

## 新しい光電子移動反応の展開から天然物合成研究まで

浜田 辰夫

New Development of Photo-induced Electron Transfer Reaction  
and Total Synthesis of Natural Product

Tatsuo HAMADA

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita 12-jo, Nishi 6-chome,  
Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan*

(Received September 22, 2004)

Some new developments of photochemical one-electron transfer reactions are described, and reaction mechanisms are discussed. Application of catalytic photoelectron transfer (photo-cleavage of sulfonamide) to the total synthesis of (–)-cannabisativine is also reported. In order to develop new synthetic methodology, conformational analysis of macrolide seco-acid is presented, and the design and application of seco-acids to the first total synthesis of lankanolide is also disclosed.

**Key words**—photo-induced electron transfer; face selective Diels-Alder; cannabisativine; macrolide synthesis; conformation calculation

## はじめに

筆者が学部学生で4年生の卒業実習として北海道大学医学部薬学科の薬品製造学講座に配属されたのは1959年で、当時は故伴義雄先生が教授で北大薬学部の基礎作りや講座の運営のみならず、国際学会などで、世界を股に駆けてのご活躍でした。幸か不幸か、われわれ新入者は自分で仕事を切り開くしかなく、苦勞の連続でした。しかし、その過程で実験の面白さを体験でき、研究計画立案、反応デザインなど化学をより正確にとらえ、実行する訓練ができたと思います。当時、数学と物理が得意だった筆者は将来の計画をどうしようかと迷っていましたが、物を作る喜び、自分で計画を立て、実行する楽しさに将来を決断したことを覚えております。教育の効率から4年次の卒業研究を危ぶむ声も聞かれますが、筆者の体験から言わせていただければ、できるだけ早く自分で研究を進める訓練をするほうが効率

がいいと思いますので、ぜひ卒業研究は続けてほしいと思います。

筆者の研究は初期のころはペプチド化学が少しと、光電子移動反応の化学、それから天然物の合成をやりました。焦点を絞って概略を述べます。

## 1. 光電子移動反応の開発

1973年ペプチド関係の仕事<sup>1–4)</sup> (このテーマに関しては内容が全体から少しずれるので説明は省略させていただきます)が一段落し学位を修得した時点で、光化学を勉強するため、当時米国の有機光化学分野でエキサイプレックスの最先端の研究をしていたシカゴ大学のN. C. Yang教授の元へ2年間留学した。当時Yang教授が取り組んでいた主なテーマは、Scheme 1に示すように、ナフタレンなどの芳香族化合物とジエンの4+4光付加反応で多環式化合物3, 4, 7等を作るもので、エキサイプレックスを経由する反応と考えられている (Scheme 1)。<sup>5–8)</sup>

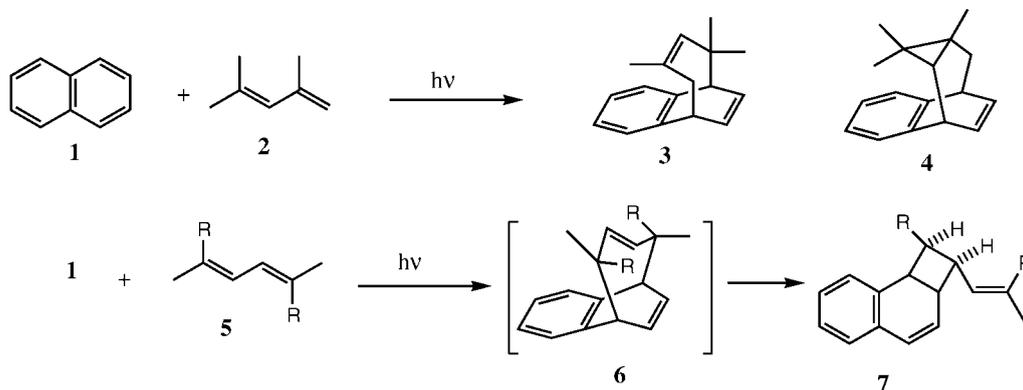
筆者がシカゴ大学で取り組んだのは、ナフトニトリル8 (Ar=1, or 2-naphthyl)が同様の反応を起こすかどうかを調べることであった。Cantrellらはベンゾニトリルは芳香環ではなく、シアノ基がオレフィン類と反応することを発表していたが、ナフトニトリルはベンゾニトリルと同じ2+2の反応は起こ

北海道大学大学院薬学研究科 (〒060-0812 札幌市北区北12条西6丁目)

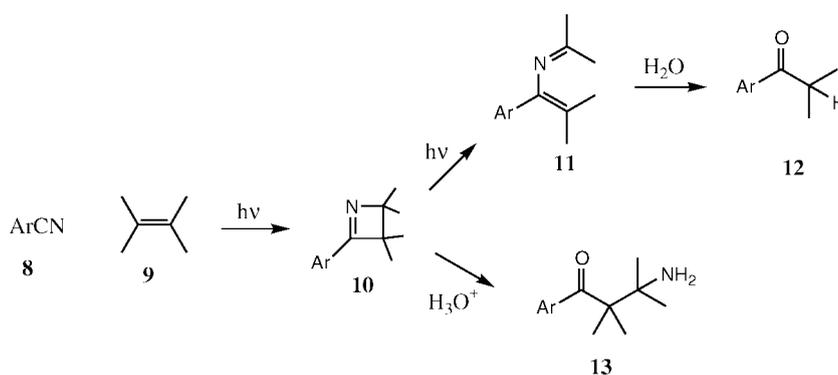
現住所: 〒004-0002 札幌市厚別区厚別東2条4丁目12-18

e-mail: hamada@pharm.hokudai.ac.jp

本総説は、平成15年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。



Scheme 1.



Scheme 2.

さないとされていた。<sup>9)</sup> 筆者が検討した結果では、ナフトニトリル **8** はやはり芳香環上では反応は起こらず、ベンゾニトリルとほぼ同様の反応が起こり、1次生成物としてアゼチジン **10** が生成し、光、水などで2次的に生成する化合物 **12**, **13** が得られることが分かった (Scheme 2).<sup>10)</sup>

1975年帰国後、光化学反応の研究は当時米光研究室の主要テーマだった光電子移動を経る反応<sup>7)</sup>の一部を分担することから始まった。

当時の光化学はエキサイプレックスと光電子移動反応研究が盛んであった。<sup>11)</sup> 光化学反応による電子移動反応は模式的に Fig. 1 に示される。ドナー分子 (D) が励起しても、アクセプター分子 (A) が励起しても電子移動が効率よく起こることが理解できる。<sup>12,13)</sup> もちろん基底状態では A と D を共存させてもこのような反応は全く進行しない。

エキサイプレックスと光電子移動は類似した関係にあり、それぞれの反応の起こり易さは、イオン化ポテンシャルの差と溶媒の極性で変化する。<sup>14)</sup> 一般的には非極性溶媒中ではエキサイプレックス経由の

反応が優先し、極性溶媒中では1電子移動経由の反応が優先する。<sup>15)</sup>

当時米光研究室の中心課題だった電子豊富芳香族化合物とクロロアセトアミド類の光電子移動反応の研究の一部を分担させていただいて、いくつかの成果<sup>16-21)</sup> を挙げたあと、新しい光電子移動反応を開発する研究を開始した。1970年、梅沢らはN-トシルイソキノリン誘導体 **14** の脱トシル化が収率よく進行し、脱トシル化されたアミン **15** が収率よく生成することを発表していた (Scheme 3).<sup>22,23)</sup> 梅沢らは反応機構に関しては何も述べていないが、この反応は分子内の光1電子移動反応と考えられ、芳香環が変化していないことからドナー分子による光触媒機構で反応が進行している可能性があった。<sup>24)</sup> 始めにこの反応の機構を解明し、分子間反応へと拡大することを計画した。

予想どおり化合物 **14** の蛍光は完全に消光されており、この消光はエネルギー移動ではなく励起状態で電子移動が起こっていることが示唆された。この反応でテトラヒドロイソキノリン **15** を収率よく得

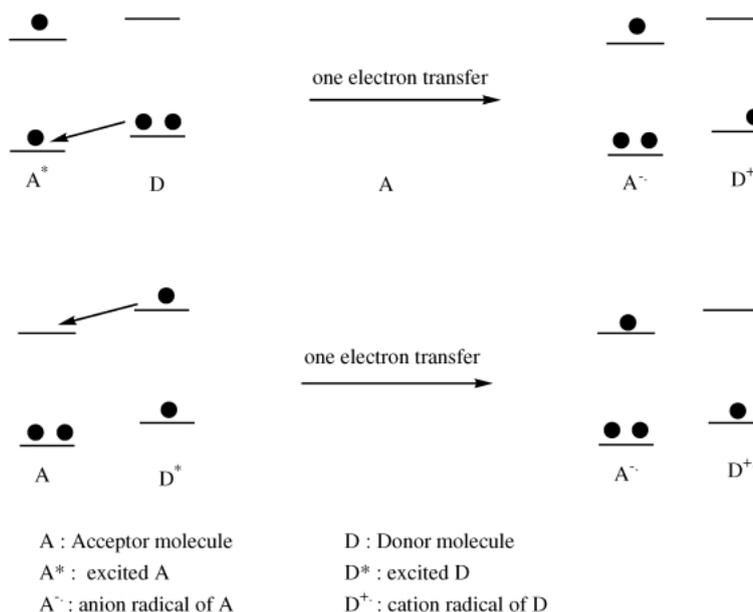
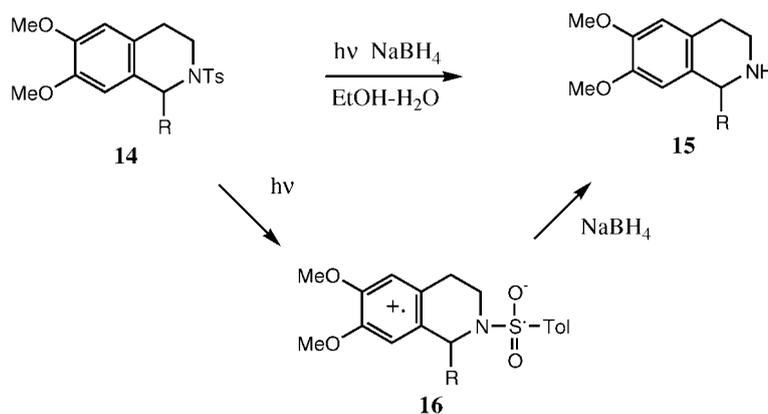


Fig. 1. Graphic Description of Photochemical One Electron Transfer



Scheme 3. Photochemical Detosylation of Tetrahydroisoquinoline Derivative

るには  $NaBH_4$  が必要であるが、その役割は中間体のイオンラジカル **16** の還元であると思われた (Scheme 3).<sup>24)</sup>

実際、ドナー分子存在下でのトシルアミドの分子間光反応を検討すると、 $NaBH_4$  存在下フリーのアミンが高収率で得られる (Fig. 2). この場合用いた **D** (ドナー分子) は高収率で回収され、またスルフィン酸も収率よく得られる (Fig. 2).<sup>25,26)</sup> したがって、この反応は Fig. 2 に示すごとく **D** が光触媒として働き、還元剤が当モル必要となる。スルフィン酸アミドだけでなく、スルフィン酸エステルでも全く同様の反応が起こる。<sup>27,28)</sup> Figure 1 で説明したように、**A** (アクセプター) が励起しても同様に

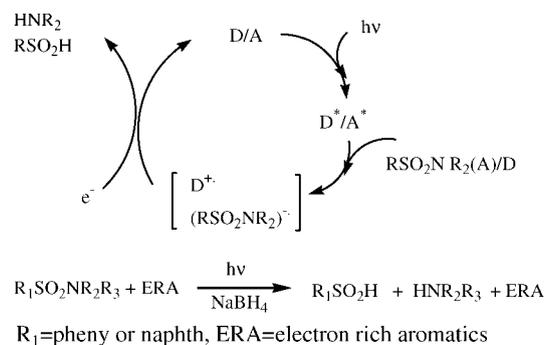


Fig. 2. Catalytic Photo-cleavage of Sulfonamide

反応が起こり、中間体は同様なラジカルイオンペア  $[D^+ \cdots (R_1SO_2NR_2R_3)^-]$  なので、より長波長に吸収がある、例えばナフチルスルホンアミド (A) を励起し、D (ジメトキシベンゼンなど) と  $NaBH_4$  で反応すると、やはり D は触媒として働き、アミンが高収率で得られる。

トシル基はアミンの安定な保護基として多用されるが、脱保護は液体アンモニアナトリウムで行われることが多い。この条件で反応する官能基がある化合物の脱トシル化の反応として有用である。

以上の反応は分子間の光電子移動であるが、分子内に D と A が共存する保護基は反応の効率がずっと高いことが期待される (1 電子移動と、還元による芳香核カチオンラジカルへの電子移動も分子内のほうが効率よい) ので、Fig. 3 に示すような分子内にドナーを有するスルフォニルクロリド  $(D-(CH_2)_n-SO_2Cl)$  を合成し、その有用性を実証した。<sup>29)</sup> スルホンアミドは還元剤共存下光照射すると、アミンとスルフィン酸が得られ、リサイクル可能なアミンの安定保護基として利用できる。スルフィン酸は酸化的にクロル化し、アミンと反応すると、最初のスルホンアミドに戻り、リサイクルして使用することが可能である。

## 2. 光脱トシル化反応の天然物合成への応用

### 2-1. キラルジエンのジールスアルダー反応

われわれはアミンの保護基としてトシル基が有効に利用できることを示したので、その応用として 1 級あるいは 2 級アミンを有する天然物の合成に応用することを計画した。スルホンアミドは酸、アルカリ加水分解や、酸化、還元にも安定で、アミンの優れた保護基である。

N-トシルイミンは活性なジエノファイルで、ジエンとジールスアルダー反応を起こし、6 員環のトシルアミドを形成することが知られていた。<sup>30)</sup> オレフィンのアリル位の不斉中心がオレフィンの面選択にどのような影響を及ぼすかに関しては盛んに研究されていたが、<sup>31)</sup> ジエンのアリル位不斉中心がジエンの面選択にどのような影響を及ぼすかに関してはあまり研究が行われていなかった<sup>32)</sup> ので、この点を明らかにすることと、実際この反応はポリアミン型天然物の合成として有用と思われたので、パルストリンやカンナビサチピンを合成することを計画した (Scheme 4)。<sup>33,34)</sup> これらの合成を完成させるために

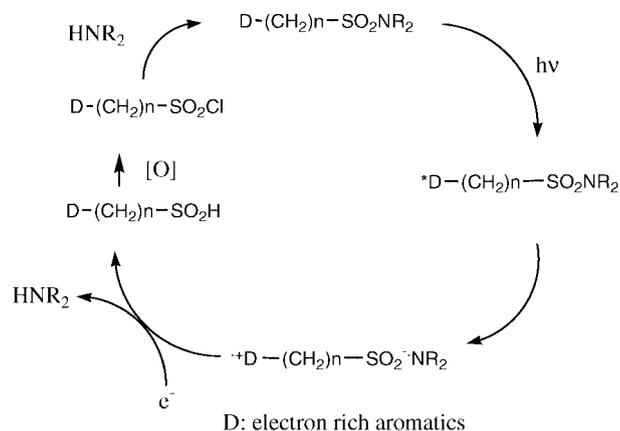


Fig. 3. Light-sensitive Protecting Group of Amines

は、ジエン側鎖の不斉中心がジールスアルダー反応でどのように誘導されるかがポイントになる。

まずパルストリン合成のための反応として、不斉ジエン **17** と N-トシルイミン **18** の反応を検討した。アダクト **19** が単一なジアステレオマーとして得られ、ラクトン **20** に誘導し、X 線で相対配置を決定した。**17** と **24** の反応も同時に検討され、**25** が単一ジアステレオマーとして得られ、**26** に変換して X 線でその相対配置を決定した (Scheme 4)。また、カンナビサチピンの合成のための反応としてキラルジエン **21** と **18a** の反応も検討され、この場合も同様に単一な生成物 **22** を与え、**23** のラクトンに変換後、**20** との関連からその相対配置を決定した。**19, 22, 25** はすべて ul (unlike) 型の生成物である (lk (like), ul の表示に関しては Ref. 41 を参照)。

この非常に高い不斉誘導の結果は 2 つの課題を提起する。1 つは、なぜこのような選択性を示すのか? で、2 つ目は、前の 2 つの天然物<sup>33,34)</sup> (Scheme 4) の合成は可能か? である。

反応機構に関しては当時不斉ジエンの不斉誘導はあまり知られておらず、まずこの課題を明らかにすることにした。

まず、ジエノファイルの違いによる面選択性の変化を見るため、極性の異なる種々のジエノファイル (**28—31, 24, 18**) とキラルジエン **27** の反応を検討した。その結果を Franck らの結果<sup>32,35)</sup> とともに Table 1 に示した。

Table 1 から明らかのように相対的に電子が豊富なジエノファイルは通常の協奏的な 4+2 のジールスアルダーで進行し面選択は lk<sup>41)</sup> が優先するが、



Table 1. Diastereo-face Selectivity of Chiral Dienes

Diene	Dienophile	Yield (%)	Ratio (lk/ul)	Ref.
<b>27a</b>	<b>28a</b>	70	2.4/1	a
<b>27b</b>	<b>28a</b>	68	1.8/1	a
<b>27a</b>	<b>28b</b>	56	1.8/1	a
<b>27c</b>	<b>29</b>		1/2	b
<b>27d</b>	<b>30</b>	97	1/2.8	c
<b>27d</b>	<b>31</b>	71.5	1/2.7	c
<b>27a</b>	<b>24</b>	60	0/1 (exclusively ul)	a
<b>27a</b>	<b>18a</b>	63	0/1	a
<b>27a</b>	<b>18b</b>	83	0/1	a

a: Ref. 35, b: Gree R., Kessabi J., Mosset P., Martelli J., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3697–3700, c: Ref. 32.

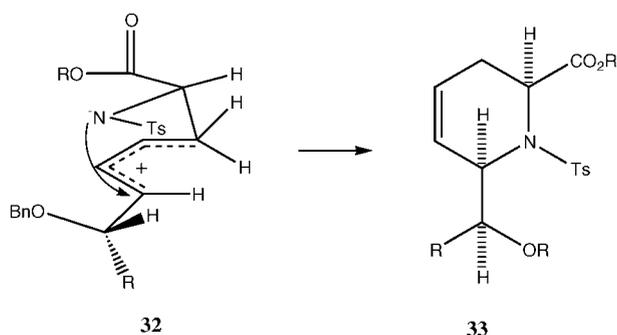
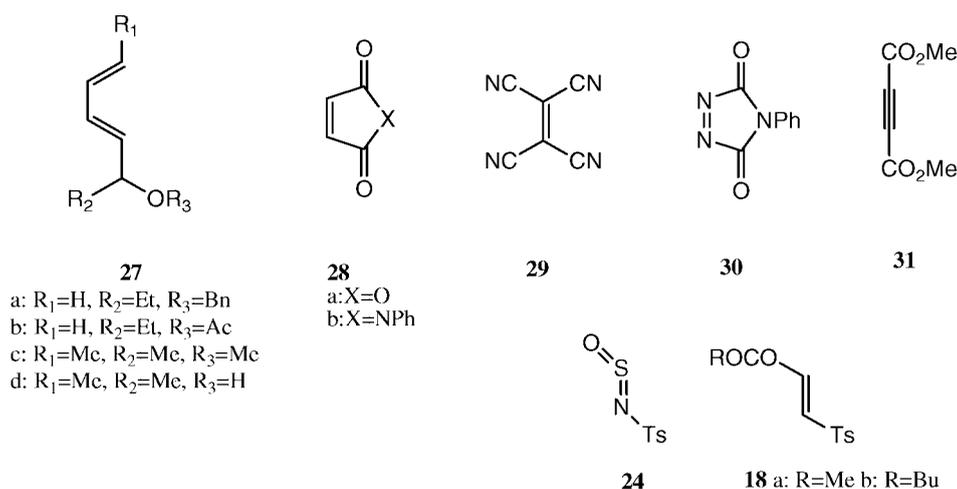


Fig. 4. Transition State Structure of Diels-Alder Reaction of Chiral Diene 17 with Dienophile 18

ンとキラルジエンのジールスアルダー反応により **38** を合成し、エステルの根元の配置を反転させたあと、側鎖を伸ばして閉環して合成を完成させることとした。実際の合成は Scheme 5 に示すごとく行われ、表示した絶対配置 (**37**) のものを合成したが、旋光度は文献値と符号が逆であったのでわれわれは

天然物のエナンチオマー (–) cannabisativine を合成したことになり、天然物の絶対配置は Fig. 5 に示す **36** であることを証明できた。<sup>49)</sup> 最近、天然物と同じ配置を持つ (+) cannabisativine (**36**) が合成された。<sup>50)</sup>

### 3. 計算化学デザインによるマクロライド抗生物質の合成

#### 3-1. マクロライド–セコ酸誘導体の配座計算

カンナビサチピンの合成を終えたあと、引き続きマクロライドの合成に取り組んだ。ピクロノリドなどの合成を終了後、<sup>51,52)</sup> 標的化合物として、14員環マクロライドの中で、まだ合成が報告されていないランカノリドの合成を行うこととした。ランカノリドは最も古くから知られるマクロライド型天然物であるが、<sup>53,54)</sup> われわれが全合成を完成させるまでその合成の報告はなかった。原因の1つは重要な生理活性が見出されていないなかったことと、合成が困難だったことによると思われる。実際現在までに、途中経

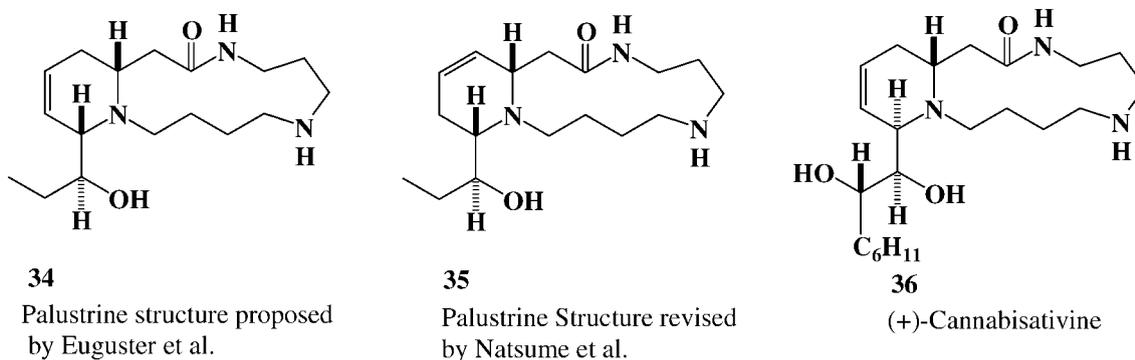
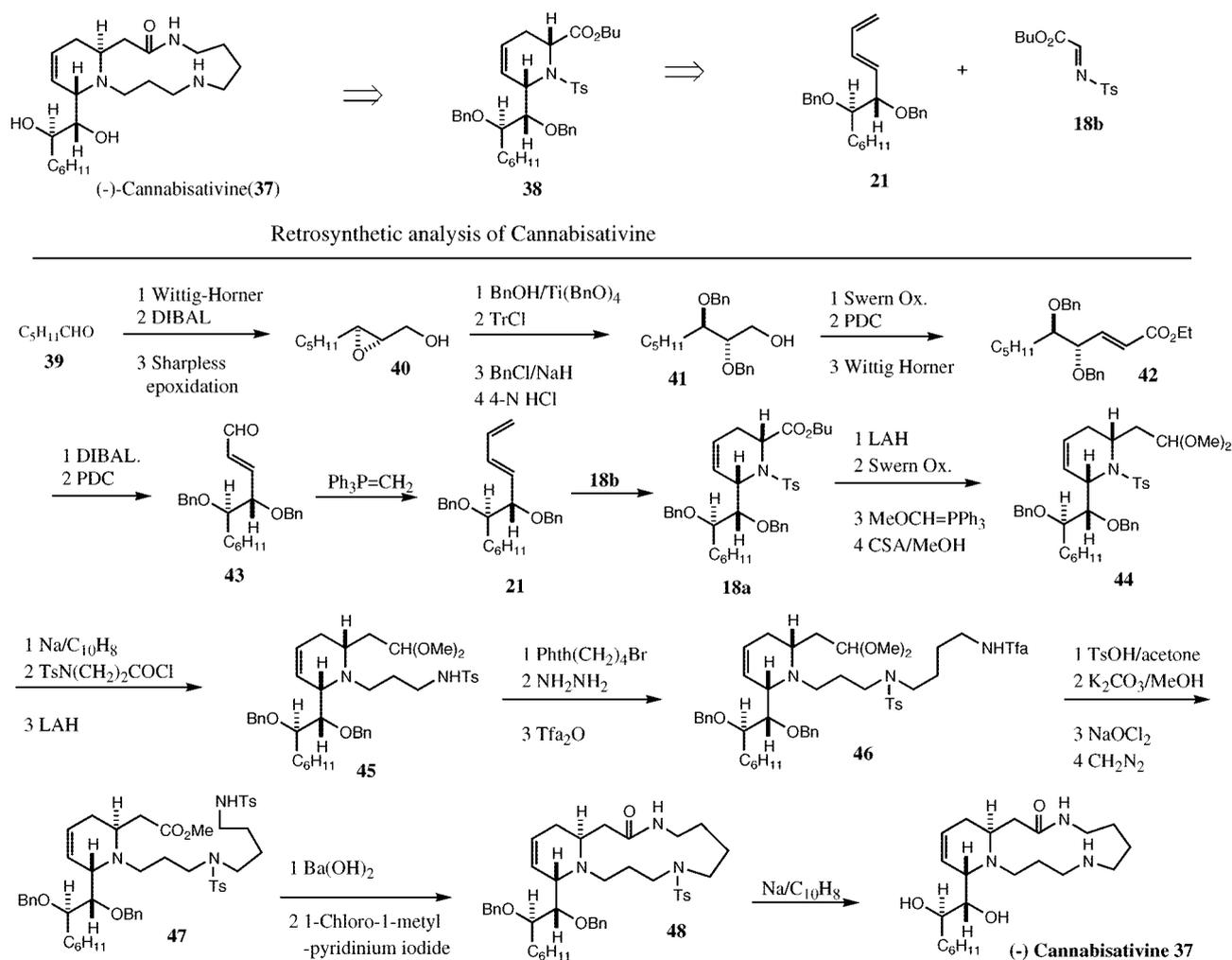


Fig. 5.

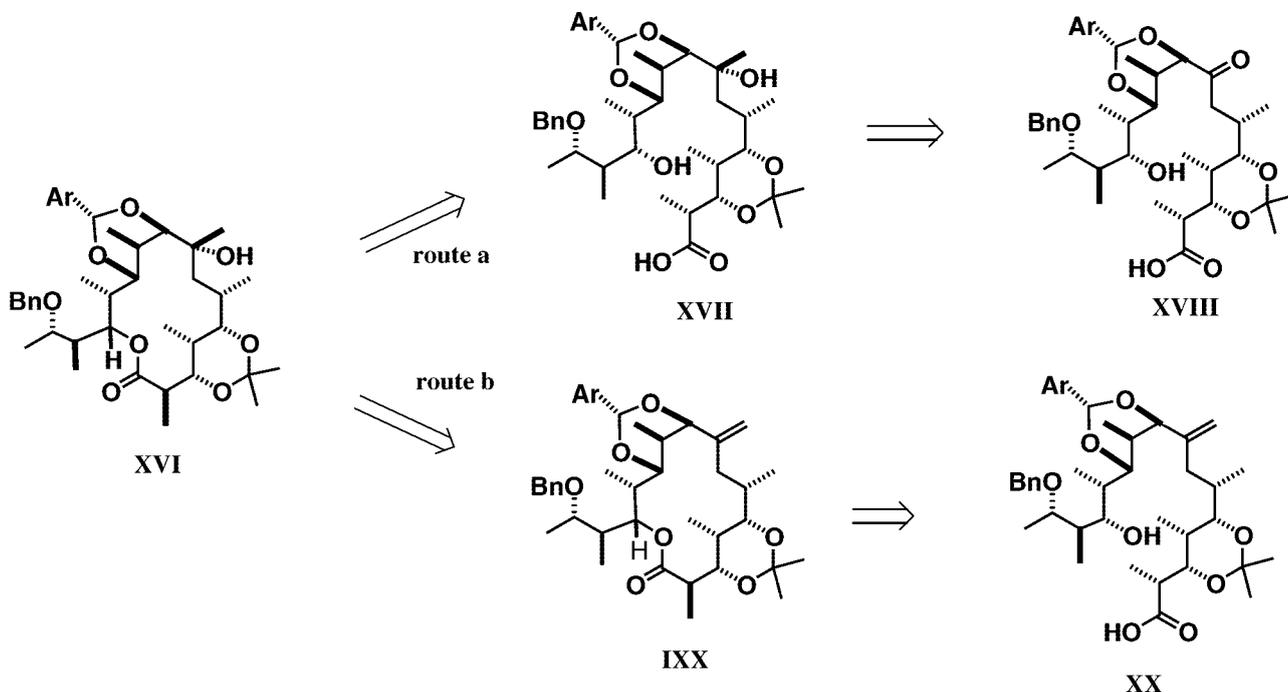


Scheme 5.

過の合成報告はいくつかあるが、われわれの合成以外、その全合成の報告はない。<sup>55-59)</sup>

合成の困難さはどのような点であろうか。セコ酸からラクトン化により合成するとしたら(実際、すべての合成への試みはまずセコ酸を合成し、マクロ

ラクトン化によりアグリコンを合成することであった。<sup>55-59)</sup>セコ酸誘導体の安定配座が問題となろう。そこでわれわれは、Scheme 6に示すように、ランカノリドの8位の3級アルコールを閉環後構築するか (route b), セコ酸合成の段階で導入するか



Scheme 6. Retro Synthetic Analysis of Lankanolide

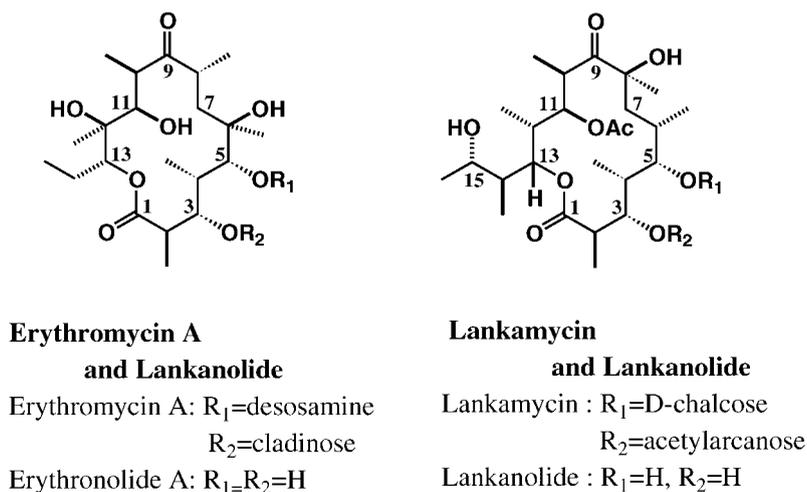


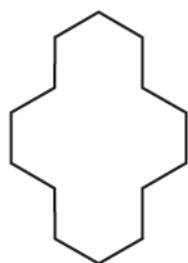
Fig. 6.

(route a) 2つのルートを想定し、セコ酸誘導体 XVII とは XX ではどちらのタイプが閉環し易いか計算で予測することを計画した。

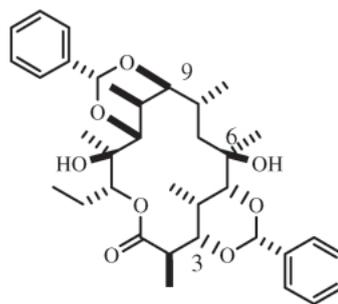
セコ酸の設計をするための計算結果を説明する前に、有力な参考情報としてエリスロノリド A のセコ酸のマクロラクトン化で得られたセコ酸の配座に関する経験則を説明したい。<sup>60-63</sup> 要約すると 2つの点が上げられる。1つは Fig. 6 に示すようにエリスロノリド A の 9 位はケトンであるが、セコ酸は 9 位が還元されたアルコールと 11 位のアルコール

とで 6 員環アセタールとし、9 位が S 配置のものが閉環し易いことで、<sup>60</sup> もう 1 つは、9, 11 位のジオールがケタール (例えばアセトナイド) で保護された場合は 6 員環が歪み船形が優先し、9S 体でも閉環しづらいということである。<sup>60-63</sup> この 2 点を安定配座構造で説明する。

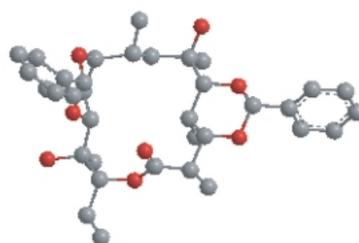
14 員環化合物は Fig. 7 に示すように、シクロテトラデカンは対象性の高い 3434 型<sup>64</sup>、\*注が安定配座で (population=87%)、エリスロノリド A でも同様の配座が安定 (population=95%) である。9(S)



Cyclotetradecane

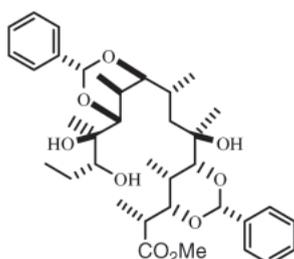
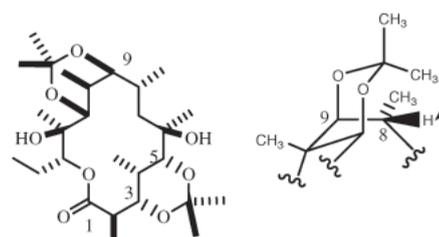


(9S)-9-Dihydro-erythronolide A



3434 (87%)

3434 (95%)

(9S)-9-Dihydro-erythronolide A  
seco-acid

Diacetone

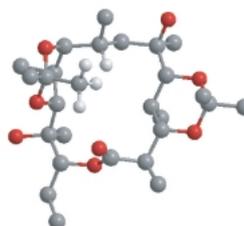
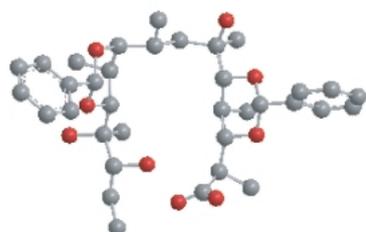


Fig. 7.

型のアセタールの配座は椅子型が安定で9位をコーナー\*注に保つ効果大きい。

エリスロノリド A のセコ酸は (9S) 体の 9,11-ジオールの 6 員環アセタールが閉環し易いのは,<sup>60)</sup>

\*注：環状化合物の配座の命名はいろいろのやり方があるが、中員環化合物の配座はコーナー（連続する2つのゴーイッシュの中心炭素）間のアンチ配座の形成に關与するボンドの数で表すやり方が一般的である。<sup>64)</sup>

エリスロノリド A の配座 (Fig. 7) で説明したように、9位が折れ曲がり構造（コーナー）に固定されているため、セコ酸がラクトン体に近い配座を取り易いためと説明できる。また、9, 11位がケタールになっている場合は、6員環上のアキシャル置換基が環の内側を向いていて立体反発するためエネルギーが高いと考えられている。<sup>62,63)</sup> セコ酸は同じ理

由でラクトンに近い配座を取りえず、遷移状態とのエネルギー差は大きい。

Scheme 7 に示すように、マクロラクトン化は、セコ酸が生成物のラクトン体の安定配座に近い配座を取ることができれば、遷移状態が両方に近い配座をとり、原系と遷移状態のエネルギーが小さいと考えられる。そこでセコ酸とラクトン体の配座を計算して比較すれば、完全ではないにしても、かなりの精度でラクトン化の起こり易さを予測できるはずである。すなわちラクトンに近い配座を取り得るセコ酸誘導体は閉環し易く、近い配座を取り得ないセコ酸誘導体は閉環しないと予測できる。

エリスロノリド A とランカノリドは Fig. 6 に示すように、その骨格構造は大変似ており、エリスロノリド A の 6 位の 3 級アルコールがランカノリドでは 8 位に移動しているのが唯一の違いである。Figure 8 にエリスロノリド A のセコ酸 **49** とランカノリドのセコ酸 **50** と **51** の回転可能なボンドの予想図が示されている。主に水素結合の違いにより、これらのセコ酸の配座は大きく異なることが予測できる。**49** では 6 位の 3 級アルコールとアセタール保護基が 5 員環水素結合を形成しても、6—9 位の結合は回転可能であり、この水素結合は 6 位がコー

ナーになるのを妨げず、むしろ 13 位アルコールとカルボン酸を近くに保つためプラスになる。しかしランカノリドのセコ酸 **50** (Fig. 9 の **57** に対応する) では 7 員環水素結合が形成されると 6—8 位間のボンドは回転障害され、6 位がコーナーになる配座は取れず、カルボン酸と 13 位アルコールが近づき得ない配座となる。**51** では水素結合がないため 5—9 位の結合が回転可能となる (Fig. 8)。

以上述べたエリスロノリド A あるいはエリスロマイシン A の合成で得られた経験<sup>60,61</sup> と水素結合モデル (Fig. 8) を基にして、ランカノリド合成をデザインするために、先に示した Scheme 6 の 2 つのルートから、セコ酸 XVII と XX のタイプを想定し、

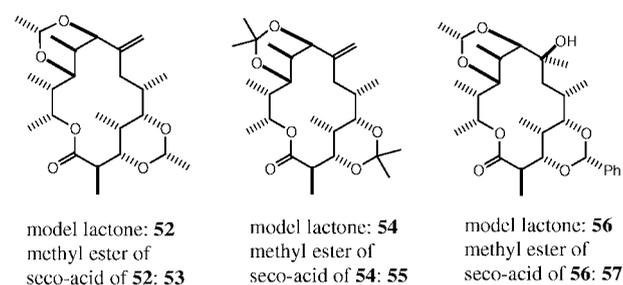
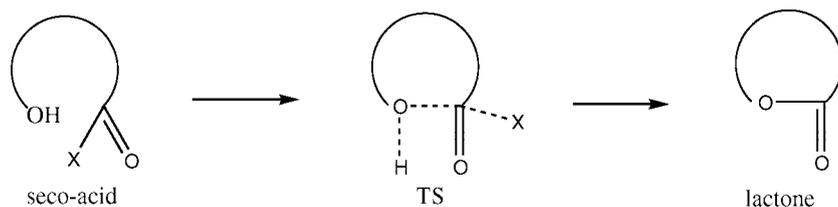


Fig. 9. Model Seco-acid and Lactone Derivatives Calculated for Conformation Analysis



Scheme 7.

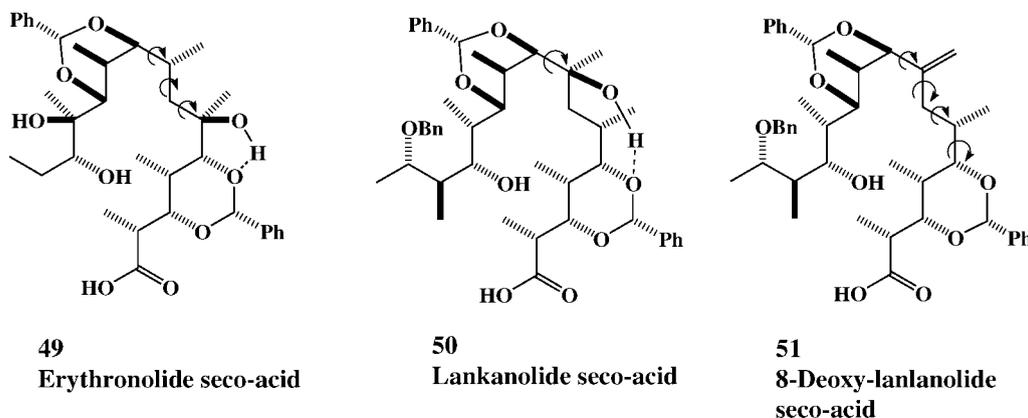


Fig. 8. Effect of Intramolecular Hydrogen Bondings upon Conformation of Erythronolide and Lankanolide Seco-acid Derivatives

Fig. 9 に示す **52**, **54**, **56** の 3 つのラクトンと対応する 3 つのセコ酸のメチルエステル **53**, **55**, **57** の配座を計算した。

計算は配座発生—計算ソフト Conflex (市販されている。詳細は URL; <http://www.conflex.us> あるいは <http://www.conflex.co.jp> を参照) の最新版を用いて行った。<sup>65,66</sup> 計算結果は、各モデルの発生された配座を類似 (指定された 2 面角が 10 度以内で一致する) 配座にクラスター分けし、ラクトン体と対応するセコ酸の類似性は配座距離として計算された。<sup>67,68</sup>

結果を Fig. 10 に示すが、セコ酸 **53** はラクトン体 **52** の安定配座に近い配座は 15% あり、容易に閉環することが予測できる。ジアセトナイド型セコ酸 **55** はラクトン体 **54** の安定配座に近いものは 1.5% だけで、**53** に比べて閉環しにくいと予測される。セコ酸 **57** は 8 位の水酸基が 3, 5 ジオール of 6 員環アセタールの酸素と水素結合した構造に固定され (population=99.2%), ラクトン体に近い配座は取り得ない。したがってこのタイプのセコ酸は全く閉環しないと予測される<sup>69,70</sup> (Fig. 10)。結局、先に

Fig. 8 で述べられた水酸基の位置の違いが配座に大きく影響していることが計算で確かめられる結果となった。

この計算結果が正しいか検証するため、モデルセコ酸を合成し、実際その反応性を確かめた。オレアンドマイシンを化学分解して、セコ酸 **58**, **60** (計算モデル **53** に対応), **62** (計算モデル **55** に対応), **64** (計算モデル **57** に対応) の 4 種類を合成し、閉環反応を検討した (Scheme 8)。

結果は Table 2 に示すが、モデル—セコ酸の配座計算の結果を裏付けるものであった。**58**, **60** が閉環し易いセコ酸であり、高収率でラクトン体を与えるが、ジアセトナイド **62** は予測どおり低収率でしかラクトン化できず、**64** は全く閉環体を与えない。

したがって合成デザインはセコ酸として 8-エキソメチレン体の **68a** (Scheme 9) とし、閉環後、8 位の 3 級アルコールを構築する方法が最善の合成ルートとされる。<sup>69,70</sup>

### 3-2. 計算結果に基づくランカノリドの合成

ランカノリドの逆合成を Scheme 9 に示した。デザインされたセコ酸 **68a** を経て、ラクトンとし、8 位

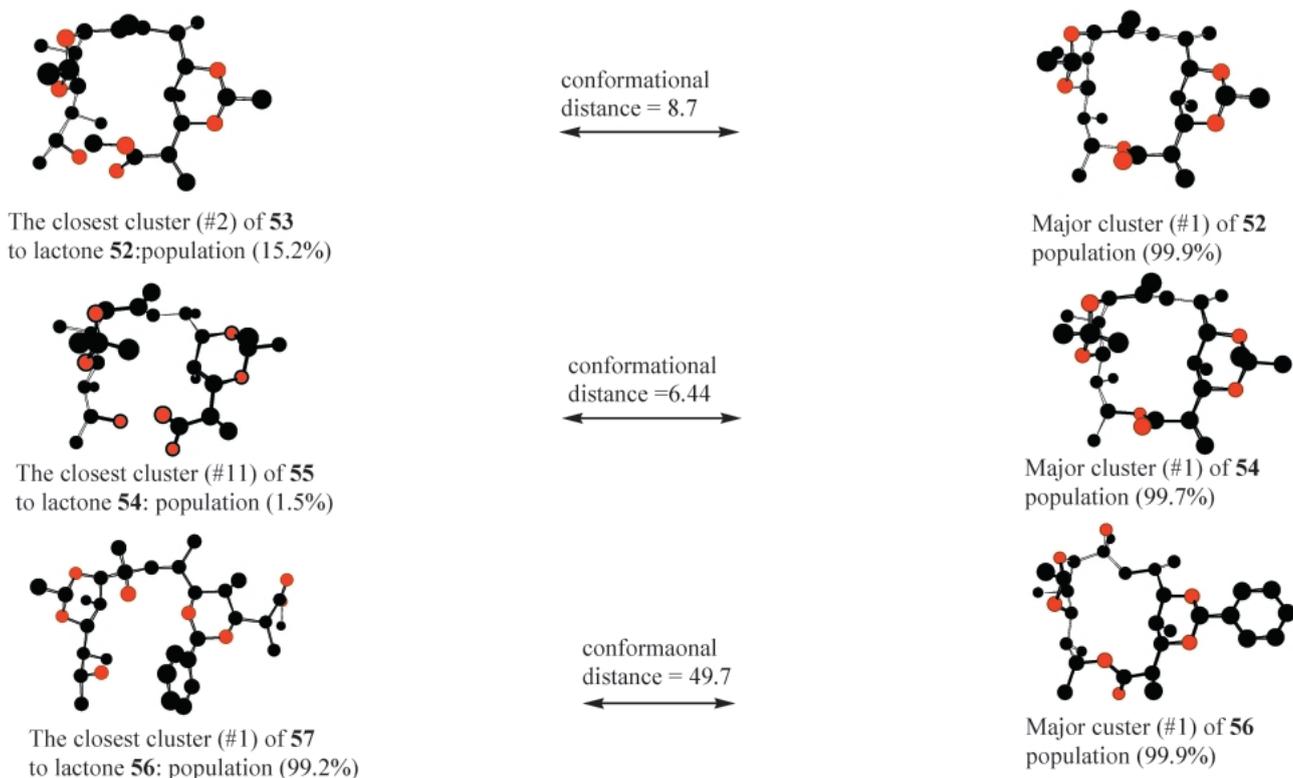
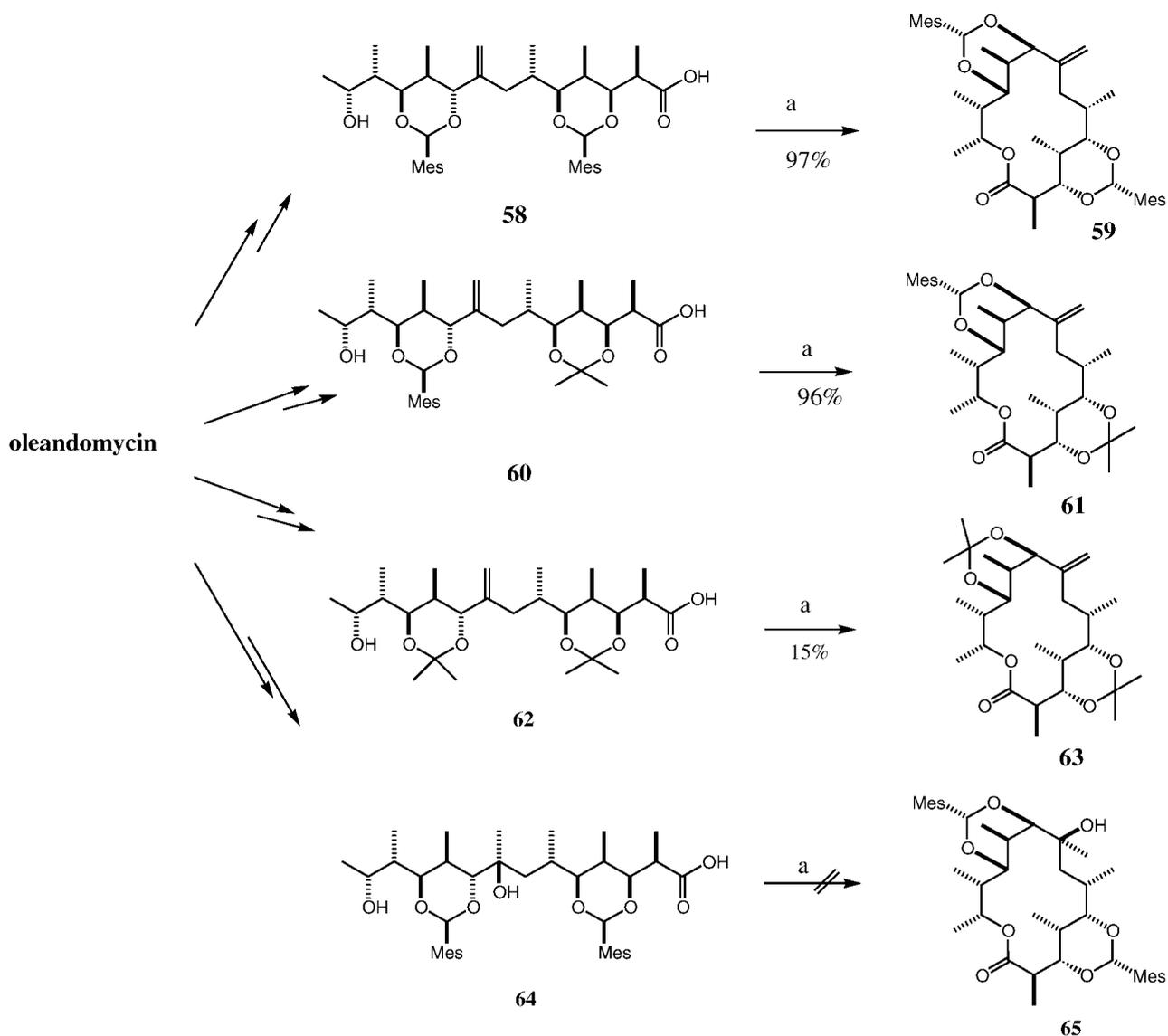


Fig. 10. Conformational Distance between the Cluster of Lactone (**52**, **54** and **56**) and the Corresponding Methyl Ester of Seco-acid (**53**, **55** and **57**)



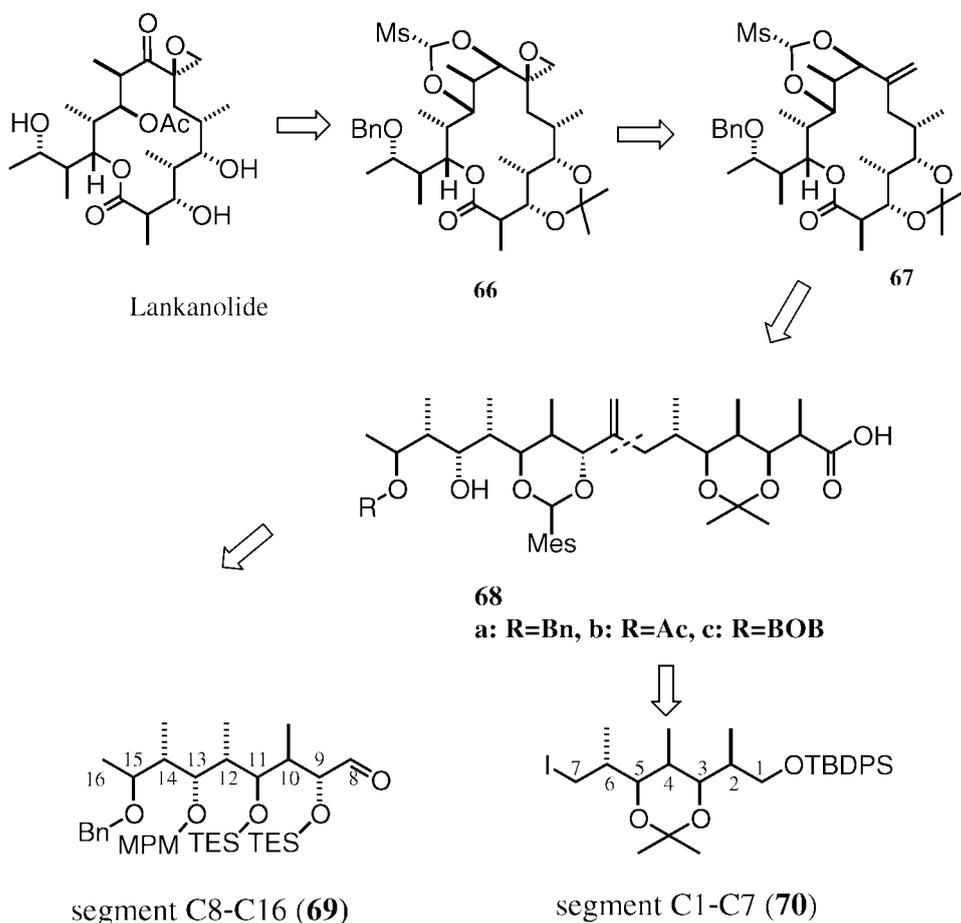
Scheme 8. Effect of C8 Functional Groups on Macrolactonization

Reagents and conditions: (a) To a solution of DMAP was added slowly to a dilute solution of the mixed anhydride prepared respectively from seco-acid (**58**, **60**, **62** and **64**) and 2, 4, 6-trichlorobenzoyl chloride.

Table 2. Cyclization Reactions of Several Seco-acids

Seco-acid (mM)	Cyclization method	DMAP (mol equiv.)	Reaction temp (°C)	Reaction time (h)	Yield (%)
<b>58</b> (1.0)	A	2.5	130	43	97
<b>58</b> (6.6)	B	3	rt	3	82
<b>60</b> (1.0)	A	2.5	130	11	96
<b>60</b> (1.0)	B	3	rt	3	81
<b>62</b> (1.0)	A	2.5	130	43	15
<b>62</b> (1.0)	B	2.5	rt	43	0
<b>64</b> (1.0)	A	2.5	130	43	0

A: high-dilution condition, B: normal condition.

Scheme 9. Retrosynthetic Analysis of Lankanolide *via* Seco-acid **68**

の官能基変換によりランカノリドを合成するルートである。

まず、2つのセグメント (**69**と**70**)をカップリングしてセコ酸**68a**を合成した。**68a**の合成の説明は省略するが、セコ酸**68a**のラクトン化を検討したところ、収率が低く、**68a**から誘導されるセコ酸**68b**、**68c**はさらに閉環しづらかった (Table 3)。高収率で閉環するモデルセコ酸**60**と比較して構造上の違いは13位から先の部分だけなので、セコ酸**68**の13位のアルコール部分が立体的に混み合っているため閉環しづらいと考えられる。その後数行程で全合成が完了し、天然のランカマイシンから化学分解で得られるランカノリドと物理データが完全に一致した (Scheme 10)。<sup>71)</sup>

少し詳しく書いたが、計算で反応をデザインすることは大変難しく、計算をいかにデザインするかが成否を決めることになる。また、計算結果は現代のコンピュータのパワーでは、数万個の配座を作り出

し、そのエネルギーを計算するのに1週間もかからないので、その結果をいかにまとめるかが大事である。したがって、計算を始める前に、反応基質と生成物の配座に関する情報をできるだけ収集し、まず計算をデザインし、得られた結果をうまくまとめることが重要である。例えば今回の例のように、水素結合が分子の配座を決める可能性がある場合、これをあらかじめ予測し、計算のデザインに加えることが重要である。もちろん結果が分かっただけでは、当然で簡単なことのように思うかもしれないが、

以上のように、セコ酸誘導体の閉環反応は微妙な構造変化でマクロラクトン化の反応性が大きく異なる場合があり、あらかじめ計算で反応性を予測してデザインすれば、高い確率で反応を成功させることができる1つの例を示すことができた。

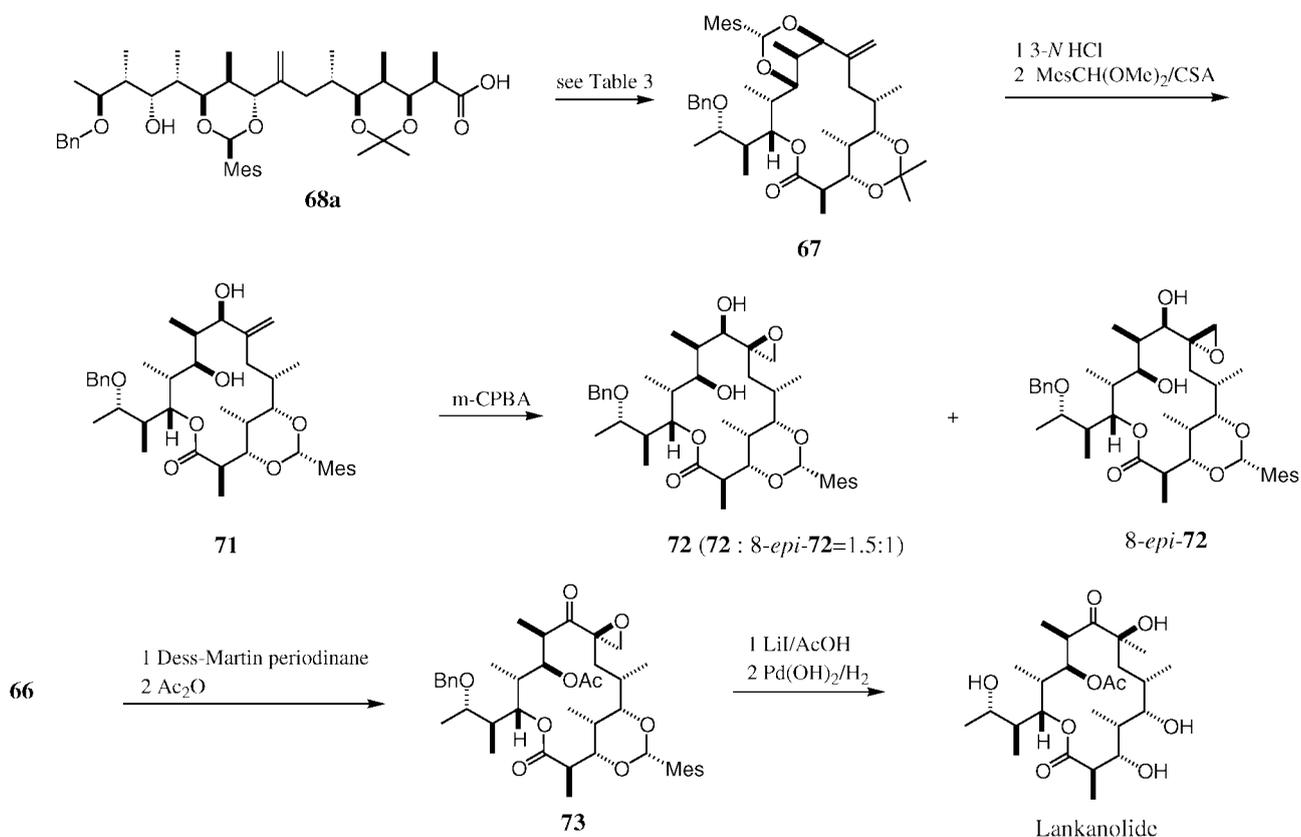
#### おわりに

つたない内容ですが、筆者が定年になるまで取り組んだ仕事の概略を述べました。化学は日進月歩で

Table 3. Lactonization of Lankanolide Seco-acid Derivatives

Seco-acid derivative	Solvent	Temperature (°C)	Lactonization condtn	Yield (%) <sup>a)</sup>
<b>68a</b>	Xylene	140	High dilution method	22
<b>68a</b>	Toluene	110	"	16
<b>68a</b>	EtCN	97	"	0
<b>68b</b>	Toluene	110	"	0
<b>68c</b>	"	110	"	0

a) yield based on reacted seco-acid.



Scheme 10.

進化しており、国内の研究レベルは高くなり、研究内容もずいぶん変化していると実感しております。そういう状況でも実験の中から本質をつかみ取り、次の発展につなげていく考え方は変わらないと思います。年を取ると次第に外的要因に影響を受ける可能性が増えてきます。肩の重みが軽いうちに、大いに自分を主張し、研究を発展させることが必要だと思います。その点でこの小論がお役に立てれば幸いです。

謝辞 本研究を進めるに当たり、終始ご指導と

暖かい激励を頂きました恩師米光 幸北海道大学名誉教授、さらに2年間の米国留学に際して、光化学の面白さを教えて頂いたシカゴ大学名誉教授 N. C. Yang 先生に深く感謝します。またいつもお互いに刺激しあい、有益な討論をして頂いた北海道大学薬学部旧植物薬品化学講座の元スタッフの、平尾健一元北大環境科学研究科教授、奥野洋明東邦大学薬学部教授、故及川祐二博士、西田篤司千葉大学薬学部教授、堀田 清北海道医療大学薬学部助教授、中島範行富山県立大学生物工学研究センター助教授の諸氏にあらためて感謝申し上げます。ここに述べた研

究は北大薬学部又は北大大学院薬学研究科の植物薬品化学講座，精密合成化学講座，計算有機化学分野で行われました。これらに所属する研究生の皆様，博士課程，修士課程の大学院生の方々，並びに卒論研究に従事された学生らのご協力の賜であります。たゆまぬ努力で難問を解決された，研究生，院生，学生の皆様に心より感謝申し上げます。

また，本研究で行われた配座計算は豊橋技術科学大学元教授，大沢映二先生，同助教授，後藤仁志先生，並びに株式会社「コンフレックス」会長，大田一男氏に教わりました。ここに深く感謝します。

本研究は文部省（現文部科学省）科学研究費の補助により始めて可能となりました。さらに大正製薬株式会社，三共製薬株式会社，山之内製薬株式会社，藤沢薬品工業株式会社からの研究補助金は少ない研究費でやりくりするものにとって大変助かりました。ここに感謝の意を表します。

#### REFERENCES

- Yonemitsu O., Hamada T., Kanaoka Y., *Tetrahedron Lett.*, **10**, 1819–1820 (1969).
- Yonemitsu O., Hamada T., Kanaoka Y., *Tetrahedron Lett.*, **9**, 3575–3578 (1968).
- Yonemitsu O., Hamada T., Kanaoka Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2075–2082 (1969).
- Hamada T., Yonemitsu O., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **50**, 1081–1086 (1973).
- Yang N. C., Libman J., Savitzky M. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9226–9227 (1972).
- Yang N. C., Libman J., *ibid.*, **94**, 1405–1406 (1972).
- Yang N. C., Libman J., Barrett Jr L., Robert M. H. H., Loeschen R. L., *ibid.*, **94**, 1406–1408 (1972).
- Yang N. C., Libman J., *ibid.*, **94**, 9229 (1972).
- Cantrell T. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5931–5932 (1972).
- Yang N. C., Kim B., Chiang W., Hamada T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 729–730 (1976).
- Yonemitsu O., *Yakugaku Zasshi*, **102**, 716–734 (1982).
- Mataga N., “Koukagaku Jyosetsu,” Kyoritsu Publishing Co., Tokyo, 1975.
- Kavarnos G. J., “Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer,” VHC Publishers, New York, 1993.
- Weller A., *Z. Phys. Chem. N. F.*, **133**, 93–96 (1982).
- Chibisov A. K., *Russ. Chem. Rev.*, **50**, 615–642 (1981).
- Hamada T., Yonemitsu O., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 271–275 (1977).
- Numao N., Hamada T., Yonemitsu O., *Tetrahedron Lett.*, **18**, 1661–1664 (1977).
- Hamada T., Ohmori M., Yonemitsu O., *Tetrahedron Lett.*, **18**, 1519–1522 (1977).
- Hamada T., Okuno Y., Ohmori M., Nishi T., Yonemitsu O., *Heterocycles*, **8**, 251–256 (1977).
- Numao N., Hamada T., Yonemitsu O., *Tetrahedron*, **34**, 1889–1892 (1978).
- Tanaka I., Abe Y., Hamada T., Yonemitsu O., Ishii S., *J. Biochem. (Tokyo)*, **89**, 1643–1646 (1981).
- Umezawa B., Hoshino O., Sawaki S., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1115–1121 (1969).
- Hoshino O., Sawaki S., Umezawa B., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 182–185 (1970).
- Hamada T., Nishida A., Yonemitsu O., *Heterocycles*, **12**, 647–652 (1979).
- Hamada T., Nishida A., Matsumoto Y., Yonemitsu O., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3978–3980 (1980).
- Hamada T., Nishida A., Yonemitsu O., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 140–145 (1986).
- Nishida A., Hamada T., Yonemitsu O., *J. Org. Chem.*, **53**, 3386 (1988).
- Nishida A., Hamada T., Yonemitsu O., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2977–2980 (1990).
- Hamada T., Nishida A., Yonemitsu O., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4241–4244 (1989).
- Kresze G., Wagner U., *Liebigs Ann. Chem.*, **762**, 106–110 (1972).
- Houk K. N., *Science*, **231**, 1108–1117 (1986).
- Tripathy R., Franck R. W., Onan K. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3257–3262 (1988).
- Bienz S., Detterbeck R., Ensch C., Guggisberg A., Hausermann U., Meisterhans C., Wendt B., Werner C., Hesse M., “The Alkaloids,” Vol. 50, ed. by Cordrell G. A., Academic Press, San Diego, CA, 1998, pp. 219–256.
- Gussisberg A., Hesse M., “The Alkaloids,”

- Vol. 58, ed. by Cordrell G. A., Academic Press, San Diego, CA, 2002, pp. 83–338.
- 35) Hamada T., Sato H., Hikota M., Yonemitsu O., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6405–6408 (1989).
- 36) Houk K. N., Duh H.-Y., Wu Y.-D., Moses S. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2754–2755 (1986).
- 37) Eksterowicz J. W., Houk K. N., *Chem. Rev.*, **93**, 2439–2461 (1993).
- 38) Haller L., Strassner T., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8031–8034 (1997).
- 39) Kahn S. D., Hehre W. J., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3647–3650 (1985).
- 40) Kahn S. D., Pau C. F., Hehre W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 650–663 (1987).
- 41) Seebach D., Prelog V. M., *Angew. Chem., Int. Ed., Eng.*, **21**, 654 (1982).
- 42) Green C. L., Mayer C. W., Euguster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **52**, 673–678 (1968).
- 43) Wasserman H. H., Leadbetter M. R., Kopka I. E., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2391–2394 (1984).
- 44) Natsume M., Ogawa M., Yoda I., Shiro M., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 812–814 (1984).
- 45) Natsume M., Ogawa M., *ibid.*, **32**, 3789–3791 (1984).
- 46) Lotter H. L., Abraham D. J., Turner C. E., Knapp J. E., Shiff P. L., Slatkin D. J., *Tetrahedron Lett.*, **16**, 2815–2818 (1975).
- 47) Ogawa M., Kuriya N., Natsume M., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 969–972 (1984).
- 48) Wasserman H. H., Leadbetter H. L., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2241–2244 (1985).
- 49) Hamada T., Zenkoh T., Satoh H., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1649–1652 (1991).
- 50) Kuethe J. T., Comins D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 5219–5231 (2004).
- 51) Nakajima N., Hamada T., Tanaka T., Oikawa Y., Yonemitsu O., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4645–4647 (1986).
- 52) Nakajima N., Tanaka T., Hamada T., Oikawa Y., Yonemitsu O., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2228–2237 (1987).
- 53) Gaumann E., Hutter R., Keller-Schierlein W., *Helv. Chim. Acta*, **43**, 601–606 (1960).
- 54) Muntwyler R., Keller-Schierlein W., *Helv. Chim. Acta*, **55**, 460–467 (1972).
- 55) Paterson I., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1311–1314 (1983).
- 56) Kochetokov N. K., Yashunsky D. V., Sviridov A. F., Ermolenko M. S., *Carbohydr. Res.*, **200**, 209–225 (1990).
- 57) Sviridov A. F., Kuz'min A. S., Yashunskii D. V., Kochetokov N. D., *Mendeleev Comm.*, **65**–67 (1992).
- 58) Raimundo B. C., Heathcock C. H., *Synlett*, 1213–1214 (1995).
- 59) Raimundo B. C., Heathcock C. H., *Org. Lett.*, **2**, 27–28 (2000).
- 60) Woodward R. B., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3210–3213 (1981).
- 61) Woodward R. B., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3213–3215 (1981).
- 62) Stork G., Paterson I., Lee K. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4686–4688 (1982).
- 63) Stork G., Rychnovsky D., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1565–1567 (1987).
- 64) Goto H., *Tetrahedron*, **48**, 7131–7144 (1992).
- 65) Goto H., Osawa E., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8950–8951 (1989).
- 66) Goto H., Osawa E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 187–198 (1993).
- 67) Osawa E., Goto H., Hata T., Deretey E., *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **398–399**, 229–236 (1997).
- 68) Saunders M., *J. Comput. Chem.*, **12**, 645–663 (1991).
- 69) Hamada T., Kobayashi Y., Kiyokawa M., Yonemitsu O., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4343–4346 (2003).
- 70) Hamada T., Kiyokawa M., Kobayashi Y., Yoshioka T., Sano J., Yonemitsu O., *Tetrahedron*, **60**, 4693–4704 (2004).
- 71) Hamada T., Kobayashi Y., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4347–4350 (2003).