薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (8) 659-663 (1986)

カロタン型セスキテルペン, *dl*-アスプテリン酸の合成研究 (第1報)

dl-(3 α , 4 ξ , 6 α , 10 α)-Octahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-8H-
3,10a-methano-1H-2-benzoxocin-8-one の合成

原山 尚,* 新海 豊, 犬伏康夫
京都大学薬学部

Synthetic Studies on *dl*-Aspterric Acid, Carotane Type Sesquiterpene. I.

Synthesis of *dl*-(3 α , 4 ξ , 6 α , 10 α)-Octahydro-4-hydroxy-
7,7-dimethyl-8H-3,10a-methano-1H-2-benzoxocin-8-one

TAKASHI HARAYAMA,* YUTAKA SHINKAI,
and YASUO INUBUSHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan

(Received February 20, 1986)

Synthesis of a tricyclic compound (3), a key intermediate for the synthesis of *dl*-aspterric acid (1), was investigated.

Robinson annulation of a keto ester (2), which was prepared from a diester (4) by Dieckmann condensation, gave an enone ester (5). Reduction of 5 with LiAlH₄, followed by MnO₂ oxidation afforded an enone alcohol (6), which was converted to hydroxy-ether (8) via three steps (I₂-Ag₂O, AgOAc, and alkaline hydrolysis). Reduction of 8 with Li in liq. NH₃ and methylation gave alcohol A (12) and a key intermediate, alcohol B (3), stereostructure of which was determined by nuclear Overhauser effect measurement of its acetate (14).

On the other hand, reductive methylation of 6 gave 16, which was proven to be an undesired *cis* product by conversion to 12.

Keywords—aspterric acid; carotane type sesquiterpene; Robinson annulation; reductive methylation; iodo-etherification; NOE measurement

アスプテリン酸は *Aspergillus terreus* IFO-6123 の代謝産物として得られるカロタン型セスキテルペンで、その構造は津田らにより 1 式のごとく決定されている。¹⁾ アスプテリン酸 (1) の合成研究にあたり、出発原料として 2 を選び、Chart 1 に示す合成計画を立て、その重要中間体 *dl*-(3 α , 4 ξ , 6 α , 10 α)-octahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-8H-3,10a-methano-1H-2-benzoxocin-8-one (3) の合成法を検討した。今回その結果について報告する。

出発原料である 7 員環 keto ester (2) の合成法はすでに報告されているが、²⁾ high dilution 法を用いている為、大量合成には不適當と考えられる。そこで 1,5-cyclooctadiene から誘導される diester (4)³⁾ の Dieckmann 縮合による合成を検討し、xylene 中 NaH で処理する事により目的とする 2 を 57% の収率で得た。ついで 2 に KOH 存在下 ethyl vinyl ketone を作用させて Michael adduct を得、そのまま精製せずに NaOMe で処理し enone ester (5) を 2 より 77% の収率で得た。5 を LiAlH₄ にて還元し diol となし、続いて MnO₂ にて酸化し enone alcohol (6) を 72% の収率で得た。次に ether 環形成の為 6 に I₂-Ag₂O を反応させ iodo-ether (7) と hydroxy-ether (8) を各々 77.7% 及び 18.3% の収率で得た。Hydroxy-ether (8) は又 7 を AgOAc にて処理して得られる acetate (9) をアルカリ加水分解しても得られた。7 の立体化学は反応機構よりエーテル基とヨード基は *trans* 配置であると推定したが、8 の C₄-OH の立体配置については明らかにする事は出来なかった。次に、ether の結合位置が望む C₃ 位に結合しているかどうかを明らかにする目的で次の実験を行った。すなわち、8 を Jones 酸化し keto enone とした後 CHCl₃ 中 Br₂ で処理すると bromide (10) が得られ、C₇-Me と C₆-H との間に約 14%

Chart 1

の nuclear Overhauser effect (NOE) が観測された。この結果から ether 結合は C₄ 位ではなく、望む C₈ 位に結合している事が明らかとなった。そこで次に **8** の還元メチル化による重要中間体 (**3**) の合成法を検討した。Hydroxy-ether (**8**) の水酸基を dihydropyran で保護して tetrahydropyranyl ether (**11**) とした後、液体 NH₃ 中 Li で還元し、*in situ* に MeI にてメチル化し、5% HCl にて脱保護すると alcohol A (**12**) 及び alcohol B (**3**) が 13% 及び 11% の収率で得られた。両 alcohol の核間の立体化学は **12** 及び **3** を各々 Ac₂O-Py にて acetate A (**13**) 及び acetate B (**14**) に誘導し、NOE を測定する事により決定した。すなわち C₁-H_B と C₇-Me 間での NOE を測定したところ、**14** においてのみ 9% の NOE が観測された。したがって NOE が観測された **14** が望む *trans* 配置であり、**13** が *cis* 配置であると決定した。

また一方、**6** の還元メチル化により望む *trans* 配置の化合物が得られるかどうかとも検討した。**6** の水酸基を dihydropyran で保護し **15** とした後、液体 NH₃ 中 Li で還元し、そのまま MeI でメチル化、ついで 5% HCl で脱保護し dimethyl ketone (**16**) を 13.1% の収率で得た。⁴⁾ 更に **16** を Ag₂O-I₂ で処理し iodo-ether (**17**) 及び hydroxy-ether (**12**) を各々 52.5% 及び 33.3% の収率で得た。**17** は AgOAc と反応させ acetate A (**13**) に 84.5% の収率で変換した。ここに得られた hydroxy-ether 及び acetate A は先に得た核間が *cis* 配置である alcohol A (**12**) 及び acetate A (**13**) と完全に一致し、目的とする *trans* 体を単離する事は出来なかった。

このように目的とする **3** を合成する事は出来たが、立体選択性、収率の点に問題があり、別途ルートによる合成を検討中である。

実験の部

融点は柳本微量融点測定器を使用し、すべて未補正。スペクトル類は次の機種にて測定。赤外線吸収 (IR) スペクトル: 島津 IR-400 にて CHCl₃ 溶液として測定。¹H-核磁気共鳴 (NMR) スペクトル: CDCl₃ 中テトラメチルシランを内部標準とし、JNM-PMX 60 あるいは Varian HA-100 にて測定。質量スペクトル (MS): JEOL JMS-01SG-2 にて測定。Al₂O₃ は Merck 社製 nach Brockmann, Aktivitätsstufe II-III, SiO₂ は Mallincrodt 社製 silicic acid 100 mesh, 又 preparative 薄層クロマトグラフィー (TLC) 用シリカゲルには Merck 社製 Kieselgel 60 PF₂₅₄ を使用した。一般操作において抽出液は食塩水にて洗滌後無水 MgSO₄ にて乾燥し、ろ過後ろ液は減圧

下に濃縮した。

Keto Ester (2) の合成 Diester (4) 50 g (0.25 mol) を無水 xylene 500 ml に溶解し、NaH 25 g (50% mineral oil 含, 0.5 mol) を加え、160°C にて激しく攪拌する。4 時間後 MeOH にて過剰の NaH を分解し、冷 5% HCl 11 中にあけ酸性である事を確認後 ether にて抽出し、残渣は減圧蒸留に付し、keto ester (2)²⁾ 24 g (57%), bp 92—94°C/2 mmHg, を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1745, 1710; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1650. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 3.73 (3H, s, COOCH_3); 3.85 (1H, dd, $J=5, 8$ Hz, $>\text{CH}-$); 5.83 (2H, m, olefinic protons). スペクトルデータは文献記載²⁾のものと一致した。MS m/z : 168 (M^+).

Enone Ester (5) の合成 Keto ester (2) 24 g (0.149 mol) を無水 ether 200 ml に溶解し、KOH 460 mg を溶解した MeOH 20 ml を永冷下に加え、更に ethyl vinyl ketone 14.5 g (0.17 mol) を加え、2 時間攪拌する。水を加え ether にて抽出した。残渣は無水 MeOH 400 ml に溶解し、金属 Na 5 g を溶解した MeOH 溶液 100 ml を加え、55°C にて 2 時間攪拌する。反応終了後酢酸 13 ml を加え減圧下に約 1/3 に濃縮後水を加え ether にて抽出した。Ether 層は 5% NaHCO_3 水溶液にて洗滌。残渣は hexane にて溶解し、 Al_2O_3 (150 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い、50% ether-hexane 及び ether 溶出部より keto ester (5) 27 g (77%), bp 113°C/0.4 mmHg, を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1725, 1665; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1625. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.83 (3H, s, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 3.70 (3H, s, COOCH_3), 5.58 (2H, m, olefinic protons). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 71.77; H, 7.74. Found: C, 71.56; H, 7.99.

Enone Alcohol (6) の合成 Enone ester (5) 27 g (0.115 mol) の無水 ether 溶液 (100 ml) を、 LiAlH_4 7 g (0.18 mol) を懸たくさせた無水 ether 200 ml 中に滴下し、更に 2 時間攪拌する。 AcOEt , 水にて過剰の試薬を分解し、ether 層をデカンテーションし更に沈殿物は ether にて十分洗滌した。残渣は acetone-ether より再結晶し、diol 19.9 g (83.8%), mp 154—155°C, colorless prisms, を得た。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3600, 3350. Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 75.00; H, 9.62. Found: C, 74.89; H, 9.75. ついで diol 19.9 g (96.4 mmol) を CH_3CN 600 ml, CH_2Cl_2 600 ml の混合溶媒に溶解し MnO_2 180 g を加え 2 日間攪拌する。Celite を用いてろ過後ろ液は濃縮し、残渣を少量の CH_2Cl_2 に溶解し Al_2O_3 (800 g) にてカラムクロマトグラフィーに付し、30% CHCl_3 -hexane 及び 50% CHCl_3 -hexane 溶出部は ether-hexane より再結晶して enone alcohol (6) 16.9 g (86%), mp 75—75.2°C, colorless prisms, を得た。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3400; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1655; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1620. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.80 (3H, s, CH_3), 3.62 (2H, s, CH_2OH), 5.55 (2H, m, olefinic protons). Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 75.69; H, 8.80. Found: C, 75.66; H, 8.92.

Iodo-ether (7) 及び Hydroxy-ether (8) の合成 Enone alcohol (6) 3.09 g (15 mmol) を dioxane 170 ml に溶解し、遮光下に I_2 5.7 g (22.5 mmol), Ag_2O 5.4 g (23.3 mmol) 及び精製水 20 ml を加え、アルゴン気流下に 4 時間攪拌する。沈殿物をろ別後ろ液に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え CHCl_3 にて抽出。残渣は 50% CHCl_3 -hexane に溶解し、 Al_2O_3 (90 g) にてカラムクロマトグラフィーに付す。50% CHCl_3 -hexane 及び CHCl_3 溶出部は ether-hexane より再結晶し iodo-ether (7) 3.87 g (77.7%), mp 110—111°C, colorless prisms, を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1665; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1605. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.81 (3H, s, CH_3), 3.88 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}-$), 4.07 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}-$), 4.43 (1H, m, $>\text{CH}-\text{O}-$), 4.77 (1H, dd, $J=9, 3$ Hz, $>\text{CH}-\text{I}$). Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$: C, 47.01; H, 5.16. Found: C, 47.25; H, 5.30. ついで 5% MeOH- CHCl_3 溶出部は ether より再結晶し hydroxy-ether (8), 610 mg (18.3%), mp 121—122°C, colorless flakes, を得た。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3400; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1660; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1605. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.82 (3H, s, CH_3), 3.81 (1H, d, $J=9$ Hz, $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}-$), 3.99 (1H, d, $J=9$ Hz, $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}-$), 4.01 (1H, m, $>\text{CHOH}$), 4.43 (1H, m, $>\text{CHO}$). Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 70.24; H, 8.16. Found: C, 70.49; H, 8.46.

Iodo-ether (7) より Hydroxy-ether (8) への変換 Iodo-ether (7) 1.89 g (5.7 mmol) を AcOH 50 ml に溶解し遮光下に AgOAc 1.14 g (6.8 mmol) を加え、120°C にて 3 時間攪拌する。冷後沈殿物をろ別後ろ液は減圧濃縮後残渣に ether を加え、ether 溶液を 5% NaHCO_3 水溶液にて洗滌した。残渣は CHCl_3 に溶解し SiO_2 (50 g) のカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 溶出部を ether-hexane より再結晶し、acetate (9) 1.33 g (88.3%), mp 82.8—83°C, colorless prisms, を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1732, 1665; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1608. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.83 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, OCOCH_3), 3.83 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}-$), 4.02 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}-$), 4.45 (1H, m, $>\text{CHO}$), 5.05 (1H, m, $>\text{CHO}-\text{OAc}$). Anal. Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 68.16; H, 7.63. Found: C, 67.97; H, 7.64. Acetate (9) 200 mg (0.76 mmol) を MeOH 20 ml に溶解し、10% NaOH 水溶液 1 ml を加え、アルゴン気流下 1 時間室温にて攪拌する。反応液に水を加え CHCl_3 抽出。残渣は ether より再結晶し hydroxy-ether (8), 150 mg (89%), mp 121—122°C, を得た。本品は標品の hydroxy-ether (8) と IR 及び混融によ

り同定した。

Hydroxy-ether (8) の Bromide (10) への変換 Hydroxy-ether (8) 60 mg (0.27 mmol) を acetone 2 ml に溶解し氷冷下に Jones 試薬 0.15 ml を加え 45 分間攪拌する。過剰の試薬を isopropyl alcohol にて分解後水を加えて ether 抽出。残渣は CHCl_3 に溶解し SiO_2 (1 g) のカラムクロマトグラフィーに付し CHCl_3 溶出部より ketone 43 mg (73%) を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1715, 1670; $\nu_{\text{C=C}}$ 1615. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.83 (3H, s, CH_3), 3.75 (1H, d, $J=9$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.18 (1H, d, $J=9$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.55 (1H, dd, $J=8, 2.5$ Hz, $>\text{CHO}-$). MS m/z : 220 (M^+). Ketone 43 mg (0.19 mmol) を CHCl_3 1 ml に溶解し, 10 M $\text{Br}_2-\text{CHCl}_3$ 溶液 0.1 ml を加え 1 時間攪拌する。水を加え CHCl_3 抽出。残渣は preparative TLC にて精製し bromide (10) 20 mg (35.4%) を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 2.07 (3H, s, CH_3), 4.00–4.80 (4H, m, $-\text{CH}_A\text{CH}_B\text{OCH}-$ and $>\text{CHBr}$), 6.11 (1H, dd, $J=13, 2$ Hz, olefinic proton), 7.13 (1H, d, $J=13$ Hz olefinic proton). δ 2.07 のメチル基のシグナルを irradiate すると δ 7.13 の olefinic proton のシグナルに約 14% の NOE が観測された。MS Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$: 296.0047. Found: 296.0030.

Alcohol A (12) 及び Alcohol B (3) の合成 Hydroxy-ether (8) 821 mg (3.7 mmol) を無水 CH_2Cl_2 50 ml に溶解し dihydropyran 512 mg (6.1 mmol) 及び p -TsOH 少量を加え室温にて 5 時間攪拌する。5% NaHCO_3 水溶液中にあけ CH_2Cl_2 にて抽出。残渣は CHCl_3 に溶解し SiO_2 (30 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い, CHCl_3 溶出部より tetrahydropyranyl ether (11) 985 mg (87%) を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1660; $\nu_{\text{C=C}}$ 1603. MS m/z : 306 (M^+). Tetrahydropyranyl ether (11) 1.2 g (3.92 mmol) の無水 tetrahydrofuran (THF) (15 ml) 溶液を, 金属 Li 121 mg (17.3 mmol) を溶解した液体 NH_3 (100 ml) 溶液の中に加え 15 分間攪拌する。tert-BuOH (0.4 ml) 及び hexamethylphosphoric triamide (HMPA) (1.6 ml) を加え更に 10 分間攪拌する。ついで MeI (10 ml) を加え 3 時間攪拌する。 NH_3 を留去後水を加え ether 抽出し, ether 層は 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 水溶液にて洗滌。残渣は CHCl_3 に溶解し SiO_2 (30 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い, CHCl_3 溶出部より還元的アルキル化の生成物を含むフラクション 510 mg を得た。そのまま THF 30 ml に溶解し 5% HCl 12 ml を加え室温にて 2 時間攪拌する。反応液は NaHCO_3 水溶液中にあけ, CH_2Cl_2 にて抽出した。残渣は preparative TLC にて分離を行い, less polar zone は 2% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ にて溶出した。残渣は ether-hexane より再結晶し alcohol A (12) 123 mg (13%), mp 120–122°C, colorless plates, を得た。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3600, 3420, $\nu_{\text{C=O}}$ 1705. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.13 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.88 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.90 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OH}$), 4.28 (1H, dd, $J=8, 4$ Hz, $>\text{CH}-\text{O}$). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 70.55; H, 9.31. Found: C, 70.41; H, 9.33. More polar zone は 3% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ にて溶出し, 残渣は ether より再結晶し alcohol B (3) 101 mg (11%), mp 150–153°C, colorless plates, を得た。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3600, 3410; $\nu_{\text{C=O}}$ 1700. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.01 (3H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3), 3.55 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 3.88 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OH}$), 4.17 (1H, m, $>\text{CH}-\text{O}$), 4.38 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$). MS Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 238.1569. Found: 238.1570.

Acetate A (13) の合成 Alcohol A (12) 93 mg (0.39 mmol) を pyridine 2 ml 及び Ac_2O 1 ml に溶解し室温にて 4 時間攪拌する。反応終了後反応液は減圧留去し, 水を加え ether にて抽出。Ether 層は 5% HCl 及び 5% NaHCO_3 水溶液にて洗滌した。残渣は ether-hexane から再結晶し acetate A (13) 91 mg (87.5%), mp 134–134.2°C, colorless plates, を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1710. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) δ : 1.28 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.18 (3H, s, OCOCH_3), 3.93 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.11 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.45 (1H, dd, $J=8, 4$ Hz, $>\text{CH}-\text{O}$), 5.06 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OAc}$). Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.35; H, 8.78.

Acetate B (14) の合成 Alcohol B (3) 101 mg (0.42 mmol) を pyridine 2 ml 及び Ac_2O 1 ml に溶解し, 室温にて一夜放置した。13 の合成の際と同様に処理し, 残渣は hexane から再結晶し acetate B (14) 95 mg (81%), mp 101–103°C, colorless flakes, を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1700. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.10 (3H, s, CH_3), 1.17 (3H, s, CH_3), 2.01 (3H, s, OCOCH_3), 3.55 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.17 (1H, m, $>\text{CH}-\text{O}$), 4.37 (1H, d, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.83 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OAc}$). δ 1.17 のメチル基のシグナルを irradiate すると δ 4.37 の H_B のシグナルに約 9% の NOE が観測された。Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.68; H, 8.68.

Dimethyl Ketone (16) の合成 Enone alcohol (6) 4.1 g (0.02 mol) を無水 CH_2Cl_2 70 ml に溶解し dihydropyran 3.4 g (0.04 mol) 及び p -TsOH 少量を加えアルゴン気流下に室温にて 3 時間攪拌。5% NaHCO_3 水溶液中にあけ CH_2Cl_2 にて抽出。残渣は hexane に溶解し Al_2O_3 (120 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い 30%–50% ether-hexane 溶出部より tetrahydropyranyl ether (15), bp 136°C/0.5 mmHg, 5.55 g (96%) を得

IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1660; $\nu_{\text{C=C}}$ 1615. Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 74.44; H, 9.03. Found: C, 74.18; H, 8.68. Tetrahydropyranyl ether (15) 3.1 g (10.7 mmol) を無水 THF 15 ml に溶解後、液体 NH_3 100 ml 中に金属 Li 700 mg (100 mmol) を溶解した液の中に加え 20 分間攪拌する。ついで *tert*-BuOH 1 ml, HMPA 4 ml, 及び MeI 15 ml を加え更に 5 時間攪拌する。 NH_3 を留去後水を加え ether にて抽出し, ether 層は $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及び食塩水で洗滌した。残渣は CHCl_3 に溶解し, SiO_2 (100 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い CHCl_3 溶出部より還元的メチル化の粗生成体 970 mg を得た。粗生成体はそのまま THF 70 ml に溶解し, 5% HCl 30 ml を加え室温にて 5 時間攪拌する。反応終了後反応液に水を加え CHCl_3 にて抽出。残渣は CHCl_3 に溶解し, SiO_2 (40 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い CHCl_3 溶出部より dimethyl ketone (16), oil, 310 mg (13.1%) を得た。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1705. MS m/z : 222 (M^+).

Dimethyl Ketone (16) より Iodo-ether (17) 及び Hydroxy-ether (12) の合成 Dimethyl ketone (16) 310 mg (1.39 mmol) を dioxane 30 ml 及び蒸留水 3 ml 中に溶解し, I_2 540 mg 及び Ag_2O 480 mg を加え遮光下に 2 時間攪拌する。反応終了後沈殿物はろ別し, ろ液に水を加え CHCl_3 にて抽出後 CHCl_3 層は 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液続いて食塩水にて洗滌する。残渣は CHCl_3 に溶解し, SiO_2 (25 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い, CHCl_3 前期溶出部より iodo-ether (17), oil, 255 mg (52.5%) を得た。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1710. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz) δ : 1.14 (3H, s, CH_3), 1.17 (3H, s, CH_3), 4.01 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.41—4.69 (2H, m, $>\text{CHO}-$ and $>\text{CH-I}$). MS Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{IO}_2$ 348.0570. Found: 348.0590. CHCl_3 後期溶出部は ether-hexane より再結晶し hydroxy-ether (12) 110 mg (33.3%), mp 119—121°C, を得た。本品は標品の hydro-ether (alcohol A) (12) と IR, 混融にて同定した。

Iodo-ether (17) の Acetate A (13) への変換 Iodo-ether (17) 250 mg (0.72 mmol) を AcOH 10 ml に溶解し, AgOAc (0.96 mmol) を加え 120°C にて遮光下に 2 時間攪拌する。沈殿物はろ別後ろ液に水を加え ether にて抽出し ether 層は 5% NaHCO_3 水溶液にて洗滌した。残渣は CHCl_3 に溶解し SiO_2 (15 g) にてカラムクロマトグラフィーを行い, CHCl_3 溶出部は ether-hexane にて再結晶し, acetate A (13) 170 mg (84.5%), mp 133—134°C, を得た。本品は標品の acetate A (13) と IR 及び混融にて同定した。

引用文献及び注

- 1) Y. Tsuda, M. Kaneda, A. Tada, K. Nitta, Y. Yamamoto, Y. Iitaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 160.
- 2) R. F. Borch, B. C. Ho, *J. Org. Chem.*, **42**, 1225 (1977).
- 3) A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, R. Taddia, *Org. Prep. Proc. Int.*, **6**, 217 (1974).
- 4) Dimethyl 体 (16) の他に, trimethyl 体 (4%), mp 115—116°C, 及び monomethyl 体 (13%), oil, を得たが, それらの立体構造を明らかにする事は出来なかった。