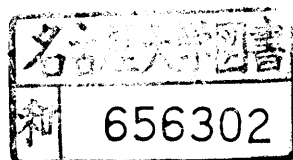


図・本題

抗生物質イカルガマイシンの構造

1972年

伊藤祥輔



報告番号	※甲第	732	号
------	-----	-----	---

抗生物質 イカルガマイシンの構造

目次

総論の部

第1章 緒言

第2章 イカルガマイシンおよびその還元誘導体の性質と官能基

第3章 イカルガマイシンの平面構造

第1節 イカルガマイシンおよびヘキサヒドロイカルガマイシンの加水分解

第2節 イカルガマイシンおよびその還元誘導体の酸化

第3節 イカルガマイシンの平面構造

第4節 その他の反応

第4章 イカルガマイシンの立体構造と生物合成仮説

第1節 イカルガマイシンの立体構造

第2節 イカルガマイシンの生合成仮説

第5章 酸化生成物の合成

第1節 3-エチル-4-メチル-1,2-

シクロペンタンジカルボン酸ジメ

チルエステルの合成

第2節 3-カルボキシメチル-1,2,4-

シクロペンタントリカルボン酸テ

トラメチルエステルの合成

第3節 (1)-エリトロ-2-エチル-3-

メチルグルタル酸ジメチルエスタ

ルの絶対配置

第4節 その他のエステルの合成

第6章 結論

実験の部

第1章 緒言

新抗生物質イカルガマイシンは奈良県の土壌より単離された放線菌, *Streptomyces*

phaeochromogenes var. *ikaruganensis* Sakai, が菌体および培養液中に生産する抗原性物質であり, 藤沢薬品中央研究所の除門らにより結晶化された。¹⁾ その分子式が $C_{29}H_{38}O_4N_2$ であることも同氏らにより決定された。

著者らはこの化合物の発色系および炭素骨核に興味を持ち, 構造研究を行ない, その構造を絶対配置をも含めて決定することができた。

第2章 イカルガマイシンおよびその還元誘 導体の性質と官能基

イカルガマイシン(1)はメタノールから再結晶すると, mp 228-229°C (分解), $[\alpha]_D^{25} + 39.0^\circ$ (DMF) の無色針状結晶となる。^{*}

その分子式は元素分析および質量スペクトル (m/e 478) から $C_{29}H_{38}O_4N_2$ と決定された。¹⁾

イカルガマイシン(2)をエタノール中酸化白金を触媒として1時間接触還元を行なうと, 3モルの水素を吸収して, ヘキサセドロイカルガマイシン(2) [mp 243-244°C (分解) $C_{29}H_{44}O_4N_2$, m/e 484 (M^+)] となる。

イカルガマイシン(2)のNMRスペクトル (図1) のオシフインプロトンの領域には, 5.72 および 5.95 ppm ($J=10\text{ Hz}$), 約 6.0 および 6.20 ppm ($J=12\text{ Hz}$), 6.94 および 7.62 ppm ($J=15.6\text{ Hz}$) の3組の合せて水素6個に相当するシグナルが見られるが, これらはい,

^{*} mp (分解) および結晶形は再結晶溶媒により変化する。

いずれもヘキサヒドロ体 (2) では消失している。
このことから (1) が 3 個の二置換二重結合を
持ち、そのうちの 2 個はその結合定数 (10 および 12 Hz) からシス置換であり、他の 1 個は
トランス置換 ($J = 15.6 \text{ Hz}$) であることが推定
される。^{2a)}

また (1) と (2) のリンスポクトル (図 2)
を比較すると、還元による吸収極大の 47 nm
の短波長側への移動が見られるが、これは
(1) に存在した二重結合のうち少なくとも 1 個
は主発色系に貢献していることを示している。

イカルガマイシン (1) およびヘキサヒドロ
イカルガマイシン (2) はいずれも滴定の結果
より一塩基酸であり、(1) および (2) は塩化
第二鉄により橙赤色を呈し、酢酸銅により
(1) は黄緑色、(2) は青色の結晶性銅錯体を
形成する。これらの事実から (1) および (2)
がエノール化し得る β -ジケトンを持つことが
考えられる。^{*} さらに、(2) に N-メチル
ヒドラジンを作用させると N-メチルピラゾ

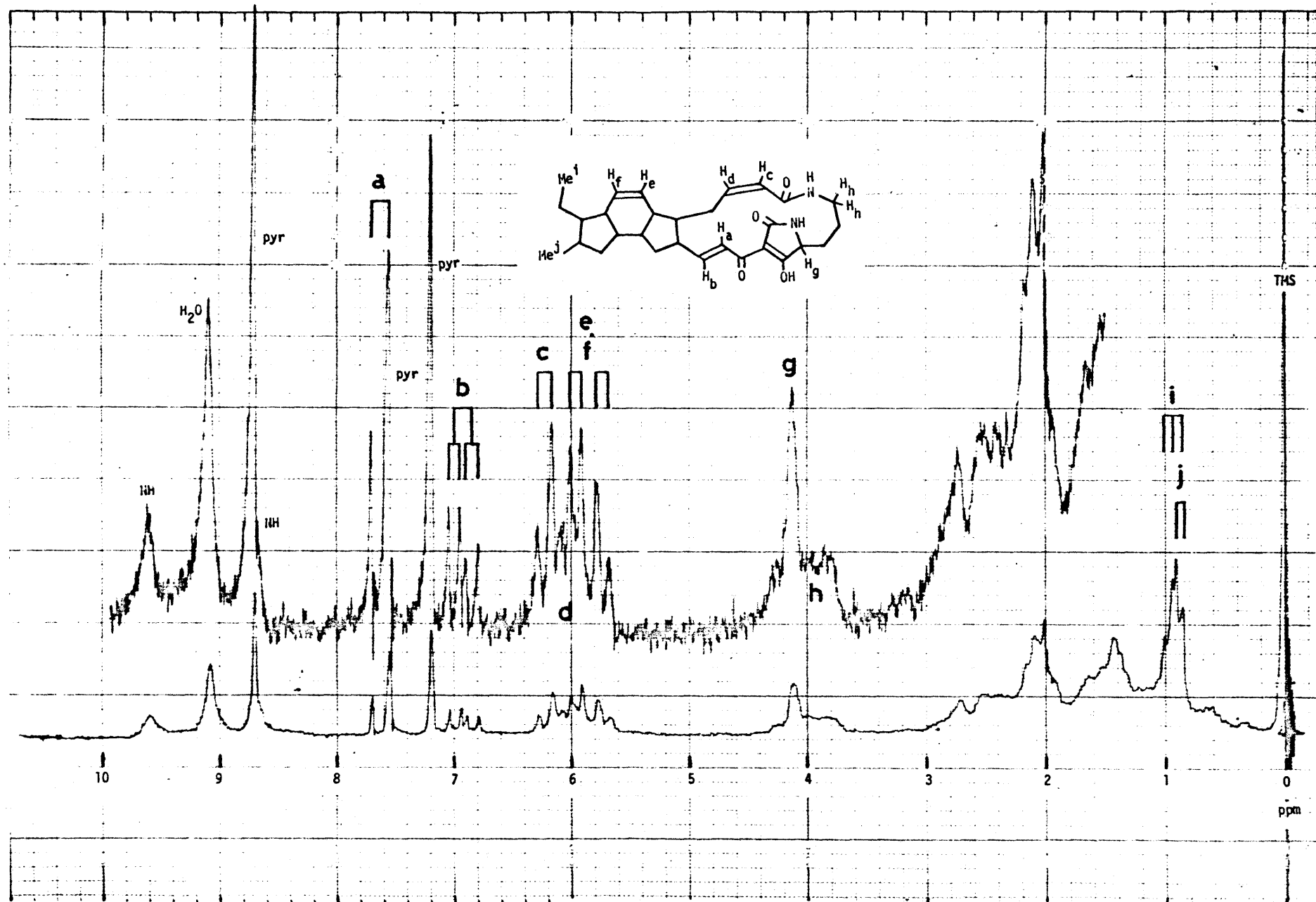


図 1 イカルガマイシン (1) の NMR スペクトル

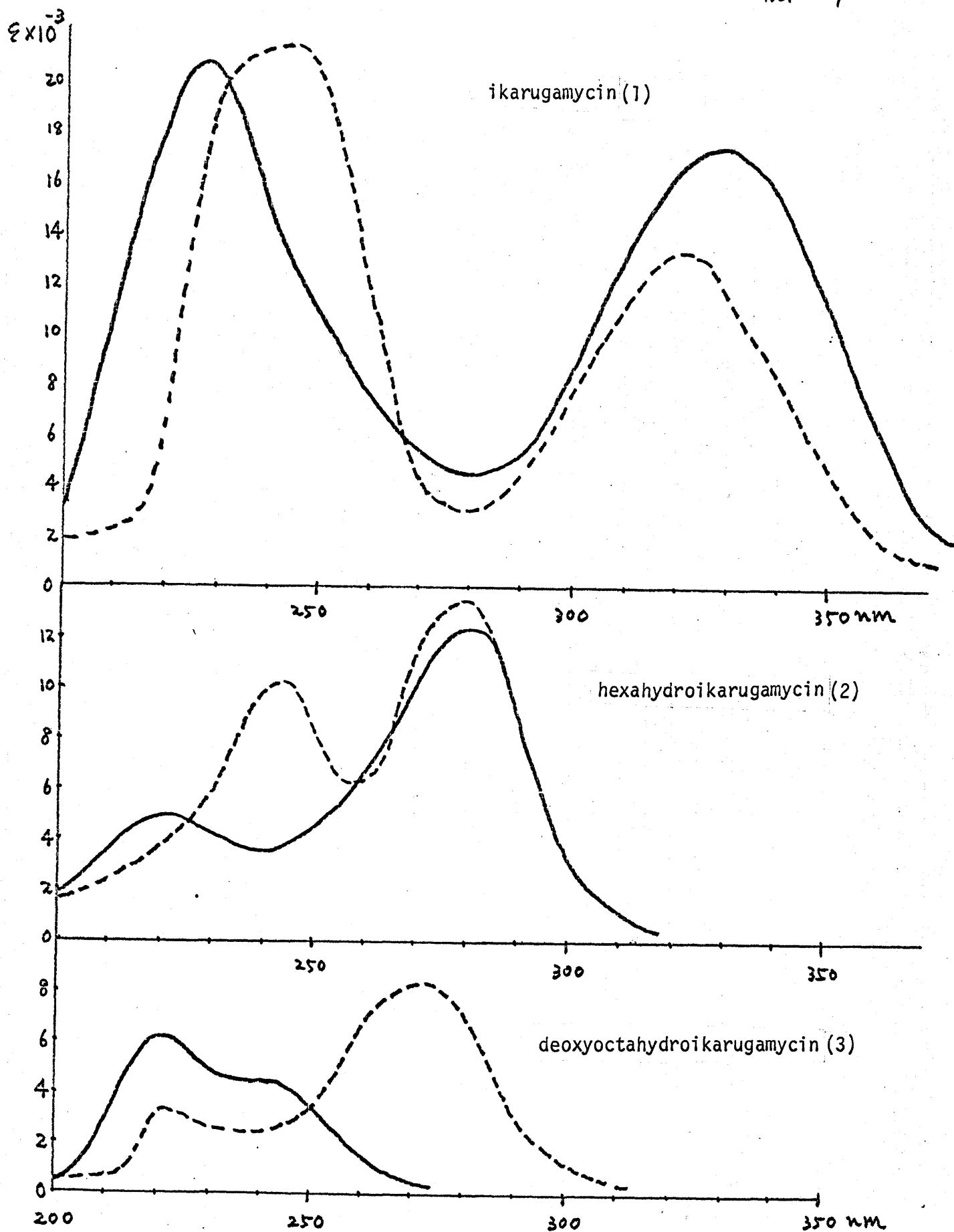


図 2. UVスペクトル

— MeOH
 --- 0.1N NaOH-MeOH

— エル誘導体 [m/e 494 (M^+), δ 3.85 ppm (3H, s, $>N-(CH_3)$)] が得られる。また (2) および (2) の UV スペクトルには 2 個の吸収極大が見られるが (図 2), このような現象は β -トリケトンにおいて一般に観察されている。³⁾

ヘキサヒドロイカルガマイシン (2) をエタール中酸化白金により長時間接触還元を行なうと, テオキシオクタヒドロイカルガマイシン (3) [mp 155–157.5°C, $C_{29}H_{46}O_3N_2$, m/e 470 (M^+)] が生成する。(3) の生成は β -ジケトンの 2 個のカルボニル基のうちの 1 個がメチレン基まで還元されたことにより説明される。⁴⁾

(3) は滴定の結果よりなお一塩基酸であり, UV スペクトルにおいてアルカリの添加による吸収極大の 33 nm の長波長側への移動が観察され, さらに NMR スペクトルには δ 10.32

* (1) および (2) の NMR スペクトルの δ 10~20 ppm の領域にはエーテルプロトンによるシグナルが見られないが, これはおそらく測定溶媒中の水により交換されてしまったためと考えられる。

ppm に重水の添加により消失する 1 個の水素のシグナルが存在する。これらの事実から、(3) にはエノール化し得る β -ジカルボニル系が有る存在することがわかる。これは以下に述べる反応により確認された。

すなわち (3) はポリジン中無水酢酸の作用によりエノールアセタート [m/e 512 (M^+), λ_{max} 1781, 1185 cm^{-1}] を形成し、ジアゾメタンの作用によりエノールエーテル [m/e 484 (M^+)] を形成する。

デオキシオクタヒドロイカルガマイシン (3) に水素化ホウ素リチウムを作用させるとデオキシデカヒドロイカルガマイシン (4) [m_p 220-222°C, $(C_{19}H_{48}O_3N_2 \cdot H_2O, m/e$ 472 (M^+))] が得られる。このものは (2) から直接、より激しい条件下で得ることができる。

(4) の UV スペクトルはやはり共役系による吸収を示さないうことから、(3) に存在した β -ジカルボニルのうちの 1 個が水酸基に還元されたことがわかる。このことは (4) の N

MRスペクトルにおいて、 δ 5.01 ppm (1H, d, $J=5.2$ Hz) に第二級水酸基の水素によるシグナルが現れること、および (4) がアセタート [$\nu_{\text{C=O}}$ 514 (M^+), ν_{max} 1741, 1240 cm^{-1}] を形成することからも支持される。

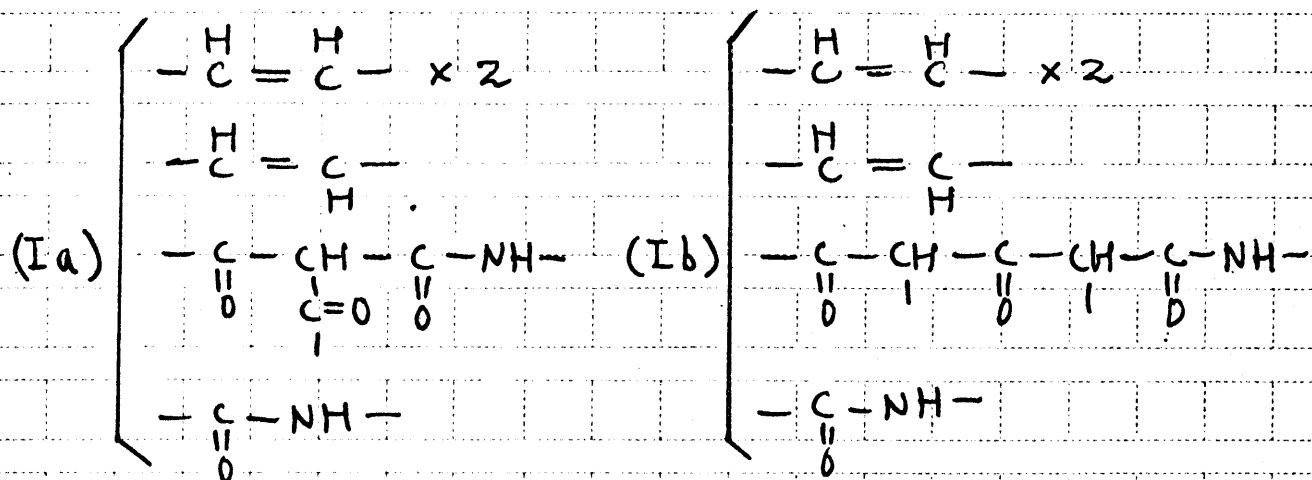
(1), (2), (3) および (4) のNMRスペクトルにおいて約 6 ~ 9 ppm 附近にそれぞれ1個の水素に相当する二本の幅広いシグナルが現れ、それらは重水の添加により消失する。

このことはイカルガマイシン (1) およびその還元誘導体 (2) ~ (4) が塩基性を呈さないことと考へ合せると、(1) ~ (4) には2個の第二級アミド (あるいはラクタム) が存在することを推定させる。^{2b)} さらに (4) のIRスペクトル

からそのうちの1個はアミドあるいは大環状ラクタム (ν_{max} 3430, 1655, 1520 cm^{-1}) であり、⁵⁾ 他の1つはおそらく五員環ラクタム (ν_{max} 1695 cm^{-1}) であることが推論される。⁶⁾

これまで述べてきた事実から、イカルガマイシン (1) に対して推定部分構造式として (Ia)

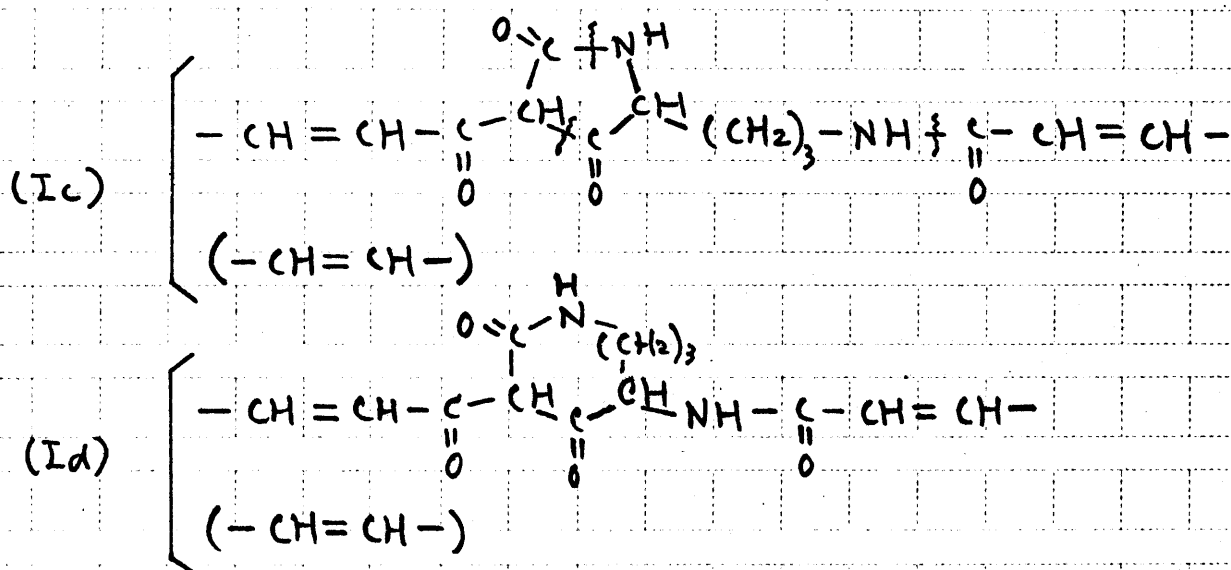
あるいは (Ib) が与えられる。



イカルガマイシン (1) をメタノール中 -70°C でオゾン分解し、ついで過キ酸酸化するとカルボン酸が得られ、これをテトラメチルエステル (5) $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}(\text{COOMe})_4, m/e 426 (\text{M}^+)]$ として単離した。その残留物を 2 N 硫酸で加水分解すると、L-オルニチン $[\text{[M]}_0^{25} + 40^{\circ} (\text{5N 塩酸})]$ およびシュウ酸が得られる。オルニチンおよびテトラメチルエステル (5) の生成により、式 (Ia) は (Ic) あるいは (Id) に拡張される (一線の部分からオルニチンが生成する)。なお式 (Ib) によつては両者の生成を説明することはできない。

後述するように、(2), (2) に構造的に類似

した天然物のスペクトルデータ (IR および UV スペクトル) と (2) のそれらとの比較により, 式 (Ic) がより妥当であると考えられるが, 最終的には次の一連の反応により (Ic) が確定した。



デオキシオクタヒドロイカルガマイシン

(3) をクロム酸酸化するとケト酸 (6a) [mp 222-223°C, $(\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{MeOH})$] が得られる。また (3) のエーテル (前述) を過マンガン酸カリウムを用いて酸化するとケトエステル (6b) [mp 173-174°C, $(\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{MeOH}, m/e 516 (\text{M}^+))$] が得られる。(6a) はエステル化により (6b) になる。

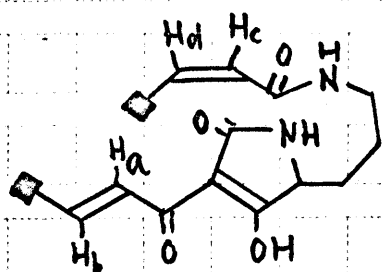
ケトエステル (6b) の官能基は IR スペクトルにおける 1760 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$), 1739 cm^{-1} ($-\text{COOMe}$), 1660 , 1639 および 1550 cm^{-1} (2 個の $-\text{CO}-\text{NH}-$) の吸収, および NMR スペクトルにおける 3.59 , 3.63 ppm のそれぞれ 3 H 分の singlet ($-\text{COOCH}_3$, CH_3OH), 4.9 ppm の 1 H 分の multiplet ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-\text{COOMe}$) から明らかである。

(6a) あるいは (6b) をアルカリ性過酸化水素で酸化するとアミノ酸 (7a) が生成する。この反応が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}- \rightarrow -\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-$ の変化で説明できることは, (7a) が N-アセチルジメチルエステル [m/e 562 (M^+)] に変換されることにより確認した。

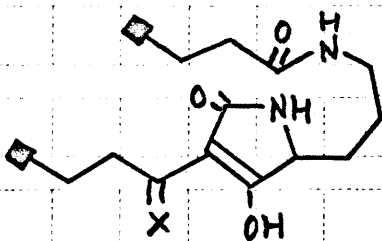
(7a) を精製することなしに 2,4-ジニトロフェニル (DNP) 誘導体 (7b) とし, 直ちに酸加水分解して α -2,4-ジニトロフェニルオルニチンおよびカルボニ酸を得る。後者はそのジメチルエステル (8) [$\text{C}_{21}\text{H}_{36}(\text{COOMe})_2$, m/e 406 (M^+)] として単離した。これらの反応はイカルガマイシン (2) に対して, オ (Ic)

を与えることにより、その説明できる。

これまでに述べた誘導体の中の主なものを部分構造式で図3に示す。ここでイカルガマイシンの部分構造式は(Ic)から二重結合の立体化学を含めた(Ie)に拡張する(後述)。

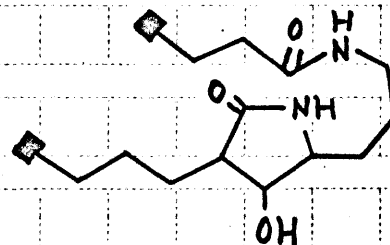


(1) = (Ie)

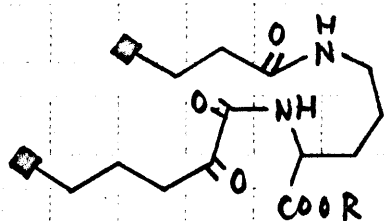


(2): $X = O$

(3): $X = H_2$

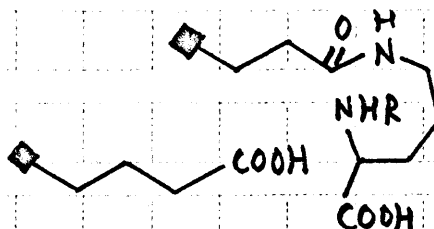


(4)



(6a): $R = H$

(6b): $R = Me$

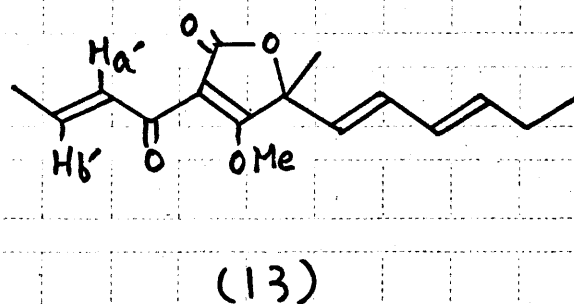
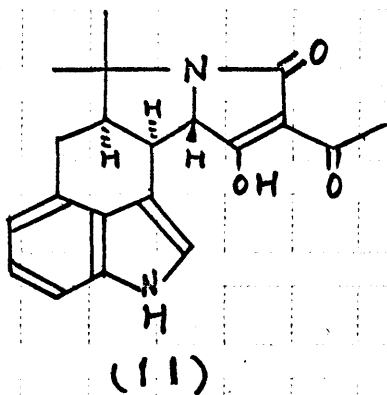
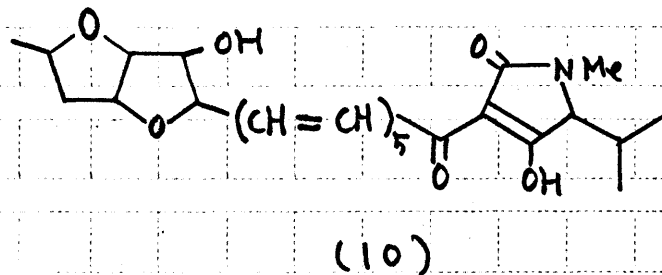
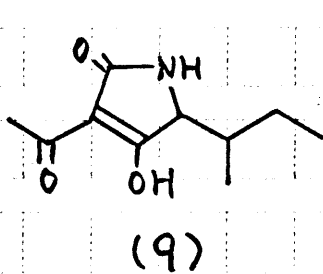


(7a): $R = H$

(7b): $R = DNP$

図3 イカルガマイシンおよびその誘導体の部分構造

(1) および (2) の如き α -アシルテトラミ
ン酸誘導体は、天然物としてはこれまでにわ
ずかに tennazolic acid (9), ^{7a)} erythroskyrine
(10), ^{8a)} cyclopiazonic acid (11), ⁹⁾ および strepto-
lydigin (12), ¹⁰⁾ など知られており、(9), (10)
のデカヒドロ誘導体および (12) のテトラヒド
ロ誘導体の UV スペクトルはヘキサヒドロイ
カルガマイシン (2) のものと非常に良く似て
いる。さらに (9) の IR スペクトルと (2) の
それとの間にも類似点が見られる。



イカルガマイシン (1) の NMR スペクトル (図 1) にあいて、6 個のオレフィンプロトン ($H_a \sim H_f$) のシグナルのうち、トランス置換 ($J = 15.6 \text{ Hz}$) の二重結合上の 2 個の水素 (H_a および H_b) によるシグナルは、他の 4 個の水素のシグナルに較べてかなり低磁場側に現れていることから、トリカルボニル系に共役した二重結合上の水素によるものと推定される。またそれらの化学シフトは DMSO- d_6 中で H_a は 6.96, H_b は 6.64 ppm であり、重クロロリンゲン中では H_a 7.62, H_b 6.94 ppm である。

これらの値は asper-tetronin A (13)¹¹⁾ の場合 (H_a' 7.32 ppm, H_b' 7.06 ppm (CDCl_3)) にかなり似ている。このことからトランス置換の二重結合は式 (Ic) に示した位置に存在しなければならぬ。また H_b プロトンのカップリングの様式 (doublet doublet) から考えて、その隣りはメチン基であることが予想される。

一方 N-メチル桂皮酸アニリドの 2 つの異性体のオレフィンプロトンの結合定数は、ト

ランス体で 15.5 Hz , シス体では 12.5 Hz である。¹²⁾

これらの値は式 (Ie) 中の共役アミドの二重結合がシス置換 (H_c および H_d プロトン, $J = 12 \text{ Hz}$) であることを支持している。

第3章 イカルガマイシンの平面構造

第1節 イカルガマイシンおよびヘキサヒ

ドロイカルガマイシンの加水分解

イカルガマイシン (1) は分子式および部分構造式から考えて、五環性の化合物であることがわかる。さらに、テトラメチルエステル (5) (二環性) およびジメチルエステル (8) (三環性) の生成から次のことがわかる。

(1) は三環性の脂環性部分を持ち、そのうちの1つの環にはシスの二置換二重結合が存在する。また (1) は部分構造 (Ic) を大環状部分としてその中に含んでいる。

(1) およびヘキサヒドロ誘導体 (2) は酸あるいはアルカリにより加水分解を受けることが予想される。^{7a, 9)} 事実 (2) は強い条件下でアルカリにより加水分解されてカルボニ酸になる。そのジメチルエステル (14) の分子式 $[C_{20}H_{34}(COOMe)_2, m/e \ 392 (M^+)]$ はアミド基とβ-トリカルボニル部分が加水分解されたニ

とを示している。(1)も同様な条件下で加水分解されるが、生成物のジメチルエステル(15)はガスクロマトグラフによれば、少なくとも3成分以上から成る混合物である。しかし、この混合物(15) $[C_{20}H_{28}(COOMe)_2, m/e 386 (M^+)]$ は接触還元によりジメチルエステル(14)のみを与えることから、二重結合の位置のみによる異性体であることがわかる。

(15)からガスクロマトグラフにより、(15a), (15b)の2つの異性体を分離する。IRおよびUVスペクトル(実験の部)から、(15a)は2つの共役エステルを、(15b)は1つの共役エステルと1つの非共役エステルを持つことがわかる。

混合物(15)を(1)の場合と同様な条件下でオゾン分解すると、(1)の場合に生成したテトラメチルエステル(5)の他にテトラメチルエステル(16) $[C_{13}H_{20}(COOMe)_4, m/e 412 (M^+)]$ および(17) $[C_{12}H_{20}(COOMe)_4, m/e 400 (M^+)]$ が得られる。(5)に較べてメチレン基の1つ少ない

(16) の生成は、イカルガマイシン (1) が $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ 基の隣りに少なくとも 1 つのメチレン基を持つことを意味している (17) の構造および生成については後述する)。

第2節 イカルガマイシンおよびその還元誘導体の酸化

イカルガマイシン (1) の脂環性部分は多くの炭素原子 (部分構造式 (Ic) に含まれていない炭素原子の数は16個) を含み, (1) およびその誘導体のスペクトルデータからは, それに対してほとんど何の手掛りも得られていない。しかし (2) の NMR スペクトル (図1) からシスの二置換二重結合 (5.72 および 5.95 ppm, $J=10\text{ Hz}$) および第二級メチル基 (0.88 ppm, α , $J=7\text{ Hz}$), 第一級メチル基 (0.93 ppm, γ , $J=7\text{ Hz}$) の存在がわかるのみである。

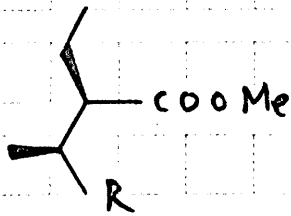
そこで, 炭素骨核に関する知見を得るため, (1) およびその誘導体 (2), (3) についてかなり強い条件下での酸化を試みた。

(i) イカルガマイシンの酸化

イカルガマイシン (1) をポリジーン水中、
 60°C で過マンガン酸カリウムにより酸化し、
 得られたカルボン酸の混合物をジアゾメタン
 でエステル化する。混合物を分取ガスクロマ
 トグラフにより 6 成分に分離した。そのうち
 も、最も保持時間の長い 2 つの成分は前に述
 べたテトラメチルエステル (16) および (5) で
 ある。(5) はこの酸化反応生成物のうちでも
 っとも高収率で得られた。残りの 4 成分* の
 構造は主に質量および NMR スペクトルから
 決められた。2-エチル-3-メチルコハク
 酸ジメチルエステル (18),¹³⁾ 2-エチル-3-
 メチルグルタル酸ジメチルエステル (19),¹⁴⁾ の
 構造はスペクトルデータ (実験の部) から明
 らかにされた。(18) がエリトロ型であること
 は標品との比較によりわかった。(19) は合成

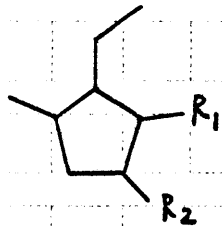
* 他に安息香酸メチルが得られるが、これはポリジーン中の微量の
 トルエンに由来するものと考えられる。

品の2種のジアステレオマーのうちの1つに IR および NMR スペクトルが一致するが、そのものがエリトロ型であることについては第5章第3節で述べる。



(18): $R = \text{COOMe}$

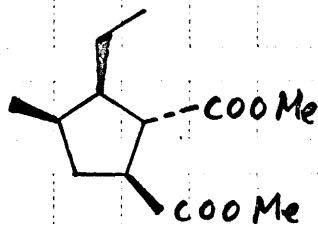
(19): $R = \text{CH}_2\text{COOMe}$



(20): $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$

(21a): $R_1 = \text{COOMe}$, $R_2 = \begin{array}{c} \text{CH COOMe} \\ | \\ \text{CH}_2\text{COOMe} \end{array}$

(21b): $R_1 = \begin{array}{c} \text{CH COOMe} \\ | \\ \text{CH}_2\text{COOMe} \end{array}$, $R_2 = \text{COOMe}$



(20a)

ジメチルエステル (20) [$\text{C}_8\text{H}_{14}(\text{COOMe})_2$, n_D^{20} 228 (M^+)] の NMR スペクトルには次のシグナルが見られる。 δ 0.85 (3H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH<}$), 0.89 (3H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1.2~2.4 (6H, m), 2.79 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 3.09 (1H, ddd, $J = 8.5, 8.0, 7.5 \text{ Hz}$), 3.63 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$) および 3.64 ppm (3H, s, $-\text{COOCH}_3$)。

2.79 と 3.09 ppm のシグナルはその化学シフトから、カルボメトキシ基の付いた炭素上の水素によるものであり、3.09 ppm を照射 (irradiate) すると、2.79 ppm の triplet が doublet に変化することから、2 つのカルボメトキシ基は互いに隣接していることがわかる。これらのデータに (19) が共に生成することを考え合せて、(20) の平面構造は γ -エチル-4-メチル-1,2-シクロペンタンジカルボン酸ジメチルエステルであると決定された。(20) の立体構造に関しては、 γ -エチルと4-メチルがシスであることは (18), (19) の立体構造から明らかであり、ナトリウムメトキシドによる異性化により大部分が変化しないで回収されることから、もっとも安定型の (20a) であると推定される。このことは (20) の可能な4個の異性体のオベテをラセミ体として合成し、比較することにより確実にされた (第5章第1節)。

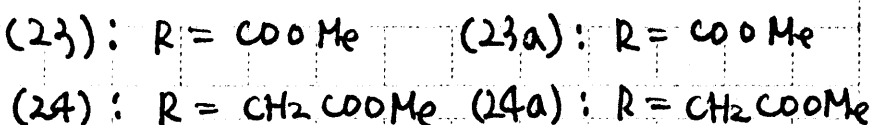
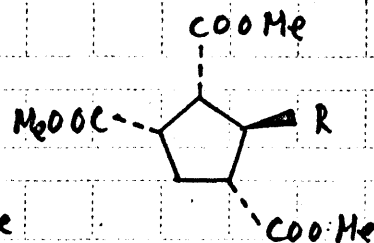
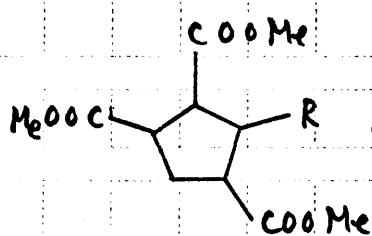
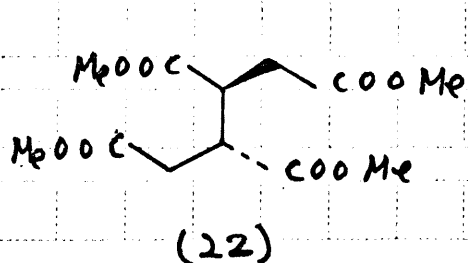
トリメチルエステル (21) $[(C_{10}H_{12}(COOMe)_3, m/e \ 314 (M^+)]$ の質量スペクトルには、 m/e

169, 146 と 109 に特徴あるピークがある。
 最初のものは $(M^+ - \text{MeOOCCH}_2\text{CHCOOMe})$ イオン、
 次は McLafferty 転位により生じた $(\text{MeOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})^+$ イオン、最後のものは五員環部分に由来する $(\text{C}_6\text{H}_5)^+$ イオンによるピークと考えられる。したがって (21) は (21a) あるいは (21b) のいずれかによって表わされる。

イカルガマイン (2) を 6N 硫酸-酢酸中 80°C で三酸化クロムにより酸化して得られるカルボン酸の混合物をジアゾメタンでエステル化する。(2) の過マンガン酸カリウムを用いる酸化によりすでに得られている (18), (19) (20) および (21) に加えて次のエステルが得られた。コハク酸ジメチル, メリ-1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸テトラメチルエステル (22), ¹⁵⁾ テトラメチルエステル (23) および (24) である。このうち (22) がもっとも収率良く得られる。

テトラメチルエステル (23) $[\text{C}_6\text{H}_6(\text{COOMe})_4, m/e 302 (M^+)]$ の構造はその分子式から推定で

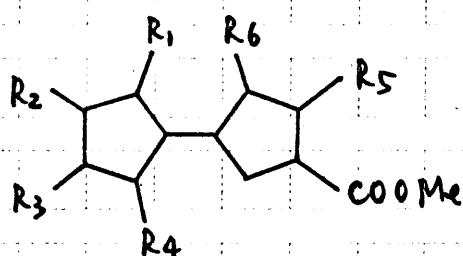
きる。その立体構造は標品¹⁶⁾との比較により (23a) であることが明らかにされた。



テトラメチルエステル (24) [C₆H₈(COOMe)₄, m/e 316 (M⁺)] は (23) に較べてメチレン基を1つ多く持ち、(24)¹⁷⁾あるいは4-カルボキシメチル-1,2,3-シクロペンタントリカルボン酸テトラメチルエステルの2つの構造式が考えられるが、後者はテトラメチルエステル (22) が共に生成することを説明し得ないことから除かれる。またその立体構造は (22) および (23) の立体構造を考慮すると、(24a) がもっとも適当である。実際に、可能な8個の立体異性体のうちの5個を立体化学のはっきりした方法で合成して、それらのスペクトルデータおよびガスクロマトグラフ上の挙動を分解

生成物(24)の場合と比較して、(24)の立体構造が(24a)で表わされることが確実になった(第5章第2節)。

イカルガマイシン(1)から(20)および(24)が得られたことから、テトラエステル(5)に対して8個の構造が考えられるが、(21)の生成を考え合せると(5a)~(5d)の4通りになる((16)に対しては(16a)と(16b)の2通り)。



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₅
(5a)	COOMe	Et	Me	H	CH ₂ COOMe	COOMe
(5b)	COOMe	Et	Me	H	COOMe	CH ₂ COOMe
(5c)	Et	Me	H	COOMe	CH ₂ COOMe	COOMe
(5d)	Et	Me	H	COOMe	COOMe	CH ₂ COOMe
(16a)	COOMe	Et	H	H	COOMe	COOMe
(16b)	Et	Me	H	COOMe	COOMe	COOMe

(21)の側鎖のコハク酸エステル残基中のメチレン基が(1)自身に存在し、脱炭酸により生じたものではないことは次の実験から証明された。すなわち(1)をトリジン-重水中で過マンガン酸カリウムにより酸化して得た(21)には、重水素はそれほど含まれていない(約3分の1)。

また (5) を重メタノール中ナトリウムメトキシドで処理すると α -5 誘導体が得られることは、これらの式 (5a ~ 5d) と矛盾しない。

(ii) ヘキサヒドロイカルガマイシンおよび
デオキシオクタヒドロイカルガマイシ
ンのクロム酸酸化

ヘキサヒドロイカルガマイシン(2)を6N
硫酸中で三酸化クロムにより酸化し、ついで
得られたカルボン酸の混合物をエステル化し
たのち、ガスクロマトグラフにより分離を行
った。(1)の酸化によりすでに得られてい
るコハク酸ジメチル、ジメチルエステル(19)、
(20)に加えて次のエステルを得た。それはグ
ルタル酸ジメチル、1,2,4-ブタントリカル
ボン酸トリメチルエステル(25),¹⁸⁾ トリメチル
エステル(26), (27)およびテトラメチルエステ
ル(28), (29)である。

トリメチルエステル(26) $[\text{C}_7\text{H}_{13}(\text{COOMe})_3]$ お
よび(27) $[\text{C}_8\text{H}_{15}(\text{COOMe})_3]$ の質量スペクトルに
は分子イオンピークは見られないうが、それぞ
れ m/e 243, 214 および m/e 257, 228 に $(\text{M}^+ -$
 $\text{OMe})$, $(\text{M}^+ - \text{HCOOMe})$ に相当するピークが現われ

ることから分子式が決まる。また (26) では m/e 146, (27) では m/e 160 にそれぞれ $(\text{MeOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})^+$, $(\text{MeOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})^+$ のピークが観察される。一方 NMR スペクトルにはそれぞれ 1.20 と 1.18 ppm に $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOMe}$ による doublet, 0.88 と 0.89 ppm には CH_3-CH_2- による triplet が見られる。したがって 2 つのトリメチルエステルの構造は (26) および (27) で表わされる。それらの構造は合成品 (ジアステレオマーの混合物) との比較によりさらに確実にされた (第 5 章第 4 節 (i))。

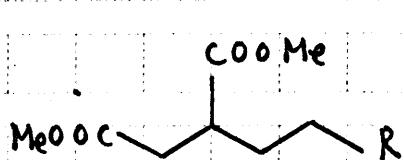
テトラメチルエステル (28) $[\text{C}_7\text{H}_{12}(\text{COOMe})_4]$ の質量スペクトルには m/e 301 (M^+-OMe), 174 $(\text{MeOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})^+$, 160 $(\text{MeOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})^+$ に特徴的なピークが見られることから、その構造は (28) 式で表わされる。立体構造をトレオ型 (28a) と決定した理由に関しては第 5 章第 4 節 (ii) で述べる。

(28) に較べてメチレン基を 1 つ多く持つテトラメチルエステル (29) $[\text{C}_8\text{H}_{14}(\text{COOMe})_4, m/e$

$315 (M^+ - OMe)$ の構造は、質量スペクトルで m/e 174 に強いピークが現われ、(28) に存在した m/e 160 のピークが見られないうことから、(29) および (31) の2つの構造式が可能であるが、トリメチルエステル (25) が共に生成することとを考えると、式 (29) の方がより妥当であろう。実際に (29) (分離不可能なジアステレオマーの混合物として) および (31) (トシオ型 (31a) およびエリトロ型) を合成し、これらのスペクトルデータと分解生成物のそれとを比較することにより式 (29) は確定になった (第5章第4節 (iii), (iv))。

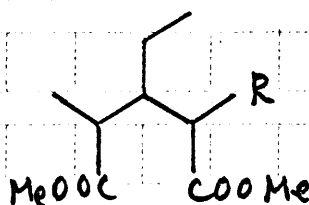
デオキシオクタヒドロイカルガマイシン (3) はヘキサヒドロイカルガマイシン (2) に存在したカルボニル基が1個メチレン基に還元されたものであるから、(2) の酸化により得られたエステルのほかに2,3の新しい、メチレン基を1つ多く含むエステルが得られる可能性がある。(3) を6N硫酸中でクロム酸酸化すると、難溶性のケト酸 (6a) が生成し

(前述), それ以上の酸化が非常に遅いので,
 6 N 硫酸-酢酸中で酸化した。(2)の酸化に
 よりオでに得られているエステル[コルク酸
 ジメチル, グルタル酸ジメチル, (19), (25),
 (26), (27), (28), (29)]のほか、新しく次の3
 つのエステル, 1, 2, 5-ペンタントリカルボ
 ン酸トリメチルエステル (30)¹⁹⁾ およびテトラ
 メチルエステル (31), (32), を得た。



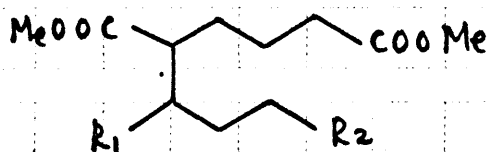
(25): $\text{R} = \text{COOMe}$

(30): $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOMe}$



(26): $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOMe}$

(27): $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$

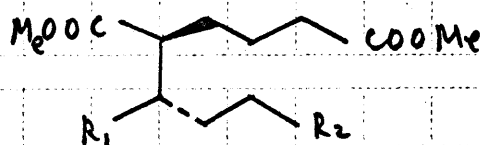


(28): $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$

(29): $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{COOMe}, \text{R}_2 = \text{COOMe}$

(31): $\text{R}_1 = \text{COOMe}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$

(32): $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$



(28a): $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$

(31a): $\text{R}_1 = \text{COOMe}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$

(32a): $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$

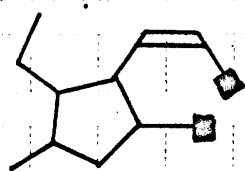
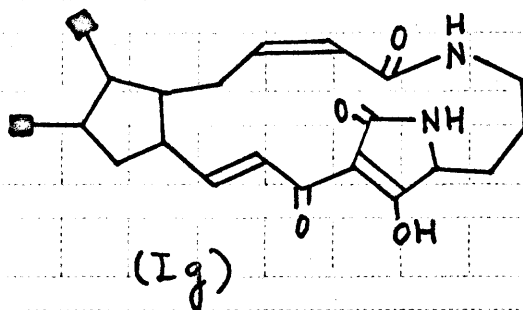
テトラメチルエステル (32) $[C_9H_{16}(COOMe)_4]$ の構造は、質量スペクトル $[m/e \ 329 (M^+ - OMe), \ 174 (MeOOCCH_2CH_2CH_2CH_2COOMe)^+]$ およびテトラエステル (29) に較べてメチレン基が1つ多いこと
 5 とトリメチルエステル (30) が共に生成すること
 とを考へ合せて推定された。(28) の立体構造
 (28a) から (32) の立体構造は (32a) と考えられ、
 これを合成により証明した(第5章第4節(iv))。

4 10 トリエステル (25) に対する (30), テトラエ
 ステル (29) に対する (32) の関係からその存在
 が予想されるテトラメチルエステル (31) $[C_8H_{14}(COOMe)_4]$ は、その異性体である (29) から分
 離することができず、その存在および構造を
 直接証明することはできなかった。しかし、
 15 (3) の酸化により得られる (29) と (31) の混合
 物の NMR スペクトルを、シフト試薬* を加
 えて測定することにより (31a) の存在がわかっ
 た(実験の部)。

* トリスジシロキシルメタート・ユーロピウム, $Eu(DPM)_3^{20)}$

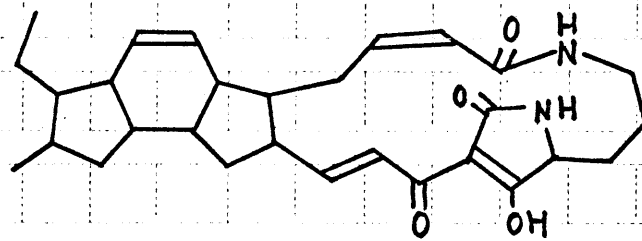
第3節 イカルガマイシンの平面構造

(2), (3) からトリエステル (26), (27) が得られ, (1) から得られなかったことと (20) の構造から, 部分構造式 (I_f) がイカルガマイシン (1) に対して与えられる。(1) から (22), ヘキサヒドロイカルガマイシン (2) から (29), デオキシオクタヒドロイカルガマイシン (3) から (31) がそれぞれ生成することと, (1) から (24) が得られることから, 部分構造式 (I_e) は (I_g) に拡張される。(25) および (30) がそれぞれ (2) および (3) から生成することと (I_g) により説明できる。

(I_f)(I_g)

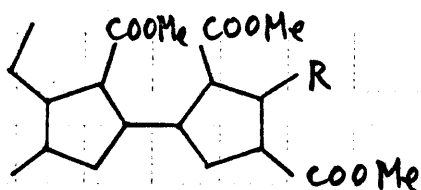
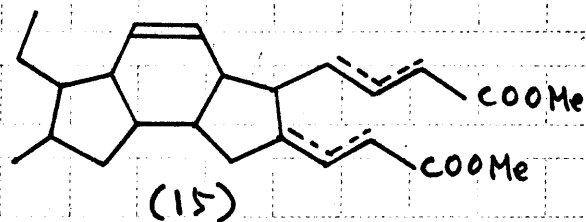
テトラエステル (5) に対する推定構造式 (5a) ~ (5d) の中で, (5c) と (5d) は (I_f) と両立

しなから除外され、(5b)は(Ig)により除外される。したが、テトラメチルエステル(5)の構造は(5a)で表される((16)は(16a)で、(21)は(21a)で表される)。部分構造式(I+)と(Ig)およびテトラエステル(5a)の構造を組み合わせると、イカルガマイシン(1)に対し2唯一つの平面構造式(Ih)が与えられる。

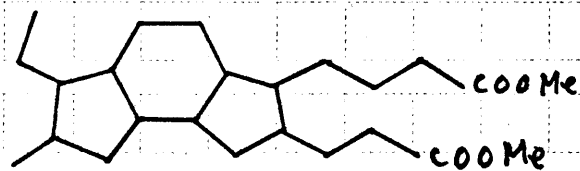


(1) = (Ih)

第3章ですでに述べた化合物のうち主なものの構造を以下に記しておく。

(5a): $R = \text{CH}_2\text{COOMe}$ (16a): $R = \text{COOMe}$ 

(15)



(14)

第4節 その他の反応

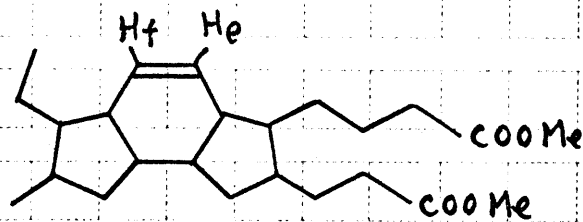
(i) 六員環上に二重結合が存在すること

イカルガマイシン (1) のアルカリ性水分解により得られ2113 ジエステル¹⁵の混合物 (15) を一当量のメーケル過安息香酸により、不飽和モノエポキシドの混合物 $[C_{20}H_{32}O(COOCH_3)_2, m/e 402 (M^+)]$ としたのち接触還元すると、残る2個の二重結合が飽和される。混合物を薄層クロマトグラフにより分離すると、主生成物としてモノエポキシド (33) $[C_{20}H_{32}O(COOCH_3)_2, m/e 406 (M^+)]$ を得る。このエポキシドを Cornforth の条件²¹⁾で二重結合に戻してオシフィン (34) $[C_{20}H_{32}(COOCH_3)_2, m/e 390 (M^+)]$ を得る。

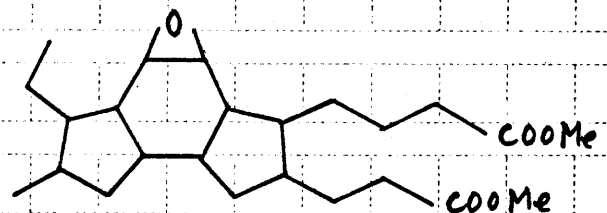
(34) のIR スペクトルには 3010 (二重結合) と 1739 cm^{-1} (飽和エステル) に吸収があり、またそのNMR スペクトルには 5.65 と 5.80 ppm に AB 型の quartet (2H, $J=10\text{ Hz}$)^{*} が

* このシグナルはさらに細く分裂しているが、カップリングの様式および結合定数 ($J=1\sim 2\text{ Hz}$) を読み取ることはできなかった。

存在する。この結合定数 (10 Hz) はその二重結合が六員環上に存在することを示している。^{2c)}
 イカルガマイシン (1) 自身の NMR スペクトルにおける 5.72 および 5.95 ppm の AB quartet (2H , $J = 10\text{ Hz}$) はこのシグナルと良く対応している (図 1 中の H_f および H_g プロトン)。



(34)



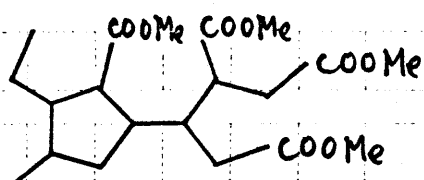
(33)

(ii) テトラエステル (17) の構造および生成について

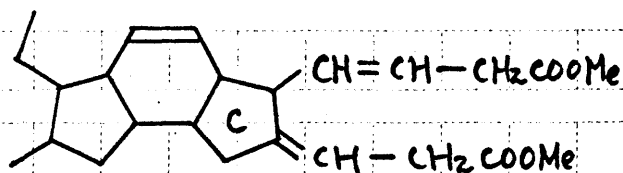
混合物 (15) のオゾン分解生成物として得られているテトラエステル (17) はその分子式 $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}(\text{COOMe})_4]$ から単環性である。その質量スペクトルにおいて $m/e\ 255$ に $(\text{M}^+ - \text{MeOOC} - \text{CH}_2\text{CHCOOMe})$, 146 に $(\text{MeOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})^+$ によるピークが見られることから構造式が決まった。(17) の生成する過程ははっきりしないが、

(15) の 1 異性体 (15c) (単離してはいない) のオゾン分解の際に、C 環の開裂が起こり生成したものと考えられる。

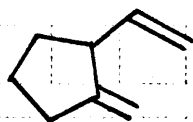
実際に (15c) の C 環部分に似た構造を持つ 2-ビニル-1-メチレンシクロペンタン (35) を同様な条件で処理するとアジピン酸ジメチルエステルが得られる。



(17)



(15c)



(35)

第4章 イカルガマイシンの立体構造および 生合成仮説

第1節 イカルガマイシンの立体構造

イカルガマイシン (2) には A, B, C 環上の C-2, 3, 3a, 8b, 8a, 5a, 6, 7 の連続する 8 個および E 環上の 1 個の不整中心がある。後者の立体配置は L-オルニチンの生成により明らかである。

イカルガマイシン (2) の酸化により得られているジメチルエステル (20a) の立体構造から A 環上の 4 個の不整中心, C-2, 3, 3a, 8b, の相対配置がわかる。またテトラメチルエステル (24a) から C 環上の 4 個の不整中心, C-8a, 5a, 6, 7, の相対配置が決まる。したがって、それらを組み合わせれば、絶対配置を含めて 4 通りの立体構造が可能になる。

(2) をペリジーン-重水中で過マンガン酸カリウムにより酸化して得られる (20a) には、重水素はそれほど含まれていない (d₀ 65%, d₁

30%, d_2 5%)。また (1) を 6 N 重硫酸中でクロム酸酸化して得られる (24a) は d_0 体 85%, d_1 体 15% から成る。これらの事実は (20a) が A 環の, (24a) が C 環の立体構造をそれぞれ保持したまま生成したことを意味している。

(+) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチルコハク酸 (36) の絶対配置はすでに Brockmann jr. により 2R, 3S と決定されている。^{13c)} (36)

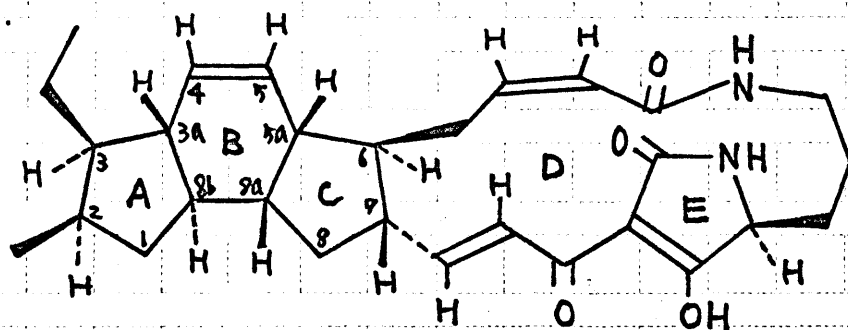
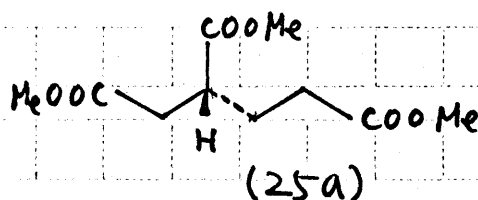
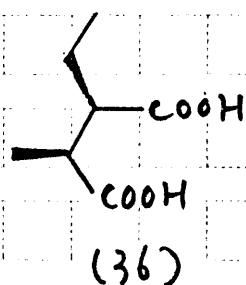
から誘導された (-) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチルグルタル酸ジメチルエステル (44) の旋光度は $[\alpha]_D^{25} - 14.9^\circ$ ($c = 1.19$, CHCl_3) である (第 5 章第 3 節)。一方イカルガマイシン

(2) の酸化により得られている (19) は $[\alpha]_D^{25} - 8.6^\circ$ ($c = 0.64$, CHCl_3) の旋光度を持つ。したがって (19) の絶対配置は式 (19) で表わされるように 2R, 3R であり, (1) の A 環上では 3R, 2R であることがわかる。

(+) - 1, 2, 4 - ブタントリカルボニ酸トリメチルエステル $[\alpha]_D^{20} + 16.2^\circ$ ($c = 13.7$, acetone) の絶対配置は Freudenberg により式 (25a) で表わ

されるように R 配置であると決定されている。^{18b)}
 ヘキサトリロイカルガマイシン (2) の酸化生成物として同じトリメチルエステル (25) $[\alpha]_D^{25} + 12.6^\circ$ ($c = 0.68$, acetone) がすでに得られている。
 したがって、イカルガマイシンの C-7 の絶対配置は R で表わされる。

エステル (20a), (24a) の立体構造およびエステル (19), (25) の絶対配置を組み合せると、イカルガマイシン (1) の立体構造は (Ii) で表わされる。



(1) = (Ii)

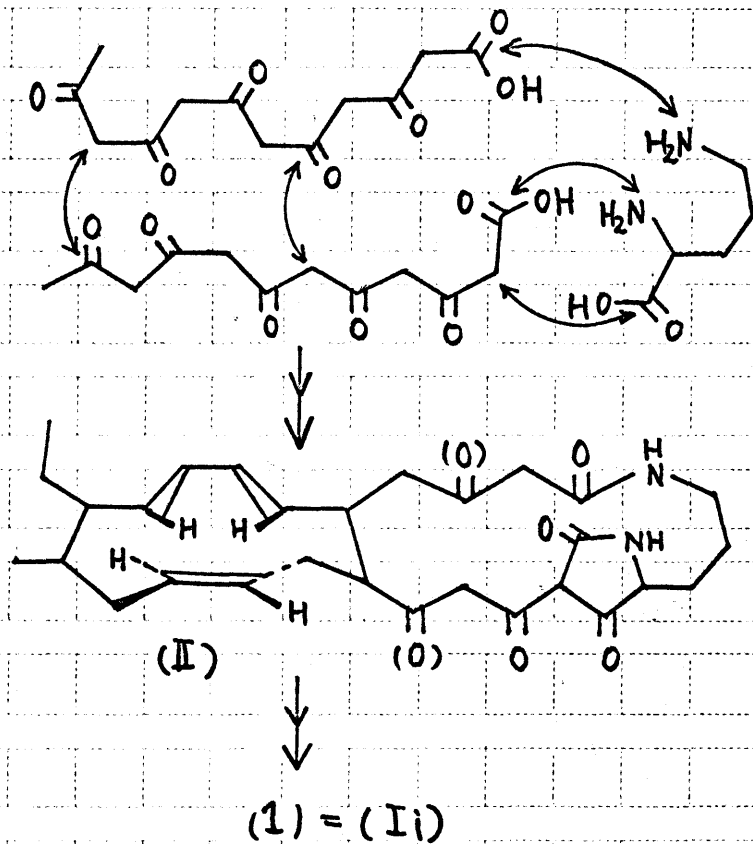
第2節 イカルガマイシンの生合成仮説

イカルガマイシン (1) の A, B, C 環はトランス, アンチ, シス - デカヒドロ - α 5 - イニダセン骨格から成っているが, この様な炭素骨格を持つ有機化合物はこれまで天然からは見出されていない。²²⁾

したがってイカルガマイシン (1) の生合成, 時にその炭素骨格生成に関するものは興味深く思われる。

α -アシルテトラミン酸誘導体である tenuazonic acid (9)^{7b)} および erythroskyrine (10)^{8b)} の生合成研究はすでに行なわれている。それによれば, (9) の側鎖およびラクタムのカルボニル基は酢酸の C-1 に由来する。また (10) には DL-バリンが取り込まれる。これらの事実を考え合せると, イカルガマイシン (1) は2本の6個の酢酸から成るポリケチド鎖およびL-オルニチンから構成されていると考えられる。これらの3つの単位が縮合してできた

仮想的な中間体 (II) のトランス, トランスのブ
タジエン部分とトランス置換の二重結合が分
子内 Diels-Alder 反応²³⁾すれば, イカルガマ
イシン (1) の A, B, C 環の環結合の立体化学
(c-3a, 8b, 8a および 5a) は一義的に決まっ
てしまう。



第5章 酸化生成物の合成

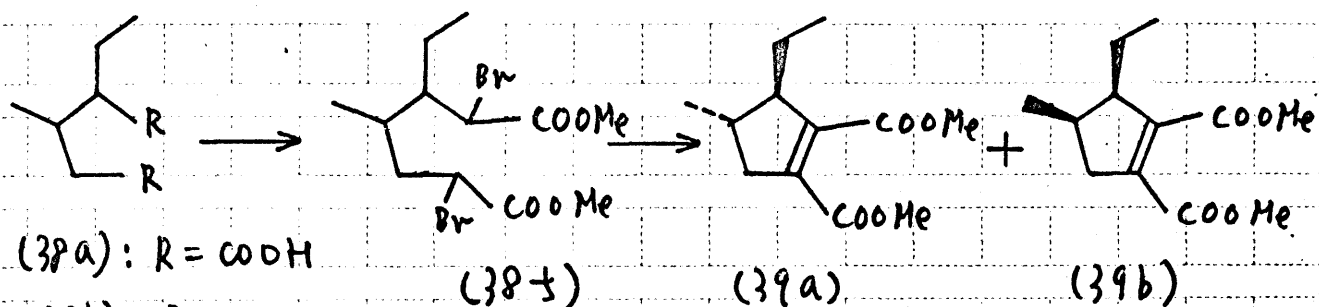
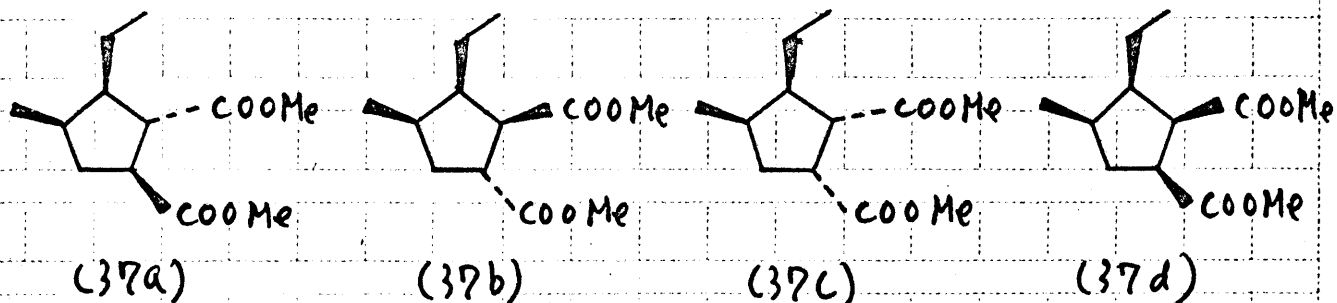
第1節 3-エチル-4-メチル-1,2-

シクロペンタンジカルボン酸ジメ

チルエステルの合成

3-エチル-4-メチル-1,2-シクロペンタンジカルボン酸ジメチルエステル(37)の8個の可能な立体異性体のうち、エチル基とメチル基がシスである4個の異性体((37a)~(37d))をラセミ体として合成し、その立体化学を明らかにした。またすべての置換基が互にトランス配置をと、ている(37e)も合成した。

2-エチル-3-メチルグルタル酸^(14a)のトレオ、エリトロ体の混合物(38a)(トレオ:エリトロ=2:1)を水素化リチウムアルミニウムで還元してジオール体(38b)とした。このものを塩化p-トルエンスルホニルペリジンによりジトシラート(38c)に変換し、直ちにジメチルスルホキシド中でシアン化ナトリウムを作用させてジ=トリル(38d)とした。ジ=ト



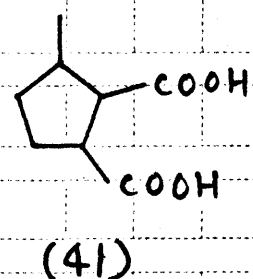
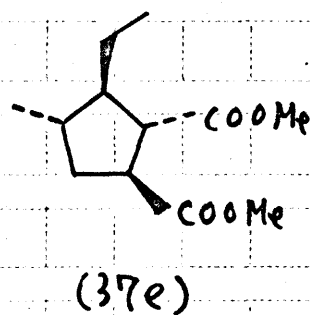
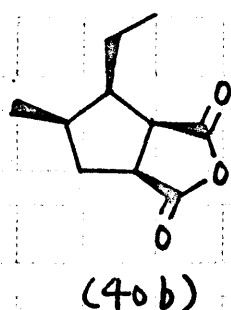
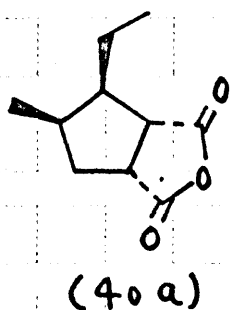
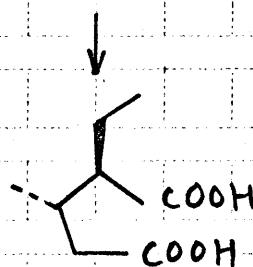
(38a): $R = \text{COOH}$

(38b): $R = \text{CH}_2\text{OH}$

(38c): $R = \text{CH}_2\text{OTs}$

(38d): $R = \text{CH}_2\text{CN}$

(38e): $R = \text{CH}_2\text{COOH}$



リル (38d) をエチレンジグリコール - 水中で水酸化カリウムにより加水分解するとジカルボン酸 (38e) が得られる。これを精製することなしに塩化チオエール, 臭素, ついでメタールを作用して²⁴⁾ ジブロムジエステル (38f) に変換した。(38f) の構造はその質量スペクトル (m/e 359, 357, 355 ($M^+ - OMe$)) および NMR スペクトル (4.3 ppm 附近の 2H 分のシグナル) から確認した。

この混合物 (38f) にジメチルホルムアミド中で水素化ナトリウムを作用させて,²⁵⁾ 2 種の不飽和ジエステル (39a) および (39b) の混合物 (トランス体 (39a) : シス体 (39b) = 7 : 5) を得た。それらの分離は硝酸銀を含んだシリカゲルによるカラムクロマトグラフおよび分取ガスクロマトグラフにより行なった。

(39a) および (39b) の二重結合がそれぞれ 1 位にあることは反応から推定され,²⁵⁾ スペクトルデータにより確認された (実験の部)。立体構造に関し 2 は (39a) をオゾン分解してトレオ

1-2-エチル-3-メチルグルタル酸を得た
 ことにより決めた。^{26a)} シス体 (39b) の接触還元
 はかなり困難であつたが、酢酸中酸化白金を
 用いて還元を2回繰り返すことにより成功し
 た。得られた飽和エステルは3成分から成り、
 後述するようにそれらの立体構造は (37c), (37a)
 および (37d) である ($(37c) : (37a) : (37d) = 2 : 1$
 $: 5$)。 (37d) をメタノール中ナトリウムメトキ
 シドで処理すると、3個の異性体 ((37a), (37b),
 (37c)) が 89 : 9 : 2 の比率で得られる。このこ
 とは (37a) が最も安定型のトランス, トランス体
 であることを示している。^{*} 1,2-シスのエ
 ステル (37c) および (37d) は次の方法によつても
 得られた。 (37a) のジカルボニ酸を無水酢酸-
 p-トルエンスルホン酸で処理してシス, トラ
 ンスの酸無水物 (40a) およびシス, シスの酸無水
 物 (40b) を 4 : 1 の比率で得た。^{*} (40a) および
 (40b) からそれぞれ (37c) および (37d) を得た。

^{*} このような結果は nepetic acid (41) の立体異性体の合成
 の場合に類似している。^{26a)}

以上に述べた事実から3個の異性体(37a), (37c)および(37d)の立体構造がはっきり決まった。

残る異性体(37b)は酸無水物(40b)から出発し、モノメチルエステルの塩基触媒による異性化、ついでエステル化して得られた混合物から主生成物として得られた。^{*}

(39b)の接触還元の際の二重結合の移動が原因で生成したと考えられるエステル(37x)の立体構造は明らかでないが、このエステルをナトリウムメトキシドで処理すると新しい異性体(37e)が得られた。

以上に述べた6個の異性体の中でエステル(37a)のみがあらゆる点(旋光性を除く)で天然物の分解生成物(20a)に一致する。

^{*} このようキス、シス体からシス、トランス体への変換は(41)の場合にすでに行われていた。^{26b)}

第2節 3-カルボキシメチル-1,2,4- シクロペンタントリカルボン酸テ トラメチルエステルの合成

3-カルボキシメチル-1,2,4-シクロペン
タントリカルボン酸テトラメチルエステル
(42)の可能な8個の立体異性体のうちの5個
(42a)~(42e)をラセミ体として合成し、そ
の立体構造を明らかにした。

シス,シス,シス体(42a)はエンドージシクロペン
タジエンのオゾン分解¹⁷⁾により得られた。

シクロペンタジエンとトランス-グルタコ
ン酸ジメチルエステルとのDiels-Alder反応に
より、トランス-3-カルボキシメチル-5
-ホルメルネン-2-カルボン酸ジメチルエ
ステルの2個の立体異性体(43a)および(43b)が
生成する。それらをオゾン分解してトランス,
トランス,シス体(42b)およびシス,トランス,ト
ランス体(42c)を得た。(43b)の立体構造は以下
に述べるヨードラクトン(44a)への変換により

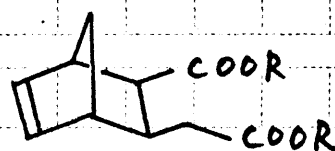
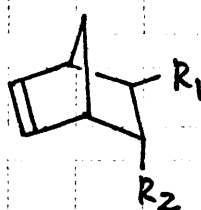
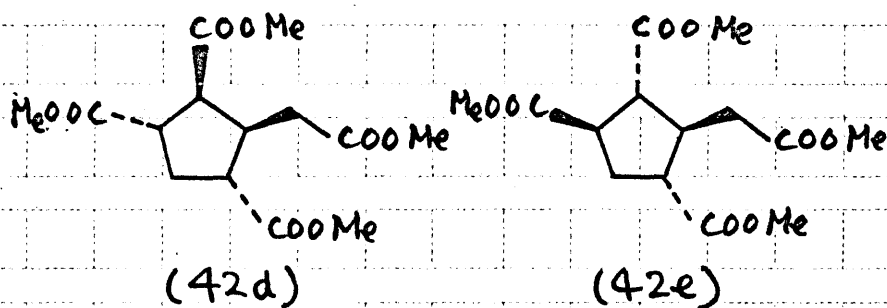
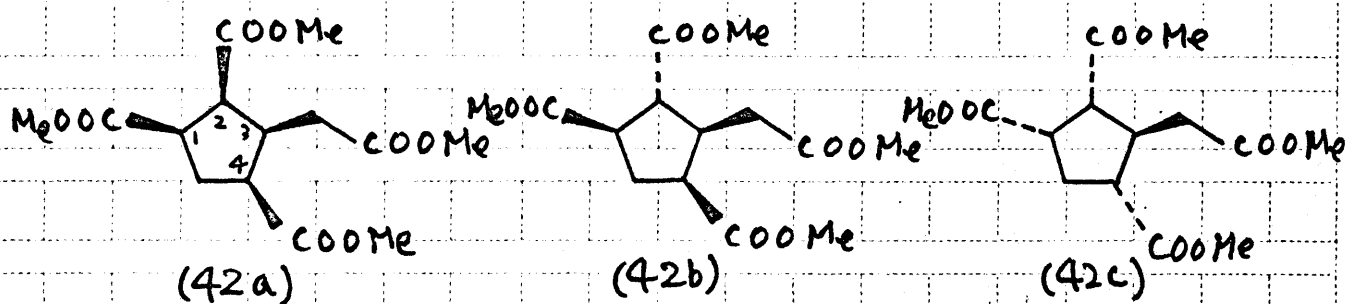
明らかである。すなわち (43b) をアルカリ加水分解してジカルボン酸 (43e) を得て、これをヨードラクトン化反応²⁷⁾により (44a) [mp 132-141°C] にした。(44a) の IR スペクトル (THF 中) は 1805 cm^{-1} に γ -ラクトン、 1739 cm^{-1} にカルボン酸の吸収を示す。またその NMR スペクトルは多くの点で (44b)²⁸⁾ に類似している。さらに (44a) は亜鉛-酢酸の処理により (43e) に戻ることから、炭素骨格の変化は起きていないことがわかる。

4番目の異性体、トランス,シス,トランス体 (42d) はエキソ-シスジエステル (43c) のオゾン分解により得られた。(43c) はエキソ-シス-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸無水物より得られるモノカルボン酸の Arndt-Eistert 反応により低収率ながら得ることができた。

5番目の異性体、トランス,トランス,トランス体 (42e) は (42a) のメタノール中ナトリウムメトキシド触媒による平衡反応の主生成物とし

て得られた。副生成物は(42c)である。

以上に述べた5異性体のうち(42c)のみがあらゆる点(旋光性を除く)で天然のエステル(24a)に一致した。



(43a): $R_1 = COOMe$, $R_2 = CH_2COOMe$

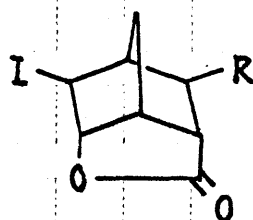
(43c): $R = Me$

(43b): $R_1 = CH_2COOMe$, $R_2 = COOMe$

(43d): $R = H$

(43d): $R_1 = COOH$, $R_2 = CH_2COOH$

(43e): $R_1 = CH_2COOH$, $R_2 = COOH$



(44a): $R = CH_2COOH$

(44b): $R = H$

第3節

(+) - エリトロ - ユ - エチル - 3 -

メチルグルタル酸ジメチルエステル

ル (45) の絶対配置

2 - エチル - 3 - メチルグルタル酸の立体化学は今までにまだ決められていない。そこで絶対配置の知られている (+) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチルコハク酸 (36)^{13c)} から誘導することにより (-) - エリトロ体 (45) の絶対配置を決定した。

(+) - ジカルボン酸 (36) を文献記載の方法^{13b)} でシスの酸無水物とする。ついでメタノールと加熱することによりモノメチルエステルモノカルボン酸の混合物 (47) とした。(47) のカルボキシ基を Arndt - Eistert 反応によりカルボメトキシメチル基に変換する。こうして得られた2種のエリトロ - ジメチルエステル (45) および (46) の構造は次のスペクトルデータから明らかにされた。

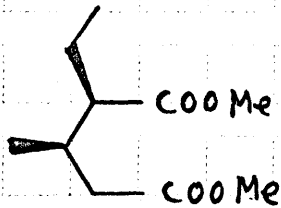
(45) の NMR スペクトルにおいて C - メチ

ル基のシグナルはいずれも高磁場側 (δ 0.89 に triplet, 0.94 ppm に doublet) に現われ 2 いるが, (46) においては doublet が 1.07 ppm にある。また質量スペクトルにおいて (45) では m/e 102, (46) では m/e 88 に McLafferty 転位によるピークが存在する。さらにエステル (45) の構造は標品の 2 種の立体異性体との直接の比較により確実にされた。オナキチトシオ, エリトロ混合物 (38a) を酸無水物として分離して 2 種のジカルボニ酸 [(48a) mp $99-100^\circ\text{C}$ および (48b) mp $97-98^\circ\text{C}$] を得た。前者は混合物 (38a) を繰り返し再結晶しても得られる。(48b) のジメチルエステルの IR および NMR スペクトルは光学活性な合成品 (45) および天然物よりのジエステル (19) のものと完全に一致した。

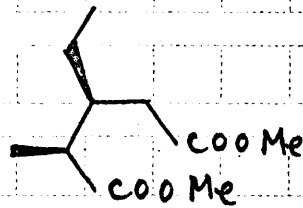
合成品 (45) の旋光度は $[\alpha]_D^{25} -14.9^\circ$ ($C=1.13$, CHCl_3) であり, 天然物 (19) のそれは $[\alpha]_D^{25} -8.6^\circ$ ($C=0.64$, CHCl_3) である。

以上に述べたように (-) - エリトロ - 2 - エテル - 3 - メチルグルタル酸ジメチルエステ

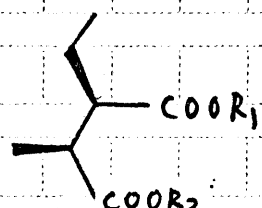
ルの絶対配置は式(45)で表わされるように2
R, 3 R と決定された。



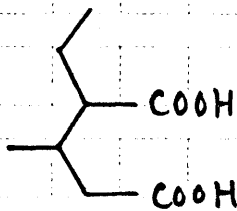
(45)



(46)



(47): $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}$
+ $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$



(48a): dl-トレオ

(48b): dl-エリトロ

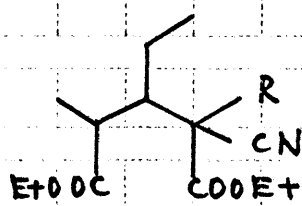
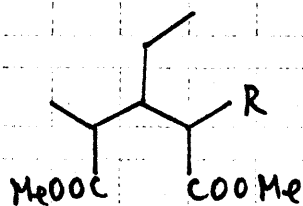
第4節 その他のエステル合成

(i) 3-エチル-1,2,4-ペンタントリカルボン酸トリメチルエステル (49) および 4-エチル-1,3,5-ヘキサントリカルボン酸トリメチルエステル (50) の合成

2-メチル-2-ペンテン酸エチルエステル^{29c)} に塩基触媒下, シアノ酢酸エチルを付加させてシアノジエステル (51) を得た。 (51) のナトリウム塩にブロム酢酸エチルおよびβ-ブロムプロピオン酸エチルを縮合して, それぞれシアノトリエステル (52) および (53) を得た。 これらを酸加水分解して得られたカルボン酸をエステル化して, それぞれからトリメチルエステル (49) および (50) を得た。

(49) および (50) はいずれもジアステレオマーの混合物 (NMR スペクトルから) であるが, その質量スペクトルおよびガスクロマトグラフの保持時間は天然物より得たエステル

(26) および (27) のさらに一致した。



(49): $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOMe}$

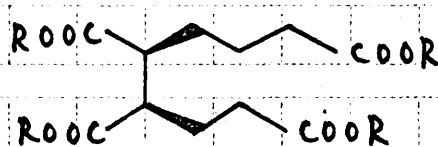
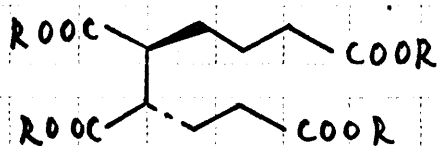
(51): $\text{R} = \text{H}$

(50): $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$

(52): $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOEt}$

(53): $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$

(ii) トレオおよびエリトロ-1,3,4,7-ヘプタテトラカルボン酸テトラメチルエステル ((54a) および (54b)) の合成

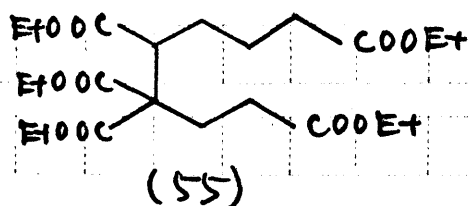


(54a): $\text{R} = \text{Me}$

(54b): $\text{R} = \text{Me}$

(54c): $\text{R} = \text{H}$

(54d): $\text{R} = \text{H}$



1,1,3-プロパントリカルボン酸トリエチルエステル³⁰⁾のナトリウム塩にα-ブロムア

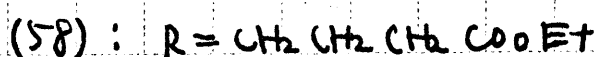
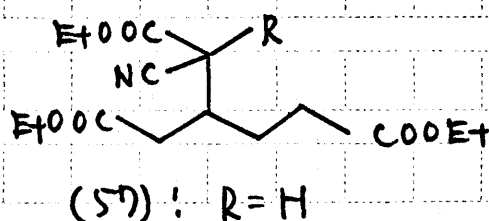
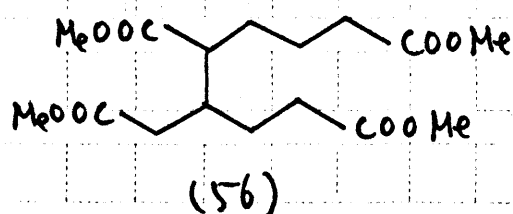
ジホン酸ジエチルエステル³¹⁾を縮合させ2ペ
ニタエステル(55)を得た。(55)を酸加水分解、
ついでエステル化してテトラメチルエステル
の混合物とする。これを分離してトシオ体
5 (54a)およびエリト体(54b)を得た。立体構造
の決定は次の実験に基づいている。

(54a)および(54b)を加水分解するとテトラカ
ルボン酸(54c)および(54d)が得られるが、(54d)
を170°Cで20分間加熱し、ついで水で処理す
ると(54c)に変化する。^{*}一方(54c)は同様の処
理により変化しない。テトラエステル(54a)の
10 スペクトルデータおよびガスフロートグラフ
上の挙動は天然物(28a)のものと一致した。

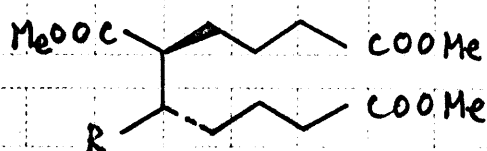
15 (iii) 3-カルボキシメチル-1,4,7-ヘプ
タントリカルボン酸テトラメチルエス
テル(56)の合成

* メソ-1,2,3,4-ブタンテトラカルボン酸は同様に処理すると、
dl体になることが知られている。^{15b)}

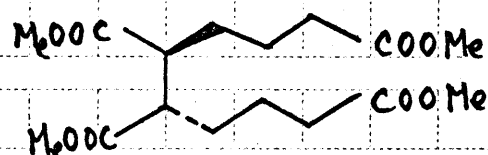
文献既知のシアノトリエステル (57)³²⁾ のナトリウム塩に γ -ブROM 酪酸エチルを作用させてシアノテトラエステル (58) を得る。このものを酸加水分解, ついでエステル化してテトラメチルエステル (56) を得た。 (56) がジアステレオマーの混合物であることは, シフト試薬²⁰⁾ を加えて測定した NMR スペクトルから明らかである (第 3 章第 2 節の実験の部) が, 薄層クロマトグラフおよびガスクロマトグラフによる分離は不可能であった。しかし合成品 (56) と天然物より得られた (29) が同一の平面構造を持つことは質量スペクトルおよびガスクロマトグラフを比較することにより支持される。



(iv) トレオおよびメソー-1,4,5,8-オクタ
 ンテトラカルボン酸テトラメチルエス
 テル((59a)および(59b))およびトレオ
 -5-カルボキシメチル-1,4,8-オ
 クタントリカルボン酸テトラメチルエ
 ステル(60)の合成



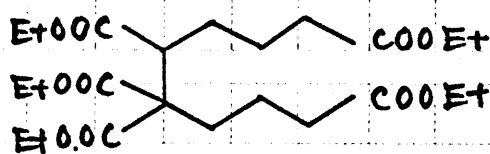
(59a): $R = \text{COOMe}$



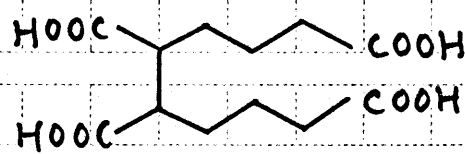
(59b)

(60): $R = \text{CH}_2\text{COOMe}$

(63): $R = \text{COOH}$



(61)



(62)

1,1,4-ブタントリカルボン酸トリエチル
 エステル³³⁾のナトリウム塩に2-ブロムアジ
 ピン酸ジエチルエステルを縮合させてペンタ
 エステル(61)を得た。(61)を酸加水分解して
 テトラカルボン酸(62)(ジアステレオマーの

混合物)とした。(62)のテトラメチルエステルを薄層クロマトグラフにより分離して2種の立体異性体((59a)および(59b))を得た。

混合物(62)を 200°C で1時間加熱したのちジアゾメタン、ついでメタノールを作用させるとトリメチルエステルモノカルボン酸(63)が得られる。(63)のメチルエステル(テトラメチルエステル)は(59a)と一致した。このことから(59a)の立体構造が決められた。

(63)のカルボキシル基をArndt-Eistert反応によりカルボメトキシメチル基に変換することによりテトラメチルエステル(60)を得た。このことから(60)の立体構造も明らかである。

エステル(60)が天然物から得られているエステル(32)と一致することはスペクトルデータおよびガスクロマトグラフ上の挙動からわかる。また(3)の酸化生成物中にエステル(59a)=(31a)が存在することに関してはすでに第3章第2節(ii)に記述した。

第6章 結論

抗生物質イカルガマイシン(1)の構造を化学反応、特に酸化反応から得られる知見に基づいて決めることができた。また酸化生成物の合成をいくつか行なった。

イカルガマイシン(1)は次の2つの構造上の特徴を持つ。

1つは β -アシルテトラミン酸部分を含む大環状ラクタムを持つことである。大環状ラクタムを含む抗生物質としては、ansamycinと総称される一群の抗生物質³⁴⁾およびostreogrycin³⁵⁾などが知られている。

他の1つはこれまでに天然に見出されていないテカヒドロ- α -イニダセン骨格を持つことであり、生合成的見地からもこの骨格は興味深いものである。

実験の部

融点 は未補正である。薄層クロマトグラフは分析用には Merck Silicagel GF254, 分取用には Merck Silicagel GF254 および pF254 (厚さ 1.5 mm) を用いて行なわれた。カラムクロマトグラフは Mallinckrodt Silicic acid (100 mesh) を用いて行なわれた。分析および分取ガスクロマトグラフは Varian Aerograph 1828-4型を用いて, ヘリウムをキャリアーガスとして流速 100 ml/min (カラム A, B, C) および 75 ml/min (カラム D) で行なわれた。使用したカラムは 10 feet \times 0.375 inch の 5% SE-30 - Celite 545 (カラム A), 10 feet \times 0.25 inch の 5% - OV-17 - Chromosorb W (カラム B), 10 feet \times 0.25 inch の 10% - OV-17 - Chromosorb W (カラム C), および 5 feet \times 0.25 inch の 5% SE-30 - Celite 545 (カラム D) である。油状物の元素分析用サンプルの調製はすべてカラム D を用いて行なわれた。

IRスペクトルは日本分光IR-S型およびDS-402G型スペクトロメーターを用いて測定した。UVスペクトルはPerkin-Elmer 202 UV-Vis スペクトロメーターを用いて測定した。NMRスペクトルは日本電子JNM-C60H型(60MHz)およびJNM-100型, JNM-100型(100MHz)を用い、テトラメチルシランを内部規準として測定した。結合定数は H_2 で表わされている。質量スペクトルは日立RMU-6C型および日本電子GMS-01SG型(高分解能質量スペクトル)を用いて測定した。比旋光度は日本分光ORD/UV-5型およびDIP-SL型(化合物(14)および(25))を用いて測定した。 pK_a 値はRadiometer TTT 1自記式測定器を用いて測定した滴定曲線から計算して求めた。

イカルガマイシン(1)の性質

メタノールから再結晶を繰り返すと針状結晶, mp 228-229°C (分解) とする。 $[\alpha]_D^{25} + 390^\circ$ (c=0.19, DMF)。

石油エーテル, エーテル, ベンゼン, 水に不溶。クロロホルム, 酢酸エチル, アセトンに難溶。ジメチルホルムアミド, ジメチルスルホキシド, テトラヒドロフラン, メタノール, エタノール, ピリジンに11くらい溶ける。

pK_a' 5.6 (67% EtOH)

m/e 478 (M^+)

$\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3450, 1700, 1665, 1642, 1580, 1510 cm^{-1}

ν_{\max}^{KBr} 3380, 3220, 1700, 1678, 1645, 1583, 1519 cm^{-1}

λ_{\max}^{MeOH} 227 nm (ϵ 20,700), 327 nm (ϵ 12,300)

$\lambda_{\max}^{0.1N NaOH-MeOH}$ 243 nm (ϵ 21,400), 321 nm (ϵ 13,300)

$\delta_{ppm}^{pyr-d_5}$ (100 MHz) 0.88 (3H, d, $J=7$, Me^d), 0.93

(3H, t, $J=7$, Meⁱ), 3.6~4.4 (2H, m, H_b),

4.1 (1H, narrow m, H_g), 5.72 (1H, broad d, $J=10$)

および ν' 5.95 (1H, broad d, $J=10$)

(He および ν' H_f), 約 6.0 (1H, m, H_d), 6.20

(1H, broad d, $J=12$, H_c), 6.94 (1H, dd, $J=$
 15.6, 9.5, H_b), 7.62 (1H, d, $J=15.6$, H_a),
 8.7 (1H, broad, 重水の添加により消失),
 9.6 (1H, broad, 重水の添加により消失)

δ ^{DMSO-d₆} ppm (100 MHz) 5.6 ~ 6.2 (4H, m, H_c ~ H_f), 6.64
 (1H, dd, $J=15.0$, 9.5, H_b), 6.96 (1H, d, $J=15.0$,
 H_a), 7.79 (1H, broad, 重水の添加により消失),
 8.62 (1H, broad, 重水の添加により消失)

分析値 C 72.67%, H 8.20%, N 5.90%

$C_{29}H_{30}O_4N_2$ としての

計算値 C 72.77%, H 8.00%, N 5.85%

(2) の銅錯体

(1) (50 mg) と酢酸銅 (12 mg) をエタノール (30 mL) に加え, 2 時間還流下に加熱する。
 放冷後析出した結晶をエタノールから再結晶
 すると, 黄緑色の針状結晶が得られる。

21 mg, mp 280°C 以上。

分析値 C 63.50%, H 7.65%, N 5.13%

$(C_{29}H_{30}O_4N_2)_2 Cu \cdot 4H_2O$ としての

計算値 C 63.86%, H 7.58%, N 5.14%

ヘキサヒドロイカルガマイシン (2)

イカルガマイシン (1) の粗結晶 (600 mg) をエタノール (200 ml) に溶かし, 酸化白金 (100 mg) を加えて 1 時間接触還元を行なうと約 120 ml の水素を吸収する。触媒を口取し, 口液を大部分減圧濃縮して析出した固体を口取する。クロロホルムから再結晶すると針状結晶が得られる。約 350 mg, mp 243-244°C (分解), $[\alpha]_D^{25} +110^\circ$ (c=0.44, CHCl₃).

pKa' 5.1 (67% EtOH)

CHCl_3
D_{max} 3450, 1710, 1662, 1610, 1520 cm⁻¹

MeOH
 λ_{max} 220 nm (ϵ 5,000), 280 nm (ϵ 12,400)

0.1N NaOH-MeOH
 λ_{max} 243 nm (ϵ 10,300), 279 nm (ϵ 13,600)

CHCl_3
 δ ppm (100 MHz) 3.84 (1H, m), 5.86 (1H, broad,

重水の添加により消失), 6.0 (1H, broad,

重水の添加により消失)

分析値 C 71.51%, H 9.27%, N 5.82%

m/z 484, 3303

$C_{29}H_{44}O_4N_2$ としての
 計算値 C 71.86%, H 9.15%, N 5.78%
 m/e 484.3301

5 (2) の銅錯体

(2) (25mg) と 酢酸銅 (6mg) をエタノール
 (15ml) に加え, 0.5 時間加熱還流する。放冷
 後析出した結晶をエタノールから再結晶する。
 青色結晶, 17mg, mp 280° 以上。

10 分析値 C 65.01%, H 8.74%, N 4.99%

$(C_{29}H_{43}O_4N_2)_2Cu \cdot 2H_2O$ としての

計算値 C 65.21%, H 8.50%, N 5.25%

(2) の N-メチルピラゾール誘導体

15 (2) (48mg) と N-メチルヒドrazin-硫酸
 塩 (20mg) を 90% エタノール (5ml) に溶かし,
 30 時間還流下に加熱する。溶媒を減圧濃縮し,
 残留物を薄層クロマトグラフ (GF; 展開液
 クロロホルム-メタノール = 4:1) により精
 製する。(2) の N-メチルピラゾールが油状

物として 19mg 得られる。

m/e 494 (M^+ , $M = C_{30}H_{46}O_2N_4$)

$\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3360, 1680, 1654, 1540 cm^{-1}

λ_{\max}^{MeOH} 226 nm (ϵ 4,900)

$\delta_{ppm}^{CDCl_3}$ 3.85 (3H, s, $>N-CH_3$), 4.1 (1H, m), 6.8 (1H, broad), 8.2 (1H, broad)

デオキシオクタヒドロイカルガマイシン (3)

ヘキサヒドロイカルガマイシン (2) (500mg)

をエタール (170 ml) に溶かし, 酸化白金 (150mg) を加え, 24時間接触還元を行なう。

触媒を口取りし, 口液を減圧濃縮して油状物を得る。これをエタールから結晶化して柱状結晶を得る。mp 155-157.5°C, 350mg。

pKa' 7.8 (67% EtOH)

m/e 470 (M^+)

$\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3470, 3250, 1775, 1705, 1665, 1510 cm^{-1}

λ_{\max}^{MeOH} 220 nm (ϵ 6,100), 240 nm (肩) (ϵ 4,600)

$\lambda_{\max}^{0.1N NaOH-MeOH}$ 222 nm (ϵ 3,200), 273 nm (ϵ 9,300)

$\delta_{ppm}^{DMSO-d_6}$ 3.85 (1H, m), 7.09 (1H, broad, 重水の添

加により消失), 7.85 (1H, broad). 重水の添

加により消失)

分析値 C 74.12%, H 9.99%, N 6.04%

$C_{29}H_{46}O_3N_2$ とした

計算値 C 74.00%, H 9.85%, N 5.95%

(3) の エ ー ル エ ー テ ル

(3) (140 mg) を メ タ ー ル (5 ml) に 溶 か し、
氷 冷 下 か き ま ぜ な が ら ジ ア ゾ メ タ ン の エ ー テ
ル 溶 液 を 少 し づ つ 加 え る。同 温 度 で 5 分 間、
さ ら に 室 温 で 5 分 間 反 応 さ せ る。溶 媒 お よ び
過 剰 の ジ ア ゾ メ タ ン を 減 圧 下 に 留 去 し て 油 状
物 を 得 る。こ れ を 薄 層 ク ロ マ ト グ ラ フ (GF;
展 開 液 ク ロ ロ ホ ル ム - メ タ ー ル = 9:1)
に よ り 精 製 し て エ ー ル エ ー テ ル の 油 状 物
97 mg を 得 る。

m/e 484 (M^+ , $M = C_{30}H_{48}O_3N_2$)

$\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3450, 3300, 1677, 1652, 1515 cm^{-1}

λ_{\max}^{MeOH} 224 nm (ϵ 5,300), 242 nm (肩) (ϵ 4,600)

$\delta_{ppm}^{CDCl_3}$ 3.98 (3H, s, -OCH₃), 4.0 (1H, m), 6.35 (1H,

broad), 7.50 (1H, broad)

(3) の エ ー ル ア セ タ ー ト

(3) (90mg) の トリジン (5ml) と 無水酢酸 (4ml) の 溶液を 室温で 一夜かきませる。反応液を 水に 注ぎ込み, 30 分間かきませたのち, クロロホルムで抽出し, 抽出液を 塩酸, ついで 水で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得られる油状物 (110mg) を 薄層クロマトグラフ (GF; 展開液 クロロホルム-メタノール = 9:1) により精製して, エー ル ア セ タ ー ト の 油状物 52mg を得る。

m/e 512 (M^+ , $M = (C_{31}H_{48}O_4N_2)$), 470, 452

$\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3450, 3340, 1721, 1690, 1664, 1515, 1125 cm^{-1}

λ_{\max}^{MeOH} 222 nm (ϵ 7,000)

$\delta_{ppm}^{CHCl_3}$ 2.29 (3H, s, $-\omega-CH_3$), 4.52 (1H, m), 6.35

(1H, broad), 7.50 (1H, broad)

デオキシテトラドロイカルガマイシン (4)(a) デオキシオクタドロイカルガマイシン(3) よりの生成

(3) (100mg) のテトラドロフラン (20ml) 溶液に水素化ホウ素リチウム (100mg) を加え、室温で24時間かきまぜる。氷冷下に水、ついで2N塩酸を加えて反応液を中性の透明な溶液にする。クロロホルムで抽出し、抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得られる油状物 (100mg) をメタノールから結晶化する。針状結晶, 68mg, mp 220-222°C。

m/e 472 (M⁺), 454

^{CHCl₃}
D_{max} 3430, 3500~3200, 1695, 1655, 1520 cm⁻¹

^{KBr}
D_{max} 3370, 1670, 1628, 1540 cm⁻¹

^{MeOH}
λ_{max} 211 nm (ε 910)

^{DMSO-d₆}
δ_{ppm} 4.4 (1H, m, >CH-OH), 5.01 (1H, broad d,

J = 5.2, 重水の添加により消失, >CH-OH),

7.65 (1H, broad, 重水の添加により消失),

7.88 (1H, broad, 重水の添加により消失)

分析値 C 71.38%, H 10.18%, N 5.62%

$C_{29}H_{48}O_3 \cdot N_2 \cdot H_2O$ としたの

計算値 C 70.98%, H 10.27%, N 5.71%

5 (b) ヘキサトドロイカルガマイシン (2) よりの生成

(2) (150mg) および水素化ホウ素リチウム (150mg) をジメトキシエタン (45ml) に懸濁し、6時間還流下に加熱しかきまぜる。(a)の場合と同様の処理により油状物 (140mg) を得て、アセトンから結晶化する。68mg。

10 (A) のアセタート

(4) (40mg) のペリジン (2ml) 溶液に無水酢酸 (2ml) を加え、室温でかきまぜる。60時間後水に注ぎ込み、30分間かきまぜて析出する固体を口取し、よく水洗して粉末 36mg を得る。これをシリカゲル (1.5g) を用いてクロマトグラフ (溶出液 クロロホルム-メタノール = 98:2) を行方う。アセタートを油状物と

して 31 mg 得る。

m/e 514 (M^+ , $M = C_{31}H_{50}O_4N_2$), 454

$\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3460, 3400~3200, 1741, 1699, 1662, 1521,
1240 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CDCl_3}$ 2.18 (3H, s, $-COCH_3$)

イカルガマイシン (1) のオゾン分解：テトラ
キテルエステル (5), シュウ酸およびル
ニチンの生成

(1) (100 mg) をメタノール (70 ml) に溶かし,
-70°C でオゾンを含む酸素を反応液が淡紫色
になるまで通じたのち, 過剰のオゾン را室素
で追い出す。溶媒を減圧下室温で留去し, 残
留物に 98% 希酸 (10 ml), ついで 35% 過酸化水
素水 (1 ml) を氷冷下かきまぜながら加える。
氷冷下に 1 時間, ついで室温で 14 時間反応さ
せたのち, 亜硫酸水素ナトリウム (1 g) を加
え, 過剰の酸化剤を分解したのち減圧濃縮す
る。残留物を 1N 硫酸 (10 ml) に溶かし, エー
テル (100 ml) で抽出する。エーテル層を水で

洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, エーテルを留去して油状物 (67mg) を得る。これにジアゾメタンを反応させて得た粗エステルを薄層クロマトグラフ (PF; 20cm x 20cm; 展開液ヘキサン-エーテル = 1:1) により精製してテトラメチルエステル (5) を油状物として 40mg 得る。

m/e 426 (M^+), 366, 334 (base peak), 306, 246

$\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$ 1740 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{C-13}}$ (100 MHz) 0.88 (3H, t, $J=6.2$), 0.88 (3H, d, $J=6.5$), 3.57 (3H, s), 3.59 (6H, s), 3.64 (3H, s)

分析値 m/e 426.2254

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}(\text{COO Me})_4$ とした

計算値 m/e 426.2253

エーテル抽出の水層 (15ml) を濃硫酸で 2N 硫酸溶液に調節し, 4 時間加熱還流する。

反応液をエーテルで 5 時間連続抽出したのうちエーテルを留去すると固体 (20mg) が得られる。

エーテル-四塩化炭素で再結晶して板状結晶 (16mg) を得る。その IR スペクトルはシウ

酸・ニ水合物のそれと一致した。またそのメ
チルエステル (mp 51-54°C) のIRスペクトル
(CHCl_3) は標品のシユウ酸ジメチルのものと
完全に一致した。

連続抽出の水層を0.4N水酸化バリウム水溶
液(約80ml)で中和し, 濃縮した硫酸バリウム
をセライトを通してろ過し, 口液を少量まで
濃縮し Dowex 50W \times 8 (H^+ 型, 1.0 cm \times 6 cm) の
クロマトグラフを行なう。1Nアンモニア水
(60ml) で溶出して得た油状物 (65mg) を水 (pH
約4)-エタノールで結晶化して, L-オルニ
チン・塩酸塩の板状結晶を得る。15mg,

mp 224-229°C (分解), $[\text{M}]_D^{25} + 40^\circ$ ($c=0.42$,
5N塩酸) 文献値³⁶⁾ $[\text{M}]_D^{25} + 37.5^\circ$ ($c=2$, 5N塩酸)

分析値 C 35.29%, H 7.88%, N 16.60%

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ としたの

計算値 C 35.61%, H 7.77%, N 16.61%

ここに得たL-オルニチンのIRスペクト
ル (KBr) は標品のものと完全に一致した。

また両者のN, N'-ジトリフルオロアセチルメ

チルエステル [mp 104-105°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)] の IR スペクトルおよび質量スペクトルは完全に一致した。

5 ケト酸 (6a)

デオキシオクタヒドロイカルガマイシン (4) (94mg) を 6N 硫酸 (10ml) に懸濁し、無水クロム酸 (20mg) を加える。80°C で 2 時間かきまぜたのち冷却し、析出した結晶を口取して

10 水で良く洗う。メタノール-水から再結晶する。62mg, mp 222-223°C。

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300, 2800~2300, 1745, 1725, 1665, 1617, 1545 cm^{-1}

分析値 C 67.56%, H 9.59%, N 5.32%

15 $(\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{MeOH})$ としての

計算値 C 67.38%, H 9.43%, N 5.24%

ケトエステル (6b)

(4) の エノール-エーテル (前述) (145mg) のアセトン (20ml) と水 (30ml) の溶液にリン酸二

水素カリウム (75mg), 無水硫酸マグネシウム (150mg) および過マンガン酸カリウム (75mg) を加え, 24時間室温でかき混ぜる。反応液に亜硫酸水素ナトリウム および 2N 塩酸を加えて中性の溶液とする。クロロホルムで抽出し, 抽出液を水で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得られる油状物をメタノールから結晶化する。100mg, mp 173-174°C.

m/e 516 (M^+), 408

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3430, 3310, 1760, 1739, 1660, 1639, 1550 cm^{-1}

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 215 ~ 250 nm (ϵ 820 ~ 850)

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{pyr-d}_5}$ 3.59 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.63 (3H, s, (CH_3OH) ,

4.90 (1H, m, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-\text{COOMe}$), 8.5 (1H, broad,

重水の添加により消失), 9.7 (1H, broad d,

$J = 8$, 重水の添加により消失)

分析値 C 67.51%, H 9.25%, N 5.15%

($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{MeOH}$ としての

計算値 C 67.85%, H 9.55%, N 5.11%

ケト酸 (6a) (5mg) をメタノール (1ml) およ

び塩化水素ガスを飽和したエーテル(1ml)に溶かし、室温で一晩放置する。反応液を減圧濃縮して得られる油状物を薄層クロマトグラフで精製する。得られた結晶のIRスペクトル(CHCl_3)はケトエステル(6b)のそれと一致した。

アミノ酸(7a)

ケト酸(6a) (64mg)のメタノール溶液(10ml)に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml), ついで35%過酸化水素水(0.9ml)を加える。室温で64時間かきまぜたのち, 6N塩酸で弱酸性にする。析出した無定形固体を口取し, 水で良く洗い, デシケーター中で乾燥する。64mg, 薄層クロマトグラフ(CF; 展開液　メーグタノール-水-酢酸 = 4:1:2)でR_f値0.7, ニンテドリンによりピンク色を呈する。このものは精製することなしに以下の実験に使用する。

(7) の N-アセチルジメチルエステル誘導体

(7) (18mg) を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶かし, 室温でかき混ぜながら無水酢酸 (0.1ml) を加える。しばらくのちさらに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え, クロロホルムで抽出する。水層を 2 N 塩酸で酸性にしてクロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下に留去して油状物 (16mg) を得る。これをジエチルエーテルでエステル化し, 薄層クロマトグラフにより精製して N-アセチルジメチルエステルを油状物として 5mg 得る。

m/e 562 (M^+ , $M = (C_{12}H_{14}O_6N_2)$)

$\nu_{max}^{CH_3O}$ 3460, 3300, 1739, 1673, 1513 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CDCl_3}$ 2.04 (3H, s, $-NHCOCH_3$), 3.67 (3H, s, $-COOCH_3$),

3.75 (3H, s, $-COOCH_3$), 4.5 (1H, m, $-CO-NH-CH-COOCH_3$), 6.0 (1H, broad), 6.50 (1H, broad d,

$J = \text{約 } 8$)

(7) の 2,4-ジニトロフェニル誘導体 (7b) の加水分解: ジメチルエステル (8) および 2,4-ジニトロフェニルオルニチンの生成

粗アミノ酸 (7) (40 mg) をエタノール (2 ml) と水 (2 ml) に懸濁し, 炭酸水素ナトリウム (0.2 g) および 2,4-ジニトロフルオロベンゼン (0.1 ml) を加え, 40°C に加熱しかきまぜる。6 時間後エタノールを減圧下に留去し, エーテル (50 ml) で抽出する。エーテル層を水で洗い, 水層を合せて 6 N 塩酸で酸性にする。酢酸エタノール (50 ml) で抽出し, 抽出液を水, ついで飽和食塩水で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し油状物 (40 mg) を得る。これを薄層クロマトグラフ (pF; 20 cm \times 20 cm; 展開液 クロロホルム-エタノール-酢酸 = 90:9:1) により精製してジニトロフェニル誘導体 (7b) の固体 (30 mg) を得る。このものはそのまま次の実験に使用した。

(7b) (30 mg) を濃塩酸 (3 ml) と酢酸 (3 ml) に

溶かし, 24時間 110°C に加熱する。さらに濃塩酸 (2ml) を加え, 12時間加熱を続ける。反応液を減圧濃縮し, 残留物を少量の 50% メタノールに溶かし, Dowex 50W $\times 8$ (H^{+} 型) のカラム ($1.2\text{cm} \times 2\text{cm}$) に通す。50% メタノールで溶出して粗カルボン酸 (12mg) を得る。ジメタキシムでエステル化し, 薄層クロマトグラフ (PF; $5\text{cm} \times 20\text{cm}$; 展開液 ヘキサン-エーテル = 2:1) で精製して 3mg のジメチルエステル (8) を油状物として得る。

m/e 406 (M^{+}), 388 (base peak), 374, 256

CDCl_3
 ν_{max} 1743 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 3.61 (6H, s)

分析値 m/e 406.3074

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ としての

計算値 m/e 406.3083

さらに 0.5N アニモニア水 (40ml), 1N アニモニア水 (20ml) で溶出し, 減圧濃縮すると油状物 (23mg) が得られる。希塩酸で結晶化して橙色結晶 (3mg) を得る。この結晶が α -DN

p-オルニチン²⁾あることは、そのIRスペ
 クトル(KBr)と標品³⁾のm-DNp-オルニ
 チンおよびs-DNp-オルニチン・塩酸
 塩のIRスペクトルとの比較により確認され
 た。またペーパークロマトグラフ(展開液
 n-ブタノール-水飽和)上の挙動もこのこ
 とを支持している(R_F値 m-DNp-オル
 ニチン 0.48, s-DNp-オルニチン 0.52)。

ヘキサトドロイカルガマイシン(2)のアルカ リ加水分解

(2) (25mg)とエチレングリコール(1ml)の
 混合物を150°Cで20分間加熱して溶液にする。
 少し冷してから水酸化ナトリウム水溶液(0.3
 ml; 水酸化ナトリウム(3g)を水(5ml)に溶か
 したものの)を加え、24時間100°Cに加熱しか
 きませる。冷却後希塩酸で酸性にして、酢酸
 エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
 する。抽出液にジアゾメタンを加え、しばらく
 放置してから過剰のジアゾメタンを酢酸で

分解したのうち、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得らるる油状物 (19 mg) を薄層クロマトグラフ (pF; 5 cm x 20 cm; 展開液 ヘキサン-エーテル = 4:1) で精製し、(14) を油状物として 6 mg 得る。

m/e 392 (M⁺), 374, 361, 360, 343, 319 (base peak)

CDCl_3
D_{max} 1743 cm⁻¹

δ CDCl_3
ppm 0.89 (3H, t, J=7), 0.93 (3H, d, J=7), 3.62
(6H, s)

分析値 m/e 392.2951

C₂₀H₃₄(COOMe)₂ として

計算値 m/e 392.2926

イカルガマイシン (1) のアルカリ加水分解

(1) (500 mg) とエチレンジーグリコール (20 ml) の混合物を 1 時間 150°C に加熱して溶液にする。少し冷してから水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 g を水 (5 ml) に溶かしたもの) を加え、24 時間 100°C に加熱しかきませる。冷却後、

N塩酸(30ml)で酸性にして酢酸エチル(300ml)で抽出し、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。抽出液にジアリメタンを加え、しばらく放置したのち過剰のジアリメタンを酢酸で分解する。酢酸エチル溶液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ついで飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得られる油状物(0.42g)を薄層クロマトグラフ(pF; 20cm×20cm×2枚; 展開液 ヘキサン-エーテル=4:1)で分離して、混合物(15)を油状物(200mg)として得る。

$\nu_{\text{max}}^{\text{C}_{14}}$ 3010, 1740, 1728, 1655 cm^{-1}

分析値 m/e 386.2458

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}(\text{COO Me})_2$ としての

計算値 m/e 386.2457

一部を分取ガスクロマトグラフ(カラムB, 300°C)により分離して(15a)と(15b)の2異性体を得る。

(15a): $\nu_{\text{max}}^{\text{C}_{14}}$ 1732, 1657 cm^{-1}

MeOH
 λ_{\max} 225 nm (ϵ 約 13,500)

(15b): $\nu_{\max}^{\text{CDCl}_4}$ 1748, 1734, 1658 cm^{-1}

MeOH
 λ_{\max} 223 nm (ϵ 約 8,800)

5 混合物 (15) の接触還元

(15) (7mg) のエタノール (0.5ml) 溶液を酸化白金 (4mg) を触媒として接触還元する。4時間後触媒を分離し、口液を減圧濃縮して得られた油状物はIR, 質量スペクトルおよびガスクロマトグラフ上の挙動がジエステル (14) のものと一致する。

10 混合物 (15) のオゾン分解: テトラメチルエステル (5), (16) および (17) の生成

15 (15) (67mg) のメタノール (13ml) 溶液を -70° に冷却し、オゾンを含む酸素をオゾンが飽和するまで通ずる (約 20 分を要す)。過剰のオゾンを窒素で追い出し、室温でメタノールを減圧濃縮する。残留物に冷却下にギ酸 (13ml) と 35% 過酸化水素水 (1.3ml) を加え、冰冷

下に30分間, ついで室温で6時間かきまぜる。

反応液を室温で減圧濃縮し, 得られた油状物をジアゾメタンによりエステル化する。これを

薄層クロマトグラフ (pF; 20cm×20cm; 展開液 ヘキサン-エーテル = 3:1) で精製して

油状物 (36mg) を得る。さらに分取ガスフロマト

グラフ (カラム A, 270°C) を用いて A, B,

C の3成分に分離する。

A: テトラメチルエステル (17), 3.5mg。

m/e 400 (M^+), 255 (base peak), 195, 146

$\nu_{\max}^{CCl_4}$ 1744 cm^{-1}

分析値 m/e 400.2101

$C_{12}H_{20}(COOMe)_4$ としての

計算値 m/e 400.2097

B: テトラメチルエステル (16), 11.1mg。

m/e 412 (M^+), 320 (base peak)

$\nu_{\max}^{CCl_4}$ 1743 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CCl_4}$ 3.58 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.67 (3H, s)

分析値 m/e 412.2075

$C_{13}H_{20}(COOMe)_4$ としての

計算値 m/e 412.2097

C: テトラメテルエステル (5), 0.0mg.

テトラメテルエステル (5) の重水素化

(5) (5mg) のジメトキシエタン (0.2ml) 溶液に重メタノール-メトキシド溶液 (0.2ml; 重メタノール (d₁) (2ml) にナトリウム (33mg) を加えて調製) を加え, 封管中で窒素気流下に 15 時間 100°C に加熱する。冷却後希塩酸で酸性にしてエーテルで抽出する。抽出液を水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して得られる油状物を直接, 質量スペクトルで分析すると, d₂ 体 5%, d₃ 体 12%, d₄ 体 33%, d₅ 体 50% から成ることがわかる。

イカルガマイシン (1) の過マンガン酸塩酸化

(1) (478mg) のトリジン (40ml) - 水 (40ml) 溶液に過マンガン酸カリウム (3.5g) を加え, 室温で一晩, 70°C で 5 時間かきまぜる。

溶媒を減圧下に留去し、水を加えて再び減圧濃縮する。残留物に水を加え、固体の亜硫酸水素ナトリウム、ついで濃塩酸を加えて無色の酸性溶液にする。エーテルで連続抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後エーテルを留去し油状物を得る。これをジブチルメタンでエステル化して油状物 (260mg) を得る、シリカゲル (5g) を用いてカラムクロマトグラフを行う。ヘキサン-エーテル = 4:1 で溶出して 35mg, 1:1 で溶出して 64mg の油状物を得る。両フラクションを分取ガスクロマトグラフ (前のフラクション: カラム A, 昇温 $130^{\circ} \rightarrow 270^{\circ} \text{C}$, $20^{\circ} \text{C}/\text{min}$; 後のフラクション: カラム A, 270°C) で分離し、前からエステル A ~ D の 4 成分、後のフラクションから E, F の 2 成分を得た。

A: エリトロ-2-エチル-3-メチルコハク酸ジメチルエステル (18), 1.5mg.

m/e 157 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$), 102, 101 (base peak), 88, 87

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1742 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.89 (3H, t, $J=7.2$), 1.10 (3H, d, $J=7.0$), 1.2~
1.8 (2H, m), 2.4~2.7 (2H, m), 3.66 (6H, s)

$[\alpha]_D^{25} +2.2^\circ$ ($c=0.44$, CHCl_3)

このものは標品^{13b)}との比較によりエリトロ
体であることがわかる (IR, NMR, mass およ
び GLC)。

B: エリトロ-2-エチル-3-メチルグル
タル酸ジメチルエステル (19), 1.0 mg.

m/e 171 (M^+-OMe), 142, 129, 102, 101 (base peak),
87, 74

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.89 (3H, t, $J=6.8$), 0.93 (3H, d, $J=6.3$), 1.1~2.7
(6H, m), 3.61 (3H, s), 3.62 (3H, s)

$[\alpha]_D^{25} -8.6^\circ$ ($c=0.64$, CHCl_3)

このものの IR, NMR, mass および GLC は
合成品 (4.5) のそれらに一致した (第5章第3
節)。

(19) のモノジシクロヘキシルアミン塩:

(19) (7.9 mg) を 10% 水酸セカリウム水溶液
(0.15 ml) - メタノール (0.15 ml) で加水分解する

(50°C, 2時間)。カルボニ酸を油状物として7.3mg得る。このもののジシクロヘキシルアミン塩を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶する。7.6mg, 針状晶, mp 103-108°C (はっきりした融点を示さなかり), $[\alpha]_D^{25} -11.8^\circ$ (c=0.65, MeOH)。このもののIRスペクトル (KBr および CHCl_3) は (45) から調製された塩のものと一致した (第5章第3節の実験の部)。

C: トランス, トランス, シス-3-エチル-4-メチル-1,2-シクロペンタンジカルボニ酸ジメチルエステル (20a), 4.2mg。

m/e 228 (M^+), 199, 197, 168, 109 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1738 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CHCl}_3}$ (100 MHz) 0.85 (3H, d, T=7.5), 0.89 (3H, t, T=6.7)

1.2~1.7 (3H, m), 1.7~2.5 (3H, m), 2.79 (1H, t,

T=8.0), 3.09 (1H, ddd, T=8.5, 8.0, 7.5), 3.63

(3H, s), 3.64 (3H, s)

$[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (c=0.60, CHCl_3)

このものが合成品 (37a) に一致することは, IR, NMR, mass および GLC の比較により証

明された (第5章第1節)。

D: トリメチルエステル (21a), 0.3mg.

m/e 314 (M^+), 169, 146 (base peak), 109

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

5 分析値 m/e 314.1714

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}(\text{COOMe})_3$ としての

計算値 m/e 314.1729

E: テトラメチルエステル (16), 1.1mg.

F: テトラメチルエステル (5), 17mg.

イカルガマイシン (2) のクロム酸酸化

(2) (500mg) と酢酸 (25ml) - 6N 硫酸 (25ml) の混合物に三酸化クロム (2.5g) を加え, 80°C で16時間かきまぜる。反応液を減圧濃縮し, 15 残留物に水を加えて再び減圧濃縮し, 濃アニモニアル (8ml) に溶かし, エーテルで30時間連続抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥したのちエーテルを留去すると油状物 (108mg) が得られる。これをジブチルメタンでエステル化して得たエステルの混合物を, 濃硫酸 (1

滴) を含むメタノール (10 ml) に溶かす。1 時間加熱還流したのちメタノールを減圧下に留去し、水を加えてエーテルで抽出する。^{*} 抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ついで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去してエステル混合物 (110 mg) を得る。これをシリカゲル (3 g) を用いてカラムクロマトグラフを行ない、エーテルで溶出する。得られた油状物 (25 mg) を分取ガスクロマトグラフ (カラム A, 昇温 200 → 280°C, 4°C/min) により 8 成分 (A ~ I) に分離した。最後の 3 成分はさらに分取ガスクロマトグラフ (カラム B, 250°C) で精製した。

A: フルクト酸ジメチル, 4.7 mg。

IR および GLC により同定した。

B: ジメチルエステル (18), 0.5 mg。

C: ジメチルエステル (19), 3.8 mg。

* この処理は連続抽出の際に一部生成したエチルエステルをメチルエステルに変えるために行なった。

D: ジメチルエステル (20a), 1.0 mg.

E: ヌー 1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸テトラメチルエステル (22), 7.8 mg, mp 74-74.5°C (エーテル-ヘキサンより), 文献^{15a)} mp 75°C.

m/e 259 ($M^+ - OMe$), 139 (base peak)

$\nu_{max}^{CCl_4}$ 1745 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CCl_4}$ 2.1~3.4 (6H, m), 3.66 (6H, s), 3.69 (6H, s)

分析値 C 49.65%, H 6.25%

($C_8H_{16}(COOMe)_4$)₂ としての

計算値 C 49.48%, H 6.43%

このものの IR, NMR, mass および GLC は標品 (ヌー体)¹⁵⁾ のそれらに一致した。dl 体とは IR, NMR が異なる。

F: トランス, トランス, シス-1, 2, 3, 4-シクロペンタニテトラカルボン酸テトラメチルエステル (23a), 0.2 mg.

m/e 302 (M^+), 271 (base peak), 151

$\nu_{max}^{CCl_4}$ 1745 cm^{-1}

分析値 m/e 302.0976

$C_5H_6(COOCH_3)_4$ としての

計算値 m/e 302.1001

このものの IR, mass は、よゝ G L C は標品^{1b)}のそれらに一致した。他の 3 異性体^{1b)}(トランス, トランス, トランス体, トランス, シス, トランス体および シス, シス, シス体) を合成して比較したが、すべて IR, G L C が (23a) のものと異なつた。

G: トリメチルエステル (21a), 0.5 mg.

H: シス, トランス, トランス - 3 - カルボキシメチル - 1, 2, 4 - シクロペンタントリカルボン酸テトラメチルエステル (24a), 1.6 mg.

m/e 316 (M^+), 225, 224, 165 (base peak)

$\nu_{max}^{CDCl_3}$ 1743 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CDCl_3}$ 2.0 ~ 3.4 (8H, m), 3.58 (3H, s), 3.60 (6H, s), 3.63 (3H, s)

分析値 m/e 316.1160

$C_6H_8(COOCH_3)_4$ としての

計算値 m/e 316.1158

10°C/min) により A ~ E の 9 成分に分離した。

A: コハク酸ジメチル, 13.8mg。

B: グルタル酸ジメチル, 3.2mg。

IR および GLC により同定した。

C: ジメチルエステル (19), 1.4mg。

D: ジメチルエステル (20), 0.3mg。

E: 1,2,4-ブタントリカルボニ酸トリメチル
エステル (25), 2.2mg。

m/e 201 ($M^+ - OMe$), 59 (base peak)

$\nu_{max}^{C=O}$ 1749 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{C=O}$ 1.6 ~ 2.4 (7H, m), 3.61 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64
(3H, s)

$[\alpha]_D^{25} + 12.6^\circ$ ($c=0.68$, acetone), 文献値^(18b) $[\alpha]_D^{25} + 16.2^\circ$
($c=13.7$, acetone)

これらの IR, NMR, mass および GLC は
標品^(18a)のそれらと一致した。

F: 3-エチル-1,2,4-ペンタントリカル
ボニ酸トリメチルエステル (26), 0.4mg。

m/e 243, 1226 ($M^+ - OMe$), 214, 127, 155 (base peak),
146

$\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 1746 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ (100 MHz) 0.88 (3H, t, $J=7.0$), 1.20 (3H, d, $J=7.0$)
3.69 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.73 (3H, s)

このものの mass より ν GLC は合成品 (49)
(ジアステレオマーの混合物) のものと一致
した (第5章第4節 (i))。

G: 4-エチル-1,3,5-ヘキサントリカル
ボン酸トリメチルエステル (27), 0.9 mg.

m/e 257.1379 ($M^+-\text{OMe}$), 228, 201, 169 (base peak),
160, 129

$\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 1746 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ (100 MHz) 0.89 (3H, t, $J=7.6$), 1.18 (3H, d, $J=7.2$)
3.68 (6H, s), 3.70 (3H, s)

このものの mass より ν GLC は合成品 (50)
(ジアステレオマーの混合物) のものと一致
した (第5章第4節 (i))。

H: トロオ-1,3,4,7-ヘプタテトラカル
ボン酸テトラメチルエステル (28a), 2.9 mg.

m/e 301.1297 ($M^+-\text{OMe}$), 174, 160, 59 (base peak)

$\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 1.2 ~ 2.9 (12H, m), 3.63 (6H, s), 3.67 (6H, s)

このものの IR, NMR, mass および UV L C は合成品 (54a) のそれらと一致した。またエリト口体 (54b) とはあらかゆる点で異なる (第5章第4節 (ii))。

工: 3-カルボキシメチル-1,4,7-ヘプタ
ントリカルボン酸テトラメチルエステル
(29), 4.2 mg。

m/e 315.1443 ($M^+ - \text{OMe}$), 174, 59 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1744 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 1.1 ~ 2.7 (14H, m), 3.62 (9H, s), 3.66 (2H, s)

このものの mass および UV L C は合成品 (56) (ジアステリオマーの混合物) のものと一致した。また合成品 (59a, b) の mass スペクトルと (29) のそれとは少し異なる。

さらに (29) の NMR スペクトルをニフト試薬・Eu(DPM)₂²⁰⁾ を加えて拡大するとメトキシ基のシグナルが4本に分れる。一方合成品 (56) の場合は7本に分れる (そのうちの1本は2つのシグナルが重なったもの)。両者を

混合して測定すると、7本のシグナルが現われ、そのうちの4本の強度の他の3本の強度に対する比率が(56)のみの場合に比較して増大した。これらの事実は合成品(56)が2, のジアステレオマーの混合物であり、そのうちの1つは天然物(19)に一致することを意味している。

デオキシオクタトロイカルガマイシン(3)

のクロム酸酸化

(3) (100mg) を酢酸(5ml) と 6 N 硫酸(5ml) に懸濁し、三酸化クロム(0.6g) を加えて 80°C で 9 時間かき混ぜる。残ったクロム酸を亜硫酸水素ナトリウムで分解したのち減圧濃縮する。残留物に水を加えて再び減圧濃縮し、水に溶かし、エーテルで 20 時間連続抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを留去して油状物(96mg)を得る。これをジアリキタンでエステル化して得られるエステルの混合物を濃硫酸(1滴)を含むメタノール(10ml)

に溶かす。1時間加熱還流したのちメタリー
 ンを減圧下に留去し、水を加えてエーテルで
 抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶
 液、水、7%で飽和食塩水で洗い、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去し
 て油状物 (60 mg) を得る。これをシリカゲル
 (1.5 g) のカラムクロマトグラフを行ない、エ
 ーテルで溶出して油状物 (50 mg) を得る。この
 ものを分取ガスクロマトグラフ (カラム A,
 昇温 $140^{\circ} \rightarrow 290^{\circ} \text{C}$, $10^{\circ} \text{C}/\text{min}$) により A ~ J
 の10成分に分離した。

A: コハク酸ジメチル, 10 mg。

B: グルタル酸ジメチル, 3.2 mg。

C: ジメチルエステル (19), 0.2 mg。

D: トリメチルエステル (25), 1.0 mg。

E: 1,2,5-ペンタントリカルボン酸トリメ
 チルエステル (30), 0.3 mg。

m/e $215 (\text{M}^+ \text{OMe})$, 146, 59 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1745 cm^{-1}

δ^{CCl_4} ppm. 1.4 ~ 1.8 (4H, m), 2.1 ~ 2.9 (5H, m), 3.65 (3H, s),

3.66 (3H, s), 3.69 (3H, s)

このものの IR, NMR, mass および GLC は
標品¹⁹⁾のものと一致した。

F: トリメチルエステル (26), 0.1mg。

G: トリメチルエステル (27), 0.2mg。

H: テトラメチルエステル (28a), 0.9mg。

I: テトラメチルエステル (29) および トリオ
-1,4,5,8-オクタンテトラカルボニ酸テ
トラメチルエステル (31a) の混合物, 2.3mg。

この混合物の NMR スペクトルをシフト試
薬を用いて拡大すると, メトキシ基によるシ
グナルが (31a) に由来する二本と (29) に由来す
る4本の合せて6本に分れる。この中に合成
品 (59a) を加えると, 前者の2本の後者の4本
に対する強度比が増大する。このことから混
合物中に (31a) が存在することが確認された。

J: トリオ-5-カルボキシメチル-1,4,8
-オクタントリカルボニ酸テトラメチルエ
ステル (32a), 0.9mg。

m/e 329, 1583 ($M^+ - OMe$), 174, 59 (base peak)

CCl_4
 ν_{max} 1741 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ $1.1 \sim 1.9 (\text{8H, m}), 1.9 \sim 2.6 (\text{8H, m}), 3.64 (\text{9H, s}),$
 $3.67 (\text{3H, s})$

このものの IR, NMR, mass および UV 吸収は
 5 合成品 (60) のそれらに一致した。(第 5 章第 4
 節 (iv))。

1 カルガマイシン (1) のポリジン-重水中で の過マンガン酸塩酸化

10 (1) (100 mg) のポリジン (10 ml) - 重水 (10 ml)
 溶液に過マンガン酸カリウム (0.7 g) を加えて
 24 時間室温で、ついで 5 時間 60°C でかき混ぜ
 る。氷冷後濃塩酸 (8 ml), ついで亜硫酸水素
 + トリウムを加えて透明な酸性溶液とし, エ
 15 ーテル (200 ml) で抽出する。抽出液を水, 飽和
 食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥
 する。エーテルを留去して油状物 (30 mg) を得
 て, ジアゾメタンでエステル化し, 分取ガス
 クロマトグラフ (カラム A, 昇温 $140^\circ \rightarrow$
 290°C , $10^\circ\text{C}/\text{min}$) により分離した。 (20) 0.7 mg,

(21) 0.2mg, (5) 3.8mg を得る。

(20) は質量スペクトルにより分析すると d_0 体 65%, d_1 体 30%, d_2 体 5% から成ることがわかる。(21) の質量スペクトルにおいて、分子イオンピークは非常に弱く、重水素含量を直接、計算することはできないが、側鎖のコハク酸ジメチル残基による m/e 146 と 147 のピークの相対比は、重水素の入らない (21) では 9:1, この実験で得られた (21) では 2:1 である。このことから側鎖部分の重水素含量は約 3 分の 1 であることがわかる。(5) は 93% の d_0 体と 7% の $d_1 \sim d_2$ 体を含んでいる。

(1) の重硫酸中でのクロム酸酸化

(1) (100mg) を 6N 重硫酸 (10ml) に懸濁し、三酸化クロム (0.5g) を加え、 80°C で 12 時間かきまぜる。反応混合物をエーテルで 10 時間連続抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのちエーテルを留去する。得られた油状物 (60mg) をジアゾメタンでエステル化する。こ

のものを濃硫酸(0.1ml)を含むメタノール(5ml)に溶かし、2時間還流下に加熱する。メタノールを減圧下に留去し、水を加えてエーテルで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ついで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して得られる油状物を分取ガスクロマトグラフ(カラムA, 昇温 $200^{\circ} \rightarrow 300^{\circ} \text{C}$, $10^{\circ} \text{C}/\text{min}$)により分離して(22) 3.0mg, (24) 1.1mgを得る。

この(24)は質量スペクトルにより分析すると、 d_0 体85%, d_1 体15%から成る。

上記実験中のメタノール-濃硫酸処理によつては重水素含量がほとんど変わらないことは以下の実験により確かめられた。

(24)のシス,シス,シス体(合成品42a)(5mg)の重メタノール(0.6ml)溶液に重硫酸(10μl)を加え、2時間還流下に加熱する。放冷後ジアゾメタンを加え、反応液を減圧濃縮する。得られた油状物を分取ガスクロマトグラフ(カラムA, 260°C)により精製して3mgの出発

物質を回収する（他の異性体の生成は見られない）。このものは d_{10} 体 97%, d_1 体 3% から成る。

5 モノエポキシド (33)

不飽和ジメチルエステルの混合物 (15) (200mg) の二塩化メチレン (10ml) 溶液に、氷冷下マクロル過安息香酸 (100mg) の二塩化メチレン (5ml) 溶液、ついで固体の炭酸ナトリウム (0.5g) を加える。冷却下に 1.5 時間、ついで室温で 8 時間は攪しくかきまぜる。セライトを通して口過し、二塩化メチレンで洗う。口液を減圧濃縮して油状物 (185mg) を得る。これを薄層クロマトグラフ (pF; 20cm x 20cm x 2枚; 展開液 ヘキサン-エーテル = 3:1) で精製してモノエポキシドの混合物 [m/e 402 (M^+)] を油状物 (116mg) として得る。未出炭物質 (15) が 20mg 回収される。

この不飽和モノエポキシド (116mg) を酢酸エチル (5ml) 中で酸化白金 (24mg) を触媒として

接触還元する。30分後触媒を口取し、口液を減圧濃縮して油状物を得る。これを薄層フロマトグラフ (PF; 20 cm × 20 cm × 2 枚; 展開液へキサン-エーテル = 3:1) により精製してモノエポキシド (33) を 59 mg 得る。放置すると結晶化する, mp 77-83°C.

m/e 406 (M⁺), 388 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1743 cm⁻¹

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.86 (3H, d, J=6), 1.00 (3H, t, J=6), 3.12

(2H, narrow m, singlet に近い), 3.58 (6H, s)

分析値 m/e 406.2742

C₂₀H₃₂O (COOMe)₂ としての

計算値 m/e 406.2719

オシフイン (34)

モノエポキシド (33) (45mg) の酢酸溶液 (0.8 ml) に酢酸トリウム (40mg), ヨウ化トリウム (80mg), ついで亜鉛 (120mg) を加え, 室温で30分間かき混ぜる。エーテルを加えて口過し, 口液を炭酸水素ナトリウム水溶液, 水,

ついで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して油状物 (44mg) を得る。これを薄層クロマトグラフ (pF; 20 cm × 20 cm; 展開液 ヘキサン-エーテル = 3:1) により精製して 29 mg の (34) を油状物として得る。

m/e 390 (M⁺), 330, 289 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3010, 1739 cm⁻¹

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ (100 MHz) 0.85 (3H, d, J=6.5), 0.92 (3H, t, J=6.3), 3.62 (6H, s), 5.65 (1H, broad d, J=10), 5.80 (1H, broad d, J=10)

2-ビニル-1-メチルシクロペンタン*

(35) のオゾン分解

(35) (約 20 mg) のメタノール溶液 (2 ml) に -70° でオゾンを飽和させる。室温でメタノールを減圧下に留去し、氷冷下に 98% 酢酸 (2 ml) および 35% 過酸化水素水 (0.2 ml) を加え、室温で一晩かき混ぜる。反応液を室温で減圧濃縮して得られた油状物をジエチルエーテルでエス

ル化する。油状物を分取ガスクロマトグラフ
(カラムc, 170°C) で精製して油状物 (10 mg)
を得る。このものはエリスパクトルおよびガ
スクロマトグラフによりアジピン酸ジメチル
エステルと同定された。

* 反応有機化学研究室より頂いた。ここに感謝します。

3-エチル-4-メチル-1,2-シクロペン タニジカルボニ酸ジメチルエステル (37) の立 体異性体の合成

5 ジオール体 (38b)

水素化リチウムアルミニウム (11.2g) のエー
テル (200 ml) 懸濁液に, 氷冷下かきまぜながら
ジカルボニ酸 (38a) (17.4g) のエーテル (100 ml) 溶
液を 2 時間かけて滴下する。ついで室温で 4
10 時間かきまぜを続ける。氷冷下反応混合物に
酢酸エチル (20 ml), ついで水を加え 1 時間か
きまぜたのち, 氷水 (150 ml) と濃硫酸 (45 ml) の
混液を加え, しばらくのちエーテル (600 ml) で
抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶
15 液, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥する。エーテルを留去して 12.2g
(83%) の油状物を得る。 $D_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3670, 3600 ~
3200 cm^{-1} 。このものは精製しないで次の実験
に使用した。

ジトシラート (38c)

ジオール体 (38b) (12.1g) のトリジン (20ml) 溶液を、氷冷した塩化 p-トルエンスルホニル (38.2g) のトリジン (70ml) 溶液に、かきまぜながら 20 分間で加える。ついで冷蔵庫中に 18 時間放置する。混合物を水 (200ml) に注ぎ込み、クロロホルム (500ml) で抽出し、抽出液を濃塩酸 (100ml)、ついで水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧下に留去して 31.9g (84%) の油状物を得る。 $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1603, 1360, 1170 cm^{-1} 。このものは直ちに次の反応に使用した。

ジニトリル (38d)

ジトシラート (38c) (31.9g) およびシアニ化ナトリウム (10.3g) をジメチルスルホキシド (350ml) に加え、窒素気流中で 2 時間 100°C に加熱しかきまぜる。冷却後混合物を塩化アンモニウム (40g) の水 (400ml) 溶液に注ぎ込み、二塩化メチレン (800ml) で抽出する。抽出液を水

で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得た油状物を減圧蒸留してジニトリル (38d) を 8.7 g (76%) 得る。bp 132–155°C (3 mm Hg), m/e 165 ($M^+ + 1$), 163 ($M^+ - 1$); $\nu_{\max}^{C\equiv N}$ 2260, 1427 cm^{-1} .

分析値 C 73.22%, H 10.17%, N 17.06%

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$ としての

計算値 C 73.12%, H 9.82%, N 17.06%

10. ジカルボニ酸 (38e)

ジニトリル (38d) (9.8 g) および硝酸化カリウム (32 g) のエチレングリコール (225 ml) – 水 (25 ml) 溶液を 16 時間 110°C に加熱しかき混ぜる。冷却後混合物を水 (200 ml) に注ぎ込み、ベンゼン (200 ml) で抽出する。水層を濃塩酸 (60 ml) で酸性にしてクロロホルム (600 ml) で抽出し、抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して粗カルボニ酸 (38e) を油状物として 7.3 g (62%) 得る。 $\nu_{\max}^{C=O}$ 1713 cm^{-1} .

ジブロム ジエステル (38+)

粗カルボニ酸 (38e) (0.7g) と塩化チオール (22ml) の混合物を 2 時間加熱還流させる。ついでこの混合物にかき混ぜながら 90°C で臭素 (5.0ml) を 1 時間かけて滴下する。さらに同温度に 17 時間保ったのを冷却し、メタノール (60ml) に注ぎ、室温で 1 時間かき混ぜる。水を加え、酢酸エチル (250ml) で抽出し、抽出液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ついで飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得た油状物 (15.5g) を減圧蒸留して 12.3g の油状物を得る。bp $153-171^{\circ}\text{C}$ (4mm Hg)。これをさらにシリカゲル (200g) のカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサン-エーテル = 6:1) を行ない、9.4g (38%) の (38+) を油状物として得る。

m/e 359, 357, 355 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$), 309, 307 ($\text{M}^+ - \text{Br}$)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1753 cm^{-1}

分析値 C 37.18%, H 4.29%

$C_{12}H_{16}O_4Br_2$ としての
計算値 C 37.52%, H 4.20%

不飽和ジメチルエステル (39a) および (39b)

(385) (1.97 g) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液を, 氷冷した水素化トリウム (油性, 55%; 445 mg) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に, 窒素気流中でかきまぜながら 10 分間て加える。ついで氷冷下に 1 時間, 室温で 2 時間反応させる。反応混合物に 10% 水酸化カリウム水溶液 (10 ml) を加え, 氷冷下に 1 時間, 室温で 14 時間かきまぜる。エーテルで抽出し水で洗い, 水層を合せて 6 N 塩酸 (6 ml) で酸性にして, 酢酸エチル (200 ml) で抽出する。抽出液を水で良く洗い, ついで飽和食塩水で洗い, 無水硫酸トリウムで乾燥し, 溶媒を減圧下に留去して粗カルボン酸 (1.13 g) を得る。ジアザメタンでエステル化する。油状物を減圧蒸留して (39a) と (39b) の混合物 (966 mg) を得る。bp $\sim 150^\circ C$ (6 mm Hg)。このものを 13% 硝酸銀

を含むシリカゲル (18g) を用いてカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサン-エーテル = 6:1) を行なうことによりおおよその分離を行なう。さらに分取ガスクロマトグラフ (カラム C, 170°C) により分離して, トランス体 (39a) 392 mg (35%) およびシス体 (39b) 283 mg (25%) を得る。

(39a): m/e 226 (M^+), 195, 166 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1727, 1646 cm^{-1}

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 235 nm (ϵ 5,700)

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.90 (3H, t, $J=6.8$), 1.10 (3H, d, $J=6.9$), 1.3~2.7 (6H, m), 3.64 (3H, s), 3.65 (3H, s)

分析値 C 63.84%, H 7.93%

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ としての

計算値 C 63.70%, H 8.02%

(39b): m/e 226 (M^+), 195, 166 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1728, 1642 cm^{-1}

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 235 nm (ϵ 6,300)

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.91 (3H, t, $J=6.8$), 1.01 (3H, d, $J=6.3$), 1.5 (2H, m), 2.2~3.1 (4H, m), 3.65 (3H, s),

3.68 (3H, s)

分析値 C 63.40%, H 8.14%

 $C_{12}H_{18}O_4$ とした

計算値 C 63.70%, H 8.02%

不飽和ジメチルエステル (39b) の接触還元:(39a), (39d) および (39f) の生成

(39b) (123mg) の酢酸 (5ml) 溶液を酸化白金 (57mg) を触媒として, 40時間接触還元する。触媒を口別し, 酢酸を減圧下に留めず。得られた油状物は出発物質を含まない (GLCにより分析) が, なお不飽和エステルを含んでいる (IRスペクトルからわかる) から, 再び酢酸 (4ml) 中で酸化白金 (54mg) を用いて12時間接触還元する。得られた飽和ジメチルエステルの混合物を分取ガスクロマトグラフ (カラムC, 170°C) により3成分 (A~C) に分離した。

A: 3,4-トラニズ体 (39f), 16.2 mg (13%)

 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$
 ν_{max} 1742 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_4}$ 1.02 (3H, d, $J=5.9$), 1.02 (3H, t, $J=7.1$), 1.0 ~
2.5 (6H, m), 3.2 (2H, m), 3.62 (6H, s)

B: トランス, トランス, シス体 (37a), 8.8 mg (7%).

m/e 228 (M^+), 168, 109 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_4}$ 1742 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_4}$ (100 MHz) 0.87 (3H, d, $J=6.8$), 0.90 (3H, t, $J=7.0$), 1.2 ~ 2.4 (6H, m), 2.81 (1H, t, $J=8.0$)
3.11 (1H, ddd, $J=9.0, 8.0, 7.2$), 3.61 (3H, s),
3.62 (3H, s)

分析値 C 62.73%, H 9.20%

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ とした

計算値 C 63.13%, H 8.83%

(37a) のモノ - ジシクロヘキシルアミン塩:

(37a) (12 mg) を 10% 水酸化カリウム水溶液
(0.2 ml) - メタノール (0.2 ml) で加水分解する
(50°C, 2時間)。カルボクシ酸を油状物とし
210 mg 得る。このもののジシクロヘキシル
アミン塩を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶
する。13 mg, mp 116 ~ 124°C (はっきりした
融点を示さない)。

分析値 C 68.92%, H 10.74%, N 3.58%

$C_{10}H_{16}O_4 \cdot C_{12}H_{23}N$ とし 2 の

計算値 C 69.25%, H 10.34%, N 3.67%

C: シス, シス, シス 体 (37d), 40.9 mg (33%)。

m/e 228 (M^+), 168, 109 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1746 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ (100 MHz) 0.93 (3H, d, $J=5.8$), 0.95 (3H, t, $J=7.5$), 1.4 (2H, m), 1.9~2.5 (4H, m), 2.82 (1H, m), 3.10 (1H, t, $J=6.6$), 3.60 (6H, s)

シス, シス, シス 体 (37d) の塩基触媒による平衡反応: (37a), (37b) および (37c) の生成

(37d) (72mg) の 1 N メトキシド-メタノール (5ml) 溶液を長時間加熱還流させる。メタノールを減圧下に留去して 6 N 塩酸 (1ml) を加え、酢酸エチル (30ml) で抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち酢酸エチルを減圧下に留去して得た油状物を分取ガスクロマトグラフ (カラム C, 170°C) で 3 成分 (A~C) に分離した。

A: トランス, トランス, シス体 (37a), 36.9 mg, (51%).

B: 0.8 mg (1%). このものは後で述べる (37b) と同一物質である。

C: シス, トランス, シス体 (37c), 3.8 mg (5%).

m/e 228 (M^+), 168, 108 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1747 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ (100 MHz) 0.85 (3H, d, $J=7.0$), 0.93 (3H, t, $J=7.2$), 1.2~1.7 (3H, m), 2.0~2.5 (3H, m), 2.72 (1H, dd, $J=10.0, 8.4$), 3.10 (1H, dt, $J=10.0, 8.0$), 3.58 (3H, s), 3.59 (3H, s)

酸無水物 (40a) および (40b): (37c) および (37d) の生成

(37d) (40mg) の 1 N メトキシド - メタノール (5ml) 溶液を 12 時間加熱還流させたのち, 水 (1ml) を加えて 2 時間 80°C に加熱する。メタノールを減圧下に留めたのち 6 N 塩酸 (1ml) を加えて酸性にし, 酢酸エチル (50ml) で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を

留去してカルバニ酸の混合物 (33mg) を得る。

これをキシレン (1ml) および無水酢酸 (1ml) に溶かし, p-トルエンスルホン酸 (3.0mg) を加え, 14時間 140°C に加熱する。反応液を減圧濃縮して得られる油状物を分取ガスクロマトグラフ (カラム C, 170°C) により分離して酸無水物 (40a) および (40b) を得る。

シス, トランス, シス体 (40a): 11.2mg (35%)。

m/e 182 (M^+), 154, 140, 110, 81 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1865, 1791 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.96 (3H, d, $J=5.6$), 1.02 (3H, t, $J=6$), 1.0~2.5 (6H, m), 2.9~3.6 (2H, m)

シス, シス, シス体 (40b): 2.5mg (8%)

m/e 182 (M^+), 154, 140, 110, 81 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1865, 1790 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 0.82 (3H, d, $J=6.3$), 1.05 (3H, t, $J=7.0$), 1.1~2.6 (6H, m), 2.9~3.8 (2H, m)

シス, トランス, トランス体 (40a) (9.7mg) をメタノール (1ml) に溶かし, 2時間加熱還流させる。ジアルキルエステル化して得た油状

物を分取ガスクロマトグラフ (カラム・C, 200°C) により精製して 0.4 mg (69%) のシス, トランス, シス体 (37c) を得る。 (40b) から同様にして (37d) が得られる。

トランス, シス, シス体 (37b)

酸無水物 (40b) (27.3 mg) を x タ 1 - ル (1 ml) に溶かし, 2 時間加熱還流したのを減圧濃縮してモノカルボニ酸の混合物 ($\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1744, 1706 cm^{-1}) を得る。この油性物を 1 N メトキシド - x タ 1 - ル (2 ml) に溶かし, 2 時間加熱還流したのを減圧濃縮する。残留物に 2 N 塩酸 (1.5 ml) を加えて酸性にし, 酢酸エチルで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得た油性物をジブツメタンでエステル化したのを, 分取ガスクロマトグラフ (カラム C, 170°C) で精製して 17.2 mg (50%) の (37b) (約 3 % の (37a) を含む) および (37a) と (37b) の混合物 (3.4 mg) を得る。

m/e 228 (M^+), 168, 109 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CO}_2}$ 1742 cm^{-1}
 $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CO}_2}$ (100 MHz) 0.89 (3H, t, $J=6.8$), 0.92 (3H, d, $J=6.8$), 1.3 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.2 (2H, m), 3.3 (2H, m, 6本線, $J=\text{約 } 8$), 3.64 (3H, s), 3.66 (3H, s)

(37f)の塩基触媒による平衡反応: (37e)の生成

(37f) (11.3mg) の 1 N メトキシド-メタノール (1.2ml) 溶液を 8 時間還流下に加熱する。メタノールを減圧下に留去し, 1 N 塩酸 (1.5ml) を加え, 酢酸エーテルで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して油状物 (10mg) を得て, これを分取ガスクロマトグラフ (カラム B, 200°C) で分離する。トランス, トランス, トランス体 (37e) 5.3mg および他の異性体との混合物 (0.8mg) を得る。

 $\nu_{\text{max}}^{\text{CO}_2}$ 1743 cm^{-1}
 $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CO}_2}$ 0.90 (3H, t, $J=6.8$), 1.02 (3H, d, $J=6.0$), 1.1 ~ 2.2 (6H, m), 2.5 ~ 3.3 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.64 (3H, s)

不飽和ジメチルエステル (39a) のオゾン分解^{26a)}

(39a) (72mg) の二塩化メチレン (4ml) 溶液に -70°C でオゾンを飽和させる (約5分を要す)。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) および 35% 過酸化水素水 (2ml) を加え、室温で20時間激しくかき混ぜる。反応液をエーテルで抽出し、水層を 6N 塩酸 (1ml) で酸性にしたうちエーテル (30ml) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して得た油状物 (49mg) をエーテル-ヘキサンから結晶化する。21mg, mp $98-99^{\circ}\text{C}$ 。

このものの IR スペクトル (KBr) はトシオ-2-エチル-3-メチルグルタル酸 (49a) (後述) のものと一致した。

3-カルボキシメチル-1,2,4-シクロペンタントリカルボン酸テトラメチルエステル (42) の立体異性体の合成

シス, シス, シス 体 (42a)¹⁷⁾

ジシクロペンタジエン (300mg) のメタノール (60ml) 溶液に -70°C でオゾンを経飽和させる。過剰のオゾンを経窒素で追い出したのち室温でメタノールを経減圧下に留去する。残留物に氷冷下 98% ギ酸 (30ml) および 35% 過酸化水素水 (4.5ml) を加えて 1 時間、ついで室温で一晩かきまぜる。残っている酸化剤を経固体の重硫酸水素ナトリウム (3g) を加えて分解したのち減圧濃縮し、残留物にメタノールを加えて口過しメタノールで洗う。口液を経減圧濃縮しジブチルメタンジエステルにする。得られた油状物を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を経留去して得られる粗エステル (910mg) をシリカゲル (15g) のカラムクロマトグラフ (溶出液ヘキサン-エーテル = 2:1) を行ない精製して、(42a) を油状物として 210mg (29%) 得る。

m/e 316 (M^+), 285, 165, 137, 59 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_4}$ 1750 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CH}_4}$ 2.0 ~ 3.3 (8H, m), 3.60 (6H, s), 3.62 (6H, s)

分析値 C 52.77%, H 6.85%

$C_{14}H_{20}O_8$ とし2の

計算値 C 53.16%, H 6.37%

トランス-3-カルボキシメチル-5-11
グルテニ-2-カルボニ酸ジメチルエステル
(43a) および (43b)

トランス-グルタコン酸ジメチルエステル
 (ジカルボニ酸 (2.37g) にジアゾメタンを作用
 させて調製), シクロペンタジエン (6.6g) お
 よびトルエン (10ml) の混合物を 150°C で22時
 間加熱する。減圧蒸留して (43a) および (43b) の
 混合物を 2.05 g (61%) 得る。bp $143-152^{\circ}\text{C}$
 (18 mmHg)。この混合物をシリカゲル (70g)
 のカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサン
 -エーテル = 6:1) を行ない3フラクション
 に分ける。フラクション 1 (1.20g) は (43a) が主
 成分 (約80%), フラクション 2 (0.27g) はほぼ
 等量の混合物, フラクション 3 (0.45g) は (43b)
 が主成分 (約95%) である。 (43a) および (43b)

は分取ガスクロマトグラフ (カラム B, 200°C) により純品とした。

2-エキリ-3-インド体 (43a):

m/e 224 (M^+), 193, 164, 159, 151, 127, 66 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1745 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 3.57 (3H, s), 3.62 (3H, s), 6.15 (2H, m)

2-インド-3-エキリ体 (43b):

m/e 224 (M^+), 193, 164, 159, 151, 127, 66 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1745 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 3.55 (3H, s), 3.59 (3H, s), 5.96 (1H, dd, $J=5.6, 3.0$), 6.19 (1H, dd, $J=5.6, 3.0$)

エキリ-シス-3-カルボキシメチル-5-
1ルボルネン-2-カルボニ酸ジメチルエス
テル (43c)

エキリ-シス-5-1ルボルネン-2,3-ジカルボニ酸無水物 (2.5 g) をメタノール (25 ml) に溶かし, 2時間加熱還流したのち, メタノール

ールを減圧下に留去してモノカルボニ酸 ($\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1741, 1711 cm^{-1}) を得る。このものをベンゼン (20 ml) に溶かし、塩化オキザリル (4 ml) を氷冷下に加え、30 分間同温度で、2 時間室温でかきまぜる。反応液を室温で減圧濃縮し、ベンゼンを加えて濃縮することを 2 回繰り返す。得られた酸塩化物のベンゼン (10 ml) 溶液を、ジアゾメタンのエーテル溶液 (120 ml) に $-10^\circ \sim -5^\circ \text{C}$ で 30 分間かけてかきまぜながら滴下する。フリで 0°C で 30 分間、室温で一晩反応させたのち減圧濃縮して粗ジアゾケトン ($\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2150, 1746, 1643 cm^{-1}) を得る。これをメタノール (100 ml) に溶かし、酸化銀 (硝酸銀 (1 g) から調製) を加え、2 時間 75°C に加熱しかきまぜる。活性炭を加え、セライトを通して口過しメタノールで洗う。口液を減圧濃縮して油状物 (3.1 g) を得る。これをシリカゲル (35 g) のカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサン-エーテル = 2:1) を行ない、(43c) を含むフラクション (0.63 g) を得る。これをさらに分取が

スロマトグラフ (カラム A, 230°C) により精製して 0.21g の (43c) を油状物として得る。

m/e $224\text{ (M}^+)$, 193 , 164 , 159 , 151 , 127 , 66 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1744 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 3.64 (6H, s), 6.20 (2H, m)

ジメチルエステル (43a), (43b) および (43c) の加水分解

(a) 2-エニド-3-エキリ-ジカルボン酸 (43e): ジメチルエステル (43b) (255mg) を 10% 水酸化カリウム水溶液 (3ml) - メタノール (3ml) で加水分解する (50°C , 2時間)。クロロホルムから再結晶して, 155mg (70%) の柱状晶を得る。mp $158-159^{\circ}\text{C}$ 。

分析値 C 61.19% , H 6.08%

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ としての

計算値 C 61.21% , H 6.17%

(b) 2-エキリ-3-エニド-ジカルボン酸 (43d): (a) の場合と同様にして (43a) (21mg) が

ら 10 mg の柱状晶を得る。mp 115-117°C (ベンゼン-ヘキサンより)。

分析値 C 61.29%, H 6.21%

$C_{10}H_{12}O_4$ としたの

計算値 C 61.21%, H 6.17%

(c) エキソ-シス-ジカルボニ酸 (43f):

(a) の場合と同様にして (43c) (45 mg) から 32 mg の柱状晶を得る。mp 144-146°C (ベンゼン-ヘキサンより)。

分析値 C 61.63%, H 6.12%

$C_{10}H_{12}O_4$ としたの

計算値 C 61.21%, H 6.17%

トランス, トランス, シス体 (42b)

(43a) (102 mg) のメタール (20 ml) 溶液に -70°C でオゾン飽和させる。窒素を通じて過剰のオゾンを追出したのち、室温でメタールを減圧下に留去する。残留物に 9% 希酸 (10 ml) および 35% 過酸化水素水 (1 ml) を加え、氷冷下に 3 時間、室温で一晩かきまぜる。

固体の亜硫酸水素 + トリウム を加えて、残っている酸化剤を分解したのち、混合物を減圧濃縮し、メタノールを加えて固体を口別する。メタノールで洗い、口液を合せて減圧濃縮して得た残留物をジアゾメタンでエステル化し、薄層クロマトグラフ (pF; 20 cm x 20 cm; 展開液 ヘキサノール - エーテル = (1:1)) により精製する。油状物 104 mg (73%) を得る。

m/e 316 (M^+), 285 (base peak), 256, 224, 165

$\nu_{\max}^{CCl_4}$ 1749 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CCl_4}$ 2.1 ~ 3.4 (2H, m), 3.62 (6H, s), 3.68 (6H, s)

分析値 C 53.90%, H 6.67%

($C_{14}H_{20}O_8$) としての

計算値 C 53.16% H 6.37%

ミス, トラニス, トラニス 体 (42c)

(42b) の合成と同様な条件で合成した。(43b) (101 mg) から (42c) を油状物として 91 mg (64%) 得る。

m/e 316 (M^+), 285, 224, 165, 137, 59 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1748 cm^{-1}
 $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 2.1 ~ 3.5 (8H, m), 3.58 (3H, s), 3.60 (6H, s), 3.64 (3H, s)

分析値 C 53.36%, H 6.76%

 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$ としての

計算値 C 53.16%, H 6.37%

トラニス, シス, トラニス 体 (42d)

(42b) の合成と同様な方法で合成した。(43c)

(32mg) から (42d) を油状物として 45mg (100%) 得る。

 m/e 316 (M^+), 285, 226, 165 (base peak)

 $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1742 cm^{-1}
 $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 2.0 ~ 3.5 (8H, m), 3.61 (3H, s), 3.63 (6H, s), 3.67 (3H, s)

分析値 C 52.64%, H 6.46%

 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$ としての

計算値 C 53.16%, H 6.37%

シス, シス, シス 体 (42a) の塩基触媒による平衡反
応: トランス, トランス, トランス 体 (42e) および
シス, トランス, トランス 体 (42^c) の生成

(42a) (540 mg) に α -トキシド 溶液 (ナトリウム
 (200 mg) と α -タール (10 ml) より調製したもの)
 を加え, 1 時間還流下に加熱する。希塩酸を
 加えて弱酸性にしたのち α -タールを減圧下
 に留去する。エーテルで抽出し, 抽出液を水,
 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで
 乾燥する。エーテルを留去して油状物 (440 mg)
 を得る。これをシリカゲル (10 g) のカラム
 クロマトグラフを行ない, ヘキサン-エーテル
 = 2:1 (100 ml), ついで 1:1 (100 ml) で溶出して
 (42e) ~~345~~³⁴⁵ mg (~~44~~⁶⁴ %) および (42e), (42^c) などを含む
 フラクション (170 mg) を得る。後者を分取ガスクロ
 マトグラフ (カラム B, 250°C) で分離
 して (42^c) 15 mg を得る。

(42e):

m/e 316 (M^+), 285, 224, 165, 137, 59 (base peak)

$\nu_{\max}^{CO_2}$ 1744 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.9~3.5 (8H, m), 3.60 (3H, s), 3.64 (3H, s),
3.66 (6H, s)

分析値 C 52.90%, H 6.39%

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_8$ として

計算値 C 53.16%, H 6.37%

ヨードラフトニ(44a)

2-エンド-3-エキリ-ジカルボン酸
(43e) (98mg) および炭酸水素ナトリウム (162mg)
を水 (30ml) に溶かし, ヨウ素 (254mg), ついで
ヨウ化カリウム (0.5g) の水溶液 (1.5ml) を加え,
室温で 20 時間, 光を遮断してかきまぜる。エ
ーテルで抽出後水層を 6N 塩酸で酸性にして
から, 亜硫酸ナトリウムを加えてほぼ無色の
溶液にする。エーテル (50ml) で抽出し, 抽出
液を水, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネ
シウムで乾燥する。エーテルを留去して得た
粗結晶をクロロホルムから再結晶すると, 板
状結晶が得られる。124 mg (76%), mp 138-141°C.

$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1800, 1786, 1725 (肩), 1716 cm^{-1}

THF ν_{\max} 1805, 1739 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.7 ~ 2.7 (7H, m), 3.18 (1H, m), 3.91 (1H, broad d, $J=2.4$), 5.11 (1H, broad d, $J=5.1$), 9.3 (1H, broad, 重水の添加により消失)

分析値 C 37.29%, H 3.43%

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{I}$ としての

計算値 C 37.29%, H 3.44%

ヨードラフトン (44a) から ジカルボニ酸 (43e) への変換:

(44a) (31mg) の酢酸 (10 ml) 溶液に亜鉛末 (100 mg) を加え, 室温で30分間かきまぜる。セライトを通して口過し, アセトンで洗い, 減圧濃縮する。残留物を希塩酸に溶かし, エーテル (30 ml) で抽出し, 抽出液を水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して得た油状物 (13mg) をクロロホルムから結晶化する。8mg, mp 155-157°C。

この結晶のIRスペクトル (KBr) は (43e) のものと一致した。

(-) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチル グリ

タル 酸ジメチルエステル (45) の合成

(+) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチル コ
ハク 酸 (36) ($[\alpha]_D^{25} + 8.6^\circ$ ($c = 2.5$, $E + OH$), $mp\ 179^\circ C$,

文献値^{13c)} $[\alpha]_D^{20} + 8.6^\circ$ ($c = 2.5$, $E + OH$), $mp\ 180^\circ C$)

(290 mg) を文献記載の方法^{13b)}でシス - 酸無水
物 (255 mg) とする。これをメタノール (5 ml)

と 4 時間加熱還流したのを減圧濃縮して, モ

ノカルボニ酸の混合物 (47) を油状物として得

た。 $\nu_{max}^{C=O}$ $1748, 1711\ cm^{-1}$ 。このものは NMR ス

ペクトルにおける 2 個のメチル基のシグナル

から混合物であることがわかる (比率約 2:1)。

カルボニ酸 (47) をベンゼン (2 ml) に溶かし,

塩化オキザリル (2 ml) を氷冷下に加えかきま

ぜる。1 時間氷冷下, 5 時間室温でかきまぜ

たのを室温で減圧濃縮し, ベンゼンを加えて

減圧濃縮することを 2 回繰り返して酸塩化物

(330 mg) を得る。このもののベンゼン (5 ml)

溶液を, $-10^\circ C$ に冷却したジアゾメタンのエ

ーテル溶液 (30 ml) に, かきまぜながら 30 分間

かけて滴下する。 $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で30分間、ついで
 室温で5時間反応させたのち、反応液を減圧
 濃縮して粗ジアゾケトン ($\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 2130, 1742,
 1649 cm^{-1}) を得る。このものをメタノール
 (30 ml) に溶かし、酸化銀 (硝酸銀 10.2 g) より
 調製) を加えて2時間還流下に加熱する。活
 性炭を加え、セライトを通して口過し、メタ
 ノールで洗う。口液を減圧濃縮してジエステ
 ルの混合物 (215 mg) を得る。この混合物をシ
 リカゲル (10 g) を用いてカラムクロマトグラ
 フ (溶出液 ヘキサン-エーテル = 9:1) に
 よりおおよその分離を行ない、さらに分取ガ
 スクロマトグラフ (カラム C, 160°C) によ
 り、3成分 (A~C) に分離した。

A: (4) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチル
 コハク酸ジメチルエステル, 12 mg, $[\alpha]_D^{25}$
 $+9.7^{\circ}$ ($c=1.0$, CHCl_3)。IR スペクトルにより
 同定した。

B: (2) - エリトロ - 2 - エチル - 3 - メチル
 ガルタル酸ジメチルエステル (45), 15 mg,

$[\alpha]_D^{25} -14.9^\circ$ ($C=1.13$, $CHCl_3$)。このジメチルエステル
 の IR, NMR, mass および GLC は天然
 物よりのジメチルエステル (19) および dl-エ
 リトロ体 (48b) のジメチルエステル (後述) の
 それらに一致した。

(45) のジカルボニ酸のモノ-ジシクロヘキシル
 ルアミン塩:

(19) の場合と同様にして調製した。(45)
 (16.9 mg) から 13 mg の針状晶を得る。 $[\alpha]_D^{25}$
 -16.7° ($C=0.72$, MeOH), mp $103-108^\circ C$ (はっ
 きりした融点を示さない)。

分析値 C 67.59%, H 10.80%, N 3.94%

$C_{12}H_{14}O_4 \cdot C_{12}H_{23}N$ としての

計算値 C 67.57%, H 10.49%, N 3.94%

C: (+)-エリトロ-3-エチル-2-キチル

グルタル酸ジメチルエステル (46), 17 mg,

$[\alpha]_D^{25} +46.3^\circ$ ($C=0.21$, $CHCl_3$)。

m/e 171 (M^+-OMe), 142, 129, 115, 88 (base peak),

73

CCl_4
 Δ_{max} 1742 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CD}_4}$ 0.92 (3H, t, $J=6.5$), 1.07 (3H, d, $J=7.2$), 1.1~
1.6 (3H, m), 1.9~2.8 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.62
(3H, s)

dl-トリオ体 (48a) およびエリトロ体 (48b) の分離

トリオおよびエリトロ体の混合物 (38a) を無水酢酸と4時間 140°C に加熱して酢無水物の混合物とする。このもの (80mg) を分取カスリ口マストグラフ (カラム B, 160°C) により分離してトランス体 42mg (純度約93%) およびシス体 20mg (純度約80%) を得る。

トランス体: $\nu_{\text{max}}^{\text{CD}_4}$ 1821, 1772 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CD}_4}$ 0.98 (3H, t, $J=7.2$), 1.13 (3H, d, $J=6.0$)

シス体: $\nu_{\text{max}}^{\text{CD}_4}$ 1821, 1773 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CD}_4}$ 0.98 (3H, d, $J=6.0$), 1.04 (3H, t, $J=6.6$)

それらをテトラヒドロフラン-水 (2:1) 中で2時間加熱還流して得たジカルボニ酸をエーテル-ヘキサンから再結晶する。

トリオ体 (48a): 37mg, 柱状晶, mp $99-100^\circ\text{C}$,

文献値^{14b)} $100-101^{\circ}\text{C}$ 。

エリトロ体 (48b): 10mg, 柱状晶, mp $97-98^{\circ}\text{C}$,
文献値^{14b)} 98°C 。

3-エチル-1,2,4-ペンタントリカルボン酸トリメチルエステル (49) および 4-エチル-1,3,5-ヘキサントリカルボン酸トリメチルエステル (50) の合成

シアノジエステル (51)

2-メチル-2-ペンテン酸エチルエステル (0.71g; (メ-カルボエトキシ-エチリデン)-トリフェニルホスホラン^{29a)} とプロピオンアルデヒドから合成^{29b)}) およびシアノ酢酸エチル (2.0ml) を, ナトリウム (50mg) のエタール (4ml) に加え, 室温で一晩かきまぜたのち 3 時間加熱還流する。冷却後希塩酸中に注ぎ, エーテルで抽出し, 水, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧蒸留して 0.40g (32%) の (51) を得る。bp $\sim 155^{\circ}\text{C}$

(20 mmHg)。

m/e 255 (M^+), 210, 143, 102 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CD}_4}$ 2270, 1750 cm^{-1}

分析値 C 60.71%, H 8.52%, N 5.45%

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ とした

計算値 C 61.15%, H 8.29%, N 5.49%

シアノトリエステル (52)

シアノジエステル (51) (90mg) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を、窒素気流中で水素化ナトリウム (油性, 55%; 17mg) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に加えてナトリウム塩を作る。この中にブロム酢酸エチル (0.1ml) を加えて、室温で4.5時間、80°C で0.5時間加熱しかきませる。冷却後希塩酸に注ぎ、エーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して油状物 (158mg) を得て、これを薄層クロマトグラフ (pF; 20 cm x 20 cm; 展開液 ヘキサン-エーテル = 2:1) により精製して88mg

の (52) を油状物として得る。

m/e 339 ($M^+ - 2$), 296 ($M^+ - OEt$), 199, 143 (base peak)

トリメチルエステル (49)

(52) (75 mg) と 6 N 塩酸 (3 ml) の混合物を 42 時間加熱還流する。反応液をエーテルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去して得られる油状物をジブチルマタンでエステル化して粗エステル (42 mg) を得る。これを分取ガスクロマトグラフ (カラム A, 240°C) により精製して 31 mg の (49) を油状物として得る。

m/e 243 ($M^+ - OMe$), 214, 187, 155, 146, 59 (base peak.)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

分析値 C 57.05%, H 8.42%

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$ としての

計算値 C 56.92%, H 8.08%

シアノトリエステル (53)

シアノジエステル (51) (0.31g) を水素化ナトリウム (油性, 55%; 65mg) のジメトキシエタニ (2ml) 懸濁液に加えてナトリウム塩にする。
 ニニヘーブルムプロピオン酸エチル (0.24g) を加え, 室温で一夜かきまぜたのち 1.5 時間加熱還流する。冷却後希塩酸に注ぎ, エーテルで抽出し, 水, 飽和食塩水で洗う, 無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エーテルを留去してエステル混合物 (0.40g) を得る, 分取ガスクロマトグラフ (カラム A, 240°C) により分離する。50mg の (53) を油状物として得る。なお (51) が 112mg 回収される。

m/e 353 ($M^+ - 2$), 310 ($M^+ - OEt$), 213, 143 (base peak)

トリメチルエステル (50)

(53) (50mg) と 6 N 塩酸 (2ml) の混合物を 24 時間加熱還流する。反応液をエーテルで抽出し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エー

テルを留去して得られる油状物をジアリメタ
ンでエステル化して粗メチルエステルを得る。
これを分取ガスクロマトグラフ (カラム A,
240°C) により精製して 20mg の (50) を油状
物として得る。

m/e 257 (M⁺), 228, 201, 169 (base peak),
160, 141

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1743 cm⁻¹

分析値 C 58.17%, H 8.15%

10. C₁₄H₂₄O₆ としての

計算値 C 58.31%, H 8.39%

トシオおよびエリトロ-1,3,4,7-ヘプタニ
トラカルボニ酸テトラメチルエステル (54a)

15. および (54b) の合成

ペンタエステル (55)

水素化トリウム (油性, 55%; 0.95g) のジ
メチルホルムアミド (15ml) 溶液に, プロパン
-1,1,3-トリカルボニ酸トリエチルエステ

ル³⁰⁾ (5.2 g) を加えてトリウム塩にする。こ
 こへ氷冷下かきまぜながら、 γ -ブロムアジ
 ピン酸ジエチルエステル³¹⁾ (6.0 g) を加える。
 室温で5時間、ついで100°Cで3時間かきま
 ぜたのち冷却し、希塩酸に注ぎ、エーテルで
 抽出する。抽出液を水、ついで飽和食塩水で
 洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。エ
 ーテルを留去して得た油状物から減圧蒸留
 (bp ~ 140°C (4 mm Hg)) により未反応物などを
 除いて、粗 α -ニタエステル (55) を 6.8 g 得る。

m/e 415 ($M^+ - OF$), 260 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{C}=\text{O}}$ 1745 cm^{-1}

分析値 C 57.82%, H 7.64%

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ と 12 の

計算値 C 57.58%, H 7.88%

テトラメチルエステル (54a) および (54b)

粗エステル (55) (6.8 g) と 6 N 塩酸 (100 ml) の
 混合物を24時間加熱還流する。反応液を少量
 まで減圧濃縮し、エーテルで5時間連続抽出

ある。エーテルを留去して得られる油状物 (3.8 g) を濃硫酸 (0.5 ml) を含むメタノール (100 ml) に溶かし, 24時間還流下に加熱する。メタノールを減圧濃縮し, 残留物に水を加えてエーテルで抽出する。抽出液を水, 炭酸水素ナトリウム水溶液, 水, フリで飽和食塩水で洗う。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して油状物 (3.0 g) を得て, これを減圧蒸留する。テトラメチルエステル (54a) および (54b) の混合物が 2.04 g 得られる。bp 188~196°C (7 mm Hg)。

m/e 301 ($M^+ - OMe$), 268, 174, 160 (base peak)

分析値 C 53.54%, H 7.44%

$C_{15}H_{24}O_8$ とし2の

計算値 C 54.21%, H 7.28%

この混合物をシリカゲル (40 g) のカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサニール-エーテル = 2:1) を行なった。最初のフラクション (0.34 g) はエリトロ体 (54b), 最後のフラクション (0.26 g) はトシオ体 (54a) であり, 中間のフラ

クシヨン (1.46 g) は兩者の混合物である。

エリトロ体 (54b):

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 1.2 ~ 2.9 (12H, m), 3.63 (6H, s), 3.68 (3H, s), 3.71 (3H, s)

トシオ体 (54a):

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 1.2 ~ 2.9 (12H, m), 3.67 (6H, s), 3.70 (6H, s)

エリトロ - ジカルボン酸 (54b):

(54b) (0.34 g) を 10% 水酸化カリウム水溶液 (10 ml) - メタノール (10 ml) で加水分解する (50°C, 2 時間)。エーテル - ヘキサンから再結晶して 64 mg の針状晶を得る。mp 156 - 157°C。

分析値 C 47.88%, H 5.84%

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_8$ としての

計算値 C 47.82%, H 5.84%

トシオ - ジカルボン酸 (54c):

(54a) (0.26 g) を上記と同様な条件で加水分解する。エーテル - ヘキサンから再結晶して

130mg の針状晶を得る。mp 107-108°C。

分析値 C 47.66%, H 6.12%

$C_{11}H_{16}O_8$ としての

計算値 C 47.82%, H 5.84%

エリト体 (54d) からトレオ体 (54c) への変換:

(54d) (15mg) を減圧下 170°C に 20 分間加熱する。ついで水 (1ml) を加え, 30 分間 100°C に加熱して得た粗カルボン酸をエーテル-ヘキサンから再結晶して, mp 106-107°C の針状晶を 10mg 得る。このものの IR スペクトル (KBr) は (54c) のものに一致した。

3-カルボキシメチル-1,4,7-ヘプタニトリカルボン酸テトラメチルエステル (56) の合成

シアリテトラエステル (58)

シアリトリエステル (57)³²⁾ (0.65g) をナトリウム (50mg) のエタノール溶液 (1ml) に加えてナトリウム塩にし, そこへ 7-ブロム酪酸エ

7.1 (0.60g) を加えて 3 時間還流下に加熱する。
 冷却後反応液を希塩酸に注ぎ、エーテルで抽
 出し、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグ
 ネシウムで乾燥する。エーテルを留去すると
 0.90g の粗シアノテトラエステル (58) が得ら
 れる。

m/e 382 ($M^+ - OEt$), 201, 155 (base peak)

$\nu_{max}^{CDCl_3}$ 2250, 1745 cm^{-1}

分析値 C 59.57%, H 7.88%, N 3.21%

$C_{21}H_{33}O_8N$ としての

計算値 C 59.00%, H 7.78%, N 3.28%

テトラメチルエステル (56)

粗シアノテトラエステル (58) (0.70g) と濃塩
 酸 (10ml) の混合物を 12 時間加熱還流させる。
 反応液をエーテルで 10 時間連続抽出し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去
 して油状物 (0.40g) を得る。これをシアゾメタ
 ンでエステル化し、シリカゲル (10g) のカラ
 ムクロマトグラフ (溶出液 エーテル) を行

た粗エステル (0.32g) を得る。これを分取カ
スクロマトグラフ (カラム A, 250°C) で精
製して 139mg の (56) を油状物として得る。

m/e 315 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$), 286, 282, 174 (base peak)

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_4}$ 1743 cm^{-1}

分析値 C 56.08%, H 7.74%

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8$ として

計算値 C 55.48%, H 7.57%

トリオホよびメソ-1,4,5,8-オクタント
ラカルボン酸テトラメチルエステル (59a) およ
び (59b)

ペニタエステル (61)

ブタニ-1,1,4-トリカルボン酸トリメチ
ルエステル³³⁾ (4.11g) を, 水素化ナトリウム
(油性, 55%; 0.72g) のジメチルホルムアミド
(10ml) 溶液に加えてナトリウム塩にする。

この中へ α -ブロムアジピン酸ジエチルエス
テル (5.35g) を氷冷下に加え, 室温で 2.5 時間か

きまぜる。混合物を希塩酸に注ぎ、エーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧蒸留して 4.54 g (63%) のペンタエステル (61) を油状物として得る。bp 210-218°C (2 mm Hg)。

m/e 429 (M⁺ OEt), 274 (base peak), 173

$\nu_{\text{max}}^{\text{CO}_2}$ 1741 cm⁻¹

分析値 C 58.24%, H 8.66%

C₂₃H₃₈O₁₆ としての

計算値 C 58.21%, H 8.07%

テトラメチルエステル (59a) および (59b)

ペンタエステル (61) (4.54 g) および 6 N 塩酸 (70 ml) の混合物を 24 時間加熱還流する。反応液を 20 ml まで濃縮すると結晶が析出する。口取し、デシケーター中で乾燥する。2.66 g (95%), mp 165-175°C。この結晶はテトラカルボニ酸の混合物 (62) である。(62) (75 mg) をジアゾメタンジエステル化して (59a) と (59b) の混合物を得る。

m/e 115 (M-OMe), 282, 174 (base peak)

この混合物を薄層クロマトグラフ (pF; 20 cm × 20 cm; 展開液 エーテル-ヘキサン = 1:1) で分離する。

大きなR_f値を持つエリトロ体 (59b) は結晶になる。エーテル-ヘキサンから再結晶する。

33 mg, 柱状晶, mp 80-81°C。

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1749 cm⁻¹

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.48 (8H, m), 2.25 (4H, m), 2.57 (2H, m),

3.60 (6H, s), 3.66 (6H, s)

分析値 C 55.62%, H 7.70%

C₁₆H₂₆O₈ としての

計算値 C 55.48%, H 7.57%

小さなR_f値を持つトシオ体 (59a) は油状物である。31 mg。

$\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1748 cm⁻¹

$\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.55 (8H, m), 2.25 (4H, m), 2.65 (2H, m),

3.58 (6H, s), 3.61 (6H, s)

分析値 C 55.17%, H 7.66%

C₁₆H₂₆O₈ としての

計算値 C 55.48%, H 7.57%

トレオ-5-カルボキシメチル-1,4,8-オ
7-タントリカルボン酸テトラメチルエステル

5 (60) の合成

テトラカルボン酸 (62) (400mg) を減圧下 (ア
スピレーター) 200°C で 1 時間加熱して得た
油状物をジアゾメタンでエステル化する。得
られたジメチルエステル酸無水物 ($\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1866,
1792, 1745 cm^{-1}) をメタノール (5ml) と 1 時間
加熱還流したのち, メタノールを減圧下に留
去して油状物を得る。これをシリカゲル (6g)
のカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサン
- エーテル = 1:1) を行ない精製する。モノ
カルボン酸 (63) を油状物として 404mg 得る。
 $\nu_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 1744, 1709 cm^{-1} ; $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 3.61 (6H, s), 3.66
(3H, s), 8.14 (1H, 重水の添加により消失)。

(63) をジアゾメタンでエステル化すると
(59a) になる (IR および GLC で同定)。

(63) (278mg) のベンゼン (2ml) 溶液に塩化オ

キザリル (1ml) を加え、氷冷下 30 分間、ついで室温で 24 時間かきまぜる。反応液を減圧濃縮し、ベンゼンを加えて減圧濃縮を 2 回繰り返す。こうして得た酸塩化物をベンゼン (3ml) に溶かし、ジアゾメタンのエーテル溶液 (30ml) に、 -10°C に冷却下かきまぜながら 30 分かけて加える。さらに 0°C で 30 分間、室温で 2 時間かきまぜたのち、反応液を減圧濃縮して粗ジアゾケトン ($\nu_{\text{max}}^{\text{C=O}}$ 2175, 1730, 1635 cm^{-1}) を得る。

このものをメタノール (25ml) に溶かし、酸化銀 (硝酸銀 (0.1g) より調製) を加え、1 時間還流下に加熱する。活性炭を加え、セライトを通して口過し、メタノールで洗う。メタノールを減圧下に留去して得られる油状物 (0.31g) を、シリカゲル (2g) を用いてカラムクロマトグラフ (溶出液 ヘキサン-エーテル = 2:1) を行ない、粗エステル (0.20g) を得る。これを分取ガスクロマトグラフ (カラム A, 270°C) により精製してテトラメチルエステル (60) を油状物として 100mg 得る。なお (59a)

共 34 mg 得 り ぬ る。

m/e 229 ($M^+ - OMe$), 200, 296, 174 (base peak)

$\nu_{\max}^{CD_4}$ 1739 cm^{-1}

$\delta_{ppm}^{CD_4}$ 1.1 ~ 1.9 (8H, m), 1.9 ~ 2.6 (8H, m), 3.62 (9H, s),

3.65 (3H, s)

分析値 C 57.27%, H 8.20%

$C_{17}H_{28}O_8$ と し て の

計算値 C 56.65%, H 7.83%

引用文献

- 1) K.Jomon, M.Ajisaka, and H.Sakai, J. Antibiotics, (Tokyo), 1972, in press.
- 2) L.M.Jackmann and S.Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry," 2nd Edition, Pergamon Press Ltd., London, 1969, a) p 302; b) p 216; c) p 303.
- 3) W.R.Chan, and C.H.Hassall, J. Chem. Soc., 3495 (1956).
- 4) For example; H.Smith, J. Chem. Soc., 803 (1953).
- 5) K.Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy," Holden-Day, Inc., San Francisco, 1962, p 47.
- 6) L.J.Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1958, p 214.
- 7) a) C.E.Stickings, Biochem. J., 72, 332 (1959); b) C.E.Stickings and R.J.Townsend, ibid., 78, 412 (1961).
- 8) a) J.Shoji and S.Shibata, Chem. Ind., 419 (1964); J.Shoji, S.Shibata, U.Sankawa, H.Taguchi, and Y.Shibanuma, Chem. Pharm. Bull., 13, 1240 (1965); b) S.Shibata, "Chemistry of Microbial Products, Preprint of Symposium held on April 1964 at Tokyo," edited by The Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo, Tokyo, 1964, pp 225~227.
- 9) C.W.Holzapfel, Tetrahedron, 24, 2101 (1968).
- 10) K.L.Rinehart, Jr., J.R.Beck, D.B.Borders, T.H.Kinstle, and D.Krauss, J. Am. Chem. Soc., 85, 4038 (1963); see also, F.A.Mackeller, M.F.Groscopic, E.C.Olson, R.J.Wnuk, A.R.Branfman, and K.L.Rinehart, Jr., ibid., 93, 4943 (1971).
- 11) J.A.Ballantine, V.Ferrito, C.H.Hassall, and V.I.P.Jones, J. Chem. Soc (C), 56 (1969).
- 12) R.M.Coates and E.F.Johnson, J. Am. Chem. Soc., 93, 4016 (1971).
- 13) a) C.A.Bischoff and N.Mintz, Ber., 23, 647 (1890); b) J.H.Golden and R.P.Linstead, J. Chem. Soc., 1732 (1958); c) H.Brockmann jr. and D.Müller-Enoch, Ber., 104,

3704 (1971).

14) a) H.R.Snyder and R.E.Putnan, J. Am. Chem. Soc., 76, 33 (1954); b) A.Michael and J.Moss, J. Am. Chem. Soc., 53, 1150 (1931).

15) a) K.Alder and M.Schumacher, Ann., 564, 96 (1949); b) K.Auwers and A.Jacob, Ber., 27, 1114 (1894).

16) K.Alder, H-H.Mölls, and R.Reeber, Ann., 611, 7 (1958).

17) M.I.Fremery and E.K.Fields, J. Org. Chem., 28, 2537 (1963).

18) a) F.W.Kay and W.H.Perkin, Jr., J. Chem. Soc., 1640 (1906); b) K.Freudenberg and J.Geiger, Ann., 575, 145 (1952).

19) M.E.Dobson, J.Ferns, and W.H.Perkin, Jr., J. Chem. Soc., 2012 (1909).

20) J.K.M.Sanders and D.H.Williams, J. Am. Chem. Soc., 93, 641 (1971).

21) J.W.Cornforth, R.H.Cornforth, and K.K.Mathew, J. Chem. Soc., 112 (1959).

22) Synthesis of perhydroindacene skeleton; M.Tichý and J.Sicher, Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 1426 (1971).

23) C.A.Cupas, M.S.Kong, M.Mullins, and W.E.Heyd, Tetrahedron Letters, 3157 (1971); H.O.House and T.H.Cronin, J. Org. Chem., 30, 1061 (1965), and references cited therein.

24) P.C.Gupta and D.K.Sankaran, Org. Syn. Coll. Vol., 3, 623 (1955).

25) R.N.McDonald and R.R.Reitz, Chem. Comm., 90 (1971).

26) a) R.B.Bates, E.J.Eisenbraun, and S.M.McElvain, J. Am. Chem. Soc., 80, 3413 (1958); b) E.J.Eisenbraun, P.G.Hanel, K.S.Schorno, Sr.St.F.Dilgen, and J.Osiekci, J. Org. Chem., 32, 3010 (1967).

27) For example; J.Meinwald, S.S.Labana, and M.S.Chadha, J. Am. Chem. Soc., 85, 582 (1963).

28) R.M.Moriarty, H.Gopal, H.G.Walsh, K.C.Ramey, and D.C.Lini, Tetrahedron Letters, 4555 (1966).

29) a) D.Isler, H.Gutmann, M.Montavon, R.Ruegg, G.Ryser, and P.Zeller, Helv., 40, 1242 (1957); b) H.O.House and G.H.Rasmusson, J. Org. Chem., 26, 4278 (1961);

- c) K.C.Chan, R.A.Jewell, W.H.Nutting, and H.Rapoport, J. Org. Chem., 33, 3382 (1968).
- 30) E.Bergmann, J. Chem. Soc., 1360 (1935).
- 31) B.Teichmann, C. A., 62, 10328f (1965).
- 32) R.Robinson and J.M.C.Thompson, J. Chem. Soc., 2009 (1938).
- 33) D.S.Noyce and J.H.Canfield, J. Am. Chem. Soc., 76, 3630 (1954).
- 34) K.L.Rinehart, Jr., Accounts of Chem. Res., 5, 57 (1972).
- 35) G.R.Delpierre, F.W.Eastwood, G.E.Gream, D.G.I.Kingston, P.S.Sarin, L.Todd, and D.H.Williams, J. Chem. Soc. (C), 1653 (1966); D.G.I.Kingston, L.Todd, and D.H.Williams, ibid., 1669 (1966).
- 36) S.-C.J.Fu, K.R.Rao, S.M.Birnbaum, and J.P.Greenstein, J. Biol. Chem., 199, 207 (1952).
- 37) F.Sanger, Biochem. J., 40, 261 (1946).

謝辞

本研究は名古屋大学理学部化学科有機化学研究室において平田義正教授の御指導のもとで行われたものであり、著者は厚く感謝致します。また終始御助言を与えて下さりました同研究室山田静之助教授および名城大学薬学部山村庄亮助教授に厚く感謝致します。

またイカルガマイシンを御供与下さりました藤沢薬品工業株式会社中央研究所の方々に厚くお礼申し上げます。