HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ナフトキノン系抗生物質の合成研究
Author(s)	生方, 信
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第1547号
Issue Date	1980-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/32743
Type	doctoral thesis
File Information	1547.pdf



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

ナフトキノン系抗生物質の合成研究

昭和55年3月

農芸化学専攻　博士課程

生方　信

目次

頁

第1章 緒論 1

第2章 retro-Diels-Alder反応を利用したキノン類のアルキル化反応 18

第1節 基本戦略 18

第2節 1,4-Benzoquinoneのアルキル化の試み 21

第3節 1,4-Naphthoquinoneのアルキル化反応 24

第4節 Plumbaginの合成 33

第5節 他の天然物合成への応用 36

第3章 ナフトキノン誘導体の生理活性 39

第4章 (±)-Nanaomycin Aの合成 43

第1節 合成計画 43

第2節 共通中間体アルデヒドの合成 46

第3節 (±)-Nanaomycin Aの合成 60
第5章 (±)-Frenolicin の合成 67
第1節 合成計画 67
第2節 (±)-Deoxyfrenolicin 及びその誘導体の合成 69
第3節 (±)-Frenolicin の合成 81
第6章 実験部 91
第1節 Plumbagin の合成 92
第2節 (±)-Nanaomycin A及び (±)-Frenolicin の合成 118
§1. 共通中間体アルデヒドの合成 118
§2. (±)-Nanaomycin Aの合成 146
§3. (±)-Deoxyfrenolicinの合成 171
§4. (±)-Frenolicinの合成 209
第7章 要約 219
謝辞 224
参考文献 226

略号表

BTEAC	Benzyltriethylammonium chloride
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecene-5
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	Diisobutylaluminum hydride
DMF	N,N-Dimethylformamide
HMPT	Hexamethylphosphoric triamide
K^tOBu	Potassium t-butoxide
LAH	Lithium aluminum hydride
LDA	Lithium diisopropylamide
LiTMP	Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
MCPBA	m-Chloroperbenzoic acid
PCC	Pyridinium chlorochromate
PDC	Pyridinium dichromate
PPTS	Pyridinium p-toluenesulfonate

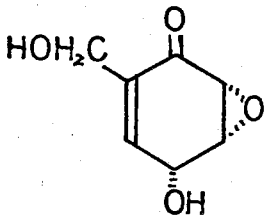
Triton B	Benzyltrimethylammonium hydroxide
$VO(AcAc)_2$	Vanadium (IV) Oxy(acetylacetonate)

第1章 緒論

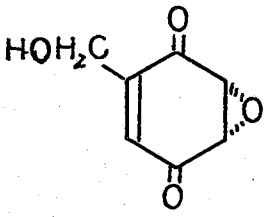
自然界で生産される有機化合物群の中には、植物、微生物、昆虫に対して生理活性を示す、いわゆる生理活性物質と呼ばれる一連の化合物があり、単離、構造決定、合成、生合成等を含めて巾広い研究がなされている。

これら多くの生理活生物質のうち高酸素化シクロヘキサン誘導体として知られている一連の化合物群（Fig. 1）及びナフトキノン系抗生物質として分類できる一連の化合物群（Fig. 2）がある。

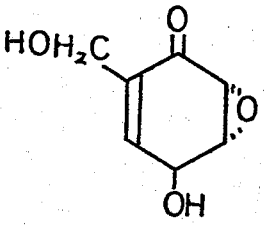
生理作用の解明や、農業ならびに医薬上有用な新たな生理活性物質の開発には、これらの天然物そのものの有効な合成法を開発することが特に必要であると思



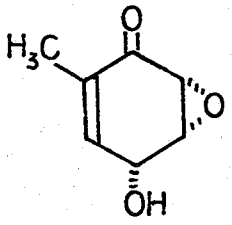
Epoxydon 1



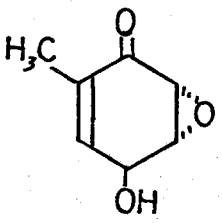
Phllostine 2



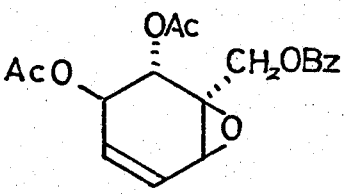
epi-Epoxydon 3



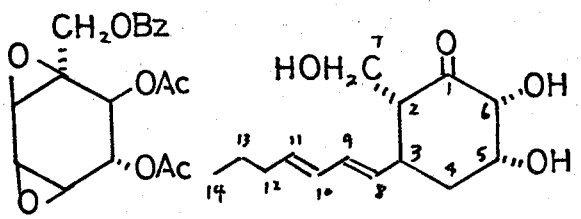
Epoformin 4



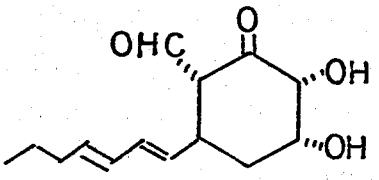
epi-Epoformin 5



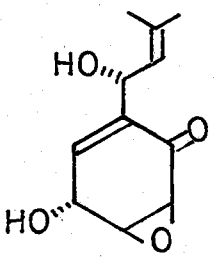
Senepoxide 6



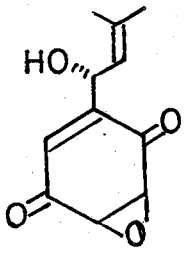
Crotepoxide 7 Palitantin 8



Frequentin 9

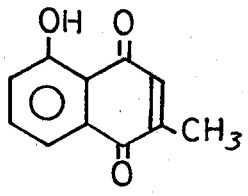


Panepoxydon 10

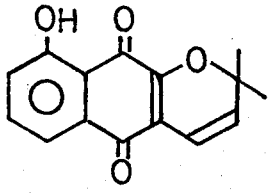


Panepoxydion 11

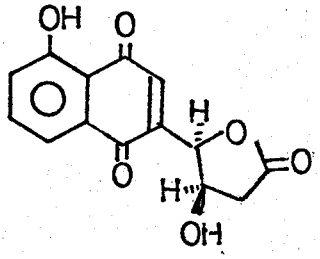
Fig. 1 Highly Oxygenated Cyclohexane Derivatives



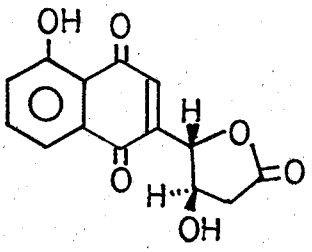
Plumbagin 12



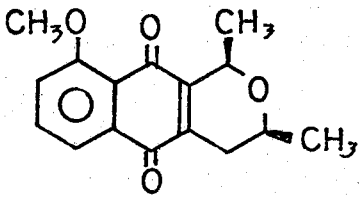
α-Caryopteron 13



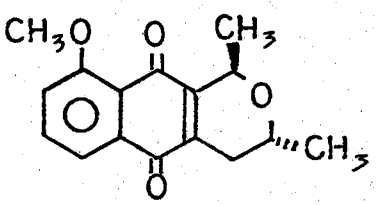
Juglomycin A 14



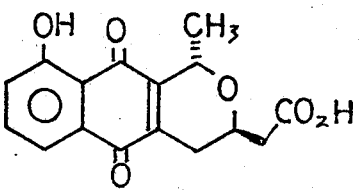
Juglomycin B 15



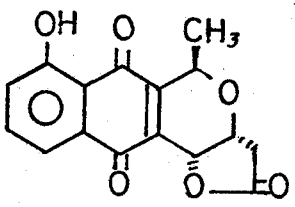
Eleutherin 16



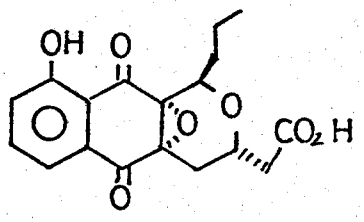
Isoeleutherin 17



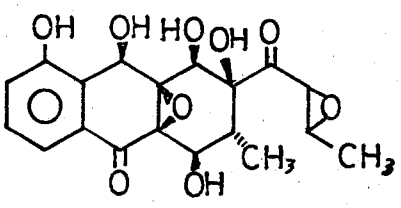
Nanaomycin A 18



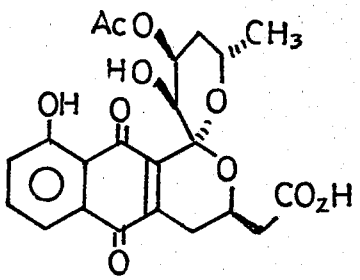
Kalafungin 19



Frenolicin 20



Cervicacin 21



Griseusin B 22

Fig. 2 Naphthoquinone Antibiotics and Related Compounds.

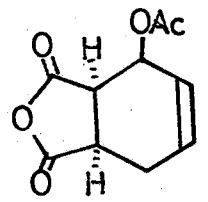
れる。

本論文では、主に抗生物質の合成を企図し、その合成対象として palitantin[1] (8)、frequentin[2] (9)、plumbagin[9] (12)、nanaomycin A[15] (18)、kalafungin[16] (19)、frenolicin[17] (20) 及びこれらの関連化合物を選んだ。

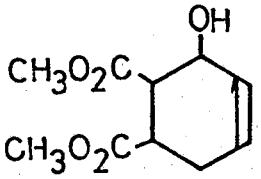
最初に著者が行なった palitantin (8) 及び frequentin (9) の合成[4]について、その概略を述べる。

Pen. palitans WESTLING より単離された palitantin 8 を隣接水酸基関与[3]を位置選択性発現のための方法論として利用し、初めて立体選択的に合成することができた[4]。

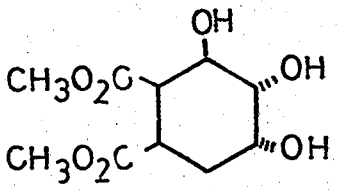
無水マレイン酸とアセトキシブタジエン[5]との Diels-Alder 反応によりアダクト[6]



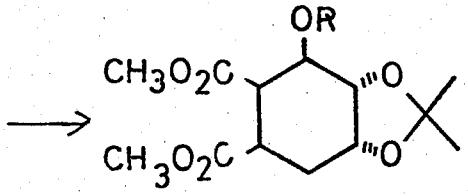
23



24

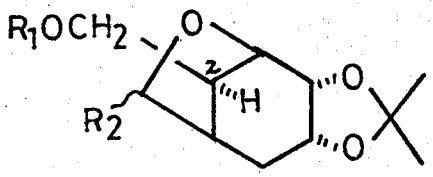


25



26 R = H

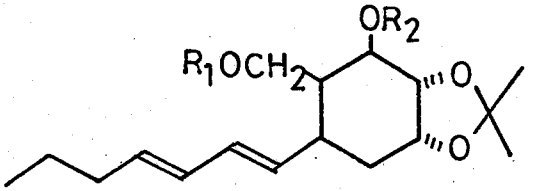
27 R = Ac

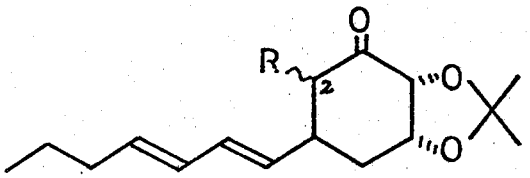


28 R_1 = H, R_2 = ~OH

29 R_1 = Ac, R_2 = ~OAc

30 R_1 = Ac, R_2 = ····OH





31 R_1, R_2 = Ac

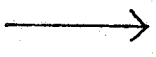
32 R_1 = Ac, R_2 = H

33 R_1, R_2 = H

34 $R_1 = C(C_6H_5)_3$, R_2 = H

35 R = $-OC(C_6H_5)_3$

36 R = ····$OC(C_6H_5)_3$

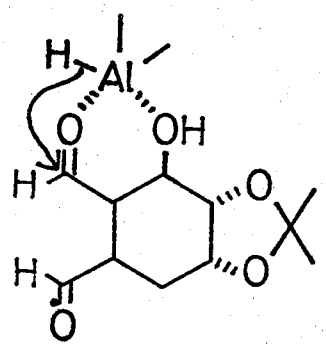


8

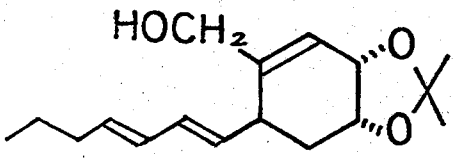
Scheme 1 Stereoselective Synthesis of (±)-Palitantin

(23) を得た。 23を室温にて3%メタノール性塩酸でエステル化を行ない定量的にジメチルエステル(24)を得た。 24を触媒量の四酸化オスミウムと塩素酸バリウムにて cis-hydroxylation を行ない92%の収率でトリオール(25)を得た。 25の立体化学はアセチル誘導体27のPMRデータ-(δ 5.00, 1H, J=8Hz, 5Hz, -CHOAc)から明らかになった。 トリオール25をp-トルエンスルホン酸存在下ジメトキシプロパンにて cis-glycol を保護し93%の収率でアセトナイド(26)を得た。 還元反応を種々検討した結果、DIBAL で還元すると、カゴ型のヘミアセタール(28)が45%の収率で直接生成してくることが判明した。 この位置

選択的な還元反応は26aのように試薬が配位した中間体を仮定し、続いて一方のアルデヒドの位置選択的な還元が進行したものとすると合理的に説明される。



26a



37

28を 2-hexenyltriphenylphosphonium bromide を用いて直接 Wittig 反応を行なうと脱水生成物37のみが得られる。脱水を防ぐために、28の一級アルコールをアセチル化し、2H の脱プロトン化を減少させることを企てた。まずヘミアセタール28をアセチル化し、ジアセテート29とした後、位置並びに立体選択的に加水分解を

行ないモノアセテート30を得た。ヘミアセタール30の(E)-2-hexenyltriphosphonium bromideを用いたWittig反応は23.2%の収率でジアセテート31とモノアセテート32を4:1の比率で与えた。相当量の28が回収されたので、ジアセテート31の生成は分子間のアシル転移によるものと考えられる。

31及び32をメタノリシスすることにより、同一のジオール33を定量的に得た。

ジオール33はトリチル化により34を与える。このものはクロム酸-ピリジンにより定量的にケトン35に変換された。

35のC-2でのエピメリ化はDBUにて達成され、熱力学的に安定な異性体36を与えた。36の保護基をメタノール中p-

トルエンスルホン酸にて除去し、(±)-palitantin 8を97%の収率で得た。

Palitantinはfrequentin 9に変換されている[7]ので、ここにpalitantin及びfrequentinの合成が完了した。

次に一群のキノノイド抗生物質の合成を目的とし、キノン類のアルキル化を検討した。

ここ数年来キノンに対するアルキル化法の開発がさかんになってきたが、必ずしも適用性が広いとは言えない[8]。著者はretro-Diels-Alder反応をキノン類のアルキル化に適用すべく実験に着手した。ベンゾキノンのアルキル化は良い結果が得られなかったが、ナフトキノン及びユグロンのアルキル化は可能であるこ

とを示し、これらの実験を基礎にplumbagin 12を合成することができた。

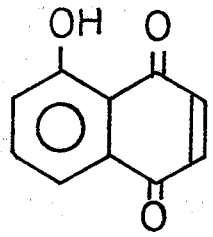
Plumbagin 12はアフリカでウィッチドクターが不幸の続く家から悪魔払いの儀式を行なう時に用いたり、実際に下剤や黒水病などの治療に広く用いられる *Plumbago capensis* から単離された化合物である[9]。

Plumbaginの生理活性に関する研究は極めて多くの報告[10]があるが、その中で特に興味深い生理活性は、東アフリカの主要害虫の一つで、イネ科作物を食害するアフリカヨトウ *Spodoptera exempta* に対する摂食阻害活性、*Candida utilis* や *Saccharomyces cerevisiae* に対する抗菌活性[9]及び抗腫瘍活性[11]である。

Plumbaginの合成に用いられた手法によ

り4位にメチル基以外の置換基を導入することができ、α-caryopterone[12] 13 や juglomycin A 14 及び B[13] 15 の合成が可能であることを示唆した。

これら一連の合成で得られたナフトキノン誘導体と、クルミ Juglans nigra[14] の他感作用原因物質であるユグロン 38 との構造の類似性に注目し、従来ほとんど明らかにされていなかったユグロン関連



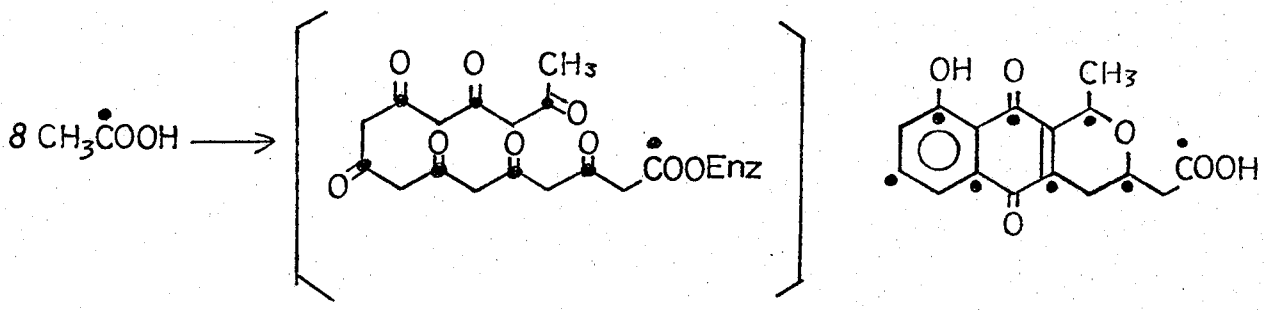
38

物質の植物種子発芽阻害活性を調べ、興味ある結果を得た。

次に合成対象としてより複雑でしかも不安定なキノン骨格を有する nanaomycin A[15] 18, kalafungin[16] 19, frenolicin[17] 20, deoxyfrenolicin 21 を選んだ。

Nanaomycin A は *Streptomyces rosa* var. *notoensis* からニワトリの慢性呼吸器病の病原菌 *Mycoplasma gallisepticum* を検定菌として単離された抗生物質であり、グラム陽性菌のみならず真菌および *Mycoplasma* に対して強い抗菌活性を有する。

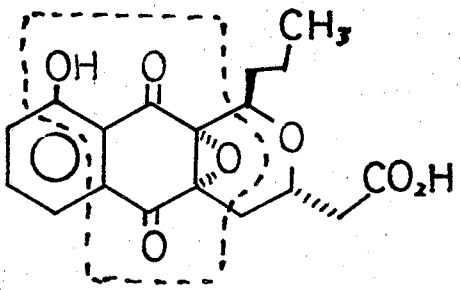
Nanaomycin A については既に CMR を用いた生合成研究がなされている[15c]（Scheme 2）。



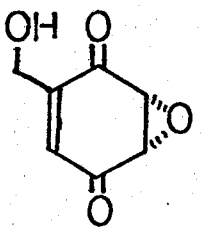
Scheme 2. The Probable Biosynthesis Pathway of Nanaomycin A

Kalafungin は *Streptomyces tanashiensis* strain *kala* より単離された nanaomycin D の対掌体である[18]。

Frenolicin 20 は Streptomyces fradiae から単離された抗生物質でありエポキシ環を含む特異な構造を有し、その部分構造 20a が当教室で単離構造決定された Phyllosticta sp. の植物毒である phyllostine[19] (2) と類似している化合物である。

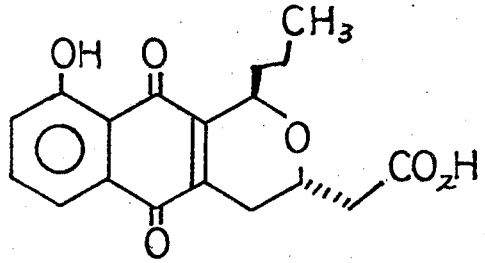


20a



2

Frenolicin そのものは弱い抗菌活性を示すが、その誘導体である deoxyfrenolicin 39 は in vitro で顕著な抗カビ性や抗菌性を示し、in vivo では guinea pigs の ring warm (タムシ) 感染症に対して有効であることが知られ



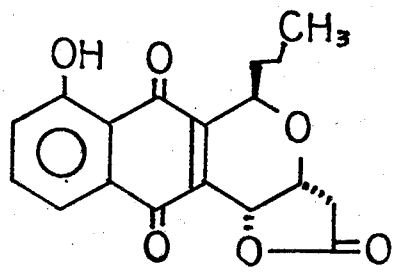
Deoxyfrenolicin 39

ている。[17b]

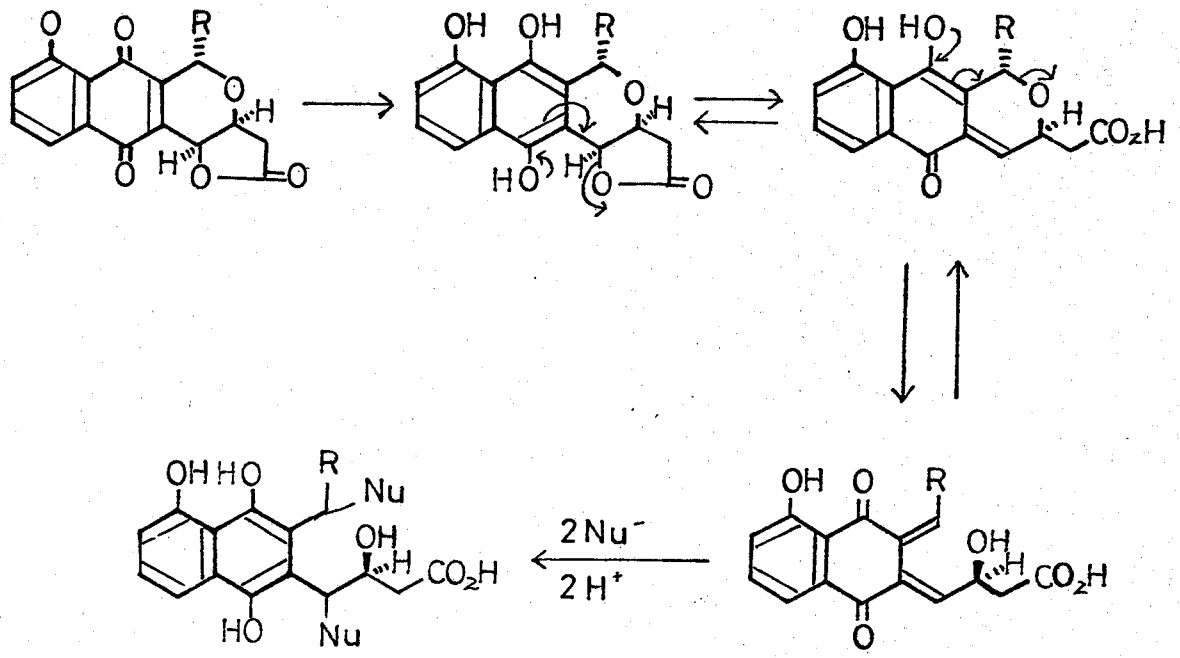
アルキル化剤（たとえば、硫酸ジメチル、ジアゾメタン）はすべての哺乳類に対して有毒であるが、2個のアルキル化基をもついくつかの物質は哺乳類のがんに選択的な毒性を示す。がん細胞を破壊する目標の1つは"潜在的活性"によって[20]より高い選択性を得ることである。

このような観点から、より嫌気的な環境にあるsolid tumorで基質が還元され活性型になってから、生体高分子（DNA, リダクターゼ等）の攻撃を受けるというbioreductive mechanism[21]が提唱されている。Kalafungin 21, nanaomycin D及び今回著者が合成したdeoxyfrenolicin誘導体40は理想的なlatent dialkylating

agents である。



40



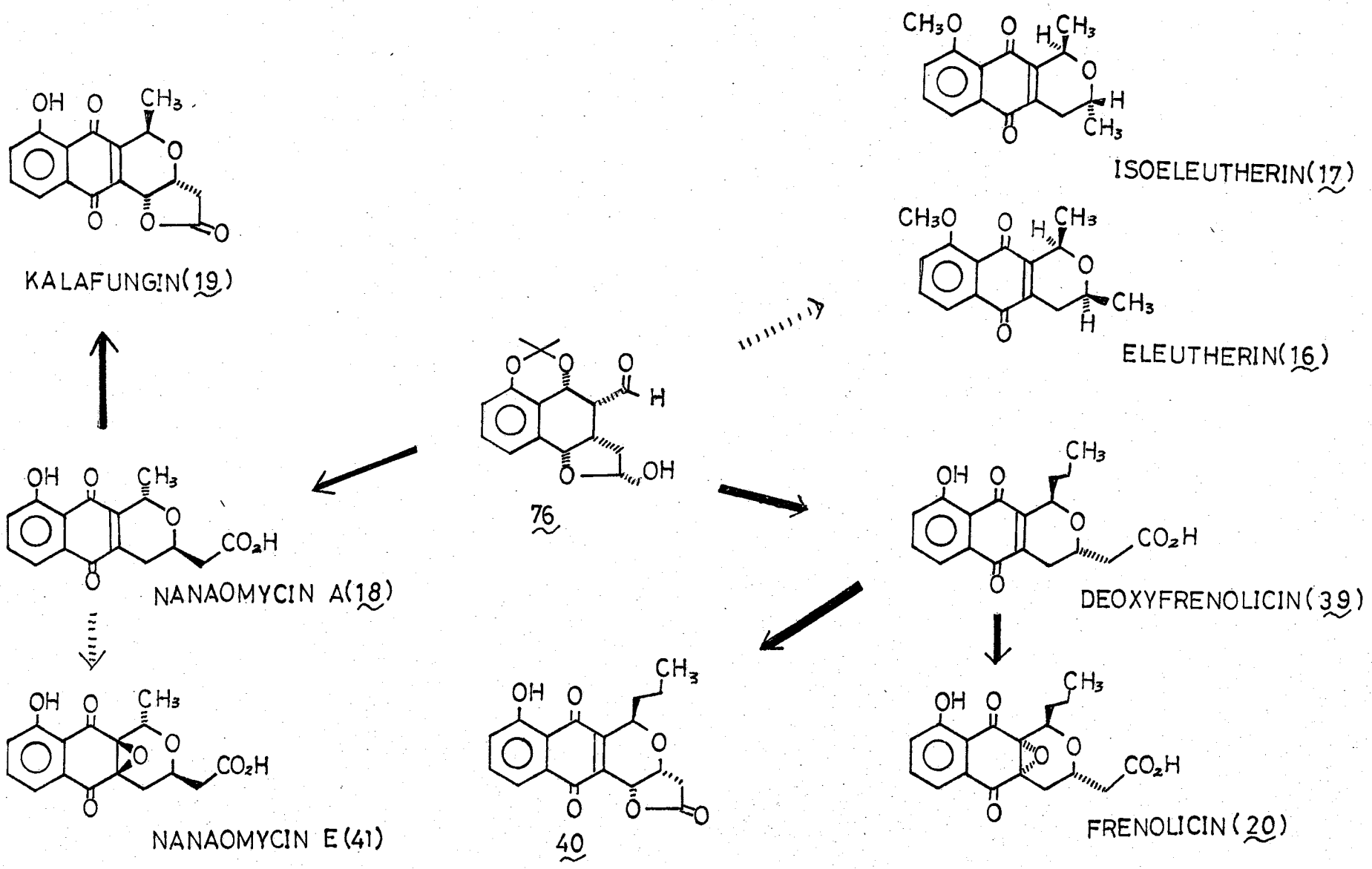
Scheme 3. Bioreductive Alkylation of Nanaomycin D and Related Compounds.

特に2ヶ所のマイケル受容体の相対的位置を考慮するとDNAの2個の相補的な系を不可逆的に結びつけ、細胞を殺す

可能性がある[22]（Scheme 3）

本論文の骨子は共通中間体76から nanaomycin A (18), kalafungin (19), deoxyfrenolicin (39), frenolicin (20) 及びその誘導体である40などの新合成法について述べたものであり、本合成は eleutherine (16) や isoeleutherine[23] (17) 等にも導くことのできる極めて適用範囲の広い共通中間体を経る点に特色がある（Scheme 4）。

Deoxyfrenolicin (39) の frenolicin への変換は生合成経路類似反応[24]により達成された。Nanaomycin A の合成は著者の合成[25]の他にLiらの報告[26]があるが、frenolicin の合成は最初の合成例[27]である。

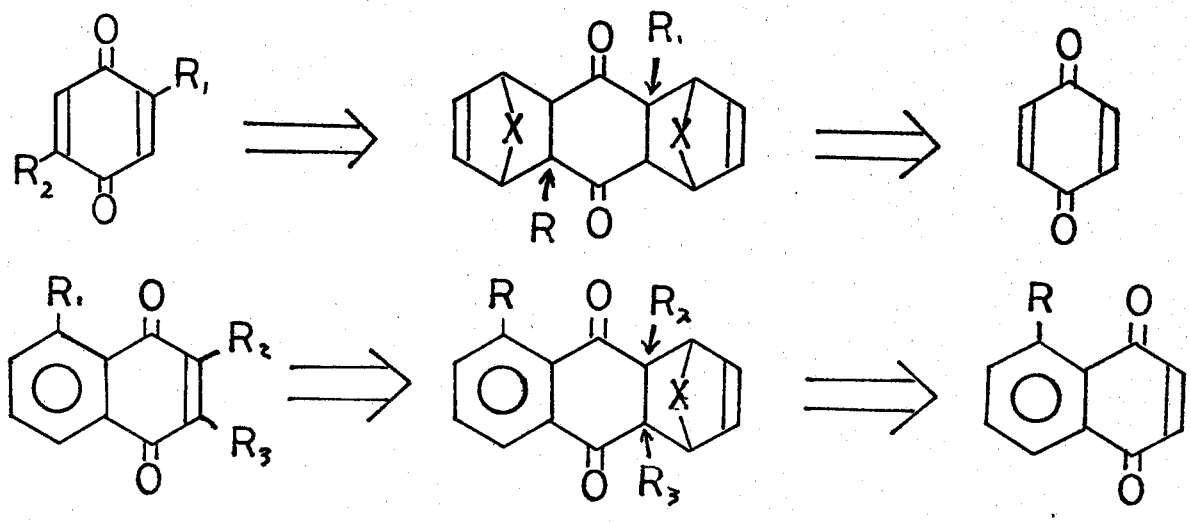


Scheme 4 Synthetic Routes of Each Compounds from Aldehydes 76.

第 2 章　retro-Diels-Alder 反応を利用したキノン類のアルキル化反応

第 1 節　基本戦略

近年、有機金属試剤を用いたキノンのアリル化については、いくつかのすぐれた方法が開発されているが、一般的なアルキル化についての報告は少ない。　著者はこの点に注目し、キノン類に対する一般的アルキル化について検討し、若干の興味ある結果を得た。　合成計画の概略は逆合成で示した(Scheme 5)。

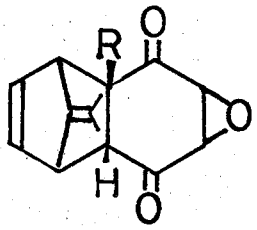


Scheme 5. Strategy for General Alkylation of Quinoid Compounds.

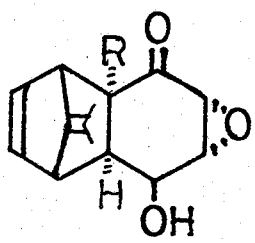
1,4-ベンゾキノン及びナフトキノンとジメチルフルベンとのDiels-Alder付加物は極めて不安定であり、次の反応に用いられなかった。　この付加物が不安定である原因は、分子内のイソプテレン基が共鳴により遷移状態の安定化に寄与し、シクロペンタジエンの場合より解離し易くなっているためと考えられる。

そこでジエン部分をシクロペンタジエンに変えることにより、安定な付加物を得た。　シクロペンタジエンとのアダクトのretro-Diels-Alder反応は通常500～600°Cという高温を必要とするため、当教室においては成功していなかった。[28]　しかしその後の研究[29]で、核間にアルキル基を導入することによりretro-

Diels-Alder 反応は容易に進行することが予想された（Fig. 3）。



R=H, 180°C
R=CH_2OH,
140-150°C



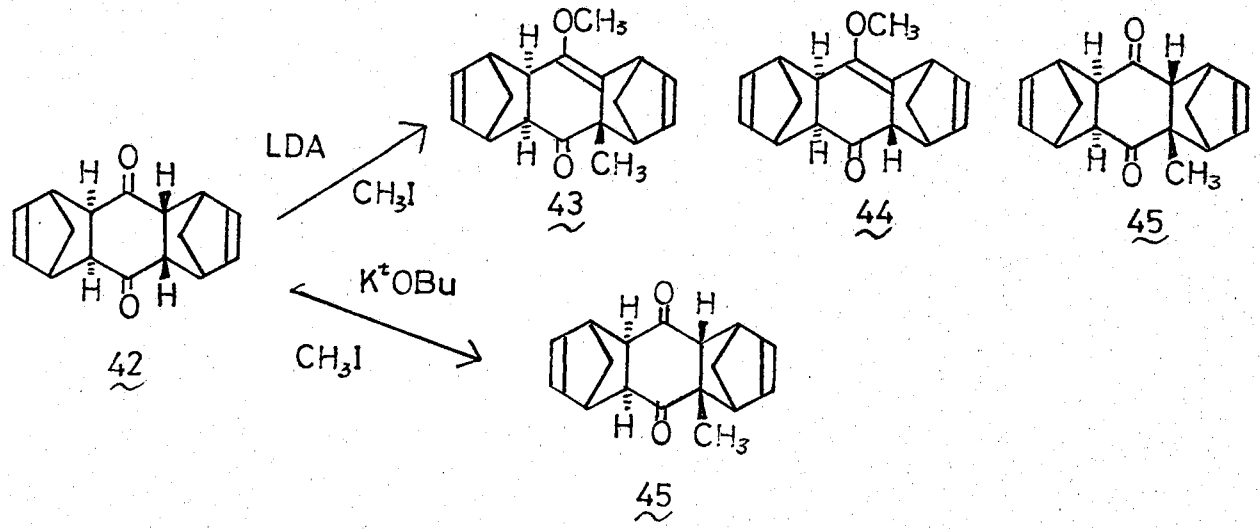
R=H, 180°C
R=CH_2OH,
140-150°C
R=CH_3, 140°C

Fig. 3

事実、このことは、第2節で述べるように、核間にメチル基を導入した化合物45は200°C以下でretro-Diels-Alder反応が進行するので極めて有用な反応であることが確認された。このシクロペンタジエンを用いるdiene-retro-diene反応はplumbagin[30]の合成、(±)-hinokinin、(±)-dehydrolappaol A dimethyletherの合成[31]でも利用されている。

第2節　1,4-Benzoquinone のアルキル化の試み

1,4-ベンゾキノンと2当量のシクロペンタジエンとをエタノール中で反応させることにより容易にビス-シクロペンタジエンアダクト 42[32] が得られた。このものをDMF中、K^tOBuを塩基としてCH_3Iにてメチル化を試みたところ、次の3種の生成物が得られた(scheme 6)。



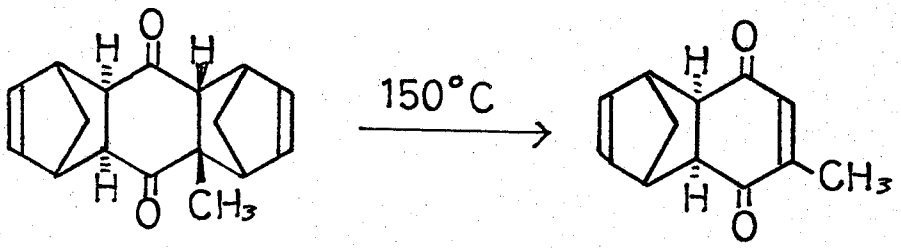
Scheme 6.

各化合物の構造はMS, IR及びPMR

から推定された。　又、塩基を K^+OBu からLDAに変えることにより O- アルキル化を防ぐ[33]ことができると予想した。

事実LDAを用いた反応では36%の収率でC-メチル化物45が得られたが、その他の成分は原料であり、O-メチル化物は得られなかった。　C-メチル化物45〔MS m/e: 254 (M^+), IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1680 (), PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.34 (3H, s, $-CH_3$), 1.20～1.70 (4H, m, $-CH_2-$), 2.45～2.95 (3H, m, ), 3.00～3.50 (4H, m, ), 6.10～6.35 (4H, m, )〕を封管中150°Cにてretro-Diels-Alder反応を行なったところシクロペンタジエンが1個脱離したと思われる化合物46

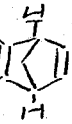
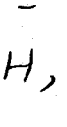
[PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.40 ～ 1.65 (2H, m, $-CH_2-$), 1.96 (3H, d, J = 1.5 Hz, $\overset{CH_3}{}$), 3.24 (2H, m, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{|}{C}-H$), 3.60 (2H, m, $=C-\overset{|}{C}-H$), 6.08 (2H, m, $-\underset{H}{C}=\underset{H}{C}-$), 6.51 (1H, d, J = 1.5 Hz, $\overset{CH_3}{}$)] を得た (Scheme 7)。 200°C 以上加熱しても、目的のメチルベンゾキノンを得ることはできなかった。

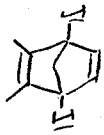


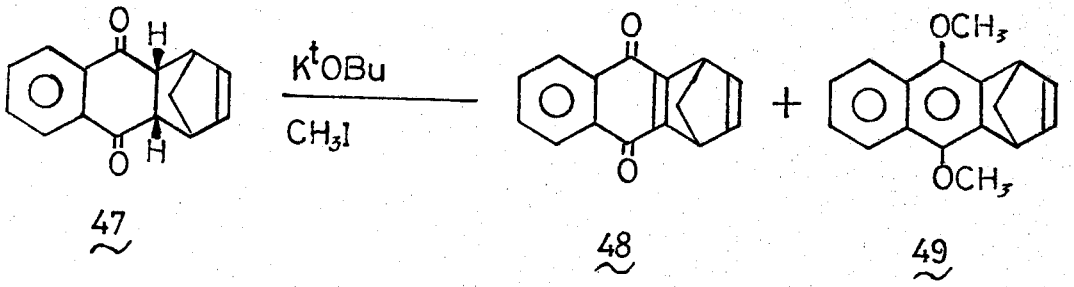
Scheme 7　　46

以上の実験を基礎に 1,4-ナフトキノンのアルキル化反応を検討した。

第3節　1,4-Naphthoquinone のアルキル化反応

文献記載の方法[32]に従いアダクト47を得た。47の直接的メチル化を試みたが、主に得られたものは脱水素生成物48及びO-アルキル化物49であった(scheme 8)。48, 49の機器分析データは以下のようであった。48〔IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3050(フェニル), 1660, 1600(ナフトキノン骨格), PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 2.40(2H, m, $-CH_2-$), 4.31(2H, m, ), 6.98(2H, m, ), 7.80(2H, m, ArH), 8.15(2H, m, ArH)〕; 49〔IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1660, 1600(縮合環系ベンゼン核), 1275, 1080(芳香族エーテ

ル），　PMR　$\delta^{CDCl_3}_{TMS}$　：　2.25（2H，m，$-CH_2-$），4.00（6H，s，$-OCH_3$），4.35（2H，m，  ），6.82（2H，m，  ），7.48（2H，m，ArH），8.10（2H，m，ArH）］。



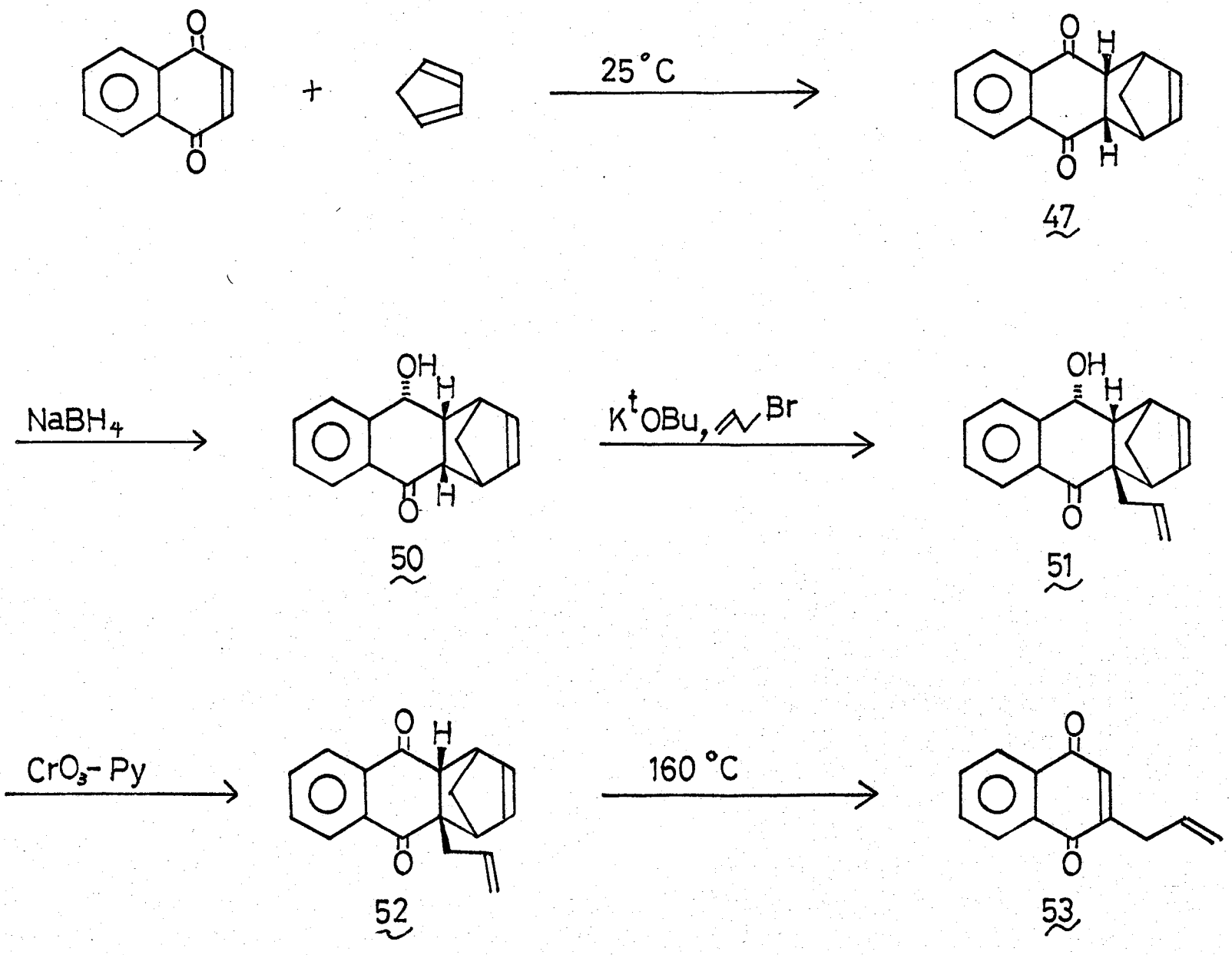
47　　48　　49

Scheme 8.

そこで次のように経路を変更しアリルナフトキノン 53 を得ることができた。47を $NaBH_4$ にて還元し、ケトアルコール50を得た。ケトアルコール50を K^tOBu を塩基として臭化アリルにてア

リル化し51を得た。 51をコリンズ試薬にてジケトン52とした後、トルエン封管中160°Cにてretro-Diels-Alder反応を行ない、アリルナフトキノン53を得た（scheme 9）。

53のスペクトルデータは以下のようであった。 53〔IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1625, 1435, 1300, 975, 915（末端ビニル）, 1670, 1597（ナフトキノン骨格）, PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 2.20（2H, m, $-CH_2-C=$）, 5.15（1H, m, H_{trans}）, 5.30（1H, m, H_{cis}）, 5.88（1H, m, $\overset{H}{}$）, 6.80（1H, t, J=2Hz, $\overset{H}{}$）, 7.75（2H, m, ArH）, 8.09（2H, m, ArH）〕.（Fig. 4）



Scheme 9 Synthetic Route of Allyl Naphthoquinone.

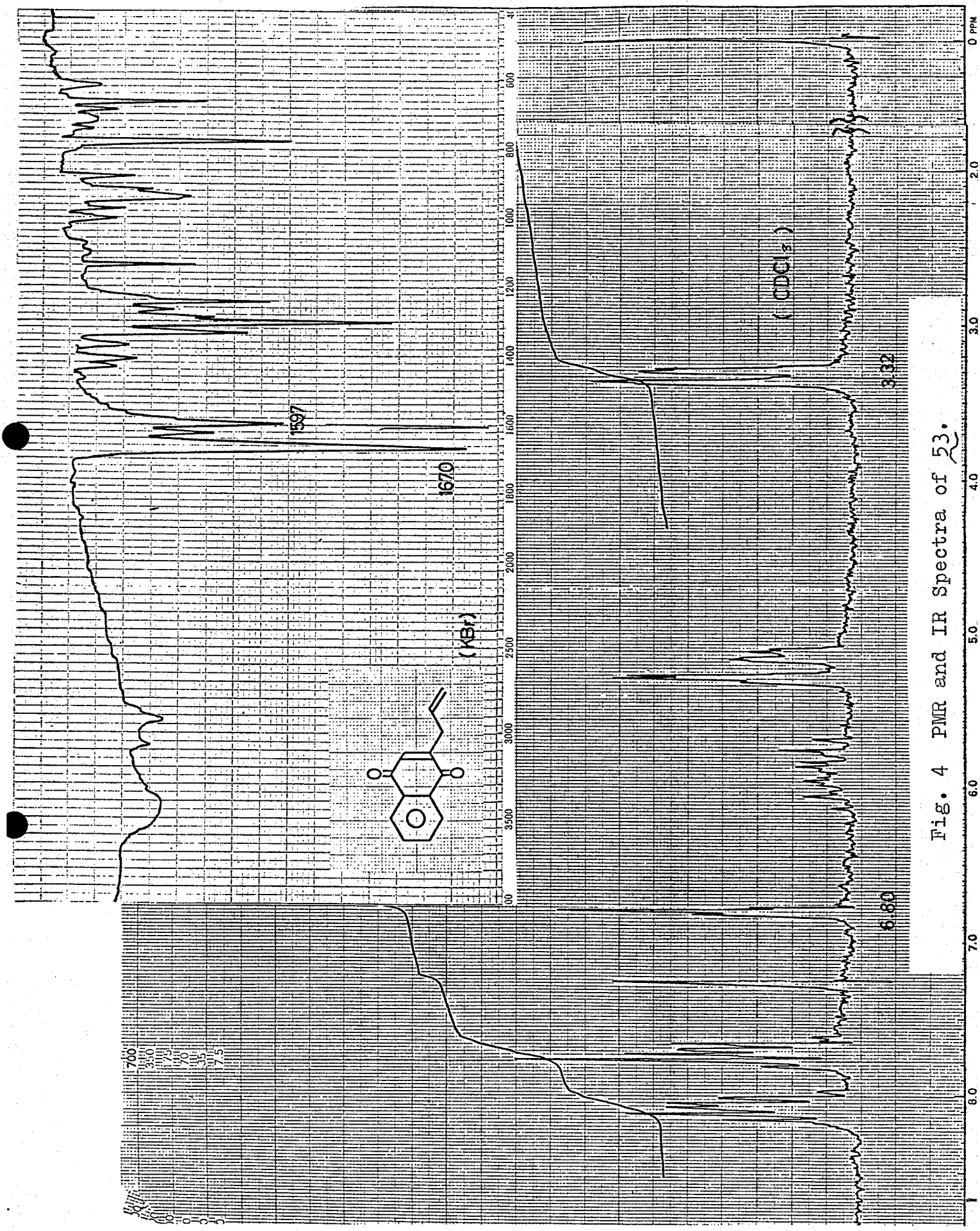
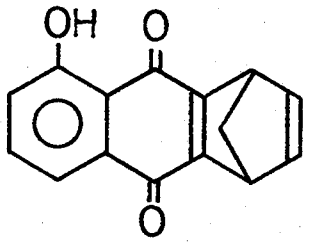


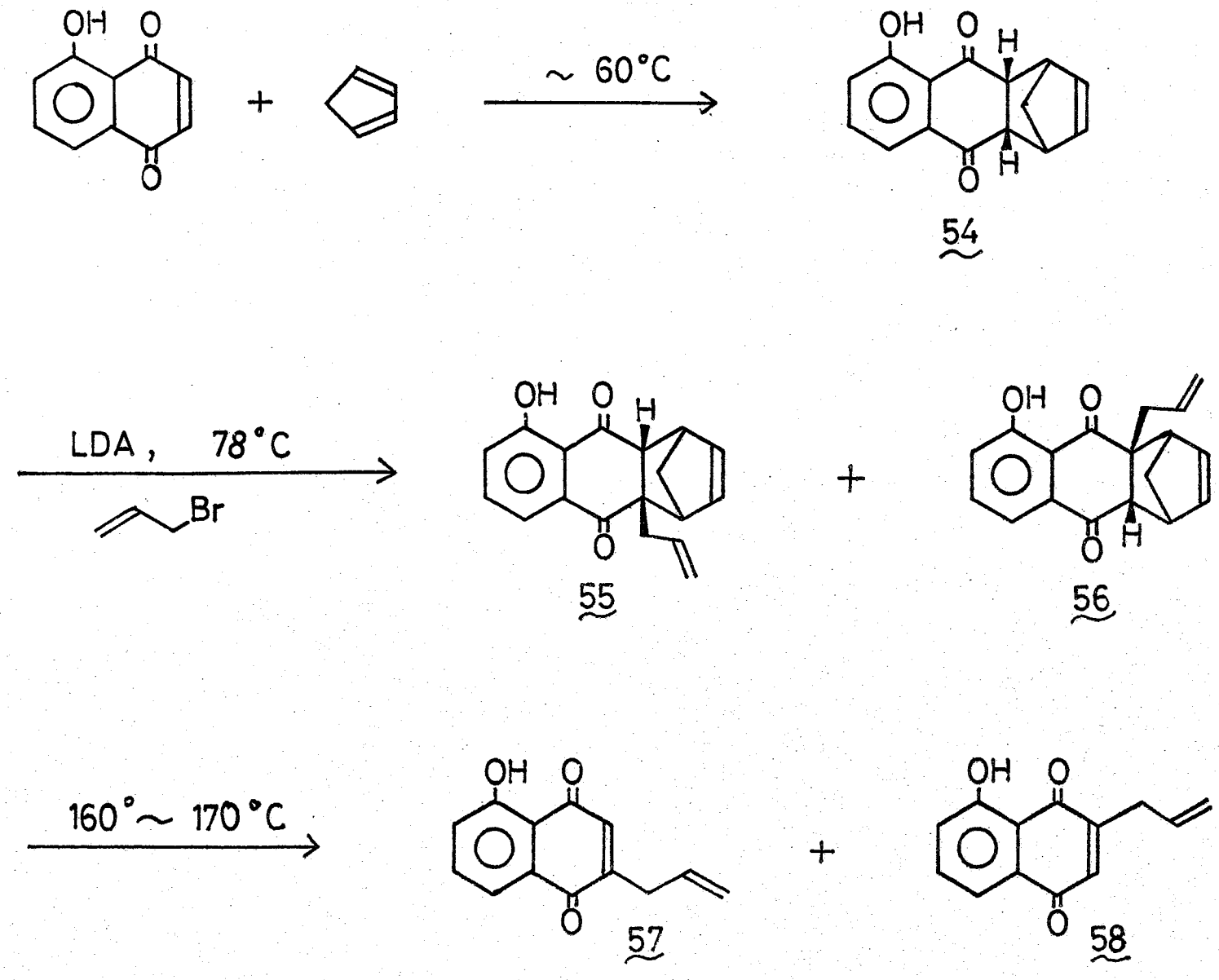
Fig. 4 PMR and IR Spectra of 53.

Griffithの方法により得られたユグロンのアリル化は以下のような結果であった。

ユグロンとシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応によりアダクト54が得られた。アダクト54をLDAを塩基として臭化アリルにてアリル化を行ない、2種類の位置異性体55と56の混合物を定量的に得た。55と56の混合物をトルエン封管中160～170°Cにてretro-Diels-Alder反応を行ない、アリルユグロン57と58の混合物を定量的に得た(Scheme 10)。アダクト54とCH_3Iとの反応は脱水素生成物59のみを与えた。



59



Scheme 10 Synthetic Route of Allyl Juglones.

アリルユゲロン51と58の混合物のスペクトルデータは次のようであった。

51と58 [IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1665, 1640, 1610 (分子内水素結合を持つナフトキノン骨格), 1420, 990, 925 ($RCH=CH_2$), PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 3.30 (2H, m, $-CH_2-CH=$), 5.15 (1H, m, $=CH_{trans}H$), 5.30 (1H, m, $=CH_{cis}H$), 5.90 (1H, m, $-CH=$), 6.82 及び 6.96 (1H, 各 t, J = 2Hz, $-CH=$), 7.15 ~ 7.40 (1H, m, ArH), 7.50 ~ 7.72 (2H, m, ArH), 12.1 及び 12.2 (1H, 各 s, phenolic OH)]. (Fig. 5)

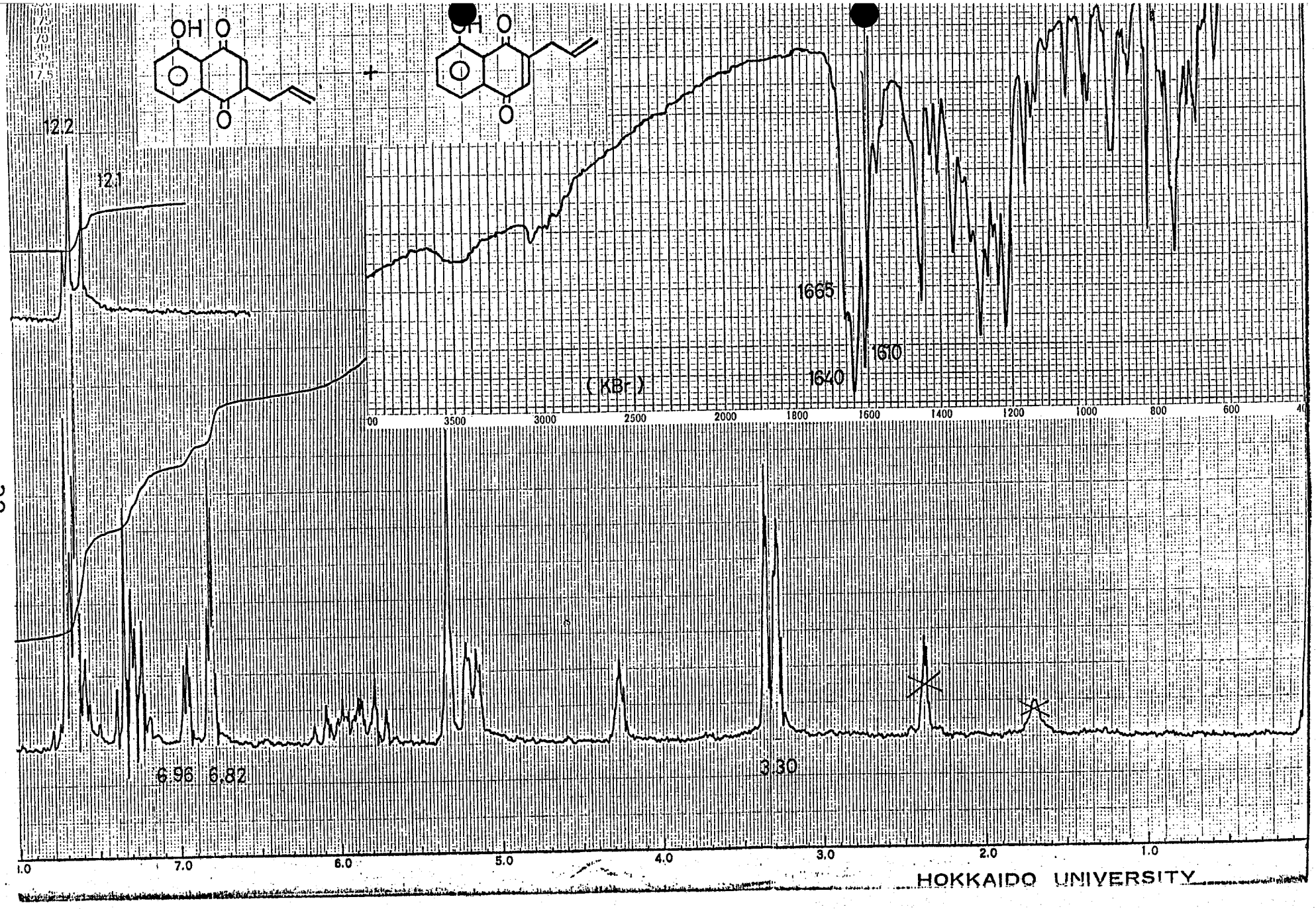


Fig. 5 PMR and IR Spectra of 57 and 58.

第4節　Plumbagin の合成[30)]

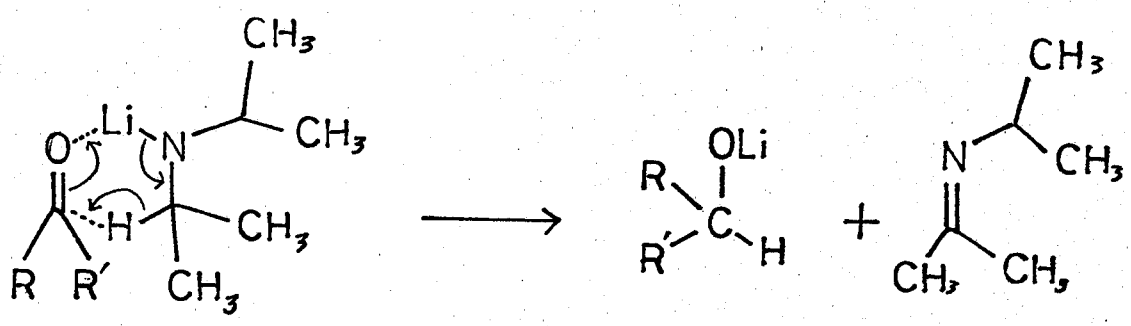
Plumbagin 12は Scheme 11 の経路で合成された。

アダクト54をDIBALにて還元しトリオール60とした後、p-トルエンスルホン酸存在下ジメトキシプロパンにてアセトナイド61とした。　アセトナイド61をCollins 試薬にて酸化しケトン62とした（ユグロンからの収率29%）。　ケトン62のアルキル化は、61，62，63　を2：5：4の割合で与えた。　各化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離され、61及び62は回収して再び原料として使用した。　63の収率は回収分を考慮すると60%であった。

63の retro-Diels-Alder 反応はトルエ

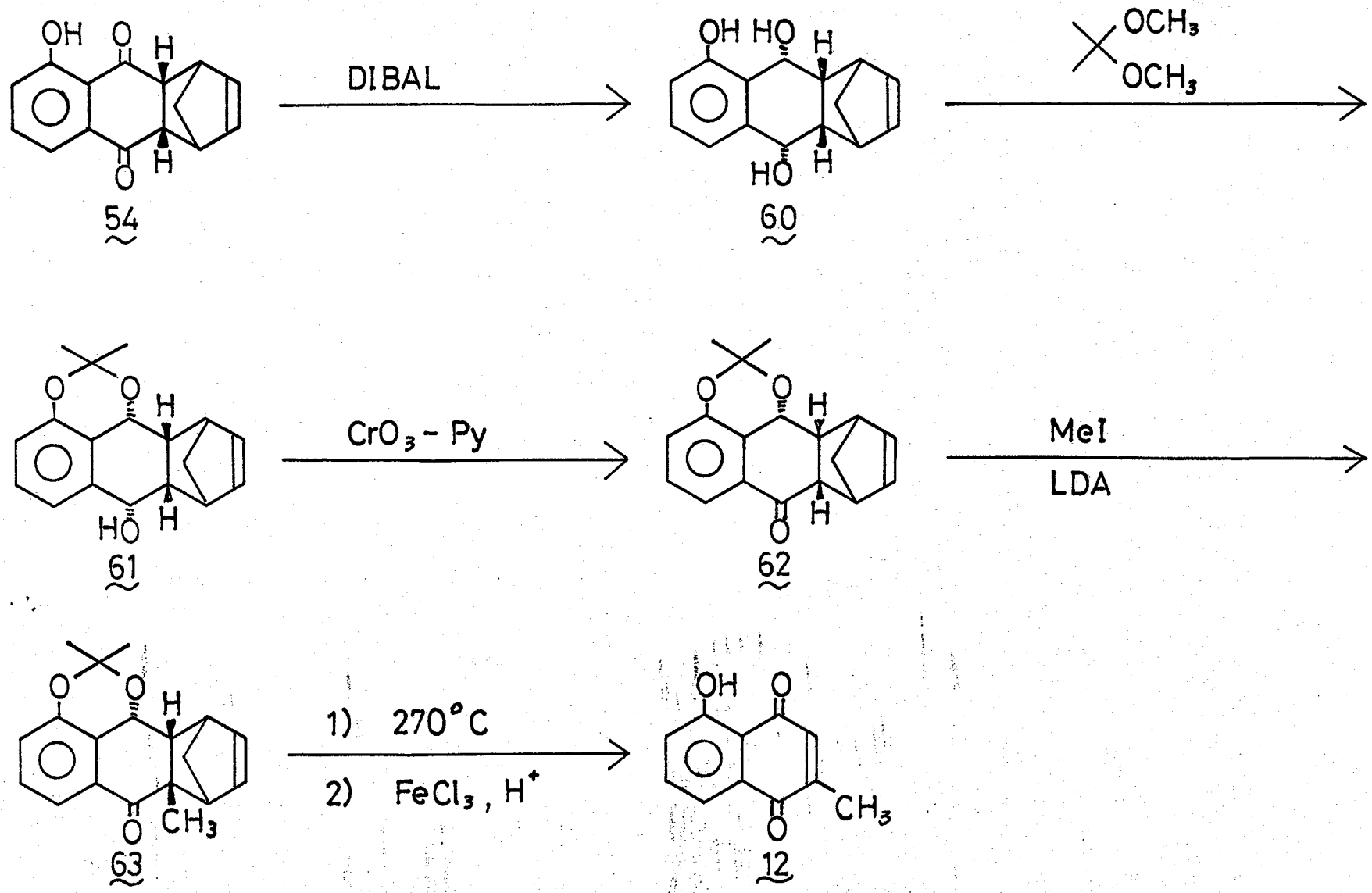
ン封管中 270°C で進行し、生成物を酸化することにより plumbagin 12 を得た（Scheme 11）。

60 のアルキル化に於いて、還元生成物 61 が得られたことは、Meerwein-Pondorf 型の還元によるものと推定でき、LDA が還元剤として使用できることを示唆したが、これに関する研究は既になされており[35]、彼らも同様の機構を提出していることを知った（Scheme 12）。



Scheme 12

この反応機構から、α-水素を持たない塩基、例えば LiTMP[36] を使用すること



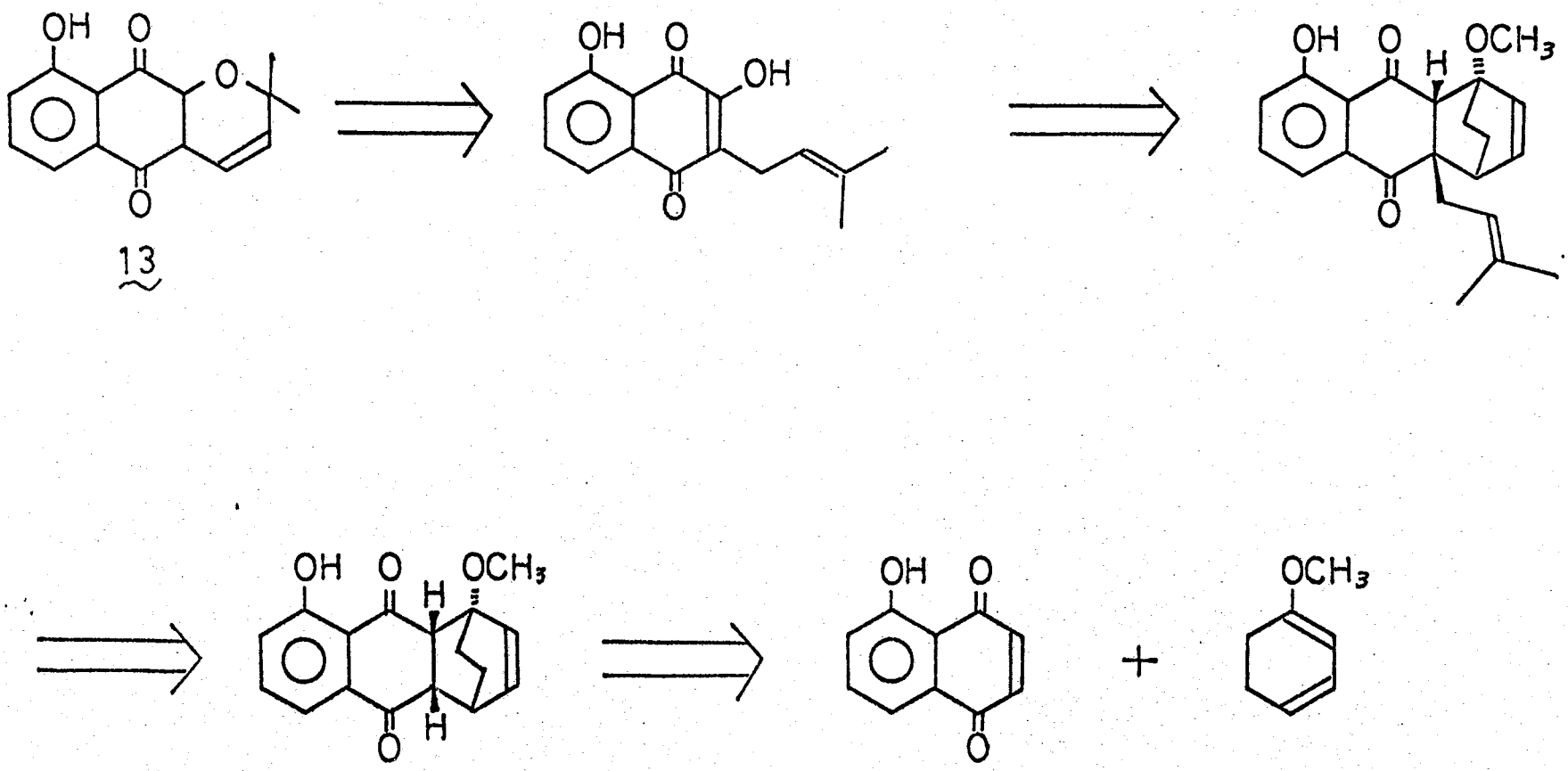
Scheme 11 Synthetic Route of Plumbagin

により還元反応を防ぐことができると考えられる。

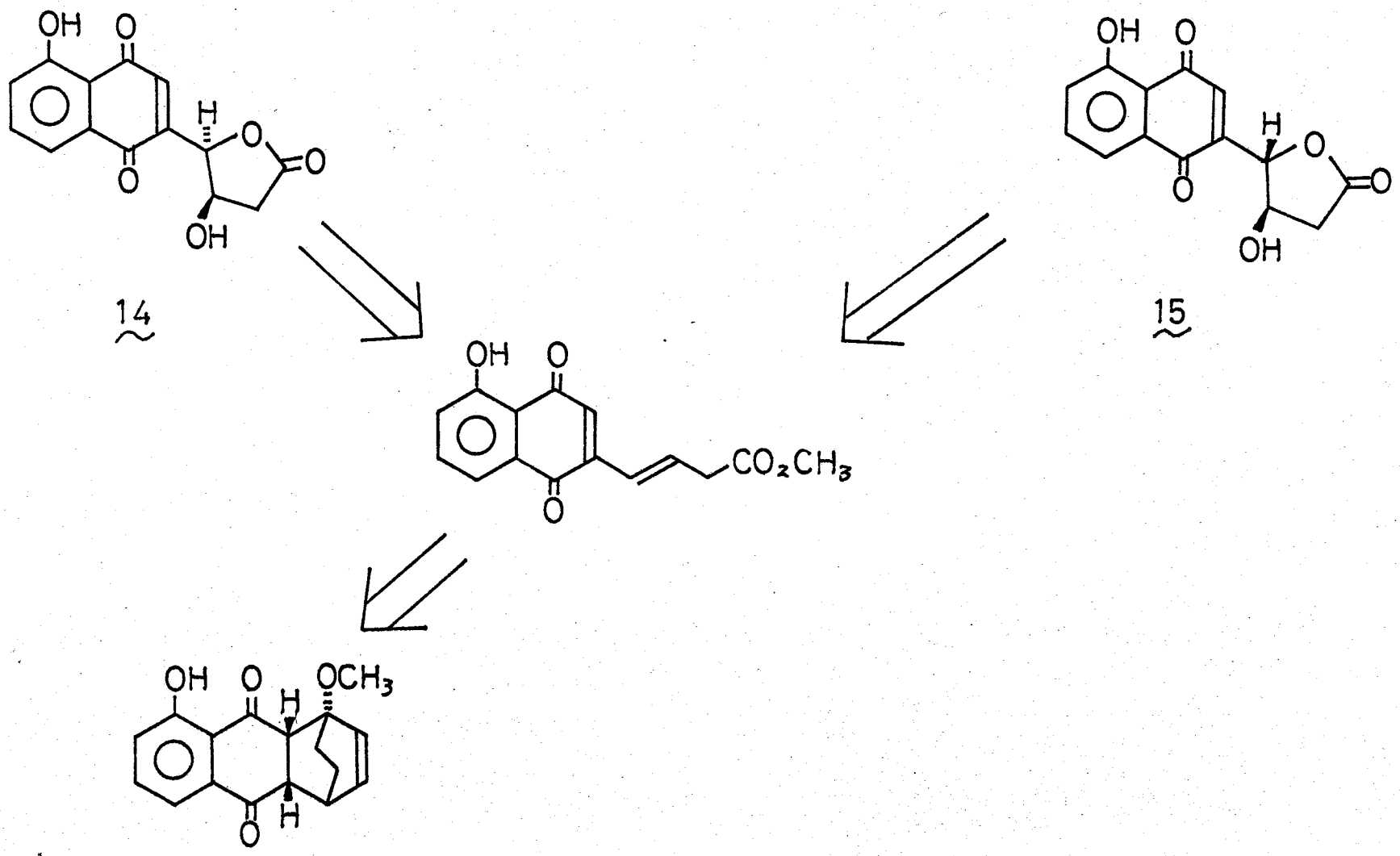
第5節　他の天然物合成への応用

Scheme 11の改良法及び他の天然物の合成の可能性について考察し、次のような合成計画をたてた。

α-Caryopteron 13 は及川により実験が進められている。 Juglomycin A及びBはScheme 14 のような方法で合成が可能であると考えられる。



Scheme 13 Synthetic Plan of α- Caryopteron 13.



Scheme 14 Synthetic Plan of Juglomycin A 14 and B 15.

第 3 章　ナフトキノン誘導体の生理活性

前章で述べた方法を用いて合成した数種のナフトキノン誘導体の植物種子に対する生理活性試験を行なった。試験方法[37]はサンプルをエタノールに溶かし、各濃度に調製した検液 2.3 ml をペトリ皿の底に敷いた口紙（径 7 cm）にしみ込ませ、ドライヤーで乾燥させた後、Tween 80 の水溶液（100 ml）で飽和した大型デシケーター中に一晩放置。翌日レタス（Great Lake 366）の種子 12 粒を沪紙上にまき、暗黒下、22°C の恒温器中で 24 時間後の発芽粒数を記録し、サンプル無添加のペトリ皿中の発芽数を基準として発芽率を算出した。

結果はTable 1 に示した。 生理活性の発現には、第一に化合物がその種によって蓄積されること、第二に化合物がその種の膜を透過してある特定の受容器に到達すること、第三にその化合物がその種の重要な化学系を害することが必要である。 従って、構造と活性の相関を短絡的に論ずることは危険であるが、ユグロン自身を生体内でのアルキル化剤すなわちMichael 受容体と考え、第三の点に限って論ずると次のことが言える。 すなわちMichael 受容体として機能するエンジオン系が重要である。 二つの活性部位のうち一つを他の一つよりも相対的に活性化させる5位の水酸基あるいはアセトキシ基の存在は活性を増加させる傾

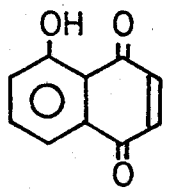
向にある。　ベンゼン核を他のもので置き換えると大中に活性が低下する。　活性部位の立体障害を大きくすると活性が消失する。　二重結合をエポキシドで置き換えても顕著な活性の低下はみられない。　これらの結果より今回新たに合成した抗生物質ならびに中間体の植物生理活性についても興味がもたれる。

Table 1. Effect of Juglone and Related Compounds on Germination of Lettuce.

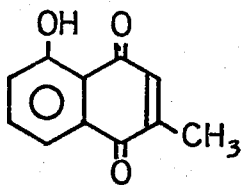
Germination ratio (%)

Concentration M/ℓ. / Compounds	5×10^{-3}	5×10^{-4}	1×10^{-4}
38	0	0	55
12	0	0	45
64	0	0	87
65	0	0	40
66	0	66	80
67	0	93	90
59	90	90	93

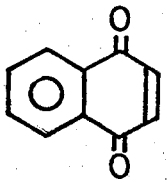
* Germination ratio was 0% at this concentration



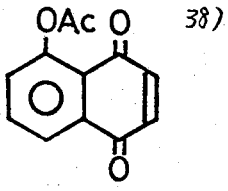
Juglone 38



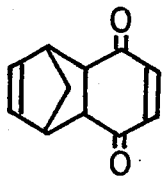
Plumbagin 12



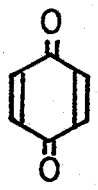
Naphthoquinone 64



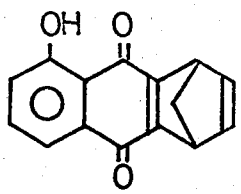
Acetyljuglone 65



66

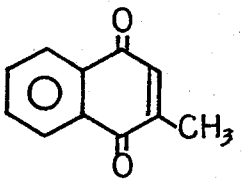


67

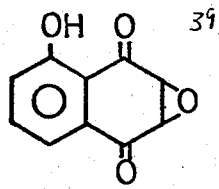


59

cf.



68 ($58\ 10^{-4}$ M/ℓ.*)

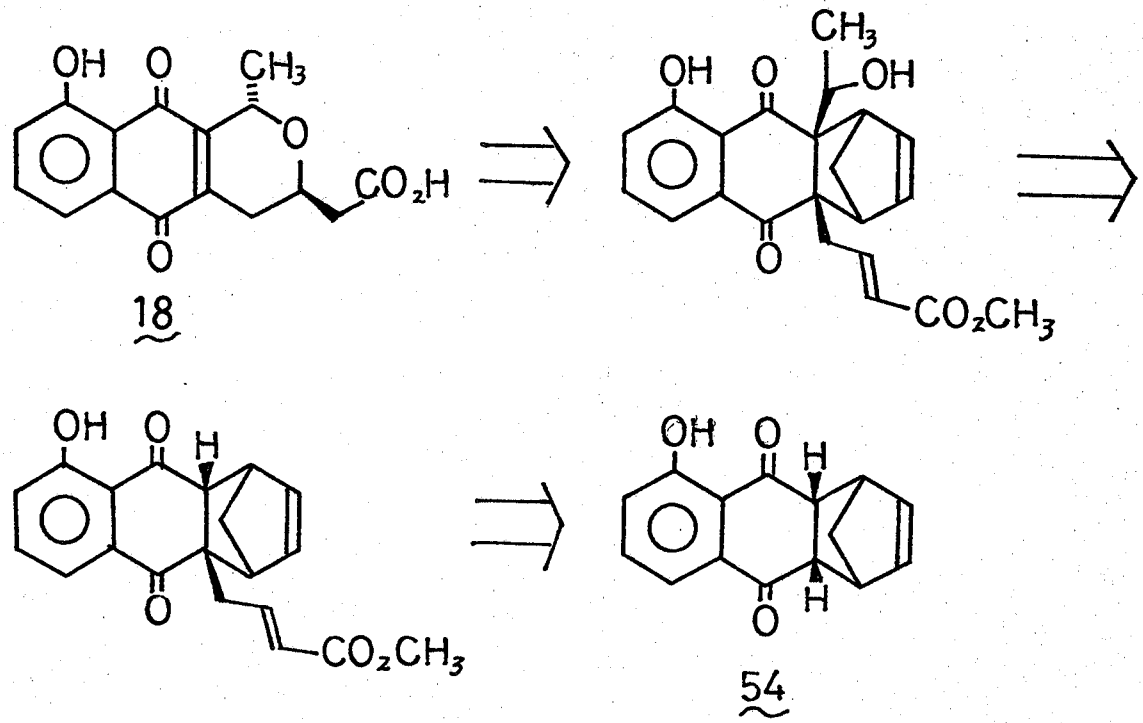


69 ($53\ 10^{-4}$ M/ℓ.*)

第 4 章 (±)-Nanaomycin A の合成

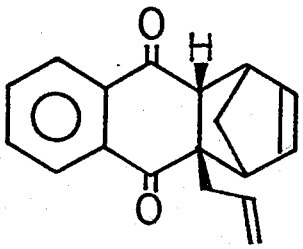
第 1 節 合成計画

当初、retro-Diels-Alder 反応を利用して (±)-nanaomycin A を合成しようと企てた。



Scheme 15

しかし、モデル化合物 54 を用いたアルキル化反応は全く進行しなかった (Scheme 16)。



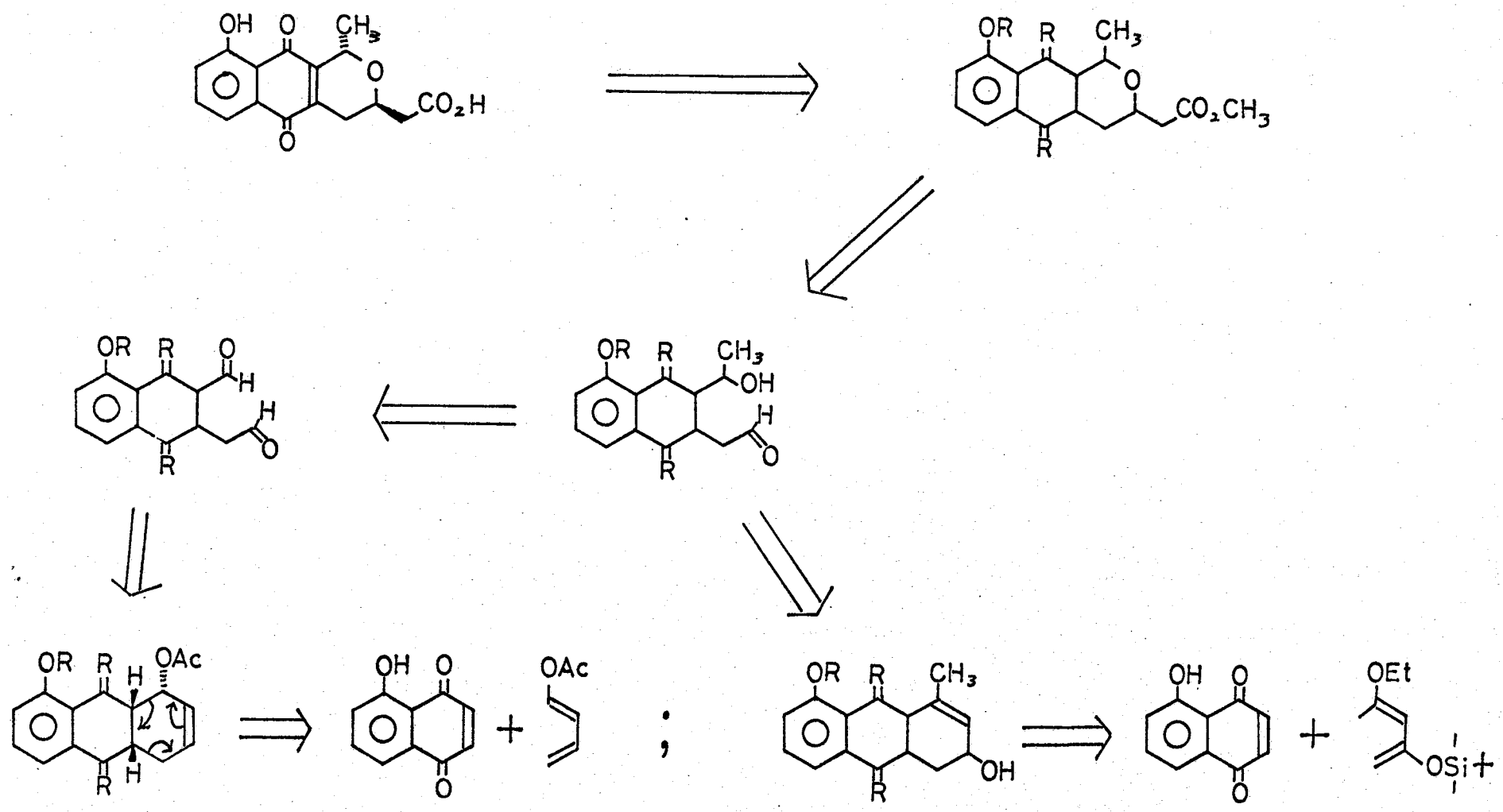
LDA / RX — No reaction

70

Scheme 16

このことは、核間が立体障害の大きいネオペンチルタイプとなるためと考えられる。そこでより実現性のある合成計画をいくつか立てた。

retro-Synthesis による解析[40]から Scheme 17 が得られた。立体化学については、標的化合物の前段階でコントロールされるか、非選択的であっても異性化[41]により天然型へと導くことができると考えられた。



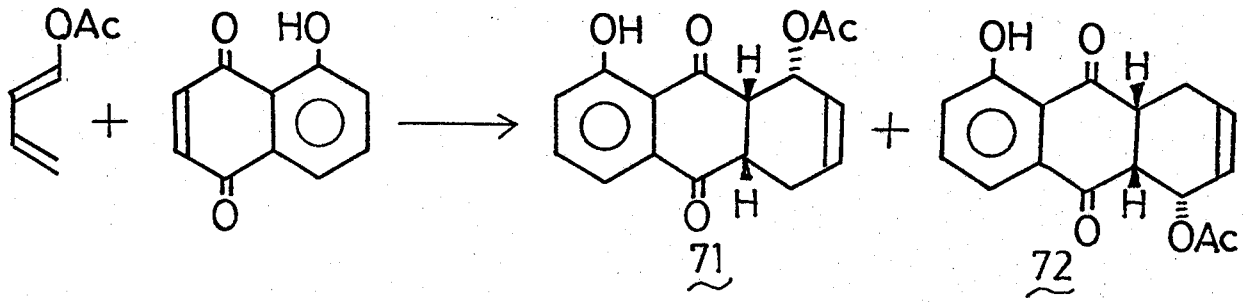
Scheme 17 Synthetic Plan of Nanaomycin A.

第2節　共通中間体アルデヒド75の合成

文献記載の方法[42]に従いユグロンとアセトキシブタジエンとのDiels-Alder反応により主生成物としてアダクト71を得た。

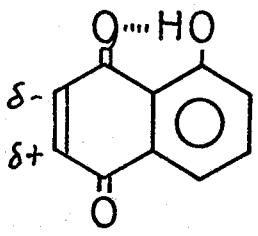
立体化学についてはいわゆる二次的相互作用[43]により説明できるが、位置化学については明確な説明はなされていない。

Birch と Powell[44]はユグロンのペリハイドロキシグループからの水素結合のためにユグロン自身が38aのように分極していると仮定している。



without catalyst	4	:	1
catalyst	>20	:	1

Scheme 18



38a

Frontier 分子軌道論[45~50]に基づいて考察すると、その配向性はアセトキシブタジエンの最高被占軌道（HOMO）とユグロンコンプレックスの最低空軌道（LUMO）の形によって決定されると考えられるが、Boeckman. Jr の試算[51]によるとユグロン自身では、期待された2位と3位の係数に差がないとされており、必ずしも明確ではない。

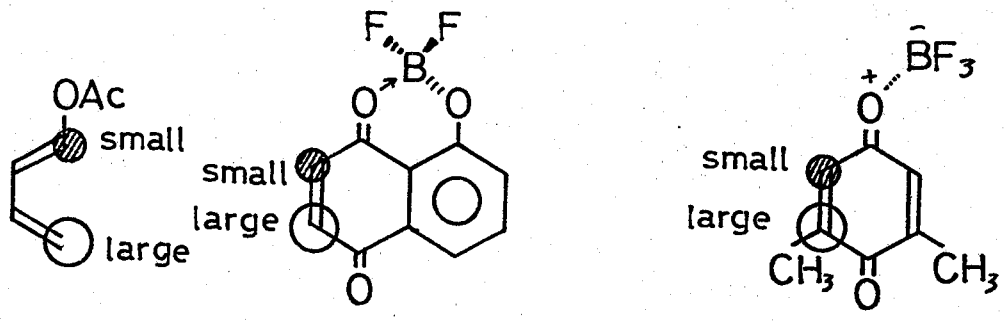
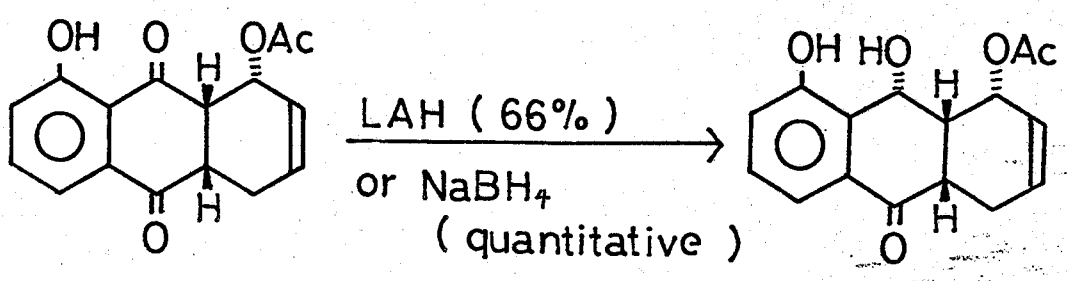


Fig. 6 Frontier Orbital Coefficient of Acetoxybutadiene (HOMO) and Juglon Complex (LUMO).

こうして位置選択的に得られた⑦はScheme 19に示したように、LAH還元

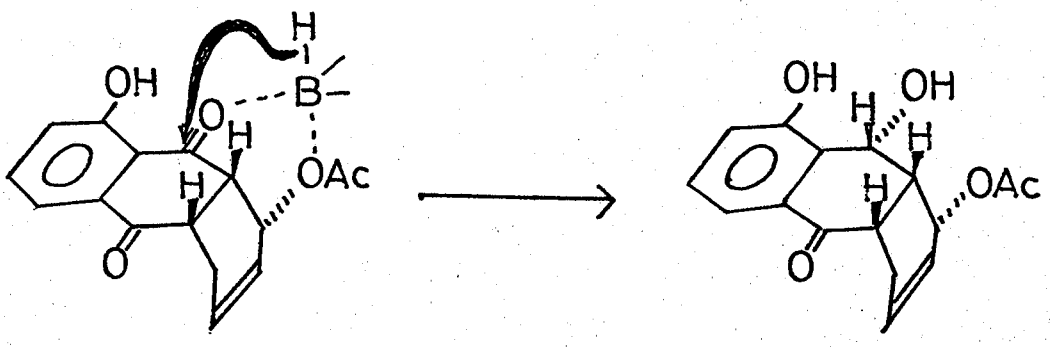
によりケトアルコール体を与えるが、[52] 収率の向上をはかるために還元反応を再検討し、隣接基効果を利用した $NaBH_4$ による還元で好結果を得た。



71 73

Scheme 19

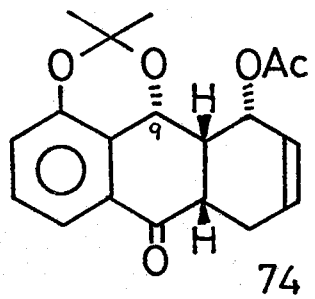
ケトアルコール体の構造は反応機構[3]を考察することにより推定した。すなわち試薬はケトンとペリ位のアセトキシ基に 71a のように配位した後、立体障害の少ないβ側からハイドライドが攻撃し位置並びに立体選択的に体が生成すると考えられる。



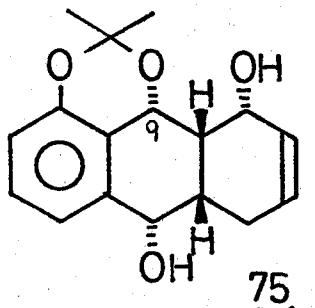
71a　　73

Scheme 20. Regio- and Stereo-selective Formation of 73.

又、ＰＭＲの解析により73の構造が支持された。すなわち、ジオール73に於て、フェノール性水酸基が2.79 ppmだけアダクト71より高磁場にシフトしていた。このことはフェノール性水酸基とケトンとの強い水素結合が切れたことを意味し、位置選択的に9位のみが還元されていることが確認された。水酸基の立体化学は73のＰＭＲからは明確ではないが、74または75のＰＭＲから明らかになった。すなわち、74に於ては9位の



74



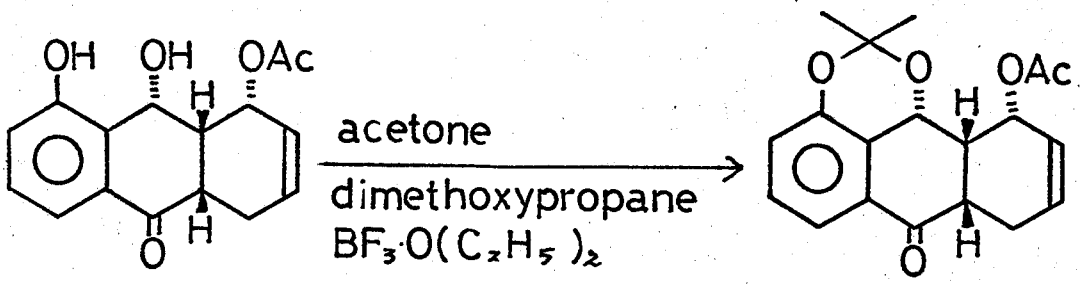
75

アセトナイド酸素のつけ根のプロトンが5.35 ppm KJ = 4 Hzのダブレットとして現われていること。又75に於ても9位のプロトンが5.06 ppm KJ = 6.5 Hzのダブレットとして現われていることから、ハイドライドの攻撃は立体選択的にβ側から起っていることが確認された。

次にケトアルコールのこつのアルコールを同時に保護するためにアセトナイド化を行ない74を得た。アセトナイド化は次の条件を試みた。① Acetone - dimethoxypropane - p-TsOH, ② acetone - dimethoxypropane - PPTS[53], ③ DMF - dimethoxypropane - PPTS, ④ acetone

- dimethoxypropane - $BF_3O(C_2H_5)_2$ 。

②の方法はほとんど反応が進行せず、③の方法は原料が残り、①の方法は比較的副反応が少なかったが、④の方法が反応時間が短く、反応液中に生成物の結晶が析出し、TLC的にもの方法よりすぐれていることが判明した《Scheme 21》。



73　　74

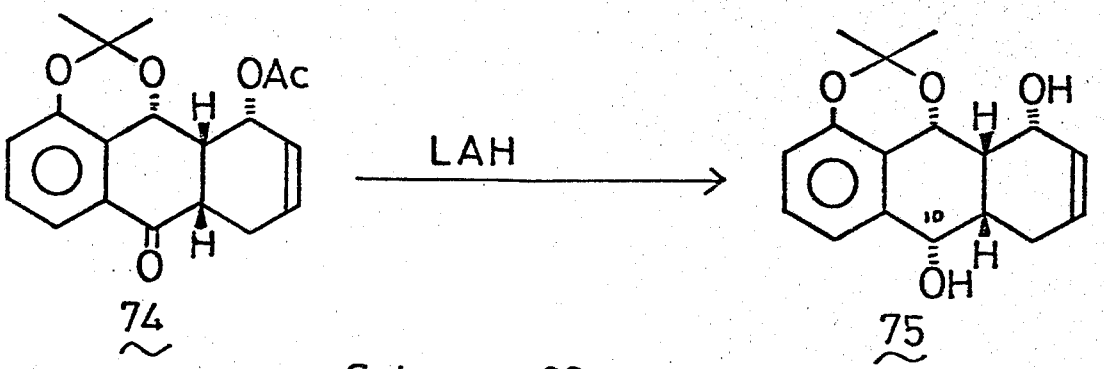
Scheme 21

析出してきた結晶を冷エーテルですばやく洗浄することにより精製されたアセトナイド体を得ることができた。ユグロンからの収率は68%であった。

Diels-Alder 反応の際に >20:1 の割合で生成してくる minor の位置異性体 25 に由来する成分は、この時点で完全に除去された。

次に 25 を LAH にて脱アセチル及びケトンの還元を行ないジオール 26 を 96.7% の収率で得た。 26 の立体化学は、ハイドライドが立体障害の少ない β 側から攻撃すると予想されることから推定された。 又、26 の PMR からは判別できなかったが、次の生成物 27 の PMR で、ベンジル位のつけ根のプロトンが 5.05 ppm 及び 6.16 ppm に $J = 5$ Hz のダブレットとして現われていること、又 26 は酸性条件下でカゴ型のアセタール 27 に変換されること、アセタール 27 の 9 位と 10 位のベ

ンジル位のエーテル酸素のつけ根が4.90 ppm及び4.94 ppm K_J=6 Hz のダブレットとして現われていることから、ジオール75の10位のアルコールはα側に配置していることが確認された(scheme 22)。



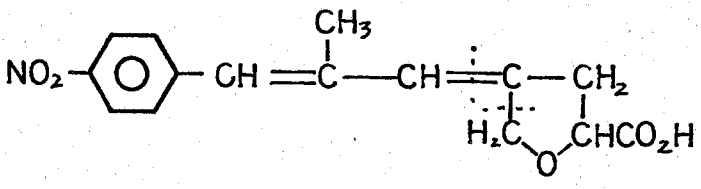
74 75

Scheme 22

次にジオール75の環状アリルアルコール部分の酸化的開裂反応を種々検討した。環状アリルアルコールを2つのアルデヒドに導びいている例は著者の探した範囲ではほとんど見あたらなかったが、参考にしうる例として次のものが知られ

ていた。

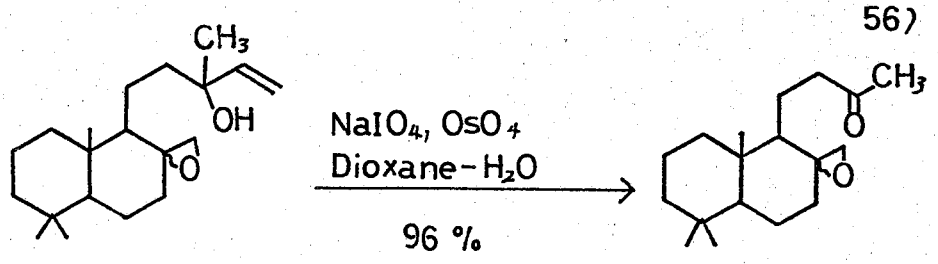
1) 異常オゾン酸化



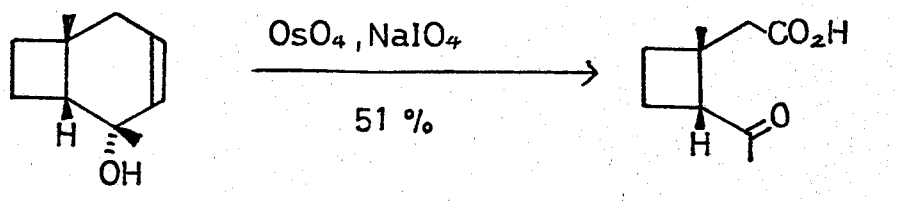
54)

2) Lemieux - Johnson 酸化[55]

a)



56)



57)

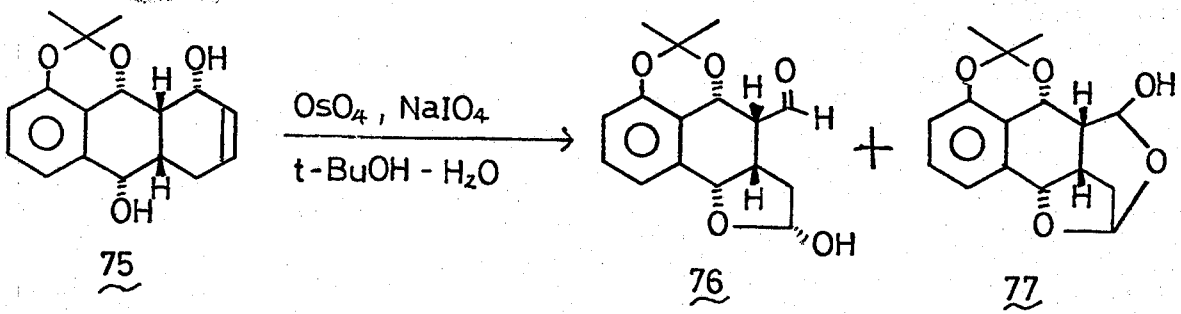
Scheme 23

恐のオゾン酸化は、オゾニドと考えられるものが得られたが、還元分解により目的の化合物は得られなかった。次に

Lemieux-Johnson 酸化の条件を検討した。 ① OsO_4-$NaIO_4$-Dioxane-H_2O, ② OsO_4-$NaIO_4$-Ether-H_2O, ③ OsO_4-$NaIO_4$-EtOAc-MeOH, ④ OsO_4-$NaIO_4$-BTEAC[58]-$CHCl_3$-H_2O, ⑤ OsO_4-$NaIO_4$-t-BuOH-H_2O.

①の条件では低収率ではあるが目的のアルデヒド㊱が得られた。 収率の改善をはかるために②～⑤の実験を行なった。 ②は反応時間が長く、よい結果は得られなかった。 ③ではアルデヒドがメタノールの攻撃を受けたトリメトキシ体[PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 3.40, 3.50, 3.55 (各3H, 各s, $-OCH_3$)]と思われるものが単離された。 ④の相関移動触媒[58]を用いた反応ではTLC上で㊱に相当する

スポットが主生成物と見られたが、実際の収率はⓐの場合より低いことがわかった。　次にⓑの方法を通常の条件よりも高濃度で行なうことにより好収率でアルデヒド76を得ることができた。　しかしこの方法では、アルデヒド76と共にカゴ型のアセタール77とが生成してくることが判明した（scheme 24）。



75　　76　　77

Scheme 24

アルデヒド76の構造はIRに於て原料75に現われていた3025 cm^{-1} のアルケンの伸縮振動が消失し、1725 cm^{-1} に新たにアルデヒドの特性吸収が現われたこと、

PMRで9.30 ppmにJ=4Hzのダブレットとしてアルデヒドプロトンが現われており、δ 5.35ppmにはJ=2HzとJ=5Hzの結合定数を持つダブルダブレットとしてヘミアセタールのつけ根のプロトンが現われていることから推定した。　このもののPMRを純粋に分離したアセタール77と比較検討し、76と77の生成比は約1:1と決定した(Fig. 7)。

アセタール77は、そのIRで1725 cm^{-1}のアルデヒドの吸収が見られない点を除けば76と酷似していた。　PMRでは9.30 ppmにピークが見られず、δ 5.46 ppmにJ=4Hzのダブレットとしてアセタールのつけ根のプロトンが現われていた。

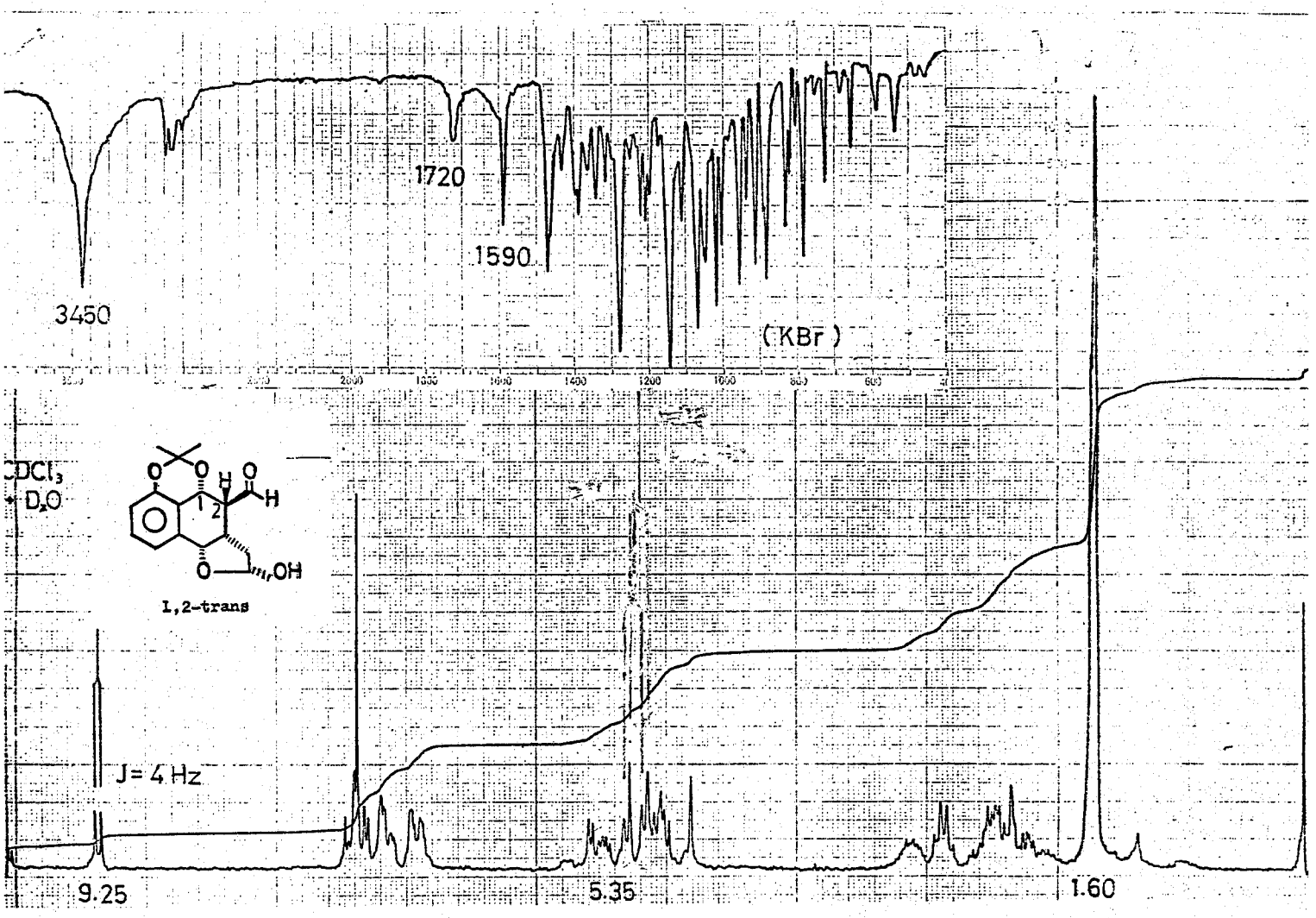
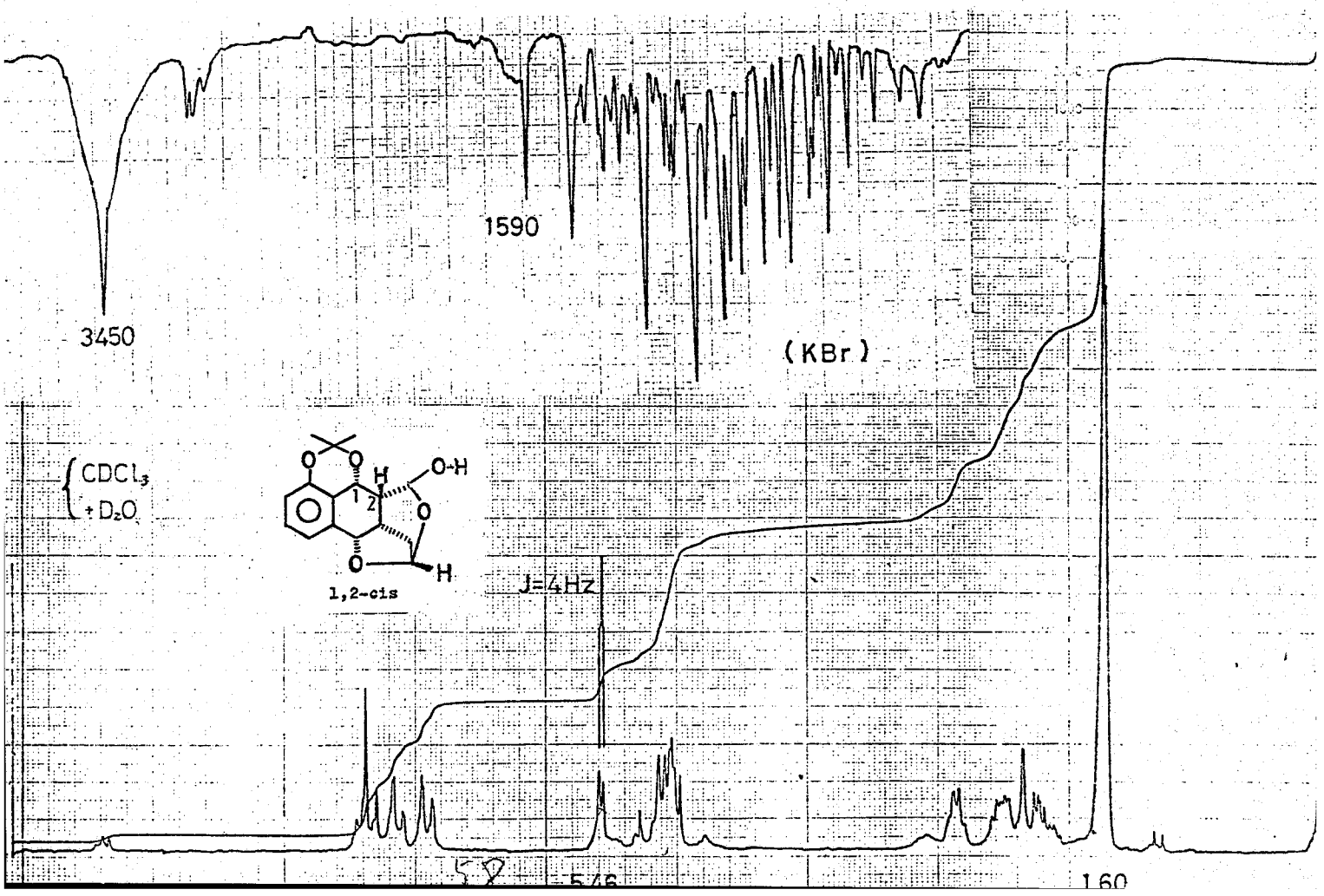
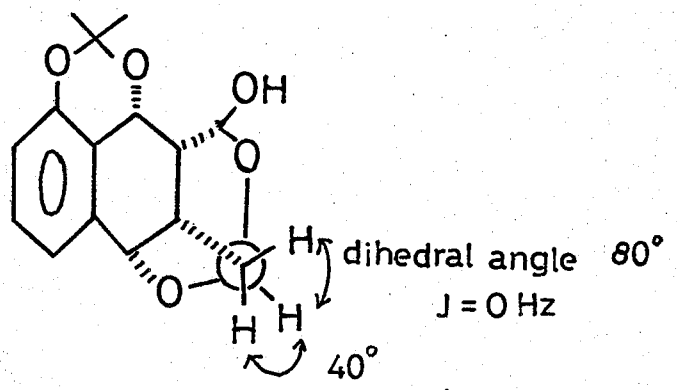


Fig. 7 PMR and IR Spectra of 76 and 77.

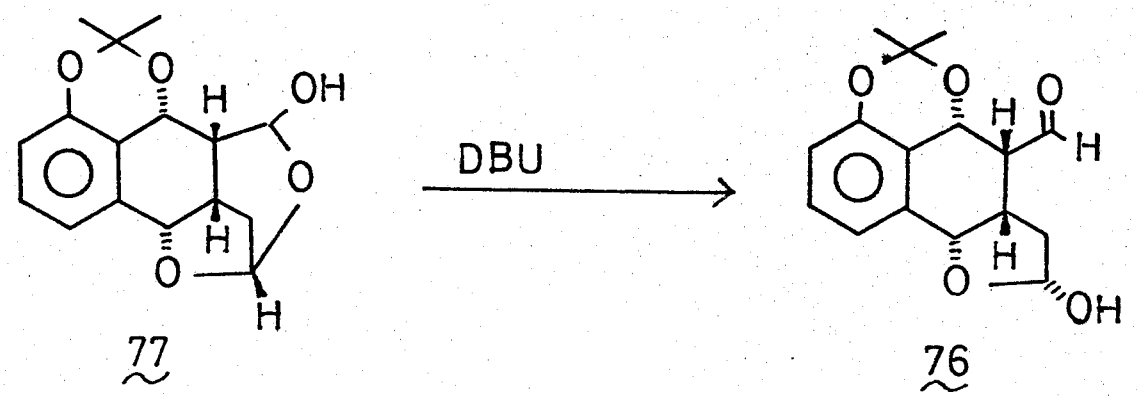


ドライディングモデルを用いて、アセタールのつけ根のプロトンと隣接するプロトンとの二面体角を測定したところ、77a に示したようにΦ=80°及びΦ=40°であり、その結合定数は Karplus の式にも矛盾しない。



77a

アセタール77をDBUで処理すると、やはり約1:1の割合でアルデヒド76が生成してくることが確認された(Scheme 25)。



77 76

Scheme 25

このことからアセタール77はGrignard反応の条件で徐々にアルデヒド76に変換された後、反応が進行すると考えられたので、以後の反応は混合物のまま行なった。

第3節　(±)-Nanaomycin Aの合成

アルデヒド76にMeMgIを作用させ位置選択的にメチル基を導入した。Grignard反応の操作は実験部で詳述するが、反応点が2ヶ所あるので、選択性を増すために、inverse addition[59]を採用した。

装置の概略はFig. 8に示した。フラスコAであらかじめGrignard試薬を作っておき、空気に接触させることなくフラスコBの76のエーテル溶液に滴下する

ことができた。

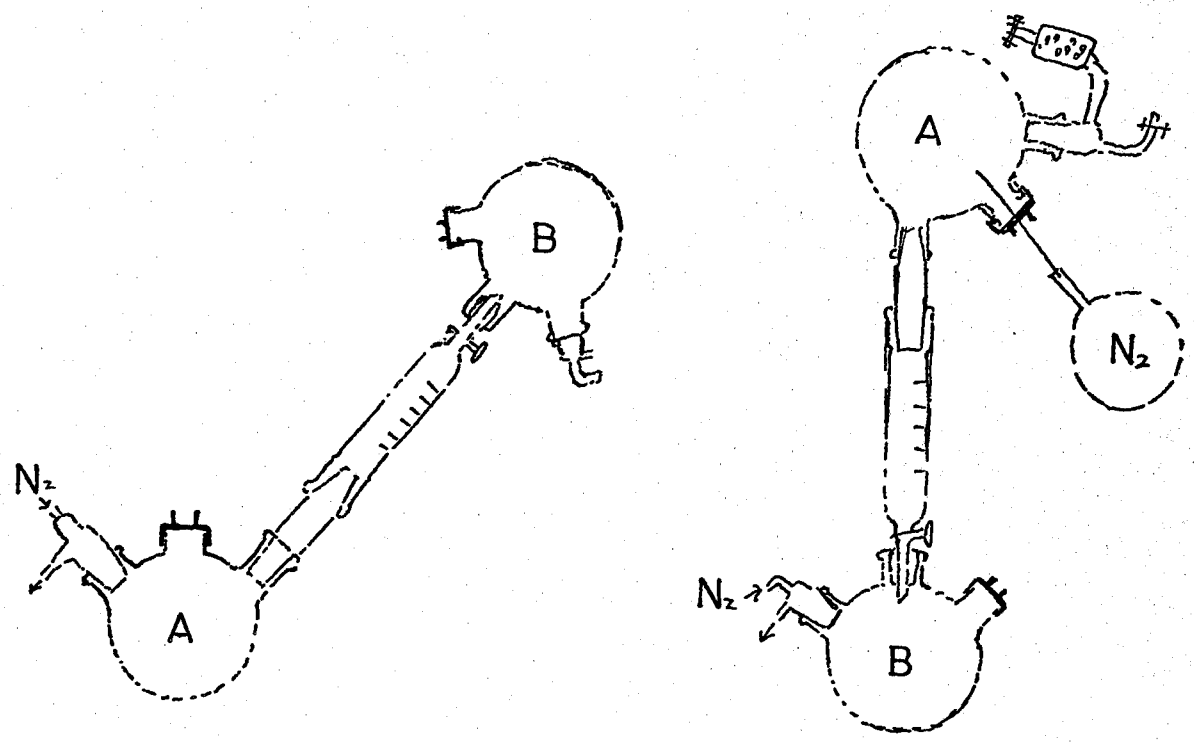
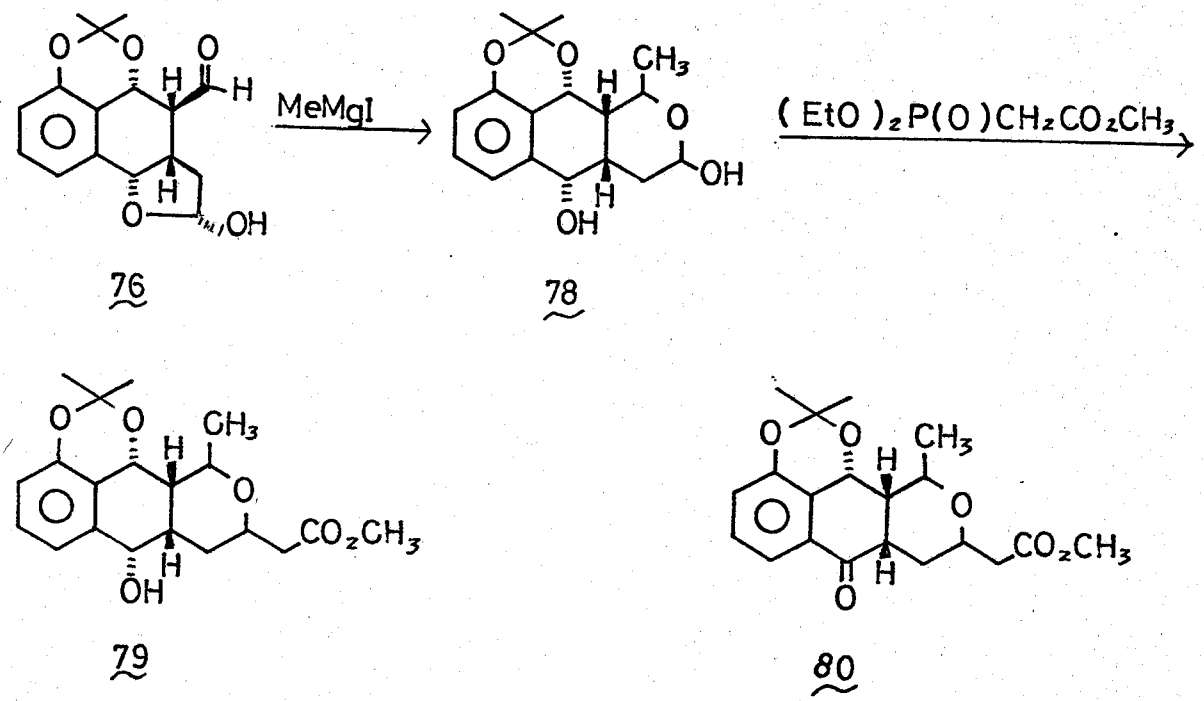


Fig. 8

ヘミアセタール78はPMRから1:2:3.6の割合で立体異性体が生成してくるが、これらの立体異性体はすべて天然物へ誘導可能なので以後の反応は混合物のまま行なった。ヘミアセタール78はWittig-Horner反応[60]が進行し、しかも、望ましい位置異性体のみが生成していること

とが判明した。　このことは79の酸化生成物80のIRで1690 cm^{-1}にベンジルカルボニルに由来する吸収が強く現れていることから確認された（Scheme 26）。



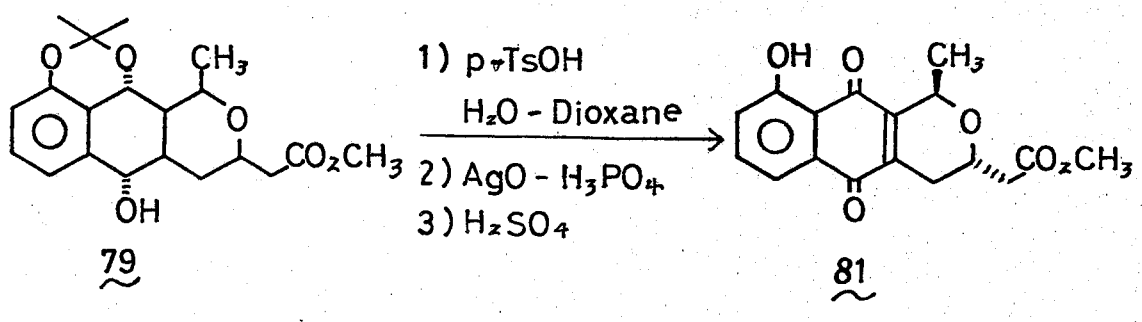
76　78　79　80

Scheme 26

最初ケトン80のアセトナイド部分を除去した後に、酸化反応を種々検討した。

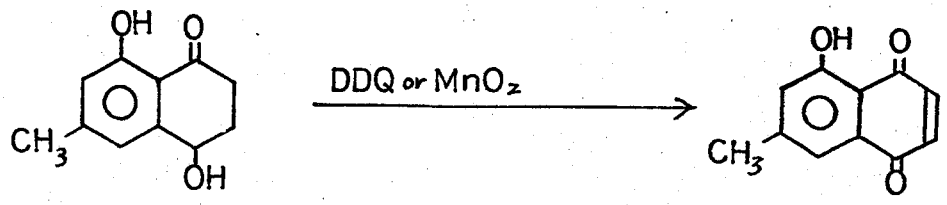
① AgO－リン酸，　② $Na_2Cr_2O_7$－H_2SO_4，　③硝酸，　④過酸化ニッケルによる

酸化を試みた。 ①の方法では22%の収率で81が得られたが、他の方法では全く81の生成が認められなかった(Scheme 27)。



Scheme 27

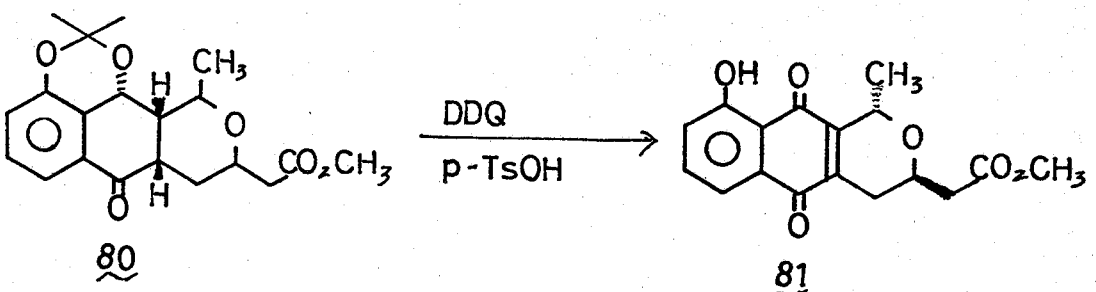
又、79の酸化反応を検討中、Scheme 28に示したように、テトラロン誘導体がDDQ又はMnO_2によりキノンに変換される報告[61]があることを知った。



Scheme 28

このことから80を酸の存在下DDQで処理すればnanaomycin A methyl ester 81に導びくことができると考えた。p-トルエンスルホン酸の添加は、脱保護基とエノール化を促進させることによる脱水素反応の促進をも狙ったものである。

事実この条件で酸化することにより、nanaomycin A methyl ester 81を79からの収率46.5%で得た(Scheme 29)。



80 81

Scheme 29

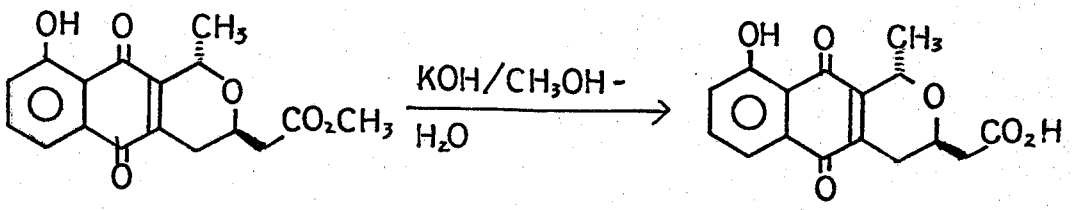
Minorの生成物としてメチル基とカルボメトキシ側鎖がシスの関係にあると思われる化合物が生成してくることがある

が、このものは濃硫酸にて30分間処理し、再結晶させることにより(±)へと変換できた。(±)の構造は、天然のnanaomycin Aをジアゾメタンにてメチル化した化合物と各種機器分析データが一致したことから確認された。

Nanaomycin A methyl ester (±)はメタノール-H_2O中水酸化カリウムにて加水分解することにより定量的に(±)-nanaomycin Aに導かれた。合成品はIR, MS, PMRで天然品と完全に一致した。

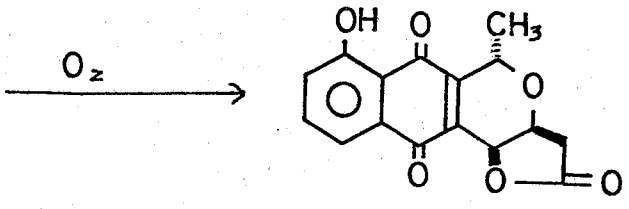
(±)-Nanaomycin Aはエーテル中に放置するだけで容易に空気酸化を受け(±)-nanaomycin D ((±)-Kalafunginと同一物)に誘導することができるので、ここに(±)-nanaomycin A, (±)-nanaomycin B

((±)-Kalafungin と同一物)の合成が完了した(Scheme 30)。



81

(±)-Nanaomycin A



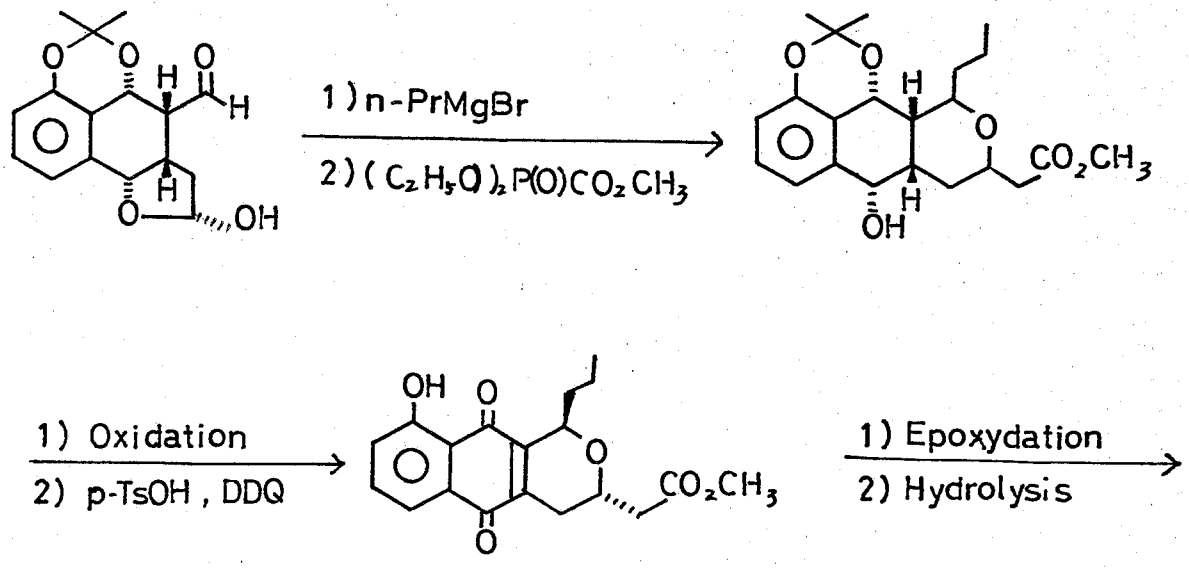
(±)-Kalafungin

Scheme 30

第 5 章 (±)-Frenolicin の合成

第 1 節 合成計画

Deoxytrenolicin は nanaomycin A の合成とほぼ同様にして合成できるものと考えた(Scheme 31)。



Scheme 31. Synthetic Plan of Frenolicin

ここで問題になるのは、エポキシドの

立体化学であるが、Fig 9に示したように11位の側鎖がエカトリアルに固定されれば、9位のn-プロピル基が偽アクシアルとなるので、エポキシ化はこの逆側から進行し、望ましい生成物ができるであろうと予想された。

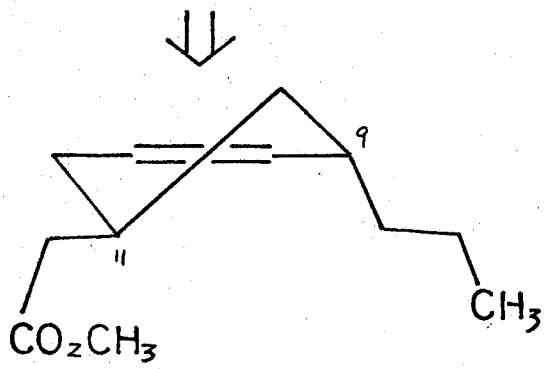


Fig. 9

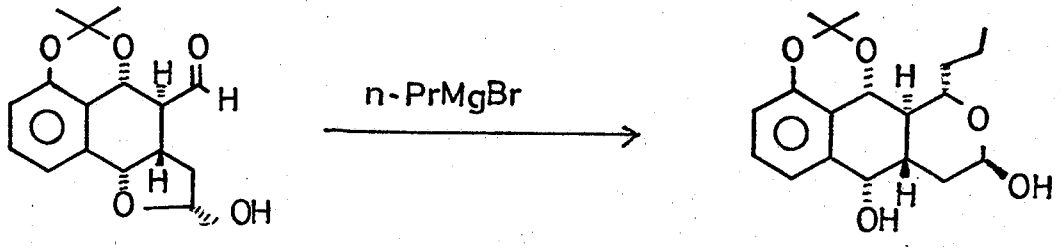
実際には第3節で述べるように、deoxytrenolicin methyl ester のエポキシ化は非天然型の立体化学を持つエポキシ体のみを与える。

エポキシ基の立体化学を天然型にするためには、メチルエステルをよりかさ高い例えばt-ブチルエステルに変えてからエポキシ化を行なうか、フリーのカル

ボン酸にして配位効果を狙うかの二通りが考えられる。　前者は保護基をはずす時に、不安定な生成物が変化する恐れがあるため、後者の方法を検討した。

第2節　(±)-Deoxyfrenolicin及びその誘導体の合成

アルデヒド76にn-PrMgBrを作用させてGrignard反応を行ないヘミアセタール82を65.5%の収率で得た(Scheme 32).



76　　82

Scheme 32

ヘミアセタール82の位置化学は、82をPCCにて酸化することにより決定した。すなわち酸化生成物は単一の化合物として得られ、そのIRに於ては1735 cm^{-1} に六員環ラクトンに由来する吸収が、又1690 cm^{-1} にベンゾイルカルボニルに由来する吸収が現われていた(Fig. 10)。このことは82が六員環ヘミアセタールとして存在していることを示唆している。又、82はPMRで4.99 ppmにJ=8 Hzのダブレットとしてアセトナイド酸素のつけ根のプロトンが、5.11 ppmにJ=5 Hzのダブレットとしてベンジルアルコールのつけ根のプロトンが、又5.40 ppmにJ=6 Hzのトリプレットとしてヘミアセタールのつけ根の

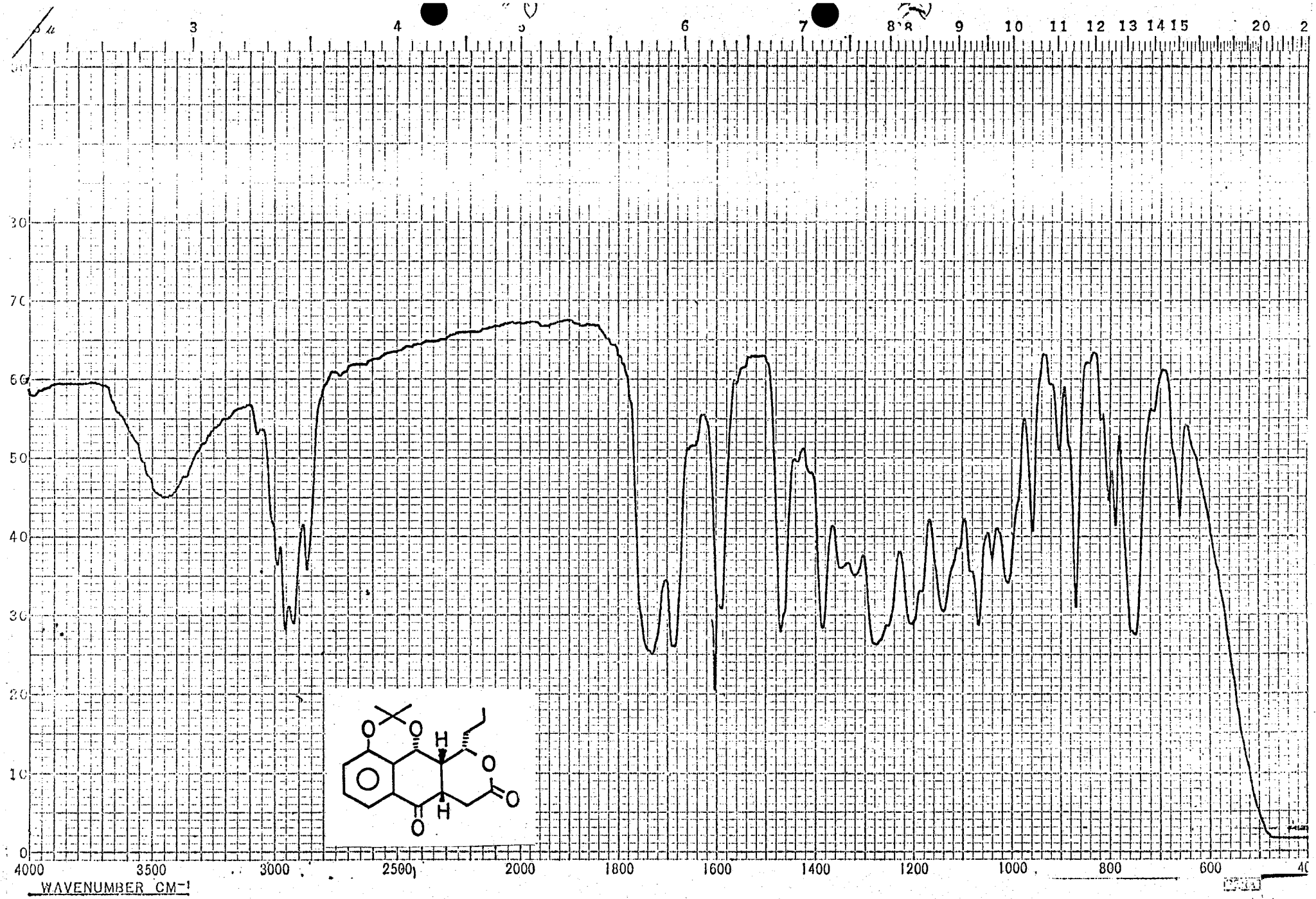
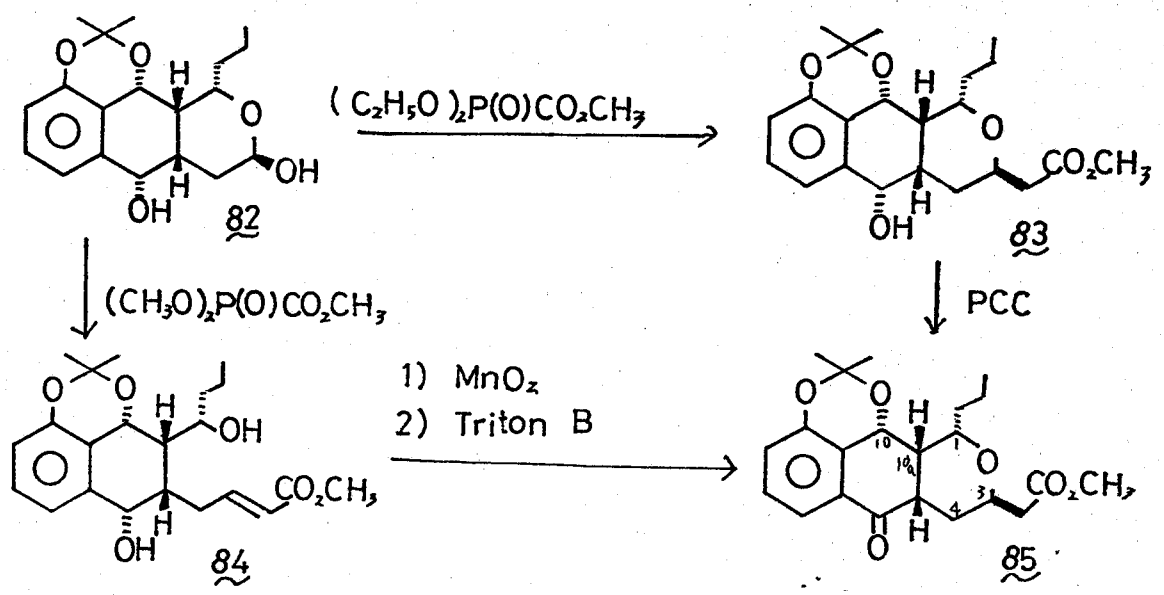


Fig. 10 IR Data of Oxidized Compound.

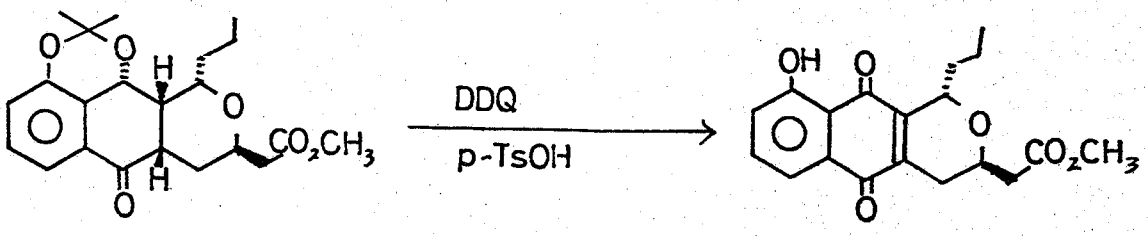
プロトンが現われていることから、82の構造を立体化学も含めて推定した。82をmethyl diethylphosphonoacetateを用いてWittig-Horner反応を行なうと60%の収率でメチルエステル83が得られた。不思議なことに、trimethyl phosphonoacetate[62]を試薬として用いると閉環していない生成物84が主生成物として得られた。84は二酸化マンガンにて酸化後、Triton Bにて処理することにより85へ導びかれた(scheme 33)。



Scheme 33

メチルエステル83の位置化学はその酸化生成物85のIRにおいて1690 cm^{-1}に典型的なベンゾイルカルボニルの吸収がみられることから確認した。83及び85は、85からdeoxytrenolicinのみが生成してきたこと、又85のPMRデータ($J_{1,10a}=4$ Hz, $J_{10,10a}=4$ Hz, $J_{3,4ax.}=J_{3,4eq.}=6$ Hz)から望ましい立体化学を有することが確認された。又84はPMRで5.94 ppmにJ=16 Hzのダブレットとしてビニリックプロトンが現われていることから、二重結合の立体化学はE体であることが確認された。このことは分子内マイケル反応が84のようなE体の中間体を経て進行し、83を与えることを示唆している。83をPCCで酸化した後に、ケト

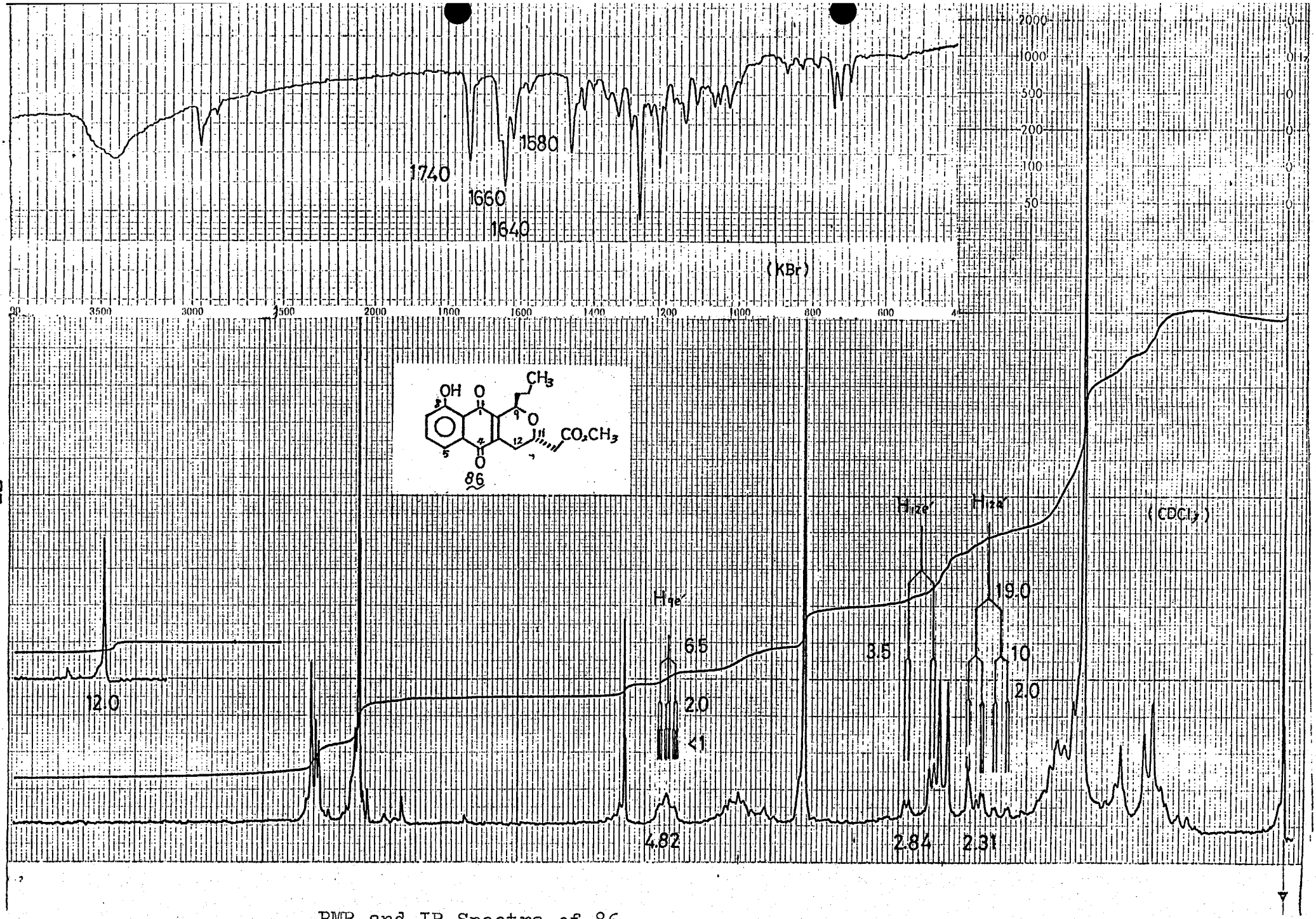
ルエンスルホン酸存在下、DDQで処理すると82から78.9%の収率でdeoxyfrenolicin methyl ester 86が得られた(scheme 34)。



85 86

Scheme 34

86の構造は、そのPMRデータが天然のfrenolicinから誘導されたdeoxyfrenolicin methyl esterのPMRデータ($J_{12,12gem}$ = 19.0, $J_{12,11-a;a}$ = 10.0, $J_{12,11-e;a}$ = 3.5, $J_{9,12-a;e'}$ = 2.0, $J_{9,12-e;e'}$ < 1 cps)[176]と完全に一致したことから確認された。86はdl-体なので、説明の都合上、以後天然型の配置で記述する。

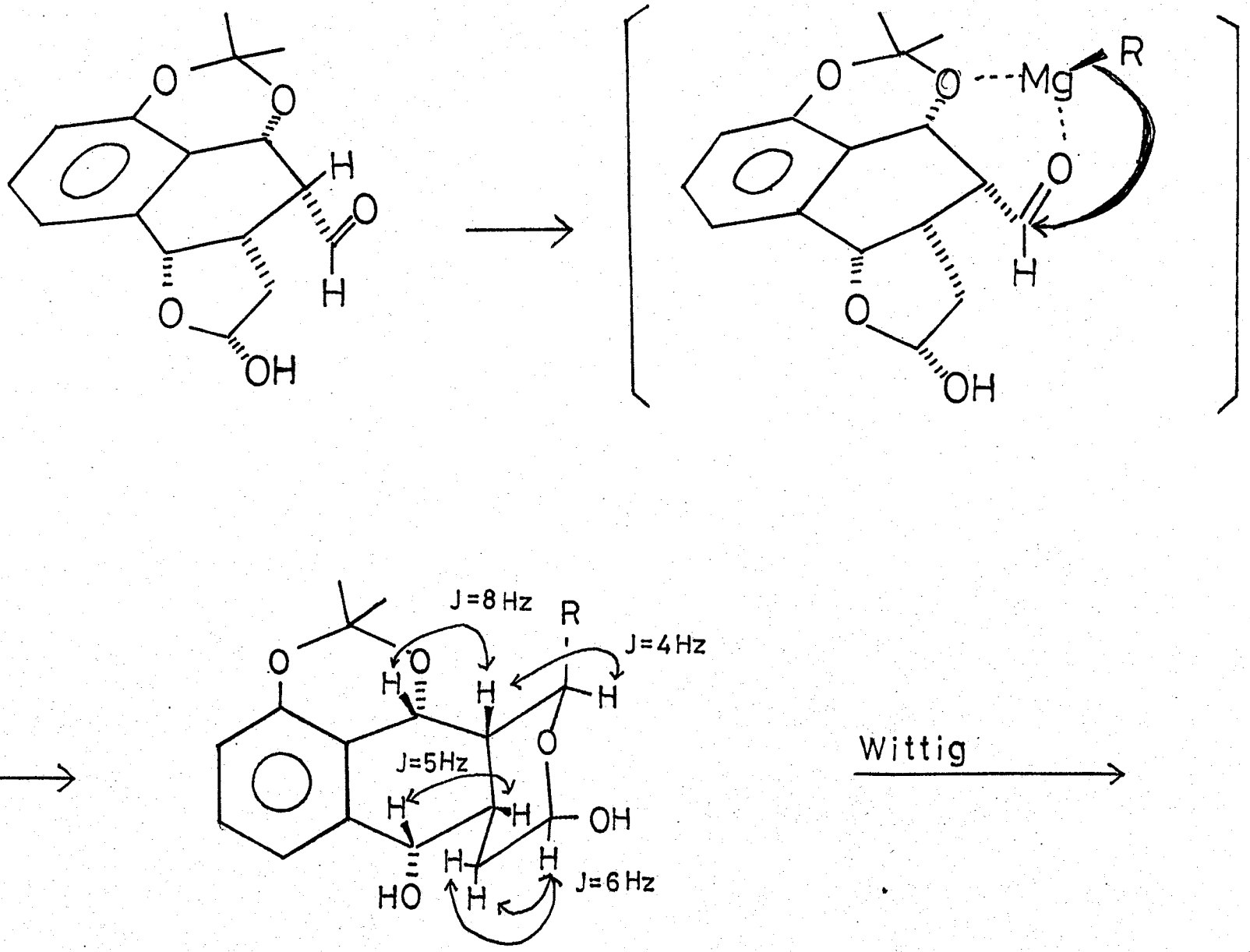


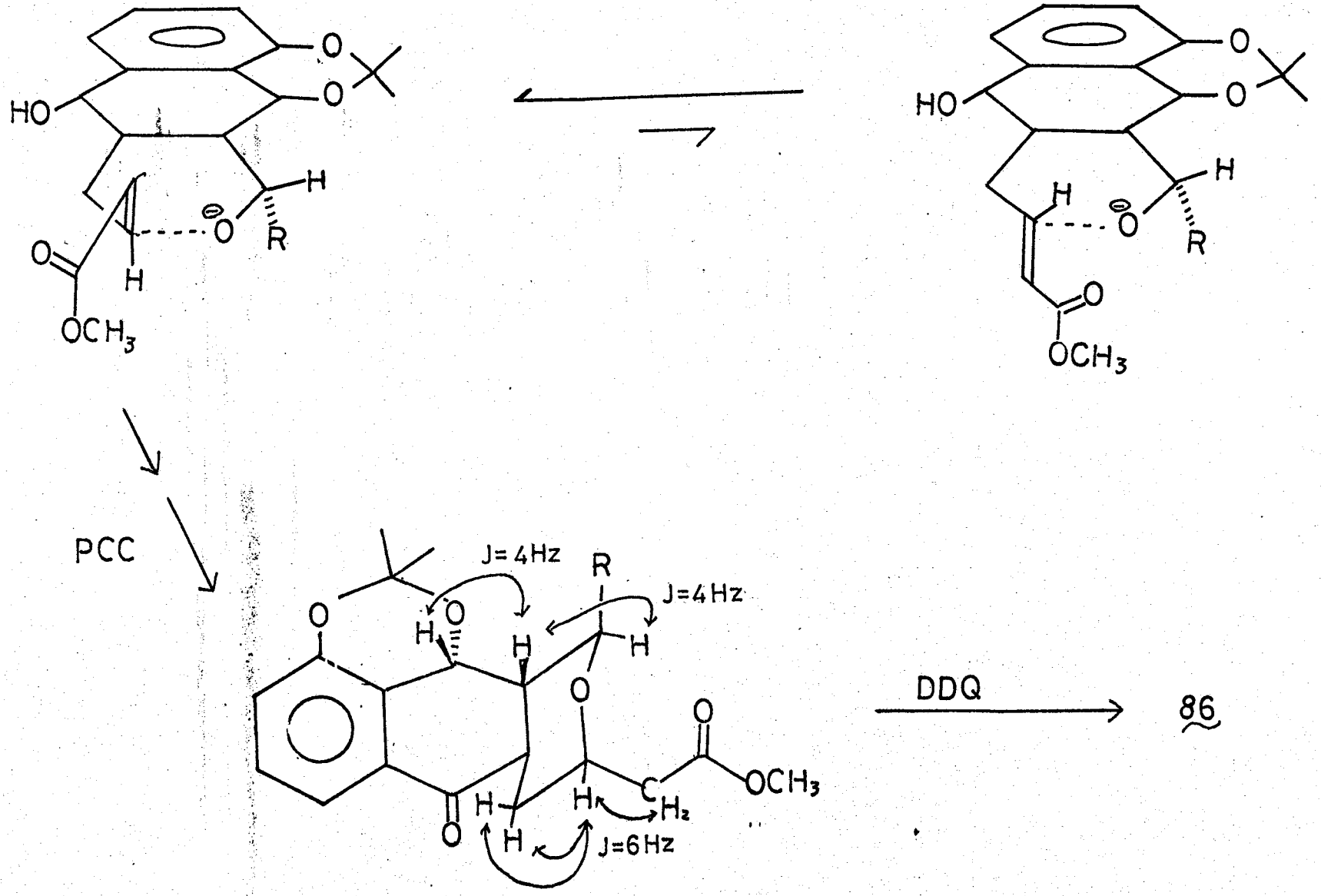
PMR and IR Spectra of 86.

Deoxytrenolicin methyl ester 86が生成してくる一連の立体化学的過程は次のように説明される。

Grignard 反応はCram則に従い立体障害の少ないβ側からエーテルプロピル基が導入される。生成したヘミアセタールはWittig反応の条件でアルデヒドと一級のアルコールが生成し、Wittig反応が進行すると巨体の二重結合ができる。分子内マイケル反応は1,3-diaxial interactionのない安定な遷移状態を経てトランス体が生成するものと考えられる(Scheme 35)。

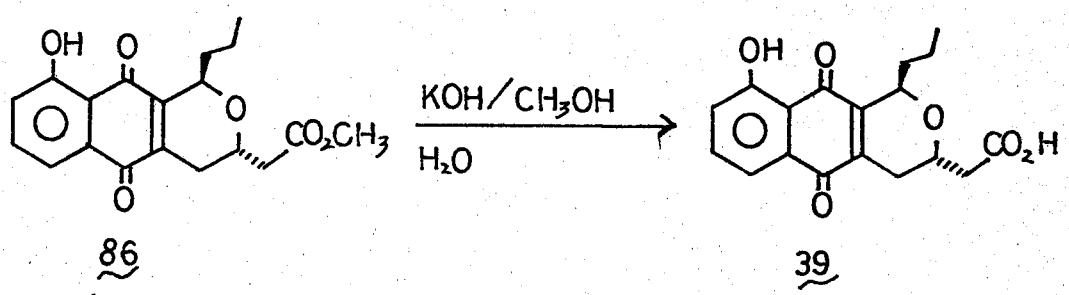
86はKOH / MeOH-H_2O にて加水分解され定量的にdeoxytrenolicin 39を与えた。39をクロロホルム中還流するこ


O
O
H
O
H
O
OH
O
O
Mg
R
O
H
O
OH
J=8 Hz
R
J=4 Hz
O
H
O
H
H
O
J=5Hz
H
H
OH
HO
H
H
H
J=6 Hz
Wittig

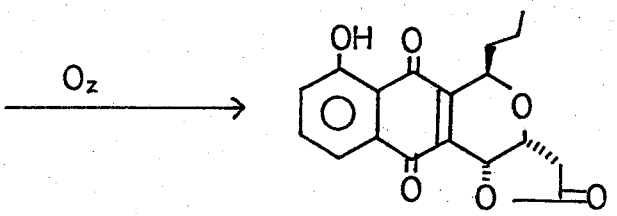


Scheme 35 Stereoselective Formation of Deoxyfrenolicin methyl ester.

とにより容易に latent dialkylating agent である40を得ることができた（scheme 36）。



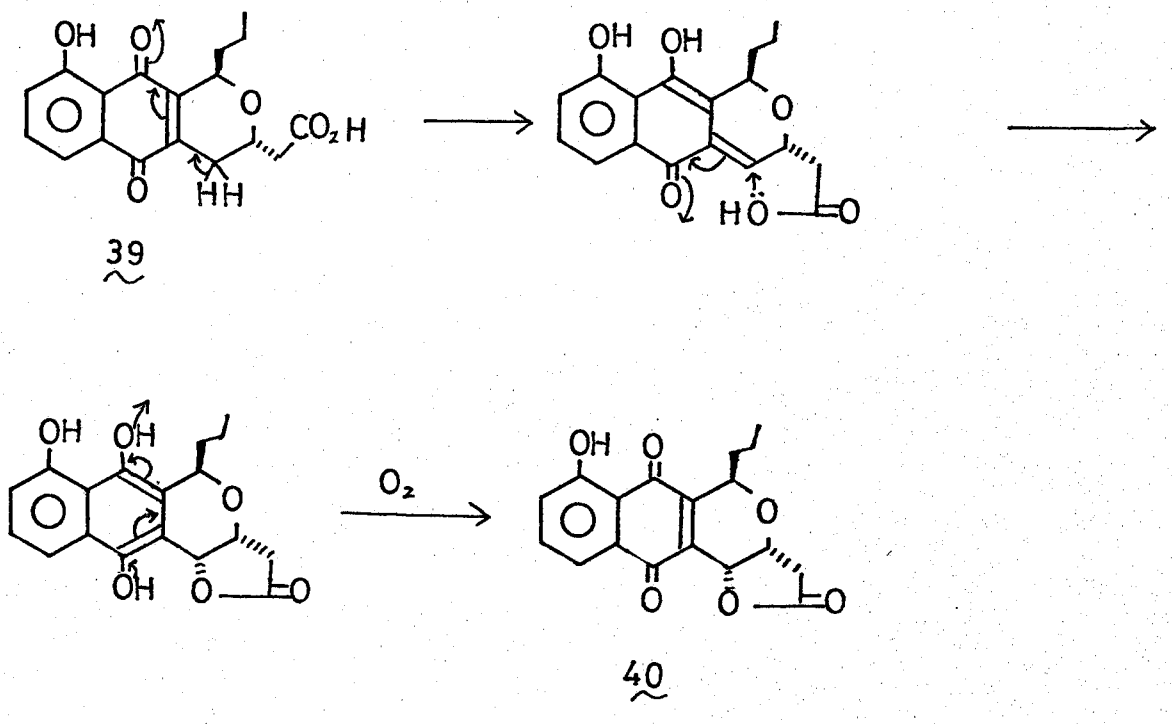
86　　39



40

Scheme 36

40の生成機構は nanaomycin A の nanaomycin D への変換と同様に考えられる（scheme 37）。



39 40

Scheme 37

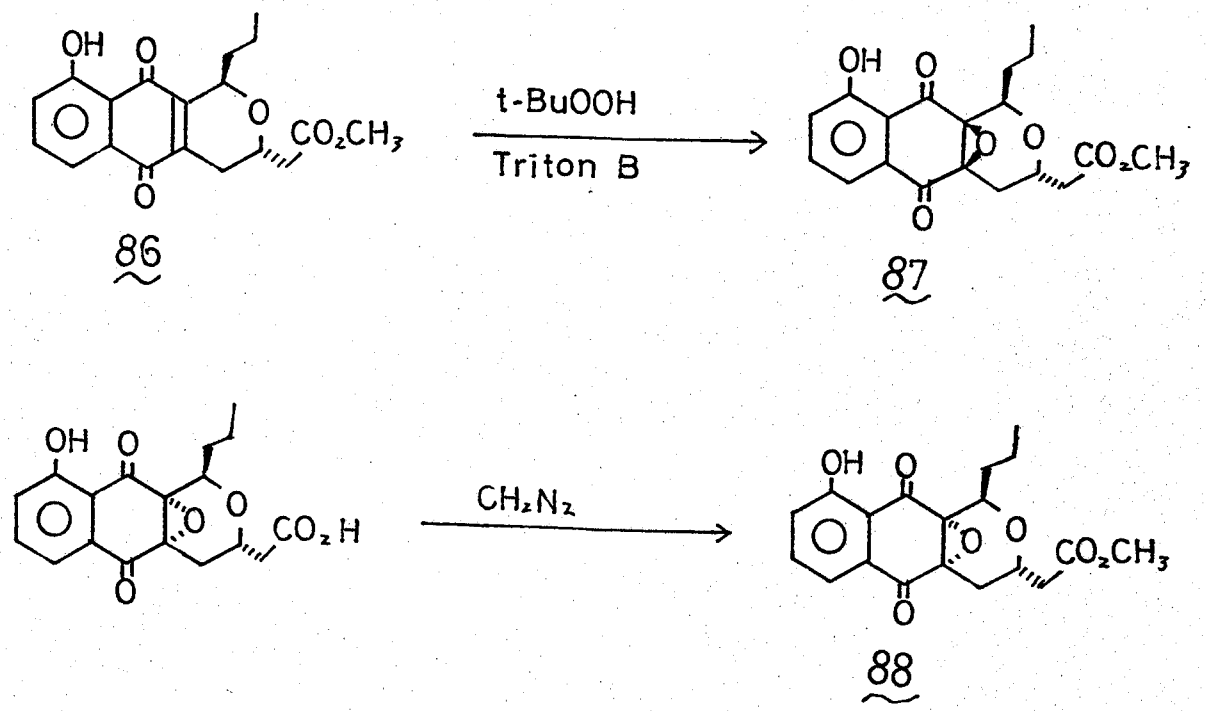
第3節　(+)-Frenolicin の合成

(+)-Frenolicin を合成するために、deoxyfrenolicin methyl ester 86 のエポキシ化を次の条件にて検討した。

① H_2O_2-K_2CO_3,　② MCPBA/CH_2Cl_2,

③ $NaBO_3$ / EtOH-H_2O,　④ Triton B - t-BuOOH[63]。

結果は④の方法でエポキシ化が収率よく進行することがわかった。この条件で唯一の生成物として epi-frenolicin methyl ester 87 が得られた。87 と天然の frenolicin methyl ester 88 との PMR を詳細に検討することにより、87 は逆にエポキシが導入されたものと推定された。

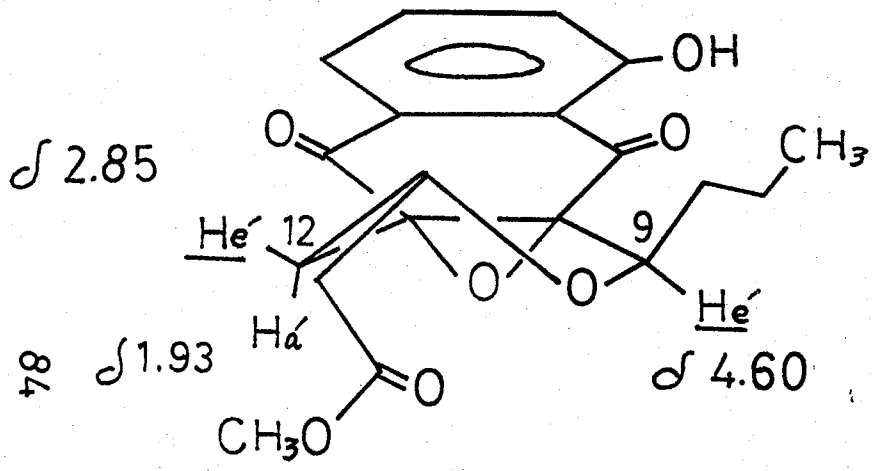


Scheme 38. Stereoselective Epoxidation of Deoxyfrenolicin methyl ester.

天然型88では9e'のプロトンが4.60 ppmに、非天然型87では4.82 ppmに現われていた。このことは87において、9e'のプロトンがペリ位のカルボニル基の非しゃへい効果のために、0.22 ppmだけ低磁場にシフトしていることを示している。又、12e'のプロトンに於ては

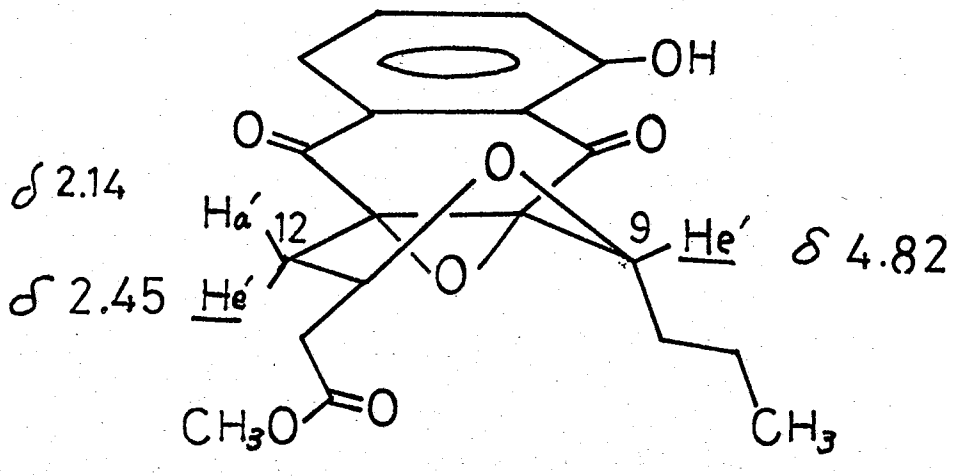
88では2.85ppmであるのに対し、87では2.45ppmに現われていた。　このことは、88の12e′プロトンの方がペリ位のカルボニル基により非しゃへい化され0.40ppmだけ低磁場にシフトしていることを示している。　同様にして、12a′プロトンについては、87の12a′のプロトンの方が非しゃへい化され0.21ppmだけ低磁場にシフトしている（Fig. 11）。

エポキシ基が天然品と逆の立体化学で導入された一つの理由として、反応中にイソプロピル基が偽エカトリアル、カルボメトキシ側鎖が偽アクシアルをとる立体配座が優先するためと考えられた。そこでカルボメトキシ基をエカトリアルに固定させるために以下の実験を行なった。



frenolicin methyl ester

88



epi frenolicin methyl ester

87

Fig. 11

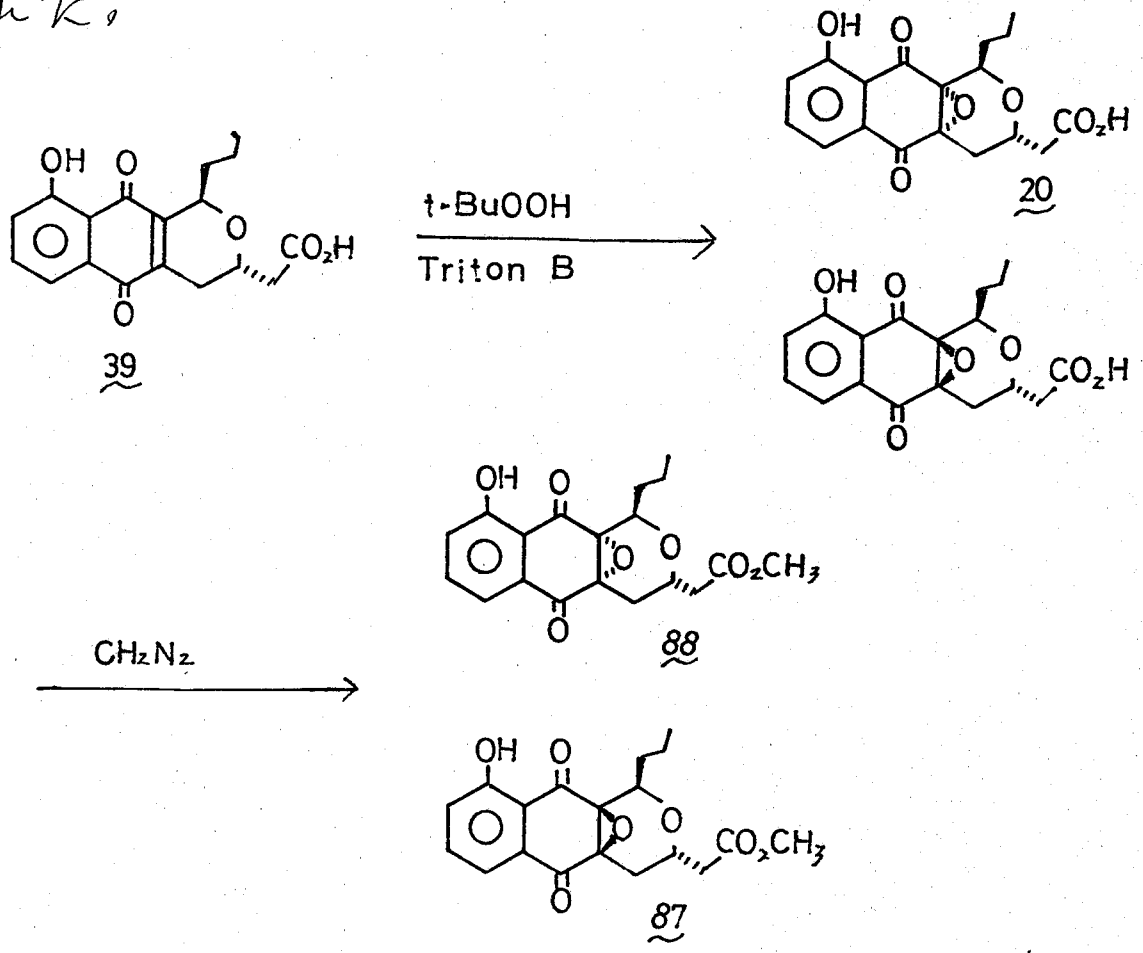
た。

Deoxytrenolicin 39 を Triton B 及び $VO(AcAc)_2$ 存在下 t-BuOOH にてエポキシ化したところ TLC 上で天然の trenolicin と一致する Rf 値を持つ化合物が生成してきた。天然の trenolicin に一致する化合物を逆相のローバーカラム（Perisorb RP-8）及び HPTLC（HPTLC プレート RP-8）にて分離し、少量の目的物と思われるものを得た。このものは TLC, MS, 高分解能 MS スペクトルでは天然品と一致していたが、PMR では天然品とは各ピークのシフトが違い、逆マイケル反応を経て生成したと考えられる2種類の異性体混合物であると推定された。そこで 39 を Triton B 存在下 t-BuOOH

にてエポキシ化を行ないTLC上で天然のfrenolicinと一致するRf値を持つ化合物が生成したことを確認した。このものがfrenolicin 20であることを確認するためと、効率よく異性体を分離するために、混合物のままジアゾメタンにてメチル化後、ベンゼン-メタノール(95:5 v/v)を展開溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び調製用TLCにて分離操作を行なったところ、このものはfrenolicin methylester 88及びepi-frenolicin methyl ester 87の1:1混合物であることが標品のPMRとの比較により確認された。88と87はベンゼン-メタノール(98:4 v/v)を展開溶媒として調製用TLCにて分離した。

88は天然から誘導した trenolicin methyl ester と各種機器分析が一致し、87は deoxy trenolicin methyl ester 86のエポキシ化反応により得られた標品と各種機器分析が一致した。

88はKOH／メタノール－H_2O による加水分解により(+)-trenolicin に誘導された。



Scheme 39

メチルエステル86のエポキシ化ではエピ体のみが生成し、カルボン酸39のエポキシ化では天然型の化合物が生成してくるという事実は、frenolicinのbiogenesisの観点からみて非常に興味ある結果である。

現在のところエポキシ化の立体化学的経過は次のようであると推定している。

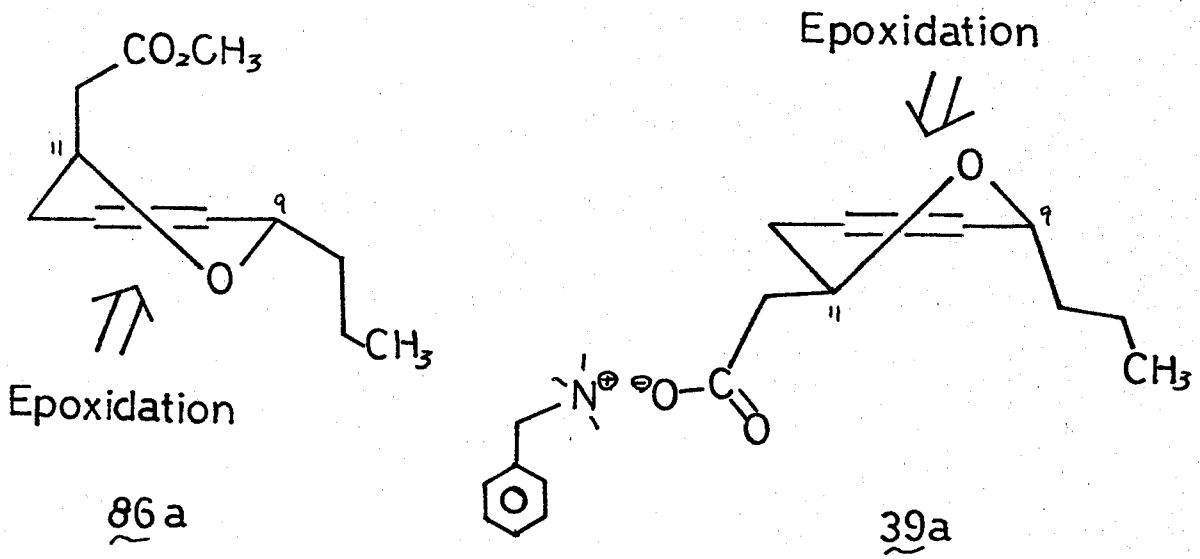


Fig. 12 Plausible Orientation of Epoxidation in 86 and 39.

すなわち、メチルエステルでは11位の側鎖がエカトリアルに固定されないために、86aのようなコンホメーションでエポキシ化が進行するものと考えられる。

一方カルボン酸では、Triton Bが配位し、11位の側鎖がある程度エカトリアルに固定され、プロピル基の立体障害を避けるようにエポキシ化が進行し、11位の側鎖と同じ側にエポキシドが導入された ものと推定できる(Fig. 12)。

生合成過程でも、カルボキシペプチダーゼとペプタイドの結合モデルで提唱[64]されているカルボキシル基とアルギニンとのイオン結合と同様な結合がエポキシドの立体特異的導入に関与している可能性もある(Fig 13)。

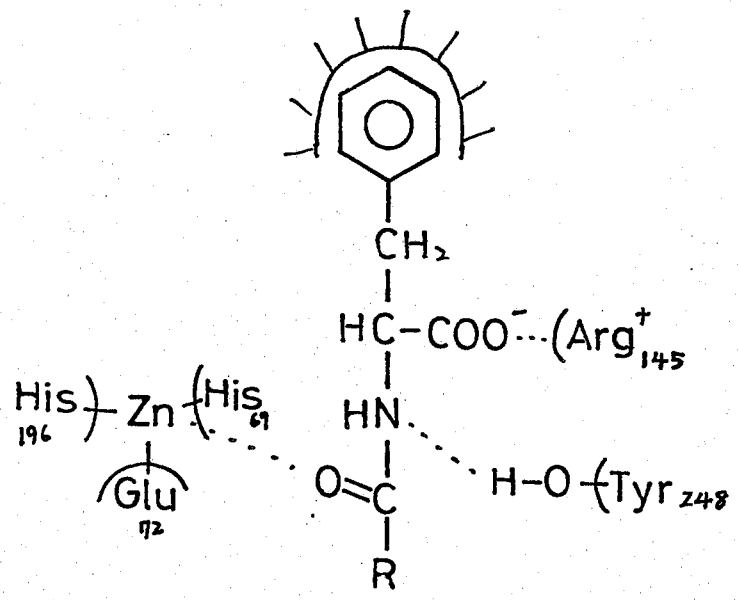


Fig. 13

合成品はIR，MS，PMRで天然品と一致し、ここに(±)-frenolicin，(±)-deoxyfrenolicinの最初の合成が完了した。

第 6章 実 験 部

本実験に用いられた分析機器は以下の通りである。

□ 融点

Yanaco Melting Point Apparatus MP-30

□ IR スペクトル

285 Type Hitachi Grating IR Spectrophotometer.

□ MS スペクトル

1. Model Hitachi RMS-4 Mass Spectrometer.

2. JEOL JMS-D300 Mass Spectrometer.

3. JEOL JMS-2000 Mass Data Analysis System.

□ ^{1}H-NMR スペクトル (90MHz)

Hitachi High Resolution Spectrometer Model R-22

□ F.T-NMR スペクトル (100MHz)

JNM-FX 100 FT NMR Spectrometer.

第1節　Plumbaginの合成

rel-(1S,4R,4aS,9aR)-5-hydroxy-1,4-methano-9,10-dioxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracene (54)

ユグロン (1.116g, 6.41 mmol) をベンゼン 4.5 mlに溶かし、シクロペンタジエン (0.919g, 13.9 mmol) を加え、70°Cにて1時間撹拌した。反応液を濃縮乾固して得られる粗結晶をエタノールから再結晶させ、1.05g (62%) の無色の結晶を得た。　m.p. 133～134°C

54

元素分析　%	C	H
実験値	74.99	5.03
計算値 ($C_{15}H_{12}O_3$)	75.13	5.19

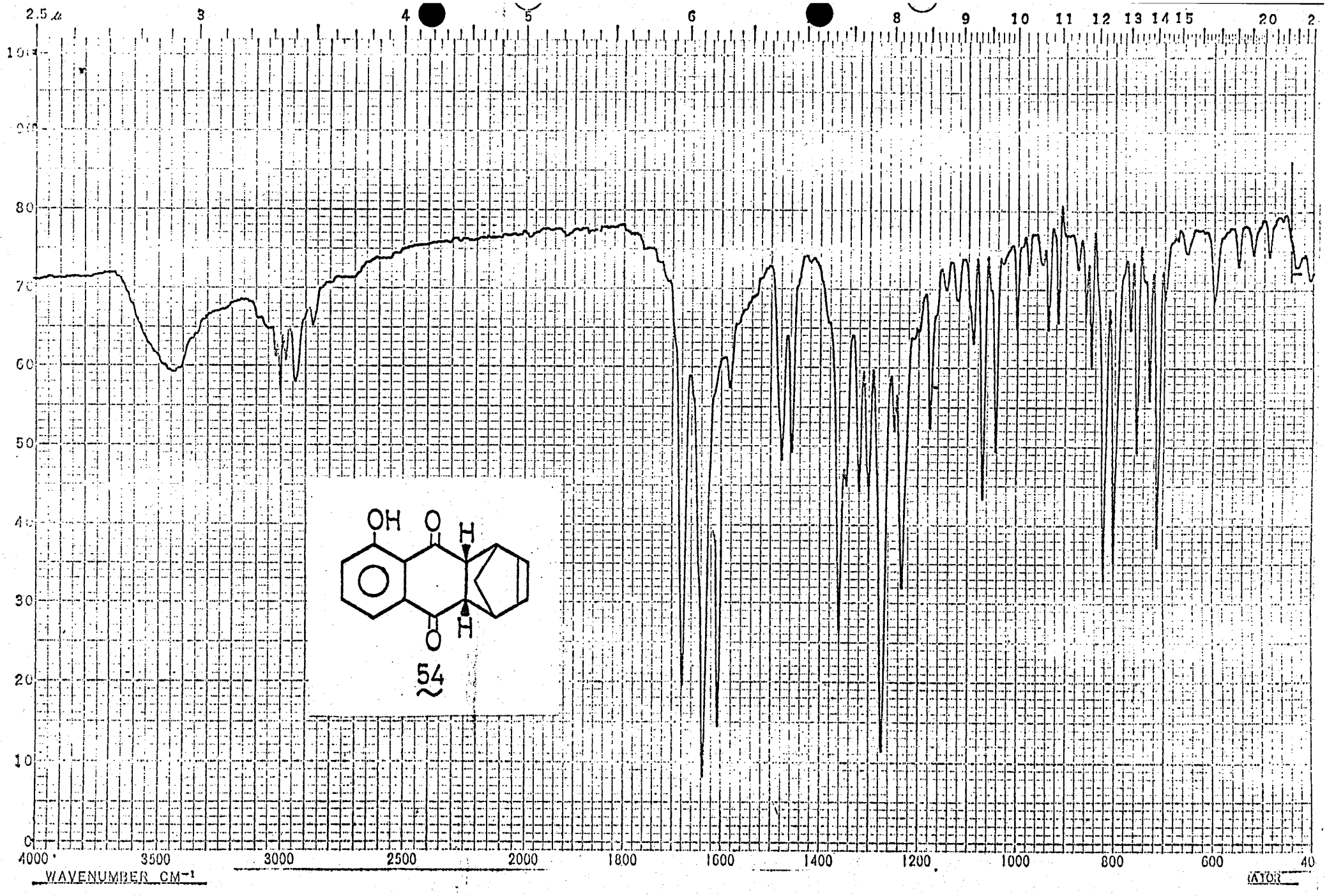


Fig. 14 IR Spectrum of 54 (KBr).

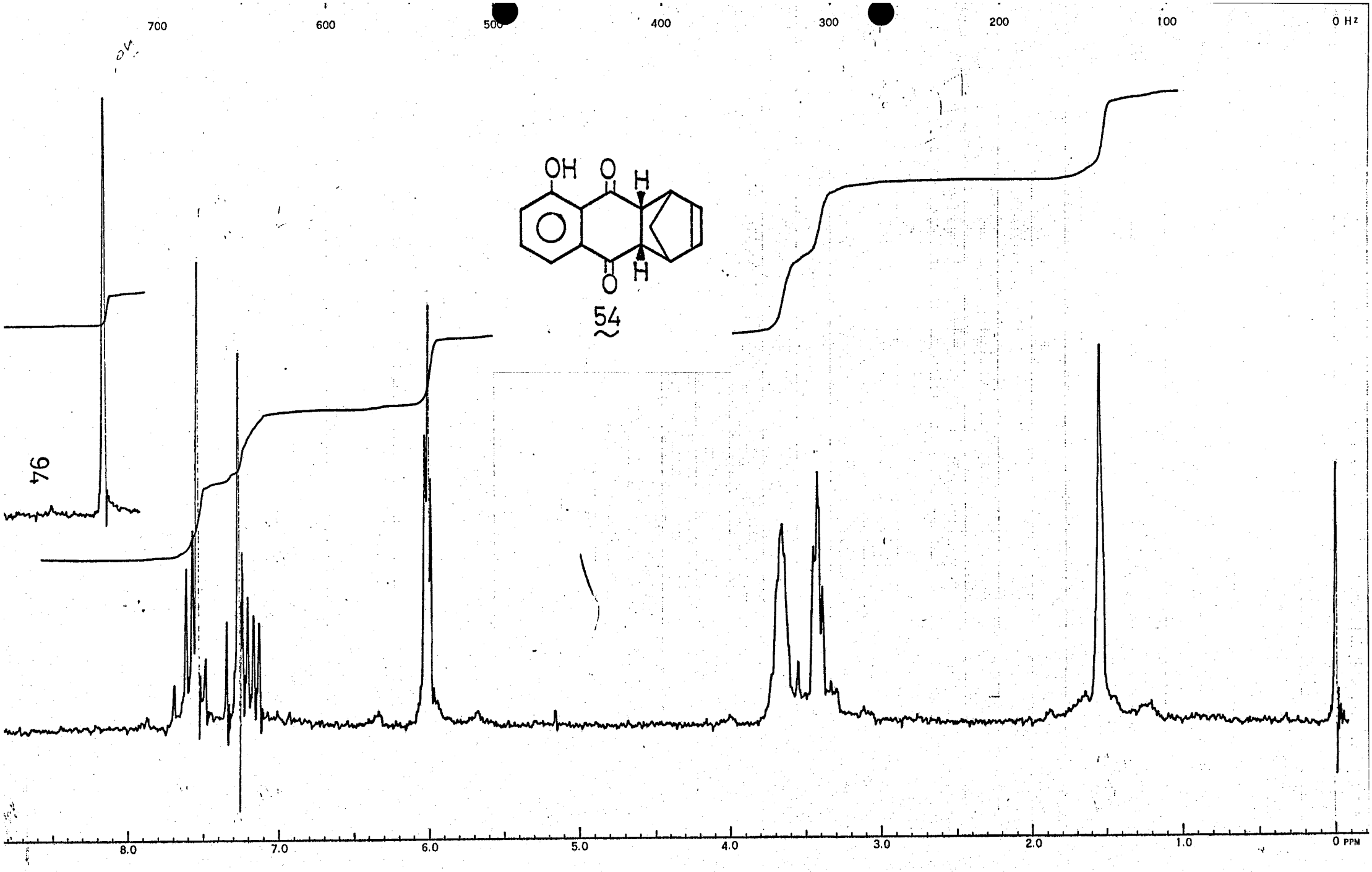


Fig. 15 PMR Spectrum of 54 ($CDCl_3$)

MS m/e : 240 (M^+)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3440, 1680, 1640 (Fig. 14)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.55 (2H, m, CH_2), 3.42 (2H, m, $-\overset{|}{C}H-CO-$), 3.67 (2H, m, $-CH-C=$), 6.01 (2H, m, $=\overset{H}{}$), 7.19 (1H, dd, J = 3.5 Hz, J = 6.5 Hz, ArH), 7.28 (2H, m, ArH), 12.81 (1H, s, OH) (Fig. 15)

rel-(9R, 10S, 1S, 4R, 4aS, 9aR)-5, 9, 10-trihydroxy-1, 4-methano-1, 4, 4a, 9, 9a, 10-hexahydroanthracene (60)

アダクト 54 (960 mg, 4 mmol) を無水トルエン 26 ml に溶かし、窒素気流下、-70 °C にて DIBAL (25% hexane 溶液, 28 ml, 49 mmol) を 30 分間で滴下

した。　さらに−70°Cにて30分間撹拌した後、反応液を氷水に注いだ。　生成した沈殿物をハイフロスーパーセルを用いて吸引口過し、残渣は更に酢酸エチルにて洗浄した。　口液の有機層を分離し、水層はさらに酢酸エチルにて抽出し、有機層は合せて無水Na_2SO_4で乾燥後、濃縮乾固し、アルコール60を得た。　この粗結晶をn-hexane-benzene (1:1)で洗浄し635mg (65%)の結晶60を得た。　m.p. 179～181°C

60

高分解能 MS　　$C_{15}H_{16}O_3$ (M^+)

実験値：　　244.1068

計算値：　　244.1098

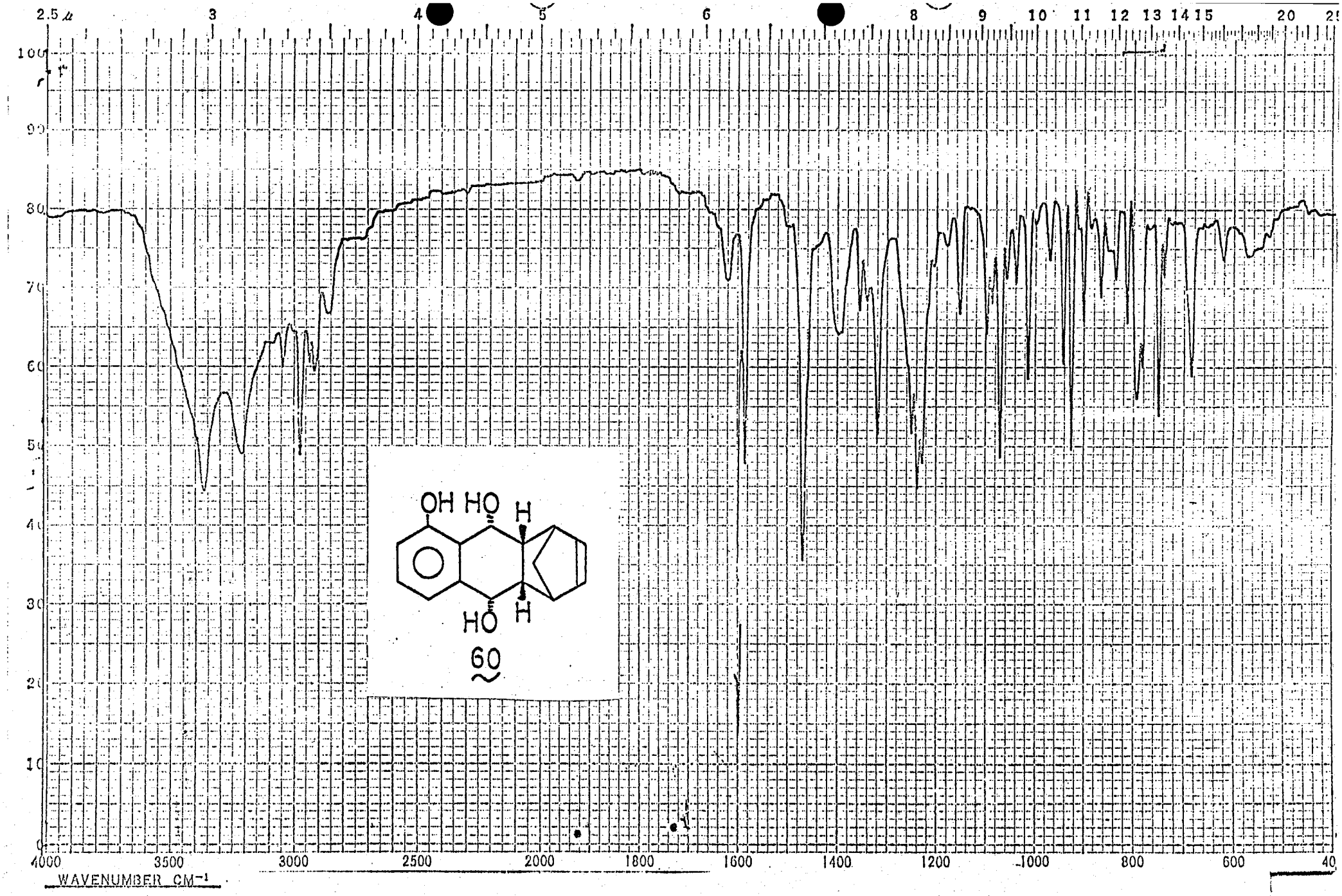


Fig. 16 IR Spectrum of 60 (KBr).

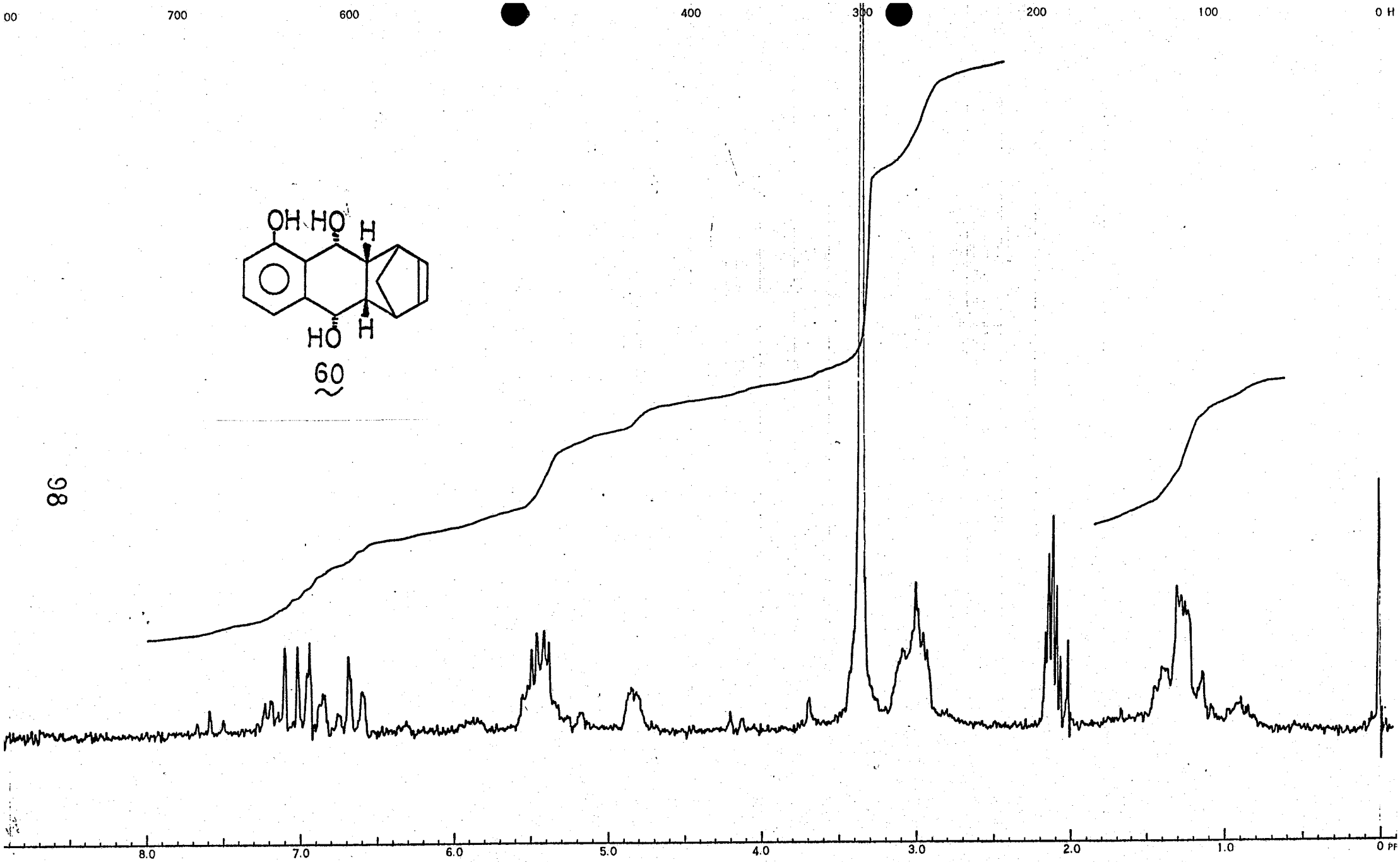


Fig. 17 PMR Spectrum of 60 (C_3D_6O + D_2O)

MS m/e : 244 (M^+), 226 ($M^+ - H_2O$)

208 (226 − H_2O).

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3360, 3210, 3045,

2975, 1585, 750 (Fig. 16).

PMR $\delta_{TMS}^{C_3D_6O}$: 1.10 ~ 1.45 (2H,

m, $-CH_2-$), 2.90 ~ 3.12 (4H,

m, $-\overset{|}{C}\underline{H}-C=$, $-\overset{|}{C}\underline{H}-\overset{|}{C}-OH$), 4.85 (1H, d,

J = 5Hz, $-\overset{|}{C}H-O-$), 5.30 ~ 5.60

(3H, m, $=^{H}$, $-\overset{|}{C}H-O-$), 6.60

~ 7.20 (3H, m, ArH), 9.80

(1H, s, phenolic OH) (Fig. 17)

rel-(9R, 10S, 1S, 4R, 4aS, 9aR)-5,9,10-trihydroxy-5,10-di-O-isopropylidene-1,4-methano-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracene (61)

アルコール 60 (602mg, 2.47mmol) 及びジメトキシプロパン (97mg, 0.045 mmol) を無水アセトン 2.4ml に溶かし、p-トルエンスルホン酸 (7mg, 0.045 mmol) を加えた。室温で4時間撹拌した後、反応液をクロロホルムと炭酸水素ナトリウムの混合溶液に注ぎ、有機層を分離した。有機層は飽和食塩水にて洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾固し粗結晶を得た。このものをエーテルより再結晶し 310mg のアセトナイド 61 を得た。再結晶母液を benzene AcOEt (99:1 v/v) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、さらに 260mg のアセトナイド 61 を得た (収率 81.2%)。 m.p. 105～107°C

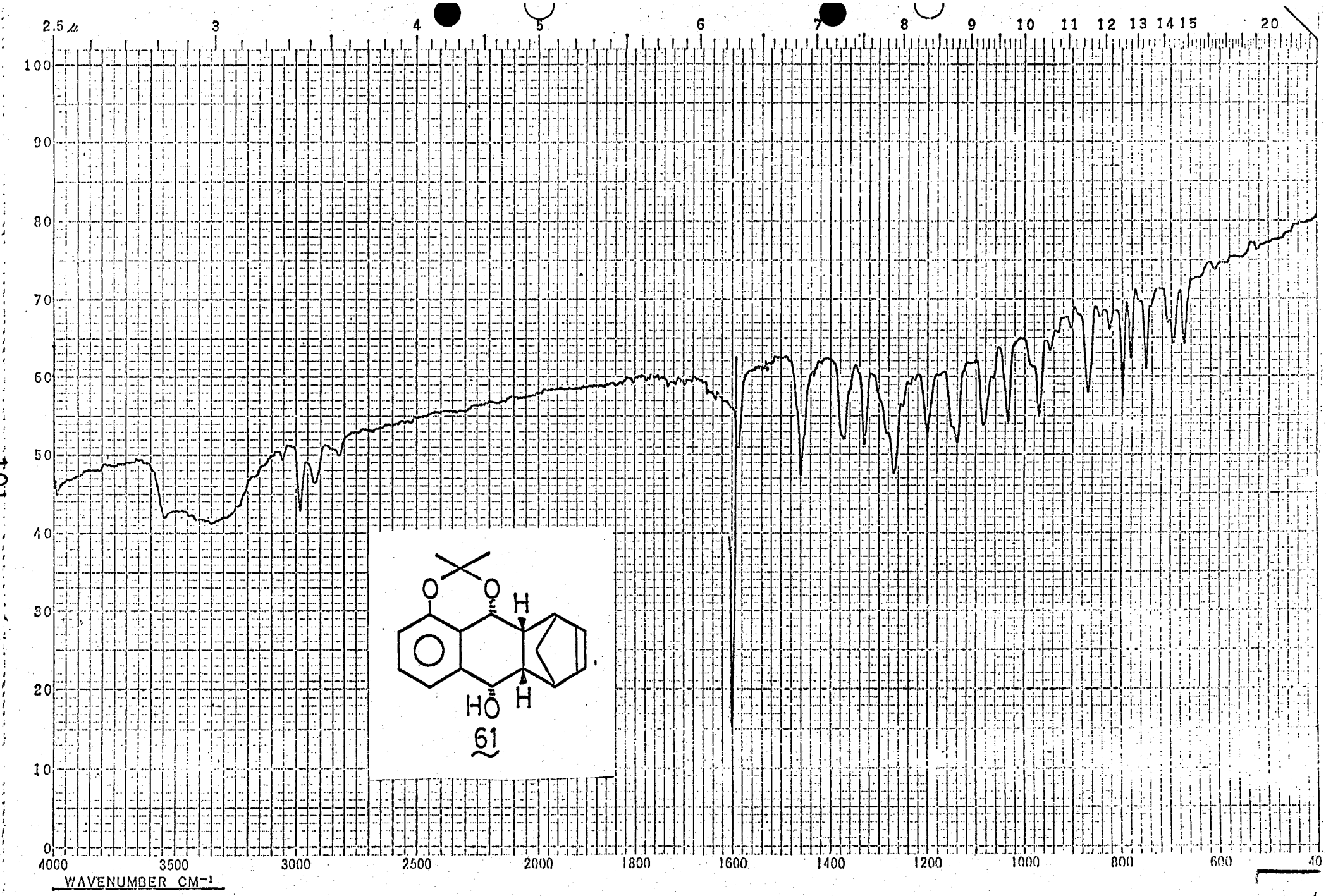


Fig.18 IR Spectrum of 61 (KBr).

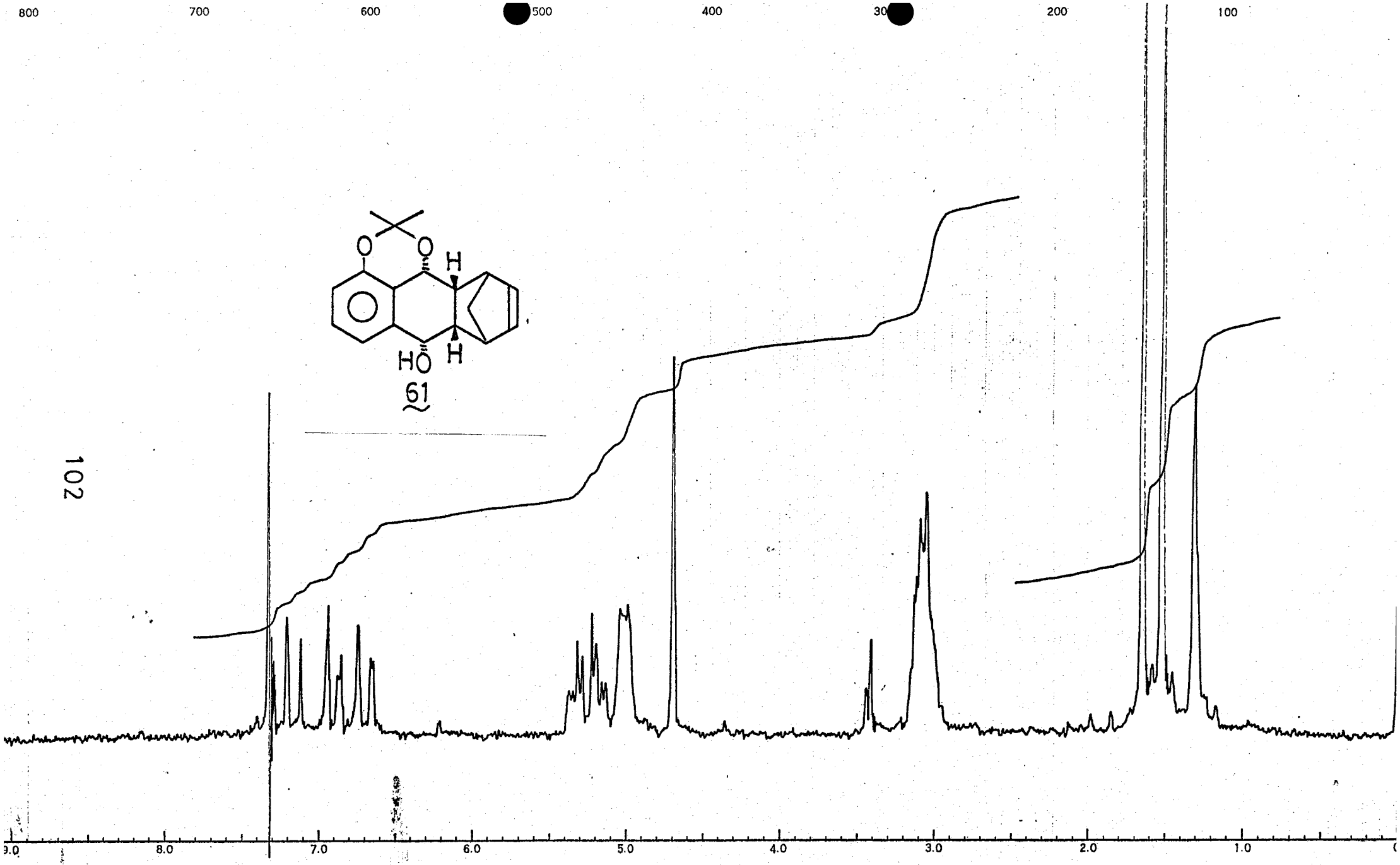


Fig. 19 PMR Spectrum of 61 ($CDCl_3$ + D_2O)

61.

高分解能 MS　　$C_{18}H_{20}O_3$ (M^+)

実験値 :　　284.1393

計算値 :　　284.1411

MS　m/e :　284 (M^+), 226 ($M^+ - CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$), 208 (226 - H_2O).

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1} :　3350, 3075, 1600, 1480 (Fig. 18)

PMR　$\delta_{TMS}^{CDCl_3}$:　1.30 (2H, m, CH_2) 1.50 (3H, s, $-CH_3$), 1.62 (3H, s, $-CH_3$), 2.95 ~ 3.15 (4H, m, $-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}O$, $-\overset{|}{C}H-C=$), 4.95 ~ 5.10 (2H, m, $-\overset{|}{C}H-O$), 5.19 (1H, dd, J = 3Hz, J = 5.5 Hz, $=^{H}$), 5.35 (1H, dd, J = 3Hz, J = 5.5 Hz, $=^{H}$), 6.72 (1H, dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, Ar H)

6.95 (1H, dd, J=2Hz, J=8Hz, ArH), 7.24 (1H, t, J=8Hz, ArH) (Fig. 19).

rel-(10S, 1S, 4R, 4aS, 9aR)-5,10-dihydroxy-5,10-di-O-isopropylidene-1,4-methano-9-oxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracene (62)

乾燥させた CrO_3 126mg を無水ピリジン3mlと無水メチレンクロリドに溶かし室温にて15分間撹拌した。この溶液に無水メチレンクロリド0.2mlに溶かしたアセトナイド61 (41mg, 0.183 mmol) を加え、室温にて30分間撹拌した。生成した沈殿物を少量のKiesel gel 60 のカラムにて除いた。残渣は

さらにメチレンクロリドにて洗浄し、口液を濃縮乾固して43mg（83%）のケトン体を得た。　m.p. 91～96°C

体

高分解能 MS　　$C_{18}H_{18}O_3$ (M^+)

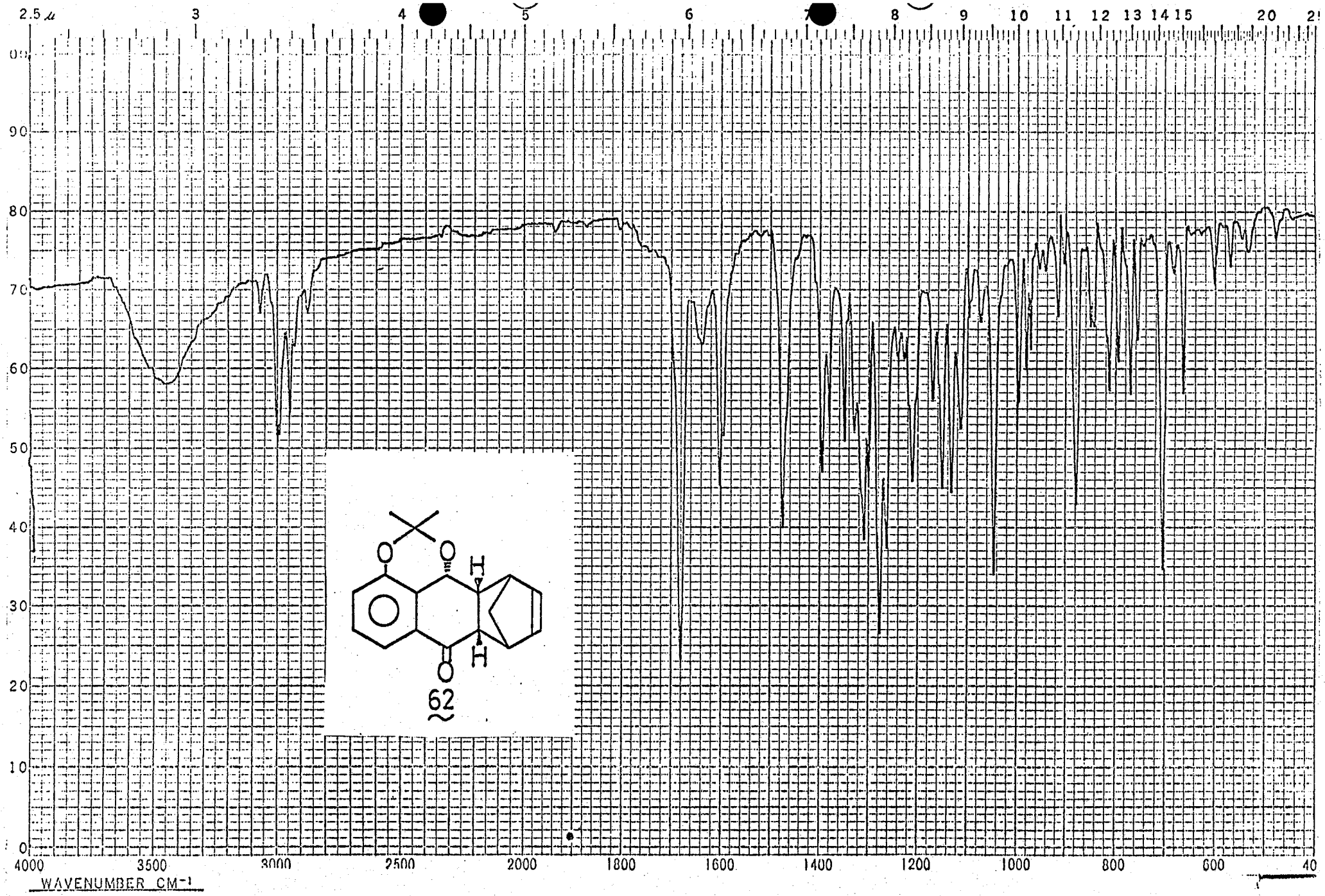
実験値：　282.1247

計算値：　282.1254

MS m/e：　282 (M^+), 224 ($M^+ - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$).

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　3070, 1680, 1600, 705 (Fig. 20).

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$：　1.45 (2H, m, CH_2), 1.50 (3H, s, CH_3), 3.50～3.55 (4H, m, $-\overset{|}{C}H-C=$, $-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}=O$, $-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}-O$); 5.30



62

Fig. 20 IR Spectrum of 62 (KBr).

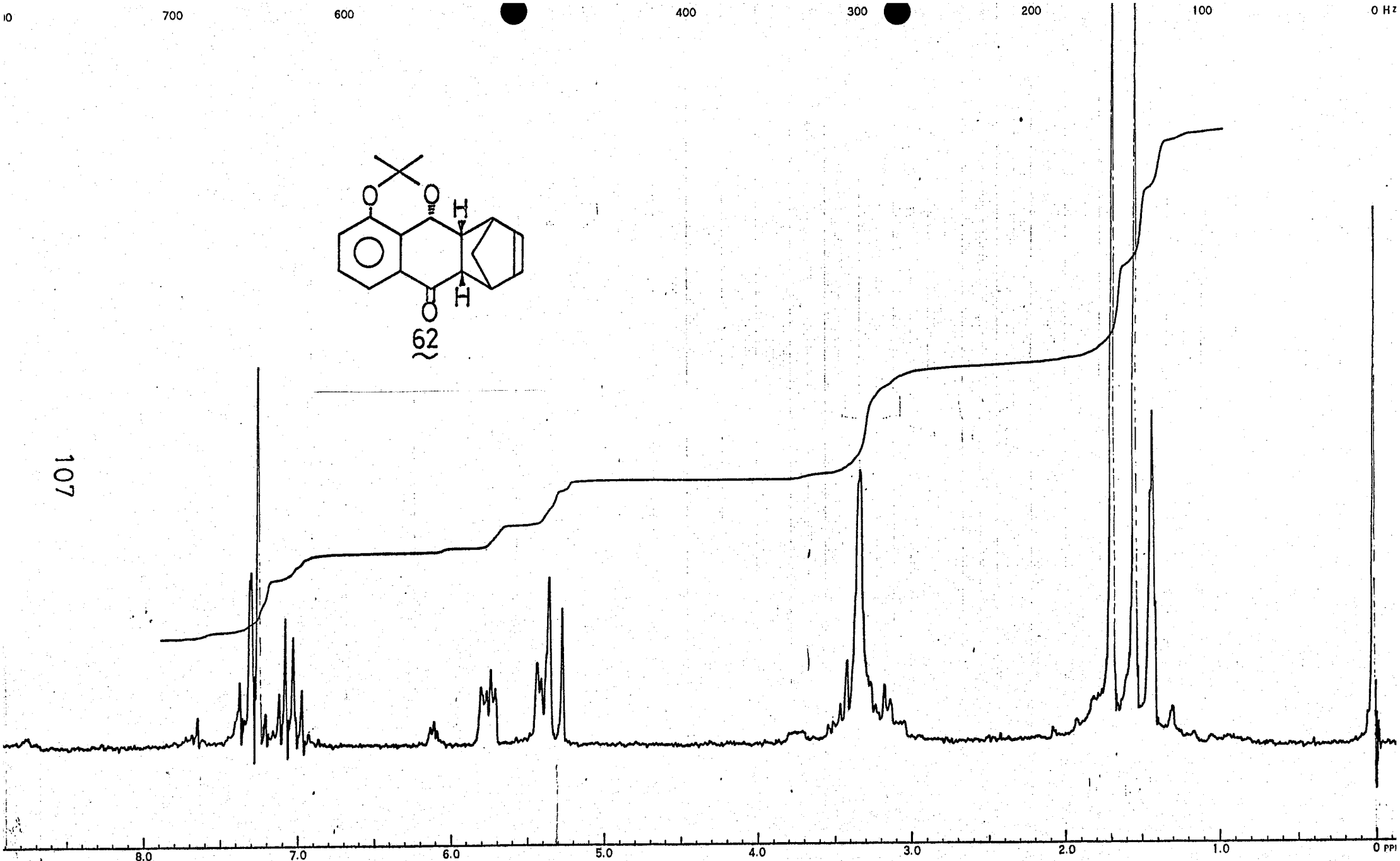


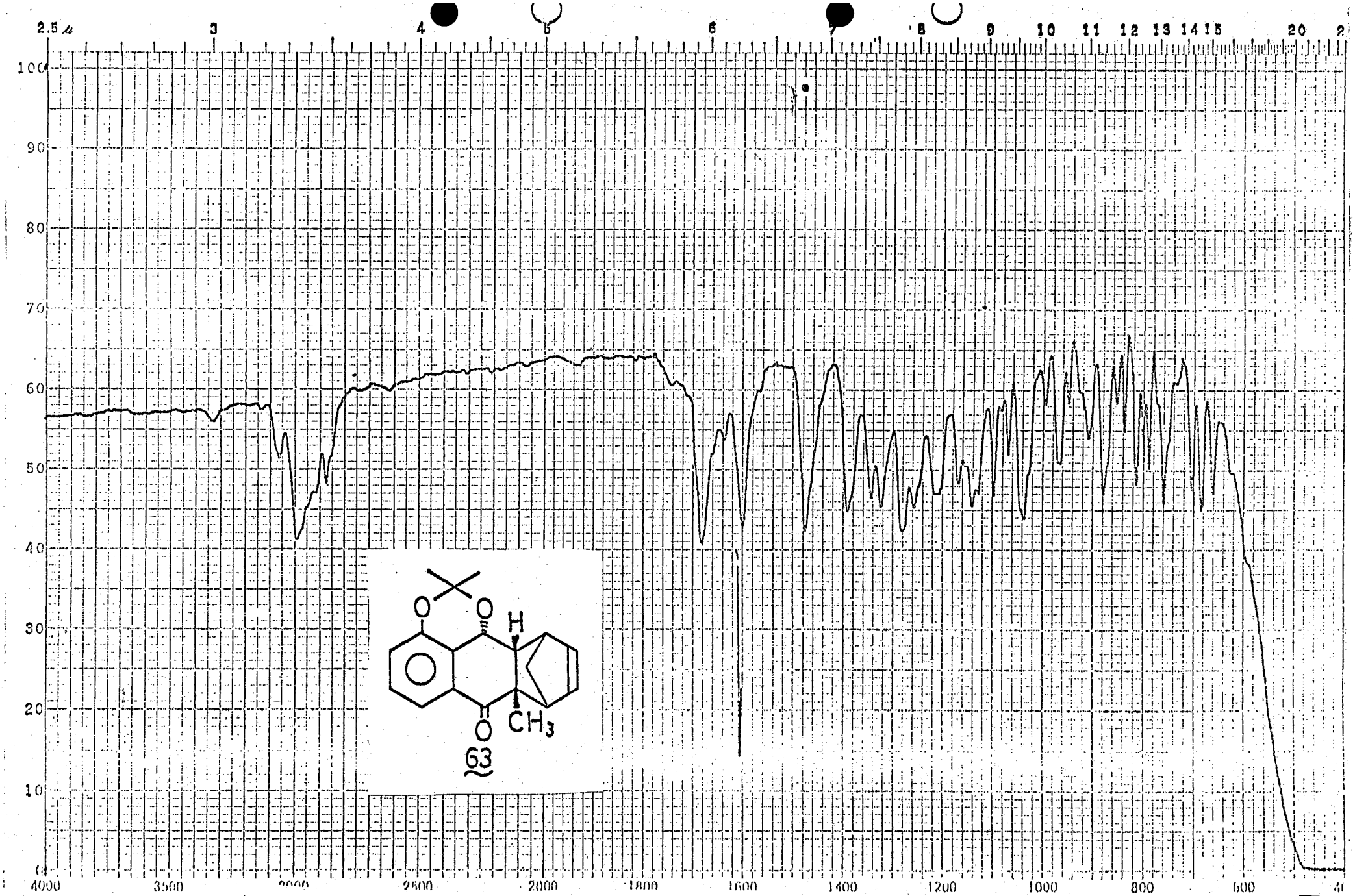
Fig. 21 PMR Spectrum of 62 ($CDCl_3$)

(1H, d, J=7.5Hz, -CH-O-), 5.35 (1H, dd, J=3Hz, J=6Hz, =CH), 6.95～7.40 (3H, m, ArH) (Fig. 21)

61 -(10S, 1S, 4R, 9aR)-5,10-dihydroxy-5,10-di-O-isopropylidene-1,4-methano-9a-methyl-9-oxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracene (63)

乾燥ジイソプロピルアミン(85mg, 0.8mmol)を無水THFに溶かし、窒素気流下、-48°Cにてn-ブチルリチウム(0.38ml, 2.34M in hexane, 0.84mmol)及びHMPT(0.15ml, 0.84mmol)を加えた。20分間撹拌した後、無水THF(1.5ml)に溶かしたケトン62

(200mg, 0.709 mmol)を加えた。添加後、さらに-45°Cにて15分間撹拌した反応液にヨウ化メチル(0.16ml, 1.68 mmol)を加えた。反応液を-45°Cにて2時間、室温にて30分間撹拌した。3N-塩酸にて酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥後、濃縮乾固した。得られた油状物はn-hexane-ether(4:1 V/V)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、59mg(28%)のメチル化物63、69mg(39.5%)の原料62及び26mg(12.9%)の還元生成物61を得た。



63

Fig. 22 IR Spectrum of 63 (film).

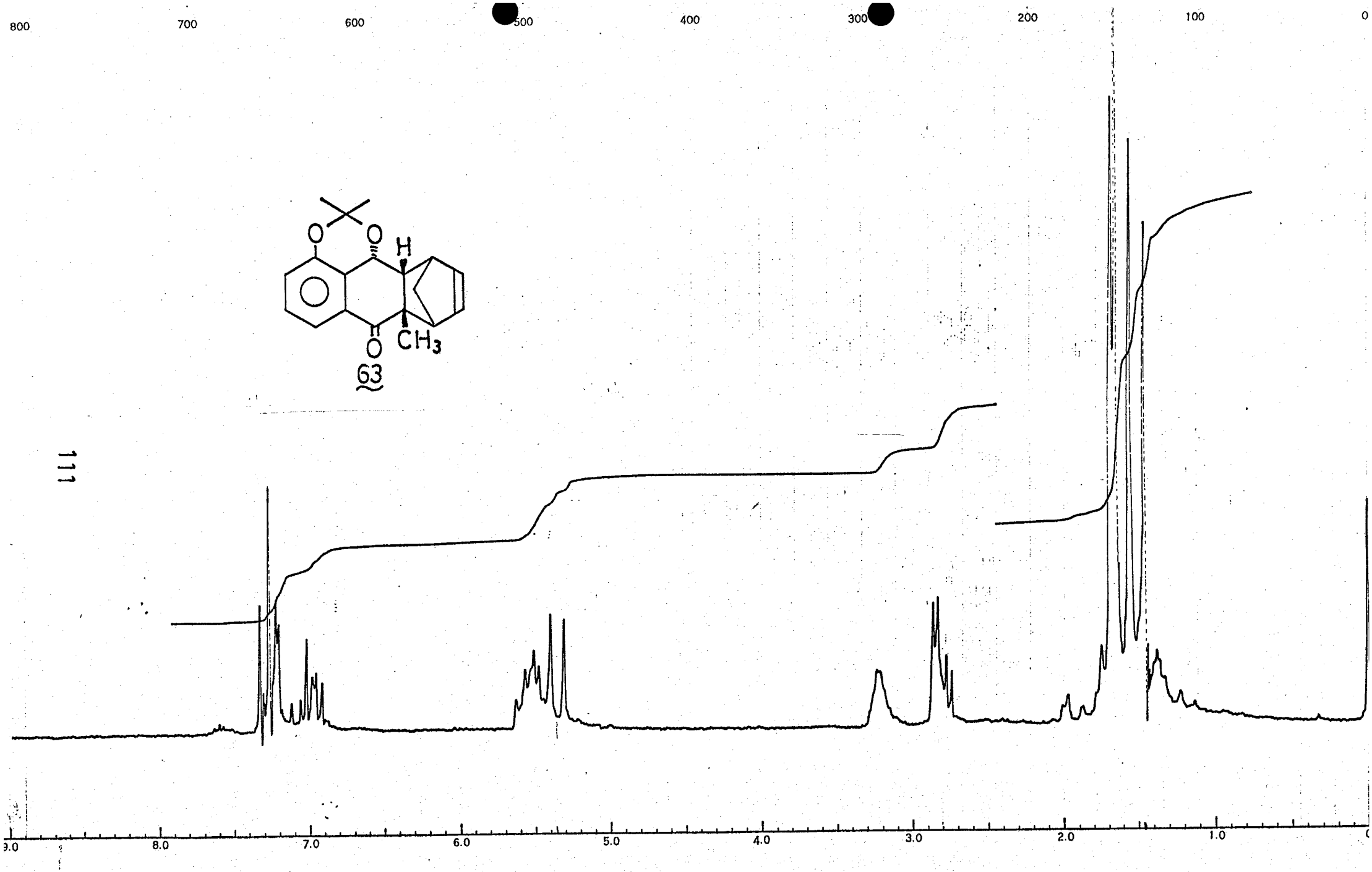


Fig. 23 PMR Spectrum of 63 ($CDCl_3$)

63

高分解能 MS' $C_{19}H_{20}O_3$ (M^+)

実験値 : 296.1367

計算値 : 296.1412

MS' m/e : 296 (M^+), 230 (M^+ − ⓘ)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3060, 1680, 1600, 1480 (Fig. 22).

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.40～1.51 (2H, m, CH_2), 1.56 (3H, s, CH_3), 1.68 (3H, s, CH_3), 1.70 (3H, s, $-CH_3$), 2.75～2.80 (1H, m, $-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}=$), 2.70 (1H, dd, J= 3Hz, J= 8Hz, $-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}-O-$), 3.10～3.30 (1H, m, $-\overset{|}{C}H-C=$), 5.37 (1H, d, J= 8Hz, $-\overset{|}{C}H-O-$),

5.45～5.67 (2H, m, =H),
6.90～7.36 (3H, m, ArH)
(Fig. 23).

Plumbagin (12)

メチル化物63 50mg をトルエン2mlに溶かし、封管中270°Cにて30分間熱分解を行ない、濃縮乾固後、$CHCl_3$-MeOH (9:1 V/V)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、19mg (49%)の熱分解生成物を得た。熱分解生成物(18mg, 0.078 mmol)を2N-塩酸0.27mlとメタノール0.4mlの混合溶液に溶かし、蒸留水1.5mlに溶かした塩化第二鉄を加えた。3時間撹拌した後、エーテルを加え、有機層

を分離した。 有機層は蒸留水にて洗浄、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮乾固し、11mg (82 %) の plumbagin を得た。

m.p. 76～78°C (メタノールから再結晶).

12

高分解能 MS $C_{11}H_8O_3$ (M^+)

実験値 : 188.0454

計算値 : 188.0472

MS m/e : 188 (M^+), 173 ($M^+ - CH_3$).

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3440, 3080, 3040, 1668, 1645, 1610, 750 (Fig. 24)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 2.20 (3H, d, J = 2Hz, $-CH_3$), 6.75 (1H, q, J = 2Hz, $\overset{H}{\text{I}}$)

7.20 (1H, dd, J=4Hz, J=10Hz, ArH), 7.43~7.65 (2H, m, ArH), 12.05 (1H, s, -OH)

(Fig. 25)

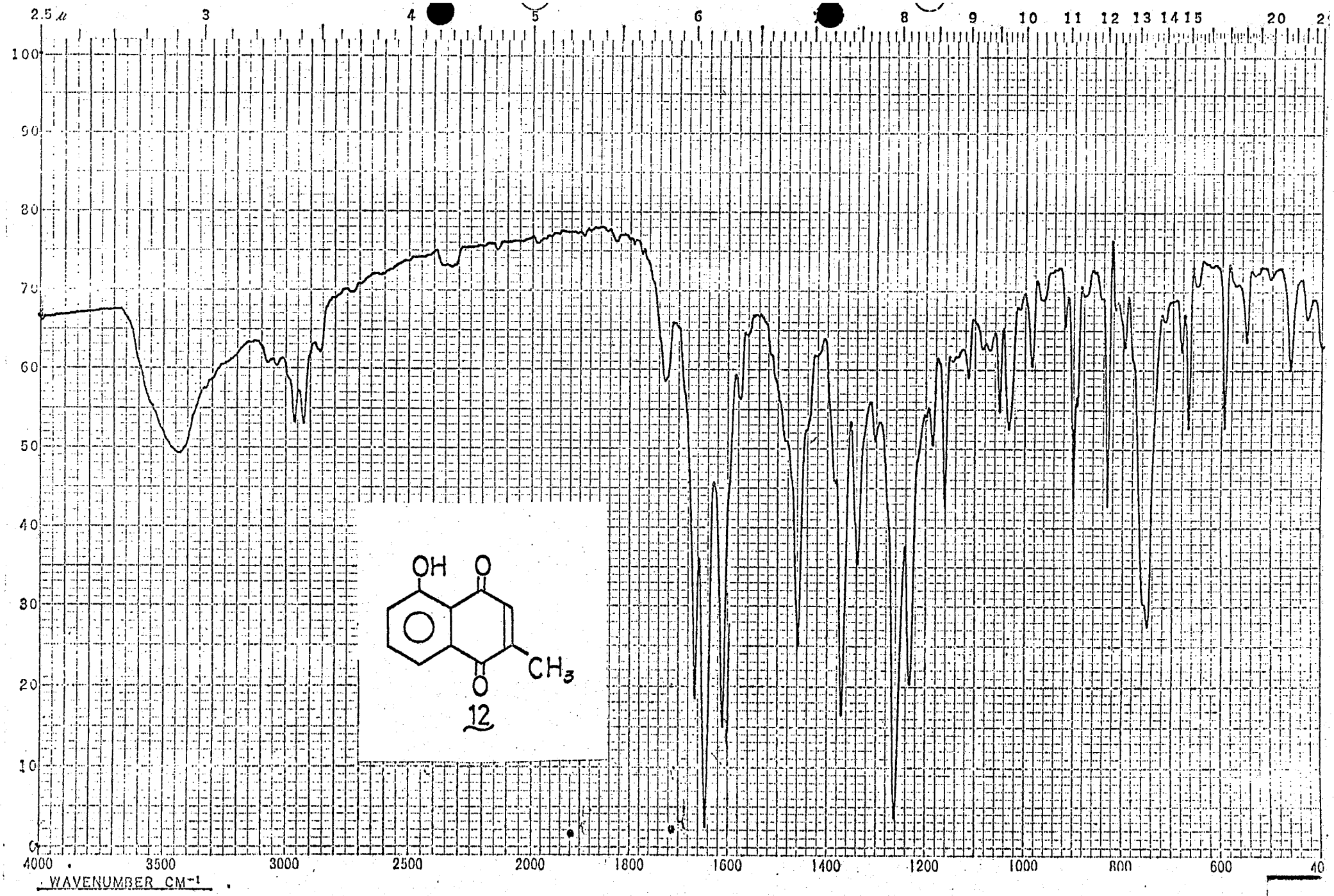


Fig. 24 IR Spectrum of Plumbagin (KBr).

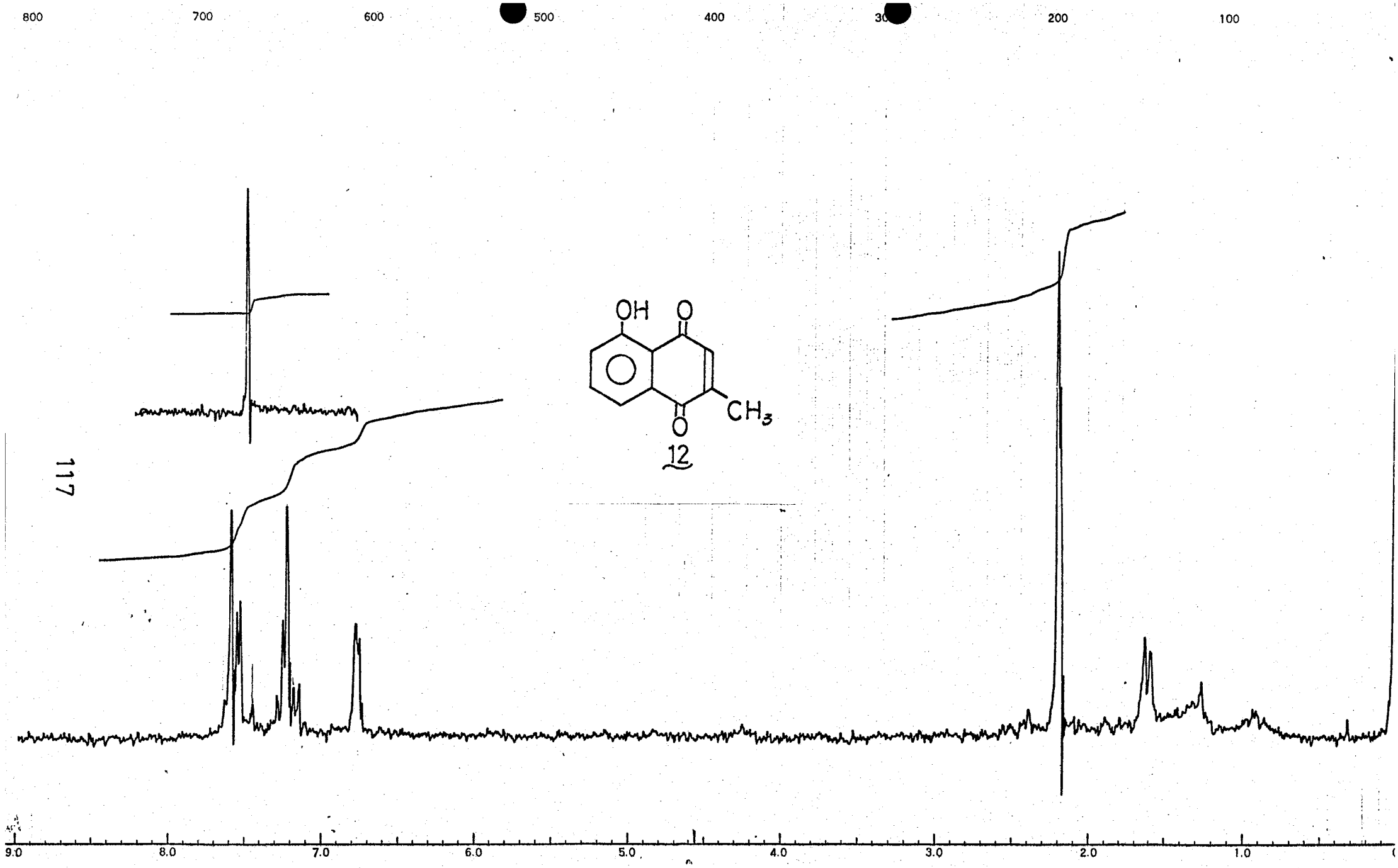


Fig. 25 PMR Spectrum of Plumbagin ($CDCl_3$)

第2節 (±)-Nanaomycin A及び (±)-Frenolicinの合成

§1 共通中間体アルデヒドの合成

cis-1-(1R, 4aS, 9aS)-1-Acetoxy-8-hydroxy-9,10-dioxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracene (7)

ユグロン 4.7g (0.027mol) 及びアセトキシブタジエン 5.1mlをベンゼン 211 ml に溶かし、$BF_3O(C_2H_5)_2$ 0.157mlを滴下した。反応液を55°±5°C に保ち、2時間撹拌した後、ベンゼンにて抽出した。有機層は無水 $MgSO_4$ にて乾燥後、濃縮乾固して 7.9g (96.8 %) の薄層上単一なアダクト7を得た。

m.p. 132～134°C (クロロホルム-エタノールより再結晶)。

71

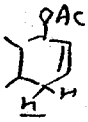
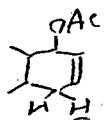
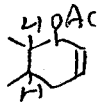
元素分析 %　　C　　H

実験値　：　67.16　4.90

計算値（$C_{16}H_{14}O_5$）：　67.12　4.93

MS　m/e：　286（M^+），226（M^+ − CH_3COOH）

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　3440（phenolic OH），1730（$-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$），1695（Ar−CO−），1645（Ar−CO−），1600　1580（ベンゼン核）　(Fig. 26).

PMR　$\delta_{TMS}^{CDCl_3}$：　1.32（3H, s, $-COCH_3$），2.19（1H, ddd, J=2 Hz, J=4 Hz, J=18 Hz,  ），3.18（1H, ddd, J=1 Hz, J=4 Hz, J=18 Hz,  ），3.26〜3.45（2H, m,  ），5.30

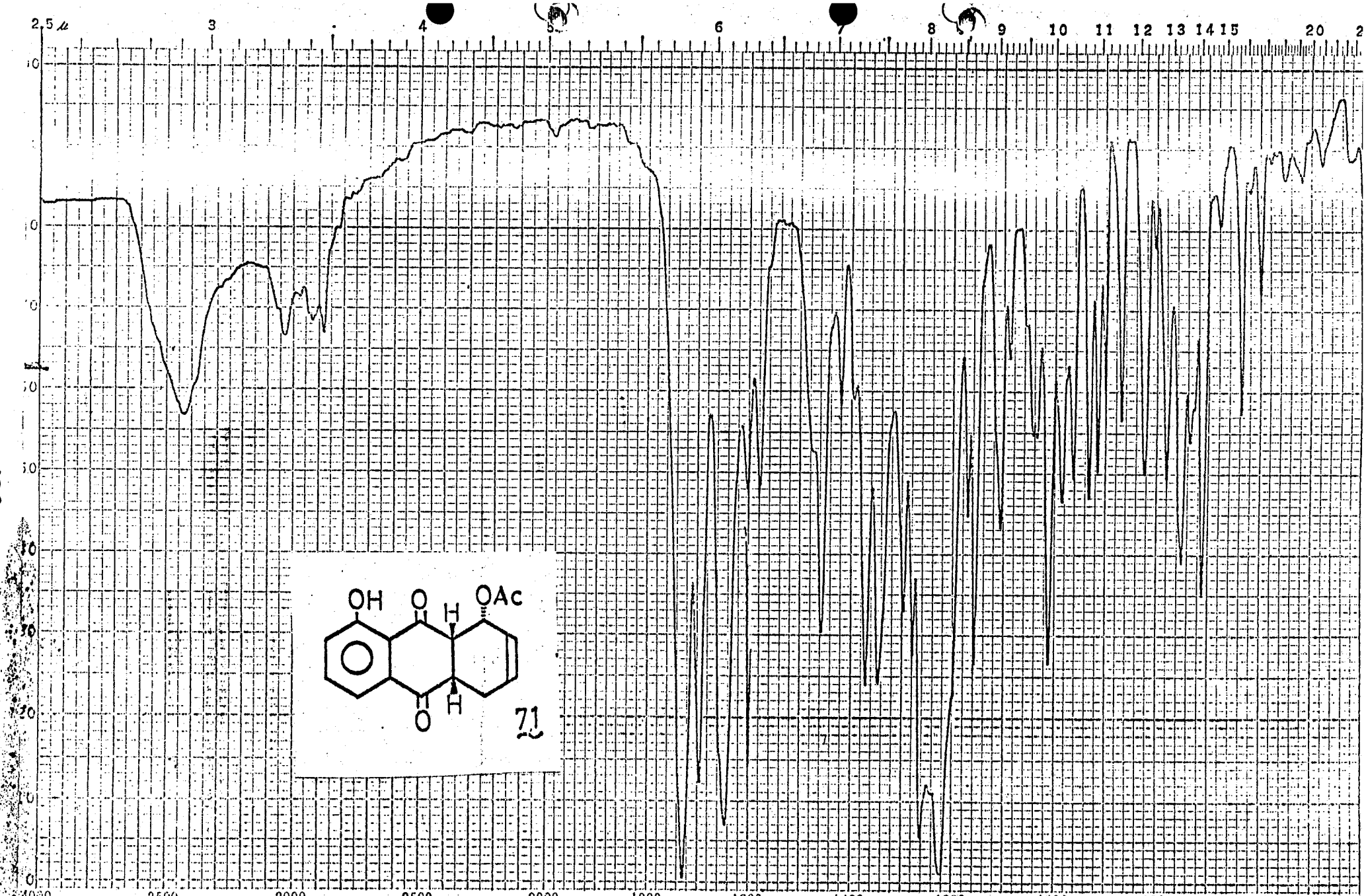
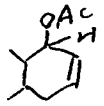


Fig. 26 IR Spectrum of 71 (KBr).



Fig. 27 PMR Spectrum of 71 ($CDCl_3$)

(1H, m, ), 5.60～5.80 (1H, m, =CH), 5.92 (1H, ddd, J=2Hz, J=4Hz, J=10Hz, =CH-O-), 7.06 (1H, dd, J=2Hz, J=7Hz, ArH), 7.38 (1H, dd, J=2Hz, J=7Hz, ArH), 7.51 (1H, t, J=7Hz, ArH), 11.82 (1H, s, phenolic OH) (Fig. 27)

rel-(1R,9R,4aS,9aR)-1-Acetoxy-8,9-hydroxy-10-oxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracene (73)

アダクト72 13.4g (0.047 mol) を無水THF 670mg に溶かし、窒素気流下、5°Cにて激しく撹拌しておき、20

分間で $NaBH_4$ 粉末を少量づつ添加した。さらに25分間撹拌した後、すばやく氷上に注ぎ3N-塩酸で酸性にし酢酸エチル約200mlで抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾固し13.4g（定量的収率）の薄層上単一なケトアルコール 23 を得た。このものは不安定であるため精製せずに、直ちに次の反応に供した。

23

高分解能 MS　　$C_{16}H_{16}O_5$ (M^+)

実験値：　　288.0979

計算値：　　288.0996

MS m/e：　　270 (M^+), 210 ($M^+ - CH_3COOH$),

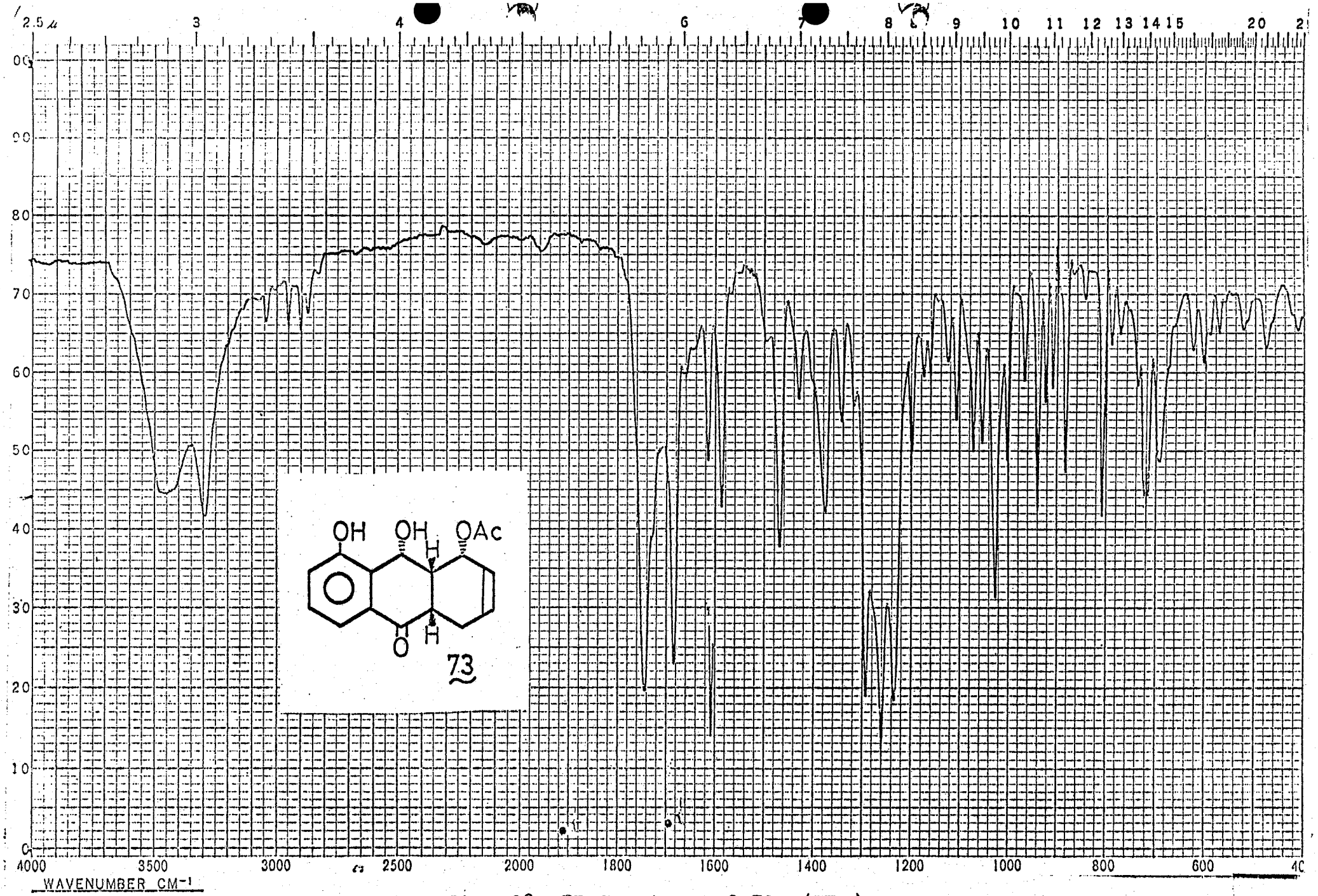


Fig. 28 IR Spectrum of 73 (KBr).

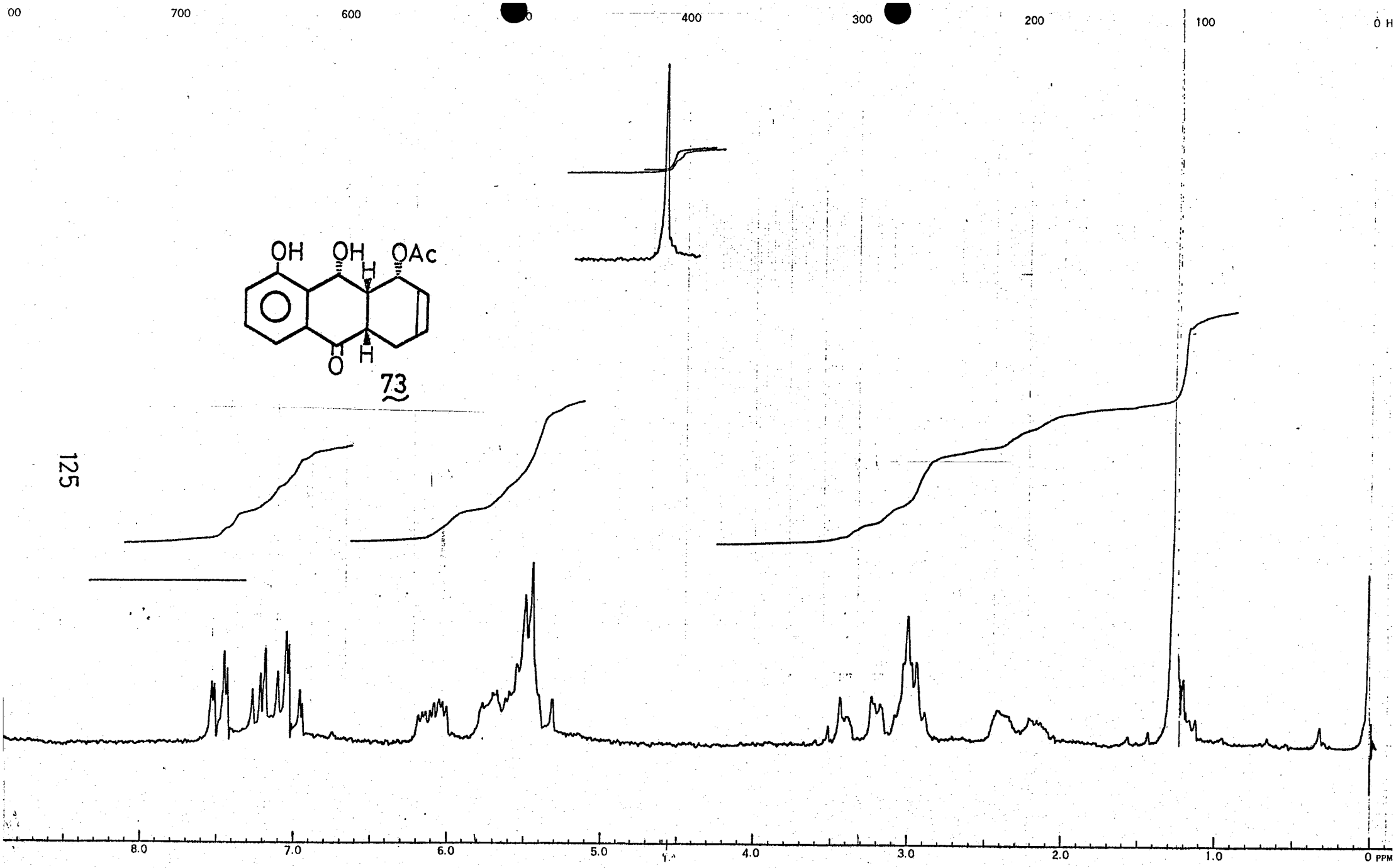
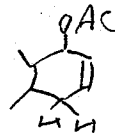
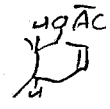
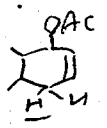


Fig. 29 PMR Spectrum of 73 ($CDCl_3$)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450 (OH), 3300 (phenolic OH), 1740 ($-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$), 1690 (Ar-CO), 1660 (ν C=C), 1610, 1580 (ベンゼン核). (Fig. 28).

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.25 (3H, s, $-O-CO\,CH_3$), 2.30 (1H, m, ), 2.89 ~ 3.10 (2H, m, ), 3.31 (1H, ddd, J = 2Hz, J = 5Hz, J = 18Hz, ), 5.30 ~ 5.51 (2H, m, $-\overset{|}{C}H-OH$, $-\overset{|}{C}H-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$), 5.60 ~ 5.81 (1H, m, $=^{H}$), 6.09 (1H, ddd, J = 25 Hz, J = 5Hz, J = 9Hz, $\overset{H}{\diagdown}C-O-$), 7.00 (1H, dd, J = 1.5 Hz, J = 7.5 Hz,

ArH), 7.19 (1H, t, J=7.5 Hz, ArH), 7.49 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7.5Hz), 9.03 (1H, s, phenolic OH)
(Fig. 29)

rel-(1R,9R,4aS,9aR)-1-Acetoxy-8,9-hydroxy-8.9-di-O-isopropylidene-10-oxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahydro-anthracene (74)

ケトアルコール73 7.5g (0.0277mol) を無水アセトン35mlに溶かし、蒸留したてのジメトキシプロパン35ml及び $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ 1mlを加え、1時間静置した。析出してきた粗結晶を冷エーテ

ルにてすばやく洗浄し、薄層上単一のスポットを与えるアセトナイド74を結晶（70.2%）として得た。

m.p. 215～219 °C（クロロホルム－エタノールより再結晶）

74

元素分析 %　　C　　H

実験値　：　69.49　6.17

計算値（$C_{19}H_{20}O_5$）：　69.50　6.14

MS m/e：　328（M^+），270（$M^+ - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$），228（270 − $COCH_2$），210（270 − CH_3COOH）.

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　1740（$-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$），1680（Ar−CO），1660（$\nu C=C$），1600，1585（ベンゼン核）（Fig. 30）

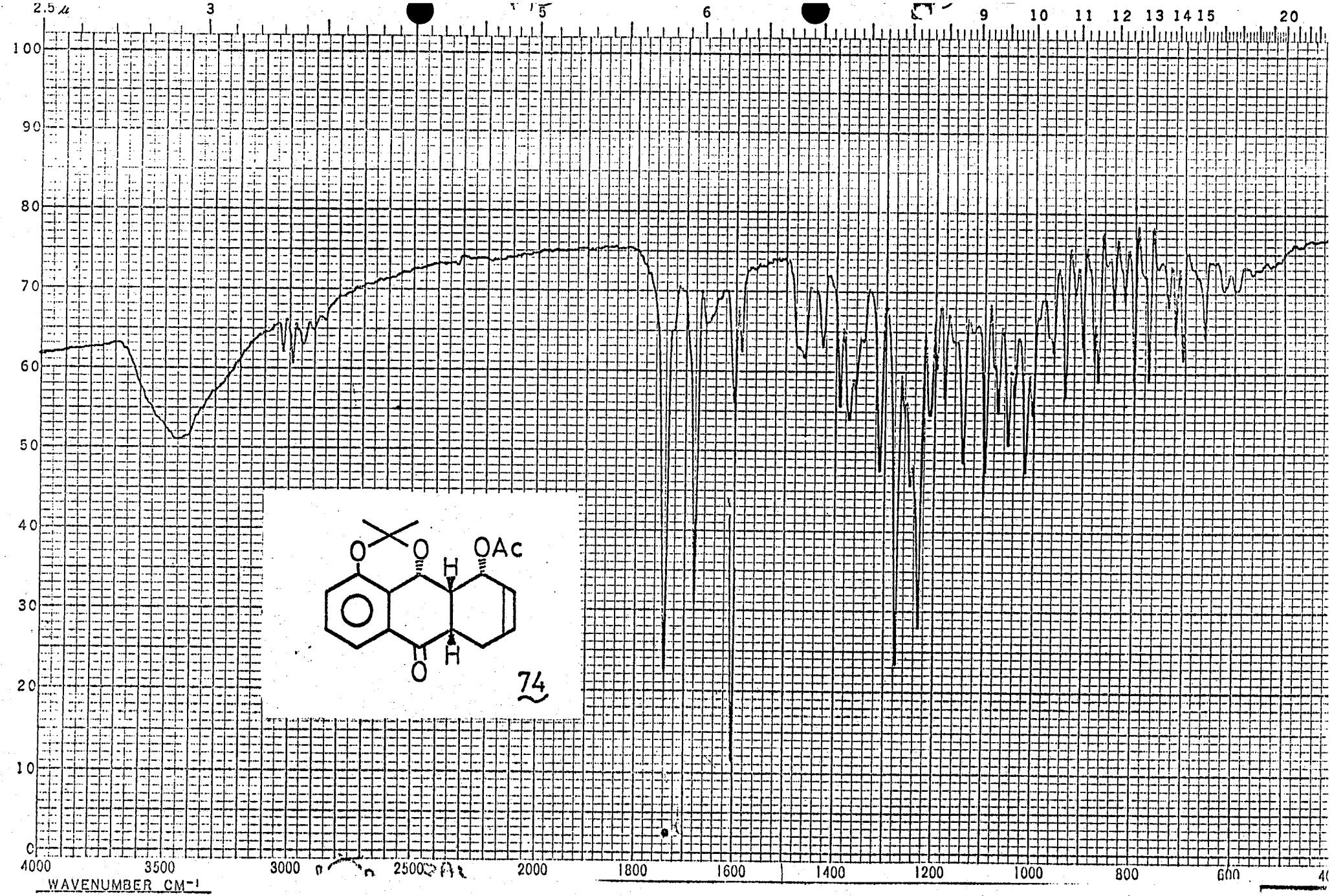


Fig. 30 IR Spectrum of 74 (KBr).

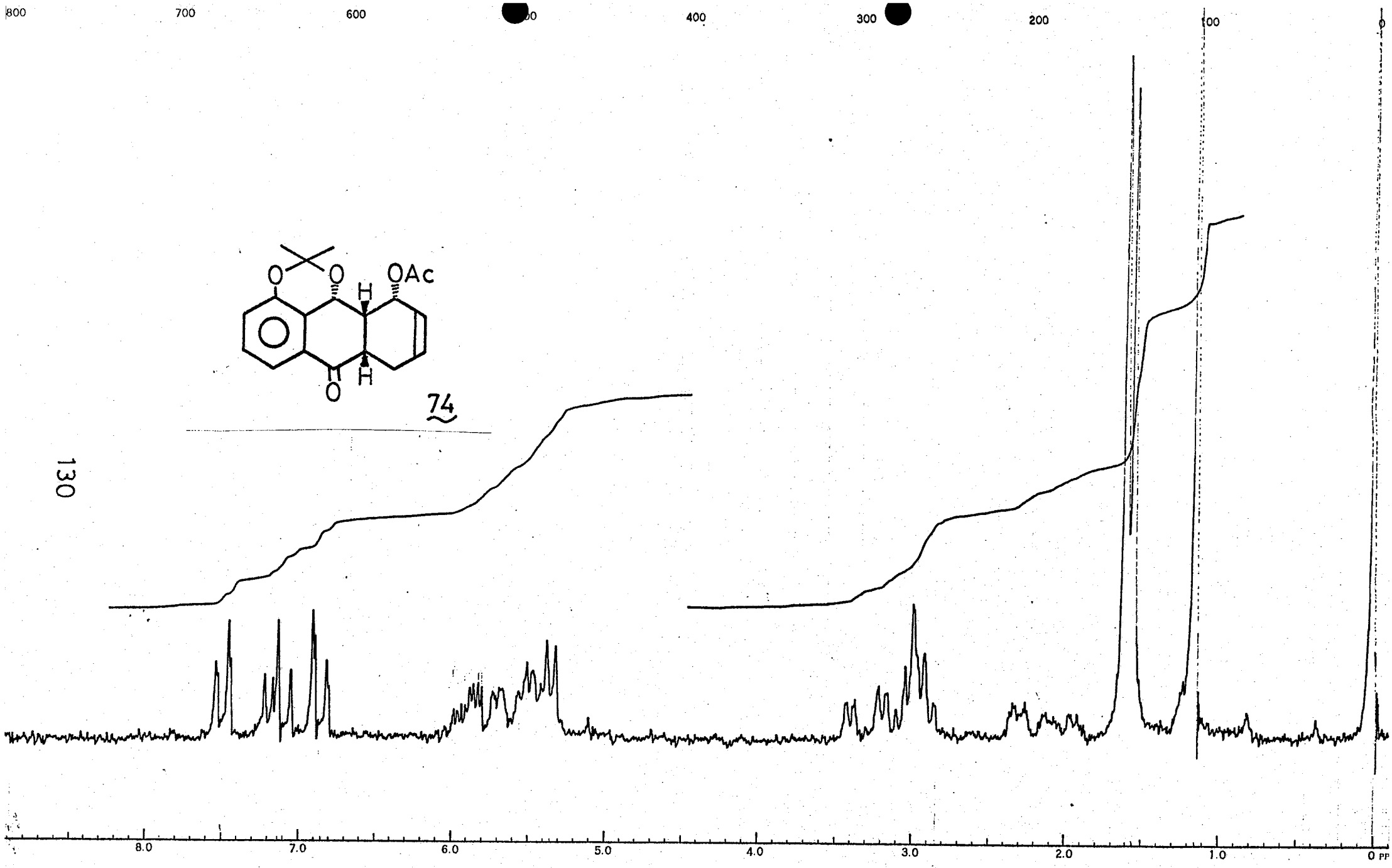
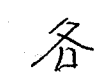
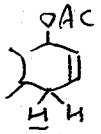
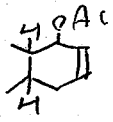
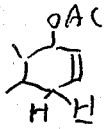
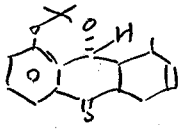


Fig. 31 PMR Spectrum of 74 ($CDCl_3$)

PMR $\delta^{CDCl_3}_{TMS}$: 1.15 (3H, s, $COCH_3$), 1.55, 1.56 (各3H, 各s, ), 2.20 (1H, m, ), 3.84 ~ 3.10 (2H, m, ), 3.29 (1H, ddd, J = 1Hz, J = 4Hz, J = 18Hz ), 5.35 (1H, d, J = 4Hz, ), 5.40 ~ 5.50 1H, m, $-\overset{|}{C}H-OCOCH_3$), 5.45 ~ 5.78 (1H, m, $=\overset{H}{}$), 5.90 (1H, ddd, J = 2Hz, J = 4Hz, J = 9Hz $=\overset{H}{C}-O-$), 6.85 (1H, dd, J = 1.5Hz, J = 8Hz, ArH), 7.13 (1H, t, J = 8Hz, ArH), 7.50 (1H, dd, J = 1.5Hz, J = 8Hz, ArH).

(Fig. 31)

rel-(1R, 9R, 10S, 4aS, 9aR)-1, 8, 9, 10-tetrahydroxy-8, 9-di-O-isopropylidene-1, 4, 4a, 9, 9a, 10-hexahydroanthracene (75)

アセトナイド 74 2.2g (6.7mmol) を無水エーテル 156ml に溶かし、窒素気流下、132ml の無水エーテルに懸濁した LAH 528mg (14mmol) を4回に分けて加えた。1時間還流した後、室温に戻して氷水 200ml に注ぎ、500ml のエーテルで3回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ にて乾燥後、減圧濃縮乾固して 1.866g (96.7

%）のジオール㊷を得た。

・m.p. 162.8～164.8 °C（エタノールから再結晶）

㊷

元素分析 %　　C　　H

実験値　　：　70.76　6.91

計算値（$C_{17}H_{20}O_4$）：　70.81　6.99

MS m/e：　288（M^+），270（$M^+ - H_2O$），230（$M^+ - CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$），212（230 − H_2O）.

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　3400（-OH），3020（=CH），1595（ベンゼン核），1270（Ar−O−C）（Fig. 32）

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$：　1.60，1.61（各3H，各s，$\overset{O}{\underset{O}{X}}\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{}}$），2.25～2.68



Fig. 32 IR Spectrum of 75 (KBr).

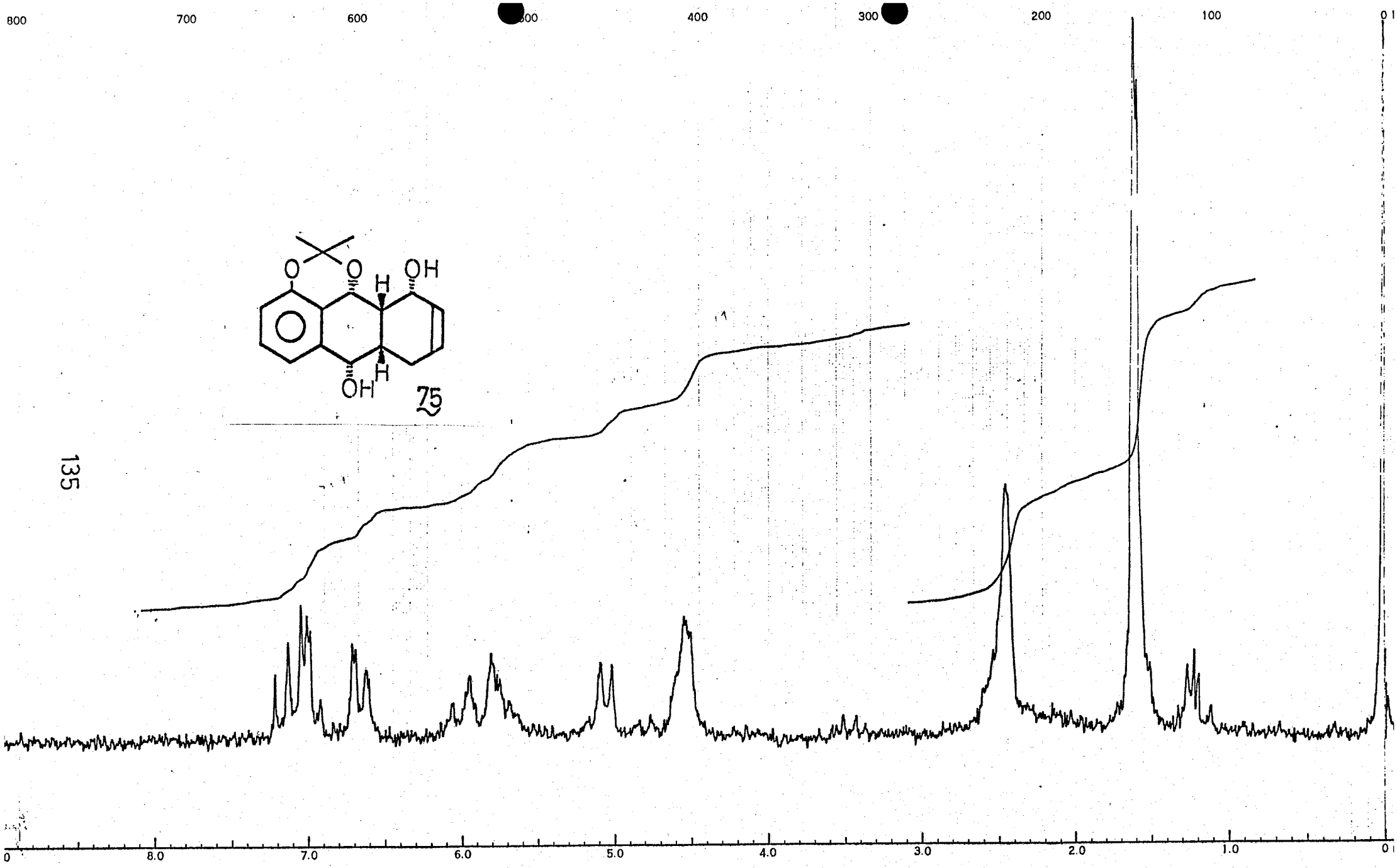
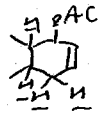
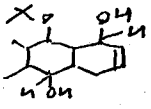
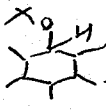


Fig. 33 PMR Spectrum of 75 ($CDCl_3$)

(4H, m, ), 4.45 ~ 4.68 (2H, m, ), 5.06 (1H, d, J=6.5Hz, ), 5.60 ~ 6.10 (2H, m, =H), 6.68 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7.5Hz, ArH), 6.98 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7.5Hz, ArH), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz, ArH) (Fig. 33)

4-Formyl-2,5,6-trihydroxy-5,6-di-O-isopropylidene-2,3,3a,4,5,9a 9b-heptahydronaphtho[1,2-b]furan. (76)

ジオール75 1.493g (5.18mmol)を

t-BuOH 89.6 ml と蒸留水 29.8 ml に溶かし、四酸化オスミウム 130 mg (0.51 mmol) を加え、室温にて 30 分間撹拌したのち、70 分間でメタ過ヨウ酸ナトリウムの微細粉末 12.46 g (58.3 mmol) を少しづつ添加した。添加後、直ちに酢酸ナトリウムの微細粉末 172 mg (2.1 mmol) を加えた。さらに 3 時間激しく撹拌した。沈殿物を吸引口過により除去し、約 600 ml のクロロホルムですばやく抽出した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水 Na_2SO_4 にて 30 分間乾燥した後、直ちに吸引口過により Na_2SO_4 を除去し、口液に DABCO 597 mg (5.32 mmol) を加えた。反応液を窒素気

流下、室温にて12時間撹拌した。反応液を飽和食塩水にて洗浄し、無水Na_2SO_4で30分間乾燥した後、クロロホルム－イソプロピルアルコール（95：5，V/V）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、488 g（98.98 %）のアルデヒド76を白色粉末として得た。

76

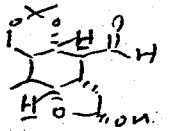
高分解能 MS　　$C_{16}H_{18}O_5$ (M^+)

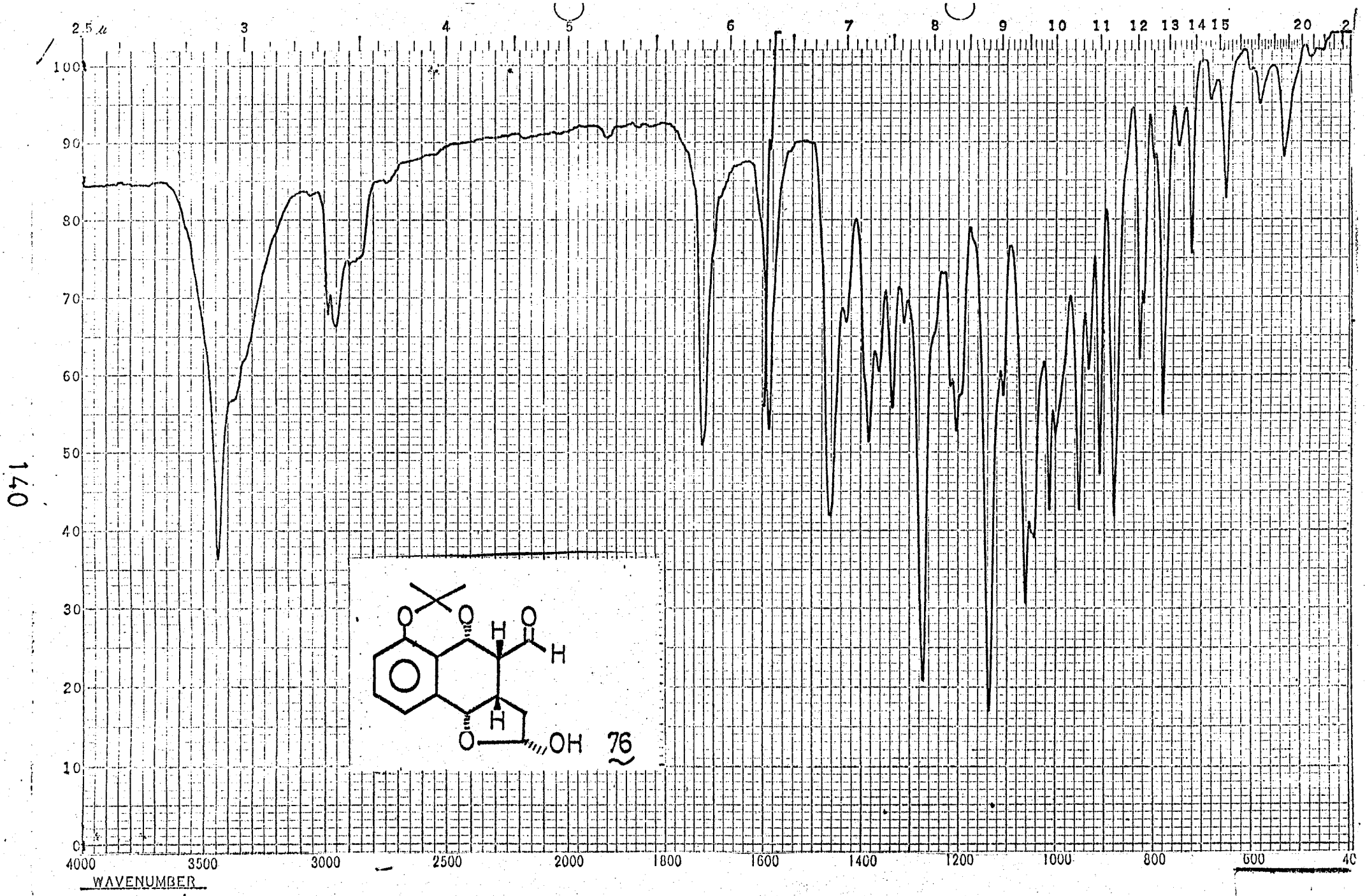
実験値：　　290.1141

計算値：　　290.1153

MS m/e：　290 (M^+)，272 ($M^+ - H_2O$)，232 ($M^+ - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$)，214 (232 − H_2O)，186 (214 − CO)，157 (186 − CHO)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450 (-OH), 1725 (CHO), 1590 (ベンゼン核), 1280 (Ar-O-C), 1140 (C-O-C) (Fig. 34)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.60 (6H, s, ), 1.90～3.10 (4H, m, $-CH_2-C(-OH)$, $-CH-C-O$, $-CH-C=O$), 5.05, 5.19 (各½H, 各d, J=5Hz, ), 5.35 (½H, dd, J=3Hz, J=6Hz, ), 6.78 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7Hz, ArH), 7.00 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7Hz, ArH), 7.25 1H (1H, t, J=7Hz) (Fig. 35) (※ 異 との 1:1 混合物)



76

Fig. 34 IR Spectrum of 76 (KBr).

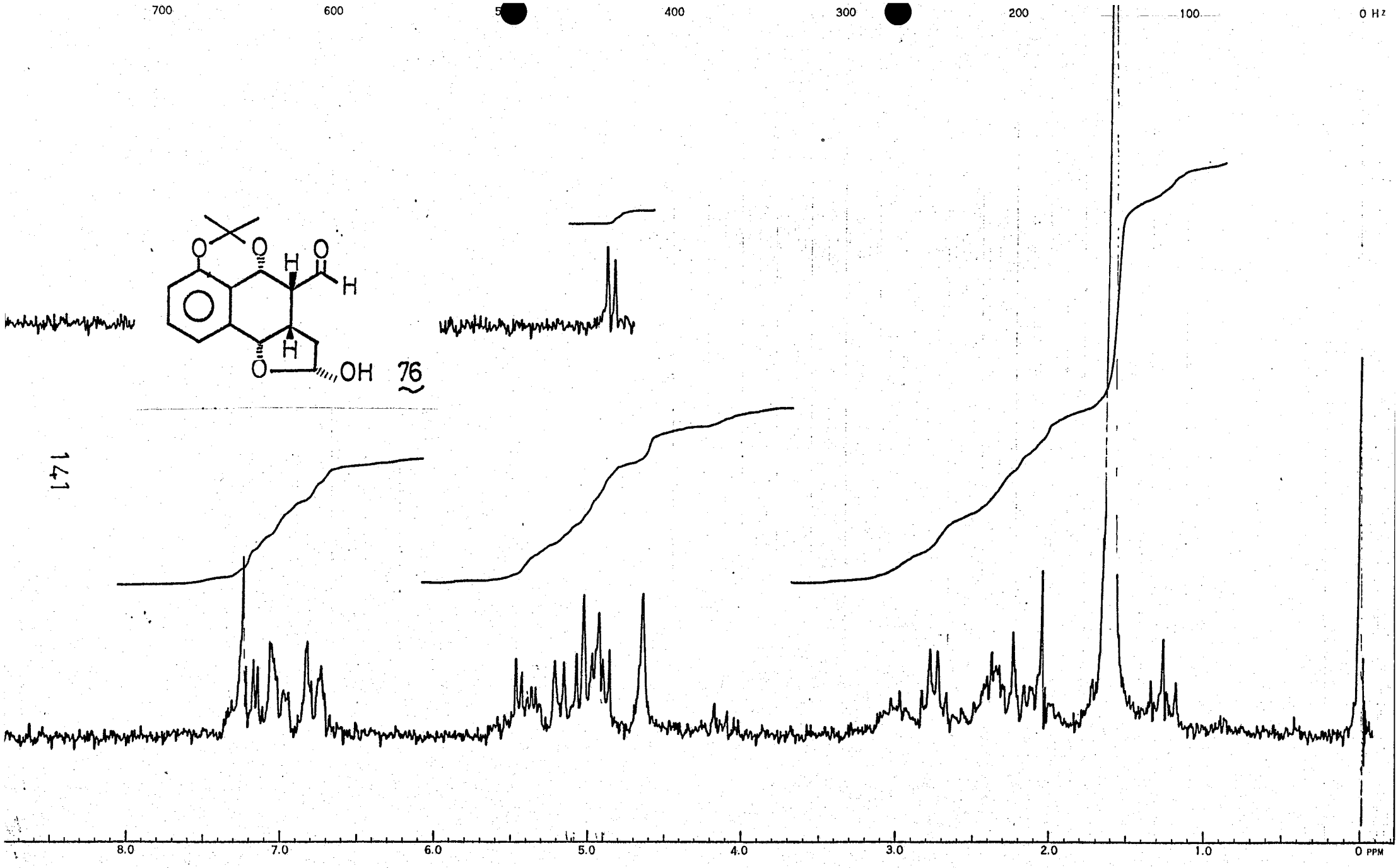


Fig. 35 PMR Spectrum of 76 ($CDCl_3$ + D_2O)

酸化開裂の際、酢酸ナトリウム及びDBCOによる処理をはぶくことにより、アセタール㊷が生成してくる。このものはエーテルに難溶の白色結晶である。

m.p. 130～137°C（エーテルから再結晶）

㊷

元素分析 %　　C　　H

実験値　：　66.10　6.22

計算値（$C_{16}H_{18}O_5$）：　66.19　6.25

MS　m/e：　290（M^+），272（$M^+ - H_2O$），232（$M^+ - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$）

214（$272 - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$）.

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　3450（OH）

1590（ベンゼン核），1275（Ar-O-C）

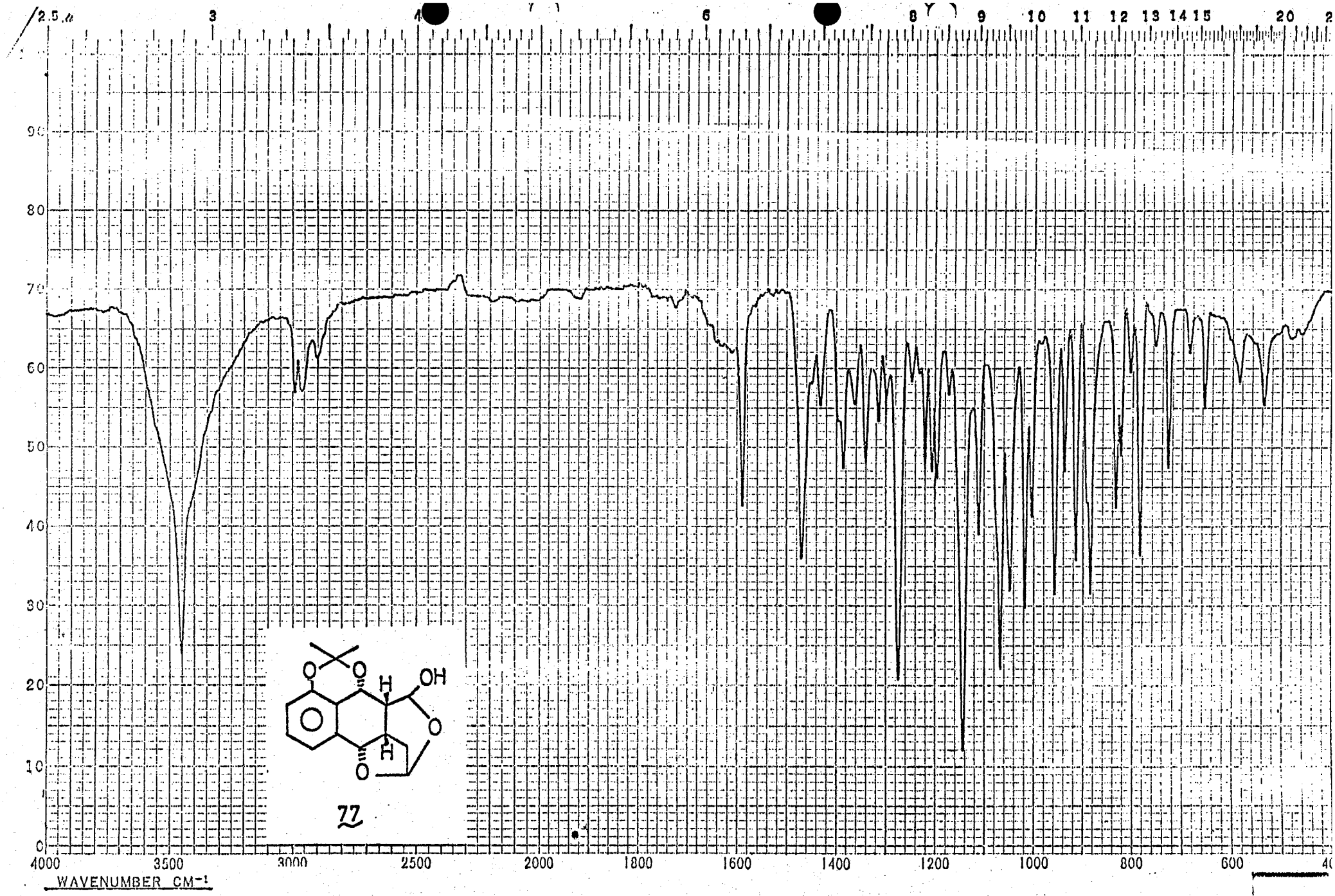
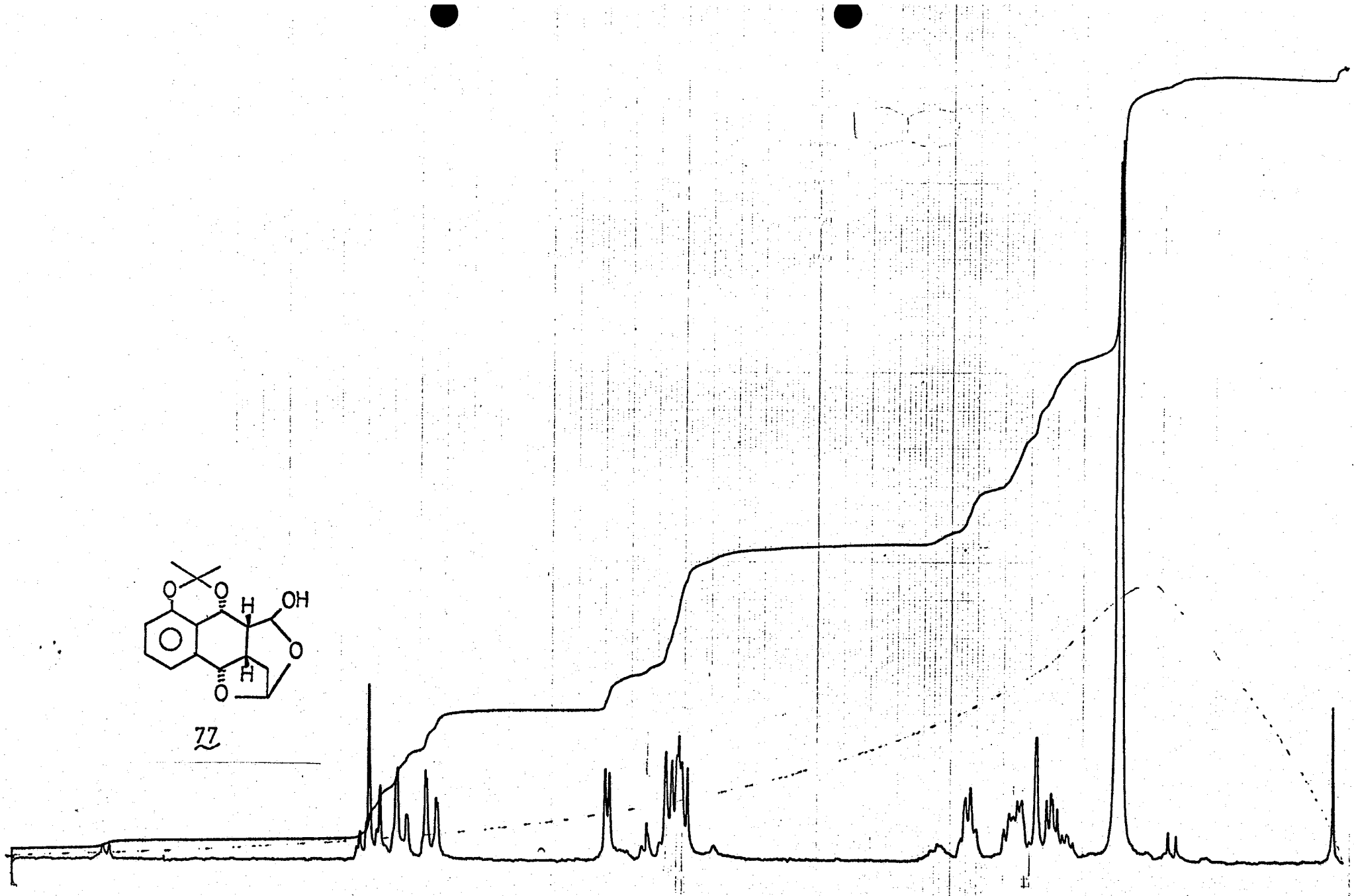


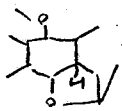
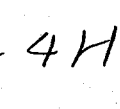
Fig. 36 IR Spectrum of 77 (KBr).



77

Fig. 37 PMR Spectrum of 77 ($CDCl_3$)

1140 (C-O-C), (Fig 36)

PMR (100MHz) $\delta^{CDCl_3}_{TMS}$: 1.595, 1.612 (各3H, 各s, $-O-C(CH_3)_2-O-$), 2.0～3.0 (4H, m, $CH_2-C(=O)-$, ), 4.914～5.159 (3H, m, $Ar-CH(-O-)-O-$, $-O-CH(-OH)-$), 5.457 (1H, d, J=4Hz, ), 6.864 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7.5Hz, ArH), 7.179 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7.5Hz, ArH), 7.267 (1H, t, J=7.5Hz, ArH).

(Fig. 37)

アセタール⑪のアルデヒド⑫への異性化

アセタール77 53mg (0.18 mmol) をベンゼン10mlに溶かし、DBU 0.025 mlを加え、1時間室温にて撹拌、さらに1時間45°Cにて撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ベンゼンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥後、減圧濃縮乾固して24mg (45.3%) のアルデヒド76を得た。

§2 (±)-Nanaomycin Aの合成

3,5,9,10-tetrahydroxy-9,10-di-O-isopropylidene-1-methyl-3H-1,4,4a,5,10,10a-hexahydronaphtho[2,3-c]pyran (78)

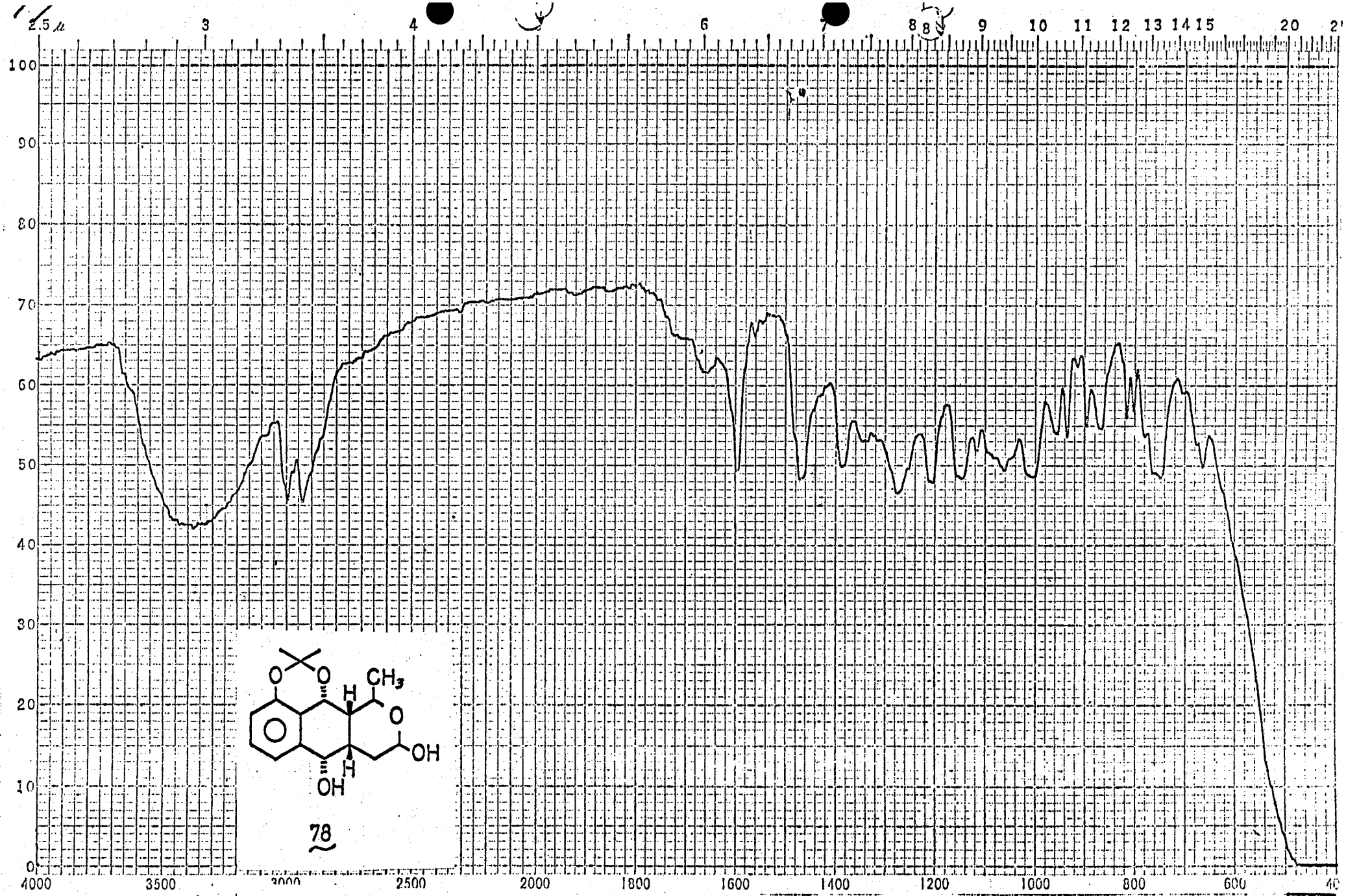
Rubber septum、窒素導入管を備え、30ml の滴下ロートを逆さに装着した 30ml の三口フラスコに削状マグネシウム 304mg (12.5 mmol) をとり、窒素気流下、直火で容器全体を加熱した。室温に戻した後、シリンジにて無水エーテル 11.5ml を加え、次いでヨウ化メチル 1.28 ml (20.51 mmol) を 15分間で滴下した。2時間の撹拌でマグネシウムは完全に溶解した。別の 50ml の三口フラスコに、Grignard 試薬を導入した上記の滴下ロートを装着し、アルデヒド 26 1.15g (3.97 mmol) を無水エーテル 30 ml に溶解した。窒素気流下、0°C にて 1時間で Grignard 試薬を滴下した。さらに 1.5 時間室温にて撹拌し

た後、反応液を氷水に注ぎ、エーテル及び塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水$MgSO_4$にて乾燥、減圧濃縮乾固後、クロロホルム－イソプロピルアルコール（95：5, v/v）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、721 mg（59.4 %）の粉末状のヘミアセタール 78 を異性体の混合物として得た。

78

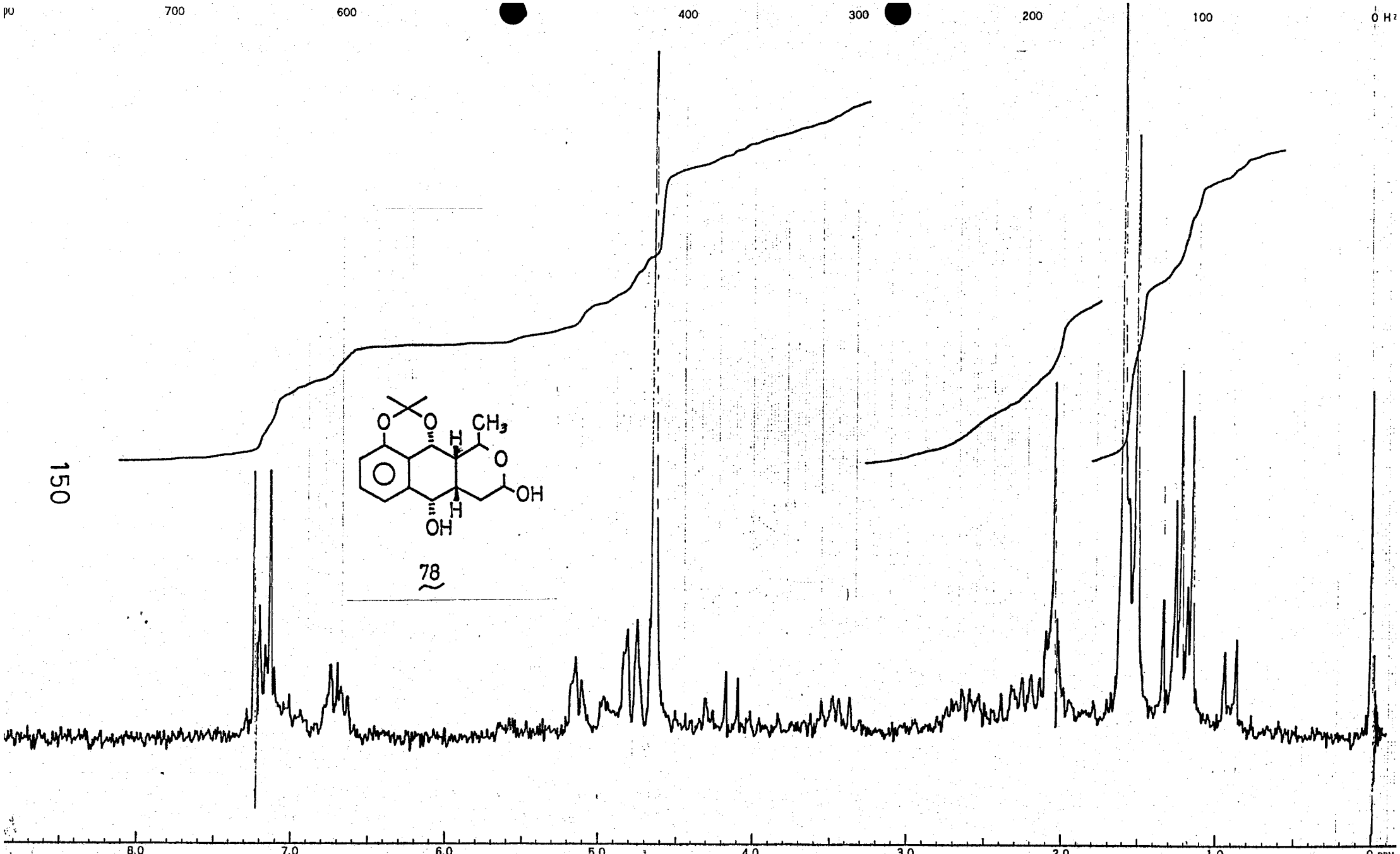
MS　m/e：306 (M^+), 288 ($M^+ - H_2O$), 248 ($M^+ - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$), 230 ($288 - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$).

IR　ν_{max}^{film} cm^{-1}：3400 (OH), 1600 (ベンゼン核). (Fig. 38)



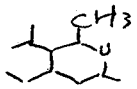
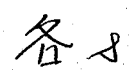
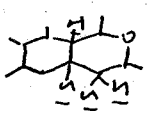
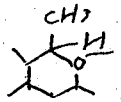
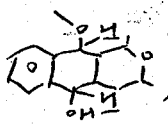
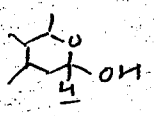
78

Fig. 38 IR Spectrum of 78 (film).



78

Fig. 39 PMR Spectrum of 78 ($CDCl_3$ + D_2O)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 0.91, 1.18, 1.21, 1.29 (3H, 各d, J = 7Hz, ), 1.50, 1.60 (各3H, 各s, ), 1.90~2.78 (4H, m, ), 3.30~4.30 (1H, m, ), 4.70~5.0 (2H, m, ), 5.10~5.22 (1H, m, ), 6.62~6.80 (1H, m, ArH), 6.90~7.30 (2H, m, ArH).

(Fig. 39).

Methyl 3-(5,9,10-trihydroxy-9,10-di-O-isopropylidene-1-methyl-3H-1,4,4a,5,10,10a-hexahydronaphtho[2,3-c]

pyranyl)- acetate (79)

Rubber septum，窒素導入管を備えた三口フラスコを窒素置換した後、無水THF 0.52 ml及び methyl diethylphoophono-acetate 0.077 ml (0.65 mmol)をシリンジにて導入し、氷冷下ブチルリチウム (2.34 mol濃度，0.31 ml，0.72 mmol)をシリンジで加えた。氷冷下30分間撹拌した後、無水THF 0.25 mlに溶かした2-ピリジンアセタール78 100 mg (0.327 mmol)を加えた。室温にて1時間撹拌し、塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。水層はさらに3N-塩酸で酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層は合せて飽和食塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$で

乾燥後、減圧濃縮乾固した。残渣を benzene - methanol (97:3 V/V) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない 88mg (74.4 %) のメチルエステル 79 を得た。

79

高分解能 MS　　$C_{20}H_{26}O_6$ (M^+)

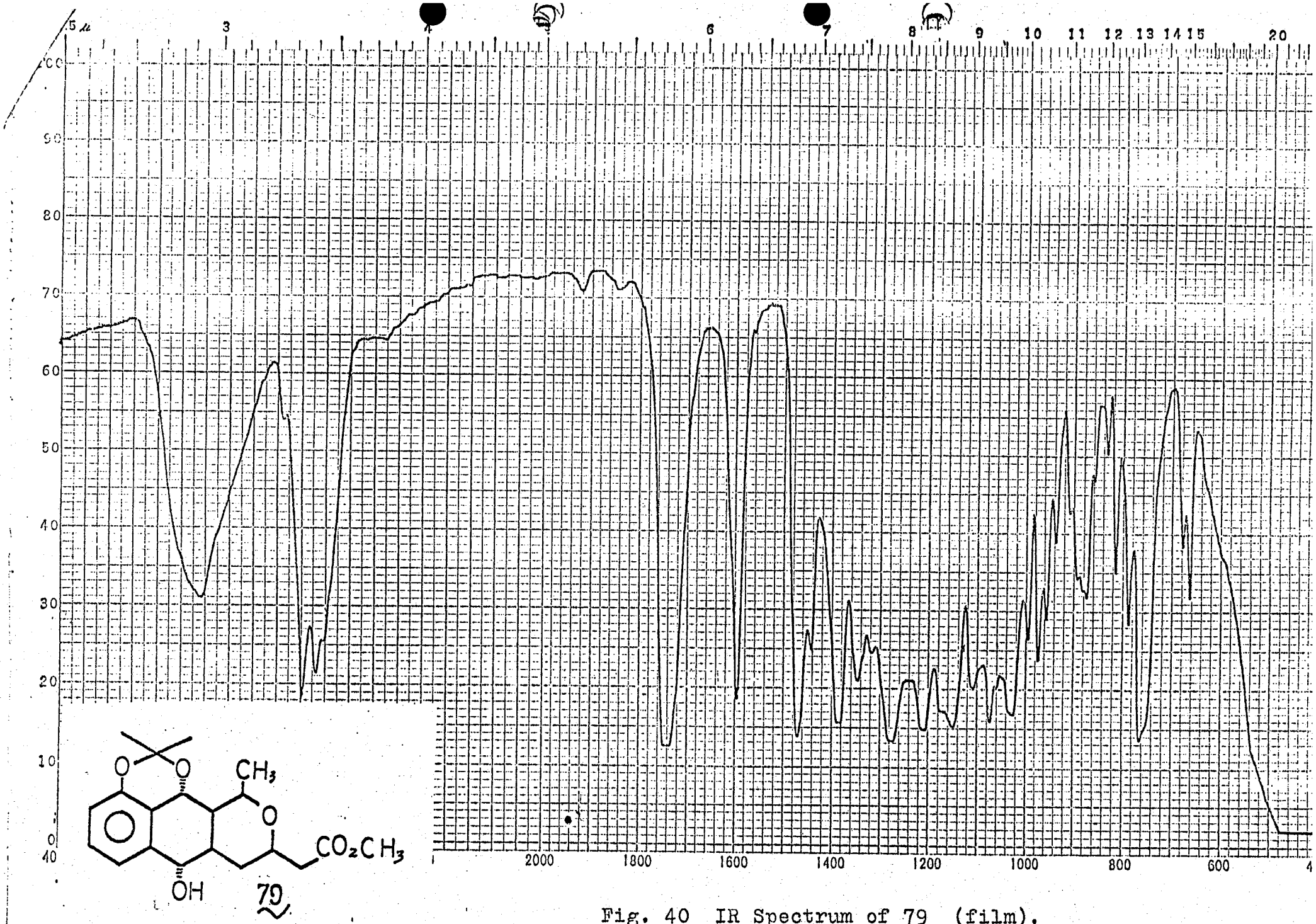
実験値　　362.1725

計算値　　362.1728

MS m/e : 362 (M^+), 344 ($M^+ - H_2O$).

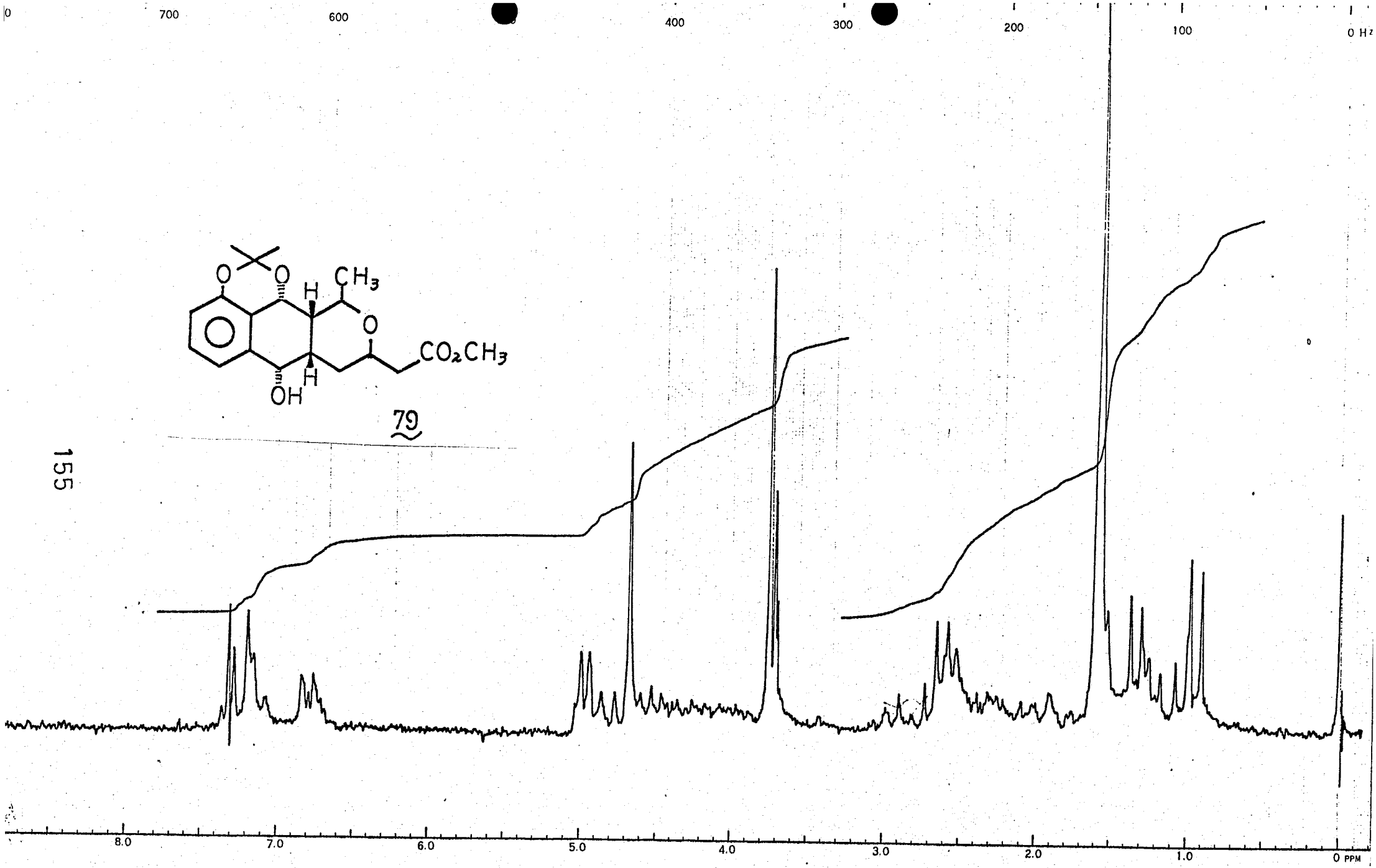
IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 3420 (OH), 1740 ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$), 1600 (ベンゼン核)　(Fig. 40)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 0.97, 1.15, 1.30



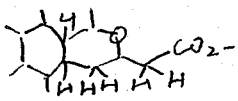
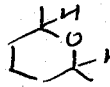
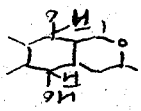
79

Fig. 40 IR Spectrum of 79 (film).



79

Fig. 41 PMR Spectrum of 79 ($CDCl_3$ + D_2O)

1.35 (3H, 各d, J=7Hz ),
1.10 (6H, s ),
1.71~3.10 (6H, m, ), 3.73, 3.78 (3H, 各s, CO_2CH_3), 3.90~4.70 (2H, m, ), 4.72~5.70 (2H, m, ), 6.80 (1H, m, ArH), 7.01~7.40 (2H, m, ArH)
(Fig. 41).

Methyl 3-(9,10-dihydroxy-9,10-di-O-isopropylidene-1-methyl-5-oxo-3H-1,4,4a,5,10,10a-hexahydronaphtho[2,3-c]pyranyl)-acetate (80)

無水クロム酸 302mg を無水メチレンクロリド 7.1 ml 及び無水ピリジン 0.53 ml に溶解し、15分間撹拌した。少量の無水メチレンクロリドに溶かしたメチルエステル 79 117 mg (0.323 mmol) を、この透明なレンガ色の液に加えた。

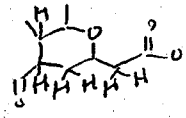
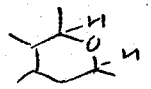
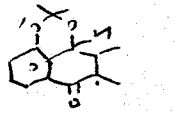
15分後、少量の kieselgel 60 を用いて口過した。黒褐色の残渣を塩化メチレンで洗浄し、口液を集めて濃縮乾固し 110 mg (94.6%) のケトン 80 を得た。

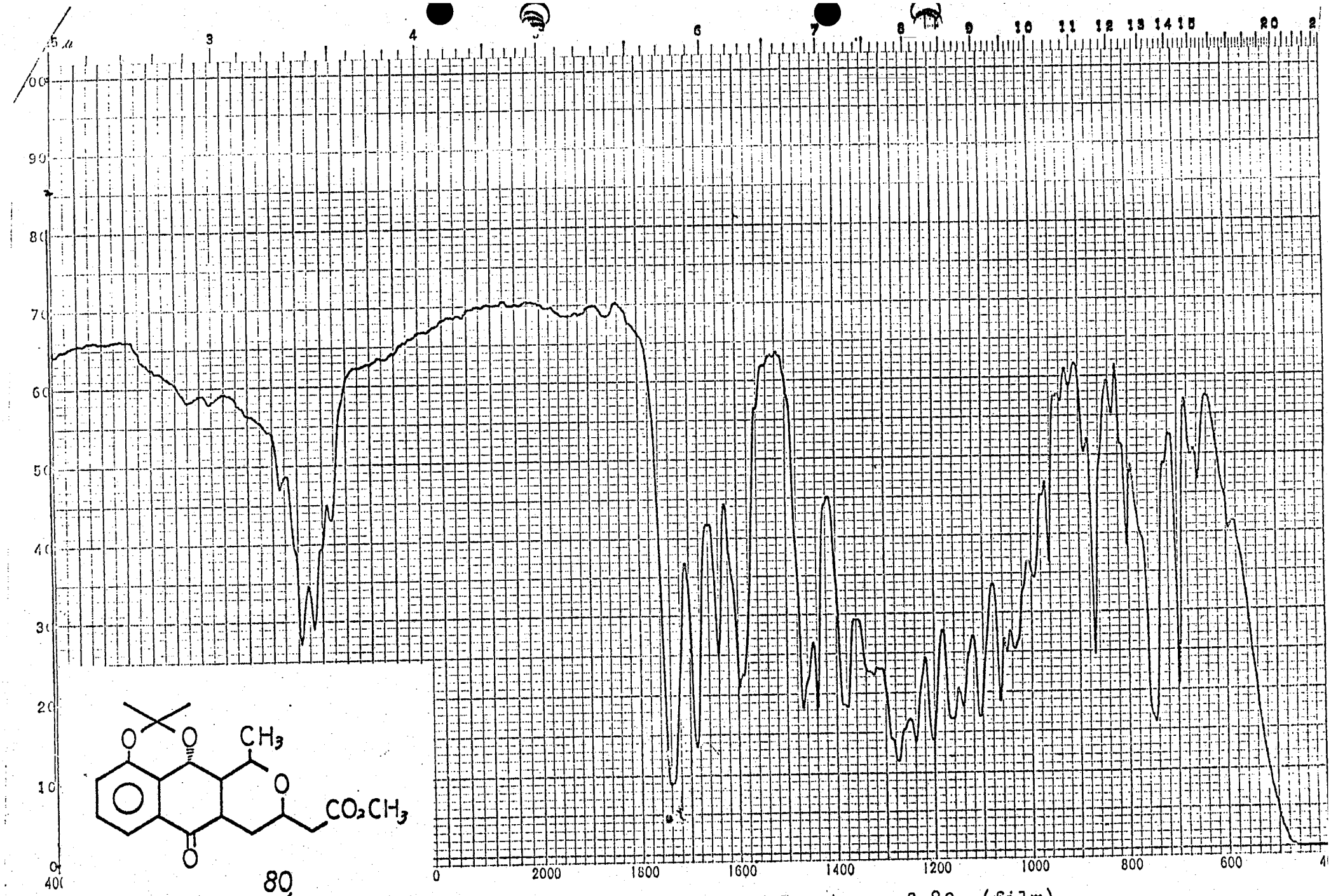
80

高分解能 MS		$C_{20}H_{24}O_6$ (M^+)
	実験値	360.1585
	計算値	360.1573

MS m/e : 360 (M^+), 345 ($M^+ - CH_3$), 332 ($M^+ - CO$)

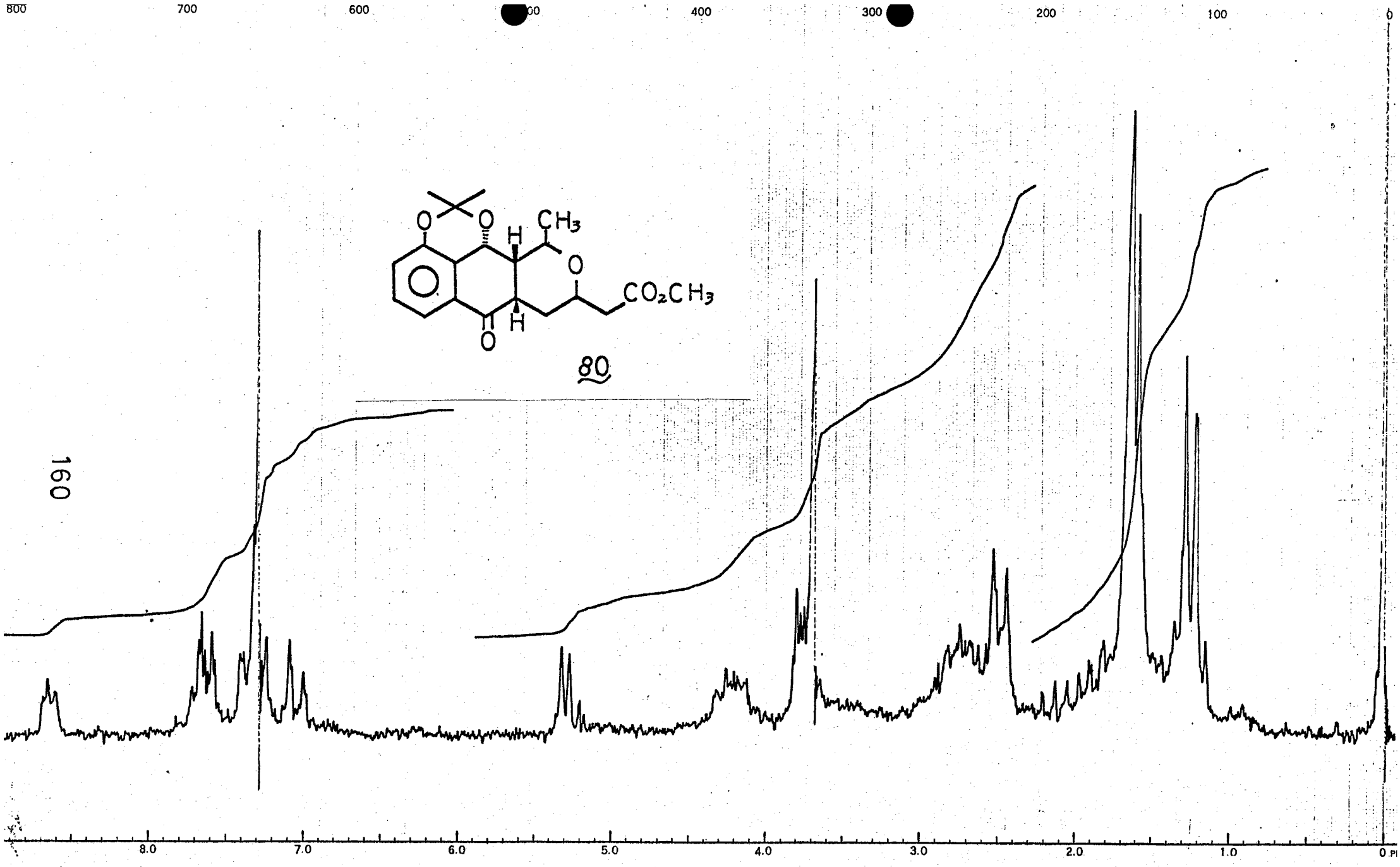
IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 1720 ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$), 1680 ($Ar-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$), (Fig. 42)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.25 (3H, d, J = 7Hz), 1.60 ~ 2.90 (6H, m, ), 3.70, 3.78, 3.79, 3.80 (3H, 各s, CO_2CH_3), 4.02 ~ 4.38 (2H, m, ), 5.17 ~ 5.35 (1H, d, J = 5Hz, ), 6.90 ~ 7.17 (1H, m, ArH), 7.20 ~ 7.45 (1H, m, ArH), 7.52 ~ 7.78 (1H, m, ArH) (Fig. 43)



80

Fig. 42 IR Spectrum of 80 (film).



80

Fig. 43 PMR Spectrum of 80 ($CDCl_3$)

(±)- Nanaomycin A methyl ester (81)

ケトン 80 75 mg (0.208 mmol) を 2ml のジオキサンに溶かし、DDQ 96mg (0.423 mmol) と p-トルエンスルホン酸 8mg を加え 1 時間還流した。沈殿物を吸引口過により除去し、残渣をエーテルで洗浄した。口液は減圧濃縮乾固し hexane - ether (7:3, v/v) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、30mg (45.6 %) の nanaomycin A methyl ester 81 を得た。

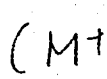
m.p. 118～120°C (エタノールから再結晶)

81

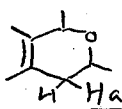
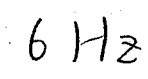
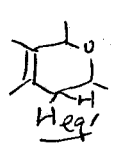
元素分析 %　　C　　H

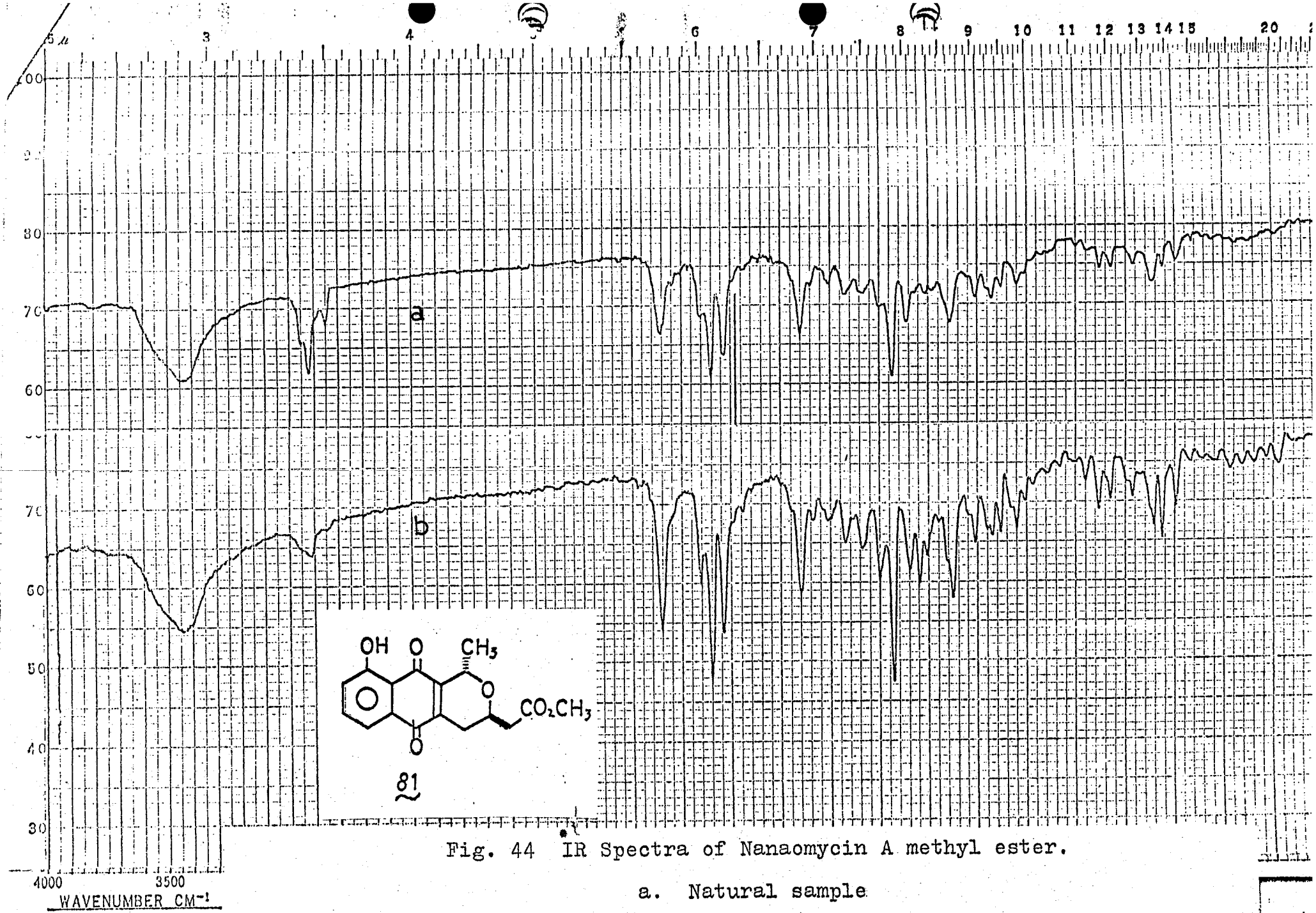
実験値　　：　64.45　5.21

計算値（$C_{17}H_{16}O_6$）：　64.55　5.10

MS　m/e　：　316（M^+），301（M^+-CH_3），284（M^+-CH_3OH），242（M^+-  ）.

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　1740（$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$），1665，1645，1615（キノン骨格），1270（Ar-O），1150（C-O）（Fig 44）.

PMR　$\delta_{TMS}^{CDCl_3}$：　1.54（3H，d，J = 7Hz，  ），2.28（1H，ddd，J = 2Hz，J = 10Hz，J = 19Hz，  ），2.60（2H，d，J = 6Hz，  ），2.79（1H，dd，J = 3.5Hz，J = 19Hz，  ）；3.67（3H，



81

Fig. 44 IR Spectra of Nanaomycin A methyl ester.

a. Natural sample

b. Synthetic specimen (KBr).

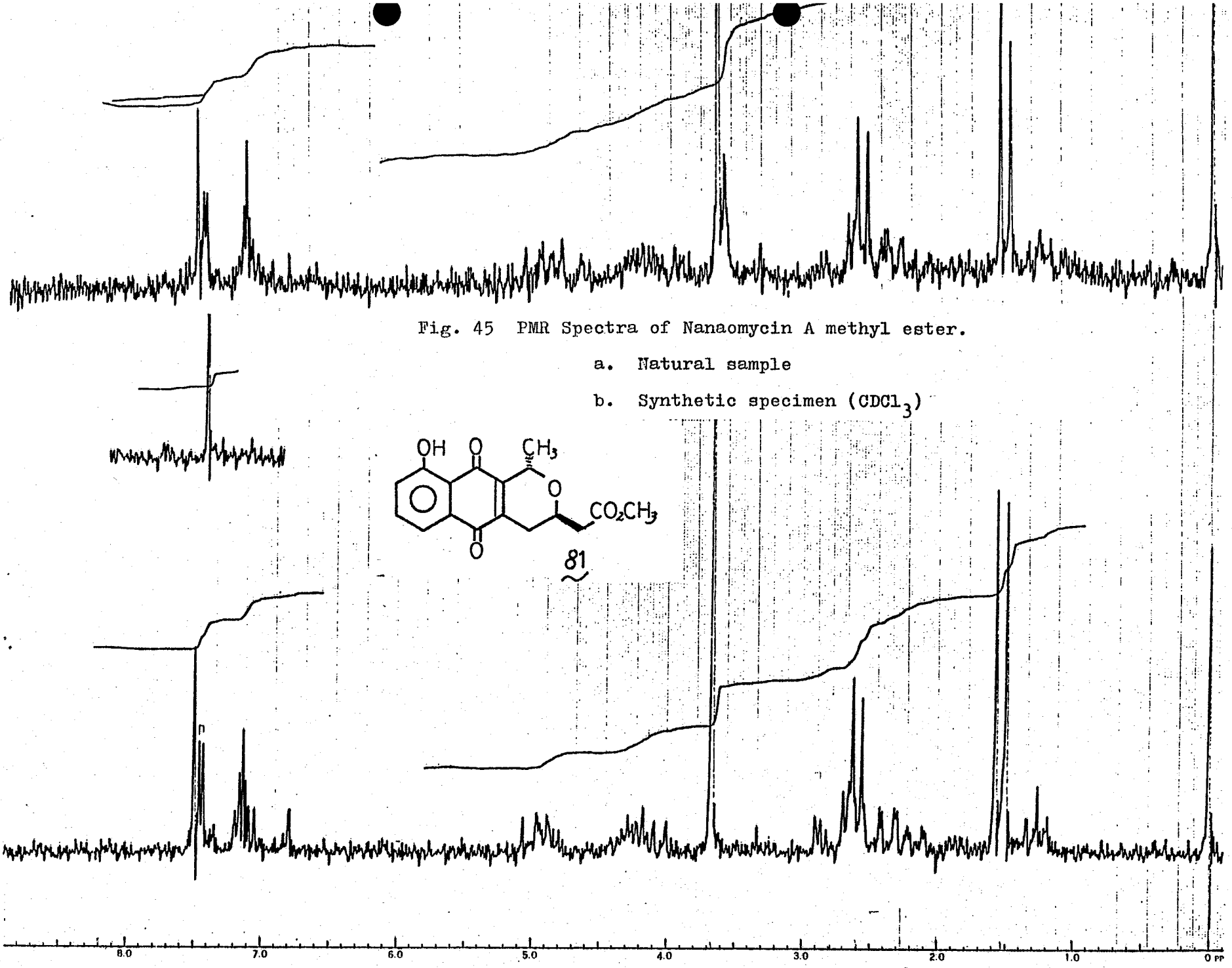


Fig. 45 PMR Spectra of Nanaomycin A methyl ester.

a. Natural sample

b. Synthetic specimen ($CDCl_3$)

s, $COOCH_3$), 4.00～4.44 (1H, m, 近辺), 4.91 (1H, m, 近辺), 7.02～7.55 (3H, m, ArH), 11.85 (1H, s, phenolic OH). (Fig 45).

(±)-Nanaomycin A (18)

Nanaomycin A methyl ester 約 8mg (0.0253 mmol) に 0.1 N-水酸化カリウム (EtOH-H_2O, 3:1, V/V) 1ml を加え. 1時間撹拌した。反応液にクロロホルム及び蒸留水を加え、水層が酸性になるまで3N-塩酸を加えた。有機層を分離し、水層はさらにクロロホル

ムで抽出した。有機層は合せて無水 $MgSO_4$ にて乾燥後、減圧濃縮乾固して 7.8 mg（定量的収率）の薄層上単一な黄色結晶として Tanaomycin A 18 を得た。 m. p. 177°～181°C

（エタノールから再結晶）

20

高分解能 MS　　$C_{16}H_{14}O_6$ (M^+)

実験値　　302.0811

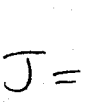
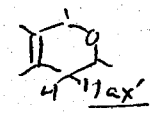
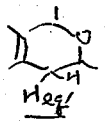
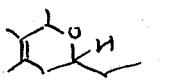
計算値　　302.0791

MS　m/e：　302 (M^+), 287 ($M^+ - CH_3$), 284 ($M^+ - H_2O$), 242 (287 − COOH)

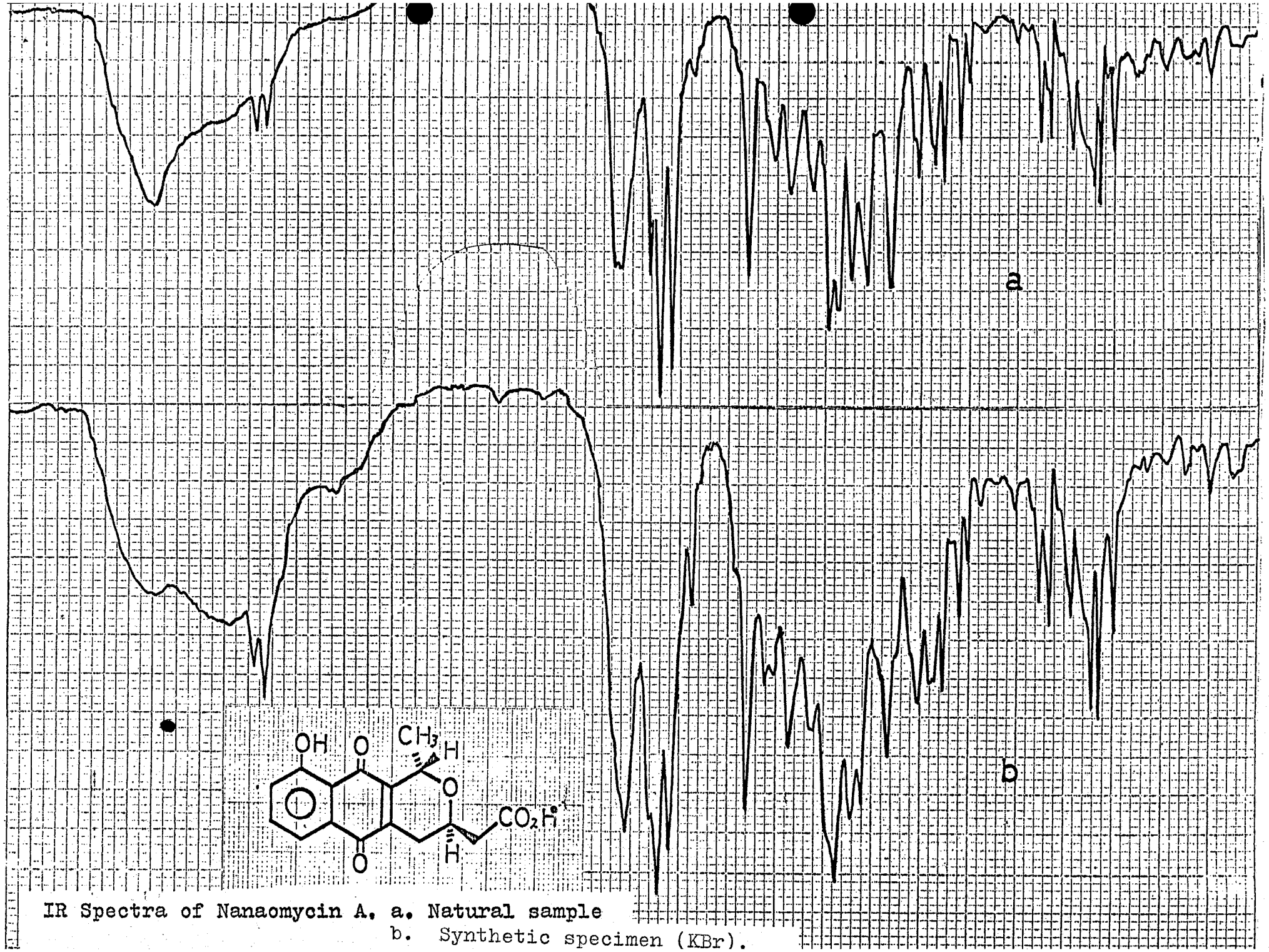
IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　1720 (−C(=O)OH)

1665, 1645, 1620（キノン骨格）

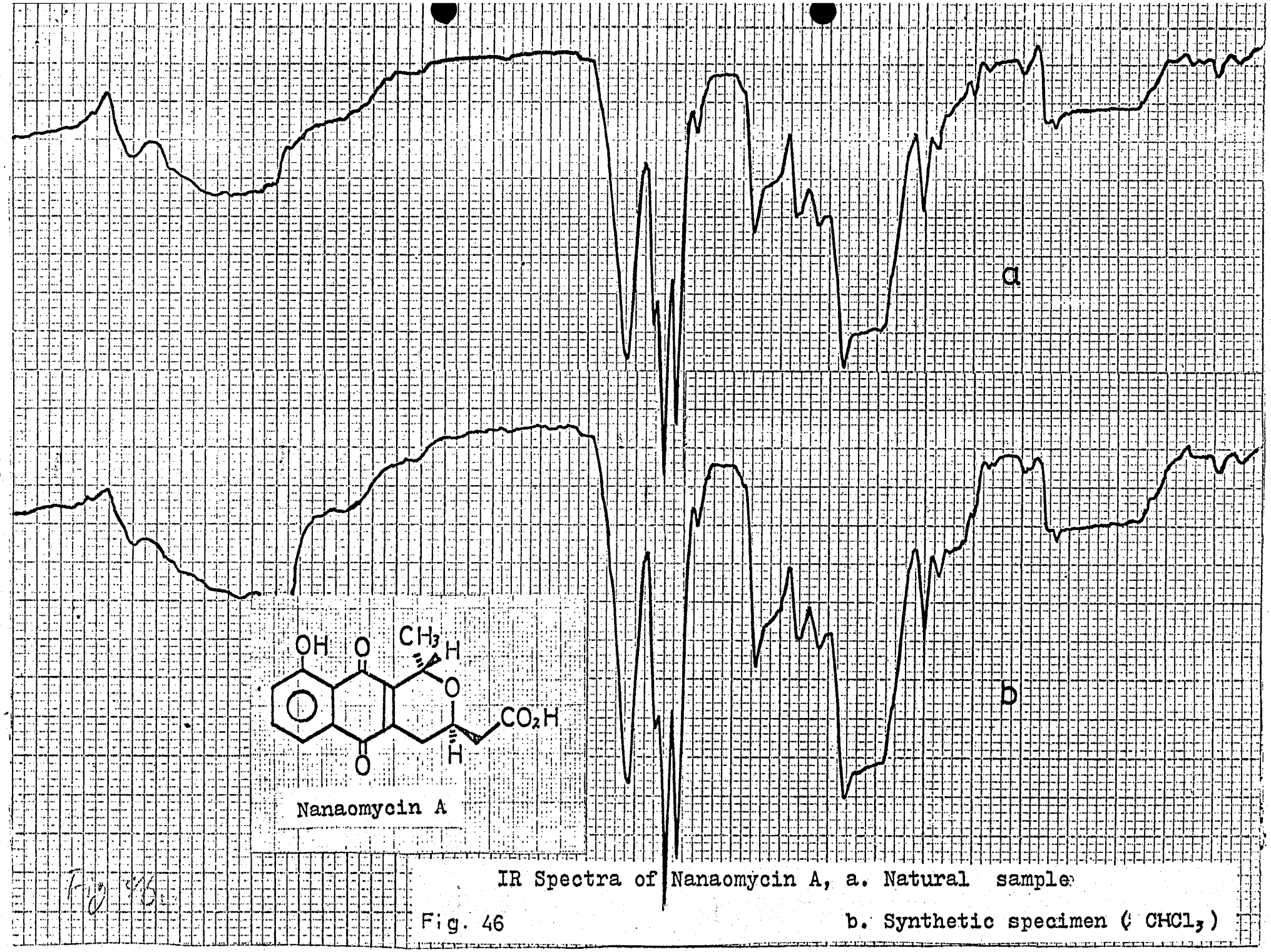
(Fig. 46)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.55 (3H, d, J = 7Hz, ), 2.30 (1H, ddd, J = 2Hz, J = 10Hz, J = 19Hz, ), 2.65 (2H, d, J = 7Hz, -CH₂-COOCH₃), 2.82 (1H, d, J = 3.5Hz, J = 19Hz, ), 4.05 ~ 4.50 (1H, m, ), 4.96 (1H, dq, J = 2Hz, J = 7Hz, ), 7.0 ~ 7.5 (3H, m, ArH), 11.46 (1H, s, phenolic OH).

(Fig. 47)



IR Spectra of Nanaomycin A, a. Natural sample
b. Synthetic specimen (KBr).

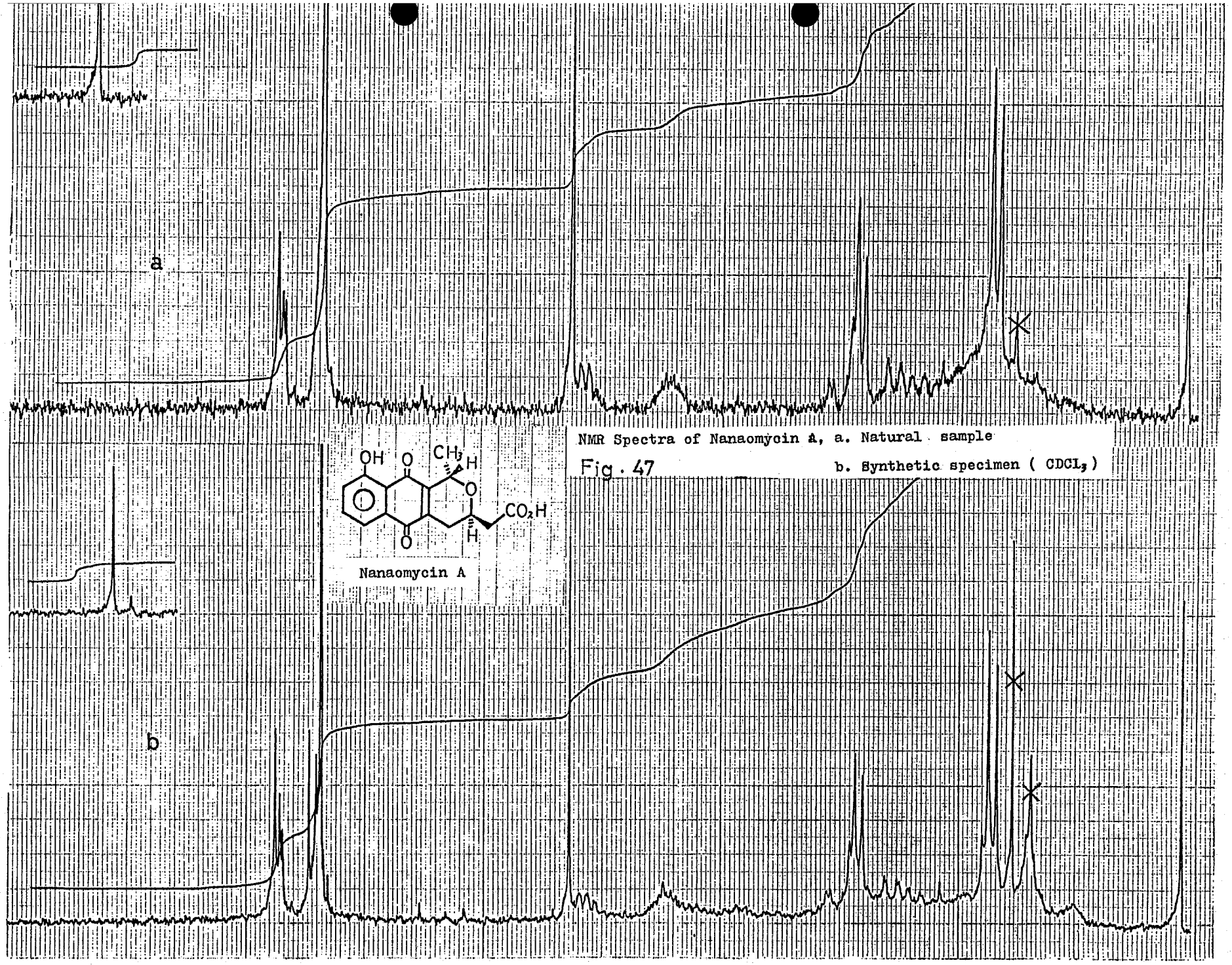


Nanaomycin A

IR Spectra of Nanaomycin A, a. Natural sample

Fig. 46

b. Synthetic specimen (in $CHCl_3$)



Nanaomycin A

NMR Spectra of Nanaomycin A, a. Natural sample

Fig. 47 b. Synthetic specimen ($CDCl_3$)

§3 (±)-Deoxytrenolicin の合成

rel-(3S,5S,10R,1R,4aS,10aR)-3,5,9,10-tetrahydroxy-9,10-di-O-isopropylidene-1-propyl-3H-1,4,4a,5,10,10a-hexahydronaphtho[2,3-c]pyran (82)

Rubber septum、窒素導入管を備え、50 ml の滴下ロートを逆さに装着した100 ml の三口フラスコに削状マグネシウム 820 mg (33.7 mmol) をとり、窒素気流下、直火で容器全体を加熱した。室温に戻した後、シリンジにて無水エーテル 31.4 ml を加え、次いで n-臭化プロピル 3.6 ml (39.6 mmol) を15分間で滴下した。2時間でマグネシウムは完全に溶解した。別の 200 ml の三口フラスコに、Grignard 試薬を導入した上記の滴

ドロートを装着し、アルデヒド 76 3.16 g (10.9 mmol) を無水エーテル 84 mL に溶解した。窒素気流下、0°C にて1時間で Grignard 試薬を滴下した。さらに 0°C で 20 分間、室温にて1時間反応させた後、反応液を氷水に注ぎ、エーテル及び塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水にて洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮乾固後、クロロホルム－イソプロピルアルコール (95:5 V/V) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、2.4 g (65.5 %) のヘミアセタール 82 を得た。

m.p. 155.6°～156.9°C

(クロロホルムから再結晶)

82

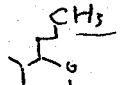
元素分析　　C　　H

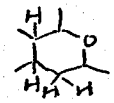
実験値　：　69.53　7.72

計算値 ($C_{19}H_{26}O_5$)：　68.24　7.84

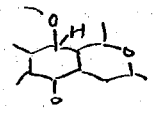
MS　m/e　：　316 ($M^+ - H_2O$), 258 (316 − $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$)

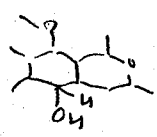
IR　ν_{max}^{KBr}　：　3390 (−OH), 1600 (ベンゼン核)　(Fig. 48)

PMR　$\delta_{TMS}^{C_5D_5N}$：　0.89 (3H, t, J=7Hz, ), 1.40, 1.55 (各3H, 各s, ), 1.20～1.70 (4H, m, )

2.00～2.90 (4H, m, ),

4.00 (1H, m, ),

4.99 (1H, d, J=8Hz, ),

5.11 (1H, d, J=5Hz ),

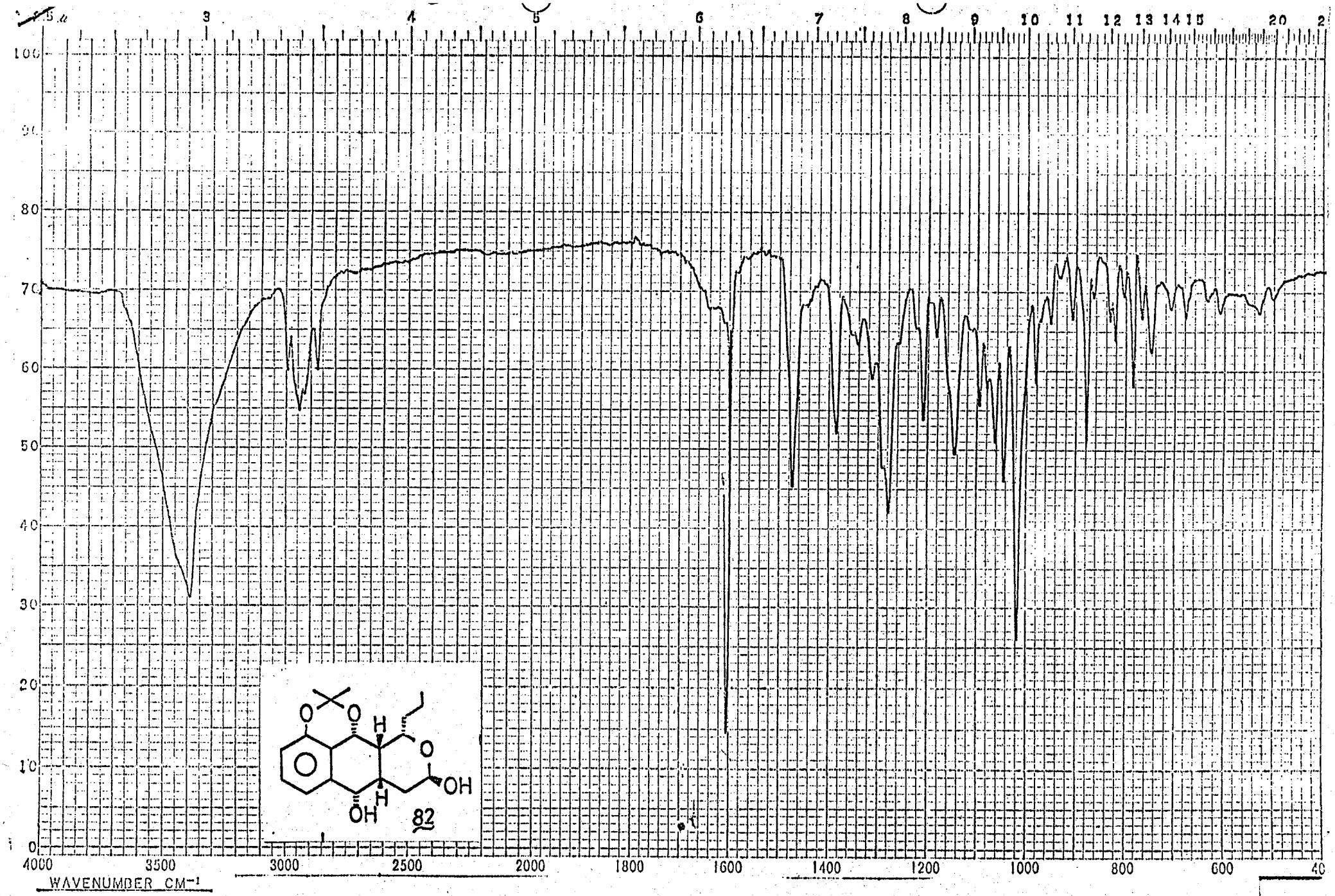


Fig. 48 IR Spectrum of 82 (KBr).

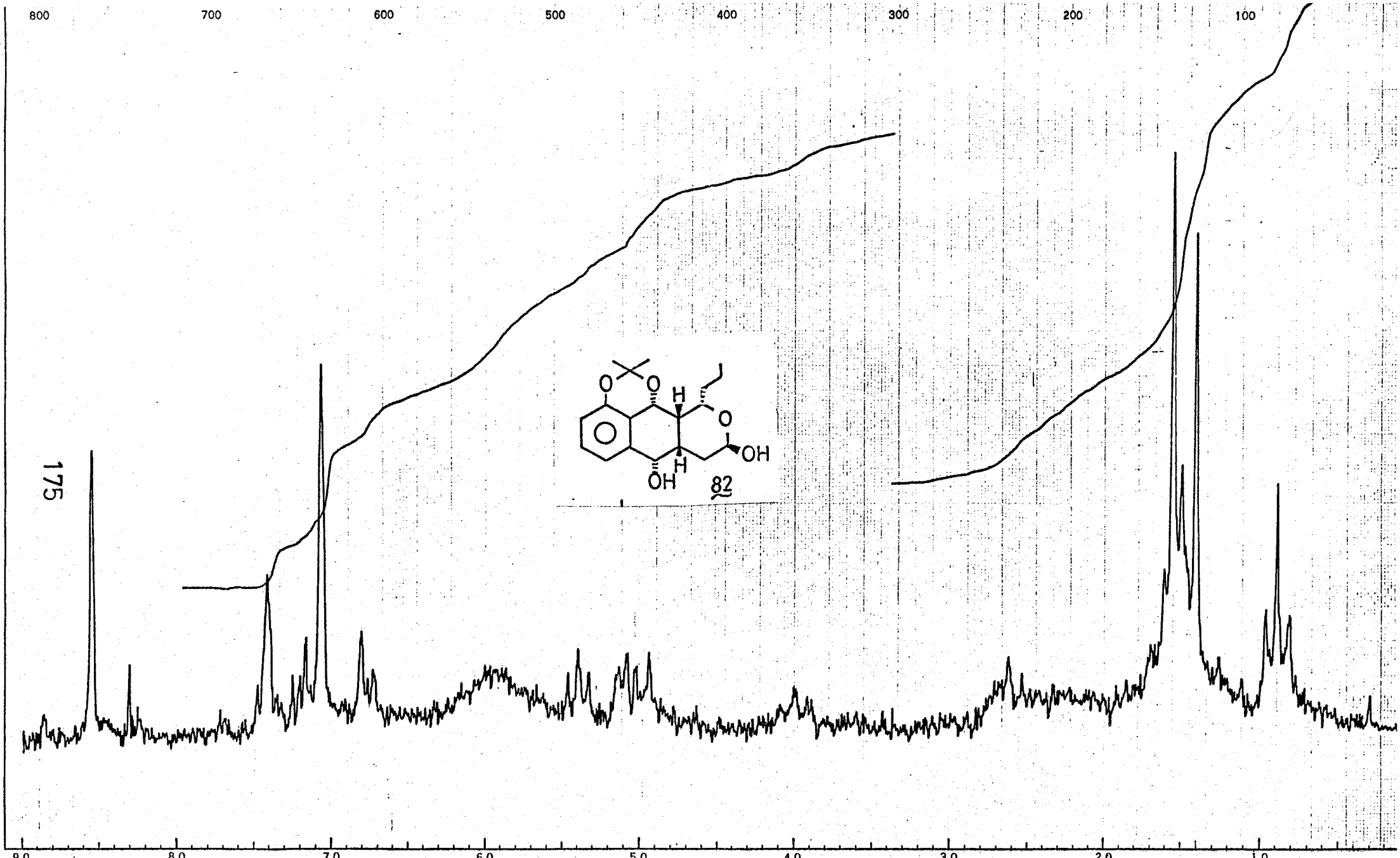


Fig. 49 PMR Spectrum of 82 (C_5D_5N)

5.40 (1H, t, J=6Hz, )

6.65～7.49 (3H, m, ArH)

(Fig. 49)

rel-(3S, 5S', 10R, 1R, 4aS', 10aR)-Methyl 3-(5,9,10-trihydroxy-9,10-di-O-isopropylidene-1-propyl-3H-1,4,4a,5,10,10a-hexahydronaphtho[2,3-c]pyranyl)-acetate (83)

Rubber septum, 窒素導入管を備えた三口フラスコを窒素置換した後、無水THF 0.8 ml 及び methyl diethyl-phoophono-acetate 0.123 ml (1.01 mmol) をシリンジにて導入し、氷冷下 n-ブチルリチウム (2.34 mol 濃度, 0.49 ml, 1.13 mmol)

をシリンジにて加えた。　氷冷下30分間撹拌した後、無水DMSO 0.24mlに溶かしたヘミアセタール82 100mg (0.299 mmol)を加えた。　室温にて2時間撹拌し、塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。　水層はさらに3N-塩酸にて酸性にし、クロロホルムで抽出した。　有機層は合せて飽和食塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥後、減圧濃縮乾固した。　残渣をbenzene-methanol (97:3, v/v)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、71mg (60.9%)のメチルエステル83を得た。

83

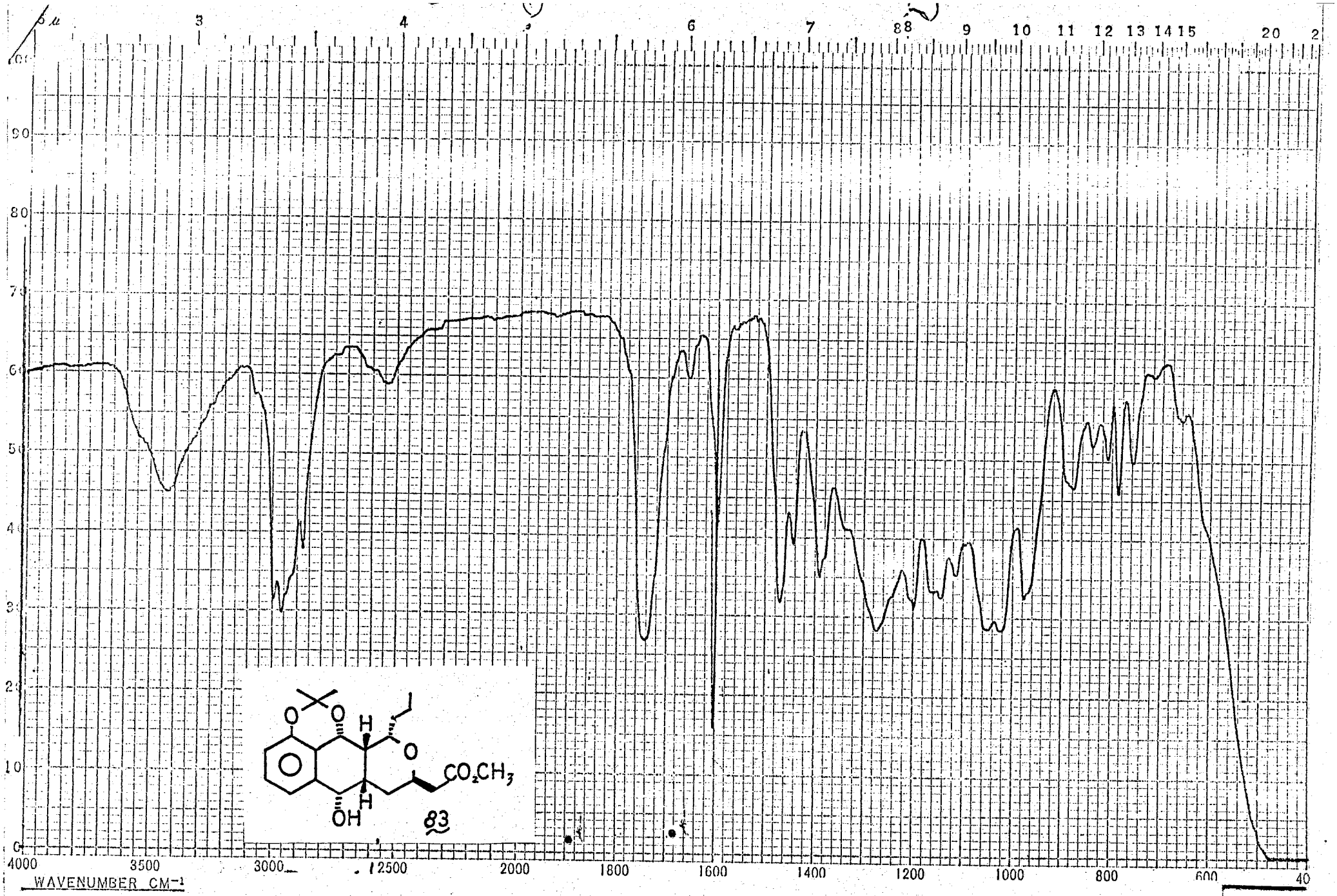


Fig. 50 IR Spectrum of 83 (film).

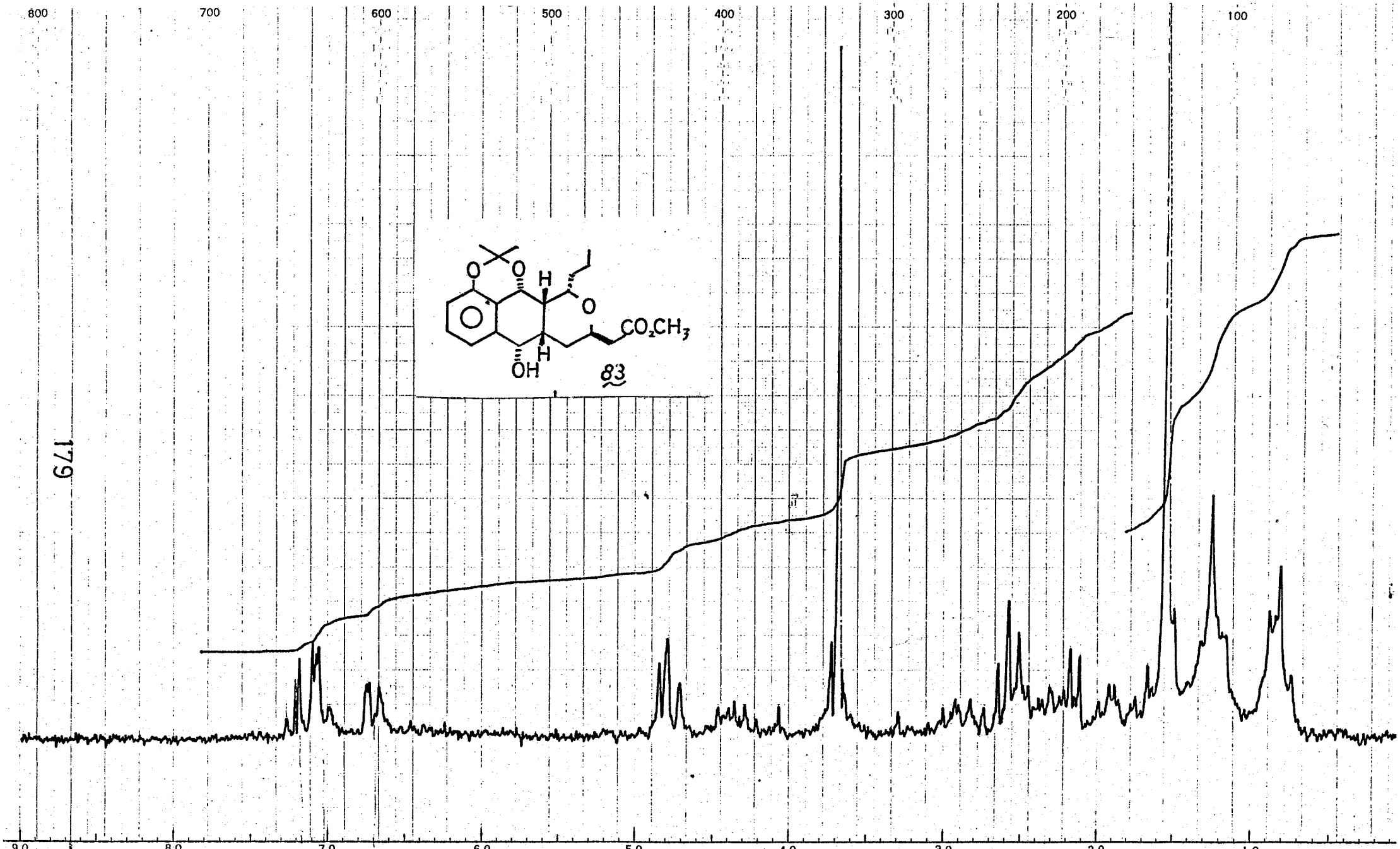


Fig. 51 PMR Spectrum of 83 ($CDCl_3$)

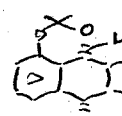
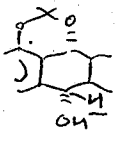
高分解能 MS $C_{22}H_{30}O_6$ (M^+)

実験値 390.1953

計算値 390.2041

MS m/e : 390 (M^+), 372 ($M^+ - H_2O$), 314 (372 − $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$).

IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 3430 (OH), 1740 ($\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$), 1600 (ベンゼン核) (Fig. 50).

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 0.80 (3H, t, J=6Hz, ), 1.10～1.50 (4H, m, $CH_2-CH_2-CH_3$), 1.52 (6H, s, m ), 1.60～2.80 (4H, m, ), 2.55 (2H, d, J=5Hz, $-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$), 3.68 (3H, s, $-CO_2CH_3$), 3.60～4.50 (2H, m, ), 4.78 (1H, d, J=8Hz, ), 4.81 (1H, d, J=5Hz ), 6.70 (1H, dd, J=1.5Hz,

J=7Hz, ArH), 7.02 (1H, dd, J=1.5Hz, J=7Hz, ArH), 7.17 (1H, t, J=7Hz, ArH).
(Fig. 51)

rel-(3S, 10R, 1R, 4aS, 10aR)-Methyl 3-(9,10-dihydroxy-9,10-di-O-isopropylidene-5-oxo-1-propyl-3H-1,4,4a,5,10,10a-hexahydronaphtho[2,3-c]pyranyl)-acetate (85)

塩化メチレン 0.29 mlにピリジニウムクロロクロメート[65] 48.96 mg (0.215 mmol)を懸濁した溶液に、塩化メチレン 0.11 mlに溶かしたメチルエステル 83 41 mg (0.105 mmol)を加えた。室温に

て2時間撹拌した後、少量のKieselgel 60を用いて口過した。黒褐色の残渣を塩化メチレンで洗浄し、口液を集めて濃縮乾固し、40mg（98.2%）のケトン85を得た。 m.p. 139.9°～140.9°C（エーテルから再結晶）

85

元素分析 % C H

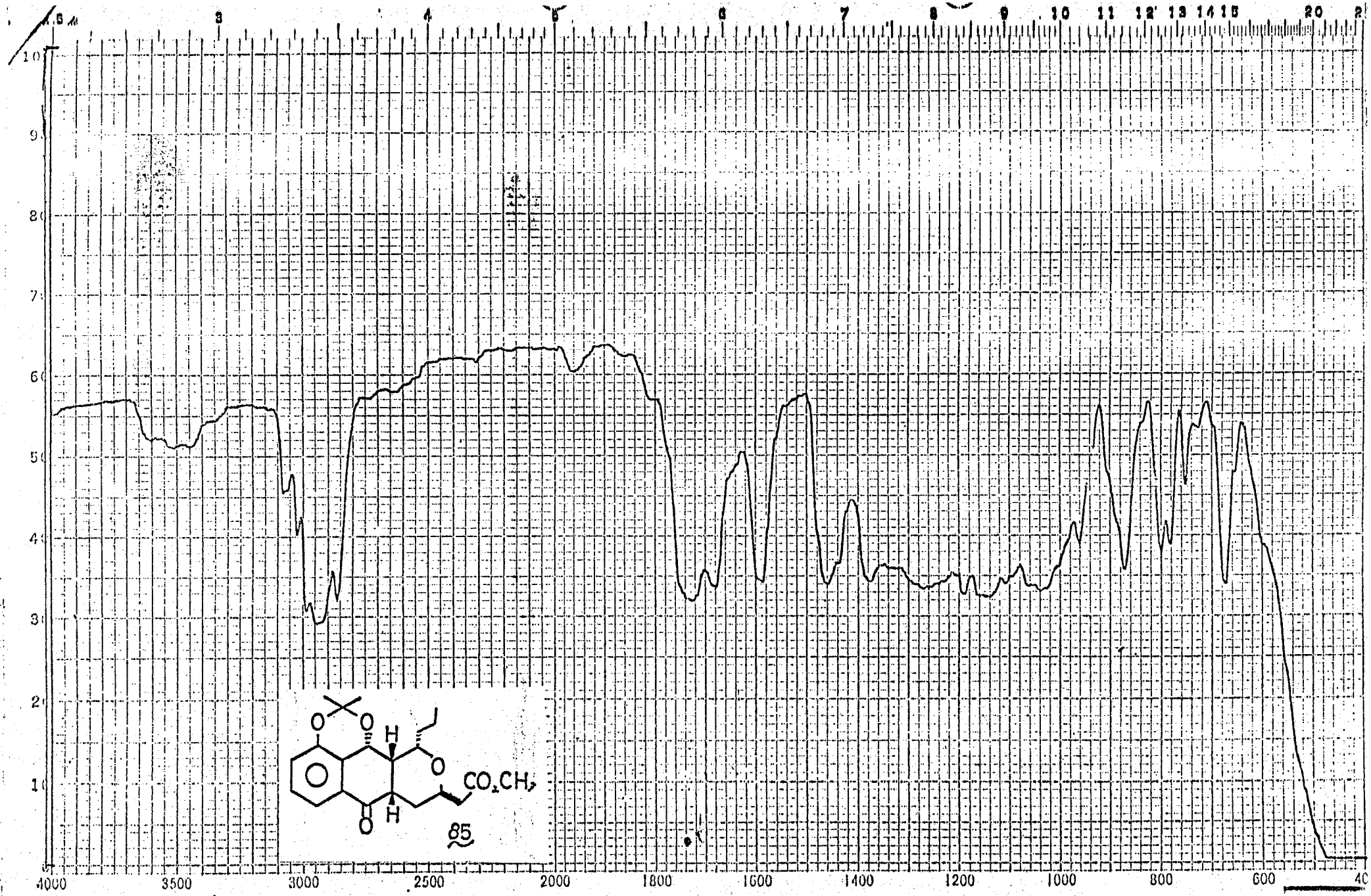
実験値 ： 67.85 7.35

計算値（$C_{22}H_{28}O_6$）： 68.02 7.27

MS m/e ： 388（M^+），360（$M^+ - CO$），330（$M^+ - CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$）

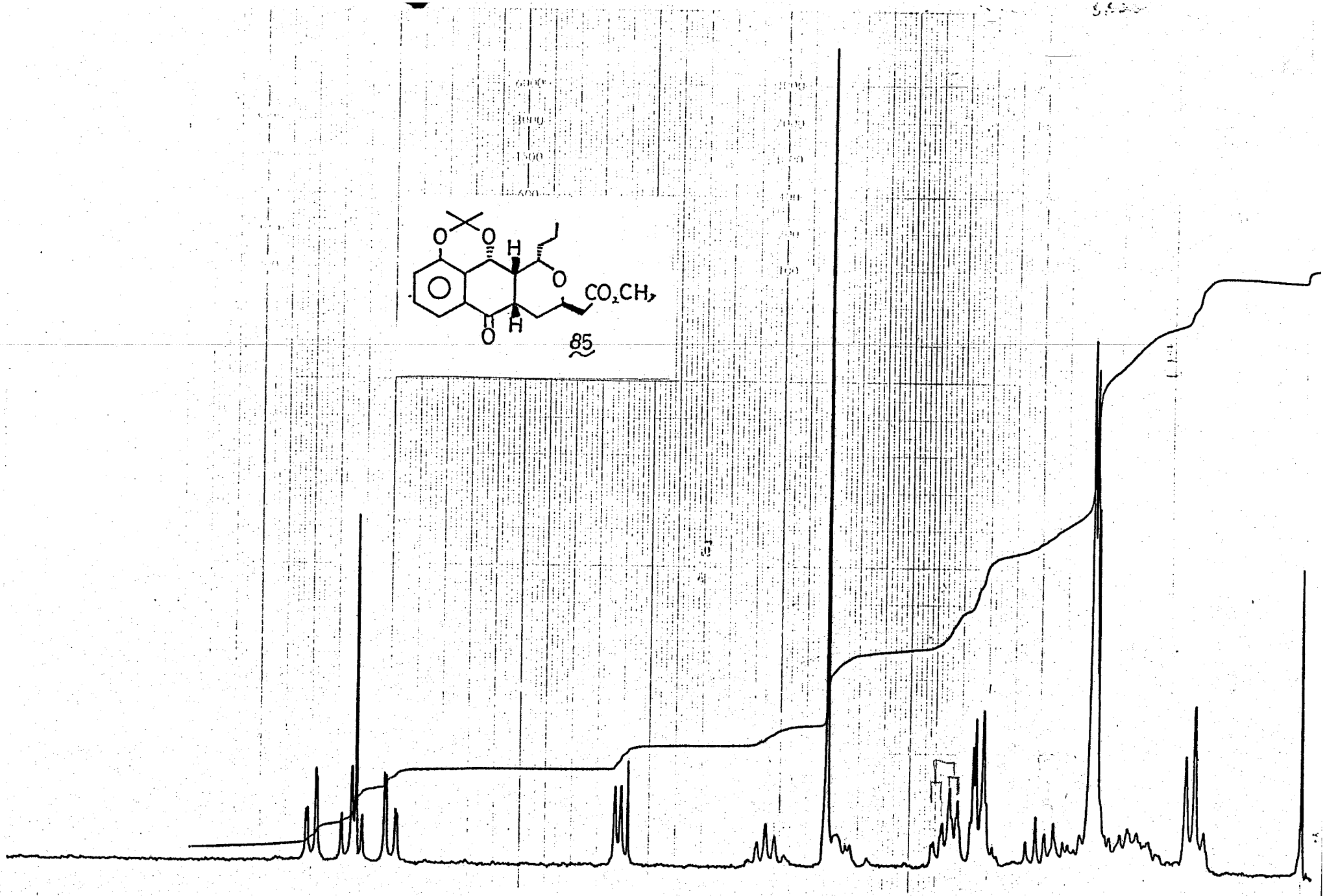
IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ： 1730（$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$），1680（ArCO），1590（ベンゼン核）

（Fig. 52）



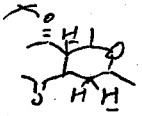
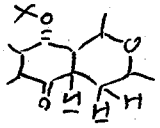
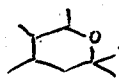
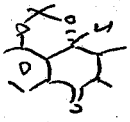
85

Fig. 52 IR Spectrum of 85 (film).



85

Fig. 53 PMR Spectrum of 85 ($CDCl_3$)

PMR (100MHz) $\delta^{CDCl_3}_{TMS}$: 0.80 (3H, t, J=7Hz, ), 1.52, 1.58 (各3H, 各s, ), 1.00~1.50 (4H, m, -CH₂-CH₂-CH₃), 1.50~2.12 (2H, m, ), 2.48 (2H, d, J=6Hz, -CH₂CO₂CH₃), 2.60~2.84 (2H, m, ), 3.40~3.60 (1H, dt, J=4Hz, J=8Hz), 4.10 (1H, quintet, J=6Hz, ), 5.24 (1H, d, J=4Hz, ), 6.98 (1H, dd, J=1.5Hz, J=8Hz, ArH), 7.28 (1H, t, J=8Hz, ArH), 7.60 (1H, dd, J=1.5Hz, J=8Hz, ArH) (Fig. 53)

ヘミアセタール82からジオール84の合成

Rubber septum, 窒素導入管を備えた三口フラスコを窒素置換した後、無水

THF 4.55 ml及び trimethylphoophonoacetate 0.7ml (5.77 mmol) をシリンジにて導入し、氷冷下t-ブチルリチウム(2.34 mol濃度, 2.8ml, 6.45 mmol) をシリンジにて加えた。 氷冷下1時間撹拌した後、無水DMSO 1.37 ml に溶かしたヘミアセタール82 569 mg (0.170 mmol) を加えた。 室温にて一昼夜撹拌し、塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。 水層はさらに3N-塩酸にて酸性にし、クロロホルムで抽出した。 有機層は合せて飽和食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮乾固した。 残渣をbenzene-methanol (97:3, V/V) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない62mg (9.35%)

のメチルエステル83と270mg(40.7%)のジオール84を得た。

84

高分解能 MS　　$C_{22}H_{30}O_6$ (M^+)

実験値　　390.2042

計算値　　390.2042

MS m/e : 390 (M^+), 372 ($M^+ - H_2O$).

IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 3350 (-OH), 1720 (α,β-不飽和エステル), 1655 (ν C=C), 1590 (ベンゼン核). (Fig. 54)

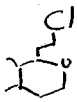
PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 0.89 (3H, t, J=6Hz, ), 1.10～2.00 (4H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$),



Fig. 54. IR Spectrum of 84 (film).

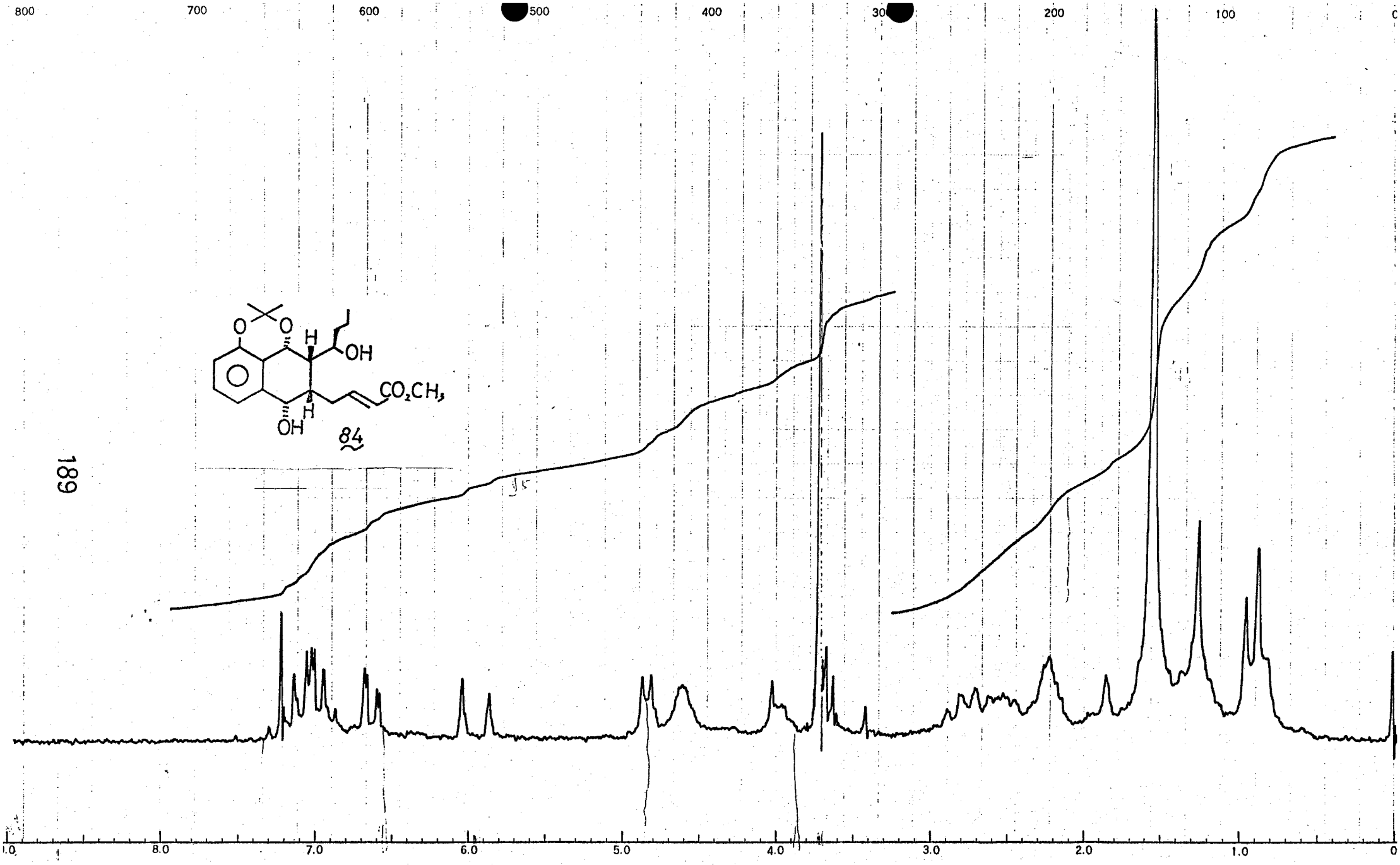
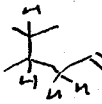
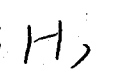
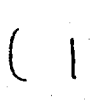
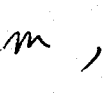
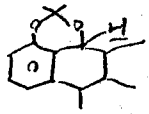


Fig. 55 PMR Spectrum of 84 ($CDCl_3$)

1.56 (6H, s, ), 2.10～3.00 (6H, m,  , OH), 3.71 (3H, s, ), 3.90～4.10 (1H, m, ), 4.60 (1H, m, ), 4.85 (1H, d, J=5Hz ), 5.90 (1H, d, J=16Hz, ) 6.55～7.32 (4H, m, , ArH)

(Fig. 55)

ジオール84からケトン85の合成

ジオール84 153mg (0.39 mmol) を無水ベンゼン 7.7 ml に溶かし、活性二酸化マンガン 1.5g を加え4時間撹拌し

た。　反応液をハイフロスーパーセルを用いて吸引口過し、残渣は500mlの酢酸エチルで洗浄した。　口液を減圧濃縮乾固し、油状物のケトン126mgを得た。　このものを無水メタノール0.5mlに溶かし、Triton B 1mlを加え、室温にて一昼夜撹拌した。　反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。　有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥後、減圧濃縮乾固した。　得られた残渣にジアゾメタン10mlを加え、30分間撹拌した後に、減圧濃縮乾固してTLC上で単一の生成物として79mg(52.2%)のケトン85を得た。

(±)-Deoxyfrenolicin methyl ester (86)

ケトン85 236 mg (0.608 mmol) をメタノール 6.3 ml に溶かし、DDQ 307mg (1.35 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸 24mg (0.126 mmol) を加えた。9時間還流した後、ジオキサン 0.1ml を加え、さらに12時間還流した。反応液を口過し、口液を濃縮乾固後 hexane-ether (7:3, V/V) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない 168 mg (80%) の(±)-deoxyfrenolicin methyl ester (86) を得た。

m.p. 140.5°~141°C (メタノールから再結晶)

86

元素分析　　C　　H

実験値　%　　：　66.25　5.91

計算値（$C_{19}H_{20}O_6$）：　66.27　5.85

MS　m/e　：　344（M^+），301（M^+ − n-Pr）.

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：　1735（$\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$），1660，1640，1610（キノン骨格）（Fig. 56）

PMR（100 MHz）$\delta_{TMS}^{CDCl_3}$：　1.00（3H，t，J = 7Hz，  ），1.26～2.00（4H，m，$\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CH_3$），2.31（1H，ddd，J = 2Hz，J = 10Hz，J = 19Hz，  ），2.66（2H，d，J = 7Hz，$\underline{CH_2}-COO-$），2.84（1H，dd，J = 3.5 Hz，J = 19 Hz，  ），

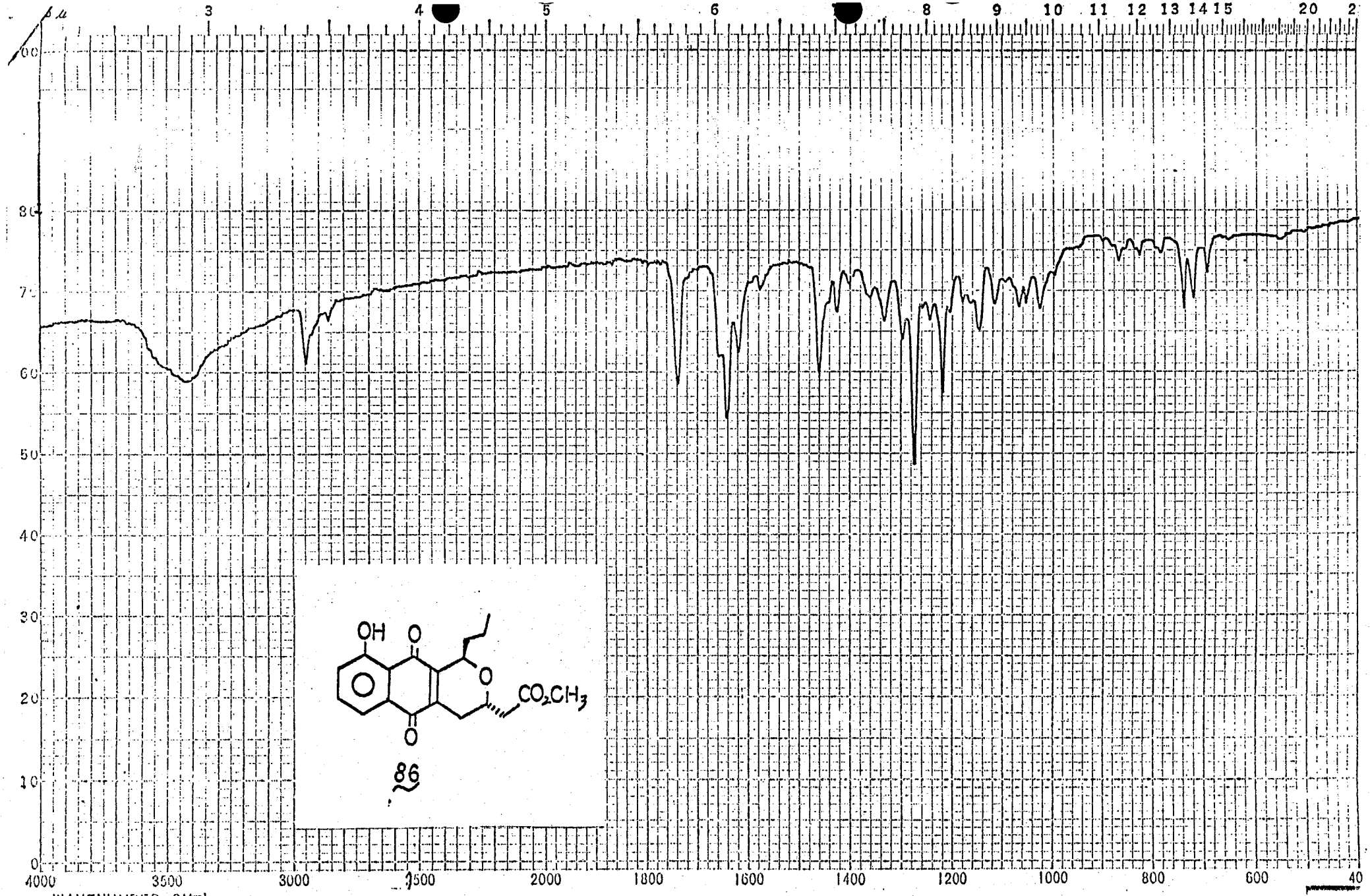
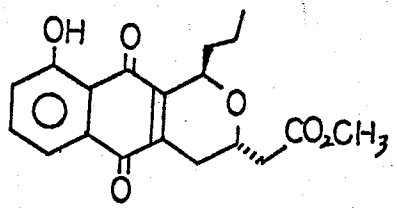


Fig. 56 IR Spectrum of 86 (KBr).



86

Fig. 57 PMR Spectrum of 86 ($CDCl_3$)

3.74 (3H, s, $-COOCH_3$),

4.26 (1H, m, ),

4.82 (1H, ddt, J≦1Hz,

J=2.0Hz, J=6.5Hz, ),

7.00～7.68 (3H, m, ArH),

12.0 (1H, s, phenolic OH)

(Fig. 57)

(±)- epi-Frenolicin methyl ester (87)

の合成

Deoxyfrenolicin methyl ester 86 3mg

にヒドロペルオキシド溶液 (t-BuOOH,

1.46g, Triton B 0.2ml, dioxane 2.5

ml, EtOH 2.5ml) を数滴加え、室温

にて、6時間反応させた。反応液にク

クロロホルム及び塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層は無水 Na_2SO_4 にて乾燥後、減圧濃縮乾固。残渣を cyclohexane - ethylacetate (7:3, V/V) を展開溶媒としてTLCにて分離し (±)-epi-frenolicin methyl ester (87) を得た。

87

IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 1735 ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$), 1695 (ArCO), 1650, 1600 (ベンゼン核) (Fig. 58)

PMR (100 MHz) $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.01 (3H, t, J = 7 Hz, $\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}$), 1.26 ~ 1.92 (4H, m, $CH_2-CH_2-CH_3$), 2.14 (1H, dd, J = 11.0 Hz,

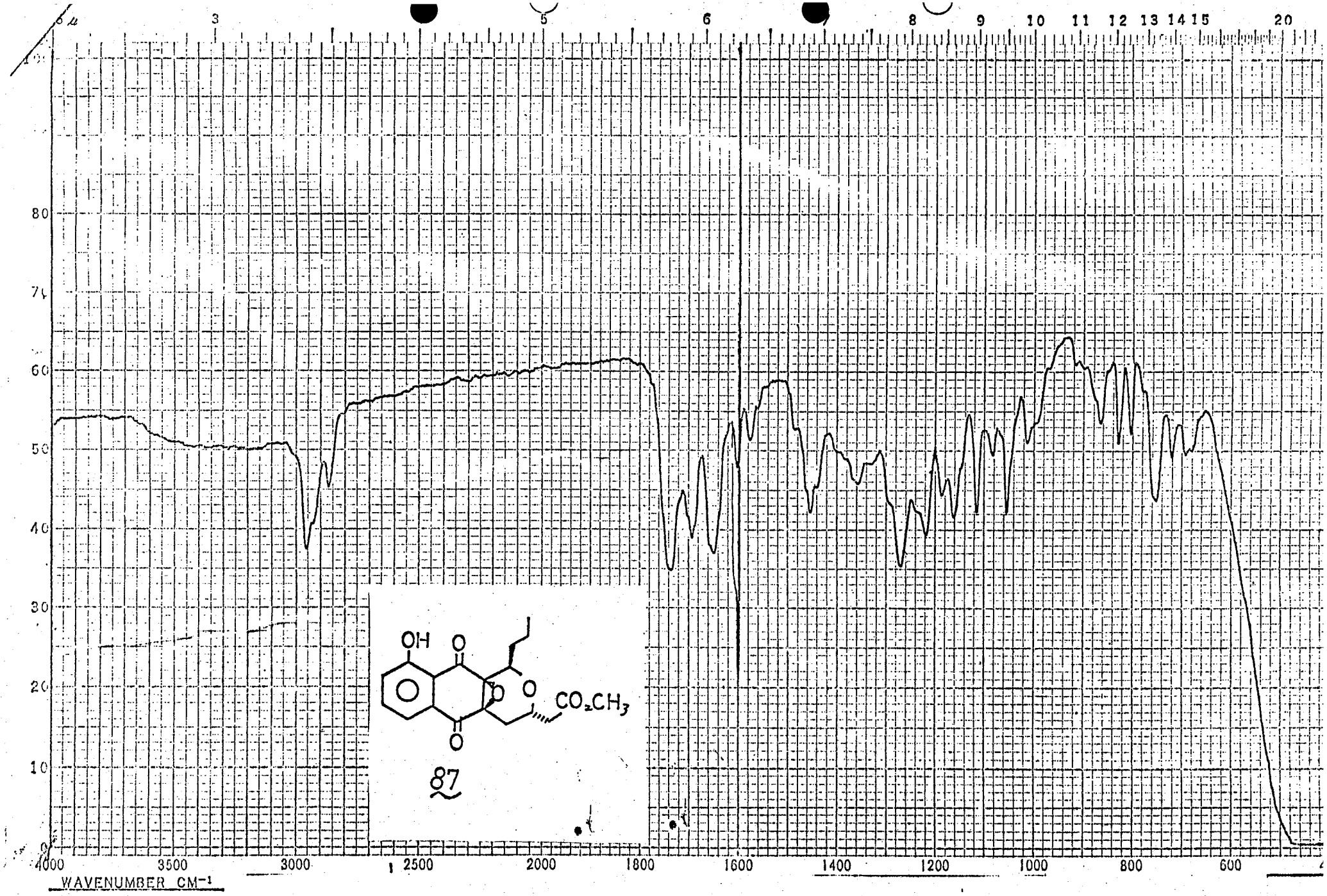
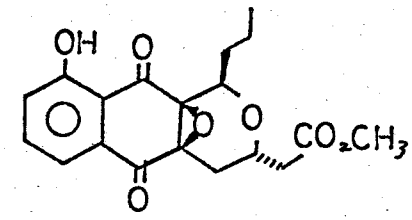
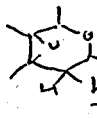
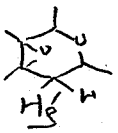
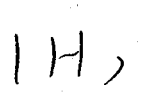


Fig. 58 IR Spectrum of 87 (film).



87

Fig. 59 PMR Spectrum of 87 ($CDCl_3$)

J = 15.5 Hz, ), 2.45 (1H, dd, J = 4.0 Hz, J=15.5 Hz, ), 2.54 (2H, d, J = 6 Hz, $-CH_2-COO-$), 3.71 (3H, s, $-CO_2CH_3$), 4.10 (1H, m, ), 4.82 (1H, dd, J = 3 Hz, J=10Hz ), 7.20～7.68 (3H, m, ArH), 11.535 (1H, s, phenolic OH)

(Fig. 59).

Frenolicin methyl ester (天然 Frenolicin のメチル化)

Frenolicin 1mg にジアゾメタン溶

液を加え、10分間撹拌した。反応液を減圧濃縮乾固して trenolicin methyl ester 38 を得た。

(b) - Deoxytrenolicin 39

Deoxytrenolicin methyl ester 38 39 mg (0.113 mmol) に水酸化カリウム水溶液 (KOH 86 mg, H_2O 0.41 ml, MeOH 1.23 ml) を1 ml加え、2時間撹拌した後、3N - 塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 $MgSO_4$ にて乾燥後、減圧濃縮乾固して deoxytrenolicin 39 38 mg (定量的収率) を得た。

39

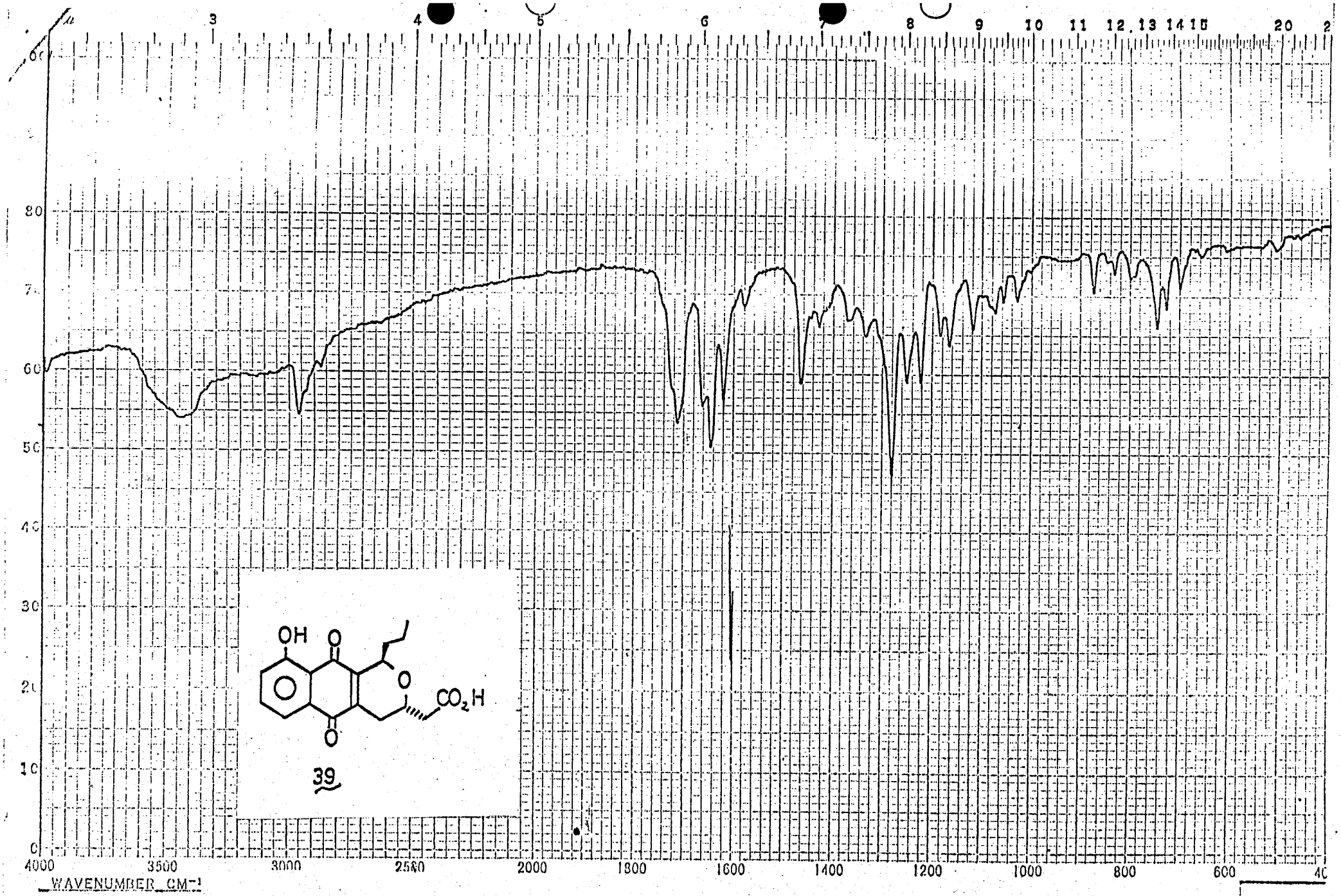
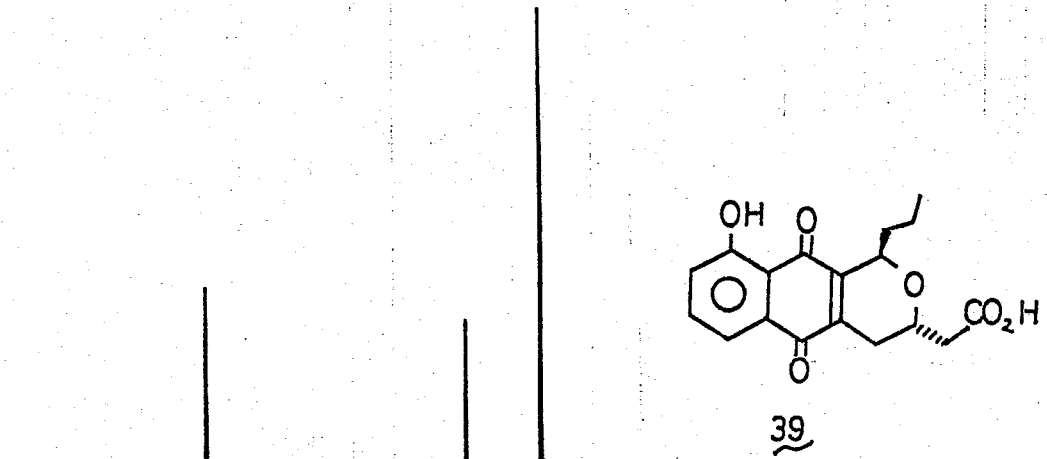


Fig. 60 IR Spectrum of 39 (KBr).



39

Fig. 61 PMR Spectrum of 39 ($CDCl_3$)

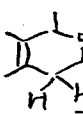
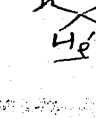
高分解能 MS　　$C_{18}H_{18}O_6$ (M^+).

実験値　　330.1116

計算値　　330.1103

MS　m/e ：　330 (M^+), 312 ($M^+ - H_2O$), 287 ($M^+ - n\text{-}Pr$).

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：　3450 (-OH), 1715 (), 1660, 1645, 1620 (キノン骨格)　(Fig. 60)

PMR (100 MHz)　$\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ ：　1.00 (3H, t, J= 7Hz, ), 1.16～2.00 (4H, m,), 2.356 (1H, ddd, J= 2Hz, J= 10Hz, J= 19Hz, ), 2.712 (2H, d, J= 6.5Hz, $-CH_2-COO-$), 2.88 (1H, dd, J= 3.5Hz, J= 19Hz, ).

4.26 (1H, m, [redacted]),
4.86 (1H, ddt, J≦1Hz, J=
2.0Hz, J=6.0Hz, [redacted]), 7.16
~7.72 (3H, m, ArH)
12.003(1H, s, phenolic OH)
(Fig. 61)

ピラノラクトン体 40 の合成

Deoxytrenolicin 39 10mg (0.03 mmol) を 0.5 ml のクロロホルムに溶かし 30 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮乾固し 10mg (定量的収率) のピラノラクトン 40 を得た。

40

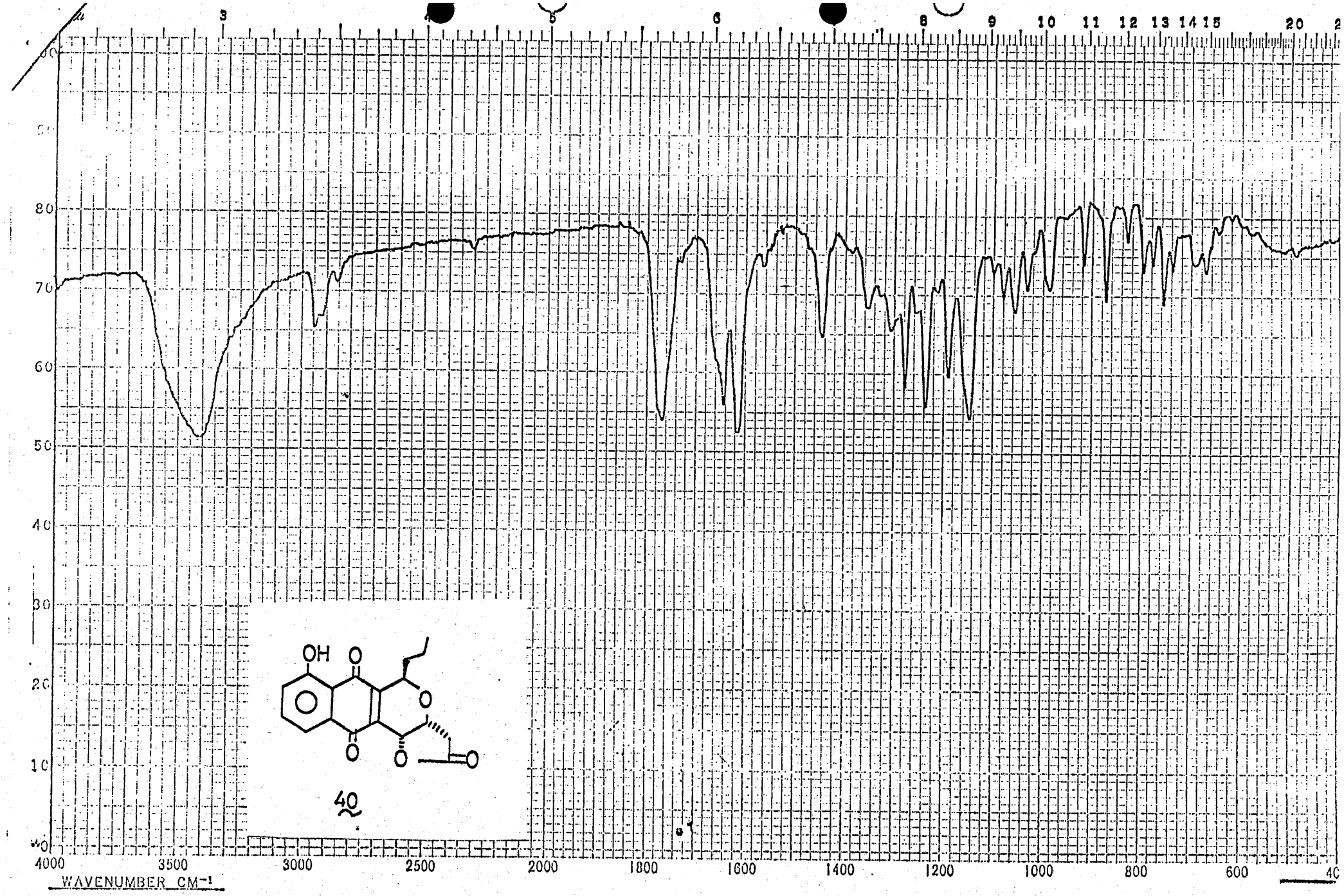


Fig. 62 IR Spectrum of 40 (KBr).

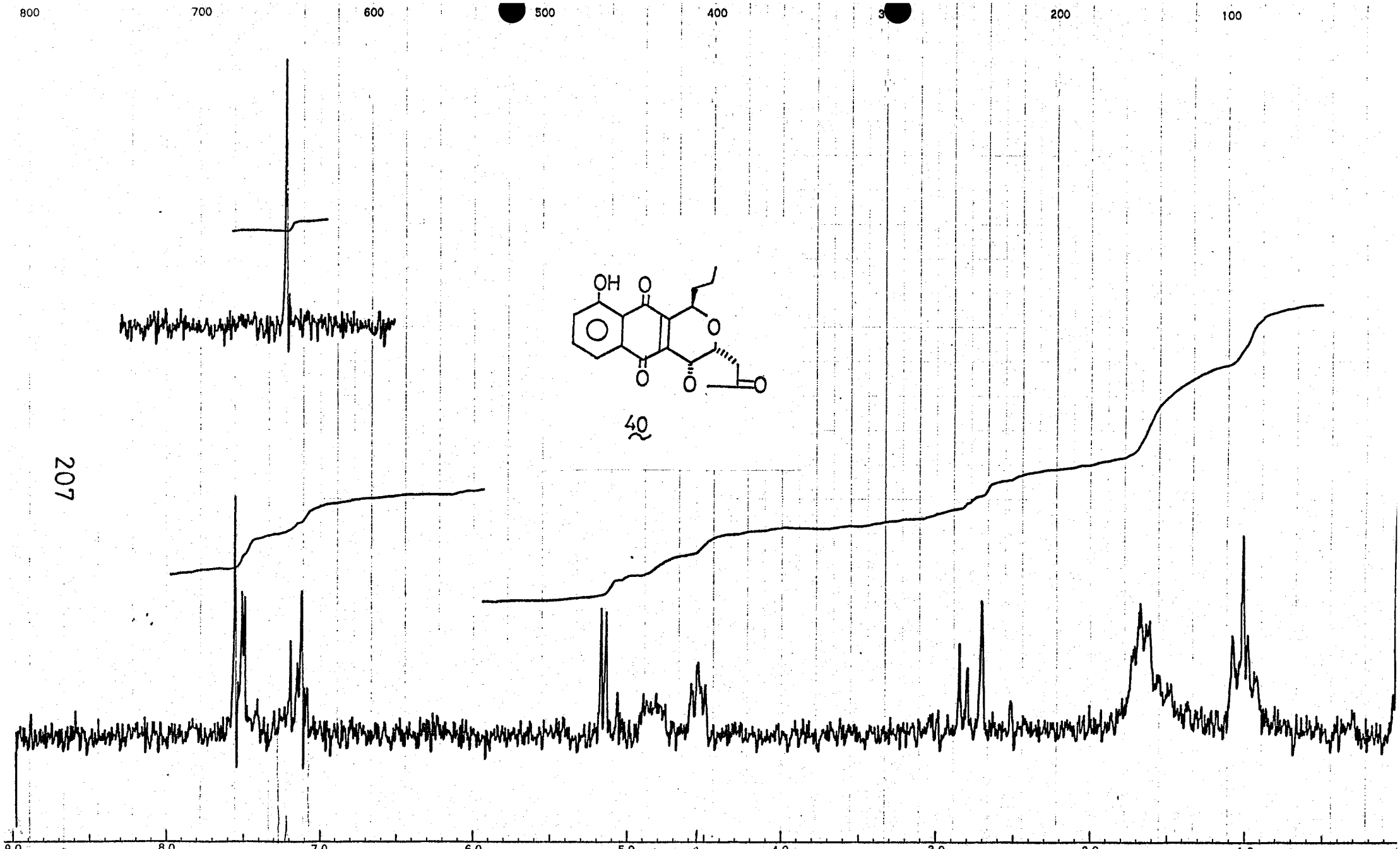


Fig. 63 PMR Spectrum of 40 ($CDCl_3$)

高分解能 MS $C_{18}H_{16}O_6$ (M^+)

実験値 328.0953

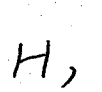
計算値 328.0947

MS m/e : 328 (M^+), 285 ($M^+ - n\text{-}Pr$), 257 (285 − CO),

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH) 1770 (五員環ラクトン), 1660, 1645, 1615 (キノン骨格)

(Fig. 62)

PMR $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.00 (3H, t, J = 6 Hz, ), 1.62 (4H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 2.60 (1H, d, J = 17 Hz, ) 2.93 (1H, dd, J = 4.5 Hz, J = 17 Hz, ), 4.54 (1H, dt, J = 3 Hz, J = 4.5 Hz, )

4.82 (1H, m, ), 5.15 (1H, d, J = 3Hz, ), 7.09 ~ 7.55 (3H, m, ArH), 11.67 (1H, s, phenolic OH) (Fig. 63)

§4 (±)-Frenolicin の合成

(±)-Frenolicin methyl ester (88) 及び (±)-epi-frenolicin methyl ester (87)

Deoxyfrenolicin 39 110mg (0.334mmol) に 4ml の t-BuOOH 溶液 (t-BuOOH 1.46g, Triton B 0.2ml, ジオキサン 2.5ml, エタノール 2.5ml) を加え 5 時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、1.5N - 塩酸にて酸性にし、有機層を分

離した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮乾固した。得られた残渣にジアゾメタン溶液を加え、30 分間撹拌した後に濃縮乾固した。残渣を benzene - ethylacetate (95:5, V/V) を展開溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、次いで benzene - methanol (98:4, V/V) を展開溶媒として調整用 TLC を行ない 5 mg の (±) - frenolicin methyl ester 88 と 5 mg の (±) - epi - frenolicin methyl ester 87 を得た。

88

高分解能 MS　　$C_{19}H_{20}O_7$ (M^+)

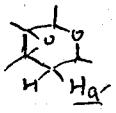
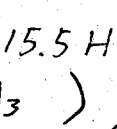
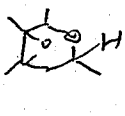
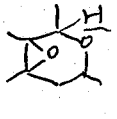
実験値　　360.1217

計算値　　360.1209

MS　m/e：　360 (M^+)，317 (M^+ − n-Pr)，299 (317 − H_2O).

IR　ν_{max}^{film} cm^{-1}：　1735 ($\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$)，1690，1645，1595 (キノン骨格).

(Fig. 64)

PMR (100MHz)　$\delta_{TMS}^{CDCl_3}$：　1.00 (3H，t，J=7Hz，$\overset{CH_3}{\overset{|}{\curvearrowright}}$)，1.40～2.00 (4H，m，$-CH_2-CH_2-CH_3$)，1.93 (1H，dd，J=10.5Hz，J=15.5Hz， )，2.56 (2H，d，J=6Hz，$-CH_2-CO_2CH_3$)，2.85 (1H，dd，J=5Hz，J=15.5Hz， )，3.72 (3H，s，$-CO_2CH_3$)，4.12 (1H，m， )，4.60 (1H，dd，J=6.0Hz，J=8.0Hz， )，7.20～7.72 (3H，m，ArH)，

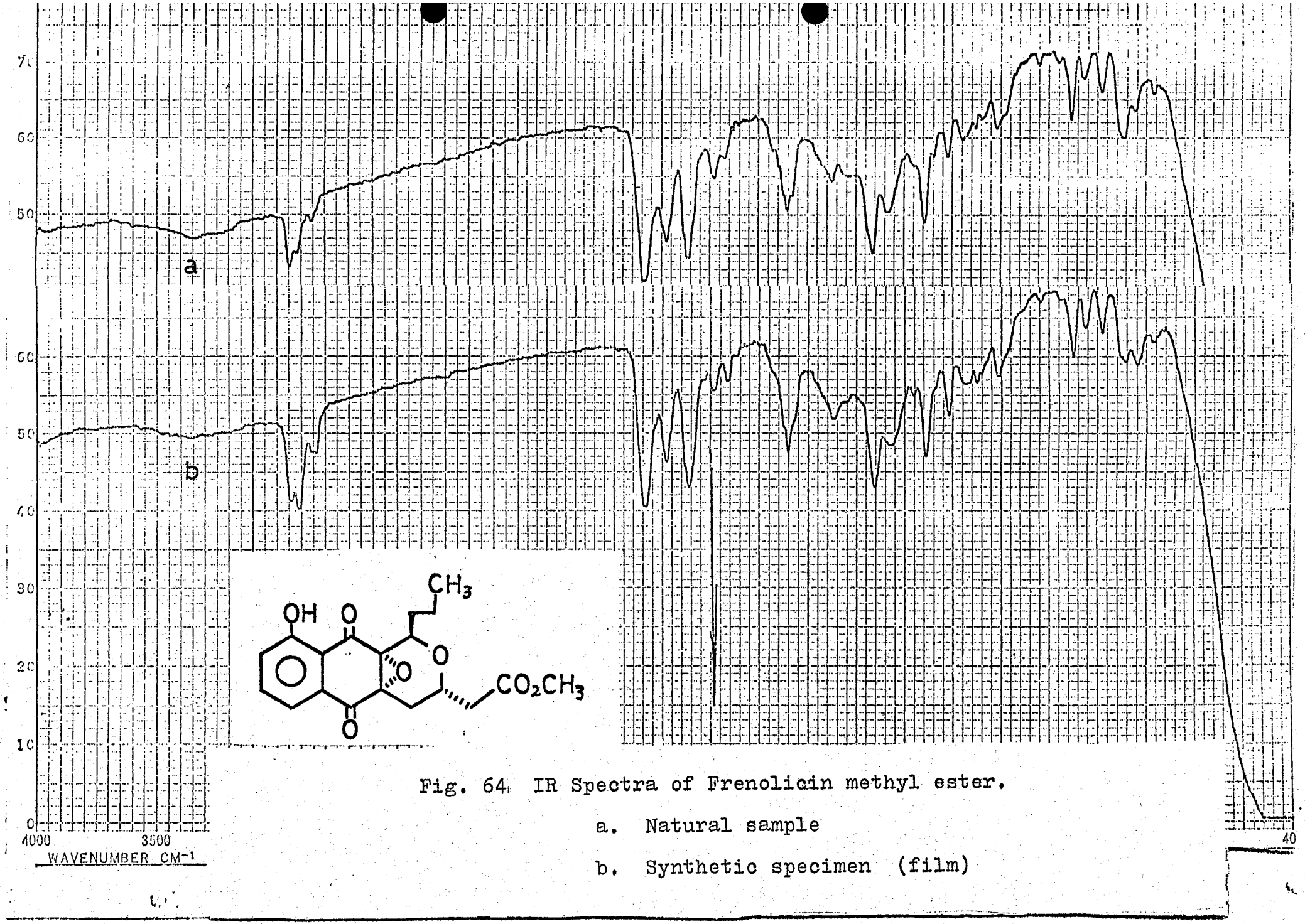


Fig. 64. IR Spectra of Frenolicin methyl ester.

a. Natural sample

b. Synthetic specimen (film)

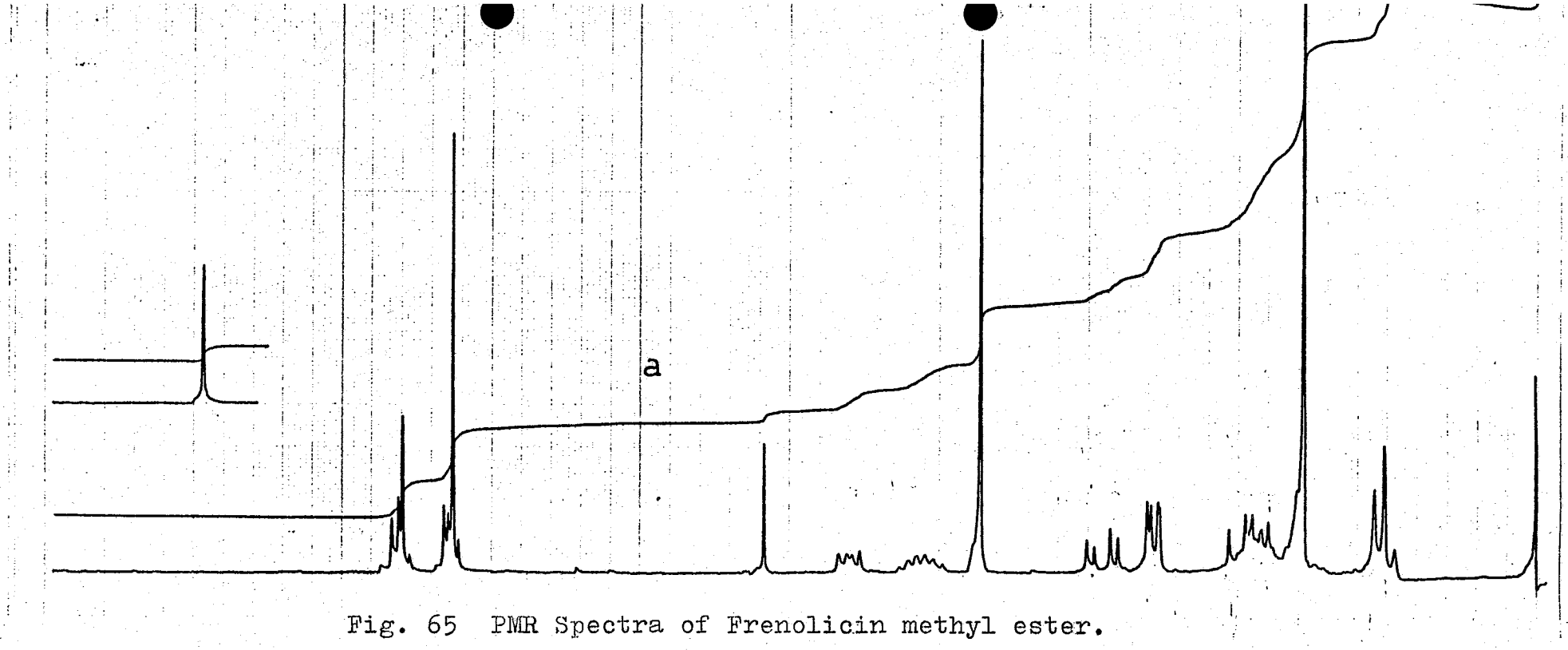
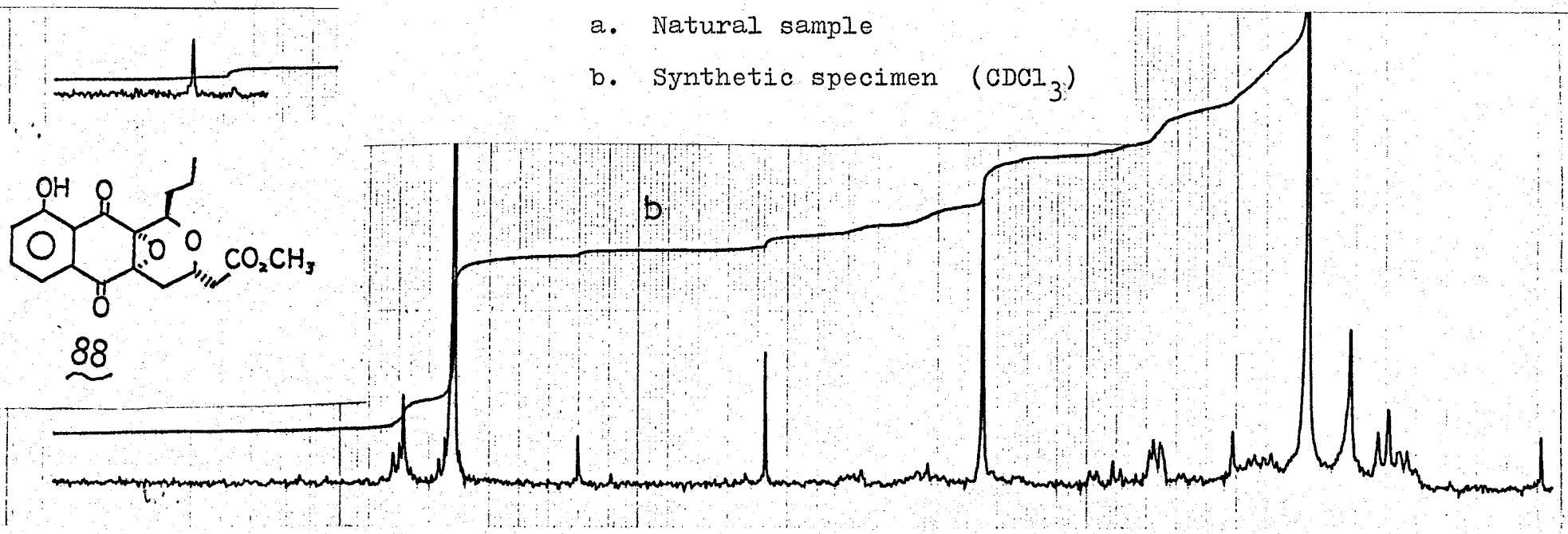


Fig. 65 PMR Spectra of Frenolicin methyl ester.

a. Natural sample

b. Synthetic specimen ($CDCl_3$)



88

11.535 (1H, s, phenolic OH),

(Fig. 65)

(±)-Frenolicin (20)

メチルエステル 88 4mg (0.0111 mmol) に水酸化カリウム水溶液 (KOH 89mg, H_2O 0.9ml, メタノール 2.5ml) を加えた。 2時間撹拌した後、クロロホルムを反応液に注ぎ、0.1N-塩酸にて酸性にした。 有機層を分離し、飽和食塩水にて洗浄後、無水 $MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮乾固した。 Benzene-n-hexane で結晶化し、(±)-Frenolicin 20 を得た。

20

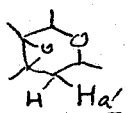
高分解能 MS　　$C_{18}H_{18}O_7$ (M^+)

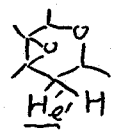
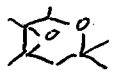
実験値　　346.1018

計算値　　346.1051

MS m/e : 346 (M^+), 328 ($M^+ - H_2O$), 303 ($M^+ - n\text{-}Pr$) 285 (328 - n-Pr).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1720 ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$), 1695 (ArCO), 1650 (ArCO, 分子内水素結合), 1600 (ベンゼン核) (Fig. 66).

PMR (100 MHz) $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$: 1.00 (3H, t, J = 6Hz, $\overset{CH_3}{\lceil}$), 1.40～2.00 (4H, m, $-CH_2CH_2-CH_3$), 1.96 (1H, dd, J = 11.3 Hz, J = 15.5 Hz, ), 2.64

(2H, d, J = 6Hz, -CH$_2$-CO$_2$H), 2.92 (1H, dd, J = 5Hz, J = 15.5Hz, ), 4.12 (1H, m, ), 4.64 (1H, dd, J = 5Hz, J = 8.5Hz) (Fig. 67).

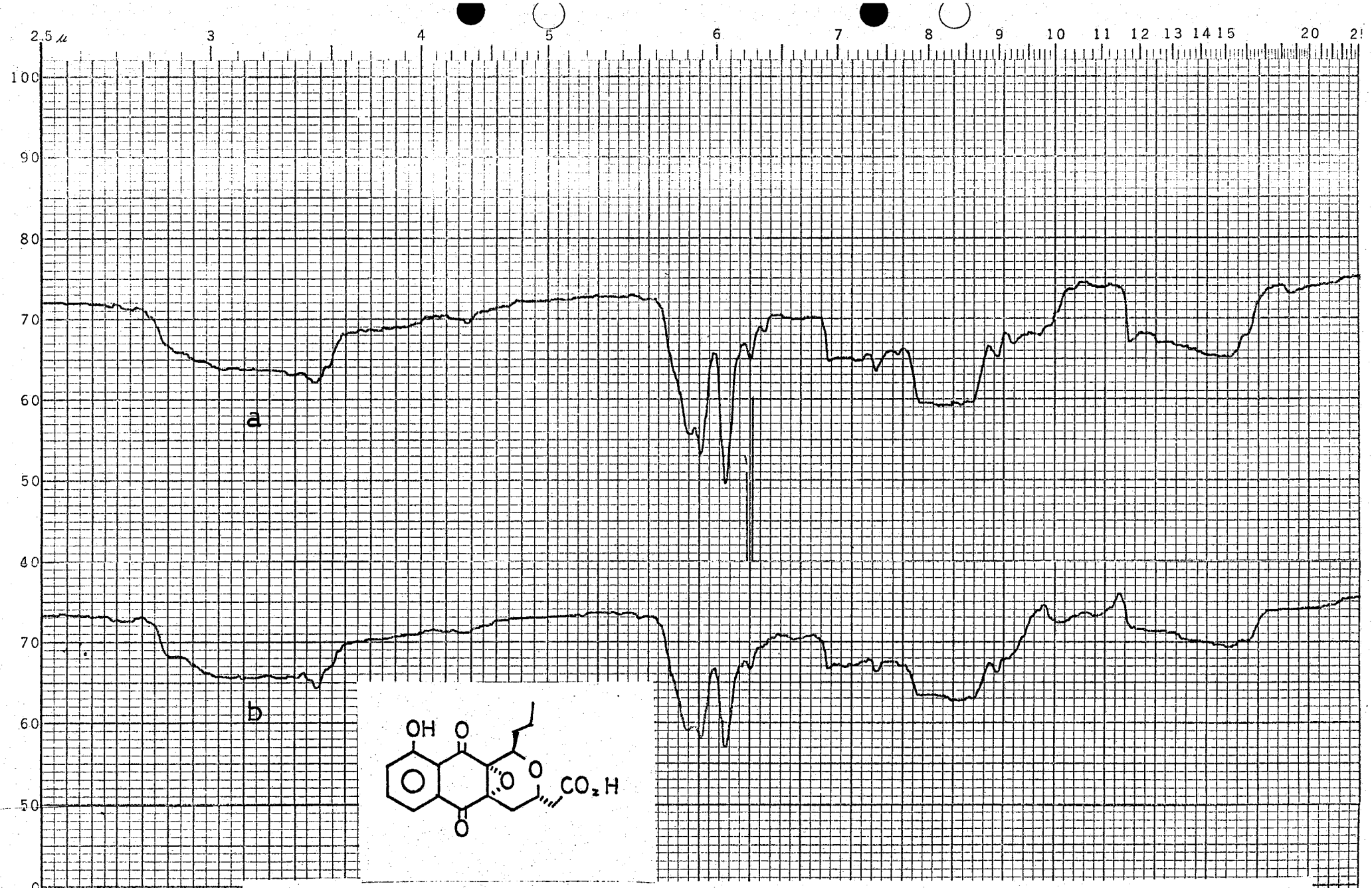


Fig. 66 IR Spectra of Frenolicin

a. Natural sample

b. Synthetic specimen ($CHCl_3$)

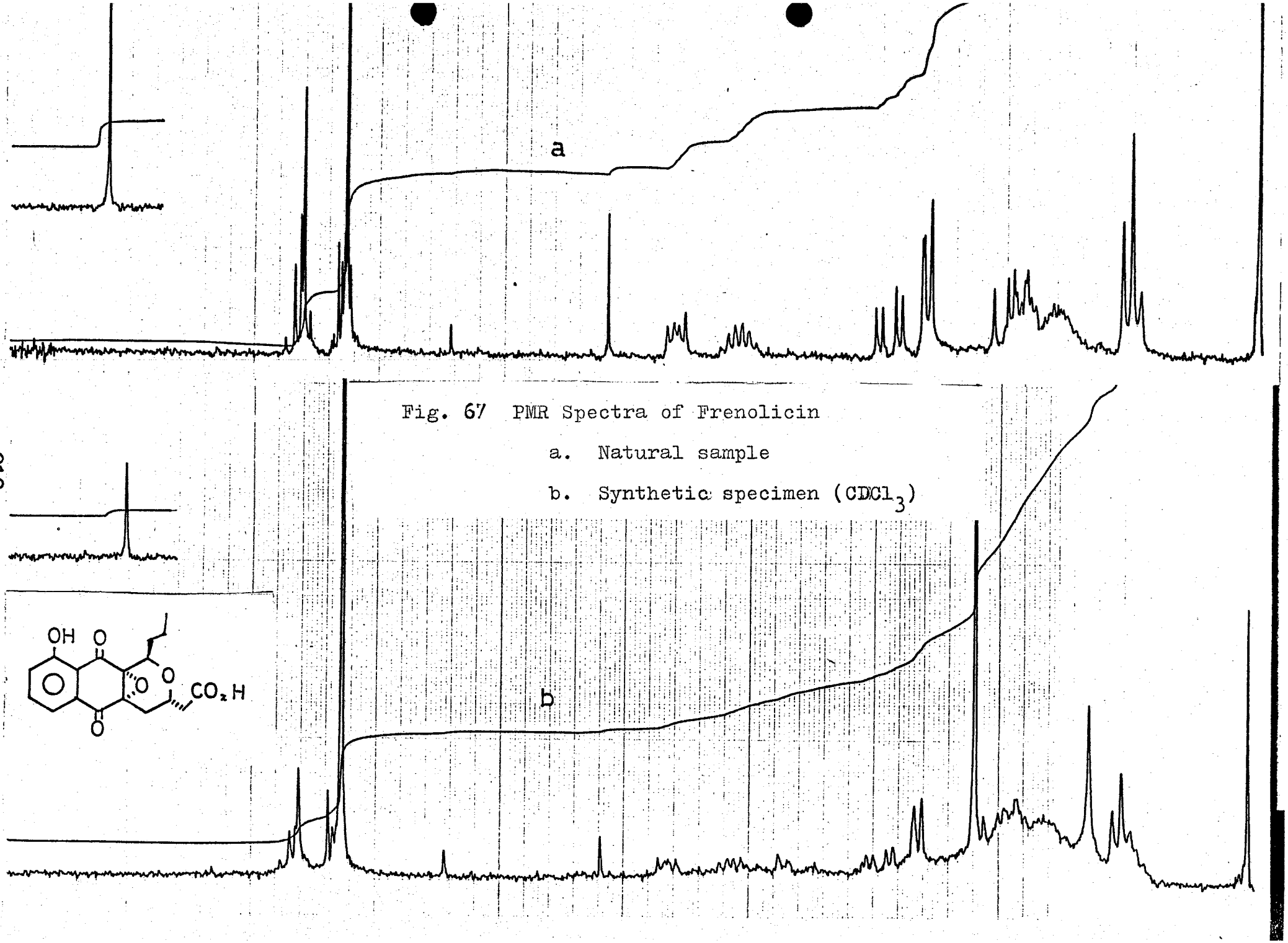


Fig. 67 PMR Spectra of Frenolicin

a. Natural sample

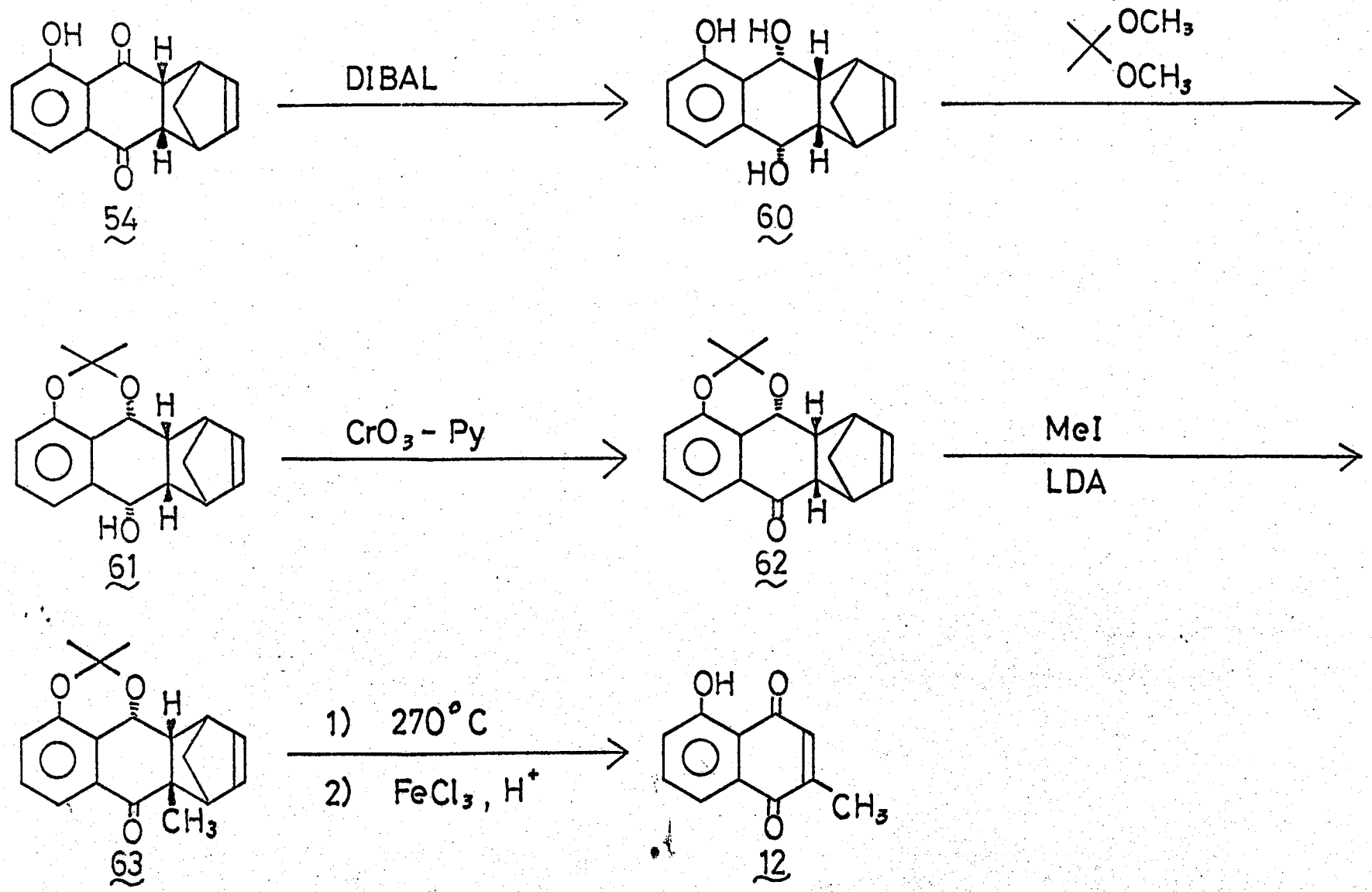
b. Synthetic specimen ($CDCl_3$)

第7章 要約

興味深い生理活性を有する抗生物質を合成する目的で、隣接水酸基効果を位置選択的反応に応用し、palitantin (8) の最初の立体選択的合成並びに frequentin (9) の形式的合成に成功した。

次に retro-Diels-Alder 反応を利用してキノン類に対するアルキル化反応を検討し、開発したアルキル化反応を用いて Plumbago capensis から単離された抗菌活性や抗腫瘍活性等極めて広い生理活性を有する plumbagin (12) を合成した。

又、クルミのアレロパシーの原因物質と考えられているユグロンの関連物質を合成し、レタス種子に対する発芽阻害活

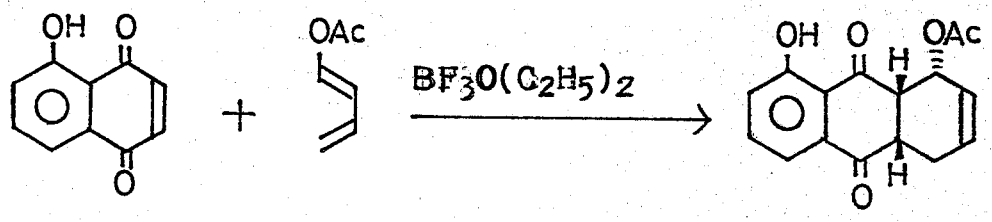


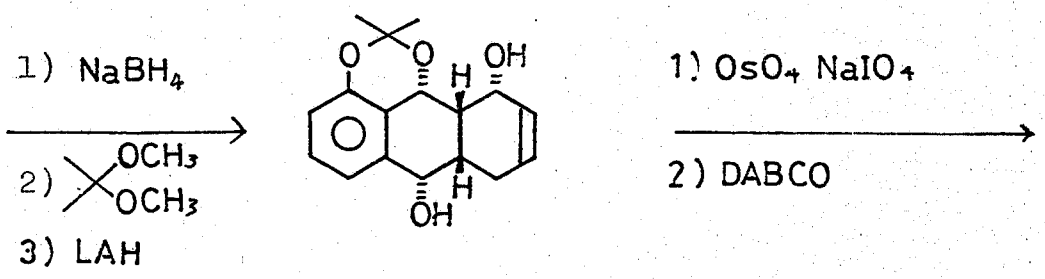
Scheme 11 Synthetic Route of Plumbagin

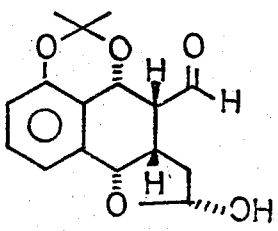
性を調べ、構造と活性の関係について若干の知見を得た。　活性の発現には、第1ベンジオン系が重要であり、第2に5位の水酸基は、活性を増加するのに必要であると思われる。　第3にベンゼン核を他のものに変えると活性が低下する。　第4ベンジオン系に立体障害の大きい置換基を付けるとほとんど活性は失われる。　これらのことは、分子の立体電子的な形によって活性が発現することを示唆している。

さらに、ナフトキノン系抗生物質の一般的合成法の開発を企て、Streptomyces rosa var notoensis の代謝産物 nanaomycin A (18), Streptomyces tanashiensis の代謝産物 kalafungin

(19), *Streptomyces fradiae* の代謝産物 frenolicin (20) 及びその誘導体で顕著な生理活性を示す deoxyfrenolicin (40) 等を合成できる極めて応用範囲の広い一般的合成法を確立した。

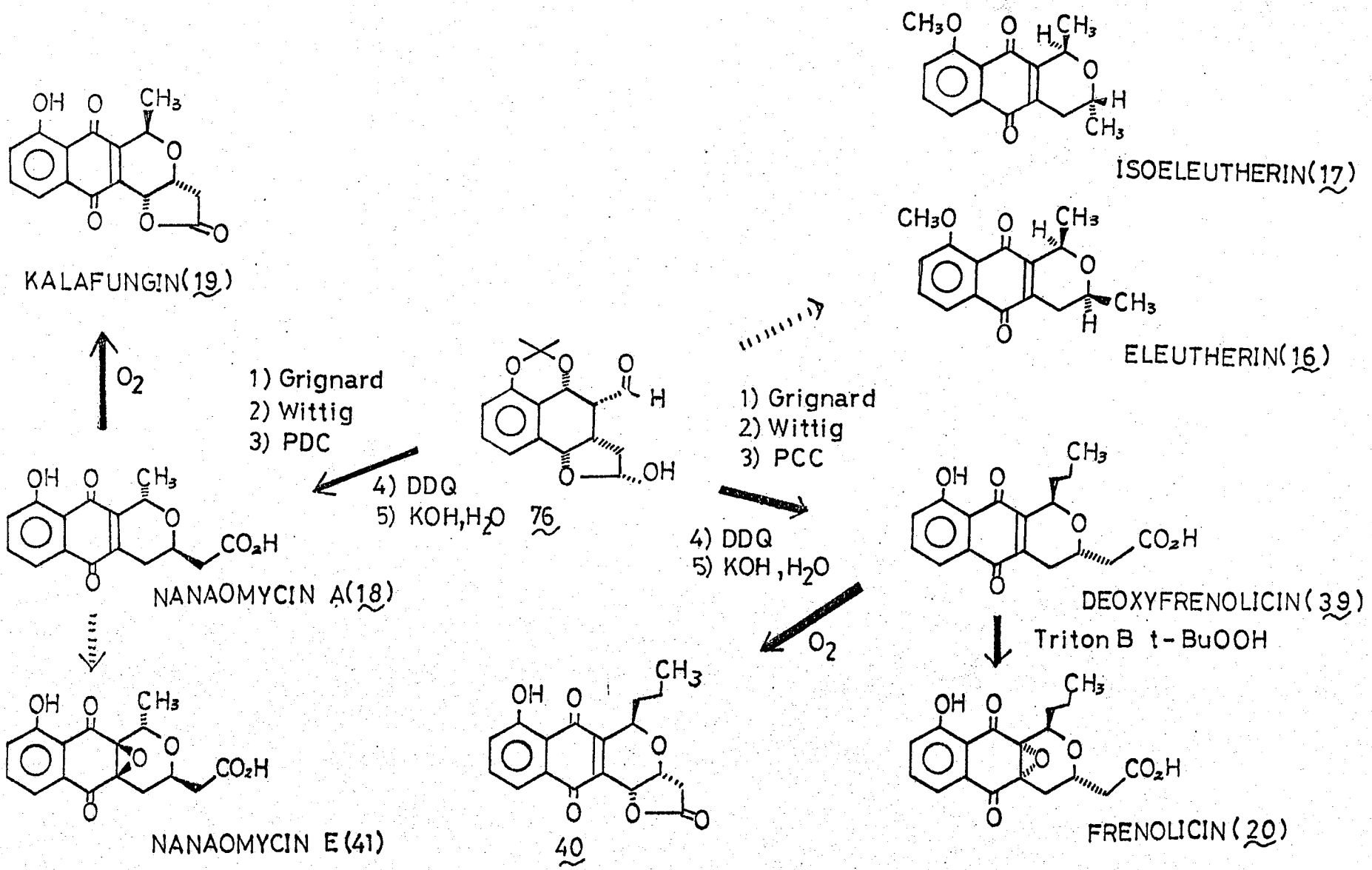






76

Synthesis of Key Intermediate 76.



Scheme 4 Synthetic Routes of Each Compounds from Aldehydes 76.

謝　辞

本論文を完成するに際し、終始御指導、御鞭達を賜った坂村貞雄教授、市原耿民助教授並びに北大農学部農芸化学科の諸先生、更には論文の校閲をしていただいた水谷純也教授に深い感謝を捧げると共に、御援助、御協力をいただいた農産物利用学教室の皆様に深く感謝致します。

又、貴重な天然の palitantin 及び frequentin を御供与下さいましたZ. Kis博士（Sandoz LTD. Basle），nanaomycin A を御供与下さいました大村　智教授（北里大），frenolicin を御供与下さいました M. P. Kunstmann 博士（American Cyanamid Company）、機器分析を御願いした北大薬学部NMR

分析室、北大薬学部元素分析室、北大農学部農薬化学教室の皆様に心から感謝致します。

参考文献

1) J. H. Birkinshaw, Biochem. J., 30, 801 (1936).

2) P. J. Curtis, H. G. Hemming and W. K. Smith, Nature., 167, 557 (1951).

3) a) B. Capon and S. P. McManus "Neighboring Group Participation", vol. 1,Plenum, New York, N. Y., 1976.

b) 市原耿民 "天然物化学における隣接基効果" 有合化., 34, 378 (1976).

4) a) A. Ichihara, M. Ubukata, S. Sakamura, Tetrahedron Lett., 3473 (1977); b) A. Ichihara, M. Ubukata and S. Sakamura, Tetrahedron., in press.

5) H. J. Hagemeyer, jr., and D. C. Hull, Ind. Eng. Chem., 41, 2920 (1949).

6) P. Y. Blanc. Helv. Chem. Acta., 44, 9 (1961).

7) P. J. Curtis and L. S. Duncanson, Biochem. J., 51, 276 (1952).

8) a) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Fujita, H. Kawakubo, Tetrahedron Lett., 2083 (1978); b) D. A. Evans, J. M. Hoffman, J. Am. Chem. Soc., 98, 1983 (1976).

c) L. S. Hegedus, B. R. Evans, D. E. Korte, E. L. Waterman, K. Sjoberg, J. Am. Chem. Soc., 98, 3901 (1976).

9) a) Dulong d'Astafort, J. Pharm. Chim., 14, 441 (1828).

b) L. F. Fieser and J. T. Dunn, J. Am. Chem. Soc., 58, 572 (1936); c) 久保伊佐夫 "東アフリカ植物に含まれる昆虫摂食阻害物質" 日高ら編 "昆虫の生理と化学" 喜多見書房, p 153.

10) R. H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones", Academic Press, London and New York, 1971, p. 228.

11) O. Goncalves De Lima, G. M. Maciel, L. Lins de Oliverra,

A. L. Lacerda, L. C. Moreira, D. G. Martins, Rev. Inst. Antibiot., 12, 3 (1972).

12) T. Matumoto, C. Mayer and C. H. Eugster, Helv. Chim. Acta., 52, 808 (1969).

13) N. Tanaka, H. Ogura, K. Ushiyama and H. Ono, Jap. J. Antibiotics., 24, 222 (1971).

14) E. F. Davis, Am. J. Bot., 15, 620 (1928).

15) a) S. Ōmura, H. Tanaka, Y. Koyama, R. Ōiwa, M. Katagiri, J. Antibiot., 27, 363 (1974); b) H. Tanaka, Y. Koyama, J. Awaya, H. Marumo, R. Ōiwa, M. Katagiri, T. Nagai and S. Ōmura, ibid., 28, 860)1975); c) H, Tanaka, Y. Koyama, T. Nagai, H. Marumo, and S. Ōmura, ibid., 28, 868 (1975).

16) a) M. E. Bergy, J. Antibiot., 21, 454 (1968); b) H. Hoeksema and W. C. Krueger, J. Antibiot, 29, 704 (1976).

17) a) J. C. Van Meter, M. Dann and N. Bohonos, "Antimicrobiol Agents Annual - 1960", Plenum Press, New York, N. Y. 1961, p. 77; b) G. A. Ellestad, M P. Kunstmann, H. A. Whaley and E. L. Patterson, J. Am. Chem. Soc., 90, 1325 (1968).

18) S. Ōmura, H. Tanaka, K. Okada and H. Marumo, J. C. S. Chem. Comm., 320 (1976).

19) S. Sakamura, J. Ito, R. Sakai, Agric. Biol. Chem., 34, 153 (1970); ibid., 35, 105 (1971).

20) Ross. W "Biological Alkylating Agents", London, Butterworths (1962).

21) H. W. Moore, Science., 197, 527 (1977).

22) Iyer. V and Szybalski, W, Science., 145, 55 (1964).

23) W. Eisenhuth and H. Schmid, Helv. Chimi. Acta., 41, 2021 (1958).

24) Nanaomycin A の生合成参照； 大村 智，喜多尾千秋 "日本薬学会99年会講演要旨集" 1979， p. 192.

25) 市原耿民，生方 信，及川英秋，坂村貞雄 "日本農芸化学会昭和45年度大会講演要旨集" p. 329.

26) Tsung - tee Li, R. H. Ellison, J. Am. Chem. Soc., 100, 6263 (1978).

27) 市原耿民，生方 信，及川英秋，村上和夫，坂村貞雄 "第22回天然有機化合物討論会講演要旨集" 1979， p. 440.

28) 小田研悟 昭和51年 博士論文.

29) a) A. Ichihara, M. Kobayashi, K. Oda, and S. Sakamura, Tetrahedron Lett., 4231 (1974); b) A. Ichihara, M. Kobayashi, K. Oda, and S. Sakamura, Tetrahedron., in press; c) A. Ichihara, R. Kimura, K. Oda and S. Sakamura, Tetraheddon Lett., 4741 (1976); d) A. Ichihara, K. Moriyasu and S. Sakamura, Agric. Biol. Chem., 42, 2421 (1978).

30) A. Ichihara, M. Ubukara, S. Sakamura, Agric. Biol. Chem., 44, 211 (1980).

31) A. Ichihara, N. Nio, Y. Terayama, R. Kimura, S. Sakamura, Tetrahedron Lett., 3731 (1979).

32) a) O. Diels, K. Alder, G. Stein, P. Pries and H. Winckler, Ber., 62, 2337 (1929). b) S. Winstein et al., Chem and Ind., 1416 (1916). c) R. C. Cookson, R. R. Hill and J. Hudec, J. Chem. Soc., 3043 (1964).

33) a) A. S. Kende and R. G. Elerman, Tetrahedron Lett., 697 (1973); b) G. Brieger, W. M. Pelletier, Tetrahedron Lett., 3555 (1965).

34) J. Griffith, Chem. Commun., 676 (1976).

35) Conrad Kowalski, Xavier Creary, Anthony J. Rollin and M, Carmel Burke, J. Org. Chem., 43, 2601 (1978).

36) R. A. Olofson and C. M. Dougherty, J. Am. Chem. Soc., 95. 581 (1973).

37) 加藤忠弘，高橋成人，北原喜男 "天然有機化合物実験法" 名取ら編，講談社サイエンティフィク，p247

38) A. Bernthsen and A. Semper, Ber., 18, 203 (1885).

39) A. Rashid and G. Read, J. Chem. Soc. C., 1323 (1967).

40) 例えば S. Warren " Desighning Organic Synthesis " John Wiley & Son Ltd., 1978.

41) J. St. Pyrek, O. Achmatowicz, J . and A. Zamojski, Tetrahedron., 33, 678 (1978).

42) a) B. M. Trost, J. Ippen, W. C. Vladuchick, J. Am. Chem. Soc., 99, 8116 (1977); b) G. Stork, A. A. Hagedorn III , ibid., 100, 3609 (1978).

43) R. Hoffmann, R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 87, 4388 (1965).

44) A. J. Birch and V. H. Powell, Tetrahedron Lett., 3467 (1970).

45) K. N. Houk and R. B. Storozier, J. Am. Chem. Soc., 95, 4094 (1973).

46) a) K. Fukui, Bull. Chem. Soc. Japan., 39, 498 (1966); Fleming "Fronfier Orbitals and Organic Chemical Reaction", John Wiley & Son Ltd. (1976).

47) T. R. Kelly and M. Montury, Tetrahedron Lett., 4311 (1978).

48) O. Eisenstein, J. M. Lefour, and N. T. Anh, and R. F. Hudson, Tetrahedron 33, 523 (1977).

49) a) R. A. Dickinson, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac and Z. Valenta, Canad. J. Chem., 50, 2377 (1972); b)

Z. Stojanac, R. A. Dickinson, N. Stojanac, R. J. Woznow and Z. Valenta, ibid., 616 (1975).

50) a) G. Klopman, J. Am. Chem. Soc., 90, 223 (1968); b) T. L. Ho "Hard and Soft Acid and Bases Principle in Organic Chemistry", Academic Press, New York, San Francisco, London (1977).

51) R. K. Boeckman. Jr, T. M. Dolak, K. O. Culos, J. Amer. Chem. Soc., 100, 7100 (1978).

52) H. H. Inhoffen, H. Muxfeldt, H. Schaefer, H. Kramer, Croat. Chem. Acta., 29, 329 (1957).

53) M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, J. Org. Chem., 42, 3772 (1977).

54) 平田義正，中田榮男，山田静之，日化，79，390 (1958)

55) R. Rappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux and W. S. Johnson, J. Org. Chem., 21, 478 (1956).

56) U. Scheidegger, K. Schaffner, O. Jeger, Helv. Chim. Acta., 45, 400 (1962).

57) R. Zurfluh, L. L. Dunham, V. L. Spain and J. B. Siddall, J. Am. Chem. Soc., 92, 425 (1970).

58) W. P. Webner and G. W. Gokel "Phase Tranfer Catalysis in Organic Synthesis" Springen-Verlag KG, 1977 (邦訳，田伏岩夫，西谷孝子，"相関移動触媒" 化学同人.

59) Meerwein. H, Ann., 417, 255 (1918).

60) G. Pattenden, J. E. Way, J. Chem. Soc. C., 235 (1970).

61) 黒柳正典，義平邦利，名取信策，日本薬学会第90年会講演要旨集，II，190 (1970).

62) J. Wolinsky and K. L. Erickson., J. Org. Chem., 30, 2208 (1965).

63) H. W. Moore, J. Org. Chem., 32, 1996 (1967).

64) J. A. Hartsuck and W. N. Lipscomb, The Enzymes, vol. III, 3rd ed., P. D. Boyer, Ed., Academic Press, New York, 1971, p. 1-56.

65) E. J. Corey, W. Suggs, Tetrahedron Lett., 1996 (1967).