sarcophytoxide を簡便な手法により結晶で得る事が出来た。得られた sarcophytoxide の構造的特徴、ならびにその反応性に着目し、薬理活性化合物への化学変換可能性を検討した。

最初に sarcophytoxide に対して Lewis 酸を作用させ、酸の量的変化により生成物が異なることを見いだした。そして Lewis 酸を作用させた場合に、渡環化合物が生成する事を見いだした。また、その渡環化合物の絶対立体配置及び、化合物生成の反応機構について推定を行った。さらに、反応の検討の中で酸性条件下におけるエポキシド-ケトン転位反応がカルボカチオン中間体を經由している可能性を示すきっかけを得た。

つぎに、sarcophytoxide に対して Brønsted 酸との反応について検討を行った。すると、反応時間の長短により生成物の立体化学が変化することを見いだした。また、生成した一部の既知化合物について、報告されている構造が異なっていることが判明し、その構造の訂正を行った。さらに、酸条件下におけるエポキシド-ケトン転位反応に着目し、その反応機構が、従来より知られている協奏的反応機構ではなく、カルボカチオン中間体を經由する段階的反応機構であることを提案し、その論理の裏付けを計算化学と実験化学の両方から行った。

また、sarcophytoxide より得られた化合物の、生理活性試験を行った結果、渡環化合物には細胞障害活性が、一部の化合物には弱いながら MRSA 及び肺癌細胞に対して活性が見られた。

以上のように、著者は既知の海洋性天然物である eicosanoylphloroglucinol 化合物及び sarcophytoxide について、その構造的特徴や反応性に着目し医薬資源としての可能性を探り、その価値を高めることを検討した。そして eicosanoylphloroglucinol 化合物からエイコサノイドを得る方法を確立した。また、sarcophytoxide の反応性検討の中より、エポキシド-ケトン転位反応の反応機構について、新たな提案をした。今回提唱した手法や反応機構の解明は、既知化合物の医薬資源としての可能性、並びにその有効利用への一つの方向性を示したものであり、今後はさらに強力な生物活性を示す化合物の探索に繋がる手段を提供したものと考えている。

謝 辞

本研究を遂行するにあたって、多くの方々にお世話になりました。この場をお借りして感謝の意を述べさせて戴きたいと思います。

本研究に際し、終始あたたかいご指導と激励を賜りました星薬科大学薬学部 本多利雄 教授に深謝いたします。

また、徳島大学薬学部 楠見 武徳 名誉教授には、大学院在学中、並びにその後の研究生活と長年にわたり若輩者の私に多大なるご指導戴きました。徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター海洋環境資源学教室において、先生より学んだたくさんの事は、現在の私にとってかけがえのないものとなっております。ここに深謝いたします。

さらに、徳島大学薬学部 大井 高 准教授には、大学院在学中、並びにその後の研究におきましても、いろいろとご指導、ご助言を戴きました。ここに深謝いたします。

本研究を遂行するに当たり、適切なお助言を戴きました東京工業大学大学院理工学研究科鈴木 啓介 教授に感謝いたします。

また、本研究にご協力及び有益な議論をして頂いた、松岡 啓輔 君、新居 啓司 君、栗津(田上) 桂子さん、貴島 優 君、そして徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター海洋環境資源学教室の諸氏、さらに星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に感謝いたします。

また、本研究に際し、研究生として通学することを快く認めていただき、その後も幾度となく暖かいお言葉をかけていただきました、国際医療福祉大学薬学部教授 武田 弘 学部長に深謝いたします。

国際医療福祉大学薬学部 後藤 了 准教授には、研究あるいは授業科目に関して多大なるご指導をいただきました。深く感謝いたします。

国際医療福祉大学薬学部 徳村 忠一 准教授には、本研究を纏めるに当たり、そのきっかけを作っていただきました。深く感謝いたします。

最後に、これまで私を暖かく応援してくれた両親、私を明るく励まし続けてくれた妻 幸美、長男 大和、長女 佐和に深く感謝いたします。

実験の部

本実験に際し、核磁気共鳴(NMR)スペクトルの測定は、Varian UNITY-600, Bruker ARX-400, JEOL JNM AL400, JEOL JNM AL300, JEOL FX200 及び HITACHI R-90H を使用した。X 線結晶構造解析には理学 R-AXIS RAPID X-ray Diffractometer を使用した。旋光度の測定は JASCO DIP-370 と JASCO P1010 を使用した。円二色性スペクトルの測定は JASCO J600 CD spectrometer を使用した。赤外吸収 スペクトルの測定は PERKIN-ELMER 1720 を使用した。質量分析スペクトルの測定は Waters LCT Premier XE, JEOL KMS-SX102A 及び JEOL JMS-AM150 を用いて行った。融点の測定には Büchi 535 を使用した。クロマトグラフィーには、Silica gel (Merck Silica gel 60, 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー、及び Sephadex™ LH-20 を用いたカラムクロマトグラフィーを行った。Preparative TLC は silica gel plate (Merck 20 × 20 cm silica gel 60 F₂₅₄, 1 mm) を用いて行った。Recycle- HPLC は JAI LC-908 (recycling) を用いて行い カラムとして Merck Hiber RT-250-25 LiChrosorb® Si 60 を使用した。TLC は silica gel plate (Merck 20 × 20 cm silica gel 60 F₂₅₄, 0.25 mm) を用いて行った。(–)-Caryophyllene oxide は、Aldrich Chemical Company Inc より購入した。

第一章

第一節の実験

17(*R*)-Hydroxyeicosatetraenoylphloroglucinol (1) と eicosapentaenoylphloroglucinol (2)の単離

1994年9月17日、シマオウギ(*Zonaria diesingiana*) 10 kg を高知県室戸岬にて新規に採集し、MeOHにて室温で抽出を2回行った。さらに、得られたMeOH抽出物をCH₂Cl₂、およびAcOEtを用いて分配抽出を行いCH₂Cl₂エキスとAcOEtエキスをそれぞれ91.4 gと4.48 g得た。得られたCH₂Cl₂エキス 10 gをSephadex™ LH-20を用いたクロマトグラフィー (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:1)で分離を行い7つのフラクションを得た。さらに、その3番目のフラクション 4.73 gを、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 230-400 mesh, 300g, MeOH in CH₂Cl₂ = 2%)で分離を行い17(*R*)-hydroxyeicosatetraenoylphloroglucinol (530 mg : 1)と eicosapentaenoylphloroglucinol (3.5 g : 2)を得た。

2-(17'-Hydroxy-1'-oxo-dodeca-5',8',11',14'(all *Z*)-tetraenyl)-1,3,5-trihydroxybenzene (1) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.35-1.55 (2H, m), 1.75 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.13 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.30 (2H, m), 2.75-2.90 (6H, m), 3.05 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.70 (1H, m), 5.60 (1H, m), 5.30-5.50 (7H, m), 5.84 (2H, s).

2-(1'-Oxo-dodeca-5',8',11',14',17'(all *Z*)-pentaenyl)-1,3,5-trihydroxybenzene (2) : ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.71 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.30 (6H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 5.80-5.55 (10H, m), 5.80 (2H, brs).

第二節の実験

化合物 2 から化合物 A (17) と B (4) の合成

化合物 2 (300 mg, 0.79 mmol) を EtOH (2 mL) に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (256.7 mg, 3.76 mmol), NaOH (444 mg, 11.10 mmol)、及び水 (0.4 mL) を加え室温で 20 分間攪拌した後、2 時間加熱還流を行った。反応液を室温に冷却した後、反応液に酢酸を加え pH = 3 として反応を終了させ、AcOEt を用いて分配抽出を行った。得られた AcOEt 層は、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水 Na₂SO₄ を用いて乾燥を行った。その後、減圧濃縮を行い反応混合物 (245 mg) を得た。得られた反応混合物に対してフラッシュカラムクロマトグラフィー [silica gel (230-400 mesh, 30g), MeOH in CH₂Cl₂ = 3%] を用いて分離精製し、化合物 17 (99.0 mg 0.33 mmol) と 4 (48.2 mg, 0.16 mmol)、並びに化合物 4 と 7 の混合物を得た。

5,8,11,14,17(all Z)-Eicosapentaenehydroxamic acid (17): EI-DI-MS *m/z* 317 (M⁺), 300 (1), 256 (3), 201 (7), 175 (15), 131 (19), 91 (71), 79 (100), 67 (74), 41 (63); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-9.50 (1H, br), 5.25-5.45 (10H, m), 2.73-2.85 (8H, m), 2.00-2.20 (6H, m), 1.67 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.62 (s), 131.89 (d), 128.86 (d), 128.58 (d), 128.44 (d), 128.16 (d), 128.11 (d), 127.97 (d), 127.90 (d), 127.70 (d), 126.85 (d), 32.26 (t), 26.36 (t), 25.46 (t), 25.38 (t), 25.11 (t), 20.39 (t), 14.09 (q). IR (NaCl) cm⁻¹: 3211, 3013, 2963, 1646, 1456, 1085, 713, 628.

5,8,11,14,17(all Z)-Eicosapentaenoic acid (4): EI-DI-MS *m/z* 302 (M⁺), 273 (3), 259 (2), 233 (5), 206 (10), 166 (19), 133 (22), 91 (83), 79 (100), 67 (74), 41 (58); IR (NaCl) cm⁻¹ 3013, 2964, 1709, 1435, 1267, 1092, 712; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.25-5.45 (10H, m), 2.36 (2H, t, *J* = 7.5), 2.75-2.88 (8H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 1.71 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, *J*

= 7.5 Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.53 (s), 131.93 (d), 128.93 (d), 128.64 (d), 128.47 (d), 128.16 (d), 128.07 (d), 127.98 (d), 127.76 (d), 126.92 (d), 33.25 (t), 26.35 (t), 25.52 (t), 25.43 (t), 34.39 (t), 20.44 (t), 14.14 (q).

Methyl 5,8,11,14,17(all Z)-eicosapentaenoate (**16**): EI-DI-MS m/z 316 (M^+), 287 (3), 247 (7), 201 (13), 180 (17), 119 (4), 79 (100), 67 (62), 41 (50); ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.25-5.24 (10H, m), 3.66 (3H, s), 2.75-2.85 (8H, m), 2.31 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.10 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.07 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 1.70 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.92 (s), 131.94 (d), 128.84 (d), 128.74 (d), 128.47 (d), 128.16 (d), 128.13 (d), 128.03 (d), 128.00 (d), 127, 78 (d), 126.92 (d), 51.35 (q), 33.34 (t), 26.45 (t), 25.51 (t), 25.44 (t), 24.68 (t), 20.45 (t), 14.14 (q).

化合物 **1** から化合物 **18** と **3** の合成

化合物 **1** (60 mg, 0.15 mmol)を EtOH (1.0 mL) に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (52 mg, 0.75 mmol), NaOH (90 mg, 2.25 mmol)、及び水 (0.2 mL) を加え室温で 20 分間攪拌した後、EtOH (0.5 mL) を追加し、2 時間加熱還流を行った。反応液を室温に冷却した後、酢酸を加え pH = 3 として反応を停止し、AcOEt を用いて分配抽出を行った。得られた AcOEt 層は、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。その後、減圧濃縮を行い反応混合物 (18.8 mg)を得た。得られた反応混合物に対して分取用 TLC [0.5 mm, MeOH in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10\%$ (one time) and MeOH in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5\%$ (two times)] を用いて分離精製し、化合物 **18** (15.6 mg, 46.6 μmol , yield 31%) と **3** (5.6 mg, 17.5 μmol , yield 11.7%)を得た。

(*R*)-17-Hydroxy-5,8,11,14(all Z)-eicosatetraenehydroxamic acid (**18**): ^1H -NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.20-9.90 (1H, br), 5.54 (1H, m), 5.25-5.45 (7H, brm), 3.66 (1H, brs), 3.7-3.9 (6H, brm), 2.25 (2H, brs), 2.00-2.20 (4H, brm), 1.69 (2H, brs), 1.30-1.50 (4H, brm), 0.91 (3H, brt, $J = 5.4$ Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.04 (s), 130.94 (d), 128.91 (d), 128.65 (d), 128.19 (d), 128.05 (d), 127.98 (d), 127.80 (d), 125.58 (d), 71.30 (d), 38.76 (t), 35.197 (t), 35.203 (t), 26.47 (t), 25.75 (t), 25.64 (t), 25.60 (t), 25.06 (t), 18.79 (t), 13.96 (q).

(*R*)-17-Hydroxy-5,8,11,14(all *Z*)-eicosatetraenoic acid (**3**): $[\alpha]_D^{20} = 5.0^\circ$ (*c* 0.39, CHCl₃); EI-DI-MS m/z 320 (M⁺), 302(5), 259(4), 222(10), 193(10), 166(28), 93(65), 79(100), 55(88), 43(36); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.56 (1H, m), 5.30-5.48 (7H, m), 3.69 (1H, quint, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (6H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.69 (2H, quint, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (2H, m), 1.35 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.97 (s), 131.41 (d), 128.93 (d), 128.73 (d), 128.25 (d), 128.15 (d), 127.82 (d), 127.77 (d), 125.39 (d), 71.39 (d), 38.66 (t), 35.13 (t), 32.81 (t), 26.32 (t), 25.72 (t), 25.64 (t), 25.60 (t), 24.39 (t), 18.81 (t), 13.93 (q).

第三節の実験

NaOH を用いた化合物 2 から化合物 4 の合成

化合物 2 (10 mg, 24.6 μmol) の EtOH (1.0 mL) 溶液に、水 (0.2 mL) と NaOH (14.7 mg, 0.37 mmol) を加え 3 時間加熱還流を行った。反応液を室温に冷却した後、酢酸を加え pH = 3 とし反応を停止し、AcOEt を用いて分配抽出を行った。得られた AcOEt 層は、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。その後、減圧濃縮を行い油状の反応混合物 (12.4 mg) を得た。得られた反応混合物を分取用 TLC (0.25 mm, MeOH in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5\%$, two times) を用いて分離精製し、化合物 4 (5.6 mg, 18.5 μmol , yield 75%) を得た。

化合物 4 と 1,3,5-triacetoxybenzene の合成

化合物 2 (20 mg, 49.2 μmol) に水 (0.2 mL)、EtOH (1.0 mL) 及び NaOH (30 mg, 0.75 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した後、3 時間加熱還流を行った。反応混合液を室温へと冷却後、酢酸を加えて pH = 3 とし AcOEt を加え分配抽出を行った。得られた AcOEt 層は、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った後、減圧濃縮を行った。残渣を pyridine (0.2 mL) に溶かし、無水酢酸 (0.2 mL) を加え、アルゴン気流下室温で 1 時間攪拌を行った。攪拌後、反応液に水を加え AcOEt で分配抽出を行った。得られた AcOEt 層は、飽和 CuSO_4 水溶液、次に飽和食塩水にて洗浄後、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥を行った AcOEt 層に対して減圧下溶媒の留去を行い、残渣を分取用 TLC (0.5 mm, AcOEt in hexane = 10%, 3 times) を用いて分離精製し、化合物 4 (10.2 mg, 33.8 μmol , 68.6%) と 1,3,5-triacetoxybenzene (6.9 mg, 27.4 μmol , 55.7%) を得た。

化合物 1 から 3 の合成

化合物 1 (60 mg, 0.15 mmol) に水 (0.3 mL)、EtOH (1.3 mL) 及び NaOH (87.6 mg, 2.19 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した後、3 時間加熱還流を行った。反応混合液を室温へと冷却後、酢酸を加えて pH = 3 とし AcOEt を加え分配抽出を行った。得られた AcOEt 層は、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水 Na₂SO₄ を用いて乾燥を行った。その後、減圧濃縮を行い油状の反応混合物 (61.2 mg) を得た。得られた反応混合物を分取用 TLC (0.25 mm, MeOH in CH₂Cl₂ = 5%, three times) を用いて分離精製し、化合物 3 (27.9 mg, 87.2 μmol, yield 60%) を得た。

化合物 3 のメチル化

ジエチルエーテル中、化合物 3 を大過剰のジアゾメタンと共に室温で 1 時間反応を行った。反応終了後、反応混合液を減圧下濃縮し、分取用 TLC (3/4 of 1.0 mm, AcOEt in hexane = 30%) を用いて分離精製を行い、化合物 20 (25 mg, 74.9 μmol, yield 86%) を得た。

Methyl (*R*)-17-hydroxy-5,8,11,14 (all *Z*)-eicosatetraenoate (**20**): $[\alpha]_D^{20} = 3.6^\circ$ (*c* 0.50, acetone); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ5.30-5.62 (8H, m), 3.69 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.72-2.90 (6H, m), 2.32 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.26 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.11 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.70 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.37-1.50 (4H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

化合物 20 と 2NMA のエステル化

化合物 20 (2 mg, 5.9 μmol) を CH₂Cl₂ (1 mL) に溶かし、(*S*)-2-naphthylmethoxyacetic acid (12.9 mg, 59.8 μmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

(3.4 mg, 17.7 μ mol), *N*-(4-pyridinyl)dimethylamine (0.7 mg, 5.9 μ mol) 及び triethylamine (1.7 mg, 17.7 μ mol)を加え、室温で9時間反応を行った。反応後、水を加え AcOEt で分配抽出を行った。得られた AcOEt 層に対して、クエン酸、5%NaHSO₄、飽和食塩水の順番で分配抽出を行い、無水 Na₂SO₄を用いて AcOEt 層の乾燥を行った。その後、減圧濃縮を行い反応混合物 (6.2 mg)を得た。反応混合物を分取用 TLC (1/4 of 0.25 mm, AcOEt in hexane = 30%) を用いて分離精製を行い、化合物(*S*)-2NMA ester **21** (1.7 mg, 2.6 μ mol, yield 32%)を得た。

Methyl 17-(*R*)-2-naphthylmethoxyacetate-5,8,11,14(all *Z*)-eicosatetraenoate (**21**):
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, s), 7.82 (3H, m), 7.54 (1H, dd *J* = 8.4, 1.7 Hz), 7.47 (2H, m), 5.36 (1H, m), 5.35 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.30 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.26 (1H, m), 5.17 (1H, m), 5.07 (1H, m), 4.97 (1H, m), 4.89 (1H, s), 3.49 (3H, s), 3.65 (3H, s), 2.76 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 2.70 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.59 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.30 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.18 (2H, m), 2.09 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 1.69 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.54 (2H, m), 1.3 (2H, m), 0.86 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

Methyl 17-(*S*)-2-naphthylmethoxyacetate-5,8,11,14(all *Z*)-eicosatetraenoate (**21**):
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, s), 7.82 (3H, m), 7.53 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz), 7.47 (2H, m), 5.27 - 5.97 (8H, m), 4.95 (1H, m), 4.88 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.44 (3H, s), 2.79 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.77 (2H, m), 2.31 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.35 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.10 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 1.69 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.40 (2H, m), 0.97 (2H, m), 0.63 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

第二章

第一節の実験

Sarcophytoxide (5) と TMSOTf (0.5 当量) の反応

Sarcophytoxide (+)-**5** (500 mg, 1.65 mmol) [$[\alpha]_D^{26} = 184^\circ$ (c 1.03, CHCl_3)] をベンゼン (25 mL) に溶解し、反応溶液を氷冷しながら、TMSOTf (0.15 mL: 0.5 eq) 加え 10 分間攪拌した後、さらに室温で 20 分攪拌を行った。続いて反応溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 mL)、水 (25 mL)、飽和食塩水 (30 mL) の順に分配抽出を行った後、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後、溶媒を減圧下留去し、反応混合物 (496 mg) を得た。得られた反応混合物に対しシリカゲルクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 9:1) を用いて分離精製し、化合物 **9** を含む混合物 (166 mg, ca. 90% purity) と化合物 **22** と **23** を含む少量混合物 (35.2 mg) を得た。化合物 **9** を含む混合物は、recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 98:2) を用いて分離精製を行い、化合物 **9** (75 mg, 0.26 mmol, $R_t = 33$ min, three cycles) を得た。また、化合物 **22** と **23** を含む少量混合物についても recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 98:2) を用いて分離精製し化合物 **22** (5.1 mg, 0.17 mmol, $R_t = 33$ min, three cycles) と **23** (1.7 mg, 5.6 μmol , $R_t = 33$ min, three cycles) をそれぞれ得た。

化合物 **9** : a yellow oil; IR (cm^{-1}) 1710, 818; $[\alpha]_D^{27} = +210^\circ$ (c 0.17, CHCl_3); GC-MS m/z 284, HR-EI-MS m/z 284.2136 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$, 284.2141); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.01 (1H, s), 3.14 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 2.95 (1H, td, $J = 13.4, 3.7$ Hz), 2.57 (1H, td, $J = 13.4, 5.1$ Hz), 2.53 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.86 (3H, s), 1.66 (1H, dt, $J = 13.1, 3.2$ Hz), 1.56 (1H, td, $J = 12.5, 4.6$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.67 (3H, d, $J = 6.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 212.8 (s), 144.4 (s), 138.1 (s), 137.3 (s).

136.8 (s), 133.8 (s), 130.1 (d), 126.1 (d), 123.1 (d), 39.3 (d), 38.9 (t), 30.6 (d), 30.6 (t), 29.4 (t), 28.8 (t), 24.5 (q), 23.6 (q), 21.1 (q), 19.9 (q), 19.6 (q).

化合物 **22** : a colorless oil; IR (cm^{-1}) 1710, 1120, 895; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +60^{\circ}$ (*c* 0.51, CHCl_3); GC-MS *m/z* 302; HR-EI-MS *m/z* 302.2239 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$, 302.2246); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.29 (1H, s), 5.02 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.94 (1H, s), 3.09 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.54 (1H, td, $J = 12.9, 5.9$ Hz), 2.36 (1H, m), 2.25 (1H, td, $J = 12.4, 5.8$ Hz), 2.20 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.07 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.0, 3.2$ Hz), 1.92 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.65 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.27 (1H, m), 0.88 (1H, m), 0.81 (1H, m), 0.78 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 0.35 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 212.0 (s), 147.8 (s), 136.3 (s), 126.4 (d), 109.9 (t), 91.0 (s), 86.8 (s), 53.9 (d), 47.5 (d), 39.3 (d), 38.5 (t), 34.3 (t), 32.0 (t), 30.6 (t), 27.8 (t), 22.6 (q), 21.7 (t), 20.8 (q), 19.7 (q), 19.7 (q).

化合物 **23** : a colorless oil; IR (cm^{-1}) 1710, 1135, 896; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +40^{\circ}$ (*c* 0.38, CHCl_3); GC-MS *m/z* 302; HR-EI-MS *m/z* 302.2239 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$, 302.2246); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.18 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.13 (1H, s), 4.87 (1H, s), 3.09 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.87 (1H, td, $J = 13.3, 3.5$ Hz), 2.32 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.7, 3.9$ Hz), 2.22 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.70 (1H, m), 1.63 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.21 (1H, m), 1.11 (2H, m), 0.79 (3H, d, $J = 7.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 213.5 (s), 147.7 (s), 134.8 (s), 127.2 (d), 110.3 (t), 90.9 (s), 87.0 (s), 55.1 (d), 49.6 (d), 47.0 (d), 38.1 (t), 32.5 (t), 31.3 (t), 30.9 (t), 29.8 (t), 25.8 (t), 23.8 (q), 20.6 (q), 19.2 (q), 18.4 (q).

Sarcophytoxide (**5**) と TMSOTf (0.3 当量) の反応

Sarcophytoxide (+)-**5** (10.4 mg, 0.034 mmol) をベンゼン (0.5 mL) に溶解し、TMSOTf

(1.8 μL : 0.3 eq) を加え 30 分間攪拌した。続いて反応溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液(0.5 mL), 水(0.5 mL), 飽和食塩水(1 mL)の順に分配抽出を行った後、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後、溶媒を減圧下留去し、反応混合物(10.4 mg)を得た。また同じ反応を 3 回繰り返して行い反応混合物(32.1 mg)を得た。得られた反応混合物を分取用 TLC (0.25 mm, AcOEt in hexane = 20%, 2 times) を用いて分離精製を行い、化合物(+)-**10** (9.2 mg, 30.5 μmol)を得た。

化合物(+)-**10** : a colorless needle; mp 89-91°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +49.2^\circ$ (*c* 0.40, CHCl_3); HR-EI-MS *m/z* 302.2247 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$, 302.2246); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.77 (1H, m), 5.38 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.98 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 2.90 (1H, td, *J* = 13.2, 2.4 Hz), 2.48 (1H, ddd, *J* = 18.5, 12.2, 5.6 Hz), 2.36 (1H, m), 2.24 (1H, ddd, *J* = 18.5, 12.7, 2.9 Hz), 2.15-2.06 (2H, overlap), 2.02-1.97 (3H, overlap), 1.86 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.56 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.33 (1H, m), 0.93 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 212.6 (s), 136.3 (s), 136.0 (s), 133.4 (s), 128.5 (s), 128.3 (d), 124.5 (d), 84.9 (d), 78.4 (t), 45.9 (d), 42.1 (t), 38.2 (t), 33.6 (t), 26.8 (t), 26.2 (t), 23.0 (q), 23.0 (t), 18.8 (q), 15.2 (q), 9.2 (q).

化合物 **9** の NaBH_4 による還元

化合物 **9** (5.6 mg, 19.7 μmol)を MeOH (0.5 mL)に溶解させ、 NaBH_4 (15 mg)と共に 3 時間室温で攪拌を行った。反応混合液を減圧下濃縮し、残渣を AcOEt を用いて分配抽出を行った(1 mL \times 3)。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 にて乾燥を行った後、減圧下溶媒を留去し反応混合物を得た(3.6 mg)。得られた反応混合物を recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製を行い化合物 **24** (2.2 mg as a mixture of α - and β -isomers, 7.7 μmol , *Rt* = 36 min, three cycles)を得た。

化合物 **24** の(R)-MTPA エステル化反応

化合物 **24** (3.7 mg, 12.9 μ mol) を pyridine (0.1 mL) に溶解し (S)-MTPACl (15 μ L) を加え、室温で 11.5 時間攪拌を行った。その後、反応溶液に *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine (15 μ L) を加えて反応を停止後、減圧下溶媒留去し反応混合物を得た。得られた反応混合物を、短いシリカゲルクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) を用いて粗精製し、(R)-MTPA エステル体 **25**, **26**, **27** 及び **28** の混合物を得た。この混合物を recycle-HPLC (10 mL/min, hexane:AcOEt = 99:1) を用いて分離精製を行い化合物 **26** (1.7 mg, 3.4 μ mol, R_t = 164 min, 9 cycles) と **28** (0.6 mg, 1.2 μ mol, R_t = 185 min, 11 cycles) を得た。分離の出来なかった化合物 **25** と **27** に対し 4 つのカラムを連結させた recycle-HPLC (10 mL/min, hexane:AcOEt = 99:1) を用いて分離精製を行い化合物 **25** (3.4 mg, 6.8 μ mol, R_t = 846 min, 9 cycles) と **27** (0.6 mg, 1.2 μ mol, R_t = 819 min, 9 cycles) を得た。

化合物 **25**: a colorless needle; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.16 (3H, m), 7.16 (1H, m), 7.10 (1H, m), 6.28 (1H, s), 5.82 (1H, dt, J = 13.6, 4.4 Hz), 3.54 (3H, s), 3.13 (1H, sept, J = 7.2 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.0, 9.6 Hz), 2.54 (1H, dt, J = 12.0, 7.4 Hz), 2.23 (3H, s), 2.16 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.98 (3H, s), 1.85 (1H, td, J = 14.4, 4.2 Hz), 1.78 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.25 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.94 (1H, dt, J = 14.4, 9.2 Hz), 0.79 (3H, d, J = 6.5 Hz). 得られた結晶を X-線結晶解析に供した。

化合物 **26**: a colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.13-7.18 (4H, m), 7.10 (1H, m), 6.30 (1H, s), 5.82 (1H, dt, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.50 (3H, s), 3.15 (1H, sept, J = 6.8 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.7, 10.0 Hz), 2.52 (1H, dt, J = 13.4, 10.0 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.80 (1H, dt, J = 10.0, 4.4 Hz), 1.70

(2H, m), 1.55 (1H, m), 1.24 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.92 (1H, dt, $J = 13.7, 9.5$), 0.84 (3H, d, $J = 7.0$ Hz).

化合物 **27**: a colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.77 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15-7.16 (4H, m), 7.08 (1H, m), 6.20 (1H, s), 5.38 (1H, dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz), 3.48 (3H, s), 3.16 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.04 (1H, m), 2.60 (1H, dt, $J = 14.2, 3.7$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.19 (1H, m), 2.05 (1H, s), 1.89 (1H, tdd, $J = 13.2, 5.6, 3.2$ Hz), 1.65 (1H, dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz), 1.57 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.24 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.78 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

化合物 **28**: a colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.77 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15-7.16 (4H, m), 7.08 (1H, m), 6.20 (1H, s), 5.38 (1H, dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz), 3.48 (3H, s), 3.16 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.04 (1H, m), 2.60 (1H, dt, $J = 14.2, 3.7$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.19 (1H, m), 2.05 (1H, s), 1.89 (1H, tdd, $J = 13.2, 5.6, 3.2$ Hz), 1.65 (1H, dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz), 1.57 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.24 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.78 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

重メタノール(CD_3OD)中における化合物(+)-**12** と NaOH の反応

NMR チューブの化合物(+)-**12** (5.3 mg, 17.5 μmol)に CD_3OD (0.5 mL)を加えて溶かし、別に CD_3OD に一欠片の NaOH を加えて調製した NaOH 溶液を先の NMR チューブに 1 滴加え、室温で一日反応を行った。また、反応を開始して 20 分, 120 分, 1 日後にそれぞれ $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定を行った。その際の $^1\text{H-NMR}$ において化合物(+)-**12** と(+)-**13** は十分に解析が可能であった。

化合物(+)-**12**: colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +135.8^\circ$ (c 0.92, CHCl_3); HR-EI-MS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (M^+) 302.2246, found 302.2278; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.65 (1H, m), 5.42

(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.59 (2H, ABX, $J_{AB} = 11.5$ Hz, $J_{AX-BX} = 4.6$ Hz), 2.35 (1H, m), 2.29-2.27 (2H, overlap), 2.20-2.18 (3H, overlap), 2.09 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.96-1.94 (4H, overlap), 1.87 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.33 (1H, m), 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 212.0 (s), 139.7 (s), 136.4 (s), 134.6 (s), 128.3 (s), 127.3 (d), 123.5 (d), 84.8 (d), 78.5 (t), 46.6 (d), 39.7 (t), 37.1 (t), 32.8 (t), 32.4 (t), 26.6 (t), 24.4 (t), 19.0 (q), 17.9 (q), 15.9 (q), 10.1 (q).

化合物(+)-**13**: white powder; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +74.6^\circ$ (c 0.99, CHCl_3); HR-EI-MS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (M^+) 302.2246, found 302.2239; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.74 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.70 (1H, m), 4.89 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.60 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 11.2, 2.2$ Hz), 2.34-2.33 (2H, overlap), 2.22 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.03-2.01 (3H, overlap), 1.93 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.77-1.74 (2H, overlap), 1.61 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.29 (1H, ddd, $J = 11.6, 6.7, 3.42$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 210.1 (s), 136.5 (s), 135.9 (s), 134.8 (s), 128.9 (d), 127.7 (s), 123.6 (d), 84.5 (d), 78.8 (t), 46.7 (d), 38.2 (t), 36.7 (t), 33.3 (t), 32.6 (t), 27.0 (t), 24.5 (t), 18.9 (q), 15.8 (q), 15.6 (q), 10.0 (q).

第二節の実験

Sarcophytotoxide (5)と HClO₄の反応 (反応時間 10 min)

THF (50 mL)中に sarcophytotoxide (500 mg, 1.65 mmol)を溶解し、25% HClO₄ (6.0 mL)を加え、室温で攪拌した。攪拌 10 分後飽和 NaHCO₃水溶液(25 mL)を加え、ジエチルエーテルにて分配抽出を行った(3 × 30 mL)。得られたジエチルエーテル層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水 Na₂SO₄を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒を留去し反応混合物 (490 mg) を得た。得られた反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt in hexane = 30-100%)にて分離精製し、化合物(+)-**11**²⁰⁾ (172 mg, 0.54 mmol)及び(+)-**12** と(+)-**13** の混合物を得た。次に、化合物(+)-**12** と(+)-**13** の混合物を recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製し、化合物(+)-**12** (217 mg, 0.72 mmol, *R*_t = 62 min)と(+)-**13** (20 mg, 66.1 μmol, *R*_t = 65 min)を得た。

Sarcophytotoxide (5)と HClO₄の反応 (反応時間 22 時間)

THF (100 mL)中に sarcophytotoxide (1.0 g, 3.31 mmol)を溶解し、25% HClO₄ (12.0 mL)を加え、室温で攪拌した。攪拌 22 時間後飽和 NaHCO₃溶液(50 mL)を加え、ジエチルエーテルにて分配抽出を行った(3 × 60 mL)。得られたジエチルエーテル層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水 Na₂SO₄を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒を留去し反応混合物 (1.17 g) を得た。得られた反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt in hexane = 30-100%)にて粗精製し、化合物 (+)-**11** の混合物(397 mg, 1.24 mmol)と化合物 (+)-**12**, (-)-**13**, (-)-**29** 及び(+)-**10** のケトン混合物(520 mg)を得た。得られたケトン混合物 (350 mg) を recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて精製し、化合物(+)-**12** (56 mg, 0.19 mmol, *R*_t = 60),

(-)-**13** (72 mg, 0.24 mmol, $R_t = 63$), (-)-**29** (61 mg, 0.20 mmol, $R_t = 54$)及び(+)-**10** (57 mg, 0.19 mmol, $R_t = 58$)を得た。

化合物(-)-**13**: yellow oil that gives colorless crystals (mp 85-87 °C); $[\alpha]_D^{25} = -67.0^\circ$ (c 0.58, CHCl_3); 他の物理的性質は化合物(+)-**13** と同じであった。

化合物(-)-**29**: colorless oil; $[\alpha]_D^{27} = -68.5^\circ$ (c 0.98, CHCl_3); HR-EI-MS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (M^+) 302.2246, found 302.2220; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.80 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 7.2$), 4.62 (1H, dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 12.0, 0.8$ Hz), 2.70 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.4, 4.0$ Hz), 2.42-2.40 (2H, overlap), 2.32-2.28 (2H, overlap), 2.15-2.13 (2H, overlap), 2.05 (1H, m), 1.92-1.88 (2H, overlap), 1.70 (1H, m), 1.60 (3H, s), 1.56 (2H, overlap), 1.48 (3H, s), 1.41 (3H, s), 0.88 (3H, d, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 212.4 (s), 136.8 (s), 136.7 (s), 134.1 (s), 128.0 (d), 127.8 (s), 124.6 (d), 84.9 (d), 78.3 (t), 46.8 (d), 38.7 (t), 38.4 (t), 34.1 (t), 26.5 (t), 26.0 (t), 23.1 (q), 22.7 (t), 17.6 (q), 15.6 (q), 9.7 (q).

化合物(+)-**10**: colorless needles, mp 89-91°C; $[\alpha]_D^{26} = +49.2^\circ$ (c 0.40, CHCl_3); HR-EI-MS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (M^+) 302.2246, found 302.2247; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.77 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 2.90 (1H, td, $J = 13.2, 2.4$ Hz), 2.48 (1H, ddd, $J = 18.5, 12.2, 5.6$ Hz), 2.36 (1H, m), 2.24 (1H, ddd, $J = 18.5, 12.7, 2.9$ Hz), 2.15-2.06 (2H, overlap), 2.02-1.97 (3H, overlap), 1.86 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.56 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.33 (1H, m), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 212.6 (s), 136.3 (s), 136.0 (s), 133.4 (s), 128.5 (s), 128.3 (d), 124.5 (d), 84.9 (d), 78.4 (t), 45.9 (d), 42.1 (t), 38.2 (t), 33.6 (t), 26.8 (t), 26.2 (t), 23.0 (q), 23.0 (t), 18.8 (q), 15.2 (q), 9.2 (q).

化合物(+)-**12** の NaBH_4 還元

化合物(+)-**12** (27.4 mg, 90.6 μ mol)を MeOH (3.0 mL)に溶かし、NaBH₄ (26 mg)を加え室温で 30 分攪拌を行った。その後、反応混合液に対し減圧下濃縮を行い、ジエチルエーテルを用いて分配抽出を行った。得られたジエチルエーテル層は無水 Na₂SO₄を用いて乾燥を行った後、減圧下溶媒留去を行い 2 つのジアステレオマー混合物 **31** (28.0 mg, 0.092 mmol, TLC; R_f = 0.5, hexane:EtOAc = 1:1)を得た。この混合物を recycle-HPLC (flow rate 10 min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製を行い、7 α -alcohol **31** (8.9 mg, 29.2 μ mol, R_t = 44 min, two cycles)と 7 β -alcohol **31** (12.4 mg, 41.0 μ mol, R_t = 48 min, two cycles)をそれぞれ得た。

化合物 7 α -**31**: colorless oil; HR-EI-MS m/z calcd for C₂₀H₃₂O₂ (M⁺) 304.2402, found 304.2393; ¹H-NMR (750 MHz, C₆D₆) δ 5.73 (1H, m), 5.38 (1H, dt, J = 10.0, 1.3 Hz), 5.13 (1H, ddd, J = 7.8, 6.7, 1.3 Hz), 4.63 (br. s, 2H), 3.65 (1H, ddd, J = 10.5, 6.0, 1.5 Hz), 2.38 (1H, ddd, J = 19.6, 9.7, 3.2 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 13.2, 9.2 Hz), 2.12 (2H, m), 2.01 (1H, dd, J = 14.7, 8.5 Hz), 1.99 (2H, overlap), 1.92 (1H, m), 1.71 (1H, dddd, J = 14.2, 8.2, 3.4, 2.2 Hz), 1.58 (1H, overlap), 1.58 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.51 (1H, tdd, J = 14.0, 4.1, 2.2 Hz), 1.45 (3H, s), 1.23 (1H, dtd, J = 14.1, 8.3, 3.4 Hz), 1.07 (1H, ddt, J = 13.9, 10.8, 4.0 Hz), 0.83 (3H, d, J = 7.1 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 137.7 (s), 134.4 (s), 134.2 (s), 128.3 (d), 128.1 (s), 125.9 (d), 84.3 (d), 78.7 (t), 70.2 (d), 40.7 (d), 37.0 (t), 36.1 (t), 31.3 (t), 28.2 (t), 26.5 (t), 24.4 (t), 15.7 (q), 15.3 (q), 15.2 (q), 10.1 (q).

化合物 7 α -**31** の(R)-MTPA エステル化

化合物 7 α -**31** (3.0 mg, 9.9 μ mol)を pyridine (50 μ L)に溶解し、(S)-MTPACl (10 μ L)を加え室温で 5 時間攪拌を行った。その後反応液に *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine (12 μ L)を加えて反応を停止後、減圧下濃縮を行った。得られた反応混合物に対し、短

いカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)を用いて粗精製を行った後、分取用 TLC (hexane:isopropanol=95:5) を用いて分離精製を行い(*R*)-MTPA ester **32** (1.8 mg, 3.5 μmol)を得た。

化合物 **7 α -31** の(*S*)-MTPA エステル化: 化合物 **7 α -31** (0.5 mg, 1.6 μmol)を上記と同様の手法で(*R*)-MTPACl と反応させることにより、(*S*)-MTPA ester **32** (0.3 mg, 0.6 μmol)を得た。

化合物 **32** の(*R*)-MTPA エステル: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.36 (3H, overlap), 5.53 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.49 (2H, s), 3.50 (3H, s), 2.53 (1H, dt, $J = 10.4, 8.6$ Hz), 2.16 (2H, overlap), 2.11 (1H, m), 2.00 (1H, overlap), 1.97 (1H, overlap), 1.94 (1H, overlap), 1.87 (1H, overlap), 1.86 (1H, overlap), 1.81 (3H, s), 1.72 (1H, overlap), 1.69 (3H, s), 1.64 (1H, overlap), 1.64 (3H, s), 1.45 (1H, m), 1.28 (1H, m), 0.73 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

化合物 **32** の(*S*)-MTPA エステル: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (3H, overlap), 5.53 (1H, m), 5.28 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.96 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.49 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.58 (1H, dt, $J = 10.4, 8.6$ Hz), 2.18 (2H, overlap), 2.03 (1H, m), 2.00 (1H, overlap), 1.99 (1H, overlap), 1.90 (1H, overlap), 1.88 (1H, overlap), 1.86 (1H, overlap), 1.78 (3H, s), 1.70 (1H, overlap), 1.69 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.64 (1H, overlap), 1.47 (1H, m), 1.29 (1H, m), 0.84 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

化合物(+)-**12** と NaOH の反応

化合物(+)-**12** (3.6 mg, 11.9 μmol)を MeOH (0.5 mL)に溶解させ、MeOH (1.0 mL)に一片の NaOH を加えた NaOH 水溶液を 2 滴加え、室温で 5 日間反応を行った。その後、反応溶液に水を加え、AcOEt で分配抽出を行った。得られた AcOEt 層を飽和食塩水で

洗淨し、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後溶媒を留去し、recycle-HPLC (hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製を行い、化合物(+)-**12** [2.9 mg, 9.6 μmol , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +135.0^\circ$ (c 0.29, CHCl_3), $R_t = 72$ min, six cycles] と (+)-**13** [5.7 mg, 18.8 μmol , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +105.0^\circ$ (c 0.57, CHCl_3), $R_t = 78$ min, six cycles]を得た。

THF- d_8 中における sarcophytoxide と DClO_4 の反応

Sarcophytoxide (**5**; 5.1 mg, 16.7 μmol)を THF- d_8 (0.5 mL)に溶解させ、 DClO_4 (22 μL)を加え、室温で反応を行った。その反応を $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定を行いながら観測した。すると、20 分後化合物 **5** のシグナルは消失する代わりに、ジオール化合物(**11**)とケトン化合物(+)-**12** と(+)-**13** の生成が確認された。2つのケトン化合物における C-8 のメチル基のシグナルは、doublets を示しており C-8 に重水素が混入していないことが確認された。その後の反応生成物の分離精製、及び分析の結果、得られた化合物(+)-**12** と(+)-**13** 中には重水素は含まれていないことが判明した。

Inv-sarcophytoxide **33** の合成

化合物(+)-**11** (150 mg, 0.47 mmol)を CH_2Cl_2 (2.5 mL)に溶解し、triethylamine (170 μL)を加え、 0°C に冷却後、methanesulfonyl chloride (55 μL)を加え 30 分間攪拌を行った。反応溶液を室温にした後、triethylamine (100 μL)を加えてさらに 30 分間攪拌を行った。その後、 K_2CO_3 (295 mg)を MeOH (8.8 mL)に溶解した溶液を加え 20 時間静置した。静置後反応溶液をろ過し、ろ液に AcOEt を加え分配抽出を行った。得られた AcOEt 層に対し飽和食塩水の順で洗淨を行い、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後 flash column chromatography (hexane:AcOEt = 1:1)を用いて分離精製を行い、*Inv*-sarcophytoxide **33** (108 mg, 0.37 mmol)の粗生成物を得た。

化合物 **33**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = +82.5$ (*c* 0.86, CHCl_3); HR-ESI-MS *m/z* 325.2100 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$, 325.2144); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.54 (1H, m), 5.42 (1H, d, *J* = 9.5), 5.13 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 4.62 (1H, dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz), 4.53 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz), 2.75 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.24-2.22 (2H, overlap), 2.14-2.12 (2H, overlap), 2.06 (1H, m), 1.99-1.95 (2H, overlap), 1.85 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.69 (3H, s), 1.65 (1H, overlap), 1.56 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.23 (1H, td, *J* = 12.8, 3.5 Hz), 1.15 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 139.2 (s), 135.5 (s), 134.6 (s), 128.5 (s), 126.6 (d), 124.1 (d), 85.8 (d), 78.5 (t), 61.8 (d), 59.2 (s), 39.3 (t), 38.8 (t), 35.3 (t), 28.0 (t), 23.9 (t), 23.5 (t), 17.6 (q), 16.6 (q), 15.4 (q), 10.3 (q).

同じ溶媒を使用し溶出を行った際、極性の低い分画より、化合物 **30b** (1 mg)の結晶が得られた。得られた結晶は、X線結晶構造解析にて分析を行った。また、粗精製の反応混合物に対し $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定を行い、そのシグナルの解析から、微量の化合物 **30a** と **30b** の存在が確認された。さらに **30a** と **30b** の同定は、合成品との比較で行った。

化合物 **33** と HClO_4 の反応

化合物 **33** (29.6 mg, 0.10 mmol)を THF (30 mL)に溶解し、25% perchloric acid (0.36 mL)を加え 120 分間反応を行った。その後、反応混合液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジエチルエーテルで分配抽出を行った。得られたジエチルエーテル層に対し水、飽和食塩水の順で洗浄を行い、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒を留去し、反応混合物(35.5 mg)を得た。得られた反応混合物に対して、分取用 TLC を用いて分離精製を行い化合物 **34** (7.9 mg, 24.7 μmol)を得た。また、分離困難であった分画については、recycle HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)により

分離精製を行い、化合物(+)-**12** (0.8 mg, 2.7 μmol)と(+)-**13** (6.0 mg, 19.8 μmol)を得た。

化合物 **34**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{24} = +98.1^\circ$ (*c* 0.78, CHCl_3); HR-ESI-MS *m/z* 343.2268 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$, 343.2249); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.58 (1H, m), 5.46 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 5.20 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 4.63 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.5 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.39 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.20-2.12 (4H, overlap), 2.04-2.00 (2H, overlap), 1.85 (1H, m), 1.83 (3H, s), 1.70-1.67 (2H, overlap), 1.56-1.54 (2H, overlap), 1.54 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.16 (S, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 140.6 (s), 135.9 (s), 134.7 (s), 128.3 (s), 126.4 (d), 125.8 (d), 85.7 (d), 78.6 (t), 75.1 (s), 74.0 (d), 38.7 (t), 37.9 (t), 36.8 (t), 30.4 (t), 24.8 (q), 24.0 (t), 23.1 (t), 17.6 (q), 16.0 (q), 10.4 (q).

化合物(+)-**11** と Thionyl Chloride の反応

ジオール化合物(+)-**11** (31.0 mg, 96.7 μmol)を CH_2Cl_2 (1.4 mL)に溶解させ、thionyl chloride (28 μL)と triethylamine (70 μL)を加えた後、室温で 20 分間反応を行った。その後、反応混合物に水(2 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (3 \times 3 mL)を用いて分配抽出を行った。得られた CH_2Cl_2 層を、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、減圧下溶媒留去を行い、反応混合物(33.2 mg)を得た。得られた反応混合物に対して recycle-HPLC (flow rate 30 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製し、化合物 **30b** (6.4 mg, 16.5 μmol , *Rt* = 16 min, three cycles)と **30a** (6.0 mg, 15.4 μmol , *Rt* = 17 min, three cycles)を得た。

化合物 **30a**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{30} = +60.7^\circ$ (*c* 0.60, CHCl_3); HR-ESI-MS *m/z* 389.1761 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NaS}$, 389.1763); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.56 (1H, m), 5.31 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.60 (1H, m), 4.57 (2H, brs), 4.44 (1H, dd, *J* = 9.8, 3.2 Hz), 2.24 (2H, overlap), 1.92 (1H, td, *J* = 11.5, 2.9 Hz), 1.85 (1H, overlap), 1.82 (1H, overlap), 1.79-1.78 (2H,

overlap), 1.64 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 1.60 (1H, overlap), 1.58 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.30 (2H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 137.7 (s), 137.6 (s), 133.7 (s), 128.9 (s), 127.8 (d), 122.6 (d), 91.9 (s), 88.2 (d), 84.6 (d), 78.7 (t), 37.4 (t), 35.1 (t), 33.1 (t), 29.1 (t), 25.4 (t), 25.1 (q), 22.6 (t), 16.6 (q), 15.0 (q), 10.2 (q).

化合物 **30b**: colorless needles; $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -37.1^\circ$ (c 0.64, CHCl_3); HR-ESI-MS m/z 389.1782 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NaS}$, 389.1763); ^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.57 (1H, brs), 5.31 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.10 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.46 (1H, overlap), 2.44 (1H, overlap), 2.28 (1H, overlap), 2.11 (1H, overlap), 1.96 (1H, overlap), 1.88 (1H, overlap), 1.83 (1H, overlap), 1.80 (2H, overlap), 1.72 (1H, overlap), 1.58 (3H, s), 1.57 (1H, overlap), 1.51 (1H, overlap), 1.42 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.02 (3H, s); ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 138.4 (s), 137.9 (s), 133.4 (s), 128.8 (s), 127.4 (d), 122.2 (d), 93.5 (s), 86.1 (d), 84.5 (d), 78.6 (t), 37.1 (t), 35.5 (t), 32.8 (t), 29.9 (t), 26.0 (t), 23.8 (q), 23.0 (t), 16.4 (q), 14.8 (q), 10.2 (q).

化合物 **35** と TfOH の反応

化合物 **35** (4.0 mg, 26.3 μmol)を THF (0.5 mL)に溶解させ、TfOH (0.3 μL , 3.4 μmol)を加え、室温で 10 分間反応を行った。その後、反応混合液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジエチルエーテルで分配抽出を行った。得られたジエチルエーテル層に対し水、飽和食塩水の順で洗浄を行い、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒を留去し反応混合物を得た。得られた反応混合物に対し分取 TLC を用いて分離精製を行い、化合物 **37**³⁶⁾ (3.2 mg, 0.02 mmol)を得た。

化合物 **36** と TfOH の反応

化合物 **36** (4.0 mg, 0.03 mmol) と TfOH (0.3 μ L, 3.4 μ mol) を上記と同様の手法により反応と分離精製を行い、化合物 **38**³⁶⁾ (3.6 mg, 0.02 mmol) を得た。

化合物 **39**: colorless needles; mp 68.2 °C (mp 66-67°C); $[\alpha]_D^{26} = -51.7^\circ$ (c 0.59, CHCl₃); HR-ESI-MS m/z 245.1903 (calcd for C₁₅H₂₆O₂Na, 245.1881); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 2.76 (1H, dd, $J = 10.8, 4.0$ Hz), 2.04 (1H, m), 1.97 (1H, dddd, $J = 12.6, 4.4, 2.8, 1.2$ Hz), 1.89 (1H, tdd, $J = 10.0, 8.0, 4.8$ Hz), 1.59 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 1.52 (1H, overlap), 1.47-1.46 (3H, overlap), 1.22 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 1.17 (1H, overlap), 1.17 (3H, s), 1.14 (1H, overlap), 1.13 (1H, overlap), 0.98 (1H, td, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 0.94 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.78 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 64.2 (d), 59.1 (s), 47.0 (d), 45.9 (d), 39.3 (t), 35.0 (t), 34.1 (d), 33.5 (s), 30.0 (q), 28.8 (t), 27.8 (t), 27.6 (t), 21.6 (q), 19.7 (q), 17.5 (q).

化合物 **39** と HClO₄ の反応

化合物 **39** (300 mg, 1.35 mmol) を CH₂Cl₂ (30 mL) に溶解させ、25% HClO₄ (3.6 mL) を加え 30 分間室温で反応を行った。その後、反応溶液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、さらに CH₂Cl₂ (3 \times 30 mL) を加えて分配抽出を行った。得られた CH₂Cl₂ 層を水、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水 Na₂SO₄ を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒を留去し反応混合物(345 mg)を得た。得られた反応混合物に対してシリカゲルクロマトグラフィー(hexane:AcoEt = 8:2)を用いて分離精製を行った後、さらに recycle-HPLC (flow rate 30 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製を行い、化合物 **40** (5.3 mg, 0.02 mmol, $R_t = 11$ min, 3 cycles)を得た。

化合物 **40**: a colorless needle; mp 56-57°C; $[\alpha]_D^{24} = +13.9^\circ$ (c 0.27, CHCl₃); HR-ESI-MS m/z 277.2141 [calcd for C₁₆H₃₀O₂Na (M⁺ + Na + MeOH), 277.2144]; ¹H-NMR

(400 MHz, acetone- d_6) δ 2.64 (1H, dd, $J = 11.2, 15.4$ Hz), 2.60 (1H, sext, $J = 6.3$ Hz), 2.12 (1H, ddd, $J = 15.4, 9.8, 1.4$ Hz), 1.96 (1H, brt, $J = 13.3$ Hz), 1.91 (1H, qd, $J = 9.8, 2.5$ Hz), 1.78 (2H, overlap Hz), 1.64 (1H, overlap), 1.57 (2H, overlap), 1.42 (1H, dd, $J = 9.8, 8.4$ Hz), 1.33 (1H, m), 1.22 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 1.18 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (3H, s), 0.88 (3H, s); ^{13}C -NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ 213.8 (s), 47.9 (d), 46.4 (d), 40.7 (d), 37.2 (t), 37.2 (t), 35.7 (d), 34.1 (s), 31.7 (t), 30.2 (t), 29.5 (q), 25.0 (t), 22.4 (q), 16.1 (q), 16.0 (q).

化合物(+)-5 と HCl の反応

化合物(+)-5 (100 mg, 0.33 mmol)を THF (10 mL)に溶解させ、35% HClO₄ (0.28 mL)を加え、室温で 10 分間反応を行った。その後、反応溶液に飽和 NaHCO₃水溶液を加え、さらにジエチルエーテル(3 × 6 mL)を加えて分配抽出を行った。得られたジエチルエーテル層を、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水 Na₂SO₄を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒を留去し反応混合物(150 mg)を得た。得られた反応混合物を recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 95:5)を用いて分離精製を行い、クロロヒドリン化合物 **41** (84.5 mg, 0.25 mmol, $R_t = 35$ min, two cycles)と **42** (10.1 mg, 0.03 mmol, $R_t = 31$ min two cycles)を得た。

化合物 **41**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{29} = +115.9^\circ$ (c 0.97, CHCl₃); HR-ESI-MS m/z 361.1904, 363.1903 (calcd for C₂₀H₃₁O₂³⁵ClNa, 361.1910, C₂₀H₃₁O₂³⁷ClNa, 363.1881); ^1H -NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.68 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.07 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.58 (2H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz), 2.33-2.27 (3H, overlap), 2.21 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.99-1.84 (5H, overlap), 1.79 (1H, ddd, $J = 14.1, 7.9, 3.4$ Hz), 1.63 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.32 (1H, m), 1.05 (1H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 137.4 (s), 135.7

(s), 134.2 (s), 128.5 (d), 128.0 (s), 123.3 (d), 84.4 (d), 78.7 (t), 78.4 (s), 72.3 (d), 39.4 (t), 36.5 (t), 35.8 (t), 28.0 (t), 26.6 (q), 25.2 (t), 24.3 (t), 16.0 (q), 15.3 (q), 10.1 (q).

化合物 **42**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{30} = +106.5^\circ$ (*c* 1.05, CHCl₃); HR-ESI-MS *m/z* 361.1937, 363.1893 (calcd for C₂₀H₃₁O₂³⁵ClNa, 361.1910, C₂₀H₃₁O₂³⁷ClNa, 363.1881); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.51-5.48 (2H, overlap), 5.25 (1H, m), 4.64 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 3.94 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz), 2.33-2.26 (3H, overlap), 2.16-2.12 (2H, overlap), 2.07-2.02 (5H, overlap), 1.76 (1H, m), 1.74 (2H, overlap), 1.61 (1H, t, *J* = 10.7 Hz), 1.54 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.26 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 137.9 (s), 136.9 (s), 134.2 (s), 129.1 (s), 125.7 (d), 124.9 (d), 85.5 (d), 78.4 (t), 75.8 (s), 66.9 (d), 38.5 (t), 38.0 (t), 35.6 (t), 30.4 (t), 23.9 (q), 23.6 (t), 23.4 (t), 18.1 (q), 16.0 (q), 10.4 (q).

化合物 **41** から (+)-**5** への変換反応

化合物 **41** (2.6 mg, 7.7 μ mol) を MeOH (0.30 mL) に溶解し、K₂CO₃ (41.5 mg) を加え室温で一晩静置し反応を行った。得られた反応液に対してシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) を用いて分離精製を行い、化合物 (+)-**5** (2.8 mg, 9.3 μ mol) を得た。

化合物 **42** から (+)-**5** への変換反応

化合物 **42** (1.0 mg, 3.0 μ mol) を MeOH (60 μ L) に溶解し、K₂CO₃ (22.3 mg) を加え室温で一晩静置し反応を行った。得られた反応液に対しシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) を用いて分離精製を行い、化合物 (+)-**5** (1.0 mg, 3.3 μ mol) を得た。

化合物 **41** から (+)-**12** への変換反応

化合物 **41** (3.0 mg, 8.9 μ mol) を CD₃OD/D₂O 溶液 (CD₃OD:D₂O = 2:1) (0.6 mL) に溶

解し、室温で一晩静置し反応を行った。その後の反応溶液に対し $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定を行ったところ、主生成物は化合物(+)-**12**であることが、そのシグナルより明らかとなった。また、そのシグナルの積分値より化合物(+)-**12**の収率は70%よりも多いことが示唆された。

化合物(+)-**5** と HBr の反応

化合物(+)-**5** (30 mg, 0.99 mmol)を THF (3 mL)に溶かし、48% hydrobromic acid (108 μL)を加え、室温で10分間反応を行った。その後反応液に飽和 NaHCO_3 溶液を加え、ジエチルエーテルを用いて分配抽出を行った(3 \times 2 mL)。得られたジエチルエーテル層を水と飽和食塩水の順に洗浄を行い、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥を行った。乾燥後、減圧下溶媒留去を行い、反応混合物(45 mg)を得た。得られた混合物に対し recycle-HPLC (flow rate 10 mL/min, hexane:isopropanol = 93:7)を用いて分離精製を行い、化合物 **43** (25.3 mg, 66.1 μmol , $R_t = 47$ min, three cycles)と **44** (49 mg, 0.13 mmol, $R_t = 126$ min, 9 cycles)を得た。

化合物 **43**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{31} = +105.2^\circ$ (c 0.42, CHCl_3); HR-ESI-MS m/z 405.1388, 407.1385 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2^{79}\text{BrNa}$, 405.1405, $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2^{81}\text{BrNa}$, 407.1385); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.69 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.58 (2H, m), 3.57 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 2.33 (1H, m), 2.26-2.23 (3H, overlap), 2.11 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.96-1.85 (4H, overlap), 1.82 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.35 (1H, m), 0.95 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 137.4 (s), 135.9 (s), 134.1 (s), 128.5 (d), 128.1 (s), 123.1 (d), 84.4 (d), 79.1 (s), 78.7 (t), 72.8 (d), 40.6 (t), 36.6 (t), 35.9 (t), 29.5 (t), 28.1 (q), 26.4 (t), 24.3 (t), 15.9 (q), 15.4 (q), 10.1 (q). The chemical shifts of C-3 and C-16 (overlapped with C_6D_6 signals) were determined by HMBC.

化合物 **44**: a colorless oil; $[\alpha]_D^{29} = +78.6^\circ$ (*c* 0.10, CHCl₃); HR-ESI-MS *m/z* 405.1407, 407.1396 (calcd for C₂₀H₃₁O₂⁷⁹BrNa, 405.1405, C₂₀H₃₁O₂⁸¹BrNa, 407.1385); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.50 (2H, overlap), 5.26 (1H, m), 4.64 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.4 Hz), 2.43-2.41 (2H, overlap), 2.25 (1H, m), 2.17-2.11 (3H, overlap), 2.03-2.01 (4H, overlap), 1.87 (1H, dddd, *J* = 19.1, 9.8, 6.4, 2.9 Hz), 1.80 (1H, s), 1.71 (3H, s), 1.66 (1H, ddd, *J* = 14.9, 10.9, 3.9 Hz), 1.54 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.32 (3H, s); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 137.5 (s), 137.3 (s), 134.1 (s), 129.4 (s), 127.8 (d), 124.9 (d), 85.5 (d), 78.4 (t), 75.8 (s), 62.3 (d), 39.2 (t), 38.1 (t), 36.0 (t), 30.9 (t), 24.5 (q), 23.7 (t), 23.3 (t), 18.2 (q), 16.0 (q), 10.4 (q).

化合物 **43** から (+)-**12** への変換反応

化合物 **43** (1.8 mg, 4.70 μ mol)を CD₃OD/D₂O (2:1, 0.36 mL)に溶かし、室温で1時間静置し反応を行った。そして、生成物の ¹H-NMR スペクトルの測定を行ったところ、そのスペクトルは、圧倒的に(+)-**12** のものであり、その ¹H-NMR スペクトルのシグナル積分値より、生成物の収率は80%よりも多いことが示唆された。

引用文献

- 1) W. Gerwick, W. Fenical, *Phytochemistry*, **21**, 633-637 (1982).
- 2) T. Kusumi, T. Ooi, H. Uchimura, *Tetrahedron Letters*, **35**, 3127-3128 (1994).
- 3) Y. Kashman, E. Zadock, I. Neeman, *Tetrahedron*, **30**, 3615-3620 (1974).
- 4) Y. Kashman., in *Marine Natural Products Chemistry*, ed. by D. J. Faulkner, W. H. Fenical, Plenum Publishing Corporation, New York, pp 17-21 (1977).
- 5) B. F. Bowden, J. C. Coll, A. Heaton, G. Konig, M. A. Bruck, R. E. Cramer, D. M. Klein, P. J. Scheuer, *Journal of Natural Products*, **50**, 650-659 (1987).
- 6) L. Webb, J. C. Coll, *Toxicon*, **suppl. 3**, 485-488 (1983).
- 7) K. Michalek-Wanger, B. F. Bowden, *Journal of Chemical Ecology*, **26**, 1543-1562 (2000).
- 8) J. C. Coil, D. M. Tapiolas, B. F. Bowden, L. Webb, H. Marsh, *Marine Biology*, **74**, 35-40 (1983).
- 9) J. Kobayashi, Y. Ohizumi, H. Nakamura, T. Yamakado, T. Matsuzaki, Y. Hirata, *Experientia*, **39**, 67-69 (1983).
- 10) H. Fujiki, T. Sugimura, *Cancer Surv.*, **2**, 539-556 (1983).
- 11) I. Katsuyama, H. Fahmy, J. K. Zjawiony, S. I. Khalifa, R. W. Kilada, T. Konoshima, M. Takasaki, H. Tokuda, *Journal of Natural Products*, **65**, 1809-1814 (2002).
- 12) H. Fahmy, S. I. Khalifa, T. Konoshima, J. K. Zjawiony, *Marine Drugs*, **2**, 1-7 (2004).
- 13) J. Chattopadhyaya, A. V. Rao, *Tetrahedron*, **30**, 2899-2900 (1974).
- 14) C. Pouchert, J., J. Behnke. *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra*, Vol. 1 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 578A, (1993)

- 15) S. Coffey ed., *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 2nd edition, Elsevier, Amsterdam, pp 415 (1971).
- 16) J. R. Falck, S. Lumin, S. G. Lee, B. Heckmann, C. Mioskowski, A. Karara, J. Capdevila, *Tetrahedron Letters*, **33**, 4893-4896 (1992).
- 17) B. Heckmann, C. Mioskowski, S. Lumin, J. R. Falck, S. Wei, J. H. Capdevila, *Tetrahedron Letters*, **37**, 1425-1428 (1996).
- 18) T. Kusumi, H. Takahashi, T. Hashimoto, Y. Kan, Y. Asakawa, *Chemistry Letters*, 1093-1094 (1994).
- 19) C. Macica, M. Balazy, J. R. Falck, C. Mioskowski, M. A. Carroll, *American Journal of Physiology*, **265**, G735-G741 (1993).
- 20) M. Kobayashi, T. Hirase, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **38**, 2442-2445 (1990).
- 21) M. Suzuki, H. Takeda, R. Noyori, *Journal of Organic Chemistry*, **47**, 902-904 (1982).
- 22) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *Journal of the American Chemical Society*, **113**, 4092-4096 (1991).
- 23) D. Czarkie, S. Carmely, A. Groweiss, Y. Kashman, *Tetrahedron*, **41**, 1049-1056 (1985).
- 24) G. Neef, S. Baesler, G. Depke, H. Vierhufe, *Tetrahedron Letters*, **40**, 7969-7973 (1999).
- 25) Y. Kita, A. Furukawa, J. Futamura, K. Higuchi, K. Ueda, H. Fujioka, *Tetrahedron*, **57**, 815-825 (2001).
- 26) Kirk, D. N., Hartshorn, M. P. *Steroid Reaction Mechanisms*, Elsevier, Amsterdam, pp 353-372 (1968).
- 27) J. I. Seeman, *Chemical Reviews*, **83**, 83-134 (1983).
- 28) Eliel, E. L., Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compound*, John Wiley & Sons, New York, pp 648 (1994).

- 29) Carey, F. A., Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Plenum, New York, pp 215 (1990).
- 30) X. Yang, C. Lederer, M. Mcdanic, M. Deinzer, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **41**, 2082-2085 (1993).
- 31) X. Yang, M. Deinzer, *Journal of Natural Products*, **57**, 514-517 (1994).
- 32) A. M. Miguel, L. Castedo, A. Mouriiio, *Journal of Organic Chemistry*, **57**, (1992).
- 33) M. Ohba, K. Iizuka, H. Ishibashi, T. Fujii, *Tetrahedron*, **53**, 16977-16986 (1997).
- 34) A. V. Tkachev, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **26**, 1706-1710 (1990).
- 35) D. J. Newman, G. M. Cragg, *Journal of Natural Products*, **70**, 461-477 (2007).
- 36) D. H. Hua, S. Venkataraman, *Journal of Organic Chemistry*, **53**, 1095-1097 (1988).

論文リスト

本論文は、学術雑誌に掲載された次の論文を基礎とするものである。

第一章

A Simple Preparation of 17(*R*)-Hydroxyeicosatetraenoic and Eicosapentaenoic Acids from the Eicosanoylphloroglucinols, Components of the Brown Alga, *Zonaria diesingiana*: Tatsuo Munakata, Takashi Ooi, Takenori Kusumi: *Tetrahedron Letters*, Vol. 38, No. 2, pp. 249-250, 1997.

第二章 第一節

Unusual Transannular Cyclization Products of Sarcophytoxide, a 14-Membered Marine Cembranoid: Anomalous Stereochemistry of Epoxide-Ketone Rearrangement: Keiji Nii, Keiko Tagami, Keisuke Matsuoka, Tatsuo Munakata, Takashi Ooi, Takenori Kusumi: *Organic Letters*, Vol. 8, No. 14, pp. 2957-2960, 2006.

第二章 第二節

Acid-Catalyzed Reactions of Sarcophytoxide, a Marine Cembranoid: An Apparently Enantio-Directive Reaction, Unusual Products and Stereochemical Reconsideration of Epoxide-Ketone Rearrangement: Keiji Nii, Keiko Tagami, Masaru Kijima, Tatsuo Munakata, Takashi Ooi, Takenori Kusumi: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol. 81, No. 5, pp. 562-573, 2008.