

博士論文

有機合成が先導する海洋光合成を担う
多官能性カロテノイドの機能解明

梶川 敬之

(関西学院大学大学院理工学研究科)

2012年

目次

序章

A. カロテノイドの種類と作用	1
B. 光合成におけるカロテノイドの役割	2
C. 超効率的なエネルギー伝達機構の解明研究における現状と問題点	3
D. 想定されるエネルギー移動機構と効率を高めるための要因	4
E. 新たなエネルギー準位・ICT 準位および分子内電荷移動現象について	5
F. エネルギー伝達が行われるアンテナ複合体の研究	6
G. 本研究の目的とその手法	7

第1章 ペリジニン類縁体の系統的合成法の確立

1-1 序論	11
1-2 共役鎖を改変したペリジニン類縁体の合成	17
A. 鍵中間体アルキンの合成	17
B. ビニルヨージドおよびビニルスタナンの合成	17
C. 共役鎖を改変したアレンセグメントの合成	18
D. 共役鎖を改変したイリデンブテノリドセグメントの合成 および C33 類縁体の合成	19
E. 共役鎖を改変した C35 および C39 類縁体の合成	20
1-3 アレンを修飾したペリジニン類縁体の合成	23
A. ハーフセグメントの合成	23
B. 各種類縁体の合成	25
1-4 イリデンブテノリド環を修飾したペリジニン類縁体の合成	29
A. ハーフセグメントの合成	29
B. 各種の類縁体の合成および物性検討	30
1-5 結語	33

第2章 フコキサンチンの立体化学を制御した全合成 および類縁体合成への展開

2-1	序論	37
2-2	合成戦略	40
2-3	フコキサンチンの全合成	43
	A. 8'位水酸基の導入	43
	B. 立体選択的エポキシ化反応の検討	44
	C. C20 ヒドロキシスルホンセグメントの合成	46
	D. フコキサンチンの全合成	48
2-4	フコキサンチン類縁体の合成	50
	A. 共役鎖を改変した C37 および C42 類縁体の合成	50
	B. 共役鎖を改変した C32 および C35 類縁体の合成	52
	C. アレンを修飾したフコキサンチン類縁体の合成	53
	D. カルボニル基を修飾したフコキサンチン類縁体の合成	55
2-5	結語	57

第3章 機構解明に向けた分光学的測定および エネルギー伝達効率測定への展開

3-1	序論	61
3-2	超高速時間分解吸収スペクトルの測定	63
	A. 原理・測定意義	63
	B. 共役鎖を改変したペリジニン類縁体の測定結果	64
	C. 共役鎖を改変したフコキサンチン類縁体の測定結果	65
	D. アレンを修飾したペリジニンおよびフコキサンチン類縁体の測定結果	67
	E. イリデンブテノリド環を修飾したペリジニン類縁体の測定結果	69
3-3	電場変調吸収スペクトルの測定	71
	A. 原理・測定意義	71
	B. ペリジニン類縁体の測定結果	72
3-4	FCP complex の単離・精製およびフコキサンチンレス FCP complex の調製	75
	A. エネルギー伝達効率の測定に向けて	75
	B. FCP complex の単離	76
	C. フコキサンチンレス FCP complex の調製	77
3-5	結語	79

第4章 機能解明に向けた新展開および新たな反応開発

4-1	イリデンブテノリド環をシフトさせたペリジニン類縁体合成	83
	A. 序論	83
	B. 合成戦略	84
	C. イリデンブテノリド環をシフトさせたペリジニン類縁体合成	85
	D. 結語	87
4-2	機能性分子の開発	88
	A. 序論	88
	B. 合成戦略	89
	C. 鍵中間体アルキンの合成	89
	D. 共役鎖長の異なるビニルヨードの合成	90
	E. 機能性分子の合成	91
	F. 結語	92
4-3	オレフィンメタセシスを用いたカロテノイド合成	93
	A. 序論	93
	B. 合成戦略	94
	C. ビオラキサントンの合成	95
	D. ミムラキサントンの合成	96
	E. 結語	97
	総括と今後の展望	99
	謝辞	101
	実験項	104-

略語表

省略基・記号名

Ac	acetyl
alloc	allyloxycarbonyl
BN-PAGE	Blue Native Gel Electrophoresis
BT	benzothiazole
Bu	butyl
Cp	cyclopentadienyl
dba	dibenzylideneacetone
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DET	diethyl tartrate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	N,N-4-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidone
DMSO	dimethylsulfoxide
EDMA	ethylenediaminetetraacetic acid
Et	ethyl
FPLC	fast protein liquid chromatography
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i> -	iso-
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MES	4-morpholineethanesulfonic acid hydrate
MNDO-PSDSI	modified neglect of differential overlap with partial single- and double-configuration interaction
MS	molecular sieves

<i>n</i> -	normal-
NMO	N-methylmorpholine oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
Ms	mesyl
<i>p</i> -	para-
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
pyr.	pyridine
<i>s</i> - or <i>sec</i> -	secondary-
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
<i>t</i> - or <i>tert</i> -	tertiary-
TBS or TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	triflyl or trifluoromethanesulfonyl
TFP	tris(2-furyl)phosphine
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
TPP	5,10,15,20-tetraphenyl-21,23 <i>H</i> -porphine
Tris	tris(hydroxymethyl)aminomethane

序章

A. カロテノイドの種類と作用

β -カロテンに代表されるカロテノイドは赤、橙、黄色を呈する天然色素であり、8個のイソプレレンから構成される炭素数40の基本骨格をもつ化合物群である。これまでに、陸上動物、海産動物、藻類など様々な生物から750種類以上のカロテノイドが発見され、現在も多く新しいカロテノイドが見出され続けている。特に近年、Fig. 1に示したようにピトスポラムキサンチンやP457のような非常に複雑な構造をもつものも構造決定されており、まさに多種多様である¹。

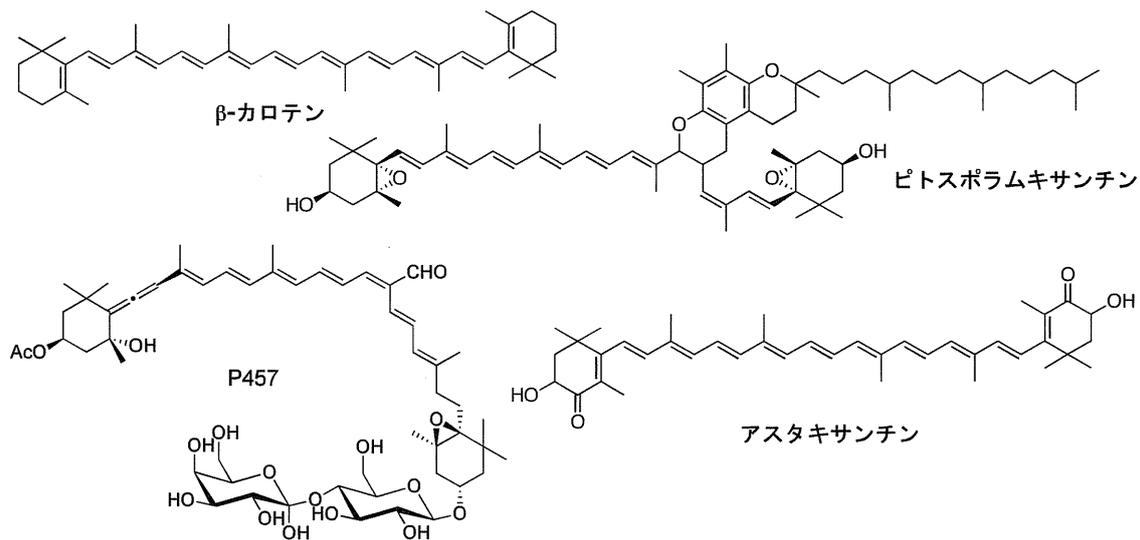


Fig. 1 様々なカロテノイド

カロテノイドは、ガン予防、抗腫瘍作用、一重項酸素の消去活性など様々な生理作用を示す。活性酸素の消去作用は、共役系が長いカロテノイドほど強力であり、共役オレフィンの両端にカルボニル基をもつアスタキサンチンは、強力な消去活性を示すことが報告されている²。さらに近年、活性中間体の一種であるペルオキシナイトライドを捕捉することも見出されている³。また、フコキサンチンやアスタキサンチンは健康食品の分野において特に注目されており、抗糖尿病・抗肥満作用および血管新生抑制作用等の生活習慣病に対し非常に効果的であると言われ、これらについて活発な研究が行われている⁴。カロテノイドは人が日常的に食物から摂取しているため、治療薬としての副作用が少ないことが考えられ魅力的な健康食品の候補である。一方で、人が生きていくために不可欠な光合成においてもカロテノイドは重要な役割を担っている。

B. 光合成におけるカロテノイドの役割

植物の光合成反応は、葉緑体の光合成膜で光を吸収し、二酸化炭素と水から酸素やデンプンを作り出す自然が創造した光エネルギー変換機能である。エネルギー変換効率の良い太陽電池や人工光合成膜など優れた機能性材料を創出するためには、その自然の光合成メカニズムを正しく理解することが非常に重要である。複雑な光合成メカニズムの中で、カロテノイドは以下に示す二つの重要な役割を担う⁵。一つは、①過剰の光によってもたらされる植物への障害を防ぐ光保護作用である。これは過剰の光によって発生する一重項酸素(活性酸素)が生体組織を破壊するが、カロテノイドはそれを消去し細胞の破壊を防ぐ役割を担っている。もう一つは、本研究で注目する②クロロフィルが吸収できない光の波長を吸収し、その光エネルギーをクロロフィル a へ伝達する補助集光作用である。

この補助集光作用において、Fig. 2 に示す海洋性カロテノイド、ペリジニン(1)およびフコキサンチン(2)が大きな注目を集めている。これらは、カロテノイド・クロロフィル・タンパク質の三つの成分から構成されるアンテナ複合体 Peridinin-Chlorophyll a-Protein (PCP) complex および Fucoxanthin-Chlorophyll

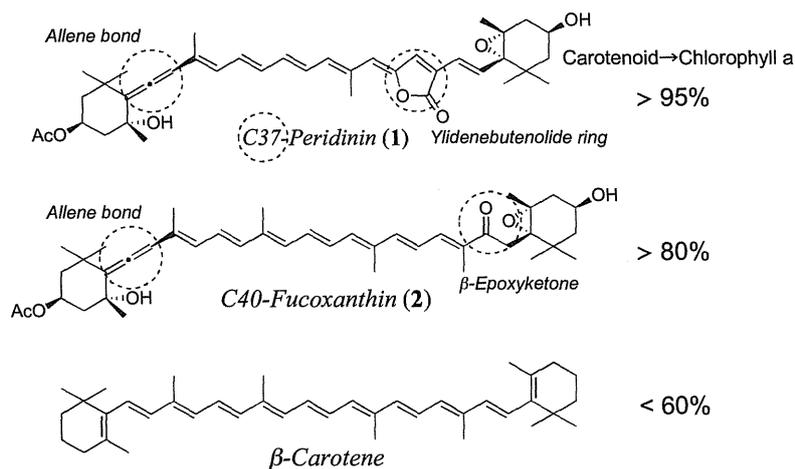


Fig. 2 カロテノイドの構造とエネルギー伝達効率

a/c-Protein (FCP) complex を形成する。この中で吸収した光エネルギーをペリジニンは 95%、フコキサンチンは 80%以上という非常に高い効率でクロロフィル a へエネルギー伝達する^{6,7}。一方で、代表的なカロテノイドである β-カロテンは、光合成膜の反応中心(PSI)において 60%程度の効率でクロロフィル a へエネルギー伝達する⁸。また、スフェロイデンやスピリロキサンチンに代表される鎖状カロテノイド、およびハウレンソウ等に含まれるビオラキサンチンやルテインなど地上に多く存在するカロテノイドでは、その効率は 30~60%と低くなっている⁹。このようにペリジニンやフコキサンチンは、カロテノイドの中でも特に高いエネルギー伝達効率を誇る。この超効率的なエネルギー伝達には、β-カロテンにはない 2 つのカロテノイドの特異な構造が関与していることが推定されている。すなわち Fig. 2 に示すように、共にアレン結合を有し、ペリジニンはイリデンブテノリド環、また一般的なカロテノイド C40 より炭素数が 3 少ない C37 から構成され、フコキサンチンは β-エポキシケトン構造を有している。しかしながら、ペリジニンやフコキサンチンのアンテナ複体内で行われている超効率的なエネルギー伝達機構の解明は、生命科学、化学、物理分野における多分野の研究者が取り組み、その解明を長年夢見てきたにもかかわらず、各専門分野にまたがる様々な問題のため未だ果たせぬ研究課題である。

C. 超効率的なエネルギー伝達機構解明研究における現状と問題点

それではまず、ペリジニンやフコキサンチンからクロロフィル a への超効率的なエネルギー伝達を議論する上で必須となる励起状態について述べる。光合成の初期過程では、カロテノイドは吸収した光エネルギーをクロロフィル a へ伝達するが、このエネルギー伝達機構の解明に向け様々な分野において数多くの研究が行われている。その中でも特に分子分光学的分野では

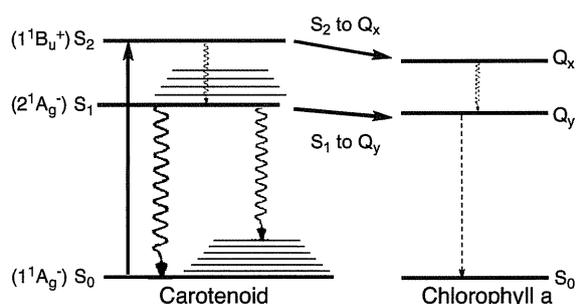


Fig. 3 カロテノイドからクロロフィルへのエネルギー伝達

最も議論が積み重ねられ、励起エネルギー移動経路としてこれまでに主に二つの経路が考えられてきた。すなわち、Fig. 3 に示すようにカロテノイドの励起 S_2 準位からクロロフィルの S_2 準位 (Q_x バンド) への遷移、また、カロテノイドの S_1 準位からクロロフィルの S_1 準位 (Q_y バンド) への遷移である。エネルギー伝達機構解明のためには、それぞれの S_1 準位や S_2 準位の正確な位置決定が必須である。この位置決定には、主にそのエネルギー準位からの発光(すなわち蛍光)を観測することによって決定される。

カロテノイドは、基底状態から励起状態へ遷移するとき、 C_{2h} 対称性を持つ化合物群であるため、電子軌道計算から基底状態・ S_0 準位 (1^1A_g) から励起一重項状態・ S_1 準位 (2^1A_g) へは禁制遷移となる¹⁰。このことからカロテノイドが光を吸収する場合、 S_0 準位 (1^1A_g) から S_2 準位 (1^1B_u) への遷移が観測されることとなる。したがって、定常吸収スペクトルを測定したときに得られる吸収波長は、 S_1 準位への波長はほとんど観測されず、 $S_0 \rightarrow S_2$ 準位の波長が観測されることになる。一方で、吸収した光の発光(蛍光)では、カロテノイドの S_2 準位の寿命は短いため、すぐに S_1 準位へと緩和し、そこから蛍光を発することになる。しかしながら、 $S_1 \rightarrow S_0$ への発光は吸収と同様に禁制となるためほとんど観測できない。そのため、レーザー誘起蛍光法やラマン分光など様々な手法により観測する必要がある。一方、クロロフィルの Q_x 、 Q_y バンドについては、Fig. 5 に示すようにクロロフィルが 2 次元の電子系をもつため、スペクトル解析が非常に複雑となる。そのため、おおよそのエネルギー位置しか理解されていない¹¹。このように簡単にエネルギー位置を決定できないことが、光合成初期過程の機構解明を妨げる要因の一つである。

そこで、カロテノイドの S_1 準位の位置を決定もしくは見積もるため、様々な分光学的手法が開発され、近年著しい発展を遂げている。その結果、 S_1 準位周辺の励起エネルギー状態が明確になりつつあり、従来の S_1 準位や S_2 準位の他に新しいエネルギー準位の存在が次々と提唱されている¹²。もしこれまでに考えられていなかった新たなエネルギー準位の存在が確認されれば、クロロフィル a への励起エネルギー移動過程の考察に大きな影響を与えることになる。異なる分光学的手法によって、様々な新しいエネルギー準位が提唱されていることも、その機構解明をさらに複雑なものにしている。したがって、これらの存在を明確に実証することができれば、この機構解明研究を大きく進展させ、その謎を明らかにすることができる。現在、新エネルギー準位の存在の証明が極めて重要なまたホットな課題として、多くの研究者により取り組まれ議論され続けている。

D. 想定されるエネルギー移動機構と効率を高めるための要因

カロテノイドからクロロフィルへのエネルギー移動には2つの機構が考えられている⁵。1つは Dexter 機構と呼ばれ、Fig. 4 (A)に示すように、電子交換によるエネルギー移動のことである。これは、励起状態にあるカロテノイドの電子と、基底状態にあるクロロフィルの電子が交換することによってエネルギーを受け渡すものである。もう一つは Forster 機構と呼ばれ、Fig. 4 (B)に示している。これは、励起状態にあるカロテノイドを電氣的に振動する双極子と考え、その近くにある双極子の振動数が十分に近いとき、クロロフィルがエネルギーを得て振動を始めエネルギー移動が起こるものである。これまでの様々な研究による知見から、カロテノイドからクロロフィルへのエネルギー移動は、Dexter 機構ではなく、Forster 機構の方が有力であることが推測

されている。

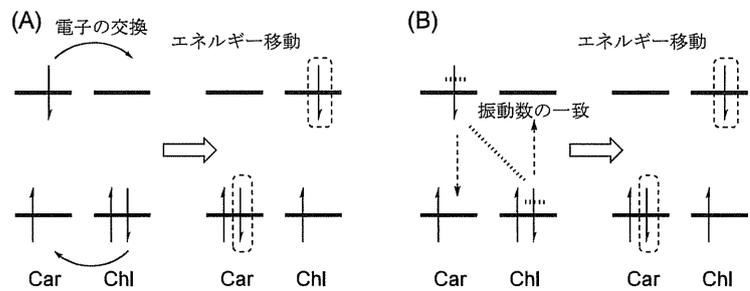


Fig. 4 デクスター機構(A)とフェルスター機構(B)

次に、ペリジニンおよびフコキサンチンがなぜ高いエネルギー伝達効率を誇るのかを、分子分光学の視点から簡単に述べる。様々な要因が考えられているが、本研究に関わる3つの要因について述べる。

- i) エネルギー伝達が行われる分子同士の空間的な近さ：ここでは、実際にエネルギー伝達が行われるアンテナ複合体 PCP complex および FCP complex 内でのカロテノイドとクロロフィル a の分子の空間的な距離や交わりを示す。
- ii) 2つの分子間のエネルギー準位がいかに近い：これはエネルギー保存則である。ここでは、Fig. 5 に示すようにカロテノイドの S_2 準位とクロロフィルの Q_x バンド、 S_1 準位と Q_y バンドエネルギー準位を示す。この2つの位置関係がそれぞれ近ければ、高い効率を発現する。
- iii) 励起状態における2つの分子間ならびにエネルギー準位の静電的な相互作用：すなわち、カロテノイドとクロロフィル a の励起状態における分子のイオニックな相互作用、およびエネルギー準位同士での相互作用である。分子やエネルギー準位が持つイオニックな性質が大きくなれば、この相互作用も大きくなることが推測される。これは Forster 機構に基づく考え方である。

ペリジニンやフコキサンチンはクロロフィル a へのエネルギー伝達において、エネルギー準位の近接、両分子の静電的相互作用、PCP・FCP の形成など、種々の条件を完璧に満たしているために高いエネルギー伝達効率

を誇っていると考えられている。しかし、これらは推定の域を出ておらず、一つ一つの要因を明確に証明していくことが重要である。

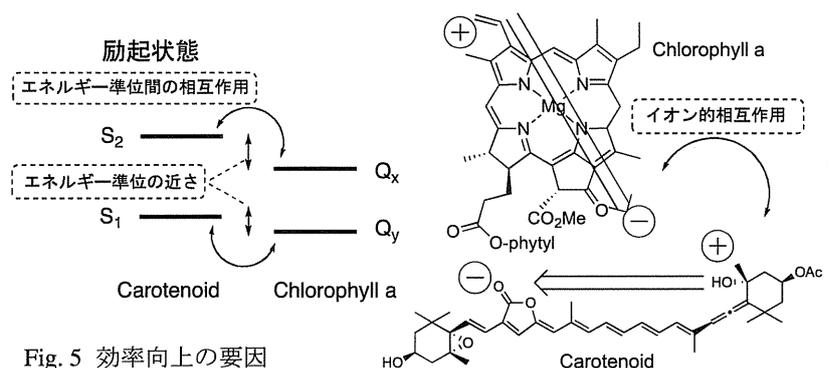


Fig. 5 効率向上の要因

E. 新たなエネルギー準位・ICT 準位および分子内電荷移動現象について

このような状況の下で、共同研究者であるコネチカット大学の Frank 教授らは、Fig. 6 に示すように、新たなエネルギー準位としてペリジニンの S_1 準位の近傍に「Intramolecular Charge Transfer State (ICT 準位)」の存在を提唱し、この ICT 準位がクロロフィル a への超効率的なエネルギー伝達に大きく貢献していると指摘している¹³。すなわち、一般的な S_1 準位ではなく、クロロフィルの Q_y バンド

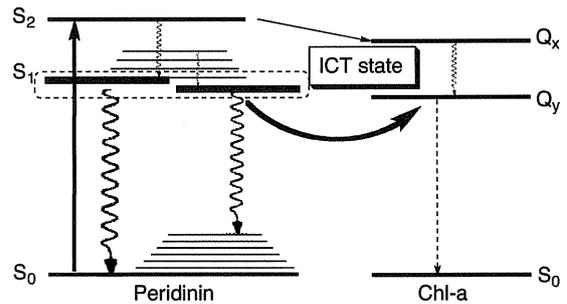


Fig. 6 ペリジニンのエネルギー準位

により近い ICT 準位からエネルギー伝達が起こる、もしくは S_1 準位に強く結合し、そこからの効率的なエネルギー伝達を促進していることが推測されている。またこの ICT 準位は、強いエネルギー的相互作用があることも推定されている。これまでの研究から、ペリジニンだけでなく他のカルボニル基を有するカロテノイドにおいても、ICT 準位の発現が提唱されている¹⁴。さらに、これらのカルボニル基を有するカロテノイドは、カルボニル基をもたない一般的なカロテノイドよりエネルギー伝達効率が高いことが指摘されている¹⁵。またカルボニル基を有するカロテノイドは、 S_2 準位からの緩和時間が非常に短いことが知られており⁵、直ちに S_1 準位に緩和するため $S_1 \rightarrow Q_y$ 間のエネルギー伝達の割合が大きくなっている^{11,16}。以上のことから ICT 準位は非常に重要なエネルギー準位となる。

しかしながらペリジニンを含め、これらカロテノイドにおける ICT 準位の存在は未だ仮定の段階であり、その性質は明らかでなかった。例えばその性質として、ICT 準位は近傍の S_1 準位に対し強く混合している(A)、それぞれは独立に存在する(B)、もしくは同一のものである(C)という可能性が考えられている(Fig. 7)。これらについては、計算¹⁷や実験^{14a,18}によりいくつかの提案がなされているが確認には至っておらず、目下、議論の最中である。

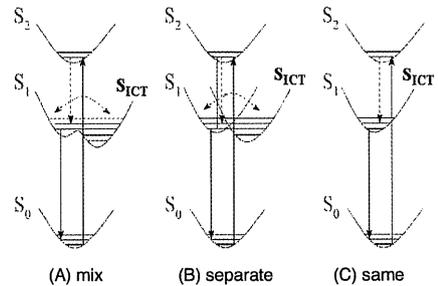


Fig. 7 提唱されているICT準位の性質

一方、この ICT 準位の発現には、励起状態における分子内での電荷移動現象(CT character)が大きく関与していることが推定されている。これは、Fig. 8 に示すように基底状態から励起状態に遷移した時、カロテノイドの共役鎖内にカルボニル基が存在することで電子的な対称性が大きく失われる現象である。励起状態において、分子内で大きな電荷移動

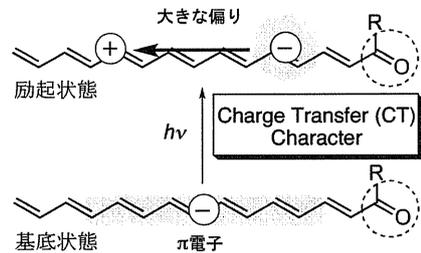


Fig. 8 分子内電荷移動

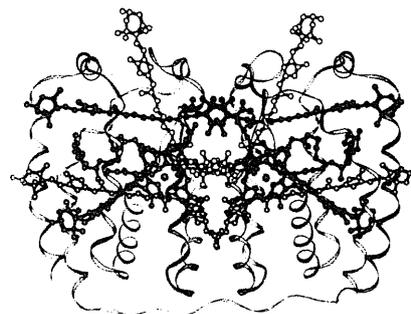
が起こることによりイオンの性質が大きくなり、ICT 準位が発現すると考えられている。しかしながら、イオンの性質を誘起する電荷移動現象と ICT 準位の発現の因果関係については、推定されているのみで全く根拠が無い。一方で、より大きな電荷移動により、イオンの性質が大きくなり高効率が発現することも考えられる(D.の条件(iii))。この電荷移動の大きさについては、天然カロテノイドにおいて計測されているが、この詳細については3章3節で述べる。

F. エネルギー伝達が行われるアンテナ複合体の研究

一方、生化学の分野においてアンテナ複合体の構造解明の研究が盛んに行われている。エネルギー伝達機構の解明のためには、カロテノイドとクロロフィル a との分子の距離や周辺タンパクとの相互作用を明確に理解することが非常に重要であり、そのためアンテナ複合体の構造を明らかにすることは機構解明の第一歩であると言える。これまでに、光合成細菌におけるいくつかのアンテナ複合体の構造が X 線結晶構造解析により明らかにされている¹⁹。その中で、Fig. 9 に示すようにペリジニンの集光性アンテナ複合体である PCP complex 構造が、X 線結晶構造解析により明らかにされている²⁰。

PCP は一つのタンパクユニットにつき、8つのペリジニン、2つのクロロフィル分子から形成されており、ペリジニンに存在するアレン結合が複合体の中心部に存在し、イリデンブテノリド環が外側に張り出していることが分かっている。また Frank 教授らは、天然 PCP を単離・精製後²¹、PCP を一度ペリジニン・クロロフィル a ・タンパク質にそれぞれ分解し、再度組み立て直す再構築法を実現しており²²、再構築後の分光学的挙動についても検討している²³。この PCP の構造が解明されていることも、ペリジニンが格好の研究対象となる理由の一つである。

一方で、フコキサンチンを有するアンテナ複合体 FCP complex は、いまだ X 線結晶構造解析には成功していない。しかしながら、そのアミノ酸配列の解析が精力的に研究されており、近年その一部が報告されている²⁴。また、FCP complex を形成するクロロフィル a: クロロフィル c₁: クロロフィル c₂: フコキサンチンの存在比が 4: 1: 1: 5 であることも見出されており、徐々にその構造が明らかになりつつある²⁵。FCP complex については 3 章 4 節で詳細を述べる。



Peridinin Chlorophyll-a Protein complex

Fig. 9 X線結晶構造解析によって決定されたPCP complexの構造

G. 本研究の目的とその手法

以上のように、ペリジニンやフコキサンチンが持つ超効率的なエネルギー伝達機構の解明に向け、分子分光學および生化学の分野においてこれまで精力的に研究が行われてきた。しかしながら、その機構解明に向けた研究の進展はあまりみられておらず、解明に繋がる決定的な証拠も得られていない。例えば、分子分光學の分野では、分子内電荷移動現象(CT character)およびそれに基づく ICT 準位の形成という特殊な励起状態の関与について様々な検討がなされているものの、それらが本当に存在するという明確な証拠はなく、あくまで推定の範囲でしか議論できていない。また、生化学の分野ではアンテナ複合体の X 線結晶構造解析やタンパク質のアミノ酸配列の解明に向けた研究はなされているが、そこからさらに踏み込んだ研究には至っていない。この研究の進展があまりみられない理由として、これまでは Fig. 10 に示すように天然のカロテノイドを扱うのみで、系統だった構造変化と機能の関係に対する視点が欠落しており、自ずからアプローチの方法が制限されているからである。

そこで、著者は有機合成を基盤とし、ペリジニンやフコキサンチンの構造の複雑さ故、全く研究がなされていなかった2つのカロテノイドの分子構造に焦点を当てた Fig. 11 に示す新たなアプローチにより、行き詰まりつつある超効率的なエネルギー伝達機構の解明研究を一気に打開することとした。すなわち、なぜペリジニンやフコキサンチンが特異な構造を有するのかという問題に焦点を当て、それら特徴的な官能基を改変したカロテノイド類縁体を創製することによって、超効率的なエネルギー伝達機構を解明するものである。

その具体的な手法について、ペリジニンを例として以下に示す。まず、ペリジニンがなぜアレン、イリデンブテノリド環および C37 という炭素骨格を有するかを理解するため、これらを系統的に改変した一連のペリジニン類縁体を創製する。次に、Fig. 11 に示す「ペリジニンの特異な構造」と「推定されている特殊な励起状態」の関係を明らかにするため、合成した類縁体を用いて

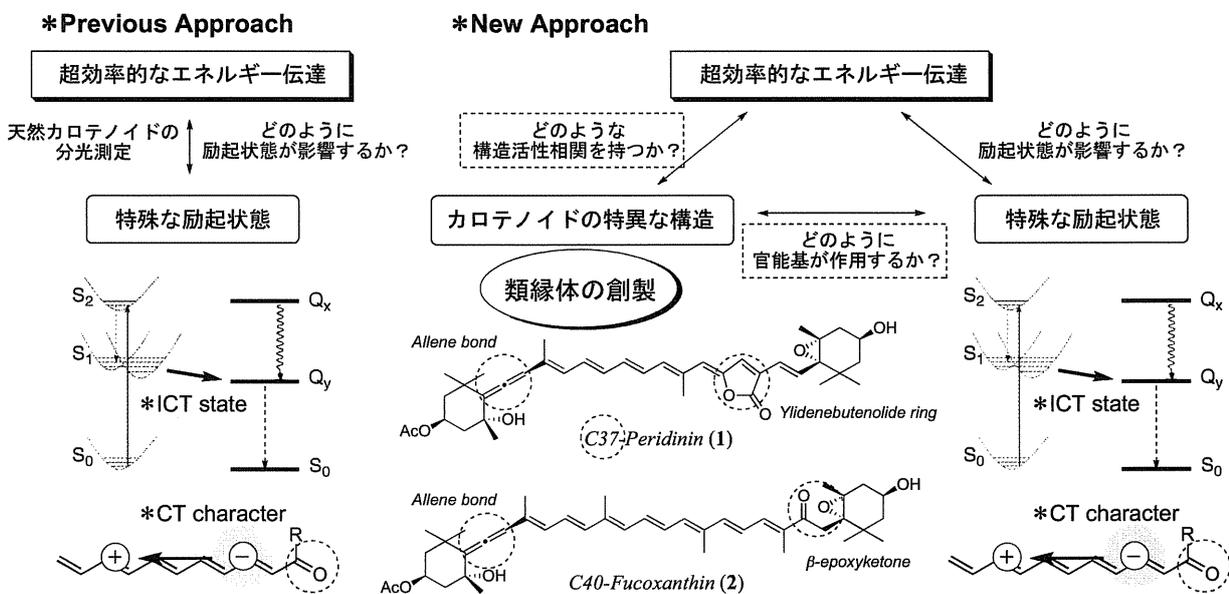


Fig. 10 分光学的アプローチ

Fig. 11 分子構造に注目したアプローチ

ICT 準位を検討できる超高速時間分解吸収スペクトル、ならびに、励起状態における電荷移動(CT character)の大きさを検討できる電場変調吸収スペクトルを測定する。これら超高速時間分解吸収スペクトルおよび電場変調吸収スペクトルに関しては 3 章で詳細を述べる。このような分光学的測定により得られるペリジニン類縁体と天然のペリジニンの結果を比較することによって、ペリジニンの特徴的な官能基がどのように特殊な励起状態に影響を与えているかを理解することができる。一方で、「特異な構造」と「超効率的なエネルギー伝達」との関係は、実際に合成したペリジニン類縁体を PCP complex に組み込み、Frank 教授らの協力を得てそのエネルギー伝達効率を測定することによって、官能基が効率に与える影響を理解することができる。

最後に、これまで分子分光学的分野で理解できなかった「特殊な励起状態」と「超効率的なエネルギー伝達」との関係は、先に述べた 2 つの関係が分かれば、自ずと理解することができる。例えば、ペリジニンのアレンを修飾した類縁体を用いてエネルギー伝達効率の測定および分光学的測定を行いペリジニンと比較した時に、仮にクロロフィル a へのエネルギー伝達効率が低下し、特殊な励起状態の一つである電荷移動の程度が小さくなるという 2 つの結果が得られたとする。この結果は、ペリジニンのアレンの存在が電荷移動の大きさおよび高いエネルギー伝達効率に必須であることを示し、必然的に電荷移動の大きさがエネルギー伝達効率に重要となることを明確に証明できる。このように本研究では、系統的に官能基を変化させたカロテノイド類縁体を創製することによって、Fig. 11 に示す「超効率的なエネルギー伝達」・「カロテノイドの特異な構造」・「特殊な励起状態」の 3 つの関係を完全に理解し、超効率的なエネルギー伝達機構を解明することを目的としている。

引用文献と注記

- 1) Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander, H. "Carotenoids Handbook" Birkhauser Verlag, Basel-Boston-Berlin, 2004.
- 2) 眞岡孝至, 総説・カロテノイドの多様な生理作用, 食品・臨床栄養, **2007**, 2, 3.
- 3) (a) Yoshida, R.; Hayakawa, T.; Ishizuka, K.; Kulkarni, A.; Terada Y.; Maoka, T.; Etoh, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3637. (b) Tsuboi, M.; Etoh, H.; Yomoda, Y.; Kato, H.; Kulkarni, A.; Terada, Y.; Maoka, T.; Mori, H.; Inakuma, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 676.
- 4) 宮下和夫 (監修), カロテノイドの科学と最新応用技術, 1 版, シーエムシー出版, 東京, 2009, p 183~194.
- 5) 高市真一, 三室守, 富田純史, カロテノイド-その多様性と生理活性-, 1 版, 裳華房, 東京, 2006, p 31~58.
- 6) (a) Song, P. S.; Koba, P.; Prezelin, B. B.; Haxo, F. T. *Biochemistry* **1976**, 15, 4422. (b) Koba, P.; Song, P. S. *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, 495, 220. (c) Bautista, J. A.; Hiller, R.G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 2267.
- 7) Papagiannakis, E.; van Stokkum, I. H. M.; Fey, H.; Buchel, C.; van Grondelle R. *Photosyn. Res.* **2005**, 86, 241.
- 8) (a) de Weed, F. L.; Kennis, J. T. M.; Dekker, J. P.; van Grondelle, R. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 5995. (b) Holt, N. E.; Kennis, J. T. M.; Fleming, G. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 19029.
- 9) (a) Gradinaru, C. C.; van Stokkum, I. H. M.; Pascal, A. A.; van Grondelle, R.; van Amerongen, H. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 9330. (b) Macpherson, A. N.; Arellano, J. B.; Fraser, N. J.; Cogdell, R. J.; Gillbro, T. *Biophys. J.* **2001**, 80, 923. (c) Papagiannakis, E.; van Stokkum, I. H. M.; van Grondelle, R. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 11216. (d) Akimoto, S.; Yokono, M.; Ohmae, M.; Yamazaki, I.; Tanaka, A.; Higuchi, M.; Tsuchiya, T.; Miyashita, H.; Mimuro, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 12612.
- 10) (a) Pariser, R. *J. Chem. Phys.* **1956**, 24, 250. (b) Frank, H. A.; Cogdell, R. J. *J. Photochem. Photobiol.* **1996**, 63, 257. (c) Polivka, T.; Sundstrom, V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2021. (d) Polivka, T.; Sundstrom, V. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, 477, 1.
- 11) Polivka, T.; Frank, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1125.
- 12) (a) Sashima, T.; Nagae, H.; Kuki, M.; Koyama, Y. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 299, 187. (b) Zhang, J. -P.; Inada, T.; Koyama, Y. *J. Mol. Struct.* **2001**, 598, 65. (c) Cerullo, G.; Polli, D.; Lanzani, G.; Silestri, S. De; Hashimoto, H.; Cogdell, R. J. *Science*, **2002**, 298, 2395. (d) Akimoto, S.; Yamazaki, I.; Murakami, A.; Takaichi, S.; Mimuro, M. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 390, 45.
- 13) Bautista, J. A.; Connors, R. E.; Raju, B. B.; Hiller, R. G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 8751.
- 14) (a) Frank, H. A.; Bautista, J. A.; Josue, J.; Pendon, Z.; Hiller, H. G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 4569. (b) Zigmantas, D.; Hiller, R. G.; Sharples, F. P.; Frank, H. A.; Sundstrom, V.; Polivka, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 3009.
- 15) Mimuro, M.; Nishimura, Y.; Takaichi, S.; Yamano, Y.; Ito, M.; Nagaoka, S.; Yamazaki, I.; Katoh,

- T.; Nagashima, U. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *213*, 576.
- 16) Akimoto, S.; Takaichi, S.; Ogata, T.; Nishimura, Y.; Yamazaki, I.; Mimuro, M. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *260*, 147.
 - 17) (a) Vaswani, H. M.; Hsu, C. P.; Head-Gordon, M.; Fleming, G. R. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 7940. (b) Shima, S.; Ilagan, R. P.; Gillespie, N.; Sommer, B. J.; Hiller, R. G.; Sharples, F. P.; Frank, H. A.; Birge, R. R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 8052.
 - 18) Papagiannakis, E.; Larsen D. S.; van Stokkum, I. H. M.; Vengris, M.; Hiller, R. G.; van Grondelle, R. *Biochemistry* **2004**, *43*, 15303.
 - 19) (a) McDermott, G.; Prince, S. M.; Freer, A. A.; Hawthornthwaite-Lawless, A. M.; Papiz, M. Z.; Cogdell, R. J.; Isaacs, N. W. *Nature* **1995**, *374*, 517. (b) Roszak, A. W.; Howard, T. D.; Southall, J.; Gardiner, A. T.; Law, C. J.; Isaacs, N. W.; Cogdell, R. J. *Science* **2003**, *302*, 1969.
 - 20) (a) Hofmann, E.; Wrench, P. M.; Sharples, F. P.; Hiller, R. G.; Welte, W.; Diederichs, K. *Science* **1996**, *272*, 1788. (b) Schulte, T.; Sharples, F. P.; Hiller, R. G.; Hofmann, E. *Biochemistry* **2009**, *48*, 4466.
 - 21) (a) Hiller, R. G.; Wrench, P. M.; Gooley, A. P.; Shoebridge, G.; Breton, J. *Photochem. Photobiol.* **1993**, *57*, 125. (b) Sharples, F. P.; Wrench, P. M.; Ou, K.; Hiller, R. G. *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1276*, 117.
 - 22) (a) Roszak, A. W.; McKendrick, K.; Gardiner, A. T.; Mitchell, I. A.; Isaacs, W. N.; Cogdell, R. J.; Hashimoto, H.; Frank, H. A. *Structure* **2004**, *12*, 765. (b) Miller, D. J.; Catmull, J.; Puskeiler, R.; Tweedale, H.; Sharples, F. P.; Hiller, R. G. *Photosynth. Res.* **2005**, *86*, 229.
 - 23) Ilagan, R. P.; Chapp, T. W.; Hiller, R. G.; Sharples, F. P.; Polivka, T.; Frank, H. A. *Photosynth. Res.* **2006**, *90*, 5.
 - 24) (a) Gildenhoff, N.; Amarie, S.; Gundermann, K.; Beer, A.; Büchel, C.; Wachtveitl, J. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1797*, 543. (b) Gildenhoff, N.; Herz, J.; Gundermann, K.; Büchel, C.; Wachtveitl, J. *Chem. Phys.* **2010**, *373*, 104. (c) Joshi-Deo, J.; Schmidt, M.; Gruber, A.; Weisheit, W.; Mittag, M.; Kroth, P. G.; Büchel, C. *J. Exp. Bot.* **2010**, *61*, 3079.
 - 25) Fujii, R.; Kita, M.; Iha, M.; Hashimoto, H. *Carotenoid Science* **2010**, *15*, 53.

第1章 ペリジニン類縁体の系統的合成法の確立

1-1 序論

ペリジニンは、光合成初期過程において、アンテナ複合体 Peridinin-Chlorophyll a-Protein (PCP) complex 内で吸収した光エネルギーをクロロフィル a へ 95%以上の効率でエネルギー伝達する¹。この超効率的なエネルギー伝達は、ペリジニンの特異な構造に起因することが推定されている。すなわちペリジニンの特徴的な官能基として、アレン結合、イリデンブテノリド環、さらに一般的なカロテノイドは C40 で構成されるが、それより炭素数が 3 少ない C37 から構成されることが挙げられる (Fig. 1-1)²。序章で述べたように、著者は超効率的なエネルギー伝達の発現に関与すると推定されるアレン結合、イリデンブテノリド環および炭素数 C37 というペリジニンが持つ奇異な構造の理由を明らかにするため、ペリジニンの構造と機能に焦点を当てた研究を開始した。すなわち、これらの特徴的な官能基がエネルギー伝達効率にどのように関与しているのか、またこれらが特殊な励起状態である ICT 準位の存在および電荷移動 (CT character) の大きさに対し、どのように影響を及ぼしているのかを理解するため、系統的に官能基を変化させた一連のペリジニン類縁体を創製することとした。これら類縁体のエネルギー伝達効率測定実験および分光学的測定を行い、天然ペリジニンの結果と比較することで、その構造と機能の関係を明らかにすることができる。

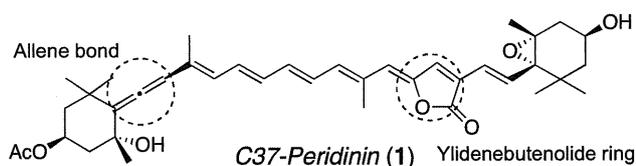


Fig. 1-1 ペリジニンの構造

ペリジニンの特異な構造に起因することが推定されている。すなわちペリジニンの特徴的な官能基として、アレン結合、イリデンブテノリド環、さらに一般的なカロテノイドは C40 で構成されるが、それより炭素数が 3 少ない C37 から構成されることが挙げられる (Fig. 1-1)²。序章で述べたように、著者は超効率的なエネルギー伝達の発現に関与すると推定されるアレン結合、イリデンブテノリド環および炭素数 C37 というペリジニンが持つ奇異な構造の理由を明らかにするため、ペリジニンの構造と機能に焦点を当てた研究を開始した。すなわち、これらの特徴的な官能基がエネルギー伝達効率にどのように関与しているのか、またこれらが特殊な励起状態である ICT 準位の存在および電荷移動 (CT character) の大きさに対し、どのように影響を及ぼしているのかを理解するため、系統的に官能基を変化させた一連のペリジニン類縁体を創製することとした。これら類縁体のエネルギー伝達効率測定実験および分光学的測定を行い、天然ペリジニンの結果と比較することで、その構造と機能の関係を明らかにすることができる。

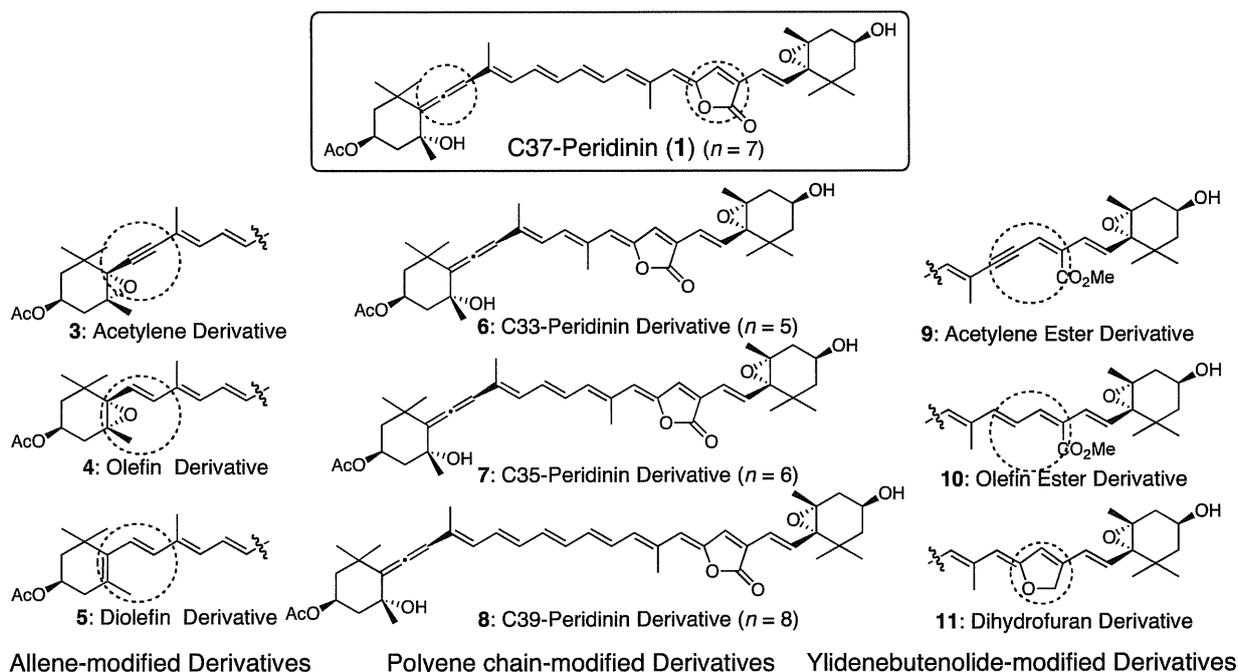
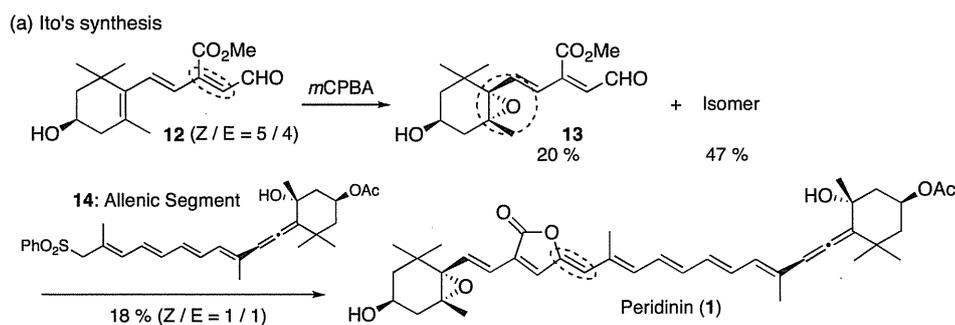


Fig. 1-2 デザインしたペリジニン類縁体

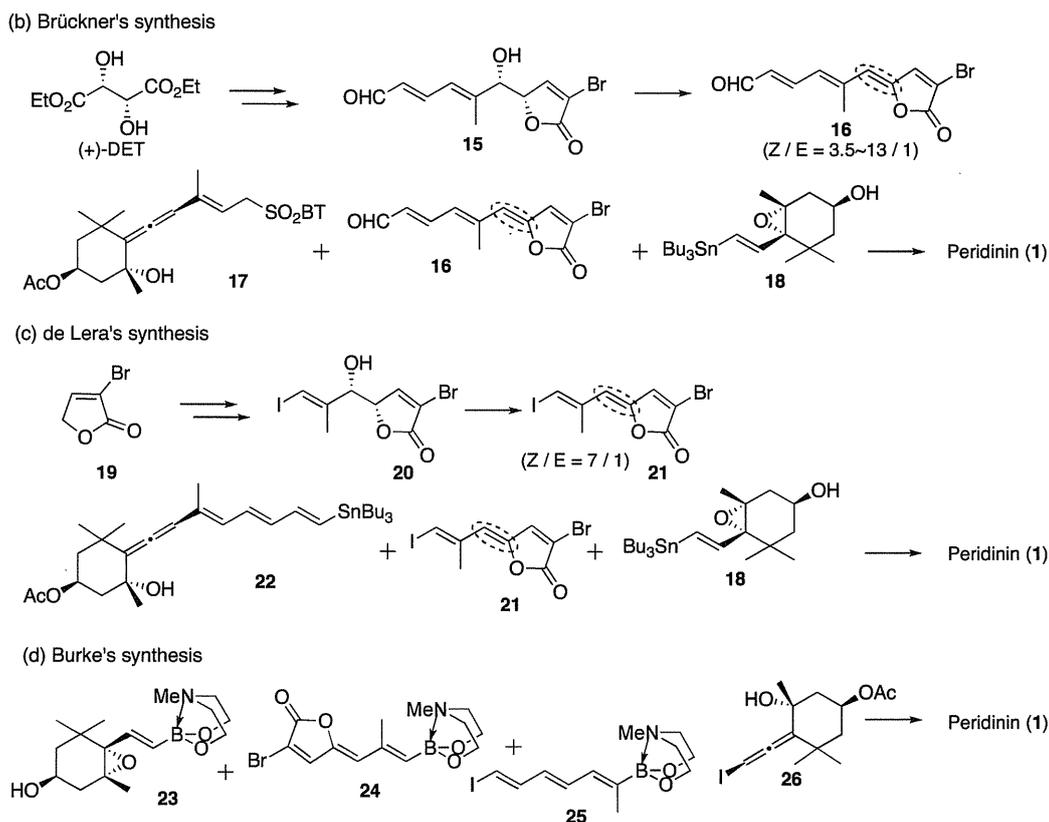
上記の目的のため、Fig. 1-2 に示すような一連の類縁体をデザインした。すなわち、まずペリジニンの特異な炭素数について検討するため、ペリジニンより共役鎖を2つ短くした C33 類縁体 **6**、1つ短くした C35 類縁体 **7**、1つ長くした C39 類縁体 **8** を設定した。C39 類縁体は、一般的なカロテノイドが持つ共役オレフィンの数を有する類縁体である。一方でアレンの効果に焦点を当て、アレンアルコール部分をエポキシアセチレンとした類縁体 **3**、他のカロテノイドによく見られるエポキシオレフィンとした類縁体 **4** および六員環部もオレフィンとしたジオレフィン類縁体 **5** を設定した。さらに、イリデンブテノリド環の効果を見るため、生合成前駆体を意識したアセチレンエステル類縁体 **9**、ペリジニンと同等の共役鎖の長さを持つオレフィンエステル類縁体 **10** およびカルボニル基をなくしたジヒドロフラン類縁体 **11** を設定した。C39 類縁体 **8** やジオレフィン類縁体 **5** は、天然のペリジニンより共役鎖が長くなるため、果たして安定に取り扱うことができるかどうか懸念された。

ところで、ペリジニンはカロテノイドの中でも最も複雑な構造を有し、合成化学的にも非常に魅力的な化合物である。そのため、これまでに5例、その合成が報告されている。すなわち、1993年の伊藤らによる初の全合成³、2002年の当研究室による初の立体化学を制御した全合成⁴、2006年のBrücknerらによる合成⁵、2007年のde Leraらによる合成⁶、さらに2010年のBurkeらによる合成である⁷。

これらの合成を Scheme 1-1 に示す。(a)に示すように伊藤らは、**12** に対し *m*CPBA によるエポキシ化を行い(Z)-β-メトキシカルボニルジエナール **13** を得、アレンを有するテトラエン **14** を用いて、スルホンで安定化されたアニオンを **13** と反応させ、イリデンブテノリド部を一段階で形成する独自の方法を開発しているが、立体化学は全く制御されていない。後述する当研究室の古市らによる合成の後、Brückner らは(b)に示したように、酒石酸エステルを原料として、Wittig 反応、ラクトン化、脱水によりブテノリド部 **16** を得、**18** との Stille カップリングおよび **17** との改良 Julia 反応により合成している。(c)に示す de Lera らも同様に脱水によりジハロイリデンブテノリドセグメント **21** を形成させ、**18** および **22** を用いた連続的 Stille カップリングを実現し合成を達成している。さらに(d)に示す Burke らは、独自に開発したビニルボランを用い、ポリエンの **23** から **26** の基質をすべて鈴木-宮浦反応を用いることで結合させ、立体化学を完全に制御しながら合成を達成している。このように、ペリジニンの合成において、ポリエンの結合部位およびその手法は様々である。特に Burke らの合成はポリエンの立体化学を完全に制御できている点で魅力的である。



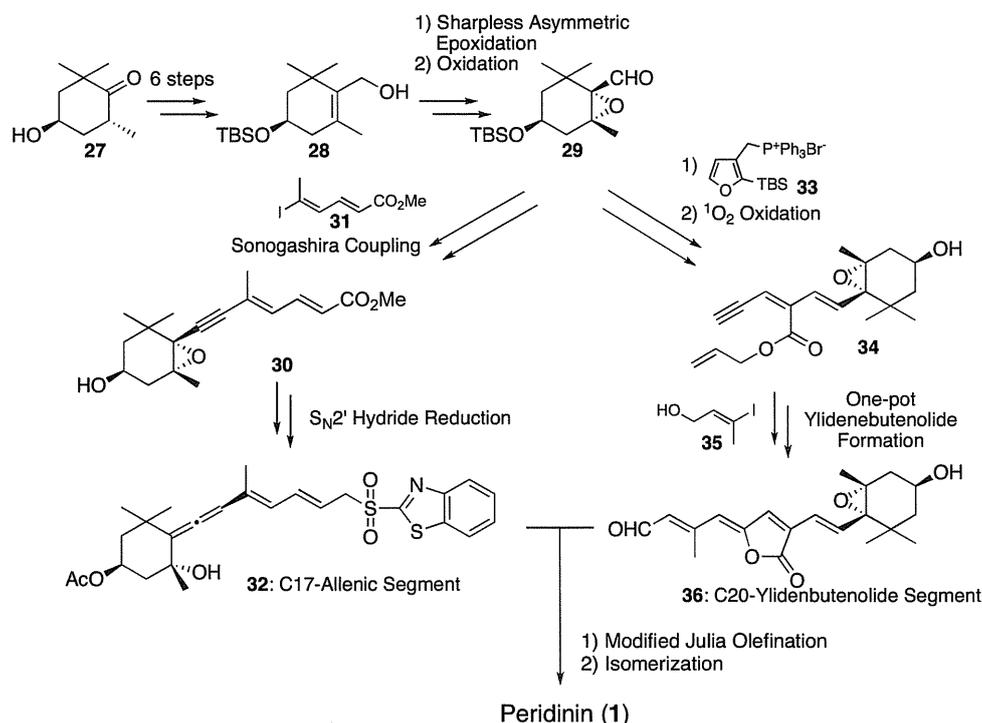
Scheme 1-1 これまでのペリジニンの合成



Scheme 1-1 これまでのペリジニンの合成

最後に当研究室の古市によって達成されたペリジニンの合成法を Scheme 1-2 に示す。まず、光学活性な(-)-actinol **27** から 6 段階で誘導したアリルアルコール **28** に対し、厳密な条件のもと Sharpless 不斉エポキシ化を行うことで 6 員環部の立体化学を制御することに成功している⁸。これは、カロテノイドの 6 員環部の立体化学を制御した初めての例である。続く酸化により得られるアルデヒド **29** を鍵中間体とし、アレンセグメント **32** およびイリデンブテノリドセグメント **36** をそれぞれ合成している。まずアレンセグメントの合成のため、初めにアルデヒド **29** をアルキンへ変換し、ビニルヨウ素 **31** との菌頭カップリングにより **30** を得ている。その後、既にカロテノイド合成において確立されている手法^{3b,9}である DIBAL を用いた S_N2' 型の還元によりアレン部を構築し、スルホンへの官能基変換を行うことでアレンセグメント **32** を合成している。一方で、イリデンブテノリドセグメントの合成では、まず当研究室で開発したシリルフランの Wittig 試薬 **33**¹⁰をアルデヒド **29** と反応させ、続く一重項酸素酸化により得られるアルデヒド等価体からオレフィンの立体化学を制御しながら共役鎖を伸長し、アルキン **34** へ誘導している。さらに、Pd 触媒によるワンポットでの菌頭カップリング、続くイリデンブテノリド環の構築により立体化学を完全に制御しながらイリデンブテノリドセグメント **36** の合成に成功している。2つのハーフセグメントのさらに詳細な合成については後に述べる。最後に、完全に立体化学を制御した各々のハーフセグメントを改良ジュリア反応を用いて結合させ、形成したオレフィンがシス体の主生成物をトランス体へと異性化させることでその合成を達成している。この合成の鍵段階は、Sharpless 不斉

エポキシ化による6員環部の立体化学の制御、Pd触媒によるワンポットでの立体選択的なイリデンブテノリド環の構築、およびカロテノイドの合成において初めて用いた改良ジュリア反応である。



Scheme 1-2 古市によるペリジニンの合成法

このように様々なペリジニンの合成手法がある中、著者は当研究室で達成した立体選択的なペリジニンの合成法を基盤とし、有用と考えられる改良ジュリア反応およびイリデンブテノリド環の構築法をうまく利用することで、種々の類縁体を系統的かつ効率的にできる合成戦略を立てた。すなわち、Fig. 1-3 に示すような種々のスルホンとアルデヒドをそれぞれ合成することで、ハーフセグメントのミニライブラリーを構築し、官能基を修飾した一連の類縁体を合成する計画である。例えば、Fig. 1-2 でデザインしたペリジニンより共役鎖を1つ短くした C35 類縁体 **7** は、オレフィンの長さを1つ短くした C15 アレンセグメント **37** を新たに合成することで、既知の C20 イリデンブテノリドセグメント **36** とのカップリングにより合成できる。また、ペリジニンより共役鎖を1つ長くした C39 類縁体 **8** は、既知の C17 アレンセグメント **32** とオレフィンの長さを1つ長くした C22 イリデンブテノリドセグメント **40** から合成できる。一方、アレンを修飾した類縁体は、エポキシアセチレン **38** およびエポキシオレフィンセグメント **39** を新たに合成することによって、C20 イリデンブテノリドセグメント **36** とのカップリングにより合成でき、イリデンブテノリド環を修飾した類縁体は、アルデヒドを有するアセチレンエステル **41** やオレフィンエステルセグメント **42** が合成できれば C17 アレンセグメント **32** とのカップリングにより合成することができる。ここで採用する改良ジュリア反応は、一般的に多くの基質において低温で反応が進行するため、様々な官能基を有するペリジニン類縁体の合成にも有用であることが考えられる。しかしながら、

ポリエンを有するカロテノイド合成で用いられた例は、古市と後に報告された Brückner らのもののみであった。したがって、共にポリエンを有する基質に対する改良ジュリア反応における基質一般性は検討されていなかった。また、改良ジュリア反応を行う為に必要となる種々のスルホンへの官能基変換では、対応するアリルスルフィドを金属触媒下、過酸化水素水もしくは *m*CPBA という酸性条件により酸化する方法が一般的であり、不安定なポリエンを有する基質がそれらの条件に耐えることができるかどうかは分からなかった。

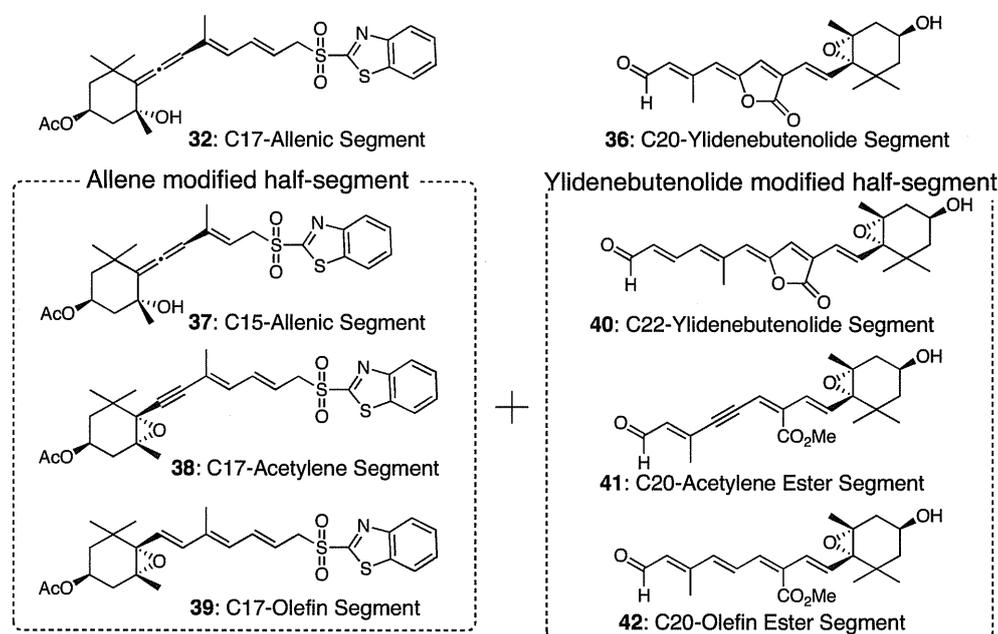


Fig. 1-3 ハーフセグメントのミニライブラリー

一方で、共役鎖を自在に変化させるために、Honer-Wasworth-Emmons 反応(以下 HWE 反応)を採用することとした。これは、Fig. 1-4 に示すように一級アリルアルコール **43** に対する MnO_2 酸化により得られるアルデヒド **44** から、炭素鎖の異なる市販のリン試薬 **45** および **47** を用いて HWE 反応を行うことで、E 選択的かつ簡便に共役鎖を伸長することができるからである。さらに、HWE 反応により得られた共役エステルを還元することで、共役鎖の異なる 3 つのアリルアルコール **43**、**46**、**48** を容易に合成でき、これらは改良ジュリア反応に必要なスルホン合成のための足がかりとなる。一般に、ポリエン合成では金属触媒を用いたクロスカップリング反応が用いられることが多く、Scheme 1-1 における de Lera および Burke らの合成手法がまさにその実例である。しかしながら、これらの合成法では、アレンを修飾した類縁体を合成することは可能であるが、共役鎖を改変した類縁体やイリデンブ

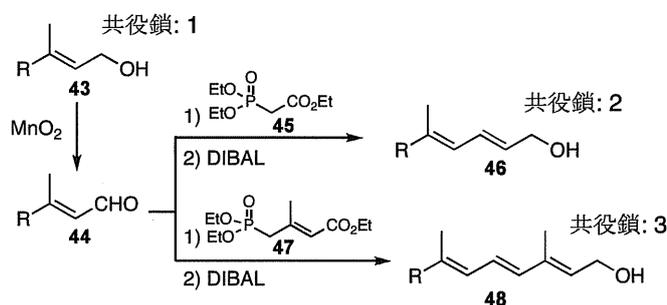


Fig. 1-4 共役鎖の伸長

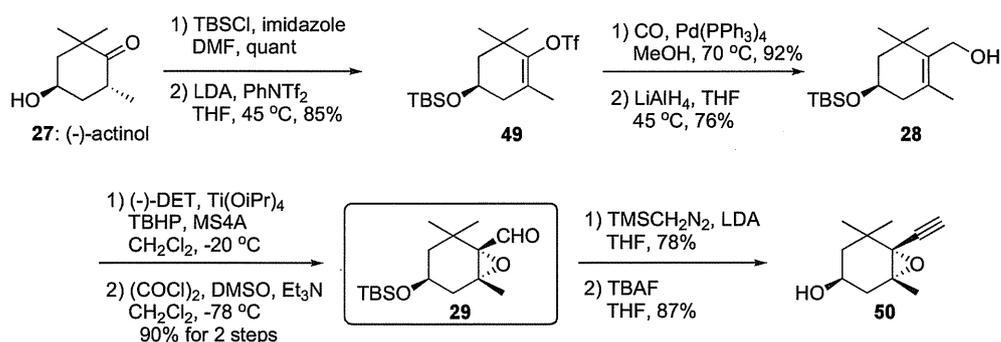
共役鎖を伸長することができるからである。さらに、HWE 反応により得られた共役エステルを還元することで、共役鎖の異なる 3 つのアリルアルコール **43**、**46**、**48** を容易に合成でき、これらは改良ジュリア反応に必要なスルホン合成のための足がかりとなる。一般に、ポリエン合成では金属触媒を用いたクロスカップリング反応が用いられることが多く、Scheme 1-1 における de Lera および Burke らの合成手法がまさにその実例である。しかしながら、これらの合成法では、アレンを修飾した類縁体を合成することは可能であるが、共役鎖を改変した類縁体やイリデンブ

テノリド環を開環した類縁体を合成するためには、その都度ポリエンの結合部位の考察が必要となるため、設定した類縁体を効率的に合成するためには十分に適したものとは言えない。以上のことを踏まえ、改良ジュリア反応によるハーフセグメントのミニライブラリーの構築および自在な共役鎖伸長のための HWE 反応を組み合わせることで、効率的に官能基を変化させた一連のペリジニン類縁体を合成することとした。

1-2 共役鎖を改変したペリジニン類縁体の合成¹¹

A. 鍵中間体アルキンの合成

まず、当研究室ですでに確立されている合成法に従いアルデヒド **29** を合成した後、ペリジニン類縁体合成の鍵中間体となる既知のアルキン **50** を合成した (Scheme 1-3)。光学活性なアクチノール **27** を TBS 保護した後、ビニルトリフラート **49** へと誘導した。続く、一酸化炭素挿入反応および LAH 還元によりアリルアルコール **28** とした。次のシャープレス不斉エポキシ化反応は、古市が報告している試薬を触媒量用いる方法では、著者が実際に反応を行った場合には再現性が得られなかったため、Brückner らが報告している試薬を等量用いる改良法を採用した⁵。最後に、Swern 酸化することでアルデヒド **29** を得た。望むアルキン **50** は、これまでの方法の改良法として TMS ジアゾメタンによるアセチレン化、続く TBAF による TBS の脱保護により高収率で合成することができた。



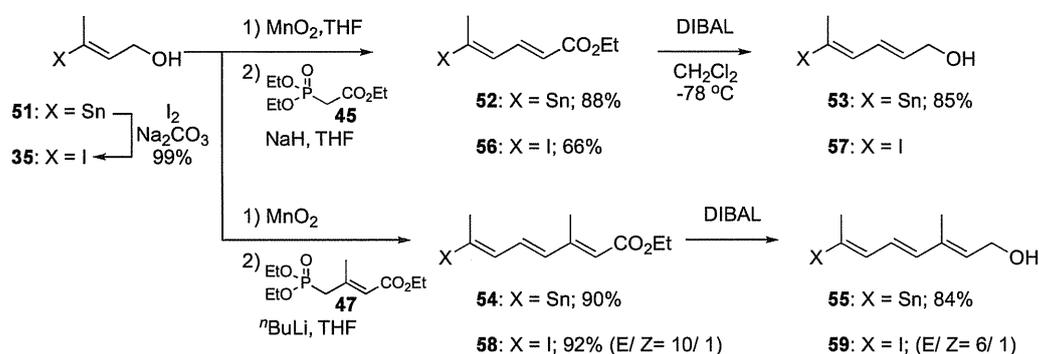
Scheme 1-3 共通中間体アルキン **50** の合成

B. ビニルヨードおよびビニルスタナンの合成

次に、ポリエン部の合成に用いるスズおよびヨウ素化合物は、Scheme 1-4 に示すように系統的に合成できた。すなわち、2-ブチン-1-オールに対する Lipsitz の条件によるヒドロスズ化により得られるスズアルコール **51**¹² に対し、MnO₂ 酸化および市販のリン試薬 **45** および **47** を用いた HWE 反応により共に高収率かつ単一生成物として、共役オレフィンが 2 つおよび 3 つのスズエステル **52** および **54** を得た。これらをそれぞれ DIBAL 還元することで共役鎖長の異なるスズアルコール **53** および **55** を得ることができた。この共役オレフィンを 3 つ有するスズエステル **54** およびスズアルコール **55** はスズが外れるのを防ぐため 3% Et₃N シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する必要があった。

一方、共役鎖長の異なる既知のヨウ素エステル **56** および **58** は、オレフィンが 1 つのスズアルコール **51** をヨウ素に変換し **35** とした後、同様の手順にて MnO₂ 酸化、続く HWE 反応により合成することができた。最後に、DIBAL 還元を行うことで共役オレフィンが 2 つおよび 3 つのヨウ素アルコール **57** および **59** を合成した。**57** および **59** は室温、数時間で容易に分解するため、精製せずに次のクロスカップリング反応やアルコールの変換反応を行った。特に、**59** は非常に不安定であり反応終了後、素早く work up を行い、溶媒を 0 °C で減圧濃縮する必要があった。一方、同じ 3 つの共役のオレフィンを持つスズアルコール **55** は Ar 雰囲気下、-20 °C で 2 週間は保存可能

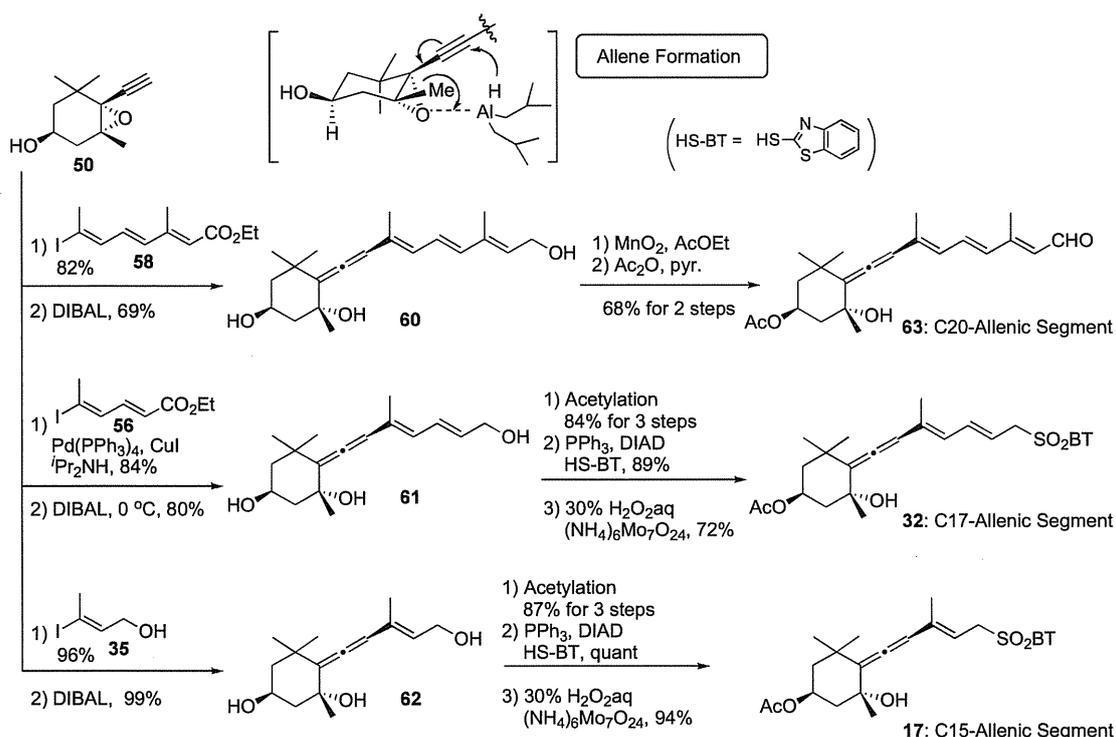
であった。また、共役オレフィンが3つのヨウ素エステル **58** の HWE 反応では、エステルに近い3置換オレフィンが異性化し E/Z 比は 10/1 となり、DIBAL 還元後はさらに異性化し E/Z 比は 6/1 となった。これらは、共役鎖長を変えたペリジニンおよびフコキサンチン類縁体を合成するための重要な中間体である。



Scheme 1-4 ビニルスズおよびビニルヨウジドの合成

C. 共役鎖を改変したアレンセグメントの合成

必要となるシントロンが合成できたので、当研究室ですでに確立されている合成法をもとに C17 アレンセグメント **32** を合成した(Scheme 1-5 中段)。アルキン **50** に対し、先のビニルエステル **56** との菌頭カップリング、続く DIBAL による S_N2' 型の還元により立体化学を制御してアレン部を構築しトリオール **61** を得た⁹。このアレンの立体化学は、すでに報告されている NMR のケミカルシフトと一致していることから望む立体化学であることを確認した^{9a,9c,13}。さらに、6員環部の2



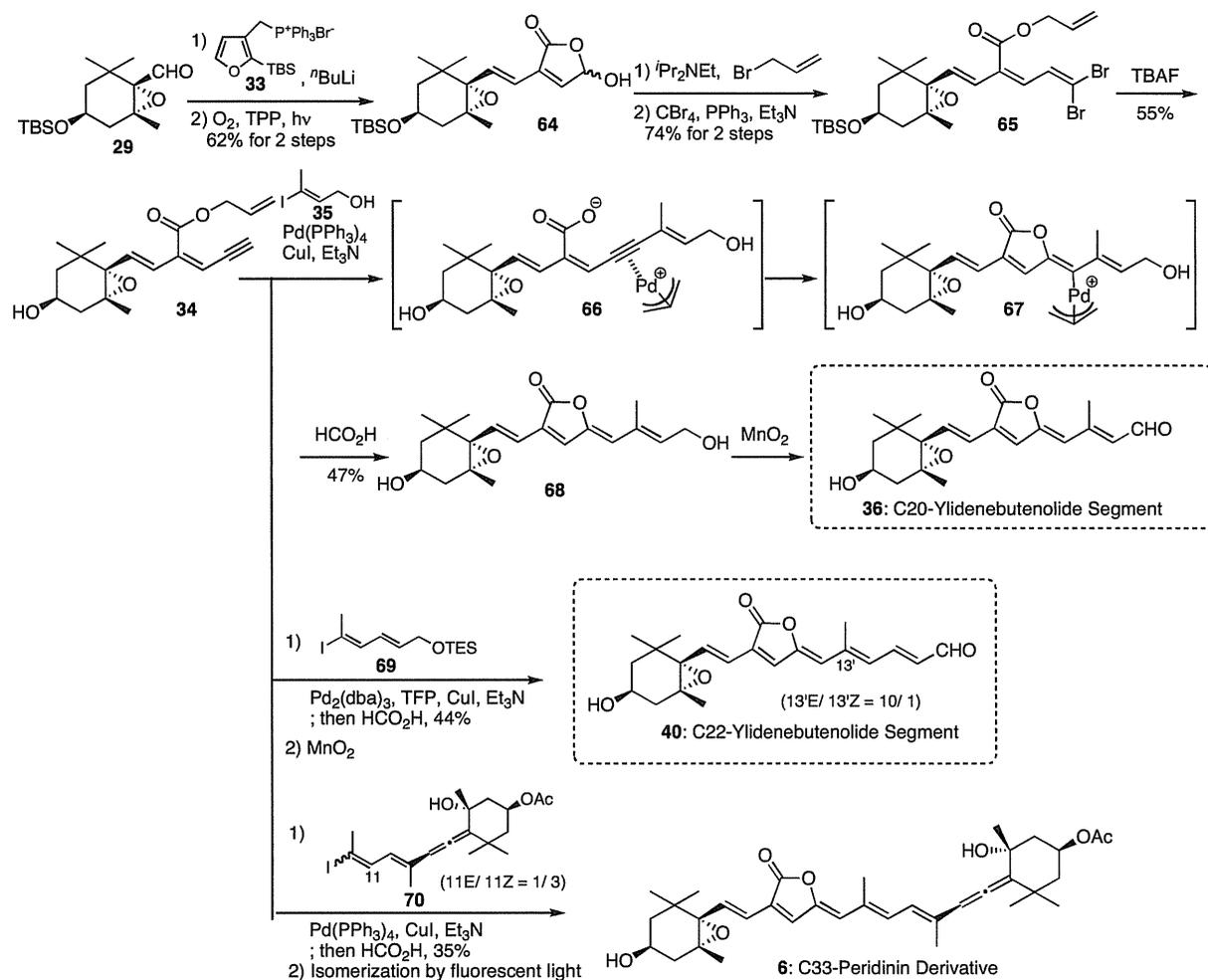
Scheme 1-5 共役鎖を改変したアレンセグメントの合成

級水酸基を Ac 化した後、1 級アリルアルコールを光延反応によりスルフィドに変換し、過酸化水素水および $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (以下 Mo 試薬と呼ぶ)を用いてスルホンに酸化することで、立体化学を制御して C17 アレンセグメント **32** を合成した。古市はこれをもとに共役鎖長の異なるアレントリオール **60** および **62** の合成にも成功している。著者はオレフィン数が 1 つのアレントリオール **62** およびオレフィン数が 3 つのアレントリオール **60** に対する官能基変換を試みた。まず、C17 アレンセグメント **32** より共役鎖が一つ短い C15 アレンセグメント **17** は、同様の手法により高収率で望むスルホン **17** を得ることができた。共役鎖が一つ短くなるだけで驚くほど基質の安定性が増し、アルゴン雰囲気下 -20°C の冷蔵庫で保存した場合、C17 アレンセグメント **32** が数日で分解するのに対し、C15 アレンセグメントは数ヶ月保存してもほとんど分解することはなかった。一方、C17 アレンセグメントより共役鎖が長い C20 アレンセグメントの合成では、アルデヒド **63** には容易に変換することができた。しかしながら、スルホンへの酸化では、Mo 試薬より温和な条件となる金属触媒 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (以下 W 試薬と呼ぶ)を用いても基質が分解するのみであった。この酸化については当研究室の村上も検討しているが望むスルホンは得られていない¹⁵。このように、共役鎖が短い C15 アレンセグメント **17** は高収率で合成できたものの、共役鎖が最も長い C20 スルホンは合成できず C20 アルデヒド **63** のみを合成した。以下、これを C20 アレンセグメント **63** と呼ぶ。

D. 共役鎖を改変したイリデンブテノリドセグメントおよび C33 類縁体の合成

次に立体選択的なイリデンブテノリド環の構築法を用いて、確立されている合成法に従い C20 イリデンブテノリドセグメント **36** を合成した。アルデヒド **29** から、当研究室で開発したシリルフラン **33** との Wittig 反応、続く一重項酸素酸化によりブテノリド **64** とした。さらに Z 選択的なブテノリド環の開環、Corey 法によりジブロモ体 **65** とした後、TBAF を作用させることでアルキン **34** へ誘導した。この時の TBAF の反応性については、古市の博士論文で詳しく考察されている^{4b}。得られたアルキン **34** に対し、先に合成したビニルヨージド **35** との菌頭カップリングにより **34** と **35** を結合させた後、ワンポットでギ酸を添加し、立体化学を完全に制御しながらイリデンブテノリド環を構築することができた。ここでは、系内で生じる π -アリルパラジウムをカップリング生成物のアルキンに配位させ **66** とした後環化することにより **67** を得、これをギ酸により還元することでイリデンブテノリド環を構築した。最後に MnO_2 により酸化し C20 イリデンブテノリドセグメント **36** を合成した。次に、先程アレンを有する C20 スルホンを合成できなかったため、同様の手法を用いて共役鎖を 1 つ長くした C22 イリデンブテノリドセグメント **40** の合成を試みた。種々検討したところ、先のビニルヨージド **57** を TES 基で保護した **69** を用い、パラジウムに $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を添加剤に TFP を用いることで、13'位のオレフィンが 10/1 の異性体混合物となったものの、40%の収率でカップリング体を得ることができた。最後に MnO_2 酸化を行い C22 イリデンブテノリドセグメント **40** を合成することができた。TES 基で保護していない **57** では、基質の不安定性のため良い結果は得られなかった。さらに、この手法を用いて、ペリジニンより共役鎖が 2 つ短い C33 ペリジニン類縁体 **6** の合成にも成功した。すなわち、異性体混合物ながら合成したアレンを有するビニルヨージド **70** との菌頭カップリング、続く環化、ギ酸による還元により、

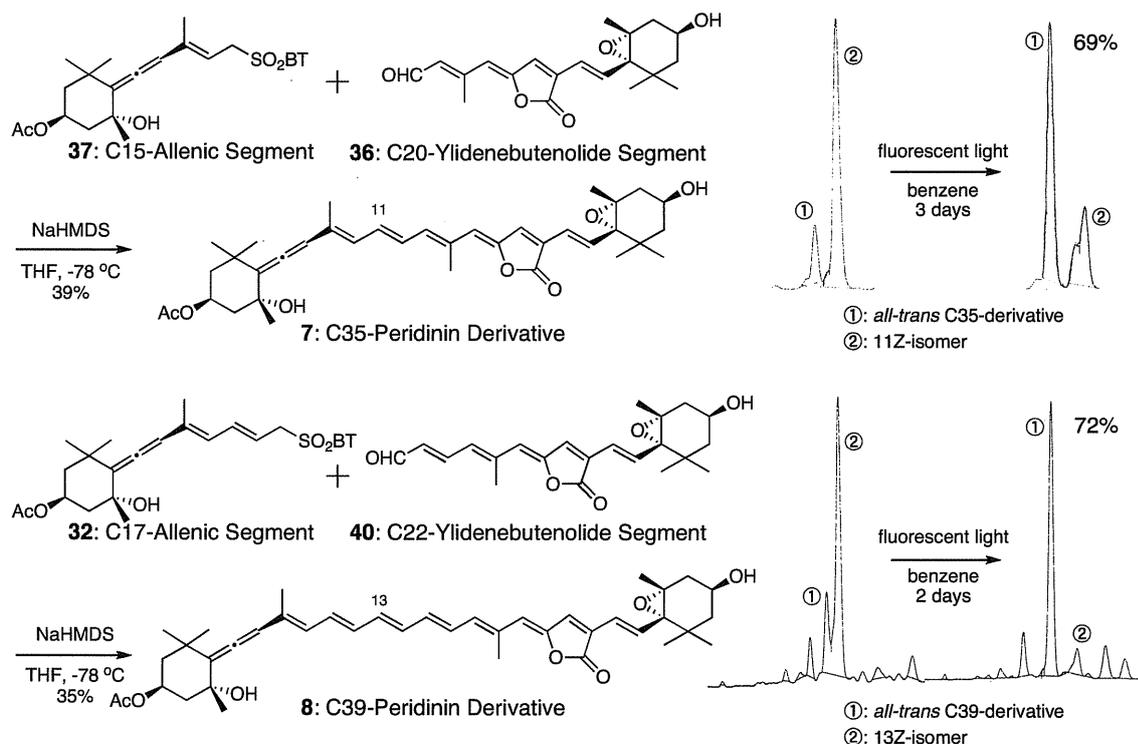
ワンポットで 35%の収率で C33 類縁体を合成できた。このアレンを有するビニルヨード **70** の合成、C33 類縁体の異性化の様子および構造解析の詳細については、当研究室の長谷川の修士論文を参照されたい¹⁶。



Scheme 1-6 ワンポットイリデンブテノリド環構築法を用いた
ハーフセグメントおよび類縁体の合成

E. 共役鎖を改変した C35 および C39 類縁体の合成

各々のハーフセグメントを合成できたので、それぞれの組み合わせによる改良ジュリア反応を行った。まず共役鎖がペリジニンより一つ短い C35 類縁体 **7** の合成では、C15 アレンセグメント **37** および C20 イリデンブテノリドセグメント **36** を先に THF 溶媒に溶解させ、 -78°C に冷却した後、 NaHMDS を滴下し TLC により反応終了を確認後、水を加えることで反応を終結させた。work up 後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、39%の収率で望むカップリング生成物を得た。ペリジニンの合成時、ポリエン同士の改良ジュリア反応では生成したオレフィンにおいて主にシス体が得られている。また、Brückner らもビニルスズを用いた改良ジュリア反応ではシス体を主生成物として与えることを報告している¹⁷。このカップリング混合物の HPLC 分析を



行ったところ、Fig. 1-5 の上側に示すように、②のピークが主生成物となったチャートが得られた。そこで、ベンゼン溶媒中、室温、蛍光灯下で異性化を試みた。その結果、3 日後には平衡状態に達し、①のピークが主生成物となり 69%の純度を示した。この蛍光灯を用いる光異性化反応は、熱条件や暗室下よりも異性化速度が速く、また数日程度ではほとんど分解が認められず、さらに操作も平易であることからこの手法を用いている。後述するペリジニンのイリデンブテノリド環を開いたアセチレンメチルエステル類縁体 **9** の合成では、DMF 中 80 °C で Pd もしくは、THF 中室温でヨウ素を用いた異性化も試みているが、異性化後のカラムクロマトグラフィーによる回収率が 50~80%と明らかに分解しており、再現性も得られていないことからこれらの手法は用いていない。得られた①のピークを HPLC で分取した後、400 MHz の 2 次元 NMR により詳細な構造解析を行うことで、①のピークの生成物は望むオールトランス体であることを確認した。この NMR の基本的な帰属方法については、当研究室の青木の修士論文を参照されたい¹⁸。また、②のピークも同様に構造解析を行ったが、結合した 11 位オレフィンにおけるシス体であった。

一方、ペリジニンより共役鎖が一つ長い C39 類縁体は、天然物より共役鎖長が長くなるため不安定性が増し、改良ジュリア反応が本当に進行するかどうか懸念された。しかしながら、C17 アレンセグメント **32** および C22 イリデンブテノリドセグメント **40** を用いて、C35 類縁体の時と全く同じ操作および反応条件で反応を試みたところ、幸運にも反応は進行し 35%の収率でカップリング生成物を得ることができた(Scheme 1-7 下)。この HPLC 分析を行ったところ、Fig. 1-5 の下側に示すように、こちらも②のピークが主生成物として得られた。C35 類縁体と同様の条件で光異性化反応を行ったところ、2 日後に平衡状態となり①のピークが主生成物となった。2 つのピ

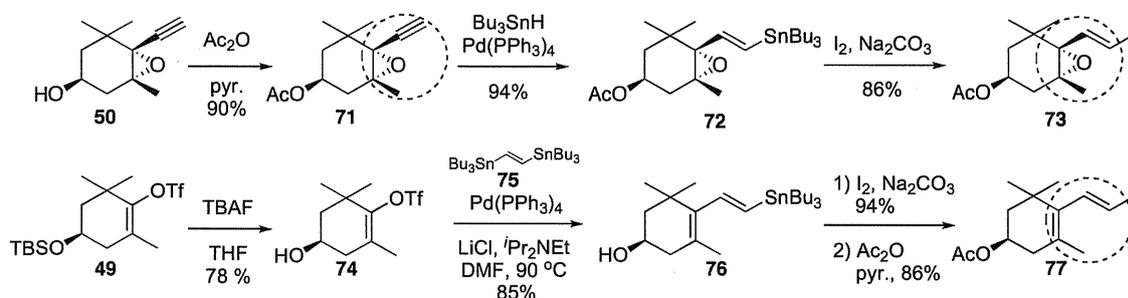
ークをそれぞれ分取しさらに逆相 HPLC で精製を行い、750 MHz の NMR による構造解析を行ったところ、①は望むオールトランスの C39 類縁体、②は 13 位がシスの 13Z-異性体であることが分かった。このように C35 および C39 類縁体共に、ペリジニンの時と同様に、改良ジュリア反応の直後は形成したオレフィンがシスの生成物が得られるが、光異性化を行うことにより高純度でオールトランス体へと収束できることが分かった。一方、C35 類縁体、C37 ペリジニン、C39 類縁体の 3 つの化合物の物性を比較したところ、共役鎖が短い C35 類縁体および C37 ペリジニンは、Ar 雰囲気下、-20 °C で保存したが 3 ヶ月経っても分解は見られなかったのに対し、共役鎖が長い C39 類縁体は、同様の環境下において 1 ヶ月程度で徐々に分解が進行したことから安定性が低下していることが分かった。

以上のように、ワンポットでのイリデンブテノリド環の構築を鍵として、共役鎖長を変えた 3 つの C33、C35、C39 類縁体の合成に成功した。この手法により、共役オレフィンを 5 つ有する C22 イリデンブテノリドセグメント **40** および C33 類縁体 **6** を合成できたことから、この反応はこのような共役鎖が長い化合物に対しても十分に有用であることを明らかにした。さらに、共役鎖を改変した C35 および C39 類縁体に対し、改良ジュリア反応を適用させることができた。特にこの反応を用いて共役オレフィンが 8 の C39 類縁体を合成できたことは、特筆すべきことである。

1-3 アレンを修飾したペリジニン類縁体の合成¹⁹

A. ハーフセグメントの合成

次にペリジニンに存在するアレンの効果を検討するため、アレン部を変換した類縁体の合成を行った。すなわち、アレン部をエポキシアセチレンとしたアセチレン類縁体 **3**、エポキシオレフィンとしたオレフィン類縁体 **4** およびジオレフィンとしたジオレフィン類縁体 **5** の合成である (Fig. 1-2)。そのために、必要となる各々のハーフセグメントは、Scheme 1-9 の点線の丸で囲んだ部分構造を有する化合物 **71**、**73**、**77** からそれぞれ合成した。まず各々のハーフセグメントが有する部分構造を持つ **71**、**73**、**77** の合成を Scheme 1-8 に示す。アセチレンセグメント **38** に必要なアルキン **71** は、1-2 節 A で合成したアルキン **50** をアセチル化することで得た。また、オレフィンセグメント **39** に必要なビニルヨード **73** は、アルキン **71** に対する Pd を用いたヒドロスズ化、続くヨウ素化によって高収率で合成することができた。この時、Ac 保護していないアルキン **50** に対するヒドロスズ化は収率が 73% となり、**71** の時と比べると低収率となった。一方、ジオレフィンセグメント **84** に必要なビニルヨード **77** は、以下のように合成した。すなわち、1-2 節 A で合成したビニルトリフラート **49** の TBS 基を除去し **74** を得、既知のダブルスズ **75**²⁰ との Stille カップリングにより **76** とした後、ヨウ素化に続くアセチル化を行うことにより高収率で立体選択的に合成することができた。



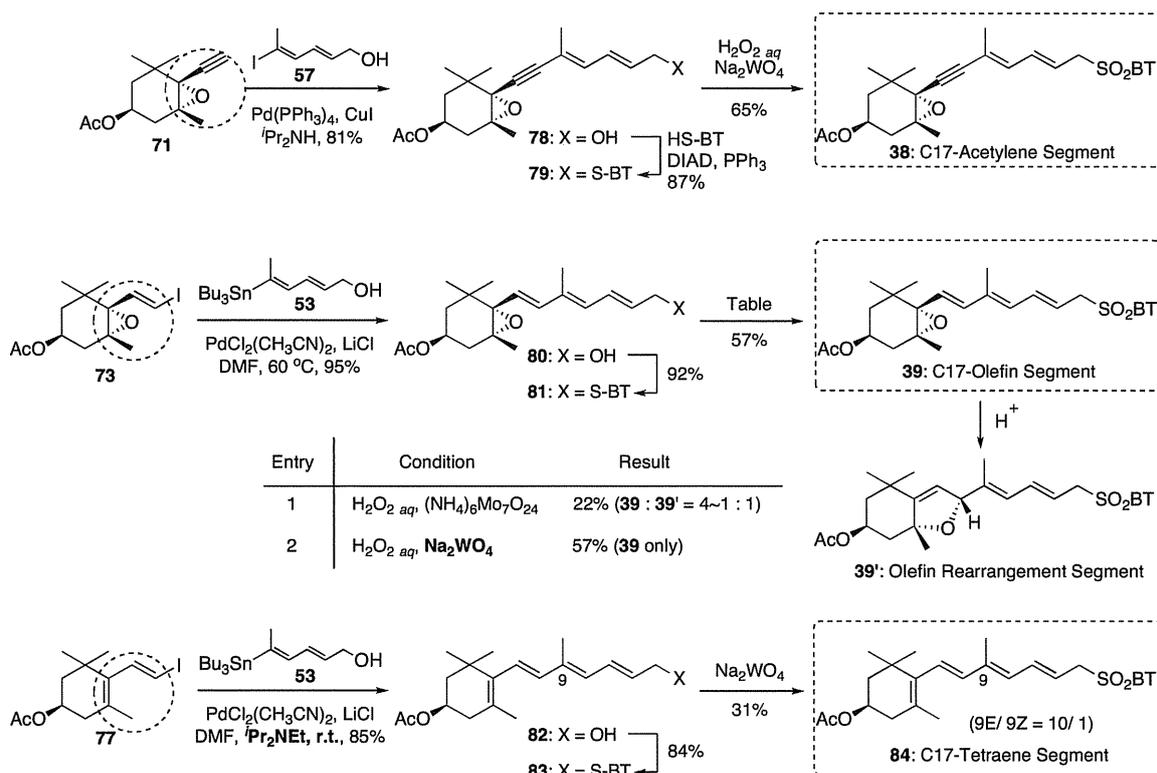
Scheme 1-8 ハーフセグメントの部分構造を持つ化合物の合成

各々の部分構造を有する 3 つの化合物 **71**、**73**、**77** を合成できたので、それぞれのハーフセグメントの合成を行った。これら 3 つの化合物とポリエーテル部との結合には、1-2 節 B で合成したスズアルコール **53** もしくはヨウ素アルコール **57** との Pd 触媒を用いたクロスカップリング反応を用いた。これらの合成では、やはり共役鎖が長くなるほど合成が難しくより温和な条件を必要とした。各々のハーフセグメントの合成を Scheme 1-9 に示す。まず、アセチレンセグメント **38** は、**71** とヨウ素アルコール **57** との菌頭カップリングにより良好な収率でアルコール **78** を得て、続く光延反応によりベンゾチアゾールを導入し、最後にスルホンへ酸化することで合成できた。ここでの酸化は、C17 アレンセグメント **32** を合成する時に用いた Mo 試薬では、40~54%と収率の再現性が得られなかったが、より温和な条件となる W 試薬を用いることで再現性良く 65%の収率で得ることができた。Mo 試薬の反応条件では反応系内は pH = 3~4 である一方で、W 試薬では pH = 5~6 であった。

次に、Scheme 1-9 中段に示すオレフィンセグメントは、先に合成した **73** に対し、スズアルコー

ル **53** との Stille カップリングにより共役鎖を伸長した。この時の Stille カップリングにおいて、ビニルスズとヨウ素が逆の組み合わせである **72** と **57** を用いた場合には、ビニルスズ **72** の反応性が悪く良い結果は得られなかった。最後のスルホンへの酸化反応は、**W** 試薬を用いて酸化することにより、オレフィンセグメント **39** を単一で得ることができた。しかし、先程の **Mo** 試薬ではその酸性条件により転位体 **39'** を主生成物として与え、その再現性も得られなかった。このオレフィンセグメントは、重クロロホルムに含まれる微量の酸でも容易にエーテル環へ環化するほど、酸に対し非常に不安定であることが分かった²¹。

一方、ジオレフィン類縁体の合成に必要となるテトラエンセグメント **84** は、共役鎖がオレフィンセグメントより一つ長くなるため、より温和な条件が必要であった。先程合成した **77** に対し、オレフィンセグメントの時と同様の 60 °C の条件で Stille カップリングを行ったところ、9 位のオレフィンが E/Z = 3/1 となった異性体混合物となった。そこで、室温で ^tPr₂NEt を添加し反応させたところ、単一で望むアルコール **82** を得ることができた。昇温した場合もしくは ^tPr₂NEt を添加していない場合は、いずれも 9 位の 3 置換オレフィンが異性化し 9E/9Z = 3~8/1 となった。さらに、最後のスルホンへの酸化段階では、オレフィンセグメントの合成時に良い収率であった **W** 試薬を用いても 31% と低収率となり、この弱酸条件下で 9 位のオレフィンが異性化した。ポリエン化合物のアリルスルフィドからスルホンへの酸化反応では、共役鎖が長くなるほど基質が不安定となり分解が起こりやすくなる。したがって、できるだけ中性条件に近づけて反応を行う必要がある。その一方、**Mo** 試薬と **W** 試薬を比較するとより酸性の強い **Mo** 試薬は酸化力が強く短時間で反応が進行するのに対し、**W** 試薬では長時間を必要とした。例えば、アセチレンを有するスル

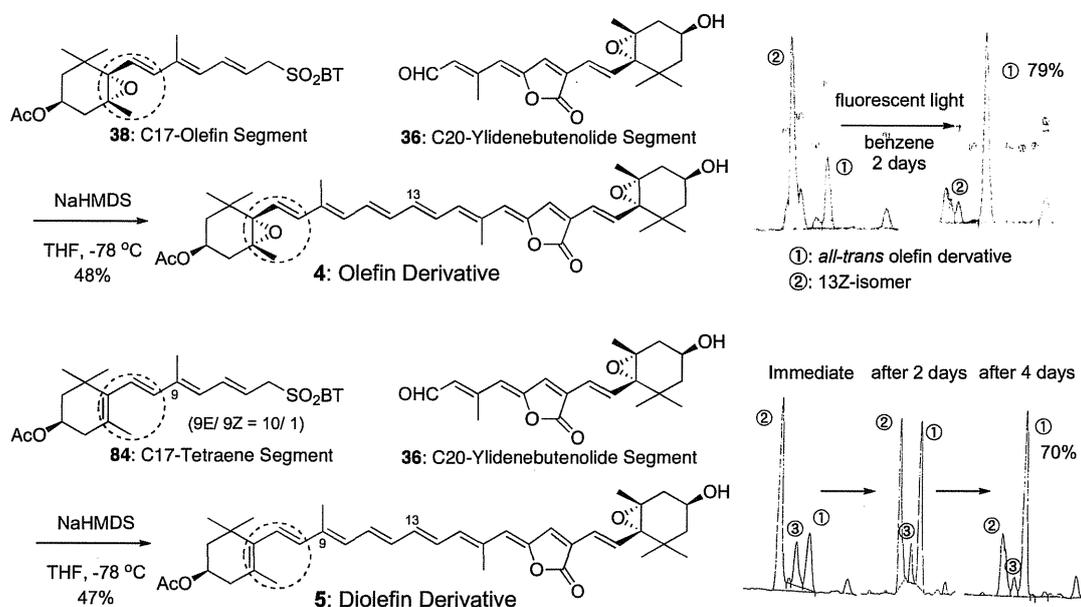


Scheme 1-9 アレンを修飾したハーフセグメントの合成

フィド **79** およびオレフィンを有するスルフィド **81** の酸化では、Mo 試薬では 10~20 分で反応が進行するのに対し、W 試薬では 1 時間程度必要であった。1-2 節 C の C20 アレンセグメントの合成においても共役鎖が長い為、スルホンへの酸化反応がうまく進行しなかった。したがって、これ以上共役鎖が長い基質では、スルホンへの官能基変換が困難になることが予想され、カロテノイドに改良ジュリア反応を適用させるためには、さらなる改良が必要であると考えられる。一方で、W 試薬よりさらに温和な条件となる LiNbMoO₆ 錯体が報告されているが、600 °C で 24 時間の条件で調製を行う必要があり、その調製が困難であったため検討は行っていない²²。

B. 各種類縁体の合成

3 つのアレンを修飾したハーフセグメントが合成できたので、すでに合成しているイリデンブテノリドセグメント **36** との改良ジュリア反応を行った。まず、オレフィン類縁体およびジオレフィン類縁体のカップリング反応を Scheme 1-10 に、異性化の様子を Fig. 1-6 に示す。オレフィン類縁体 **4** は、C17 オレフィンセグメント **38** および共通の C20 イリデンブテノリドセグメント **36** を用いた。先の共役鎖を改変した類縁体と同様に、あらかじめ溶媒に溶解させた 2 つの基質に対して塩基を添加するという方法により、THF 溶媒中、-78 °C 条件下、塩基に NaHMDS を用いることで 48% の収率でカップリング生成物を得ることができた。この HPLC 分析を行ったところ、Fig. 1-6 の上部に示すように、②のピークが主生成物となったチャートが得られた。そこで、先と同様のベンゼン溶媒中、室温、蛍光灯下の条件で光異性化反応を試みた。その結果、2 日後には平衡状態に達し、①のピークが主生成物となりその生成比は 79% を示した。①および②のピークをそれぞれ順相 HPLC で分取し、さらに逆相 HPLC で精製を行い、750 MHz の NMR による詳細な構造解析を行った。その結果、①が望むオールトランス体、②が 13Z-異性体であることが明らかとなった。



Scheme 1-10 オレフィンおよびジオレフィン類縁体の合成

Fig. 1-6 異性化の様子

一方、ジオレフィン類縁体 **5** は、C17 テトラエンセグメント **84** および共通の C20 イリデンブテノリドセグメント **36** を用いて、これまでと全く同様の手法および条件で反応させたところ、47%の収率で生成物を得ることができた。HPLC 分析を行ったところ、主に 3 つのピークが観測された。これの光異性化反応を行いその様子を追跡したところ、反応直後は②のピークが主生成物であったが、2 日後には①のピークが②のピークと同程度に大きくなった。さらに 4 日後には①のピークが主生成物となり 70%の生成比を示し、また③のピークはほとんど見られなくなった。①のピークを分取し 750 MHz の NMR による構造解析を行ったところ、望むオールトランス体であることが分かった。これまでの結果から、②はカップリングにおいて生成したオレフィンがシスの 13Z-異性体であることが考えられる。また③のピークは、テトラエンセグメント **84** を 10/1 の異性体混合物のままイリデンブテノリドセグメントとカップリングさせたことから、9 位のオレフィンが Z となった異性体であることが推定されるが、HPLC 分析におけるピークの割合が小さく十分な量を分取できなかつたため正確な構造決定には至っていない。

このようにオレフィン類縁体およびジオレフィン類縁体がオールトランス体へと収束した一方で、アセチレン類縁体の異性化では異なる様相を示した。その異性化の様子を Fig.1-7 に示す。カップリング直後は①のピークが主生成物であったが、2 日後には②が主なピークとなった。5 日後には①のピークは小さくなる一方で、③のピークが大きくなった。最後の平衡状態である 14 日後には③のピークが主生成物となり、②がわずかに残った。これらのピークを分取し 750 MHz の NMR による構造解析を行ったところ、①は 13 位が Z となった異性体、③は 9 位が Z となった異性体、②は望むオールトランスの類縁体 **3** であることが明らかとなった。これは、まず改良ジュリア反応を行うことで形成した 13 位のオレフィンがシスとなった 13Z-異性体が主生成物として生成し、徐々に異性化することでオールトランス体となり、最後に最も安定な構造である 9Z-異性体に変化したことを示している。カロテノイドにおいて、6 員環に結合したアセチレンに隣接する 3 置換オレフィン、熱力学的に Z 体が安定であることが知られており²³、オレフィンの異

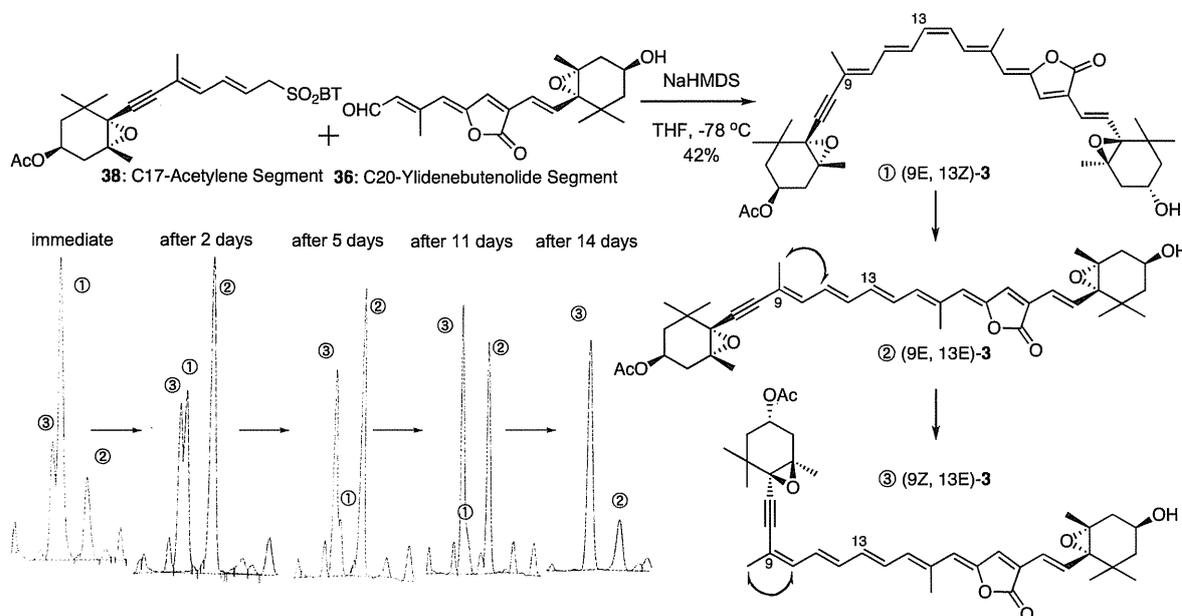


Fig. 1-7 アセチレン類縁体の異性化の様子

性化の結果はよく理解できる。一方で、de Lera らによって合成された Pyrrohoxanthin でも同様の傾向を示している²⁴。また、合成中間体であるアルコール **78** においても長期間保存した場合、**9Z** 体への異性化が見られた。

ところで、このアセチレン類縁体の 750 MHz の NMR による構造解析を行ったところ、興味深い現象が得られたので、特にその顕著な様相が見られた 13Z-アセチレン類縁体について以下に記述する。カロテノイドの共役ポリエンに存在する 3 置換オレフィンの E/Z は、カロテノイドにおけるケミカルシフトの NMR 経験則²⁵、もしくは NOESY(Nuclear Overhauser Effect and Exchange Spectroscopy)を測定することによって決定されている。このアセチレン類縁体についても NOESY を測定することでその構造を決定しようと試みた。しかしながら、実際に測定したところ Fig. 1-8 の青で示すクロスラインの周波数の照射に対して、本来ならば赤で示す positive ピークが観測されるはずであるが、左側の NOESY ではほとんどピークが観測されなかった。そこで、ROESY(Rotating Overhauser Effect and Exchange Spectroscopy) を測定したところ、右側に示すように明確に positive ピークが観測された。

空間的に近い核の共鳴線が影響を受ける NOE 現象は、観測周波数や対象分子の運動によって、その強度が変化する。100 MHz のような比較的低い観測周波数での測定および分子量が小さく(100 程度)その分子運動が速い分子では、一般に NOE は正のピークが現れる²⁶。一方、観測周波数が高く(500 or 750MHz)、タンパクのような分子量が大きく分子運動が遅い化合物の場合では NOE は負の値となる。その一方で、今回測定したスピロックした状態での磁化移動である ROESY では、非常に低い観測周波数の場合と同じになるため常に NOE は正に出て観測することができる。ペリジニン類縁体は分子量が 650 とある程度大きく、高い観測周波数の 750 MHz の NMR を用いて測定したため、今回の類縁体の測定ではちょうど NOE が 0 となることが明らかとなった。著者が合成したペリジニン類縁体を 750 MHz の NMR で測定した多くの場合でこのような現象が観測されたため、他の類縁体も主に ROESY を測定することで構造決定している。

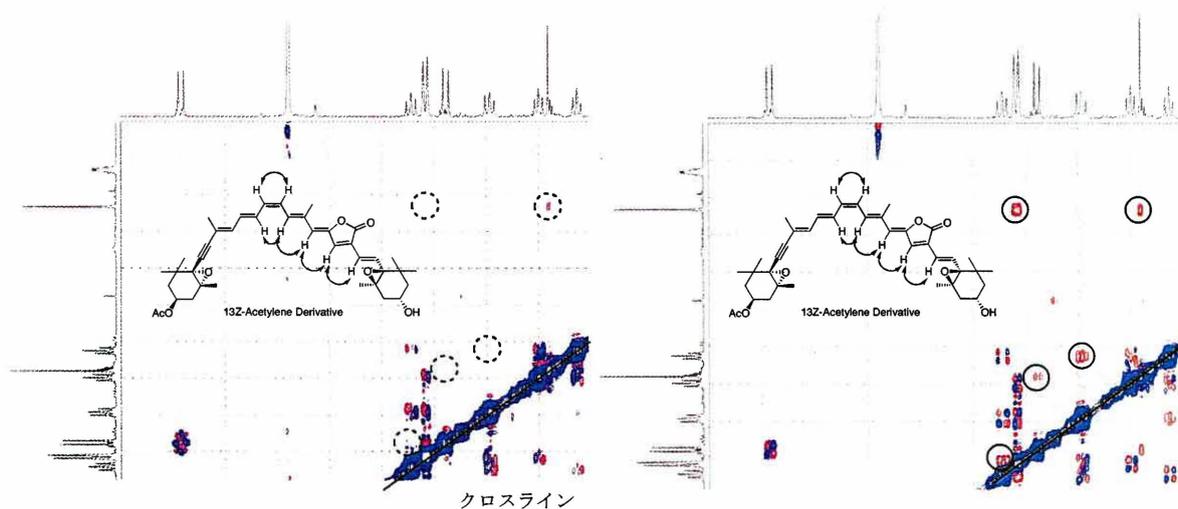


Fig. 1-8 アセチレン類縁体の NOESY(左)および ROESY(右)の測定結果

以上のように、アセチレン、オレフィンおよびテトラエンセグメントの3つのハーフセグメントから、改良ジュリア反応を用いることでアレンを修飾したそれぞれ特有の性質を有する3つの類縁体の合成に成功した。これら類縁体の合成では、共役鎖が長くなるほど合成が難しく反応条件を精査する必要があった。例えば、オレフィン類縁体から共役鎖が一つ長くなったジオレフィン類縁体の合成では、共役鎖を伸長するための Stille カップリングにおいて、低温かつアミンを添加して反応条件を温和にすることで初めて立体化学を制御できた。また Scheme 1-9 に示すように、アセチレンジエン **79**、トリエン **81**、テトラエン **83** の各々のスルフィドからスルホンへの酸化段階において、ペリジニン合成の時に用いた Mo 試薬では低収率もしくは副生成物しか得られないものの、温和な条件となる W 試薬を用いることで初めて安定した収率で望む生成物を得ることができた。また各々のハーフセグメントを用いた改良ジュリア反応では、3つの類縁体すべてにおいて問題なく反応が進行したことから、改良ジュリア反応がアレンを修飾した種々の類縁体においても適用できることを示せた。しかしながら、ハーフセグメントに必要なスルフィドからスルホンへの酸化段階では、共役鎖が長くなるにつれ収率が低下し、ハーフセグメントの量的な供給が難しくなることも分かった。また、これ以上共役鎖が長い化合物ではスルホンへの官能基変換が困難であることが予想されることから、さらに効果的な改良法の開発が望まれる。

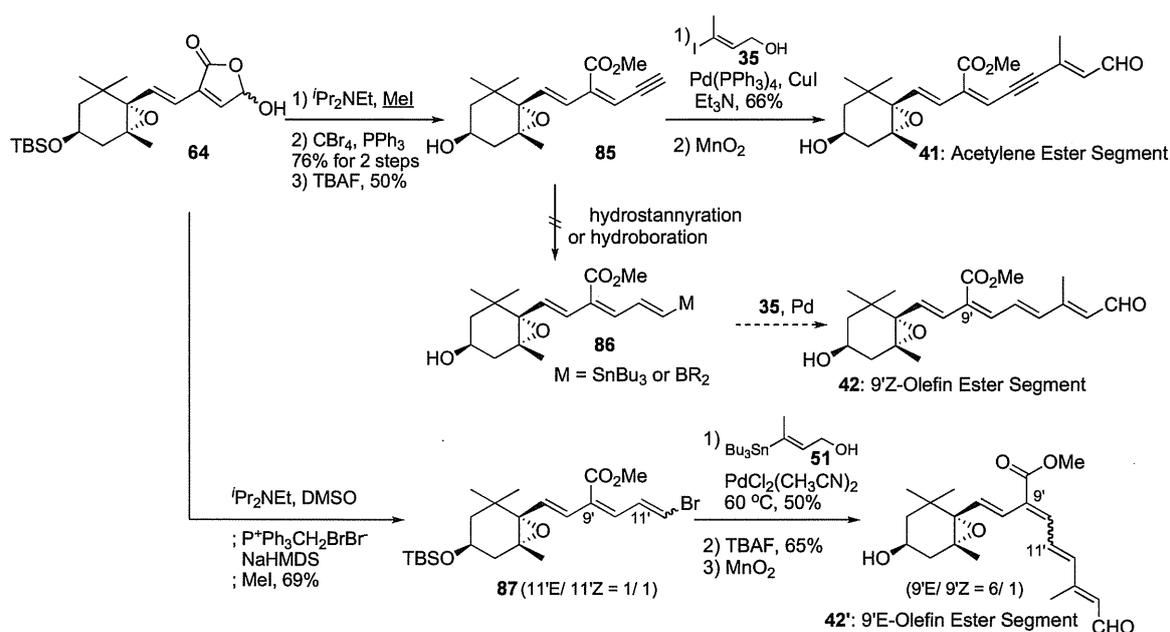
1-4 イリデンブテノリド環を修飾したペリジニン類縁体の合成²⁷

A. ハーフセグメントの合成

次に、ペリジニンが持つイリデンブテノリド環の効果を明らかにするため、これを開環したアセチレンエステル類縁体 **9** およびオレフィンエステル類縁体 **10** の合成を試みた(Fig. 1-2)。特に共役鎖内にカルボニル基を有するカロテノイドは多く存在するものの、イリデンブテノリド環のような環構造を有するものはほとんど見られず、なぜペリジニンがこのような環構造を持つのか非常に興味深い。これら類縁体の合成では Fig. 1-3 で示した合成戦略に基づき、新たにアルデヒドを有するアセチレンエステルセグメント **41** およびオレフィンエステルセグメント **42** を合成し、既知の C17 アレンセグメント **32** とカップリングすることで合成することとした。

Scheme 1-11 に示すように 2 つのハーフセグメントは、共にイリデンブテノリドセグメント **36** の合成時に用いられた中間体であるブテノリド **64** から合成することとした。まず、生合成前駆体を意識したアセチレンエステル類縁体のハーフセグメントであるアセチレンエステルセグメント **41** は、Z 選択的に **64** のブテノリド環を開環後、MeI でアニオンを捕捉し、Corey 法によりジブromo 体とした。次に、Scheme 1-6 と同様の反応条件である TBAF を用いてアルキン **85** へと誘導した。Scheme 1-6 でアリルブロマイドでアニオンを捕捉した時と比べて開環、Corey 法および TBAF による処理の収率はほとんど変わらなかった。最後に、得られたアルキン **85** と先に合成しているビニルヨード **35** との菌頭カップリング、続く MnO₂ 酸化により立体化学を完全に制御しながらアセチレンエステルセグメント **41** を合成することができた。

一方で、ペリジニンと同様の共役鎖長を持つオレフィンエステル類縁体の合成に必要なオレフィンエステルセグメント **42** は、まずアルキン **85** に対しヒドロスズ化もしくはヒドロホウ素化を行い **86** を得、ヨウ素アルコール **35** との Stille カップリングにより合成することを計画した。

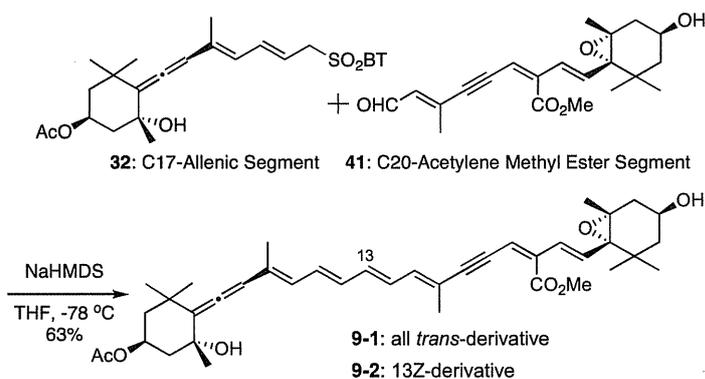


Scheme 1-11 イリデンブテノリド環を修飾したハーフセグメントの合成

しかしながら、これらの反応条件を種々検討したものの、基質が分解するか反応が進行せず良い結果は得られなかった。そこで、共通のブテノリド **64** に対し、3 段階をワンポットで行うことで、ブロモ体 **87** を得ることができた。すなわち、Hünig Base により Z 選択的にブテノリド環を開環後、生じたアルデヒドと Wittig 塩との Wittig 反応を行い、最後に反応系内のアニオンを MeI で捕捉することで 69% の収率でブロモ体 **87** を得た。ここで得られたブロモ体は 11' 位のオレフィンが 1/1 の異性体混合物であった。次に、その異性体混合物のままビニルスズ **51** との Stille カップリングを行ったところ驚くべき結果を得た。ブロモ体 **87** およびスズアルコール **51** を Pd(CH₃CN)₂Cl₂ 触媒存在下 60 °C で反応させたところ、50% の収率でカップリング体を得た。これの NMR 解析を行ったところ、**42'** のように先程 1/1 の混合物であった 11' 位のオレフィンが完全に E 体のみとなり、9' 位のオレフィンが E/Z = 6/1 となった異性体混合物であることが明らかとなった。この Stille カップリングを室温で反応させても同様の結果であったことから、熱ではなく Pd によってエステルのカルボニル基の共役安定化効果によりポリエンが異性化したことが考えられる。また 9'Z 体を HPLC により単離し -20 °C で数日保存したところ構造不明体となったことから、望む 9'Z 体は安定に存在できないことが分かった。このことから 9'E 体が主生成物の異性体混合物のまま反応を進めることとし、アレンセグメントとのカップリング後に光異性化を行い、オールトランス体を得ることとした。最後に TBS の脱保護、MnO₂ 酸化を行うことで 9'E-オレフィンエステルセグメントを合成した。

B. 各種類縁体の合成および物性検討

各々のハーフセグメントが得られたので、まず Scheme 1-12 に示すアセチレンエステル類縁体を合成した。改良ジュリア反応は、これまでと同様の手法で THF 溶媒中 -78 °C で塩基に NaHMDS を用いたところ、反応は直ちに進行しカップリング体を良好な収率で得ることができた。異性化反応もこれまでと同様にベンゼン溶媒中、室温蛍光灯下で静置したところ、カップリング直後は ②のピークが主生成物であったが、徐々に異性化が進行し①のピークが主生成物となった。これまでの類縁体では、平衡状態に達するまでに最大でも 3 日しか必要としなかったが、アセチレンエステル類縁体は異性化が遅く平衡状態に達するまで 8 日を必要とした。これは、共役オレフィンの中にアセチレンが含まれているため、他の類縁体と比べて十分に共役しておらず異性化が遅



Scheme 1-12 アセチレンエステル類縁体の合成

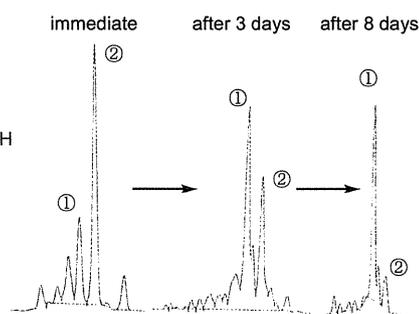
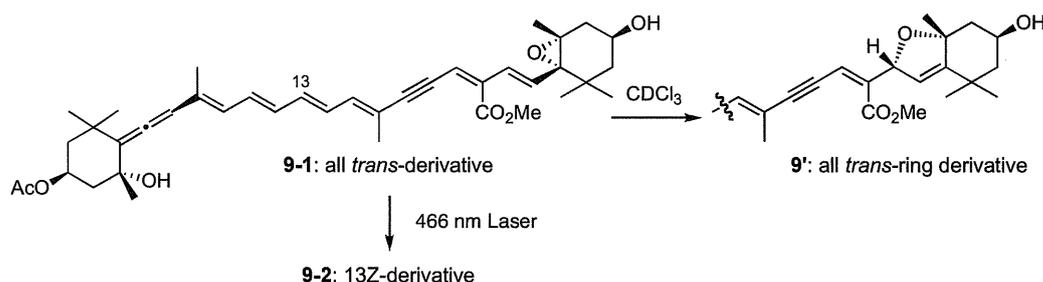


Fig. 1-9 異性化の様子

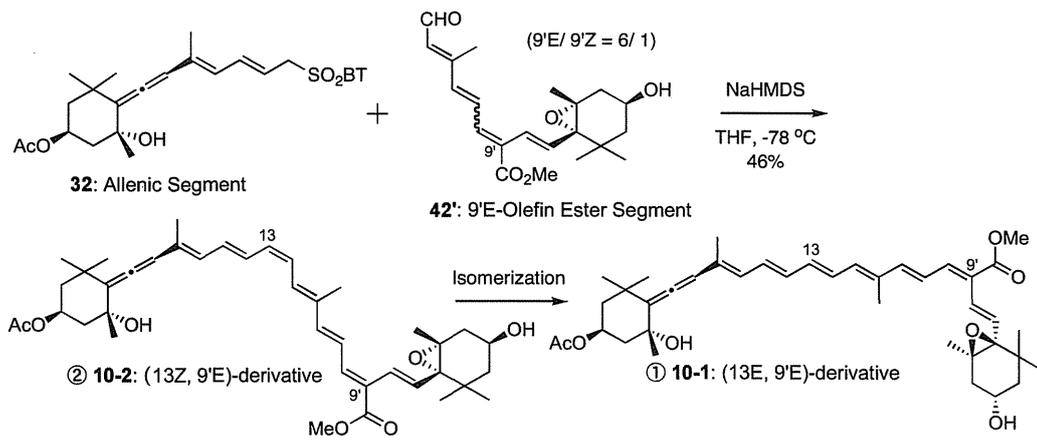
くなると推測される。2つのピークを分取し、750 MHzの詳細なNMR解析により①がオールトランスの13E体**9-1**、②が13Z体**9-2**であることを構造決定した。

さらにここで単離した13E体および13Z体では、化合物の安定性が異なることが明らかとなった。Scheme 1-13に示すように13E体**9-1**を重クロロホルムを用いてNMR測定したところ、重クロロホルムに含まれる僅かな酸により容易にジヒドロフラン体**9'**へと異性化することが分かった。このような性質は、1-3節Aで述べたオレフィンセグメント**39**で観測されたものと同じである。そのため、アルミナにより酸を除去した重クロロホルムを用いてNMRを測定する必要があった。一方、13Z体**9-2**では環化は全く観測されなかった。また共同研究者のFrank教授らがこれら類縁体の分光測定を行ったところ、13E体**9-1**は466 nmのレーザー光により容易に13Z体**9-2**へ異性化することが分かった。以上のことから単離したオールトランス体である13E体は、13Z体よりも不安定であることが明らかとなった。



Scheme 1-13 アセチレンエステル類縁体の物性

一方、Scheme 1-14に示すようにオレフィンエステル類縁体も同様に、アレンセグメント**32**およびオレフィンエステルセグメント**42'**を用いる改良ジュリア反応により合成した。ここでは、先に得られた9'E-オレフィンエステルセグメント**42'**の異性体混合物を用い、先のアセチレンエステル類縁体と同様の条件で46%の収率でカップリング体を得ることができた。カップリング体のHPLC分析を行い、オールトランス体となることを期待し光異性化を試みた(Fig. 1-10)。反応直後は②のピークが主生成物であったが、5日後に平衡状態に達し①のピークが主生成物となった。異性化後、割合の多い①および②のピークを分取し構造解析を行ったところ、②は結合部がシスとなった13Z, 9'E体**10-2**、①は9'位がEオレフィンのままである13E, 9'E体**10-1**であり、望むオールトランス13E, 9'Z体**10-3**は得ることができなかった。このことからオレフィンエステル類縁体の平衡状態では、望むオールトランス体は他の副生成物として存在している可能性はあるが主生成物としては得られず、共役鎖が湾曲した13E, 9'E体**10-1**が最も安定な構造であることが明らかとなった。



Scheme 1-14 オレフィンエステル類縁体の合成

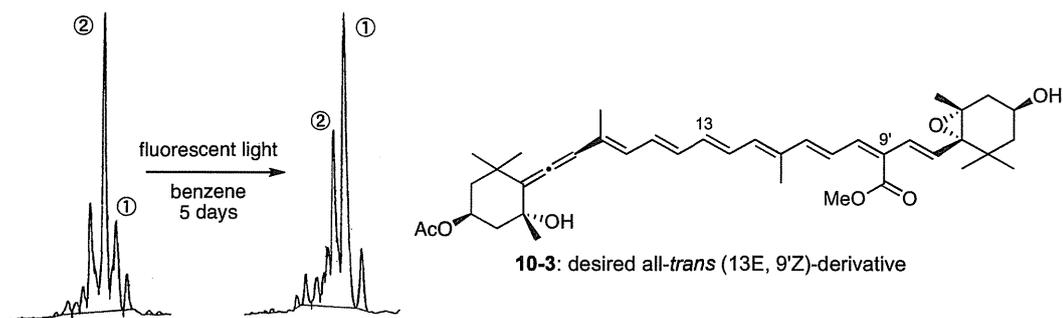


Fig. 1-10 オレフィンエステル類縁体の異性化の様子と望むオールトランス体の構造

さらに共同研究者である Frank 教授らが、アセチレンエステル類縁体 13E 体 **9-1**、13Z 体 **9-2** およびオレフィンエステル類縁体 13E, 9'Z 体 **10-1** を用いた Peridinin-Chlorophyll a-Protein (PCP) complex の再構築実験を行った。ここでは結果のみを述べるが、上記の 3 つの類縁体を用いた場合では、PCP complex を再構築することができなかった。これは、構造的特徴および類縁体の性質を理解することによって原因を特定できた。すなわち、13E-アセチレンエステル類縁体 **9-1** は容易に安定な 13Z 体 **9-2** へ異性化するため共役鎖が湾曲してしまい、9'E-オレフィンエステル類縁体 **10-1** もエステルがもつカルボニル基の安定化効果により共役鎖が湾曲してしまっているため、類縁体を含んだ PCP complex を再構築できなかったのである。これより、イリデンブテノリド環がもつ構造的な意味を理解することができる。すなわち、エステルのように環が開いた構造では共役鎖が湾曲しているため PCP complex を形成できないのである。ペリジニンが ICT 準位および電荷移動現象(CT character)を形成するためにカルボニル基をもち、さらに直線的な構造を保つためには本質的にイリデンブテノリド環は必須であると言える。一方、1-1 節で設定したペリジニンのカルボニル基をなくしたジヒドロフラン類縁体 **11** は、容易にフランへと異性化する性質を持つためその合成は実現しておらず、この詳細については著者の修士論文を参照されたい²⁸。

1-5 結語

以上のように、超効率的なエネルギー伝達の発現にペリジニンが持つアレン結合、イリデンブテノリド環および炭素数 C37 という特徴的な官能基がどのように関与しているかを明らかにするため、以下に述べる3つの反応および手法を鍵として効率的に Fig. 1-11 に示す8種のペリジニン類縁体を創製することに成功した。まず、①当研究室で開発されたワンポットでのイリデンブテノリド環の構築法を、共役鎖が長い基質に適応させることでその基質一般性を証明し、効率的に共役鎖長を変えた3つの C33、C35、C39 類縁体を合成することに成功した。また、②これまでカロテノイドの合成において古市と Brückner らしか用いていなかった改良ジュリア反応を、アレンおよびイリデンブテノリド環を修飾した類縁体および共役鎖長を改変した類縁体の併せて8種類の類縁体に適応させることに成功しその基質一般性を実証した。③さらに改良ジュリア反応後、熱力学的に最も安定なオールトランス体へと収束するカロテノイドの性質をうまく活かし、これまで用いられていなかった光異性化法により HPLC 分析でその異性化の様子を追跡し、基質を分解させることなく望むオールトランス体を得ることができた。特に、アレンを修飾したアセチレン類縁体は、独自の異性化の様子を有しており、カロテノイド合成における有用な知見であると言える。

これら類縁体の合成では、やはり共役鎖が長くなるほど合成が難しく反応条件を精査する必要があり、特に改良ジュリア反応を行うためのスルフィドからスルホンへの酸化段階では温和な条件で反応を行う必要があった。すなわち、アレンを修飾したハーフセグメントの合成において、ペリジニン合成の時に用いた Mo 試薬では低収率となるかあるいは副生成物しか得られないが、

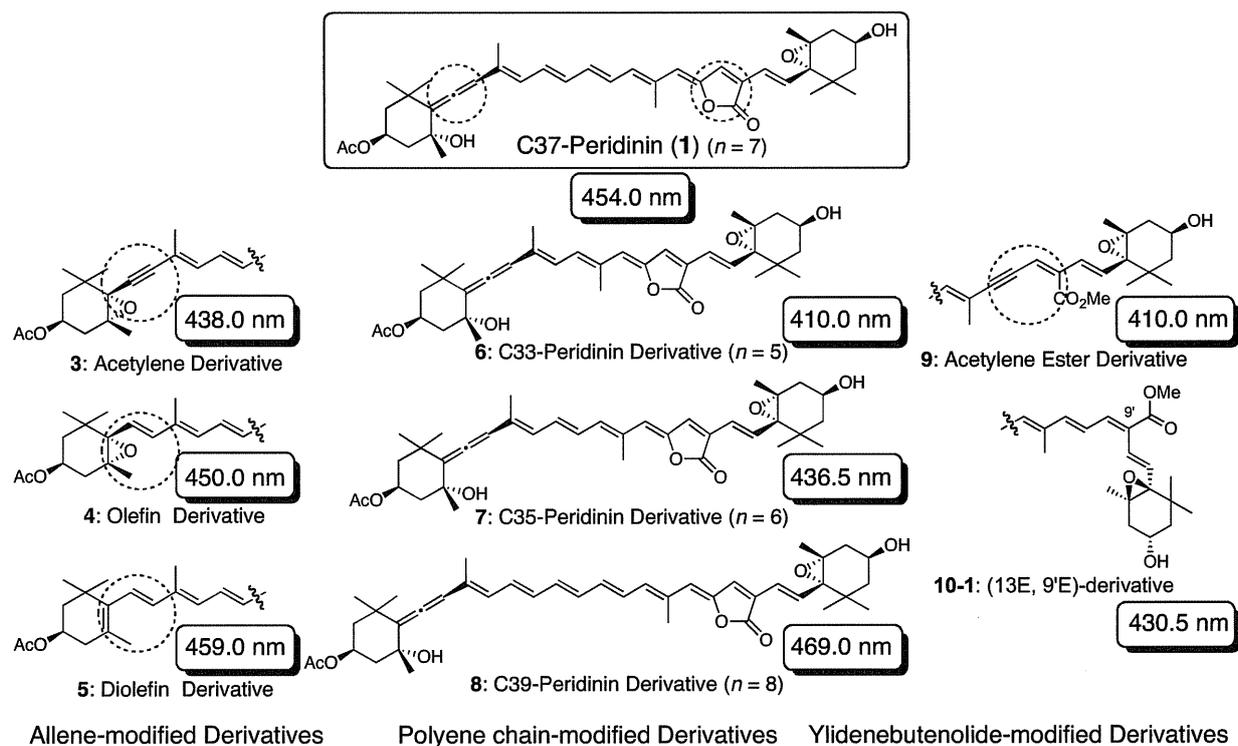


Fig. 1-11 合成したペリジニン類縁体とその最大吸収波長

温和な条件である W 試薬を用いることで初めて安定した収率で望む生成物を得ることができた。しかしながら、この酸化反応では、共役鎖が長くなるにつれ収率が低下し、ハーフセグメントの量的な供給が難しくなることも分かった。また、これ以上共役鎖が長い化合物ではスルホンへの官能基変換が困難であることが予想されることから、さらに効果的な改良法の開発が望まれる。

一方で、定常吸収スペクトルによりヘキサン中における一連の類縁体の最大吸収波長を測定した。その結果を Fig. 1-11 に示す。共役鎖を変化させた類縁体では、オレフィンの数が一つずつ異なることで、およそ 20 nm ずつ変化していることが分かる。これは、カロテノイドの共役オレフィン一つにつき最大吸収波長が 20 nm 変化するという一般的な知見に一致している。一方、アレンを修飾したオレフィン類縁体 **4** とジオレフィン類縁体 **5** を比較すると、共役鎖が一つ異なるにもかかわらず 10 nm しか変わっていない。これは 6 員環部のオレフィンはポリエンと少し捻れた構造をとり、十分に共役していないことを示しており非常に興味深い。また、イリデンブテノリド環を開いたオレフィンエステル類縁体はペリジニンと同じ共役オレフィンを 7 つ持つ類縁体であるにもかかわらず、最大吸収波長はペリジニンに対しおよそ 20 nm 短くなっている。これは環構造を有するイリデンブテノリド環の存在よってもたらされた結果であり、天然ペリジニンの最大吸収波長 454 nm を持つ為にはイリデンブテノリド環は必須であると言える。

これらのアレンおよび共役鎖長を改変した類縁体は、すべてオールトランス体を用いて分光学的測定を行った。その結果、分子分光学的分野だけでは分からなかったカロテノイドの特異な構造と特殊な励起状態との関係を初めて明らかにすることができた。この詳細については 3 章で述べる。

引用文献と注記

- 1) (a) Song, P. S.; Koba, P.; Prezelin, B. B.; Haxo, F. T. *Biochemistry* **1976**, *15*, 4422. (b) Koba, P.; Song, P. S. *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, *495*, 220. (c) Bautista, J. A.; Hiller, R.G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2267.
- 2) Strain, H. H.; Svec, W. A.; Aitzetmuller, K.; Grandolfo, M. C.; Katz, J. J.; Kjosen, H.; Norgard, S.; Liecan-Jensen, S.; Haxo, F. T.; Wegfahrt, P.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1823.
- 3) (a) Ito, M.; Hirata, Y.; Shibata, A.; Tsukida, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 197. (b) Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1599.
- 4) (a) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023. (b) 古市紀之, 関西学院大学理学部博士論文, 2003 年 (c) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949.
- 5) Olpp, T.; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4023.
- 6) Vaz, B.; Dominguez, M.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1273.
- 7) Woerly, E. M.; Cherney, A. H.; Davis, E. K.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6941.
- 8) Kuba, M.; Furuichi, N.; Katsumura, S. *Chem. Lett.* **2002**, 1248.
- 9) (a) Baumeler, A.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 469. (b) Baumeler, A.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 773. (c) Haugan, J. A.; Liaaen-Jensen, S. *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 271. (d) Haugan, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2731.
- 10) Tanaka, K.; Hata, T.; Hara, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4945.
- 11) Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Hashimoto, H.; Niedzwiedzki, D. M.; Frank, H. A.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5006.
- 12) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Wilhelm, R. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3943.
- 13) Haugan, J. A.; Liaaen-Jensen, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2245.
- 14) Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140.
- 15) 村上裕介, 関西学院大学理学部修士論文, 2004 年
- 16) 長谷川慎二, 関西学院大学理工学部修士論文, 2010 年
- 17) (a) Brückner, R.; Song, A. *Synlett.* **2005**, *2*, 289. (b) Vaz, B.; Alvarez, R.; Souto, J. A.; de Lera, A. R. *Synlett.* **2005**, *2*, 294.
- 18) 青木一良, 関西学院大学理工学部修士論文, 2007 年
- 19) Kajikawa, T.; Aoki, K.; Singh, R. S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Frank, H. A.; Hashimoto, H.; Katsumura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3723.
- 20) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3788. (b) Renaldo, A. F.; Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Org. Syn. Vol. 67*, Smart, B. E. Ed. **1988**. pp 86.
- 21) Haugan, J. A.; Liaaen-Jensen, S. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 152.
- 22) (a) Bhuvanesh, N. S. P.; Gopalakrishnan, J. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3760. (b) Choi, S.; Yang, J.; Choi, H.; Kee, M.; Ahn, K.; Byeon, S.; Baik, W.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8192.
- 23) Bernhard, K.; Kienzle, F.; Mayer, H.; Mullar, R. K. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1473.

- 24) (a) Vaz, B.; Dominguez, M.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5914. (b)その後達成された E 選択的な合成: Burghart, J.; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7664.
- 25) Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander, H. "Carotenoids Volume 1B Spectroscopy" Birkhauser Verlag, Basel-Boston-Berlin, 2004.
- 26) 実験化学講座 5 NMR, 第 4 版, 丸善, 東京, 1990, p 139~146, p 168.
- 27) Kajikawa, T.; Aoki, K.; Iwashita, T.; Niedzwiedzki, D. M.; Frank, H. A.; Katsumura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2513.
- 28) 梶川敬之, 関西学院大学工学部修士論文, 2009 年

第2章 フコキサンチンの立体化学を制御した全合成 およびその合成法の類縁体合成への展開

2-1 序論

フコキサンチンは、褐藻類から単離された海洋性カロテノイドである。その機能は、抗肥満作用、抗糖尿病作用など、近年非常に問題となっている生活習慣病に対する大きな効能および他のカロテノ

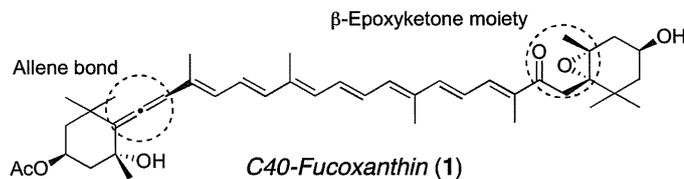


Fig. 2-1 フコキサンチンの構造

イドにはない高い抗癌作用、さらに美肌作用や頭髮育毛作用など多岐に渡り、現在健康食品の分野において最も注目されているカロテノイドの一つである¹。またフコキサンチンは、日本人にとって最も身近なカロテノイドの一つあり、日本周辺に生息するワカメ、昆布、ひじきなど褐藻類から多くとれることが知られている。現在、沖縄近海に生息するオキナワモズクを大量に人工培養することで、フコキサンチンを大量生産する手法も確立されつつあり、今後、健康食品として大きな市場となるのは間違いない。

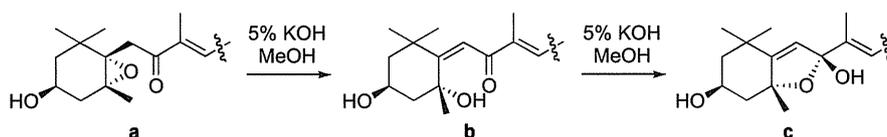
一方、フコキサンチンは、クロロフィル a および c、タンパク質と共に超分子複合体 Fucoxanthin-Chlorophyll a/c-Protein (FCP) complex を形成し、吸収した光エネルギーをその複合体内でクロロフィル a へ 80%以上という高効率でエネルギー伝達する²。FCP complex は、X 線結晶構造解析はまだ行われていないものの、アミノ酸配列およびその構造解析が急速に進んでいる³。このエネルギー伝達効率は、ペリジニンに次ぐ高いものであり、光合成初期過程における超効率的エネルギー伝達として主に分子分光学的分野で研究が盛んに行われている。

3章2節および3節で詳細を説明するが、著者はこれまでに合成したペリジニン類縁体の分光学的測定を行うことで、超効率的なエネルギー伝達機構の解明の鍵となる特殊な励起状態の性質を初めて明らかにし、分子分光学的分野にブレークスルーをもたらした。すなわち、新たなエネルギー準位である ICT 準位の存在を実証し、それが共役鎖長によらず一定の位置に収束することを見出した⁴。また、ペリジニンのアレン結合や C37 という炭素骨格が大きな電荷移動を誘起することを明らかにした^{4c,4d,5}。これらは、ペリジニンの分子構造とその励起状態との関係を明確にした世界で初めての成果であり、特に ICT 準位の極めてユニークな性質は特筆に値する。そこでこのような予期しない特異な結果が、ペリジニンだけでなく他のカロテノイドにおいても同様に成り立ち、一般性を持つのかどうかを検証するため、ペリジニンと同様なエネルギー伝達効率を有するフコキサンチンに注目した。ペリジニン以外のカロテノイドでも同様な結果が得られれば、これらの極めてユニークな結果の確証を得ることができる。

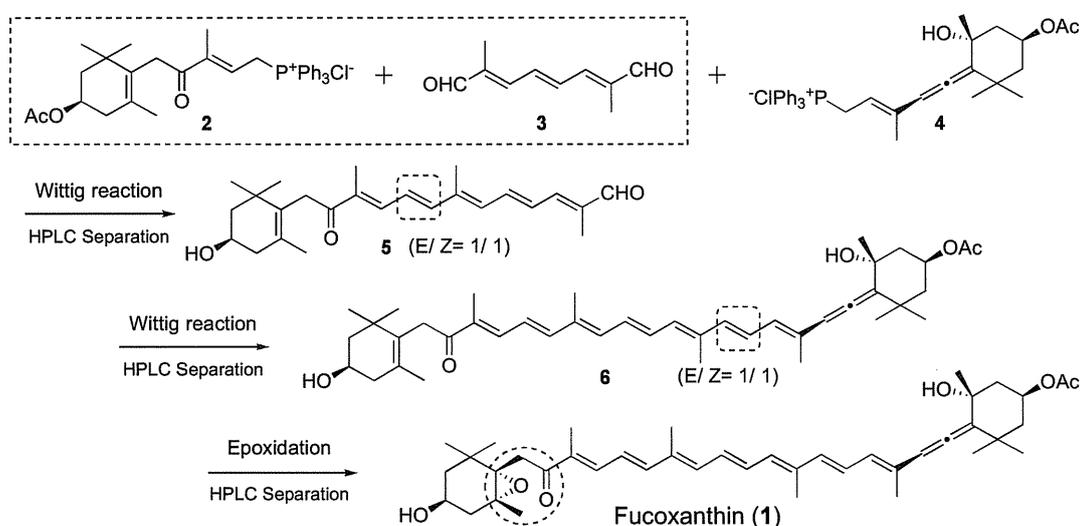
さらに、フコキサンチンに注目したもう一つの理由として、ペリジニンでは微量にしか手に入れない超分子アンテナ複合体 PCP complex に相当する FCP complex を天然から容易に得られることである。これは、先に述べた大量生産されているオキナワモズクから FCP complex を単離していることに由来する。従って、機構解明に必要なフコキサンチン類縁体を FCP complex に組み込む、エネルギー伝達効率測定実験を量的な制限なく容易に行うことができると期待され

る。

Fig. 2-1 に示すようにフコキサンチンの構造的特徴として、7つの共役オレフィン、アレン結合およびβ-エポキシケトン部を有することが挙げられる⁶。このβ-エポキシケトン構造は、一般にカルボニル基のα位のプロトンの酸性度が高くなり容易にエポキシ環が開環する。フコキサンチンでも同様に、塩基に対し不安定であることが報告されている⁷。すなわち、Scheme 2-1 に示すように、メタノール溶媒中5% KOH で処理すると分解とともにカルボニル基のα位のプロトンの引き抜きが起こり、エポキシ環が開環し**b**となった後、ヘミアセタール**c**が生成することが知られている。したがって、この部位を有する基質に対しては塩基性条件が制限され、その合成は困難を伴う。そのため、これまで合成例は伊藤らによる一例しかなく、その合成法も6員環部および共役オレフィンの立体化学は十分に制御できていない⁸。この合成法をScheme 2-2 および Scheme 2-3 に概略する。この唯一の合成では、C40 フコキサンチンをC₁₅-C₁₀-C₁₅の3成分に分ける戦略をとり、まずケトン部を有するC₁₅-Wittig 塩**2**とC₁₀-ジアルデヒド**3**とのWittig反応を行った後、形成したオレフィンにおいてE/Z比が1/1の異性体混合物をHPLCにより分取することでオールトランス体のペンタエナール**5**を得ている。その後、アレンを有するC₁₅-Wittig 塩**4**とペンタエナール**5**との2度目のWittig反応によりポリエン部を構築することで**6**を得ている。しかしながら、ここでも形成したオレフィンのE/Z比は1/1であり、再びHPLCを用いてオールトランス体のみを分取している。最後に、*m*CPBAを用いて**6**の6員環部の4置換オレフィンをエポキシ化することでβ-エポキシケトン部の構築を行い、フコキサンチン(**1**)を合成している。

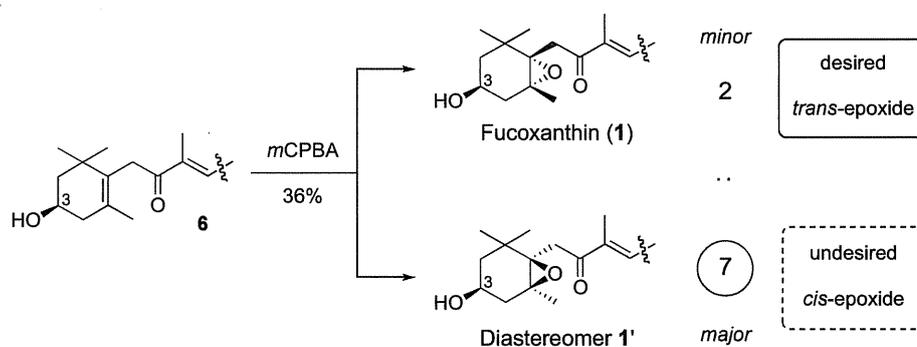


Scheme 2-1 β-エポキシケトン部の開環



Scheme 2-2 伊藤らによるフコキサンチンの合成

しかしながら Scheme 2-3 に示すように、このエポキシ化は 36%と低収率であり、その立体化学は全く制御されていない。すなわち、**6** に対し *m*CPBA を用いてエポキシ化すると、3 位水酸基に対し望まない *cis*-エポキシ化されたジアステレオマー**1'**が主生成物として得られ、望む *trans*-エポキシ化されたフコキサンチン(**1**)はわずかにしか得られていない。これらの異性体混合物を 3 度目の HPLC により分取し、望むフコキサンチンを得ている。このように、伊藤らの合成法では全く立体化学が制御されておらず、立体異性体の分離のため 3 度も HPLC による分取を行っているため類縁体合成を行うためには量的な供給を見込めない。そこで、まずフコキサンチンの類縁体合成に適応できるフコキサンチンの立体選択的な合成法を確立することとした。



Scheme 2-3 最終段階におけるエポキシ化

2-2 合成戦略

フコキサンチンの合成では、ペリジニンの場合と同様にハーフセグメントのミニライブラリーからフコキサンチン類縁体を合成するため、伊藤らとは異なり C40 フコキサンチンを C₂₀-C₂₀ の 2 成分から合成することとし、不安定な β-エポキシケトン部は合成の最終段階に構築することとした。すなわち、Fig. 2-2 に示すように、まず C20 アレンセグメントと C20 ヒドロキシスルホンセグメントをカップリングした後、2 級アリルアルコールを酸化し、最後に TES 基を脱保護することで β-エポキシケトン部を構築する計画である。β-エポキシケトン部は、塩基に対し不安定であることが報告されているため、6 員環部の保護基には弱酸条件で脱保護が可能である TES 基を選んだ。また、2 級アリルアルコールの酸化も中性から弱酸条件で行うこととした。この合成において、重要となるのは C20 ヒドロキシスルホンセグメント **8** の合成法を確立することである。この合成法を確立できれば、フコキサンチンはすでに合成している C20 アレンセグメント **7** とカップリングすることで合成でき、アレンを修飾した類縁体はアルデヒドを有する C20 オレフィンセグメント **9** とカップリングすることで合成できる。さらに共役鎖を改変した類縁体は、アルデヒドを有する共役鎖を変えた C15、C17 および C22 アレンセグメント **10**, **11**, **12** と、合成した C20 ヒドロキシスルホンセグメント **8** をカップリングすることで系統的に合成できる。Fig. 2-2 の点線で囲んだ各々のアルデヒドは、これまでにペリジニン類縁体を合成するために用いたシントンを利用すれば容易に合成可能である。

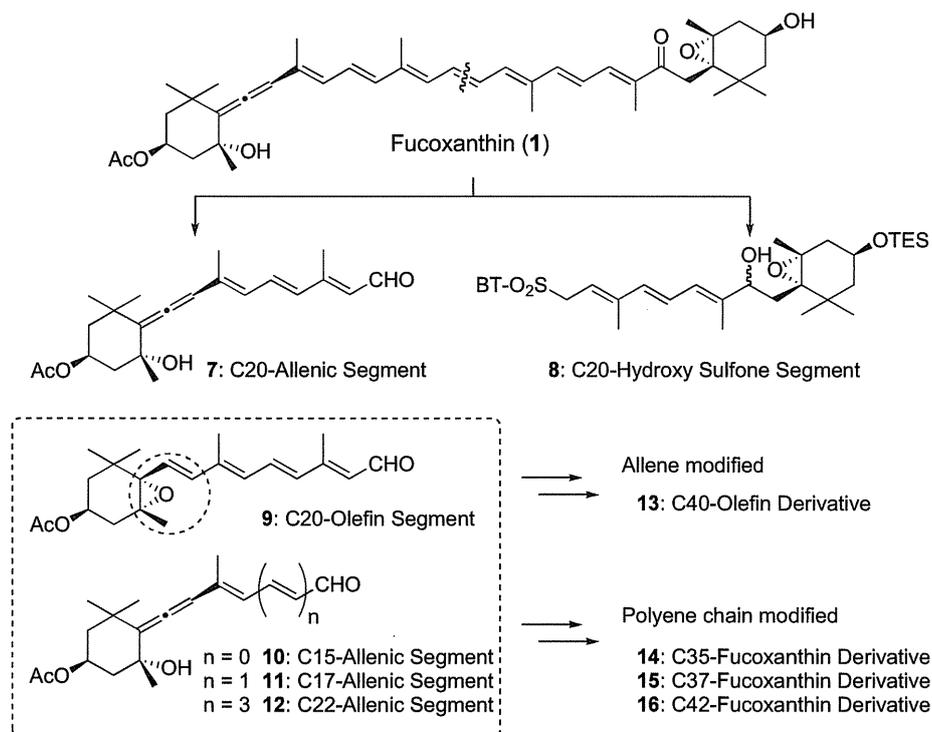
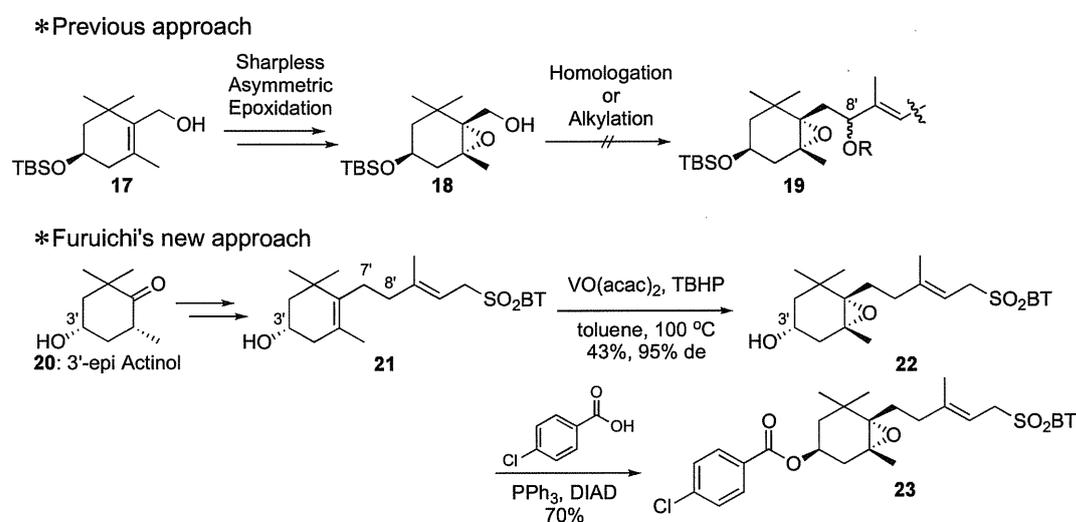


Fig. 2-2 フコキサンチンの合成戦略

ところで、6員環部にエポキシドを有する多官能性カロテノイドの合成では、Scheme 2-4 に示すアリルアルコール**17**が有するような4置換オレフィンの立体選択的なエポキシ化が最も重要で困難な問題であった。その理由として、この4置換オレフィンは立体障害が大きいため反応性が悪く、主に3位水酸基に対し望まないシス選択性がでやすいからである。例えばScheme 2-3 に示したように、伊藤らもフコキサンチンの合成において最終段階で *m*CPBA による酸化を用いているが、望まない *cis*-エポキシドが主生成物として得られている。このシス選択性が出やすい理由については、立体配座の解析から考察されている⁹。この困難な問題に対し、これまで当研究室で確立された側鎖のアリルアルコールを利用した Sharpless 不斉エポキシ化により、3位水酸基とトランスの関係にあるエポキシドの立体選択的な導入を行ってきた。この立体化学を制御したエポキシアルコール**18**から種々のペリジニン類縁体を合成することができた。一方、フコキサンチンの合成に必要なヒドロキシスルホンセグメント**8**の合成では、8'位水酸基を導入することが必要となる。著者はその合成に向け、アルコール**18**からシアノ基による一炭素増炭反応やヒドロホウ素化反応を用いたアルキル鎖の伸長を種々検討したが、良い結果は得られなかった。この検討結果から、先にエポキシドを導入するとその影響により8'位水酸基を導入するのは困難となることが予想された。

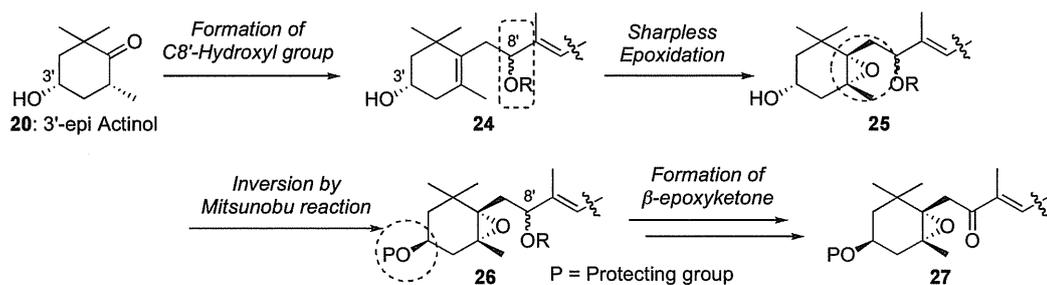
そこで、新たな手法によりこの部位の構築を行うこととした。古市は7'-8'位飽和カロテノイドである P457 (Fig. 1)の合成研究において、3'epi-actinol**20**から誘導したスルホン**21**に対し、6員環内の α -ホモアリルアルコールを利用した Sharpless 不斉エポキシ化反応により立体選択的にエポキシドを導入する方法を見出している⁹。さらに3'位水酸基の立体化学を反転させることで6員環部の立体化学の制御に成功している。また当研究室の下総によって、さらなる条件検討がなされている¹⁰。しかしながら、その手法を適用した例はスルホン**21**のみであり他の基質では成功しておらず、その基質一般性に問題があった。



Scheme 2-4 これまでのエポキシ化法および新規エポキシ化法

そこで著者は、この手法を参考とし Scheme 2-5 に示す手法により、 β -エポキシケトン部を立体化学を制御して構築する計画を立てた。すなわち、3'-epi-アクチノール **20** から先に 8'位水酸基を導入し **24** を得た後、 α -ホモアリルアルコールを利用した Sharpless 不斉エポキシ化反応、続く光延反応により 3'位水酸基の立体化学を反転させ、**26** を得るものである。このように、6員環部の立体化学を完全に制御しながら 8'位水酸基を導入する計画である。この新規エポキシ化法は基質一般性に問題があったため、その一般性を検討しつつヒドロキシスルホンセグメント **8** を合成することとした。またアレンセグメントとの結合には、改良ジュリア反応に用いるためのスルホンだけでなく、Wittig 塩や HWE 試薬への官能基変換も試みることにした。

*Approach for synthesis of β -epoxyketone moiety



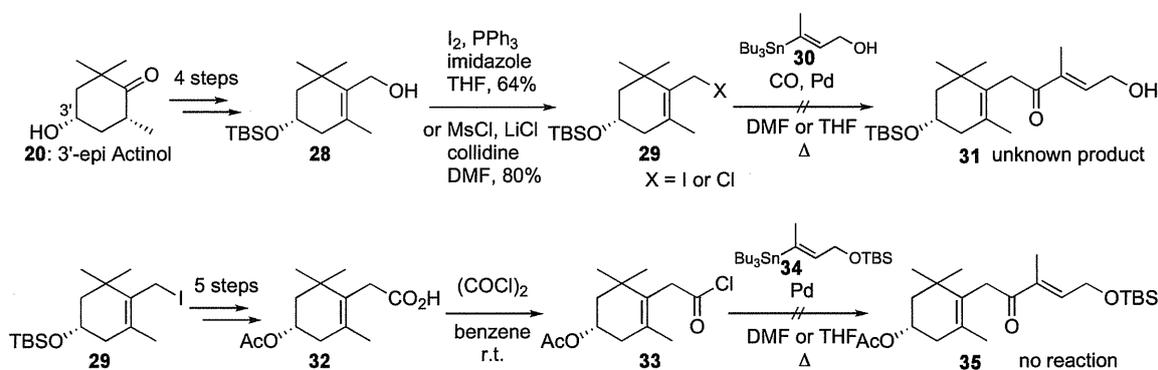
Scheme 2-5 立体化学を制御した β -エポキシケトン部の構築法

2-3 フコキサンチンの全合成

A. 8'位水酸基の導入

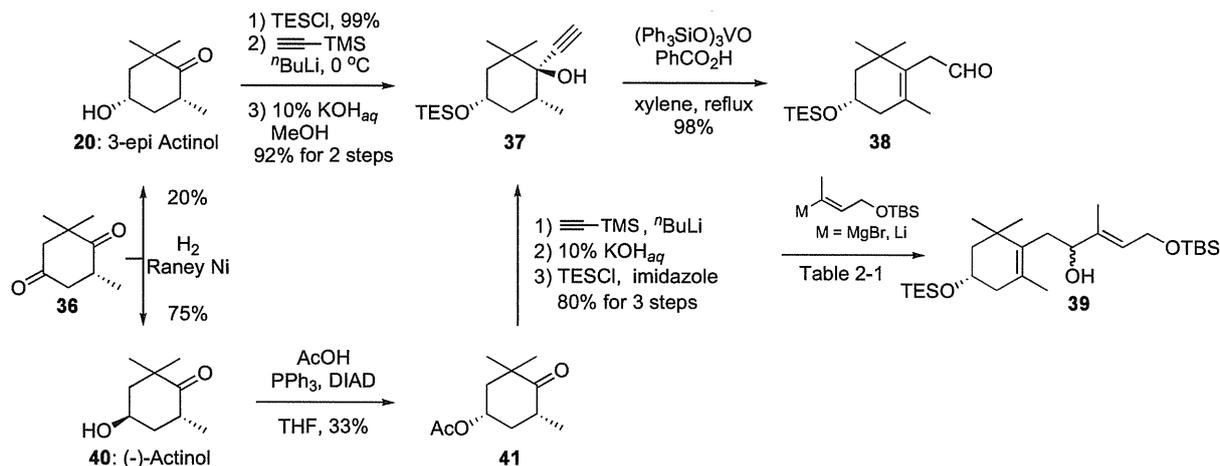
8'位水酸基は、Scheme 2-6 に示すように一酸化炭素挿入を含む Stille カップリングを用いて導入することを試みた¹¹。すなわち、3'epi-actinol から既知の方法により4段階でアリルアルコール **28** とした後、生じた水酸基をヨウ素もしくは塩素化することでアリルハライド **29** とした。これに対し、一酸化炭素雰囲気下、スズアルコール **30** および種々の Pd 触媒を用いて検討を行った。しかしながら、いずれの反応においても6員環部の骨格が変化した構造不明体を得られるのみであった。

次に、酸クロリド **33** に対する Stille カップリングにより **35** を得ることを試みた。先のヨウ素体 **29** からシアン化物による一炭素増炭、続く DIBAL 還元等を経て5段階でカルボン酸 **32** へと誘導した。これに対し、オキサリルクロリドと反応させることで酸クロリド **33** とした。この酸クロリド **33** は、シリカゲル上で分解しカルボン酸に戻るためクロマトグラフィーによる精製を行わず、次の Stille カップリングを試みた。Pd 触媒の配位子および添加剤を検討したが、**33** は不安定であり加熱条件下で容易にカルボン酸 **32** へと戻るため反応を進行させることができなかった。このように Stille カップリングを用いた手法では、8'位水酸基を導入できなかったためこのルートを断念した。



Scheme 2-6 クロスカップリングを用いた 8'位水酸基の導入

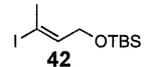
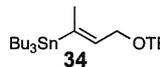
そこで、Scheme 2-7 に示すアルデヒド **38** に対する求核剤の付加により 8'位水酸基を導入することを試みた。アルデヒド **38** は伊藤らによって簡便な合成法が報告されていたので、それに従い合成した¹²。3'epi-actinol の水酸基を TES 基で保護した後、TMS アセチリドを反応させ、加水分解することでアルキン **37** を得た。続く、バナジウムによる転位反応により高収率でアルデヒド **38** を得た^{12,13}。ところで 3'epi-actinol は、ジケトン **36** の Raney-Ni を用いた水素添加の副生成物であるため、量があまり得られないことが問題であった¹⁴。そこでアルデヒド **38** を得る代替法として (-)-actinol **40** から光延反応により **41** を得た後、TMS アセチリドとの反応、加水分解に続く TES 基の保護により 3級アルコール **37** を得る方法を確立した。この合成ルートにより (-)-actinol **40** 30 g からアルデヒド **38** 10 g を得ることができた。



Scheme 2-7 アルデヒド **38** の合成

アルデヒド **38** が合成できたので、求核剤の付加について種々検討した。その結果を Table 2-1 に示す。Grignard 反応では、基質とマグネシウムが溶解するのを確認後アルデヒドを加えたが望む生成物は得られなかった(Entry 1, 2)。そこで、^tBuLi を用いてハロゲン-リチウム交換を行った後 **38** を加えたところ、THF 溶媒では反応が進行しなかったものの、エーテル溶媒では高収率で望む **39** を得ることができた(Entry 3, 4)。一方、ⁿBuLi

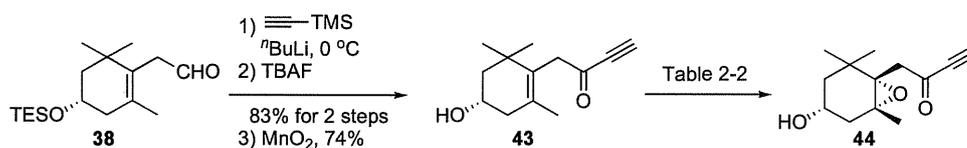
Table 2-1 求核付加による8'位水酸基の導入

Entry	Condition	Result
1	 42 , Mg, THF, 70 °C	no reaction
2	Mg, ether, reflux	decomposition
3	^t BuLi, THF, -78 °C	no reaction
4	^t BuLi, ether, -78 °C	90%
5	ⁿ BuLi, ether, -78 °C	33% (multispots)
6	 34 , ^t BuLi, ether, -78 °C	no reaction

では反応は進行したものの 33%と低収率となり、ビニルスズ **34** に対するスズ-リチウム交換は起こらなかった(Entry 5, 6)。また、求核剤となる **42** の保護基を Ac にしたものや保護していない化合物を用いた場合は、反応は進行しなかった。

B. 立体選択的エポキシ化反応の検討

α -ホモアリルアルコールを利用した Sharpless 不斉エポキシ化反応¹⁵について、まずモデル化合物を用いて検討した。Scheme 2-8 に示すようにアルデヒド **38** に対し、TMS アセチリドとの反応、TBAF による処理、続く MnO₂ 酸化によりケトン **43** を高収率で合成した。



Scheme 2-8 不斉エポキシ化反応の検討に向けた基質合成

これに対するエポキシ化反応の検討結果を Table 2-2 に示す。Entry 1 では *m*CPBA を用いたところ、定量的に目的物を得ることができたが選択性は 3:1 であった。次に、一般的によく用いられる Mo および V 試薬を用いたが満足な結果は得られなかった (Entry 2, 3)。そこで、野崎らによって報告されている Al(O^tBu)₃ 試薬¹⁶を用いたところ、0 °C で反応させることで、高収率で単一で生成物を得ることができた。このエポキシドの立体化学はカロテノイドにおける 3 位アルコールに対する *cis*-もしくは *trans*-エポキシドの NMR のケミカルシフトによる経験則により決定している^{10,17}。

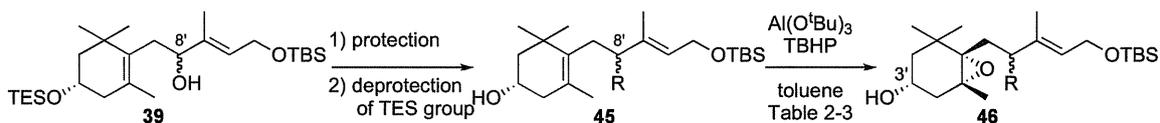
次に、実際の基質を用いて、基質一般性を検討した。ここでは Scheme 2-9 に示すように、先に得たアルコール **39** から 8'位水酸基に種々の保護基を導入し検討を行った。その結果を Table 2-3 に示す。Entry 1~4 の基質では、先と同様の条件である 0 °C では反応は進行しなかったが、室温に昇温することで 80%程度の収率で目的物を得ることができた。また、アルミニウム試薬の等量も 0.5 eq まで減らすことができた。しかしながら、R に TBS 基を導入したところ、その高高さのためエポキシ化はほとんど進行しなかった。一方、*m*CPBA では選択性は 3:1 で望むシス体が優先した。

Table 2-2 不斉エポキシ化反応の検討

Entry	Condition	Yield
1	<i>m</i> CPBA (1.3 eq) CH ₂ Cl ₂ , r.t.	quant (cis/ trans = 3/ 1)
2	Mo(CO) ₆ (0.2 eq), TBHP (2.0 eq) toluene, 60 °C	構造不明
3	VO(acac) ₂ (0.2 eq), TBHP (2.0 eq) toluene, 0 °C	56% (syn only)
4	Al(O ^t Bu) ₃ (1.0 eq), TBHP (2.0 eq) toluene, 0 °C	87% (syn only)

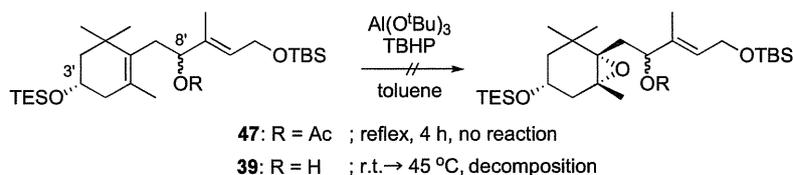
Table 2-3 不斉エポキシ化反応の基質一般性

Entry	R	Condition	Result
1	-OAc	r.t., 1.5 h	84%
2	-OMe	r.t., 30 min	80%
3	-OAlloc	r.t., 1.5 h	78%
4	=O	r.t., 45 min	77%
5	-OTBS	r.t.→reflux, 5 h	trace
6	-OAc	<i>m</i> CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1.5 h	83% (cis: trans= 3: 1)



Scheme 2-9 不斉エポキシ化反応の検討

一方、Scheme 2-10 に示すように 8'位を Ac 基で保護し 3'位水酸基を TES 基で保護した基質 **47** を用いた時には、反応は全く進まなかった。この結果から、予想通り 3'位水酸基に Al が配位し反応が進行することが理解された。また、**39** を用いて 8'位水酸基の α-ホモアリルアルコールを利用することも試みたが、室温では反応は進行せず、昇温した場合は基質が分解した。



Scheme 2-10 8'位水酸基を用いた不斉エポキシ化反応の検討

以上のことから、この立体選択的なエポキシ化反応はFig. 2-3に示す反応機構が考えられる。すなわち、TBHPと $\text{Al}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ から調製された錯体が3'位水酸基に配位し、この過酸化物の酸素原子によりエポキシ化が起こるメカニズムである。ここでは一般的によく用いられるVやMoではなく、Al試薬を用いた場合に最も良い収率で生成

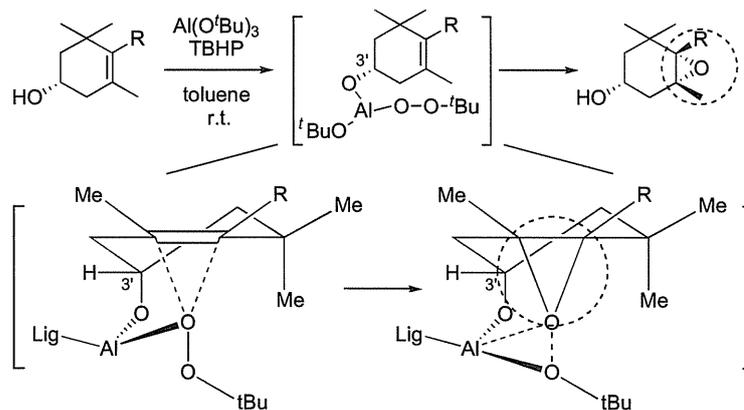
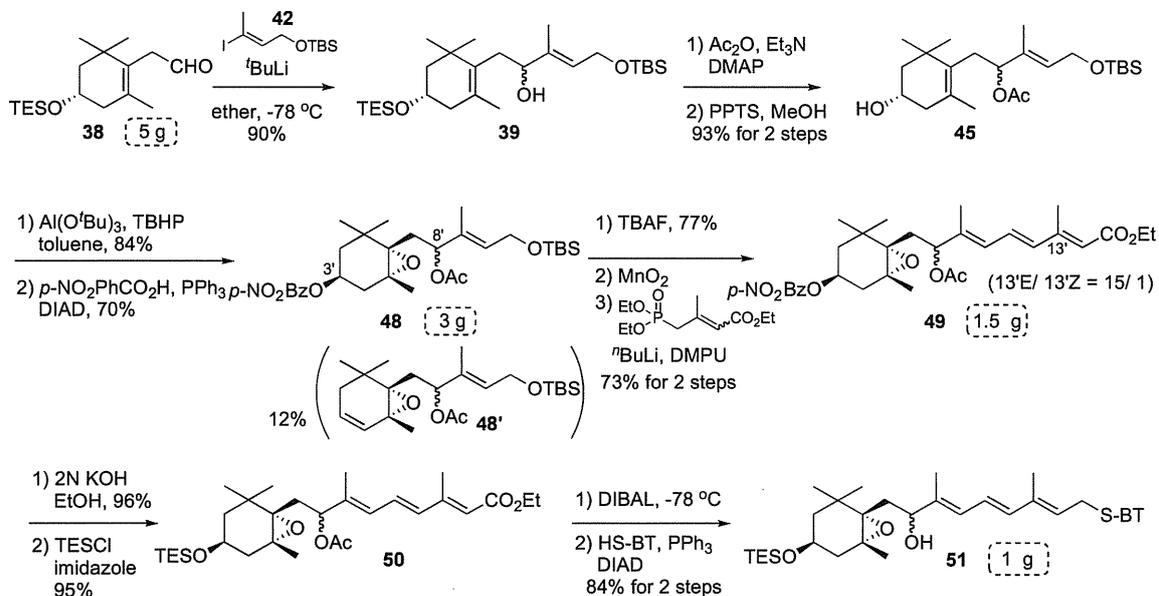


Fig. 2-3 エポキシ化の立体制御

物を与えることが分かった。また8'位に水酸基が存在する場合は、その水酸基の保護基に関係なく反応が進行することが明らかとなった。古市らが用いた基質は、8'位に水酸基がなくメチレンとなった基質であり、それらは多くの場合で反応が進行せず基質の分解に終わっている。このことから、8'位水酸基の存在が6員環骨格のコンフォメーションに何らかの影響を及ぼすことで、エポキシ化反応を円滑に進行させるものと考察される。

C. C20 ヒドロキシルホンセグメントの合成

8'位水酸基の導入および6員環部への立体選択的エポキシ化に成功したので、ハーフセグメントの合成を行った。これまでの結果をまとめたものをScheme 2-11に示す。ビニルヨード42をハロゲン-リチウム交換し、これをアルデヒド38に作用させたところ高収率で39を得た。次に生じた水酸基のAc保護、6員環部のTES基を選択的に除去することで、望むアルコール45とした。 α -ホモアリルアルコールを利用した不斉エポキシ化反応はAl試薬を用いることで、立体異性体を生じることなく単一で84%の収率でエポキシ化することができた。続く、*p*-ニトロ安息香酸を用



Scheme 2-11 スルフィド51の合成

いた光延反応により 3'位水酸基を反転させ、6員環部の立体化学を完全に制御しながら 8'位水酸基を導入することに成功した。光延反応では、一部 β -脱離体 **48'**も副生成物として確認した。得られたジエステル **48** に対し、TBS の脱保護、 MnO_2 酸化、続く HWE 反応を行うことで、13'位の E/Z 比が 15/1 ながらトリエステル **49** を得た。さらに、種々検討したところ、官能基選択的に *p*-ニトロベンゾイル基を除去し、TES 基に付けかえることができた。最後に、アレンセグメントとのカップリングに改良ジュリア反応を用いるため、DIBAL 還元によりジオールとした後、光延反応により 1級アルコールのみスルフィドへ変換した。還元後のジオールは非常に不安定であったため、精製せずにスルフィド **51** への置換反応を行った。

最後のスルフィドからスルホンの酸化反応は、限られた基質および条件でのみ反応が進行した。すなわち、8'位水酸基をアルコールや TES 基で保護した場合は、良い結果は得られなかった (Table 2-4, Entry 1~3)。また、Ac 基で保護した場合も生成物は得られたものの低収率となった。そこで水酸基を電子吸引基であるケトンとした後、酸化を行ったところ、酸性条件のため TES 基が外れ 13'位のオレフィンの E/Z 比が 5/1 と異性化したものの 65%の収率で目的物を得ることができた。1章でも述べたが、電子豊富なポリエンのアリルスルフィドの酸化は、基質の不安定性により酸化の条件に耐えられず分解することが多いため、電子吸引性のカルボニル基を導入することでそれを抑制し、良い収率で生成物が得られたと考えられる。一方、**50** の還元体であるジオールから Wittig 塩および HWE 試薬への変換を種々検討したが、望む生成物を得ることはできなかった。

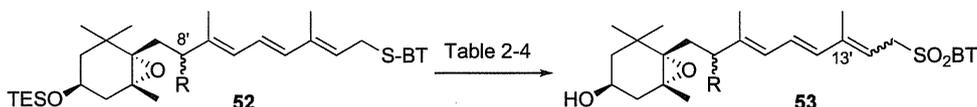
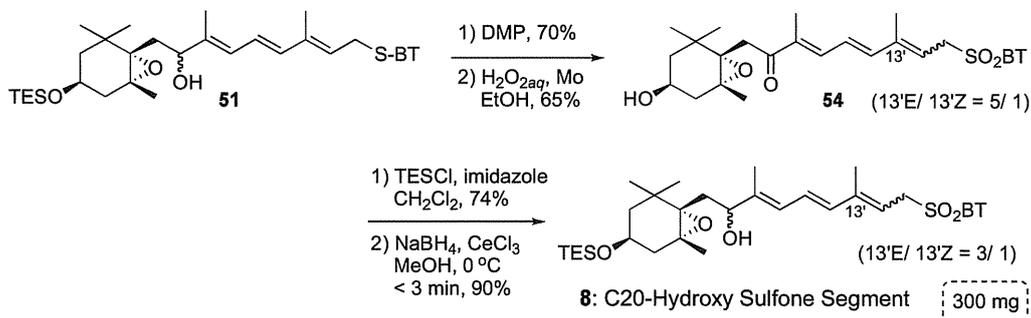


Table 2-4 スルフィドの酸化

Entry	R	Condition	Result
1	-OH	Na_2WO_4 , 30% $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$	16%
2	-OTES	$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, 30% $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$	trace
3		<i>m</i> CPBA, CH_2Cl_2	multispots
4	-OAc	Na_2WO_4 , 30% $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$	60% sulfoxide: sulfone = 1 : 1
5		$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, 30% $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$	32%
6	=O	$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, 30% $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$	65% (13'E/ 13'Z = 5 / 1)

以上を Scheme 2-12 にまとめると、スルフィド **51** に対し DMP 酸化によりケトンとした後、Mo 試薬を用いた酸化反応によりスルホン **54** を得た。先の条件で外れた TES 基をかけ直し Luche 還元を行うことで、ヒドロキシスルホンセグメント **8** を得ることができた。しかしながらオレフィンの異性化がさらに進行し、E/Z 比は 3/1 となった。最後の還元では、反応を 3 分以上行うと基質が分解し低収率となった。また、 NaBH_4 や嵩高い還元剤である DIBAL および L-Selectride を用いた場合は全く反応が進行せず、Luche 還元より塩基性を示す LiBH_4 を用いた還元では低収率と

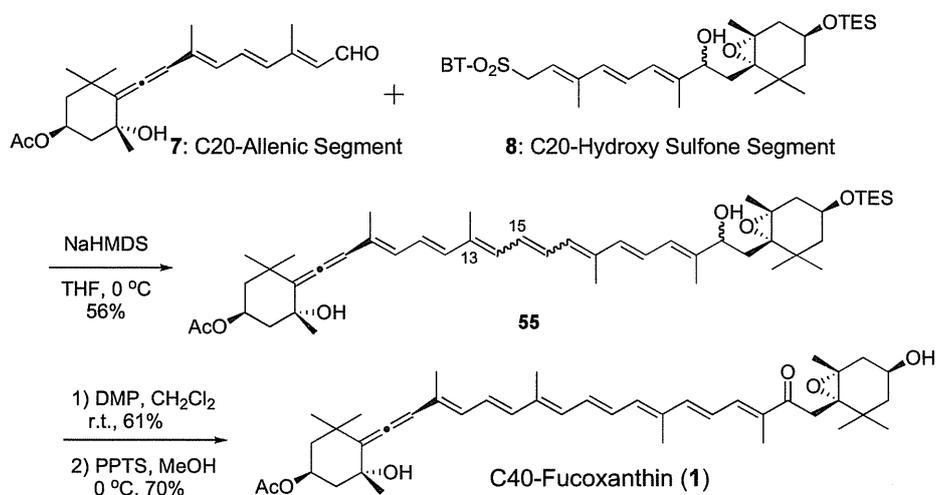
なり再現性も認められなかった。このことから β -エポキシケトン部は嵩高い還元剤とはあまり反応せず、わずかな塩基性の差でも収率に影響を及ぼすことが分かった。本ルートは、アルデヒド **38** 5 g からヒドロキシスルホンセグメント **8** を 300 mg 合成することができ、十分に量的な供給を見込める合成ルートを確立することができたと言える。



Scheme 2-12 ヒドロキシスルホンセグメントの合成

D. フコキサンチンの全合成

C20 ヒドロキシスルホンセグメント **8** が合成できたので、既に合成している C20 アレンセグメント **7** との改良ジュリア反応を行った(Scheme 2-13)。種々検討したところ THF 溶媒中、塩基に NaHMDS を用い 0°C で攪拌したところ、反応は直ちに進行し目的物 **55** を 56% の収率で得ることができた。一方、ケトンを有するスルホン **54** と改良ジュリア反応も検討した。しかしながら、様々な条件で反応を試みたものの、基質が分解するのみであった。最後に、弱酸条件である DMP 酸化で 2 級アリルアルコールを酸化し、PPTS で TES 基の除去を行うことで C40 フコキサンチンを合成した。



Scheme 2-13 フコキサンチンの全合成

この一連の反応の HPLC 分析を Fig. 2-4 に示す。2つのセグメントのカップリング直後は、ジアステレオマー混合物のためオレフィンの E/Z 比は判断できなかったが、DMP 酸化後に再度 HPLC 分析を行ったところ 3つのピークが観測された。すなわち、オールトランス体と思われる①のピークおよびいずれかのオレフィンがシスとなっているピークである。マイナーピークを分取し、定常吸収

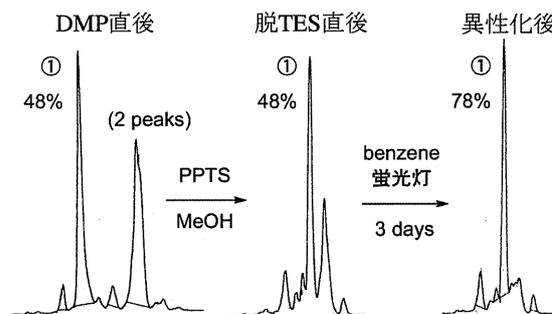


Fig. 2-4 HPLC分析

スペクトルを測定すると、カロテノイド特有のシスピークが 310 nm に明確にみられ、13位および15位がシスとなっていることが予想された¹⁸。PPTSによりTES基を脱保護した直後はほとんど変化が見られなかったが、ペリジニン類縁体の時と同様の異性化条件であるベンゼン溶媒中、蛍光灯下で異性化させたところ、①のオールトランス体と思われるピークが78%を示した。これを分取し天然物と各種スペクトルデータを比較したところ、良い一致を示しオールトランス体のフコキサンチンであることが明らかとなった。

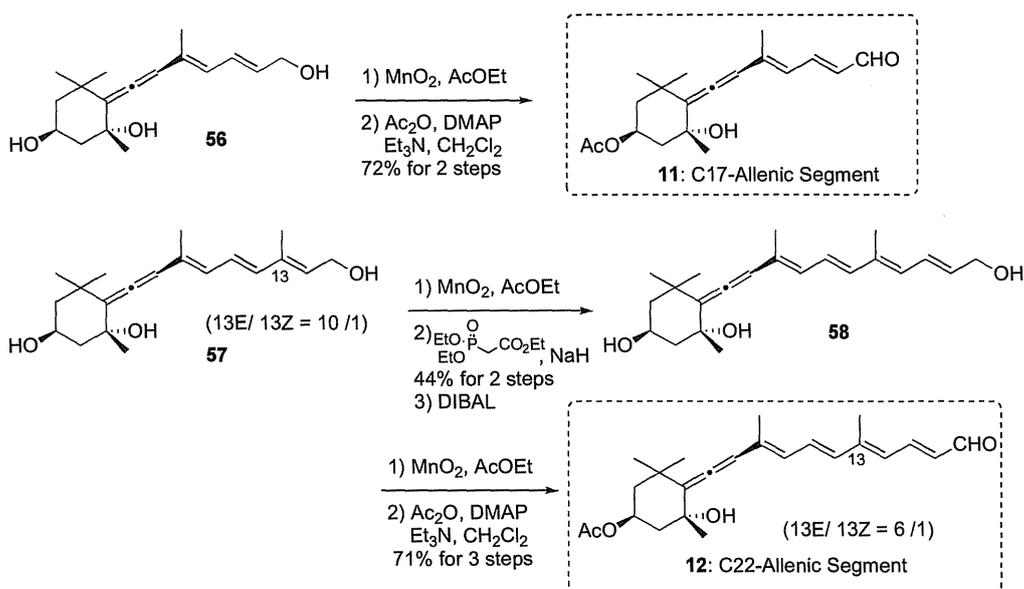
以上のように、次に示す反応を鍵として立体化学を制御しながらフコキサンチンの全合成を達成した。まず、①6員環部に存在する α -ホモアリルアルコールを利用した不斉エポキシ化反応、それに続く光延反応により6員環部の立体化学を完全に制御しながら、8'位水酸基の導入に成功した。このエポキシ化法は8'位水酸基を有する基質に対しては、側鎖の保護基に関係なく反応が進行しその基質一般性を見出すことができた。また②フコキサンチン類縁体の合成に向け、ハーフセグメントのミニライブラリーを構築するためC20ヒドロキシスルホンセグメントの合成法を確立し、改良ジュリア反応によりポリエン部を構築することに成功した。このハーフセグメントにおけるスルホンへの酸化反応では、電子豊富なアリルスルフィドの末端に電子求引基であるケトンを導入することで基質を分解させることなくスルホンに変換することができた。さらにカップリング後、弱酸条件により良好な収率で β -エポキシケトン部を構築し、結合させた中央のオレフィンで異性化しやすいカロテノイドの特長を活かすことでフコキサンチンの合成を達成した。この合成ルートは量的供給が十分に可能であり、フコキサンチン類縁体の合成に適した合成法である。

2-4 フコキサンチン類縁体の合成

A. 共役鎖を改変した C37 および C42 類縁体の合成

次に、共役鎖を改変したペリジニン類縁体の分光学的測定から得られた ICT 準位の極めてユニークな性質の一般性を検証するため、共役鎖を改変したフコキサンチン類縁体の合成を試みた。まずフコキサンチン($n = 7$)に対し、共役鎖が一つ短い C37 類縁体($n = 6$)および一つ長い C42 類縁体($n = 8$)の合成を行った。これらは、各々の共役鎖を一つずつ変えた C17 および C22 アレンセグメント **11**, **12** を合成し、フコキサンチン合成と同様の手順により合成することとした。

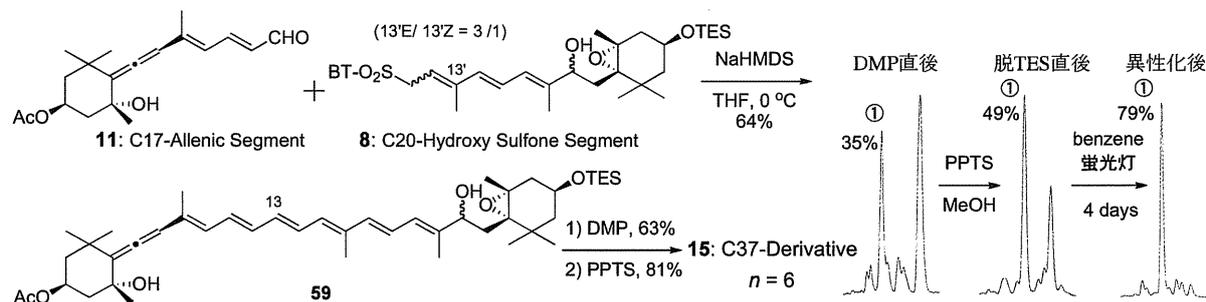
まず C17 アレンセグメント **11** は、既知のジエントリオール **56** から MnO_2 酸化、続く Ac 化により良好な収率で合成できた(Scheme 2-14)。一方、C22 アレンセグメント **12** は、トリエントリオール **57** から MnO_2 酸化、HWE 反応、続く DIBAL 還元により共役鎖を立体選択的に一つ伸長した。最後に MnO_2 酸化、アセチル化を行うことで、13 位のオレフィンが 13E/13Z = 6/1 と異性体混合物となったものの望むテトラエナール **12** を合成することができた。得られた **12** は非常に不安定であり、数日で半分程度分解した。



Scheme 2-14 共役鎖長の異なる C17 および C22 アレンセグメントの合成

Scheme 2-15 にフコキサンチンより共役鎖が一つ短い C37 類縁体の合成を示す。改良ジュリア反応は、フコキサンチン合成の時と同様の条件で予想通り反応が進行し望む生成物 **59** を得ることができた。C37 類縁体の合成では共役鎖が短くなったことにより改良ジュリア反応、DMP 酸化、PPTS による TES 基の脱保護の一連の反応において、フコキサンチンの場合に比べて収率が向上した。この一連の反応における生成物の HPLC 分析を Fig. 2-5 に示す。フコキサンチンの時と同様にカップリング直後はオレフィンの E/ Z 比は判断できなかったが、DMP 酸化後 HPLC 分析を行ったところ①のピークが 35%を示した。続く TES 基の脱保護を行った後、再度 HPLC 分析を行ったところ①のピークは 49%を示した。これは、TES 基の脱保護に用いた PPTS の弱酸により共役オレフィンが僅かに異性化したものと推測される。さらに光異性化反応を行ったところ、シス体と思

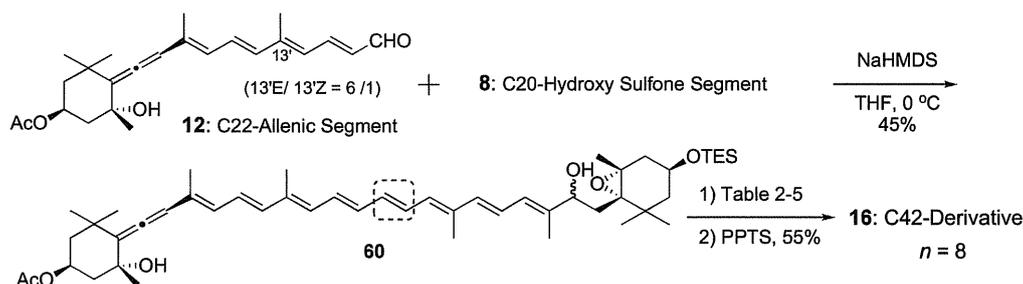
われるピークは小さくなり 4 日後には①のピークが 79%の割合を示した。これを分取し 750 MHz の NMR による構造解析を行ったところ、オールトランス体であることが明らかとなった。このようにフコキシサンチンの合成時と全く同様の手法により、共役鎖が一つ短い C37 類縁体の合成に成功した。



Scheme 2-15 C37 類縁体の合成

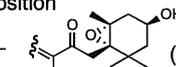
Fig. 2-5 HPLC 分析

一方、C42 類縁体は共役鎖が長くなったため化合物の安定性が低下し、8'位の 2 級アリルアルコールの酸化が問題となった。Table 2-5 にその反応条件の検討を示す。Entry 1 では、フコキシサンチンと同様の条件である DMP 酸化を行ったが、基質が分解し 33%と低収率となった。また、Entry 2~5 では種々の温和な条件を検討したが望む結果は得られなかった。そこで IBX 酸化を行ったところ望む酸化体が収率 38%で得られ、さらに TES 基が外れた C42 類縁体 16 を 31%の収率で得ることができた。また、さらに 6 員環部の水酸基が酸化されケトンとなった副生成物も認められた。C42 類縁体の合成では、改良ジュリア反応および最後の TES 基の脱保護ともにフコキシサンチンの合成と比べて低収率となったものの、同様の手法によりその合成を達成した。



Scheme 2-16 C42 類縁体の合成

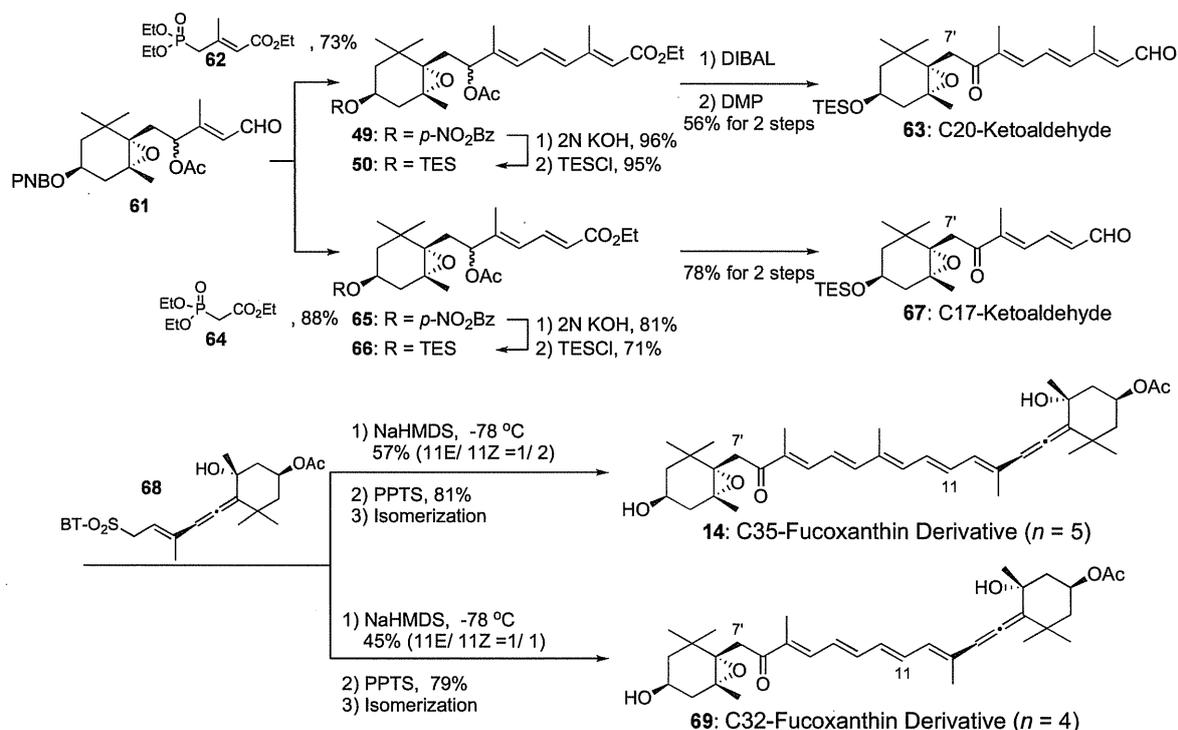
Table 2-5 C42 類縁体における 2 級アリルアルコールの酸化

Entry	Condition	Result
1	DMP, NaHCO ₃ , 0 °C, <1 min	33%
2	TPAP, NMO, 1.5 h	24%
3	SO ₃ pyr., Et ₃ N, DMSO, 5 h	N. R.
4	DCC, PPTS, DMSO	N. R. (TES基がはずれる)
5	(COCl) ₂ , Et ₃ N, DMSO	decomposition
6	IBX, DMSO, r.t., 1 h	38% +  31% (C42類縁体16)

B. 共役鎖を改変した C32 および C35 類縁体の合成

次にフコキサンチンより 2 つ共役鎖が短い C35 類縁体 ($n = 5$) および 3 つ短い C32 類縁体 ($n = 4$) の合成を試みた。ここでは塩基に不安定と言われる β -エポキシケトン部を有する化合物に対し、直接改良ジュリア反応を試みたところ、簡便に合成することができた。まず Scheme 2-17 に示すように、合成中間体であるアルデヒド **61** に対し炭素鎖の異なる HWE 試薬を用いることで共役鎖が 3 つのエステル **49** および共役鎖が 2 つのエステル **65** を良好な収率で得た。得られた共役エステルの *p*-ニトロベンゾイル基を TES 基にかけ変えた後、DIBAL 還元、続く DMP 酸化を行うことで、共役鎖長の異なるケトアルデヒド **63** および **67** をそれぞれ立体化学を制御しながら合成した。

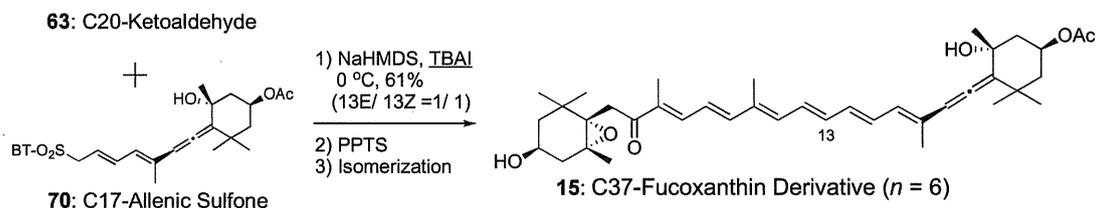
これらに対し、既知のスルホンとの改良ジュリア反応を試みた。驚くべきことに、ケトアルデヒド **63** または **67** とスルホン **68** の THF 溶液に対し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で NaHMDS を加えたところ反応は直ちに進行し、幸運にも目的物を得ることができた。この反応を理解するため、THF 溶媒中 **63** のみに対して NaHMDS を添加したところ、基質が分解した(回収 20%)。一方、カップリング体 TES-14 のみに対しても同様に添加してみたが、こちらは基質の分解はみられず 90% の収率で回収することができた。このことから、アルデヒド **63** の 7' 位にアニオンが生成しエポキシドが開裂するよりも、アリルスルホン **68** のアニオンの生成が速く、それが速やかにアルデヒドに攻撃することで改良ジュリア反応が進行したことが考えられる。また反応は瞬時に進行し、共役鎖が長くなった化合物に対して嵩高い塩基を用いても、 β -エポキシケトン部はほとんど反応しないことが明らかとなった。最後に弱酸条件で TES 基の除去を行い、続く光異性化によりオールトランス体へと収束させることで、C35 および C32 類縁体の合成に成功した。 β -エポキシケトン部は、すでに報告されているようにアルカリ性にするると分解と共にエポキシ環が開き、さらにヘミアセタールが生成



Scheme 2-17 共役鎖長を改変した C32 および C35 類縁体の合成

するが、嵩高い塩基を用いた場合には、基質により大きく反応性が異なることが分かった。

さらにこの反応の適用範囲を調べるため、当研究室の奥村との共同研究により、先に用いた C15 スルホン **68** より共役鎖が一つ長い C17 スルホン **70** を用いて β -エポキシケトン部を有する化合物に対する改良ジュリア反応について種々検討した(Scheme 2-18)。その結果、カウンターカチオンをアンモニウム塩にすることで、さらに共役鎖が長い C37 類縁体を合成できることも明らかとなった。これは先程合成した C37 フコキサンチン類縁体合成のより効率的な別法である。この反応の詳細な検討の結果は奥村の修士論文を参照されたい¹⁹。



Scheme 2-18 C37 フコキサンチン類縁体の改良合成法

C. アレンを修飾したフコキサンチン類縁体の合成

共役鎖長を変えた 4 つのフコキサンチン類縁体を合成できたので、次にフコキサンチンのアレンの効果を検討するため、アレンを一般的なカロテノイドに見られるエポキシオレフィンへ変換した類縁体を合成することにした。標的分子としては、Fig. 2-6 に示す C40 フコキサンチン($n = 7$)、C32 類縁体($n = 4$)のアレンを修飾した C40 オレフィン類縁体 **13**、そして C32 オレフィン類縁体 **71** である。まず共役鎖が短い C32 オレフィン類縁体 **71** は、先に得られた結果から C15 オレフィンスルホン **72** と β -エポキシケトン部を有する C17 アルデヒド **67** との改良ジュリア反応により短段階で効率的に合成することを計画した。一方、C40 オレフィン類縁体 **13** は、フコキサンチン合成時に用いた C20 ヒドロキシスルホン **8** とアレンをオレフィンとした C20 テトラエナル **9** をカッ

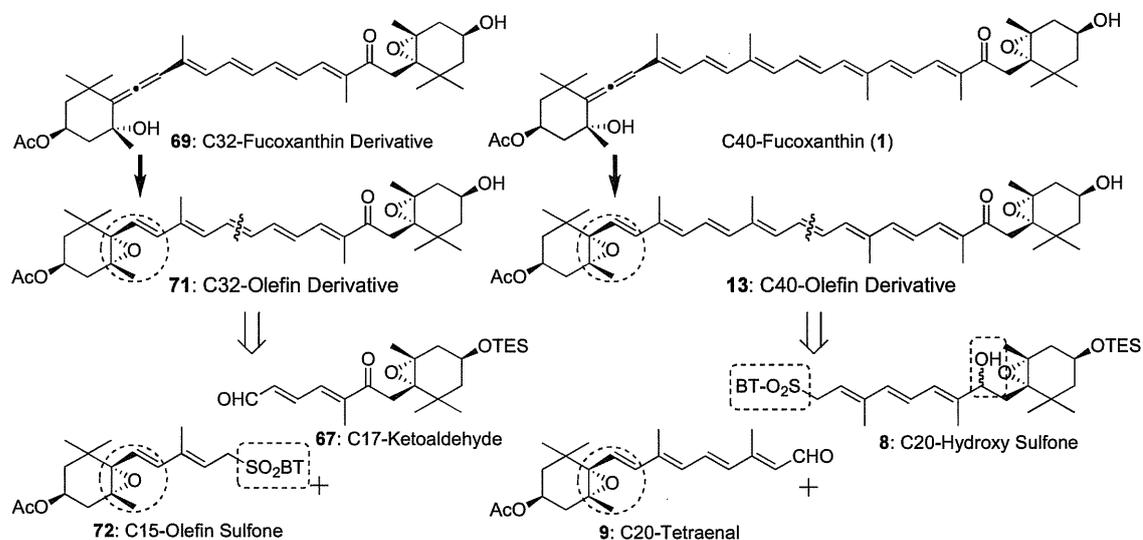


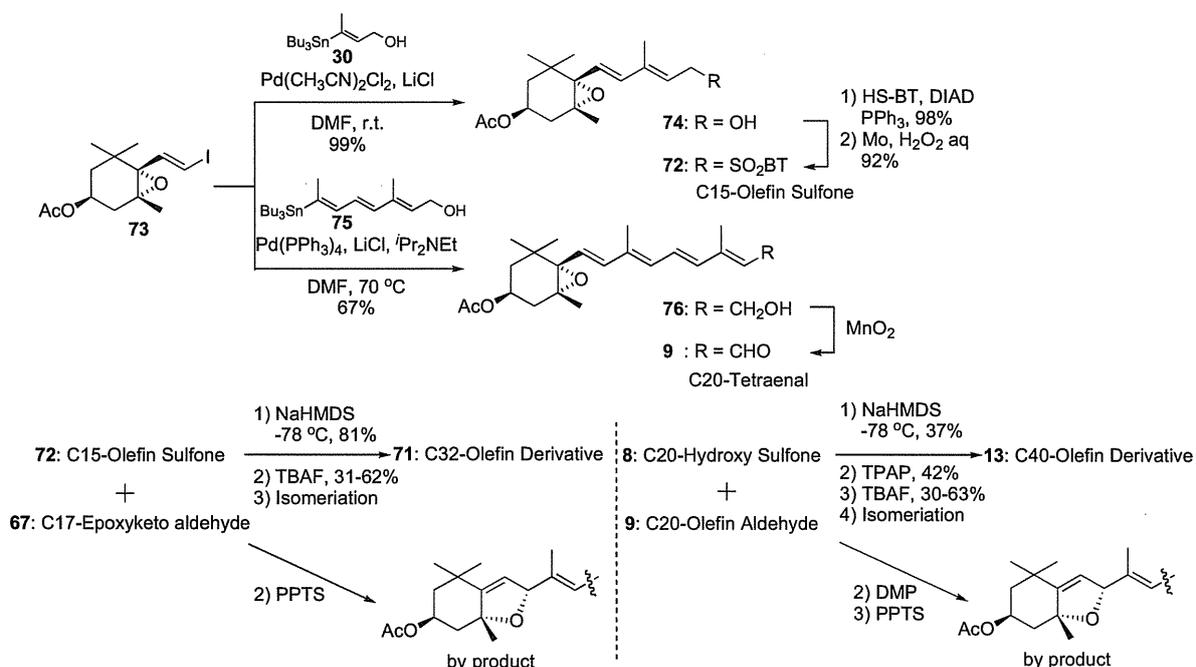
Fig. 2-6 オレフィン類縁体 **13** および **71** の合成戦略

プリングさせ、フコキサンチンを合成した時と同様の手法にて β -エポキシケトン部を構築する計画を立てた。このような計画の下に、当研究室の矢野との共同研究により各々の合成を開始した。

C32 および C40 オレフィン類縁体の合成を Scheme 2-19 に示す。まず必要となるオレフィンセグメントの合成では、1-3 節 A で合成したビニルヨージド **73** に対し、オレフィンが 1 つのスズアルコール **30** および共役オレフィンが 3 つのスズアルコール **75** を Stille カップリングすることで、ジエノール **74** およびテトラエノール **76** を単一の生成物として得た。このジエノール **74** は、光延反応によるベンゾチアゾールの導入、続く過酸化水素水と Mo 試薬を用いた酸化により、良好な収率で望む C15 オレフィンスルホン **72** に誘導した。一方、テトラエノール **76** は、一級アリルアルコールを MnO_2 酸化によりアルデヒドとすることで、C20 テトラエナル **9** とした。C15 オレフィンスルホン **72** および C20 テトラエナル **9** の 2 つのオレフィンセグメントを立体化学を制御しながら合成できたので、それぞれのハーフセグメントを改良ジュリア反応により結合させることとした。

まず C32 オレフィン類縁体 **71** の合成では、C15 オレフィンスルホン **72** と β -エポキシケトン部を有する C17 ケトアルデヒド **67** の混合物に対し、NaHMDS を加えたところ高収率で反応が進行した。最後の TES 基の脱保護では、フコキサンチンの合成時と同様の PPTS の条件で脱保護したところ、その弱酸によりエポキシドが転位したジヒドロフラン化合物が得られた。これはペリジニンにおけるオレフィン類縁体の時に観測されたものと同じ環化体である。そこで、収率が安定しないものの TBAF を用いて脱保護することとした。得られたヒドロキシスルホンを再び光異性化によりオールトランス体に収束させた後、単離精製し 400 MHz の NMR により構造決定した。

一方、C40 オレフィン類縁体の合成では、合成した C20 テトラエナル **9** とフコキサンチンの合成時に用いた C20 ヒドロキシスルホン **8** との改良ジュリア反応により 37% の収率でカップリング体を得ることができた。 β -エポキシケトン部の構築は、先程と同様に弱酸条件である DMP 酸化



Scheme 2-19 C32 および C40 オレフィン類縁体の合成

に続く PPTS による脱保護では環化体が得られるため、低収率ながら TPAP 酸化および TBAF を用いることでその合成を達成した。現在、C40 オレフィン類縁体の NMR 解析を行っているところである。アレンを修飾しオレフィンとした類縁体の合成では、塩基に対し不安定な β -エポキシケトン構造および酸により容易にジヒドロフランに環化するエポキシオレフィン部を有するため、酸性および塩基性条件ともに制限されることが明らかとなった。しかしながら、反応条件を精査し、より中性に近い条件で反応を行うことで C32 および C40 オレフィン類縁体を合成することに成功した。

D. カルボニル基を修飾したフコキサンチン類縁体の合成

ペリジニンやフコキサンチンはカルボニル基を有し、極性カロテノイドと呼ばれる。これまで共役鎖内にカルボニル基が存在することにより、励起状態において分子内で電荷移動が起こり、さらに ICT 準位が生成されることが考えられてきた。これらの効果により、光合成初期過程において高い効率でクロロフィルへエネルギー伝達することが推定されている。そこで、推定されているカルボニル基の効果を明らかにするため、これを修飾した類縁体を合成することとした。まず Fig. 2-7 に示すように、共役鎖が短くカルボニル基を -OMe 基とした類縁体 **77** を設定した。C32-OMe 類縁体は、新たに C17-OMe-アルデヒド **78** を合成し、既知の C15-アレンセグメント **68** と改良ジュリア反応によりカップリングさせることとした。アルデヒド **78** はフコキサンチン合成における合成中間体から容易に合成可能であることが予想される。以上のような計画のもと、当研究室の平田との共同研究により合成を開始した。

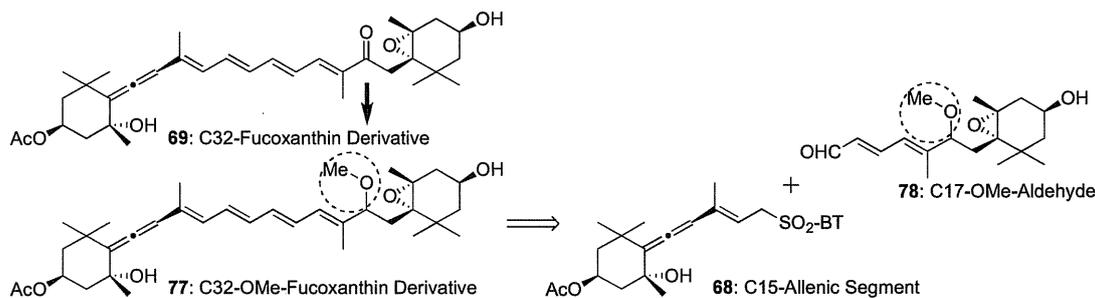


Fig. 2-7 C32-OMe 類縁体 **77** の逆合成

Scheme 2-20 にその合成を示す。合成中間体 **45** の水酸基をメチル化した後、フコキサンチンの合成に基づき、TES 基の脱保護を行うことで **79** を得た。次に、 $\text{Al}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ を用いた立体選択的なエポキシ化、続く光延反応によりジアステレオマー混合物として望むジエステル **80** を合成した。ここで、8'位水酸基におけるジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離できることが分かった。この化合物の NOE 測定を行ったところ、Fig. 2-8 に示すような相関が観測され、それぞれの構造を特定することができた。6'-7'結合および 7'-8'結合は共に単結合であり回転可能であるため、NOE 測定を行っても 2つの化合物は同じ相関が見られ区別できない

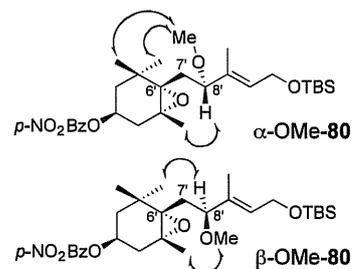
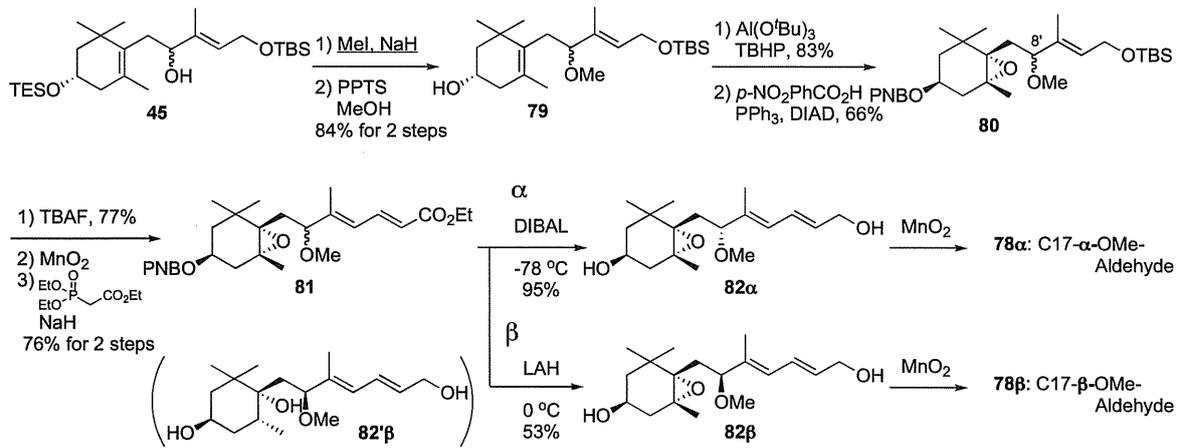


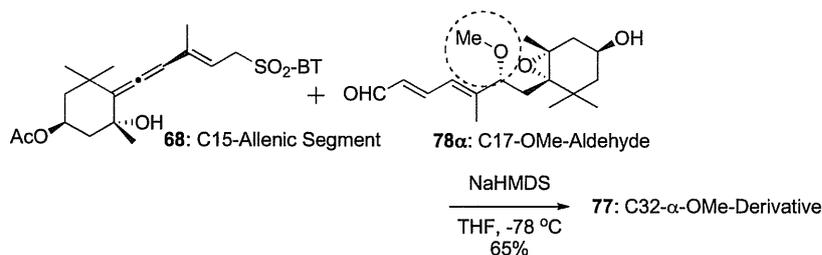
Fig. 2-8 NOE測定



Scheme 2-20 α -および β -C17-OMe セグメントの合成

ことが予想された。しかしながら、予想に反し 8'位のプロトンおよびメトキシ基と 6 員環部の 3 つのメチル基の相関が明確に観測された。立体模型による考察から、エポキシ環および 6 員環部の 3 つのメチル基と側鎖部位との立体障害により、単結合が自由に回転できないことが理解された。以後、2 つのジアステレオマーは別々に合成を進めた。また、メトキシ基が α 配置の立体化学を有するものを α 体、 β のものを β 体と記す。各々の立体を有する化合物に対し、TBS の脱保護、 MnO_2 酸化、続く HWE 反応を行い **81** を得た。この一連の反応では α 、 β 体共に同程度の収率で反応は進行した。しかしながら、次のジエステルの還元では異なる反応性を示すことが分かった。すなわち、 α 体に対し DIBAL を用いて還元したところ、95%の収率で望むジオール **82 α** を得ることができた。しかしながら、 β 体に対し同様の条件で反応を試みたが、**82 β** と共にエポキシ環が開環した **82' β** も混合物として得られた。これは、 β 体の方がエポキシ環にアルミニウムが配位しやすく得られた結果であると考察される。そこで、 β 体は LAH を用いて還元することで、中程度の収率ながらジオール **82 β** を得ることができた。最後に、各々のジオールを二酸化マンガンにより酸化することで望むハーフセグメントを合成した。

まず、 α 体を用いて改良ジュリア反応を試みた。これまでと同様の条件で反応は進行し、良好な収率で望むカップリング体を得ることができた。得られた生成物の光異性化の様子を Fig. 2-9 に示す。カップリング直後は 2 つのピークのみであったが、2 日後には平衡状態に達し、4 つのピークが観測された。また光異性化を行った後、TLC で生成物の純度を確認したところ、明らかに分解していることが分かった。この類縁体は、カルボニル基を有する類縁体と比較すると大きく物性が異なり、光に対する安定性が著しく低下しており、またトランス体のみ収束しないことが分かった。現在、4 つのピークをそれぞれ分取し、詳細な構造解析を行っている。



Scheme 2-21 α -C17-OMe 類縁体の合成

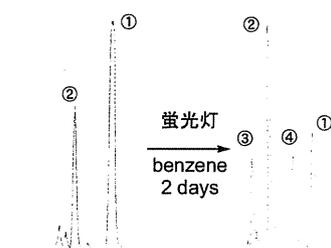


Fig. 2-9 異性化の様子

2-5 結語

以上のように、 α -ホモアリルアルコールを利用した Sharpless 不斉エポキシ化反応を鍵にフコキサンチンの全合成を達成した。さらに、Fig. 2-10 に示したように、この合成法を共役鎖およびアレンを変換した6種の類縁体合成へと展開した。これら類縁体の効率的な合成は、Fig. 2-11 に示すC20 ヒドロキシスルホン **8** の合成法を確立できたことに基づいている。このハーフセグメントの合成では、ポリエンの改良ジュリア反応を適応させるときに問題となるアリルスルフィドからスルホンへの酸化段階において、末端に電子吸引基であるケトンを導入することで初めて良好な収率でその反応を進行させることができた。C20 ヒドロキシスルホンを合成できたことにより、Fig. 2-11 に示す種々のアルデヒドとカップリングさせることで、共役鎖およびアレンを改変したフコキサンチン類縁体の合成に成功した。これらアルデヒドは、対応するアリルアルコールを MnO_2 酸化することで容易に合成できた。C42 類縁体 **16** やアレンを修飾した C40 オレフィン類縁体 **13** では化合物の不安定性が増し、塩基性条件だけでなく酸性条件も制限されたためその合成は困難を極めたが、反応条件を精査することでその合成を達成することができた。

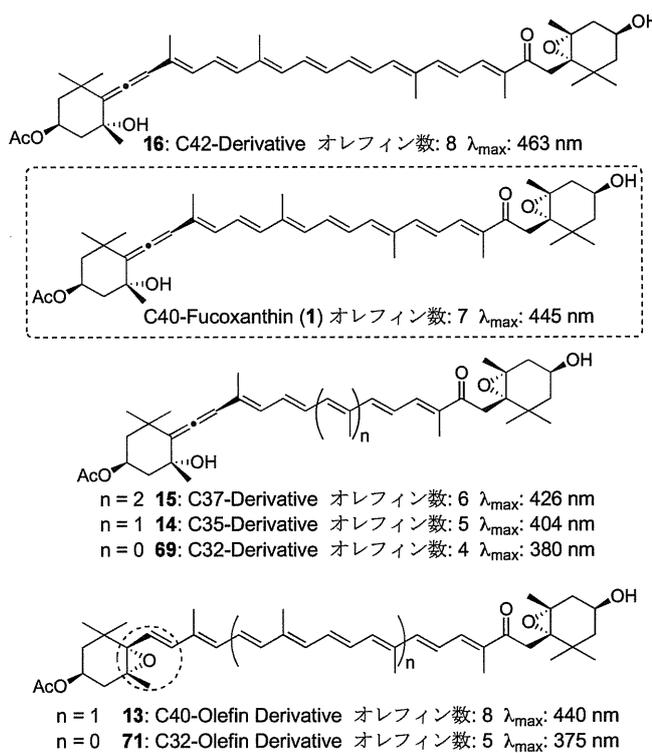


Fig. 2-10 合成したフコキサンチン類縁体

Fig. 2-11 に示す種々のアルデヒドとカップリングさせることで、共役鎖およびアレンを改変したフコキサンチン類縁体の合成に成功した。これらアルデヒドは、対応するアリルアルコールを MnO_2 酸化することで容易に合成できた。C42 類縁体 **16** やアレンを修飾した C40 オレフィン類縁体 **13** では化合物の不安定性が増し、塩基性条件だけでなく酸性条件も制限されたためその合成は困難を極めたが、反応条件を精査することでその合成を達成することができた。

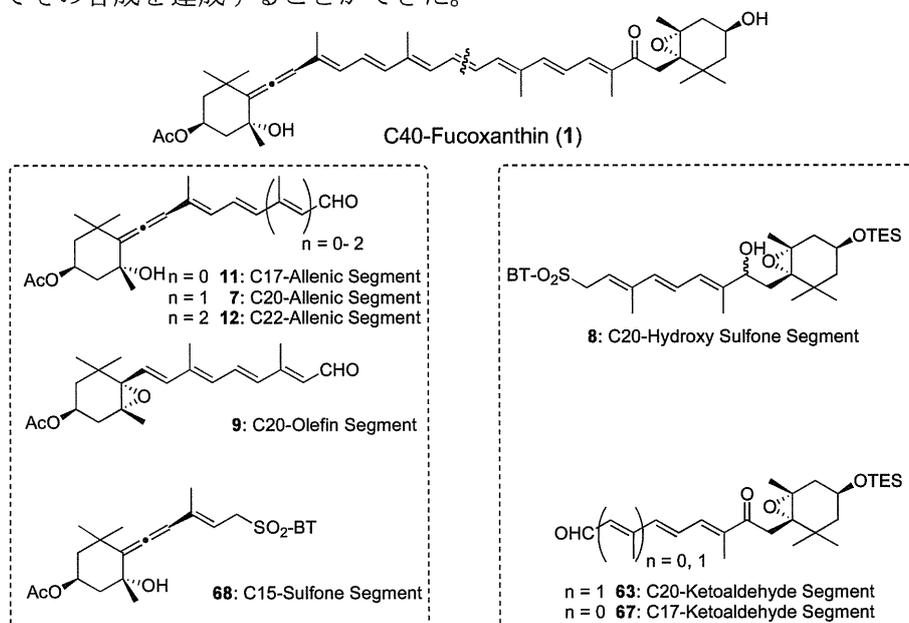


Fig. 2-11 確立したハーフセグメントのミニライブラリー

さらに、塩基に対し不安定と言われる β -エポキシケトン部を有する化合物に対し、塩基を用いる改良ジュリア反応が進行することを見出した。 β -エポキシケトン部が嵩高い塩基を添加しても分解しないという事実は、これまでにない新しい結果である。この手法により直接的で短段階な効率良い合成ルートにより、C15 アレンセグメント **68** と C17 ケトアルデヒド **67** からフコキサンチンより共役鎖が3つ短い C32 類縁体 **69** を合成し、C20 ケトアルデヒド **63** から共役鎖が2つ短い C35 類縁体 **14** を簡便に合成することができた。

また Fig. 2-10 に合成した一連のフコキサンチン類縁体のヘキサン中での最大吸収波長を示す。共役鎖を改変したフコキサンチン類縁体について比較すると、ペリジニンの時と同様に共役オレフィンが1つ異なることでその最大吸収波長がおよそ 20 nm ずつ変化していることが分かる。また、アレンを修飾した C32 オレフィン類縁体は C32 類縁体と、C40 オレフィン類縁体は C40 フコキサンチンとほぼ同じ吸収波長であることが分かる。これらの合成したフコキサンチン類縁体はすべてオールトランス体を用いて分光学的測定を行った。その結果、ペリジニンで得られた極めてユニークな ICT 準位の性質の一般性を実証し、さらにペリジニンでは分からなかった ICT 準位の新たな性質を明らかにした。これらの詳細な結果については3章で述べる。

引用文献と注記

- 1) 宮下和夫 (監修), カロテノイドの科学と最新応用技術, 1 版, シーエムシー出版, 東京, 2009, p 190~194, p 201~209, p 272~279.
- 2) Papagiannakis, E.; van Stokkum, I. H. M.; Fey, H.; Buchel, C.; van Grondelle R. *Photosyn. Res.* **2005**, *86*, 241.
- 3) (a) Gildenhoff, N.; Amarie, S.; Gundermann, K.; Beer, A.; Büchel, C.; Wachtveitl, J. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1797*, 543. (b) Gildenhoff, N.; Herz, J.; Gundermann, K.; Büchel, C.; Wachtveitl, J. *Chem. Phys.* **2010**, *373*, 104. (c) Joshi-Deo, J.; Schmidt, M.; Gruber, A.; Weisheit, W.; Mittag, M.; Kroth, P. G.; Büchel, C. *J. Exp. Bot.* **2010**, *61*, 3079. (d) Fujii, R.; Kita, M.; Iha, M.; Hashimoto, H. *Carotenoid Science* **2010**, *15*, 53.
- 4) (a) Chatterjee, N.; Niedzwiedzki, D. M.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Katsumura, S.; Frank, H. A. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *463*, 219. (b) Niedzwiedzki, D. M.; Chatterjee, N.; Enriquez, M. M.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Katsumura, S.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 13604. (c) Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Hashimoto, H.; Niedzwiedzki, D. M.; Frank, H. A.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5006. (d) Kajikawa, T.; Furuichi, N.; Katsumura, S. *J. Synth. Org., Jpn.*, **2010**, *68*, 625.
- 5) Kajikawa, T.; Aoki, K.; Singh, R. S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Frank, H. A.; Hashimoto, H.; Katsumura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3723. (b) Kusumoto, T.; Horibe, T.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Cogdell, R. J.; Birge, R. R.; Frank, H. A.; Katsumura, S.; Hashimoto, H. *Chem. Phys.* **2010**, *373*, 71.
- 6) (a) Bonnett, R.; Mallams, A. K.; Spark, A. A.; Tee, J. L.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 429. (b) Bernhard, K.; Moss, G. P.; Toth, Gy.; Weedon, B. C. L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3899. (c) Bernhard, K.; Moss, G. P.; Toth, Gy.; Weedon, B. C. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 115. (d) Haugan, J. A.; Englert, G.; Gliz, E.; Liaaen-Jensen, S. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 389.
- 7) (a) Liaaen-Jensen, S. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1. (b) Aakermann, T.; Hertzberg, S.; Liaaen-Jensen, S. *Biocat. Biotransform.* **1996**, *13*, 157.
- 8) Yamano, Y.; Tode, C.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1895.
- 9) 古市紀之, 関西学院大学理学部博士論文, 2003 年
- 10) 下総拓也, 関西学院大学理学部修士論文, 2005 年
- 11) Katsumura, S.; Han, Q.; Kadono, H.; Fujiwara, S.; Isoe, S.; Fujii, S.; Nishimura, H.; Ikeda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1263.
- 12) (a) Yamano, Y.; Tode, C.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2569. (b) Tode, C.; Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3338.
- 13) Pauling, H.; Andrews, D. A.; Hindley, N. C. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1233.
- 14) Leuenberger, H. G. W.; Boguth, W.; Widmer, E.; Zell, R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1832.
- 15) (a) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136. (b) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254.

- (c) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
- 16) Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3791.
- 17) Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1599.
- 18) シスピークについて: (a) Koyama, Y.; Takii, T.; Tsuda, K. *Photobiochem. Photobiophys.* **1983**, *5*, 139. (b) Hu, Y.; Hashimoto, H.; Moine, G.; Hengartner, U.; Koyama, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2699.
- 19) 奥村聡, 関西学院大学理学部修士論文, 2012 年

第3章 機構解明に向けた分光学的測定およびエネルギー伝達効率測定への展開

3-1 序論

光合成におけるカロテノイドの重要な役割である補助集光作用において、海洋性カロテノイド、ペリジニン(1)およびフコキサンチン(2)は、カロテノイド・クロロフィル・タンパク質の三つの成分から構成されるアンテナ複合体 Peridinin-Chlorophyll a-Protein (PCP) complex および Fucoxanthin-Chlorophyll a/c-Protein (FCP) complex を形成する。この中で吸収した光エネルギーをペリジニンは95%以上、フコキサンチンは80%以上という非常に高い効率でクロロフィル a へエネルギー伝達する。この超効率的なエネルギー伝達にはペリジニンおよびフコキサンチンの特異な構造が関与していることが推定されており、著者はその構造と機能に焦点を当て2つのカロテノイドの官能基を系統的に改変した一連の類縁体を合成してきた。一方で分子分光学的分野において、この超効率的なエネルギー伝達には2つの特殊な励起状態が大きく関与していることが推定されている。すなわち、Intramolecular Charge Transfer State (ICT 準位)と呼ばれる新たなエネルギー準位の存在ならびに励起状態での分子内電荷移動現象(CT character)である。本章ではこれら2つの励起状態に焦点を当て、創製したペリジニンおよびフコキサンチン類縁体を用いた分光学的測定結果の詳細について述べる。さらに、フコキサンチン類縁体を用いたエネルギー伝達効率測定実験に向けて、類縁体を組み込んだ modified FCP complex を再構築するために、オキナワモズクからの FCP complex の単離・精製およびフコキサンチンを除いた FCP complex の調製も試みたのでそれらについても記述する。

上記の2つの励起状態については序章ですでに詳しく述べているが、ここでもう一度簡単に説明する。特殊な励起状態の一つである ICT 準位は、Fig. 3-1 に示すように Frank 教授らによって提唱され、 S_1 準位の近傍に存在すると考えられる新たなエネルギー準位である。Frank 教授らは、この ICT 準位がクロロフィル a への超効率的なエネルギー伝達に大きく貢献していると指摘している。

その理由として、一般的な S_1 準位ではなく、クロロフィルの Q_y バンドにより近い ICT 準位からエネルギー伝達が起こる、もしくは S_1 準位に強く結合し、そこからの効率的なエネルギー伝達を促進していることが推測されている。またこの ICT 準位は、効率を高めるためのもう一つの要因であるクロロフィル a とのエネルギー準位間の相互作用が強いことも推定されている。このように高い効率の発現には、ICT 準位が非常に重要となることが考えられている。しかしながらこの ICT 準位の存在は未だ仮定の段階であり、その性質も明らかになっていなかった。したがって、この存在や性質を明らかにすることが機構解明に向けての至上命題であり、それができれば機構解明研究を大きく進展させることになる。

一方、この ICT 準位の発現には、Fig. 3-2 に示すもう一つの鍵となる励起状態「分子内電荷移動

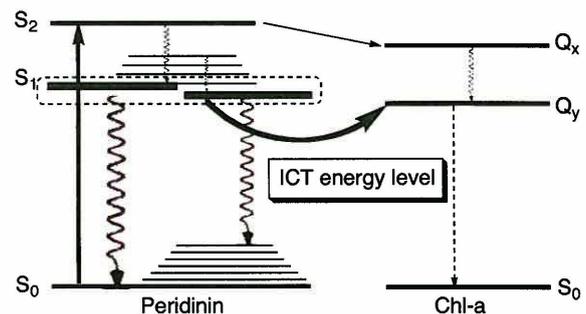


Fig. 3-1 ペリジニンのエネルギー準位

現象(CT character)」が関与していることが推定されている。すなわち、基底状態から励起状態に遷移した時、カロテノイドの共役鎖内にカルボニル基が存在することで電子的な対称性が大きく失われる。このように、電子的な対称性が崩れた分子内電荷移動現象により、イオンの性質が大きくなり ICT 準位が発現すると考えられている。さらに、この電荷移動の程度が大きくなることによってエネルギー準位または分子間の相互作用が大きくなり、カロテノイドからクロロフィル a へのエネルギー伝達効率が高くなることが推定されている。しかしながらこの大きさについては、天然カロテノイドの相対的な大きさは報告されているものの、ペリジニンやフコキサンチンが持つ特徴的な官能基がどのように影響を与えているかについては全く研究されていない。

そこで、ペリジニンやフコキサンチンの超効率的なエネルギー伝達機構解明に向け、新たなエネルギー準位である ICT 準位は本当に存在するのか、さらにどれほど大きな電荷移動が起こっているかということに注目し、これらカロテノイドが持つ特異な構造がどのようにこれらに影響を与えているかを明らかにすることとした。すなわち、系統的に官能基を変化させたペリジニン類縁体およびフコキサンチン類縁体を用いて分光学的な測定を行い、天然のペリジニンやフコキサンチンの結果と比較することによって、仮定されている ICT 準位の存在やその性質を理解し、特徴的な官能基がどのように電荷移動の大きさに影響を及ぼすかを理解することとした。このように、分子構造を系統的に変化させた一連の類縁体を用いる新たなアプローチにより、分子分光学だけでは成し得なかった鍵となる励起状態の性質を明らかにできることが期待される。この目的に向け、2つの全く異なる分光学的手法を用いた。まず、ICT 準位の検討には超高速時間分解吸収スペクトルを測定し、電荷移動の大きさの検討には電場変調吸収スペクトル(以下シュタルクスペクトルと呼ぶ)を測定した。予め述べておくが、これら2つのスペクトル測定は、全く異なる原理・測定方法である。そのため、それぞれの測定結果を連動させて、ICT 準位の性質と電荷移動の大きさの2つの関係について議論することはできない。

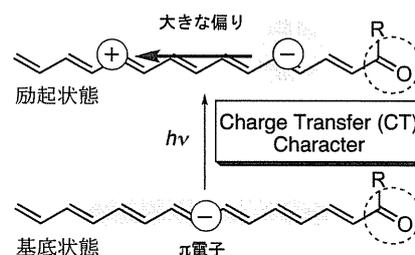


Fig. 3-2 分子内電荷移動

3-2 超高速時間分解吸収スペクトルの測定

A. 原理・測定意義

注目している ICT 準位は、序章 C. で述べたように S_1 準位の近傍に存在するため禁制遷移となる。そのため、この ICT 準位の性質を明らかにするために、様々な分光学的手法を駆使する必要がある（但し ICT 準位は、後述する一般的なエネルギー準位とは異なるため、わずかながら S_1 準位付近からの発光である蛍光が見られる）。そこで今回、超高速時間分解吸収分光を用いて過渡吸収スペクトルを測定することにより、 S_1 準位の近傍にある ICT 準位の挙動を検討した。これは、Fig. 3-3 に示すように光を吸収し S_2 準位へ遷移した電子が S_1 準位に緩和した時に、白色光により S_n 準位へと遷移させる手法である。再度、遷移させたとき(過渡吸収)の S_1 準位または ICT 準位から S_n 準位へ遷移する強度の時間経過を追跡することによって、最低エネルギー準位(S_1 または ICT 準位)の緩和時間である「 S_1 寿命」を計測することができる。

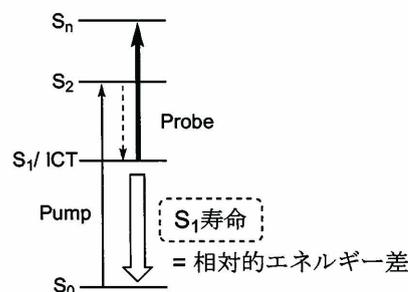


Fig. 3-3 過渡吸収スペクトル

ここで S_1 寿命の計測について説明する。例として、C35 フコキサンチン類縁体のメタノール中での過渡吸収スペクトルの結果を Fig. 3-4 に示す。左側は縦軸に過渡吸収の強度、横軸に波長(nm)をとり、その時間経過を追跡した過渡吸収スペクトルの結果である。

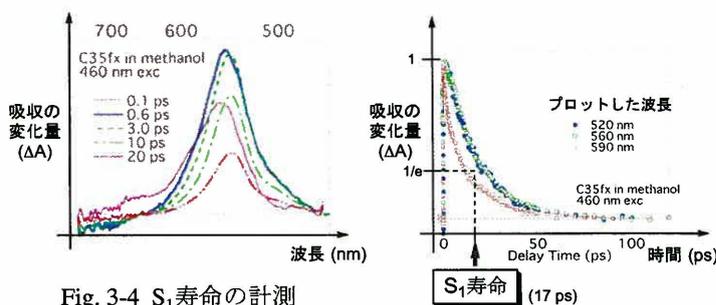


Fig. 3-4 S_1 寿命の計測

これを見ると青色の 0.6 ps の時に吸収の強度が最も強いことが分かる。その後、時間が経過するにつれ徐々に吸収の強度が小さくなる様子が理解でき、20 ps の時に最も小さいことが分かる（実際はさらに時間が経過した吸収も観測している）。このスペクトル結果を、縦軸に吸収の強度をとり、横軸に時間をとり、その強度の変化を連続的にプロットしたものが Fig. 3-4 の右側のグラフである。過渡吸収スペクトルを測定した時に最も強い吸収強度を 1 とし、時間が経過するにつれ徐々に減衰していく様子が理解できる。縦軸の最大強度に対し、その強度の強さが $1/e$ (e: exponential) となった時間がその分子がもつ寿命、すなわち S_1 寿命であると定義される。後述するがこの C35 フコキサンチン類縁体のメタノール中での S_1 寿命は 17 ps となる。

ここでの S_1 寿命は S_1 準位もしくは ICT 準位と S_0 準位間の相対的なエネルギー差を示す数値として定義され、この計測によって S_1 準位と ICT 準位の相対的な位置関係を示すことが可能になる。カロテノイドの S_1 準位のように無輻射過程(光緩和がなく吸収・蛍光が観測されない過程)において成り立つエネルギーギャップ則¹に従う場合、 S_1 寿命が短くなると S_1 準位(または ICT 準位)と S_0 準位間のエネルギー差は小さくなる。今回の測定では、ICT 準位の存在および性質を明らかにするため、 S_1 準位と ICT 準位の 2 つのエネルギー準位を区別しながら、種々の類縁体におけるそれぞれの相対的なエネルギー位置の検討を試みた。さらなる過渡吸収スペクトルの詳細については文献を参照されたい²。

一方、これまでの ICT 準位の研究において、Fig.3-5 に示すようにペリジニンにおける ICT 準位は非極性溶媒であるヘキサン溶媒中では S_1 準位より高い位置に存在することが分かっている。一方、極性溶媒であるメタノール中では電荷移動状態になりやすい性質と相俟って ICT 準位は安定化され、 S_1 準位より低い位置に存在することが見出されている³。従って、今回行った S_1 寿命の計測において、ヘキサン中ではよりエネルギー準位の低い「 S_1 準位の寿命」(S_1 - S_0 間のエネルギー差)が計測され、メタノール中ではより安定化された「ICT 準位の寿命」(ICT- S_0 間のエネルギー差)が計測されると推測される。この S_1 寿命は最低励起エネルギー準位のものが計測されるということをもとに、著者らはペリジニン類縁体の時間分解吸収スペクトルを測定した。以下、この寿命のことを $S_{1/ICT}$ 寿命と表記する。

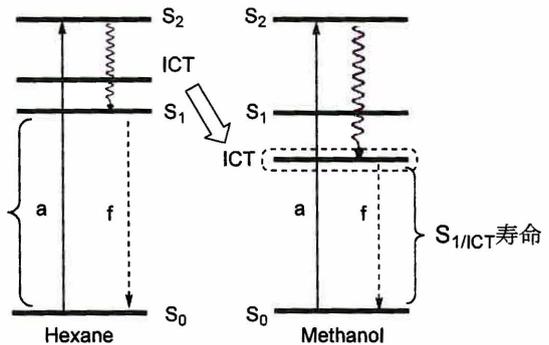


Fig. 3-5 ICT準位の安定化

B. 共役鎖を改変したペリジニン類縁体の測定結果⁴

コネチカット大学 Frank 研にて、ペリジニンおよび合成した共役鎖を改変した3つのペリジニン類縁体の超高速時間分解吸収スペクトルが測定され、 $S_{1/ICT}$ 寿命が計測された。その結果を Table 3-1 に示す。ヘキサン中では、溶媒の極性による相互作用安定化がみられないため S_1 準位の寿命が計測され、共役鎖長の長短により大きく値が異なっていることが分かる。すなわち、共役鎖が最も長い C39 類縁体が最も短い寿命である 41 ps を示し、類縁体の共役鎖が短くなるにつれ寿命の値は 186、1000、4200 ps と値が大きくなった。一方で、溶媒和による安定化効果が働くメタノール中では ICT 準位の寿命が計測されるが、C33~C39 類縁体の寿命はいずれも約 10 ps とほぼ同じ値を示した。また、C33 類縁体の寿命は、ヘキサン中で 4200 ps でありメタノール中では 11 ps となり、すべての化合物の中で最も大きな差を示した。

Table 3-1 ペリジニン類縁体における $S_{1/ICT}$ 寿命の結果

solvent	lifetime (ps)			
	C33 Der.	C35 Der.	C37 Per.	C39 Der.
共役鎖 n :	5	6	7	8
<i>n</i> -Hexane	4200±200	1000±100	186±4	41±1
Methanol	11±3	9±1	10±1	9±1
----- λ_{max} (nm)				
<i>n</i> -Hexane	410	436	454	469

上記の知見をもとに、これらの $S_{1/ICT}$ 寿命の結果をエネルギー準位図として表すと、Fig. 3-6 のようになる。 S_1 準位の寿命を示すヘキサン中では寿命の値が大きく異なるため、それらの S_1 準位の位置は大きく異なる。一般にカロテノイドでは共役鎖が短くなるにつれ最大吸収波長は短くなり、 S_1 準位および S_2 準位はより高い位置に存在する。これは、Schultenらにより報告されたポリエンの共役鎖長が短

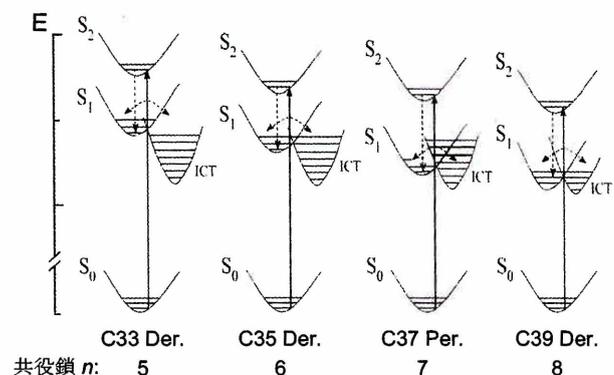


Fig. 3-6 推定エネルギー準位図

くなると、それに比例して S_1 準位や S_2 準位の位置が上昇するという計算結果に基づいている⁵。一方、メタノール中での $S_{1/ICT}$ 寿命はほぼ同じ値を示しており、ICT 準位は共役鎖に関わらず全ての類縁体において同じ位置に存在すると考えられる。このことから S_1 準位は共役鎖長が短くなるにつれて徐々に上昇していくのに対し、ICT 準位はどの類縁体においてもほぼ同じ位置に存在するという事実を見出した。この結果は、ICT 準位が共役鎖長に関係なくすべての化合物で同じ位置に収束していることを示し、これまでにない極めてユニークな性質を持つエネルギー準位であることが明らかとなった。

以上のように、今回共役鎖を変えた一連のペリジニン類縁体を合成したことによって、ヘキサンとメタノールの溶媒効果から、 S_1 準位と ICT 準位の全く異なる挙動が初めて明確に観測された。これらの結果から ICT 準位は確かに存在し、 S_1 準位とは独立な挙動を示すことが強く示唆された。ただ、これらの実験からだけでは、序章の Fig. 6 に示した S_1 と ICT 準位の関係については、明確に結論づけることはできない。共役鎖長の長短に拘らず、メタノール中においてほぼ同じ位置にエネルギー準位が存在するという予期しない奇異な現象は、ICT 準位が一般的なエネルギー準位とは全く異なる性質を持つ電子状態であると言え、ペリジニン特有の構造的特性に因るものかどうか極めて興味深い。実際にエネルギー伝達が行われるアンテナ複合体である PCP complex 中では、メタノールとほぼ同じ環境であると言われていることから⁶、この ICT 準位がエネルギー伝達効率に大きく関与しているものと推測される。

C. 共役鎖を改変したフコキサンチン類縁体の測定結果

上記のペリジニン類縁体の結果から ICT 準位は、 S_1 準位と全く異なる挙動を示し、極性溶媒中では一定の位置に収束するという極めて特異な性質を有することが明らかになった。そこで、この得られた実験結果ははたしてペリジニンだけではなく一般性をもつかどうかを検討するため、大阪市立大学橋本研にてフコキサンチンおよび合成した共役鎖改変フコキサンチン類縁体の超高速時間分解吸収スペクトルが測定され、その $S_{1/ICT}$ 寿命が計測された。

Table 3-2 にペリジニンおよびフコキサンチンの $S_{1/ICT}$ 寿命の結果を併せて示す。先に得られたペリジニンの結果では、ヘキサン中では共役鎖が短くなるにつれ寿命が 41, 186, 1000, 4200 ps と大きくなるのに対し、メタノール中ではおよそ 10 ps とほぼ一定の値に収束した (Table 3-2 下)。一方でフコキサンチンの場合でも、同様の傾向を示すことが明らかとなった。すなわち最も共役鎖が短い C32 類縁体を除いて、ヘキサン中での寿命は共役鎖が短くなるにつれて 22, 62, 97, 182 ps と徐々に値が大きくなるのに対し、メタノール中ではおよそ 20 ps に収束した。この結果は、ペリジニンの時に得られた結果と同様に、メタノール中での寿命が一定の値に収束することを示しており、ICT 準位は極性溶媒中ではどの化合物においても一定の位置に収束するという特異な性質の一般性を実証

Table 3-2 $S_{1/ICT}$ 寿命の結果 (上: フコキサンチン
下: ペリジニン)

Lifetime (ps)					
Solvent	C32 Der.	C35 Der.	C37 Der.	Fx.	C42 Der.
共役鎖 n :	4	5	6	7	8
c-Hexane	65	182	97	62	22
Methanol	14	17	22	18	15

Solvent	C33 Der.	C35 Der.	Per.	C39 Der.
共役鎖 n :	5	6	7	8
n-Hexane	4200	1000	186	41
Methanol	11	9	10	9

するものである。一方で、アルデヒドを有し共役鎖を改変したアポカロテナールでも同様の現象が報告されている⁷。さらにフコキサンチンの場合では、メタノール中において、寿命の値が全く共役鎖に依存しないのではなく、共役鎖が6のC37類縁体の時に22 psという極大値を示すことが分かった。これは、他の類縁体と比べて、C37類縁体のICT準位が最も高い位置に存在することを示している。これについては、何故このような現象が起こるのかまだ理解できていないものの、ICT準位の性質を示す新たな知見であると言える。一方でヘキサン中での測定において、共役鎖が5つのC35類縁体の $S_{1/ICT}$ 寿命は182 psを示すのに対し、共役鎖が4つのC32類縁体では65 psとなり、共役鎖が短くなったにも関わらず寿命の値が小さくなるというこれまでとは異なる挙動を示した。これについては、次に示す過渡吸収スペクトルの結果からこの現象を理解することができる。

Fig. 3-7に、フコキサンチンおよび共役鎖を改変した類縁体における光励起後3 psの過渡吸収スペクトルの結果を示す。先程Fig. 3-4で説明したようにこの時間経過を追跡すると吸収の強度が変化し、その吸収の強度に対する時間を解析することで $S_{1/ICT}$ 寿命が得られるが、ここでは過渡吸収スペクトルの「ピークの形状」に注目する。左側はヘキサン中、右側はメタノール中で測定した過渡吸収スペクトルの結果である。どちらの溶媒共に550~600 nmおよび500~550 nmの波長に2つの吸収が観測されている。左の550~600 nmに現れた吸収はICT準位を示す吸収であり、右の500~550 nmに現れた吸収は S_1 準位を示す吸収と推測される。例えばC37類縁体について見てみると、ヘキサン中では右側の S_1 準位を示す吸収が大きくなっている。一方、メタノール中では S_1 準位を示す吸収は小さくなり、左側のICT準位を示す吸収が大きくなっていることが分かる。この吸収の強度は、過渡吸収である S_1 準位もしくはICT準位から S_n 準位へ遷移される電子の割合を示している。すなわち、この強度が強いということはそのエネルギー準位(S_1 準位またはICT準位)により多くの電子が存在していることを示す。例えばC37類縁体の場合では、ヘキサン中では S_1 準位を示す吸収がICT準位を示す吸収より大きいため、ICT準位より S_1 準位に電子が多く存在

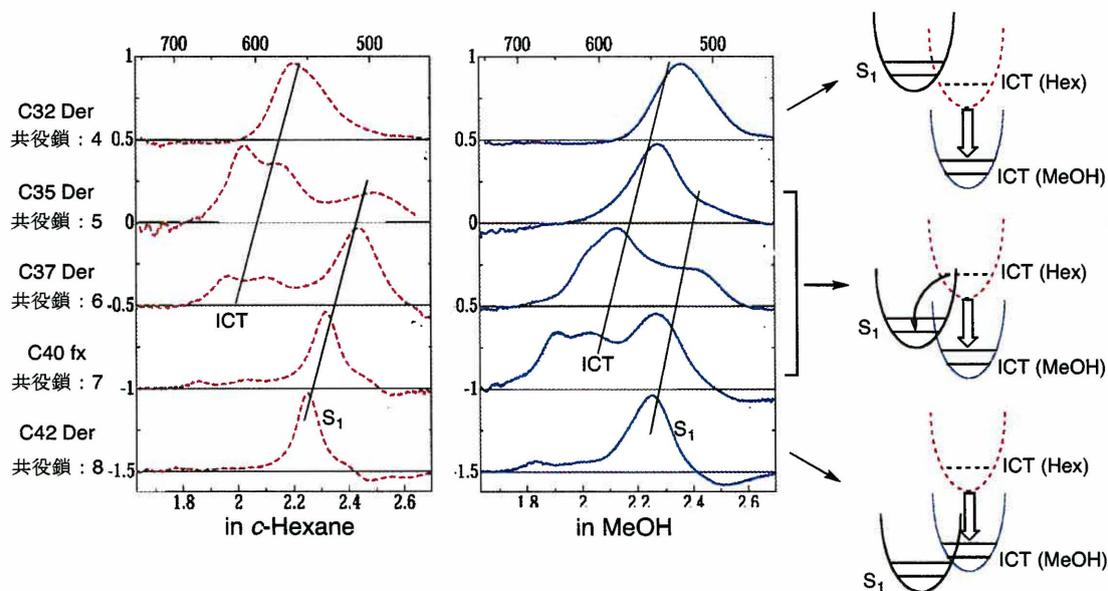


Fig. 3-7 光励起後3 psの過渡吸収スペクトルの結果および推定エネルギー準位図

することが考えられる。このことから、電子が ICT 準位よりエネルギー準位的に安定な S_1 準位に存在していることが予想され、Fig. 3-7 の右側に示すように S_1 準位が ICT 準位よりも低い位置に存在することが考えられる。一方、メタノール中では ICT 準位は安定化され S_1 準位よりエネルギー準位が下がるため、より安定な ICT 準位に電子が集まりその割合が増加することによって ICT 準位を示す吸収が大きくなる。

一方で共役鎖が最も短い C32 類縁体では、ヘキサンおよびメタノールのどちらの溶媒中でも ICT 準位を示す吸収しか見られないことが分かる。この結果は、どちらの溶媒中でも常に S_1 準位より低い位置に ICT 準位が存在していることを示している。このことから Table 3-2 の共役鎖が最も短い C32 類縁体の寿命が小さくなった理由として、常に S_1 準位より ICT 準位が低い位置に存在しているため、寿命を測定した時に単に S_1 準位の寿命が観測されたのではなく、より低い位置にいる ICT 準位の影響を強く受けることによって寿命の値が小さくなったと考えられる。より低い位置にいる ICT 準位の寿命が観測されたため寿命の値が小さくなったとも考えられるが、どちらのエネルギー準位の寿命が観測されたかはここでは明確に断言できない。逆に、共役鎖が最も長い C42 類縁体ではヘキサン、メタノール共にほぼ S_1 準位を示す吸収しか見られず、どちらの溶媒でも常に ICT 準位より S_1 準位が低い位置に存在していることが推測される。但し、 S_1 準位と ICT 準位のエネルギー位置はあくまで予測であり、過渡吸収の強度の違いが正確なエネルギーの位置を示すものであるか否かは、今後さらなる検討が必要である。

以上のように、フコキサンチン類縁体の過渡吸収スペクトルを測定することによって、ペリジニンの時に得られた結果である ICT 準位が確かに存在し、共役鎖長の長短に拘らずメタノール中においてほぼ同じ位置に存在するという極めてユニークな性質の一般性を実証することができた。このような新たなエネルギー準位の存在を立証し、その特異な性質の一般性を実証できたことは、エネルギー伝達機構解明に向けての大きな一歩であり、非常にセンセーショナルなものである。さらに、フコキサンチン類縁体を用いて過渡吸収スペクトルの結果を解析することで、ペリジニンの時には分からなかった ICT 準位の新たな性質を見出すことができた。すなわち、これまで天然のペリジニンやフコキサンチンで考えられていたヘキサン中で ICT 準位は S_1 準位より高い位置に存在し、メタノール中になると安定化され S_1 準位より低いエネルギー準位となるという事実だけでなく、常に ICT 準位が最低エネルギー準位となる C32 フコキサンチン類縁体のような化合物が存在することを明らかにした。この結果は、ICT 準位はある一定の範囲にしか存在しないということを明確に示すものである。

D. アレンを修飾したペリジニンおよびフコキサンチン類縁体の測定結果⁸

次に、2-4 節で合成したアレン結合を有する C32 フコキサンチン類縁体と、アレン部をオレフィンとした C32 オレフィン類縁体の S_{1ICT} 寿命の結果および推定エネルギー準位図を Fig.3-8 に示す。過渡吸収スペクトルの結果から、C32 オレフィン類縁体においても ICT 準位を示す吸収のみが観測された(ここでは図示していない)。これは C32 オレフィン類縁体でも C32 類縁体と同様に常に ICT 準位は S_1 準位よりも低い位置に存在することを示すものである。次に S_{1ICT} 寿命の結果に注目すると、アレン結合を有する C32 類縁体では、ヘキサン中で 65 ps を示しメタノール中で

は 11 ps となった。一方、アレンを修飾したオレフィン類縁体では、ヘキサン中は 110 ps、メタノール中は 17 ps という結果を与えた。明らかに両溶媒共にオレフィン類縁体の方が大きな値となっている。両者はほぼ同じ最大吸収波長を示すことから、両者の S_1 準位は同じ位置に存在すると考えられる。それ故、これらの寿命の違いはそのまま ICT 準位の相対的なエネルギー準位の位置に寄与していると推定される。す

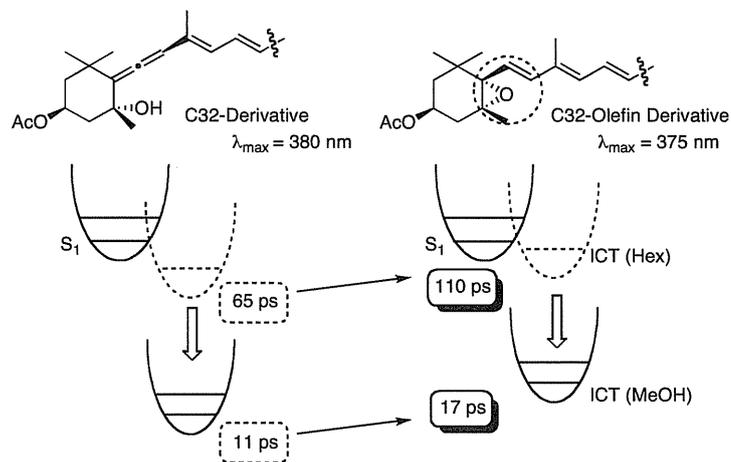


Fig. 3-8 アレンの存在の有無による S_1 /ICT寿命の変化

なわちメタノール中においてオレフィン類縁体の ICT 準位は、アレンを有する C32 類縁体と比較して高い位置に存在することが予測される。同様にヘキサン中においてもオレフィン類縁体の ICT 準位は、アレンを有する C32 類縁体の ICT 準位と比べると高い位置に存在することが考えられる。この結果は、アレン結合の有無により ICT 準位の位置が変化することを意味しており、アレン結合を有する C32 類縁体の ICT 準位は、オレフィン類縁体より常に低い位置に存在することが推測される。これは、アレン結合の存在が ICT 準位の安定化に寄与していることを示している。

一方で、Frank 教授らが測定したアレンを修飾したペリジニン類縁体においても同様の結果が得られている。Fig. 3-9 に、ペリジニンとペリジニンのアレンをオレフィンに置き換えたオレフィン類縁体のメタノール中での S_1 /ICT 寿命の結果および推定されるエネルギー準位図を示す。ペリジニンでは、先程の共役鎖を短くした C32 フコキサンチン類縁体の場合と異なり、メタノール中では安定化された ICT 準位が S_1 準位より低い位置に存在する一方で、ヘ

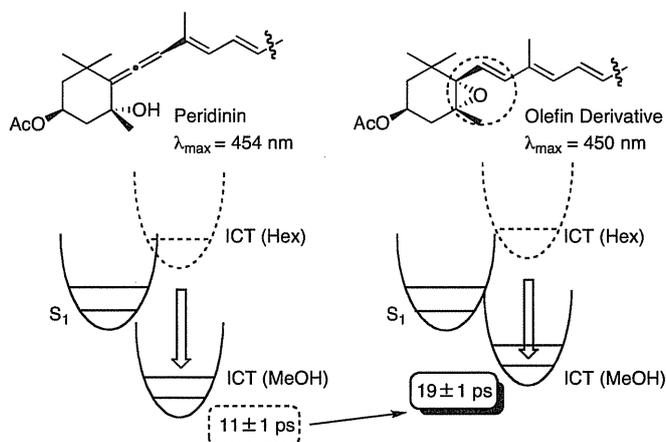


Fig. 3-9 アレンを修飾したペリジニン類縁体の結果

キサン中では安定化されていない ICT 準位が S_1 準位より高い位置に存在し、ヘキサン中では S_1 準位の寿命が計測され、ICT 準位の位置は特定できない。ここで 2 つの化合物の最大吸収波長を比較するとペリジニンは 454 nm、オレフィン類縁体は 450 nm とほぼ同じ値を示したことから S_1 準位はほぼ同じ位置に存在することが推測される。先と同様にメタノール中での寿命の違いがそのまま ICT 準位の相対的なエネルギー準位の位置に寄与していると仮定すると、ペリジニンの S_1 寿命は 11 ± 1 ps、オレフィン類縁体の S_1 寿命は 19 ± 1 ps であり、オレフィン類縁体の方が値が大きくなった。このことから、オレフィン類縁体の ICT 準位は、アレンを有するペリジニンのものより高い位置に存在することが予測される。この結果は、フコキサンチン類縁体で得られたアレン結合により ICT 準位が安定化されるという結果を支持するものである。なぜこのような現象が

起こるかは理解できていないが、ICT 準位の安定化にアレン結合が寄与していることを初めて示唆するものである。化合物によって ICT 準位の位置が変化するとクロロフィルの Q_y バンドとの距離が変化し、エネルギー伝達効率に直接影響を与えることが予想されるため、これら類縁体のエネルギー伝達効率がどのように変化するか非常に興味深い。

ところで、これまで効率的なエネルギー伝達に関与すると考えられる ICT 準位について検討するため、ペリジニンおよびフコキサンチンの共役鎖およびアレンを修飾した類縁体の超高速時間分解吸収スペクトルについて述べてきた。一方、Frank 教授らは、序章で述べたカロテノイドの光合成におけるもう一つの役割である光保護作用に関与する三重項励起状態(T_1 準位)についても検討している。すなわち、これまでに創製したペリジニンの共役鎖ならびにアレンを修飾した類縁体およびクロロフィル a を用いて、異なる測定条件により超高速時間分解吸収分光により T_1 準位の挙動を検討するものである。その結果、 T_1 準位についてはペリジニンの共役鎖長やアレンの有無に関係なくほぼ同じ挙動を示し、ペリジニンの特徴的な官能基を改変しても光保護作用にあまり寄与していないことを報告している。この T_1 準位については、本研究の目的であるクロロフィル a への超効率的なエネルギー伝達機構解明とは深く関連しないため、詳しく述べないがその詳細については文献を参照されたい^{8,9}。

E. イリデンブテノリド環を修飾したペリジニン類縁体の測定結果¹⁰

Frank 教授らによって、ペリジニンのイリデンブテノリド環を開環した類縁体の時間分解吸収スペクトルが測定された。1 章で述べたように、イリデンブテノリド環を開環した類縁体は容易にシス体へと異性化してしまうため、9'E-オレフィンエステル類縁体および 13Z-アセチレンエステル類縁体について測定している(Fig. 3-10)。

Fig. 3-11 に示す過渡吸収スペクトルの結果は、横軸が吸収波長、縦軸は過渡吸収強度の変化量を示しており、その時間経過の様子を表している。上側のスペクトルはメタノール中、下側はヘキサン中でのスペクトル結果である。Fig. 3-7 と同様に長波長側の 650 nm 付近の吸収帯が ICT 準位を示す吸収であり、短波長側の 500~550 nm の吸収帯は S_1 準位を示す吸収であることが推測される。先程と同様にメタノール中では、ヘキサン中のスペク

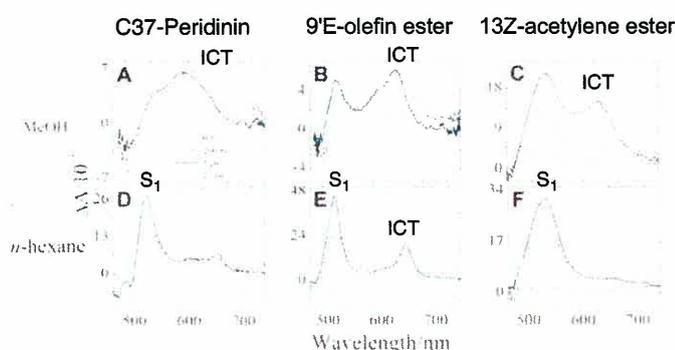


Fig. 3-11 過渡吸収スペクトルの結果

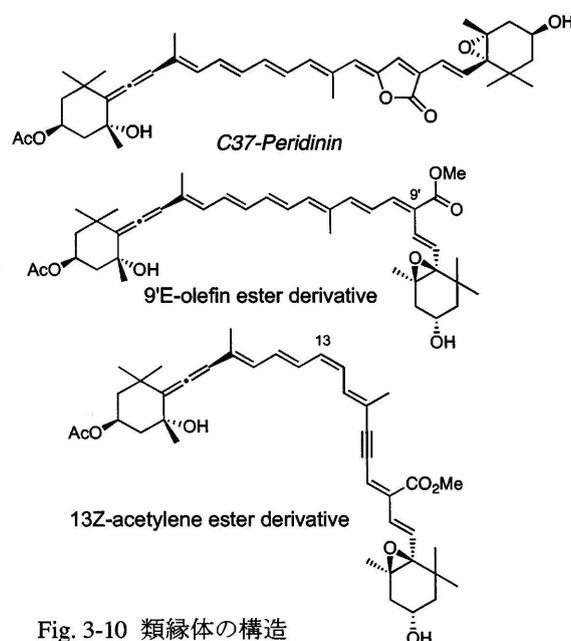


Fig. 3-10 類縁体の構造

トルを比較すると ICT 準位を示すピークが大きくなっていることが分かる。このことから、エステルを有する 2 つの類縁体においてもペリジニンと同様に、ICT 準位が存在することが理解できる。

次に、先の共役鎖を改変した類縁体およびイリデンブテノリド環を修飾した類縁体の $S_{1/ICT}$ 寿命を Table 3-3 に示す。共役鎖を改変した類縁体では、ヘキサン中において共役鎖長が短くなる(最大吸収波長が小さくなる)につれ、その寿命の値が大きくなっていくのに対し、メタノール中ではほぼ同じ 10 ps を示した。一方で、イリデンブテノリド環を修飾し、共役オレフィンがシスとなっている類縁体では、ヘキサン中において寿命が逆の傾向を示した。すなわち、最大吸収波長が小さくなるにつれ、寿命の値が大きくなることが予想されたが、予想に反しその値は小さくなった。

さらに、メタノール中でも 9'E-オレフィンエステル類縁体では 21 ± 1 ps、13Z-アセチレンエステル類縁体では 43 ± 1 ps と寿命の値が大きくなる傾向が見られた。このように、このイリデンブテノリド環を修飾した類縁体の $S_{1/ICT}$ 寿命を計測することで、シス体の場合ではトランス体と大きく挙動が異なることが分かった。Frank 教授らは、他のカロテノイドにおいても、トランス体とシス体で異なる寿命の傾向が見られることを報告している¹¹。これらの結果から、ICT 準位と S_1 準位が独立な挙動を示すことは言えるものの、さらなる性質については明確なことは言えず、分光学的考察から機構解明に迫るためにもイリデンブテノリド環は本質的に重要であることが示唆された。

Table 3-3 共役鎖長(上)およびイリデンブテノリド環(下)を修飾した類縁体における $S_{1/ICT}$ 寿命の結果

solvent	lifetime (ps)			
	C33 Der.	C35 Der.	C37 Per.	C39 Der.
共役鎖 n :	5	6	7	8
<i>n</i> -Hexane	4200±200	1000±100	186±4	41±1
Methanol	11±3	9±1	10±1	9±1

	λ_{max} (nm)			
<i>n</i> -Hexane	416	436	454	469
=====				
	Acetylene Der.	Ester Olefin Der.	C37 Per.	
<i>n</i> -Hexane	64±1	83±1	186±4	
Methanol	43±1	21±1	10±1	

	λ_{max} (nm)			
<i>n</i> -Hexane	410	430.5	454	

3-3 電場変調吸収スペクトル(シュタルクスペクトル)の測定

A. 原理・測定意義

次に、超効率的なエネルギー伝達に関与すると考えられる、もう一つの要因である分子内電荷移動現象(CT character)について述べる。この現象は、先に述べた ICT 準位を誘起する因子と推定される。ペリジニンやフコキササンチンはカルボニル基を有するため、光により基底状態から励起状態に遷移したとき分子内で電荷移動が起こり、共役鎖の電子的な対称性が失われる(Fig. 3-12)。ペリジニンに代表される超効率的なエネルギー伝達にはこの励起状態における電荷移動が寄与していると推定され、その相対的な大きさが注目され検討されている。

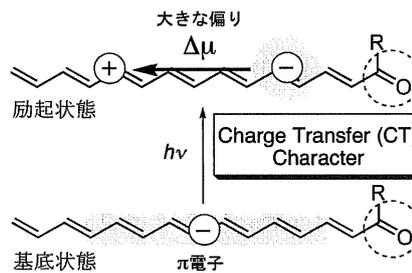


Fig. 3-12 分子内電荷移動

どれほど大きな電荷移動が起こっているかについては、シュタルクスペクトル(電場変調吸収スペクトル)を測定することで見積もることができる。この測定により、Fig. 3-12 に示す基底状態と励起状態における分子内電荷移動後の双極子モーメントの差($\Delta\mu$ の値)を見積もることで、励起状態における分子内電荷移動の程度を数値化できる。但し、この $\Delta\mu$ の値は電荷移動の絶対的な大きさを示すものではなく、様々な要因がある中の指標の1つであることを注記しておく。以下、その意味や算出方法について簡単に説明する。

シュタルクスペクトルは、サンプルに電場をかけることでサンプルの基底状態および励起状態を変化させ、その吸収スペクトルを測定する分光学的手法である¹²。Fig. 3-13 に示すように電場をかけることにより基底状態および励起状態に影響を与え、吸収スペクトルがわずかに変化する。そこで、電場をかけたことによって得られた吸収スペクトルの変化を観測し、そのスペクトルの計算による解析によって、種々の有意な物理定数を求めるというものである。

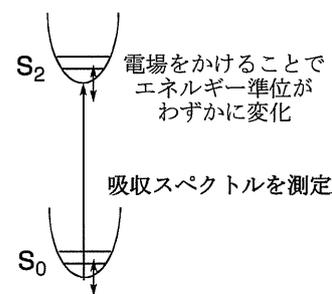


Fig. 3-13 シュタルクスペクトルの原理

シュタルクスペクトルとは、上記で述べたように「外部電場による吸収スペクトルの変化 ΔA 」のことであり、次式より求められる。

$$\Delta A = \log\left(\frac{I + \Delta I}{I}\right)$$

ここでは、「 I : 外部電場のないときの透過光強度」であり、「 ΔI : 外部電場による透過光強度の変化」である。これらが実験で測定され、シュタルクスペクトル ΔA を決定できる。

シュタルクスペクトル ΔA に対する理論は、Liptay らにより提唱されている¹³。その理論式および計算過程は複雑なためここでは省略するが、実験で得られたスペクトルの結果を解析することで、次の有意な物理定数が求められる。一つは「励起状態と基底状態の双極子モーメントの差 $\Delta\mu$ 」である。もう一つは、「 $\Delta\mu$ の遷移双極子の間の角度 θ 」で

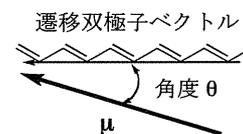


Fig. 3-14 角度 θ について

ある。ここでの角度は、遷移双極子ベクトルに対する $\Delta\mu$ (ベクトル)の角度である。測定時に、一定方向から電場を与えているサンプルに対し、様々な角度から透過光強度の変化 ΔI を求めることでその角度依存性を解析する。それにより、遷移双極子に対する $\Delta\mu$ の角度を算出することができる。ポリエンの遷移双極子はポリエンと平行であることが知られているため、シュタルクスベクトルを測定することで、Fig. 3-14 に示すようにベクトル $\Delta\mu$ と交わる角度を予測することができる。今回のシュタルクスベクトルの測定における目的は、 $\Delta\mu$ の大きさ $|\Delta\mu|$ の値を決定することであり、その分子の励起状態におけるその分子の電荷移動の程度を求めることである。これまでの研究として、van Grandelle らによってペリジニンの $\Delta\mu$ の値が求められており¹⁴、Fig. 3-15 に示すようにペリジニンはカルボニル基を有するフコキサンチンやスフェロイデノンと比べると測定条件は異なるものの、大きな $\Delta\mu$ の値を持つことが分かっている¹⁵。

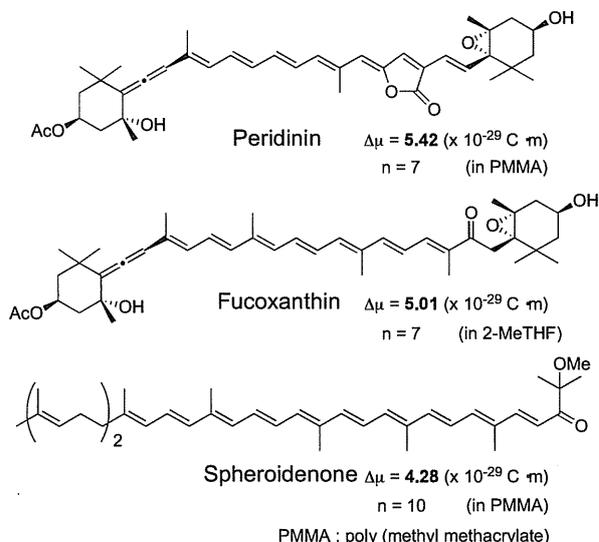


Fig. 3-15 シュタルクスベクトルの結果

そこで、機構解明のもう一つの手掛かりとなる電荷移動(CT character)の大きさに注目し、大阪市立大学橋本教授らと共にシュタルクスベクトルを測定することにより、ペリジニンの特異な構造とその大きさとの関係について検討することにした。すなわち、ペリジニン類縁体についてのシュタルクスベクトルを測定することで、ペリジニンのアレンおよびC37という炭素骨格がどのように大きな電荷移動に寄与しているのかを検討するのである。

B. ペリジニン類縁体の測定結果¹⁶

励起状態において電荷移動の程度を検討するため、メタクリル酸メチルポリマー中でペリジニンおよび合成した5つの類縁体のシュタルクスベクトルを測定した。その結果、Table 3-3 に示すようにアレン結合を持つペリジニンが、アレンをオレフィンやアセチレンに置き換えた全ての合成類縁体の中で、最も大きな $\Delta\mu$ の値を持つことが明らかとなった。すなわち、ペリジニンの $\Delta\mu$ の値が $5.42 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ であるのに対し、アレンを修飾したジオレフィン類縁体は $4.25 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ 、オレフィン類縁体は $4.22 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ 、アセチレン類縁体は $2.47 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ となった。Table 3-4 および Fig. 3-16 に示す構造を比較しながら、アレンを修飾したジオレフィン類縁体、エポキシオレフィン類縁体、エポキシアセチレン類縁体の3つにおいて考察すると、共役鎖が長くなるにつれ最大吸収波長は長くなり、それに伴い $\Delta\mu$ も大きな値を示す

Table 3-4 シュタルクスベクトルの結果

	$ \Delta\mu $ ($\times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$)	θ ($^\circ$)	λ_{max} (nm)	
nat-C37 Per.	5.42	2.9	454.0	
Diolefin Der.	4.25	9.6	459.0	
Olefin Der.	4.22	20.3	450.0	
Acetylene Der.	2.47	22.7	438.0	

conjugated chain-modified derivatives	C39 Der.	5.29	18.6	469.0
	C35 Der.	4.25	12.4	436.5

ことが分かる。しかし、アレン結合を持つペリジニンとジオレフィン類縁体を比較すると、明らかにペリジニンの方が大きな $\Delta\mu$ の値を示している。先に述べたように、 $\Delta\mu$ の大きさは励起状態における電荷移動の程度を示すため、電荷移動はペリジニンの場合に最も大きいことが明らかになった。また、角度 θ を考慮した模式図を Fig. 3-16 に示す。励起状態において、カルボニル基が電子アクセプターであると仮定すると、ペリジニンではアレンの位置に正電荷が来ることが予測される。一方で、Fig. 3-16 左側のアレンを修飾した3つの類縁体の $\Delta\mu$ は共役鎖の方向を向いており、そのため、カルボニル基との距離が近づき十分な電荷移動が起こっていないことが推定された。これらの結果から、アレンが電子供与基の役割を果たすことにより、他の類縁体にはない大きな電荷移動現象(CT character)が引き起こされていることが推測される。これはアレンの重要性を初めて明確に示したものであり、“ペリジニンはなぜアレン結合を持つのか” という疑問に対する一つの明確な答えである。共同研究者の橋本研の楠本は、MNDO-PSDCI 計算¹⁷によりこれらの実験結果が安定な配座を取った場合の計算結果と一致することを示している^{16d}。

一方で、共役鎖を変えた類縁体について注目すると、先程のアレンを修飾したペリジニンより共役鎖が長い C39 類縁体が最も大きな $\Delta\mu$ の値を持つと予想されたにも拘らず、予想に反しその値はペリジニンのものより小さく励起状態における電荷移動の程度は小さいことが明らかとなった。すなわち、ペリジニンの $\Delta\mu$ の値が $5.42 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ であるのに対し、共役鎖がペリジニンより一つ長い C39 類縁体は $5.29 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ 、共役鎖がペリジニンより一つ短い C35 類縁体は $4.25 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}$ となった。ここでも天然の炭素数 C37 骨格を持つペリジニンの電荷移動の程度が最も大きくなることが明らかとなり、“ペリジニンがなぜ C37 であるのか” という疑問に対する可能な答えであると言える。

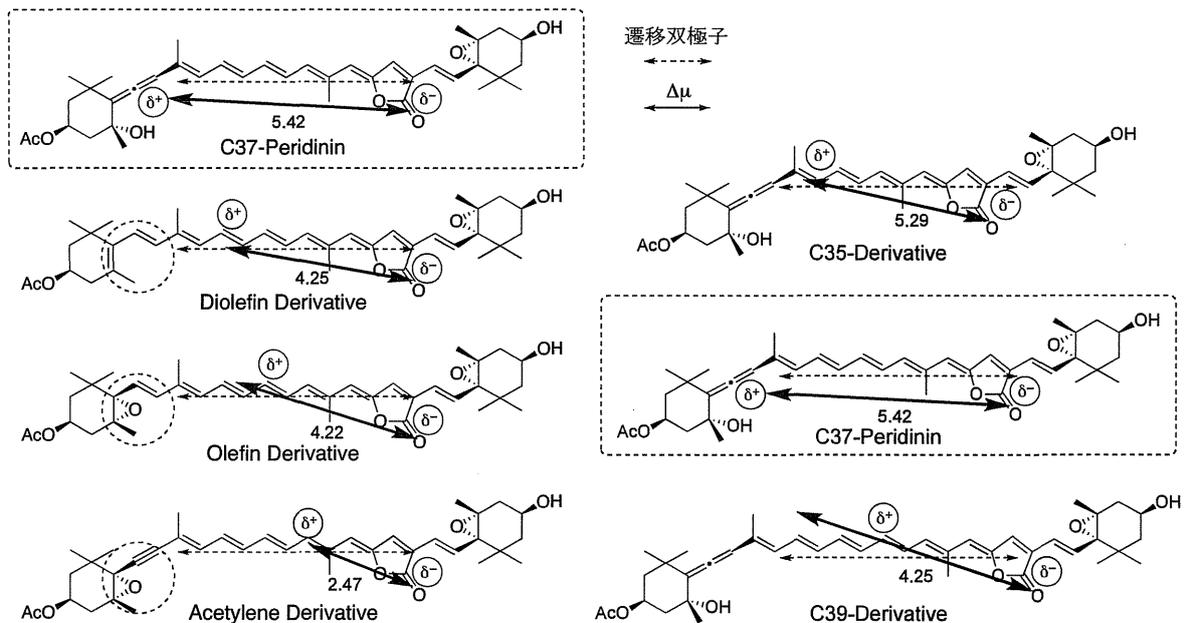


Fig. 3-16 ペリジニン類縁体において予想される電荷移動状態の模式図

以上のように、創製したアレンおよび共役鎖を改変したペリジニン類縁体を用いてシュタルクスペクトルを測定した。その結果、ペリジニンの特異な構造と電荷移動の大きさとの関係を明らかにすることができた。すなわち、ペリジニンが持つアレン結合や C37 という炭素骨格が、エネルギー伝達効率に関与すると考えられる大きな電荷移動(より大きなイオンの性質)を誘起していることを見出した。これらは、アレンや C37 という炭素骨格が電荷移動現象(CT character)において重要であることを初めて明確に示した結果であり、分子構造の視点から超効率的なエネルギー伝達機構を解明する上で大きな手掛かりになる結果である。さらに、この結果の一般性を実証するため、現在フコキサンチン類縁体のシュタルクスペクトルを測定している。

3-4 FCP complex の単離・精製およびフコキサンチンレス FCP complex の調製

A. エネルギー伝達効率の測定に向けて

本研究では、ペリジニンおよびフコキサンチンが有するクロロフィル a への超効率的なエネルギー伝達機構を解明することを目的としている。そのため序章で述べたように「カロテノイドの特異な構造」・「超効率的なエネルギー伝達」・「特殊な励起状態」の3つの関係を理解する必要がある。これまでに、ペリジニンおよびフコキサンチン類縁体を用いて、超高速時間分解吸収スペクトルおよびシュタルクスペクトルを測定することで、「特異な構造」と「特殊な励起状態である ICT 準位の存在および電荷移動の程度」との関係性を明らかにしてきた。そこで次の段階として、超効率的なエネルギー伝達との関係を明らかにするため、これらカロテノイド類縁体を実際どれほどのエネルギー伝達効率を発現するかを検討することが重要となる。そのために、フコキサンチンが形成するアンテナ複合体 Fucoxanthin-Chlorophyll a/c-Protein (FCP) complex に注目し、フコキサンチン類縁体を組み込んだ modified FCP complex のエネルギー伝達効率測定実験を試みることにした。FCP complex については、いまだ X 線結晶構造解析には成功していない。しかしながら、そのアミノ酸配列の解析が精力的に研究されており、また時間分解分光¹⁸、ラマン分光¹⁹、シュタルク分光^{15b}等、様々な分光学的研究が行われている。これらの情報を総合して、Fig. 3-17 に示すような FCP complex の予測構造における色素の結合部位のモデルが提唱されている^{18b}。一方で、ペリジニン類縁体でも同様に効率を測定する必要があるが、先に述べたように PCP complex は天然から限られた量しか得ることができないため、それを可能としている Frank 教授らが担当しており、ペリジニン類縁体を PCP complex に組み込む再構築実験が現在進行中である。

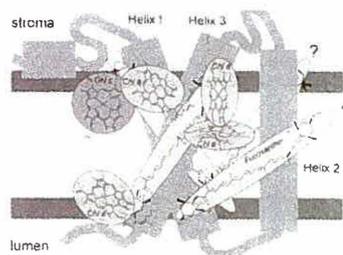


Fig. 3-17 FCP complexの推定構造

エネルギー伝達効率を測定するためには以下の手順が必要となる。すなわち、まず①葉緑体のチラコイドの光合成膜から望むタンパク FCP complex の単離を行う。Fig. 3-18 に示すように、光合成膜には FCP complex だけでなく、酸素等を作り出す PS1 や PS2 と呼ばれる反応中心や、H⁺イオンを運ぶシトクロム複合体等様々なタンパク質が含まれている。そのため、まずこの中から純粋な FCP complex のみを単離することが必要となる。次に、②得られた FCP complex からカロテノイド色素(フコキサンチン)のみを除去し、CP complex を調製する。フコキサンチン類縁体を組み込むには、まず天然物であるフコキサンチンを除去する必要がある。これは後述するが、カロテノイド色素は熱により FCP complex から脱離させることができる。

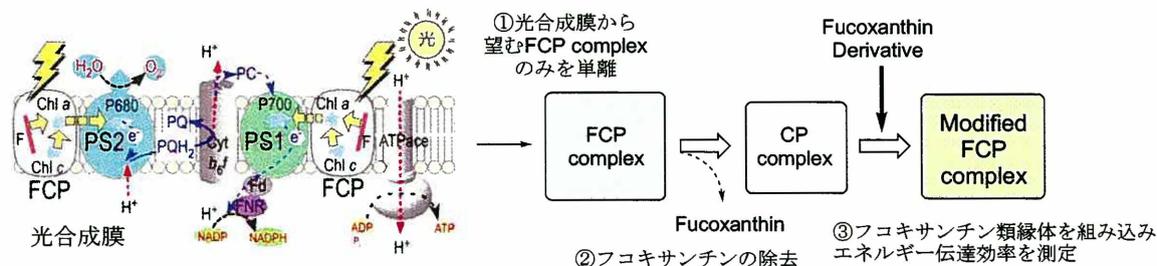


Fig. 3-18 類縁体を用いたエネルギー伝達効率測定に向けた課題

最後に③フコキサンチン類縁体を CP complex に添加することで Modified FCP complex を調製し、そのエネルギー伝達効率を測定する。これまでに光合成研究では、バクテリア・光合成細菌を用いた原核光合成生物のアンテナ複合体(LH1 や LH2)の再構成が頻繁に行われている。その方法としてクロロフィルやタンパク質に対し、カロテノイドをある条件のもと徐々に添加することで、アンテナ複合体が自然会合することによって再構築されていくことが知られている²⁰。FCP complex も同様の手法により再構成することが可能であると予測できる。一方、エネルギー伝達効率の測定には様々な手法が用いられているが、一般にカロテノイドが吸収した光エネルギーの強度を 100 とした時、エネルギー伝達後のクロロフィルから発せられる蛍光の強度を観測することによってその効率が求められる (Fig. 3-19)²¹。

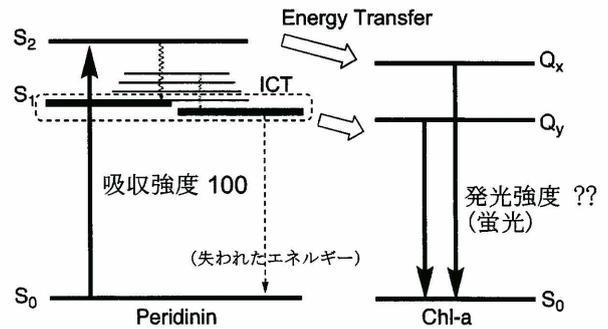


Fig. 3-19 エネルギー伝達効率の測定

B. FCP complex の単離

大阪市立大学橋本研へ出向き、文献記載の手法により FCP complex の単離を行った²²。そのフローチャートを Fig. 3-20、図示したものを Fig. 3-22 に示す。株式会社サウスプロダクトから提供されているオキナワモズクの盤状体 (Fig. 3-21) を細かい粒になるまで均一化した後、French Press を用いて 150 MPa の圧力により細胞壁を破碎した。次に、12,000 g の遠心分離器にかけ、膜・リン脂質・タンパクを有する緑褐色の上澄みを得た (Fig. 3-22 (A))。さらに、75,000 g の超遠心分離により膜・タンパクと脂質を分離した (B)。この沈殿を再度超遠心分離を用いて buffer A (10 mM MES/ KOH pH = 6.5, 2 mM KCl, 5 mM EDTA) により洗浄した。次に、望む洗浄したペレット状の膜・タンパクを回収した後、buffer B (25 mM Tris/ HCl pH = 7.4, 2 mM KCl) に溶解させた。

チラコイド膜に含まれる不要な PS1 や PS2 は沈殿物として得られる。この上澄みを濃縮後、充填剤 DE52 を用いてイオン交換カラムを行った。50 mM NaCl 溶液から 750 mM 溶液まで塩濃度を濃くすることで不要なタンパク質と分離し、望む FCP complex を粗精製した。その後、FPLC を用いたゲ

オキナワモズク盤状体

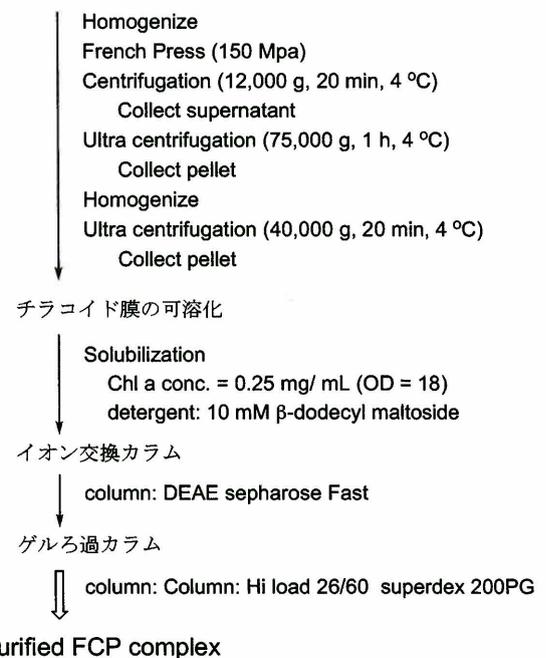


Fig. 3-20 FCPの単離・精製フロー

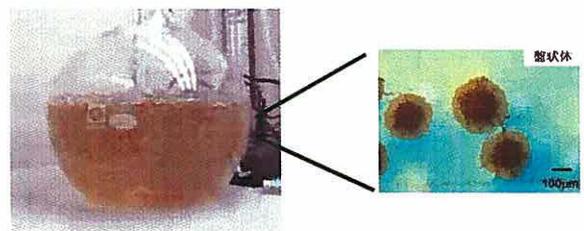


Fig. 3-21 オキナワモズク盤状体

ろ過カラムによりさらに精製することで純粋な FCP complex を得た。この純度は BN-PAGE を用いた電気泳動により確認している。

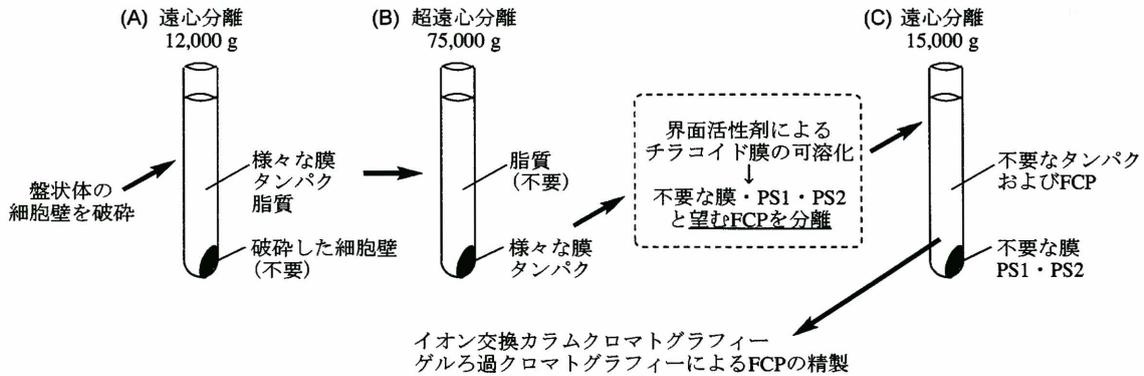


Fig. 3-22 FCP complex の単離・精製

C. フコキサンチンレス FCP complex の調製

次に、得られた FCP complex からフコキサンチンを除去することを試みた。Fig. 3-23 に、FCP complex および構成される各成分のメタノール溶液中の定常吸収スペクトルの結果を示す。これまでの研究において、フコキサンチンの溶液中での最大吸収波長が 445 nm (オレンジ) であるのに対し、点線で示す FCP complex 中では、フコキサンチンの最大吸収波長はおよそ 500 nm 付近に長波長シフト (Red Shift) することが知られている。したがって、フコキサンチンが除去される様子は、この定常吸収スペクトルを測定することで容易に理解することができる。

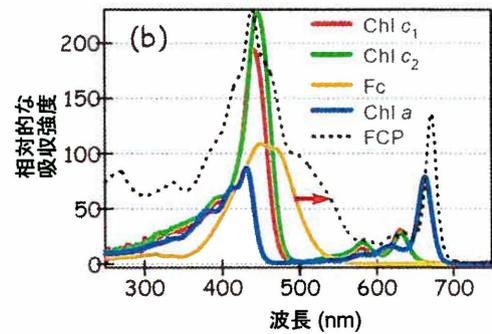


Fig. 3-23 FCP および各成分の定常吸収スペクトル

フコキサンチンがどの温度で除去できるかを検討するため、0°C から 60°C まで 5 分ごとに 5°C ずつ昇温し、定常吸収スペクトルにより FCP complex の吸収波長の変化を追跡した。

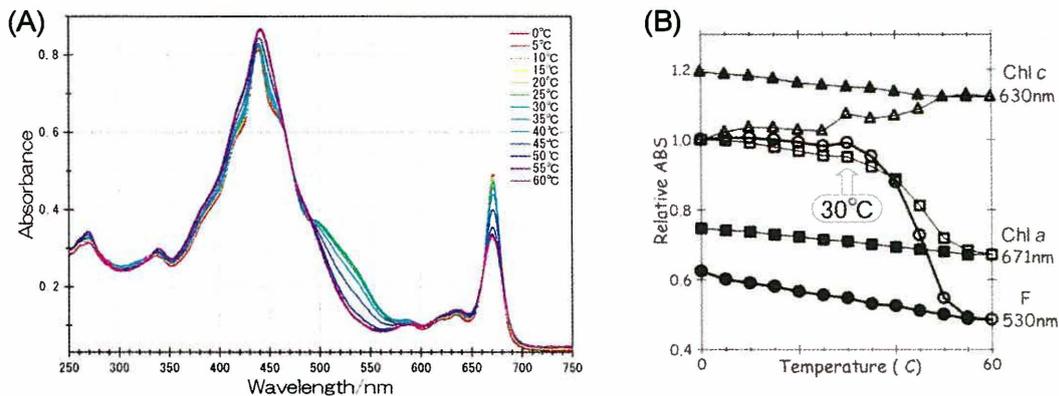


Fig. 3-24 FCP complex の加温実験

その結果を Fig. 3-24 に示す。横軸を波長、縦軸を吸収強度とした(A)では、昇温するにつれ 500 nm の吸収帯が小さくなり、450 nm の吸収が大きくなる様子が確認できる。これは色素であるフコキサンチンが FCP complex から除去され、単体の成分として波長が観測されたことを示している。この変化を横軸に温度、縦軸に各成分の相対的な吸収強度としたものを Fig. 3-24(B)に示す。白抜きのプロットは昇温したときに追跡した結果であり、黒塗りのものはその後温度を下げて追跡したときの結果を表している。この結果を見ると、30 °C 付近からフコキサンチンが徐々に減少しており、40 °C 付近において急激に減少していく様子が分かる。しかしながら、クロロフィル a も 40 °C から徐々に分解することが明らかとなった。今後フコキサンチンのみを FCP complex から除去するために、より詳細な温度の条件を検討する必要がある。

3-5 結語

以上のように、合成したペリジニン類縁体およびフコキサンチン類縁体を用いて、超高速時間分解吸収スペクトルおよびシュタルクスペクトルを測定することで、分子分光学の分野だけでは理解できなかったカロテノイドの特異な構造と特殊な励起状態との関係を初めて明らかにすることができた。

超高速時間分解吸収スペクトルの結果から、クロロフィル a へのエネルギー伝達に関与する ICT 準位は一般的な S_1 準位とは独立な挙動を示し、確かに存在することを証明することができた。またこの ICT 準位は、極性溶媒中において共役鎖長にかかわらず一定の位置に収束するという特異な性質を有することを見出し、ある一定の範囲にしか存在しないことを初めて明確に実証した。カロテノイドのエネルギー準位は共役オレフィン数、 $1/2n+1$ に比例するという報告²³をもとに、これらの結果を図示すると Fig. 3-25 に示すエネルギー準位図を提唱できる。すなわち、 S_1 準位や S_2 準位は共役鎖が短くなるにつれ徐々に上昇するのに対し、ICT 準位は灰色で示すある一定の範囲にしか存在しないというものである。このエネルギー準位図のもと、共役鎖長を変換したペリジニンおよびフコキサンチン類縁体のエネルギー伝達効率がどのように変化するか非常に興味深い。さらに、アレンを修飾した類縁体の結果から、アレン結合がその ICT 準位の安定化に寄与していることも指摘することができた。

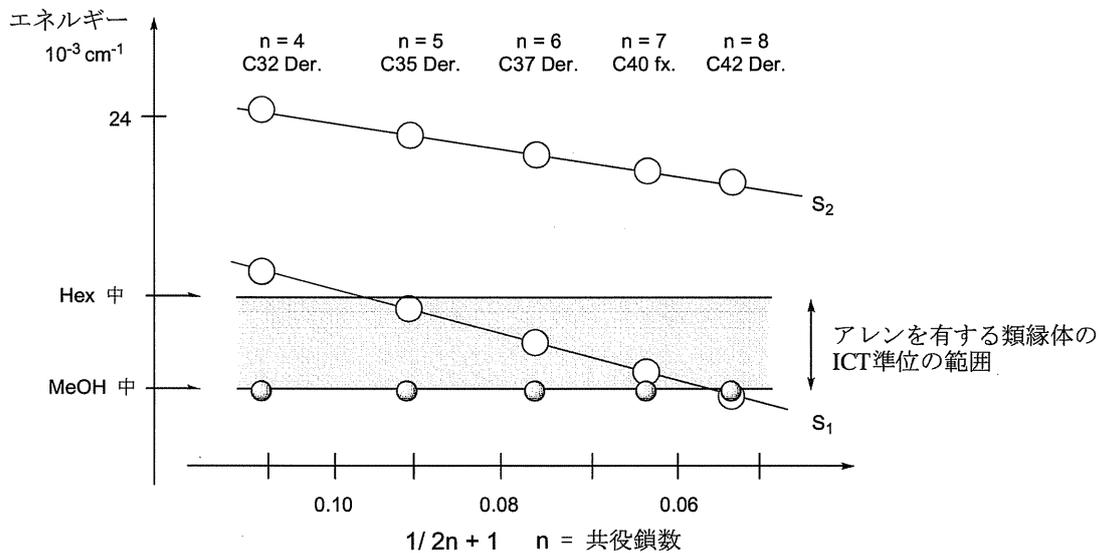


Fig.3-25 新たに提唱したエネルギー準位図

一方、シュタルクスペクトルを測定することで、励起状態における電荷移動の程度とペリジニンの特異な構造との関係を初めて明らかにすることができた。すなわち、ペリジニンが持つアレンや炭素数 37 という骨格が大きな電荷移動現象(CT character)を誘起することを見出した。またこの電荷移動において、カルボニル基が電子アクセプターであると仮定すると、アレン結合は電子ドナーとなり得ることを実験事実から初めて理解することができた。この電荷移動の大きさ、すなわちイオンの性質は、エネルギー伝達効率に関与する分子間およびエネルギー準位相互作用に

影響することが考えられ、超効率的なエネルギー伝達機構解明に向けての大きな手掛かりを得ることができた。現在、フコキサンチン類縁体でも同様にシュタルクスペクトルを測定し、その一般性を検討中である。

このように新たなエネルギー準位の存在ならびに励起状態のイオンの性質と構造の関係を明確にできたことは、エネルギー伝達機構解明に向けての大きな一歩であり、非常にセンセーショナルなものである。現在、フコキサンチン類縁体を用いたエネルギー伝達効率測定実験に向け、フコキサンチンレス FCP complex の調製を行っている。

引用文献と注記

- 1) Englman, R. *Mol. Phys.* **1970**, *18*, 145.
- 2) (a) 実験化学講座7 分光II, 第4版, 丸善, 東京, 1990, p 275~302. (b) 宮下和夫 (監修), カロテノイドの科学と最新応用技術, 1版, シーエムシー出版, 東京, 2009, p 63~77.
- 3) (a) Bautista, J. A.; Connors, R. E.; Raju, B. B.; Hiller, R. G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 8751. (b) Frank, H. A.; Bautista, J. A.; Josue, J.; Pendon, Z.; Hiller, H. G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 4569.
- 4) (a) Chatterjee, N.; Niedzwiedzki, D. M.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Katsumura, S.; Frank, H. A. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *463*, 219. (b) Niedzwiedzki, D. M.; Chatterjee, N.; Enriquez, M. M.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Katsumura, S.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 13604.
- 5) (a) Tavan, P.; Schulten, K. *J. Chem. Phys.* **1986**, *85*, 6602. (b) Tavan, P.; Schulten, K. *Phys. Rev. B* **1987**, *36*, 4337.
- 6) Akimoto, S.; Takaichi, S.; Ogata, T.; Nishimura, Y.; Yamazaki, I.; Mimuro, M. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *260*, 147.
- 7) (a) Wild, A. D.; Winkler, K.; Stalke, S.; Oum, K.; Lenzer, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 2499. (b) Kopczynski, M.; Ehlers, F.; Lenzer, T.; Oum, K. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 5370.
- 8) Fuciman, M.; Enriquez, M. M.; Kaligotla, S.; Niedzwiedzki, D. M.; Kajikawa, T.; Aoki, K.; Katsumura, S.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 4436.
- 9) Kaligotla, S.; Doyle, S.; Niedzwiedzki, D. M.; Hasegawa, S.; Kajikawa, T.; Katsumura, S.; Frank, H. A. *Photosynth. Res.* **2010**, *103*, 167.
- 10) Chatterjee, N.; Niedzwiedzki, D. M.; Aoki, K.; Kajikawa, T.; Katsumura, S.; Hashimoto, H.; Frank, H. A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, *483*, 146.
- 11) Niedzwiedzki, D. M.; Sandberg, D. J.; Cong, H.; Sandberg, M. N.; Gibson, G. N.; Birge, R. R.; Frank, H. A. *Chem. Phys.* **2009**, *357*, 4.
- 12) (a) 実験化学講座7 分光I, 第4版, 丸善, 東京, 1990, p 52~81. (b) 宮下和夫 (監修), カロテノイドの科学と最新応用技術, 1版, シーエムシー出版, 東京, 2009, p 90~104.
- 13) Liptay, W. "Excited States", Lim, E. C. Ed. Academic Press, New York-London, 1974, Vol 1, p 129.
- 14) Premvardhan, L.; Papagiannakis, E.; Hiller, R. G.; van Grondelle, R. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 15589.
- 15) (a) Gottfried, D. S.; Steffen, M. A.; Boxer, S. G. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1059*, 76. (b) Premvardhan, L.; Sandberg, D. J.; Fey, H.; Birge, R. R.; Büchel, C.; van Grondelle, R. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 11838.
- 16) (a) Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Hashimoto, H.; Niedzwiedzki, D. M.; Frank, H. A.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5006. (b) Kajikawa, T.; Aoki, K.; Singh, R. S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Frank, H. A.; Hashimoto, H.; Katsumura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3723. (c) Kajikawa, T.; Furuichi, N.; Katsumura, S. *J. Synth. Org., Jpn.*, **2010**, *68*, 625. (d) Kusumoto,

- T.; Horibe, T.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Cogdell, R. J.; Birge, R. R.; Frank, H. A.; Katsumura, S.; Hashimoto, H. *Chem. Phys.* **2010**, *373*, 71.
- 17) (a) Martin, C. H.; Birge, R. R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 852. (b) Ren, L.; Martin, C. H.; Wise, K. J.; Gillespie, N. B.; Luecke, H.; Lanyi, J. K.; Spudich, J. L.; Birge, R. R. *Biochemistry* **2001**, *40*, 13906.
- 18) (a) Papagiannakis, E.; van Stokkum, I. H. M.; Fey, H.; Büchel, C.; van Grondelle, R. *Photosynth. Res.* **2005**, *86*, 241. (b) Gildenhoff, N.; Amarie, S.; Gundermann, K.; Beer, A.; Büchel, C.; Wachtveitl, J. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1797*, 543. (c) Gildenhoff, N.; Herz, J.; Gundermann, K.; Büchel, C.; Wachtveitl, J. *Chem. Phys.* **2010**, *373*, 104.
- 19) (a) Premvardhan, L.; Bordes, L.; Beer, L.; Büchel, C.; Robert, B. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 12565. (b) Premvardhan, L.; Robert, B.; Beer, A.; Büchel, C. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1797*, 1647.
- 20) (a) Roszak, A. W.; McKendrick, K.; Gardiner, A. T.; Mitchell, I. A.; Isaacs, W. N.; Cogdell, R. J.; Hashimoto, H.; Frank, H. A. *Structure* **2004**, *12*, 765. (b) Akahane, J.; Rondonuwu, F. S.; Fiedor, L.; Watanabe, Y.; Koyama, Y. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 184. (c) Polivka, T.; Pascher, T.; Sundstrom, V.; Hiller, R. G. *Photosynth. Res.* **2005**, *86*, 217. (d) Sakai, S.; Hiro, A.; Sumino, A.; Mizuno, T.; Tanaka, T.; Hashimoto, H.; Dewa, T.; Nango, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1280.
- 21) (a) Bautista, J. A.; Hiller, R.G.; Sharples, F. P.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R.; Frank, H. A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2267. (b) Holt, N. E.; Kennis, J. T. M.; Fleming, G. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 19029. (c) Akimoto, S.; Yokono, M.; Ohmae, M.; Yamazaki, I.; Tanaka, A.; Higuchi, M.; Tsuchiya, T.; Miyashita, H.; Mimuro, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 12612.
- 22) Büchel, C. *Biochemistry* **2003**, *42*, 13027.
- 23) Sashima, T.; Koyama, Y. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 5011.

第4章 機構解明へ向けた新展開および新たな反応開発

4-1 イリデンブテノリド環をシフトさせたペリジニン類縁体の合成

A. 序論

3章において、ペリジニンおよびフコキサ
ンチン類縁体を用いて、これらカロテノイド
の特異な構造とエネルギー伝達効率に
関与する励起状態の関係を明らかにした。
すなわち、共役鎖を改変したカロテノ
イド類縁体を用いて、新たなエネルギー
準位である ICT 準位の存在を証明し、
共役鎖長にかかわらず一定の位置に
収束するという ICT 準位の特異な性質
を見出し、ペリジニンのアレンや C37
という炭素骨格が励起状態における
大きな電荷移動を誘起することを見
出した。しかしながら、測定した超
高速時間分解吸収スペクトルとシ
ュタルクスpekトルは、全く異なる
原理・測定方法であるため、それぞ
れの測定結果を連動させて ICT 準
位の性質と電荷移動の大きさ (CT
character) の 2 つの相関関係につ
いて議論することはできなかった。ま
た分子分光学的分野においても、こ
れら ICT 準位の性質と電荷移動の
程度を示す $\Delta\mu$ の値との関係を
明確に理解できる分光学的手法は
確立されていない。

そこでこれまでの結果をもとに、新規ペリジニン類縁体を創製することによってこの ICT 準位と電荷移動の程度との関係を明らかにすることを試みた。すなわち、「ICT 準位が安定化される度合い」と「励起状態における電荷移動の大きさ」を関連づけるねらいである。そのために、新たに Fig. 4-1 に示すペリジニンのイリデンブテノリド環を 1 つシフトさせた YBS-1 類縁体 **2** および 2 つシフトさせた YBS-2 類縁体 **3** を設定した。これら類縁体は、構造的にイリデンブテノリド環の位置が異なるのみで、アレン結合および共役鎖長を含む他の官能基は全く変わらない。したがって、天然ペリジニンの最大吸収波長(ヘキサン中 454.0 nm)とほとんど変わらないことが予想される。この分子が持つ官能基および最大吸収波長がペリジニンと変わらないことを利用し、これまでに得られた結果から推察した仮説に基づき、2 つの関係を理解することを試みた。その方法を以下に述べる。

まず 3-3 節で得られたペリジニン類縁体のシュタルクスpekトルの結果から、イリデンブテノリド環をシフトさせた類縁体のシュタルクスpekトルを測定した場合、Fig. 4-2 に示すようにアレンとイリデンブテノリド環の距離が近づくため、得られる $\Delta\mu$ の値は小さくなることが予想され、その大きさは「ペリジニン > YBS-1 > YBS-2」の順になることが予測できる。その一方で、これら類縁体の超高速時間分解吸収pekトルを測定し、 $S_{1/ICT}$ 寿命を計測する。3-2 節 C のアレンを修飾したフコキサ
ンチン類縁体の結果でも述べたように、最大吸収波長が同じ化合物では S_1 準位の

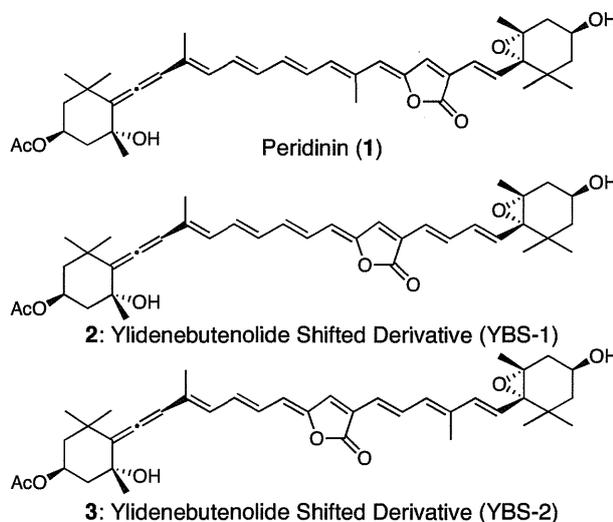


Fig. 4-1 イリデンブテノリド環シフトペリジニン類縁体

位置が変化しないことが予測されることから、 S_1 準位あるいは ICT 準位の寿命を示す $S_{1/ICT}$ 寿命の違いが直接 ICT 準位の位置の違いを示すと考えられる。3-2 節 C の結果において、 $S_{1/ICT}$ 寿命の値が小さくなることで ICT 準位がより安定化されていると理解した。したがって、これら類縁体の寿命の値が仮に $YBS-2 > YBS-1 >$ ペリジニンの順に小さくなったと結果が得られたとすると、ICT 準位が「ペリジニン-YBS-1-YBS-2」の順に低い位置に存在することを示し、ペリジニンの ICT 準位が最も安定化されていると考えることができる。上記の例では、最も $\Delta\mu$ の値が

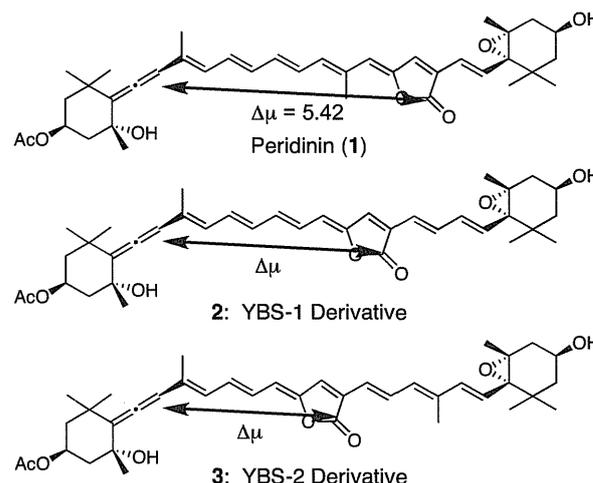


Fig. 4-2 予想されるシュタルクスpekトルの結果

大きいペリジニンが、最も ICT 準位が安定化されていると理解でき、「電荷移動の大きさ」と「ICT 準位の安定化」を明確に関連づけることができる。逆に $S_{1/ICT}$ 寿命がすべて同じ値を示したとすると、電荷移動の大きさと ICT 準位は全く関連性を持たない励起状態であることが理解できる。この 2 つがどのような関係にあるかを理解することは、エネルギー伝達機構の解明に向けた重要な手掛かりとなる。このように、分光学的な測定だけでは理解できない性質を分子構造に注目した視点から、これら 2 つの励起状態の関係を明らかにすることを目的とした。

さらに、これら類縁体を設定したもう一つの目的は、ペリジニンのイリデンブテノリド環を開いたエステル類縁体では達成できなかった Modified PCP complex の再構築を成功させることである。これらの分子はペリジニンと構造がほとんど変わらないため、これら類縁体を用いた PCP complex の再構築を実現できる可能性が高いと予測できる。この PCP complex の再構築実験が成功すれば、あまり理解されていないペリジニンのイリデンブテノリド環とその周辺タンパクとの相互作用を明らかにすることができる。さらに効率を測定することによって、ペリジニンが誇るエネルギー伝達効率と励起状態の関係についても明らかにできる。

B. 合成戦略

イリデンブテノリド環をシフトさせた類縁体の合成戦略を Fig. 4-3 に示す。それぞれの分子を 3 成分に分け、アレンを有するビニルヨード (Left セグメント 4 および 5)、アルデヒド (Right セグメント 7 および 8)、および新たな鍵中間体となる多官能性 3 置換オレフィン 6 を開発し、これらを順番に結合させることで合成する計画を立てた。すなわち、これまでに様々な基質に対し適応させた改良ジュリア反応およびワンポットでのイリデンブテノリド環の構築法により、各セグメントを結合させる計画である。Left および Right セグメントの共役鎖を適宜変えることにより、イリデンブテノリドシフト類縁体 YBS-1 2 および YBS-2 3 を合成することができる。さらに、この合成法を確立できれば、Left および Right セグメントの共役鎖を伸縮させることで、共役鎖ならびにイリデンブテノリド環の位置を自在に変化させた類縁体も合成することができる。

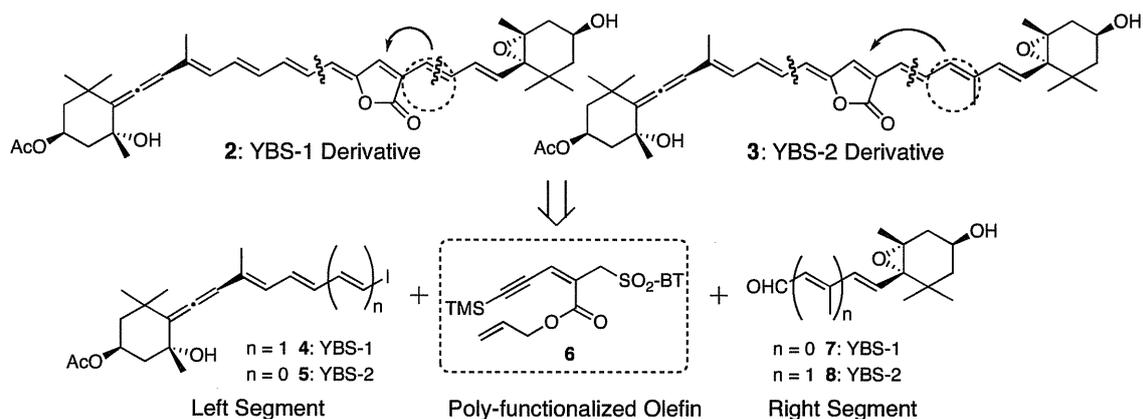
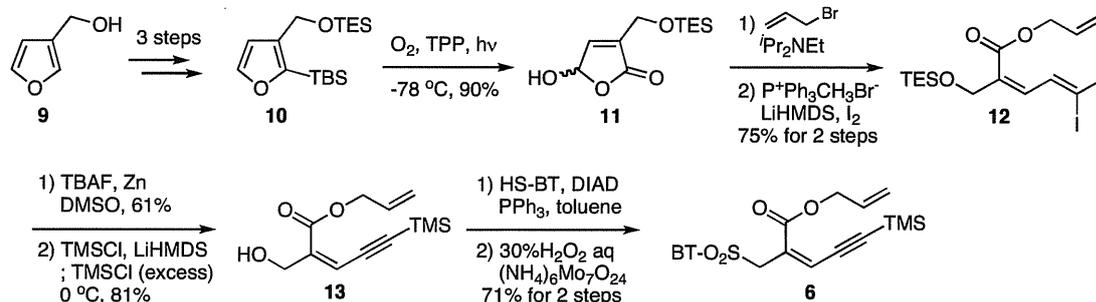


Fig. 4-3 合成戦略

C. イリデンブテノリド環をシフトさせたペリジニン類縁体の合成

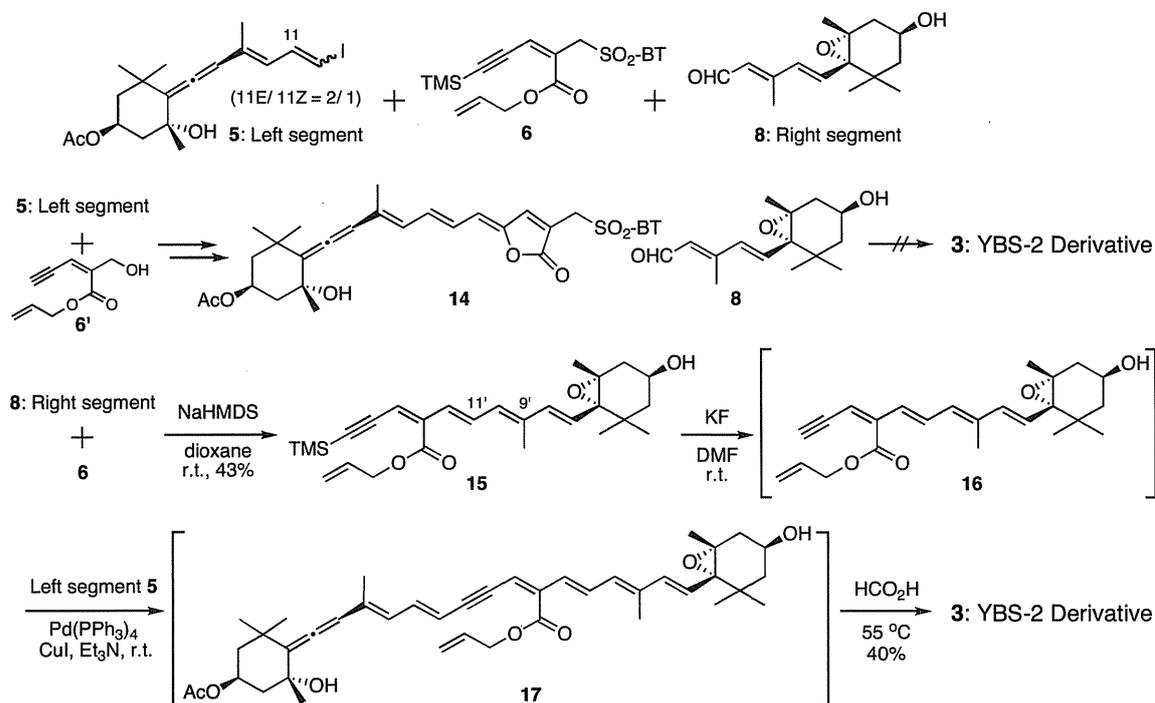
この合成の詳細については当研究室の長谷川および花ノ木の修士論文に譲るが^{1,2}、上記の戦略から効率的にイリデンブテノリド環をシフトさせたペリジニン類縁体を合成することに成功した。ここではその概略を示す。まず鍵中間体となる3置換オレフィン**6**の合成をScheme 4-1に示す。市販の3-フランメタノール**9**から既知の手法により3段階で得られる**10**に対し、一重項酸素酸化を行うことでブテノリド**11**を高収率で得た。次に、Z選択的なブテノリド環の開環、続くヨウ素を用いたWittig反応によりジヨード化合物**12**を得た。これに対しZn存在下、TBAFを用いることでアルキンへの変換を行った後、生じたアルキンをTMSで保護し**13**とした。ここでは、アリルアルコールとアルキンの両方にTMS基を導入した後、過剰のTMSClを添加することで選択的にアルコールのTMS基のみを脱保護した。最後に光延反応によりスルフィドを導入し、過酸化水素水で酸化することで多官能性3置換オレフィン**6**の合成に成功した。



Scheme 4-1 多官能性3置換オレフィンの合成

3置換オレフィン**6**を合成できたので、別途合成したLeftセグメント**5**およびRightセグメント**8**を用いてイリデンブテノリド環を2つシフトしたYBS-2類縁体の合成を行った(Scheme 4-2)。当研究室の長谷川は、まずLeftセグメントとスルホン**6**の等価体**6'**からイリデンブテノリド環を有する**14**を合成した後、Rightセグメントとの改良ジュリア反応により合成することを試みている。しかしながら、この共役鎖が長いスルホン**14**は、塩基によって生じた α 位のアニオンの反応性が

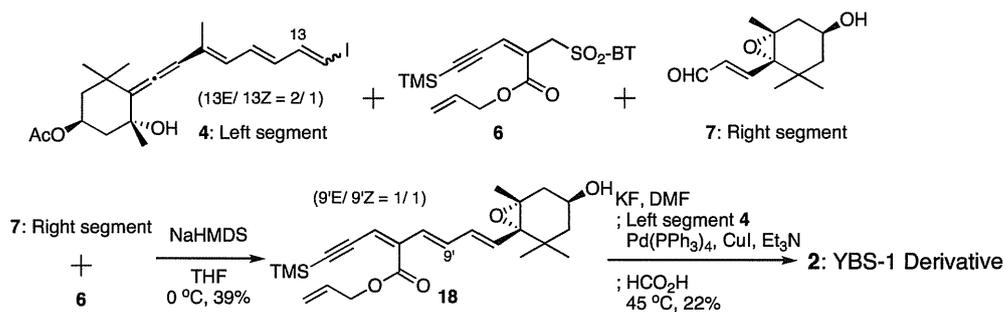
悪く反応が進行しなかった。そこで、先に **Right** セグメント **8** と 3 置換オレフィン **6** を改良ジュリア反応により結合させた後、最後にイリデンブテノリド環を構築することとした。はじめの改良ジュリア反応では、塩基、溶媒および温度について種々検討したところ、ジオキサン溶媒中 NaHMDS 存在下、室温で反応が進行し 43% の収率で生成物を得ることができた。カップリング体の異性体比は 10/ 1/ 1 とオールトランス体が主生成物となったものの、9'位もしくは 11'位の Z 体と考えられる副生成物も得られた。次に異性体混合物ながら得られた **15** に対し、フッ化カリウムによる TMS 基の除去によりアルキン **16** を得た。しかしながら、**16** は単離すると非常に不安定であったため、単離せずにワンポットでイリデンブテノリド環を構築した。すなわち、TMS 基を除去した後、そのまま Left セグメント **5** との菌頭カップリング、続くギ酸により還元することで、ワンポットでイリデンブテノリド環を構築した。TLC 上でカップリング体 **17** を確認できるまでは室温で反応させ、ギ酸を添加した後に 55 °C に昇温することで望むイリデンブテノリド環シフト類縁体 YBS-2 **3** を 40% の収率で得ることができた。存在する異性体を光異性化によりオールトランス体へと収束させた後、これの HPLC による分取を行い、NMR による構造解析によりオールトランス体であることを確認した。



Scheme 4-2 イリデンブテノリド環を2つシフトさせた類縁体の合成

さらに、同様の手法によりイリデンブテノリド環を1つシフトさせた類縁体の合成にも成功した(Scheme 4-3)。3置換オレフィン **6** と **Right** セグメント **7** の改良ジュリア反応では、反応条件を種々検討したものの形成したオレフィンの E/ Z 比は 1/ 1 となった。同様に TMS 基の除去、菌頭カップリング、続くイリデンブテノリド環の構築をワンポットで行うことで、YBS-1 **2** の合成を達成した。しかしながら、この反応では同程度の収率で副生成物も得られ低収率となった。YBS-1 類縁体も同様に HPLC により分取した後、NMR による構造決定を行った。今後、この副生成物の

NMR 解析および反応条件を検討する必要がある。



Scheme 4-3 イリデンブテノリド環を1つシフトさせた類縁体の合成

D. 結語

以上のように、共通の多官能性3置換オレフィンを開発し、これを用いた3成分連結型反応を駆使することで、ペリジニンのイリデンブテノリド環をシフトさせた類縁体の合成に成功した。この合成法は、ペリジニンの任意の位置にイリデンブテノリド環を導入でき、さらに Left および Right セグメントの共役鎖の長さを伸縮させることで、自在に共役鎖長を改変した類縁体も合成できる汎用性の高い手法である。また、これら類縁体の定常吸収スペクトルを測定したところ、ヘキサン中においてペリジニンが 454 nm であるのに対し、イリデンブテノリド環を一つシフトさせた YBS-1 類縁体は 448 nm、二つシフトさせた YBS-2 類縁体は 446 nm とわずかながら違いが見られた。この違いは S_{ICT} 寿命の考察において大きな差異ではないと推測されるが、イリデンブテノリド環の位置によって共役オレフィンにおける電子の流れに違いが生じていることを示しており非常に興味深い。現在、これら類縁体の超高速時間分解吸収スペクトルおよびシュタルクスペクトルを測定している最中である。2つのスペクトル結果から、電荷移動の大きさと ICT 準位の安定化の関係を明らかにできると期待される。

4-2 機能性分子の開発

A. 序論

これまでペリジニンにおけるイリデンブテノリド環の役割を理解するため、種々のペリジニン類縁体の合成を行ってきた。ここでは、イリデンブテノリド環の効果を異なる視点から理解するために設定した擬似カロテノイドの合成について述べる。

分光学的測定において、オレフィン数が 11 である β -カロテンとその共役鎖を変えた β -カロテン類縁体のシュタルクスpekトルの測定が行われている(Fig. 4-4)³。そこで、新たに Fig. 4-5 に示すような共役鎖長を変えた一連のイリデンブテノリド環を含んだ擬似カロテノイドを合成し、相当する共役鎖を持った β -カロテンと分光学的な応答を比較しその応答の違いを分析することによって、イリデンブテノリド環の役割を理解することを目的とした。これら擬似カロテノイドは、ペリジニンを簡略化した構造を持つと見なせる。したがって、他の官能基による影響がないため、イリデンブテノリド環のみの効果を知ることができる。すなわち、イリデンブテノリド環が電荷移動現象(CT character)の発現および ICT 準位がどれほど重要であるかを考える上で、貴重な実験事実を得ることができると期待される。

また、カルボニル基をもつ極性カロテノイドが注目されるもう 1 つの理由がある。それは、極性カロテノイドの 3 次非線形光学応答の値が、無極性カロテノイドに比べて非常に大きくなっている点である。3 次非線形光学応答とは、光の強さを 3 乗にする効果であり、物理の光物性の分野において注目されている。極性カロテノイドは新たな機能性材料として期待されており、これらの擬似カロテノイドを合成し物性を理解することで、新規機能性物質の開発の契機となることが期待される。

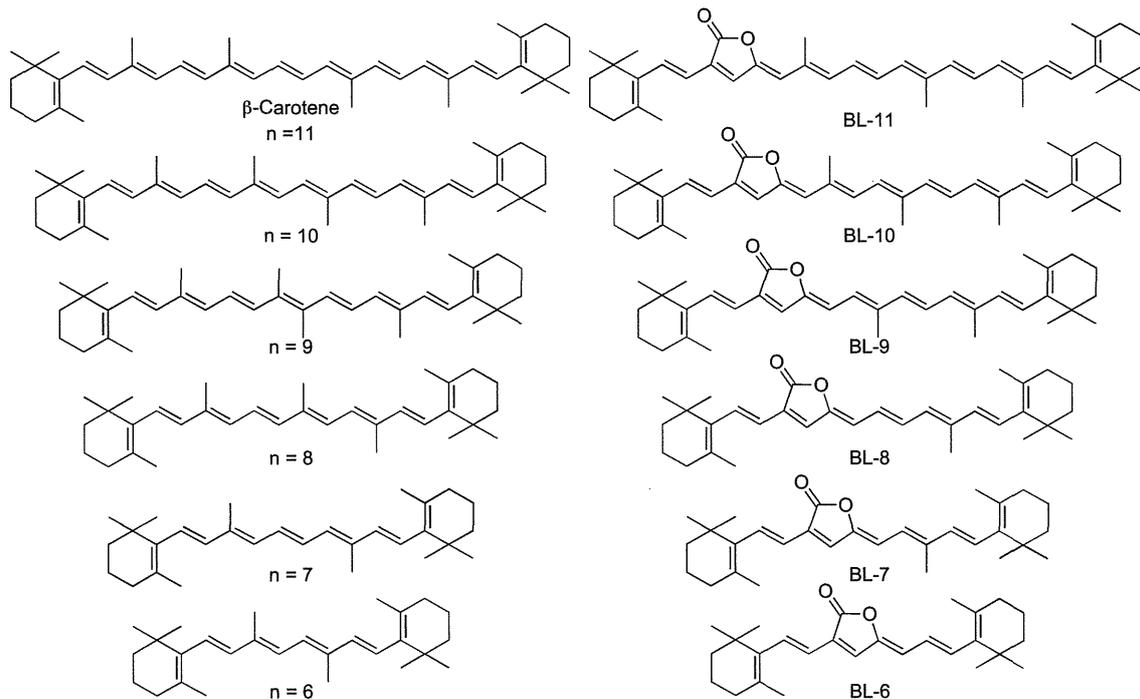


Fig. 4-4 共役鎖を改変した β -カロテン

Fig. 4-5 共役鎖を改変した擬似カロテノイド

B. 合成戦略

設定した擬似カロテノイドであるブテノリド化合物(BL)は、Fig. 4-6 に示す合成手法により系統的に合成することとした。すなわち、アルキン **19** と共役鎖を変えた種々のビニルヨージド **20** をそれぞれ合成し、当研究室で開発されたワンポットでの菌頭カップリング、続くイリデンブテノリド環の構築法を用いることで合成できると考えた。これまでに共役鎖を改変したペリジニン類縁体の合成において、長いポリエンを有する基質に対してもこのイリデンブテノリド環の構築法は有効であることを見出しているが、どこまで長いポリエンを持つ基質に適用できるかは分かっていない。そこで、その適用範囲も検討することとした。なお、BL-8,9 については当研究室の大田との共同研究である。

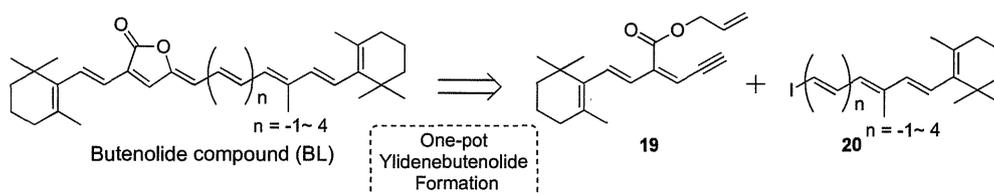
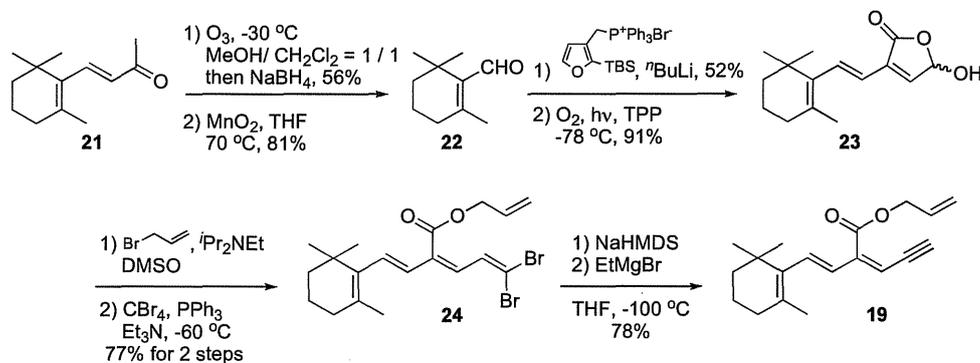


Fig. 4-6 合成戦略

C. 鍵中間体アルキンの合成

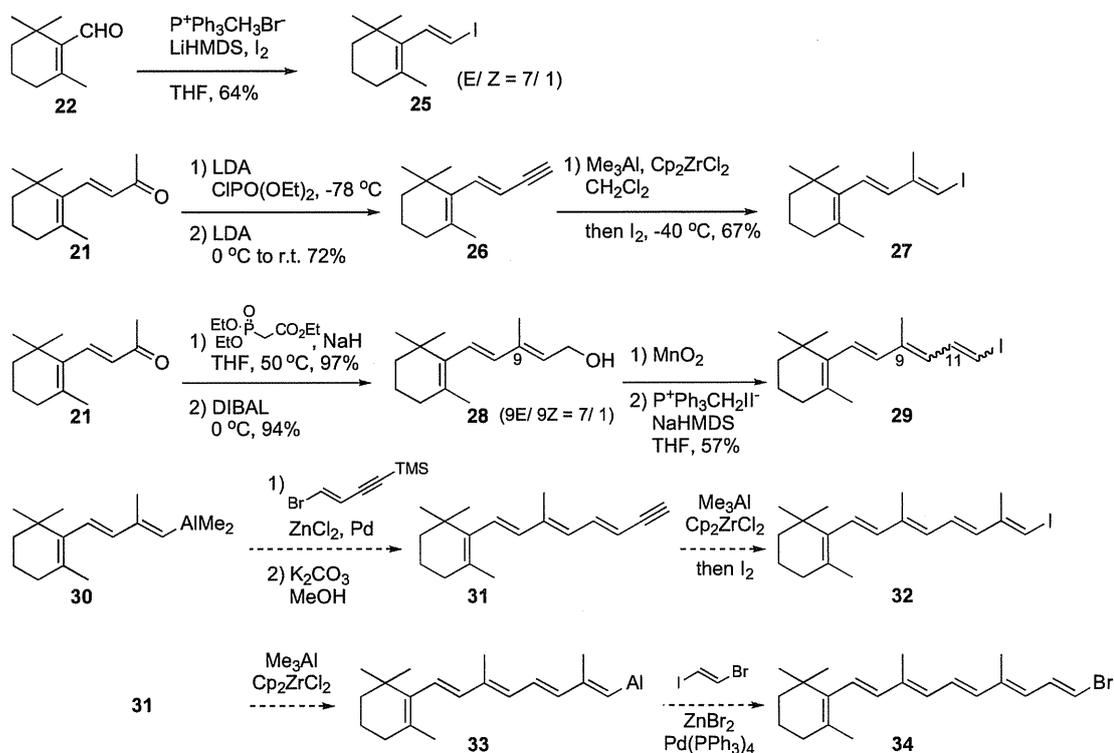
まず、アルキン **19** の合成を Scheme 4-4 に示す。β-イオノンの2置換オレフィンを選択的にオゾン分解した後、NaBH₄ で還元することでアリルアルコールとした。次に酸化して得られるアルデヒド **22** は、容易に空気酸化されカルボン酸へと変化してしまうためこのアルコールを保存しておき、必要時に MnO₂ 酸化によりアルデヒドに酸化して用いることとした。次に、すでに確立されている合成法に基づきアルキン **19** を合成した⁴。アルデヒド **22** に対する Wittig 反応、続く一重項酸素酸化によりブテノリド **23** とした後、Z 選択的な開環、Corey 法によりジブromo体 **24** を得た。最後に NaHMDS および EtMgBr の2種類の塩基を-100 °C で作用させることで、78%の収率で望むアルキン **19** を合成できた。



Scheme 4-4 アルキンの合成

D. 共役鎖長の異なるビニルヨージドの合成

一方、種々のビニルヨージドは、 β -イオンから Wittig 反応を基盤として簡便に合成することができた(Scheme 4-5)。まず、オレフィンをもつ 2 つ有するビニルヨージド **25** は、アルデヒド **22** に対する Wittig 反応により E 選択的に合成できた。次にオレフィンをもつ 3 つ有するビニルヨージド **27** は、すでに報告されている手法に従いアルキン **26** への変換、続くメチルアルミネーションおよびヨウ素によるトラップにより良好な収率で合成した⁵。また、オレフィンをもつ 4 つ有する **29** は、 β -イオンに対する HWE 反応、DIBAL 還元によりアルコール **28** とした後、調製したヨウ素を有する Wittig 塩を用いて合成した。しかしながら、9 位および 11 位のオレフィンの異性化が起こりオレフィンの E/Z 比が 2/1/1 と複雑になったため、各々の異性体の特定はできていない。この反応については現在検討中である。一方、オレフィンをもつ 5 つ有する **32** は、根岸らによってすでに報告されている合成法に従えば容易に合成可能であると考えられる⁶。すなわち、アルキン **26** をメチルアルミネーションした **30** に対し、ブロミドとの根岸カップリングにより共役鎖を伸長した後、加水分解により共役鎖が長いアルキン **31** を合成し、これを再度メチルアルミネーション、続くヨウ素化により **32** を得る方法である。さらにオレフィンをもつ 6 つ有するブロミド **34** は、アルキン **31** に対しメチルアルミネーションにより **33** を得、続くビニルヨージドとの根岸カップリングにより合成できる。

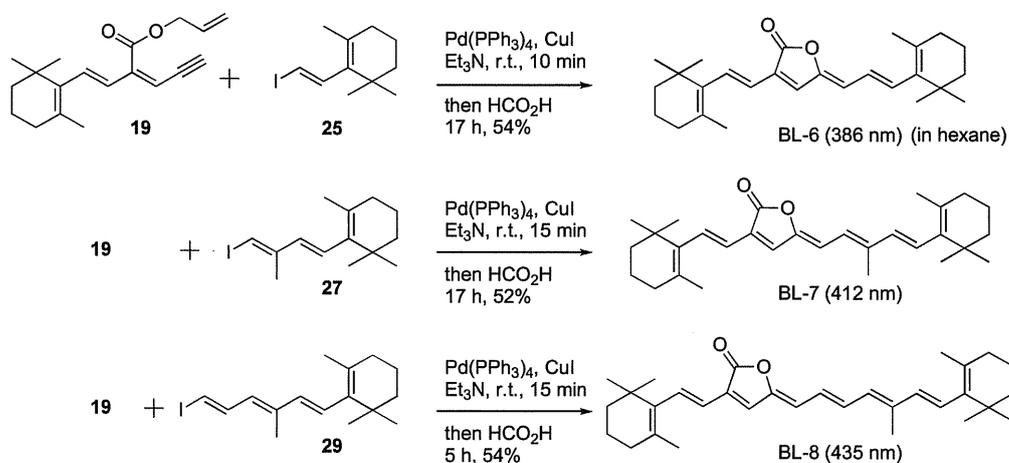


Scheme 4-5 共役鎖を改変したビニルヨージドの合成

E. 機能性分子の合成

それぞれのシントンの合成できたので、ワンポットでのイリデンブテノリド環構築法を用いて3つの擬似カロテノイドの合成を行った。その結果を Scheme 4-6 に示す。共役鎖が6の擬似カロテノイド BL-6 において反応条件を種々検討したところ、パラジウムに $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、添加剤に CuI を用いた場合に反応は進行し、ワンポットで立体化学を制御して 54%の収率で望む生成物を得ることができた。この反応では、菌頭カップリングは室温で速やかに進行した一方で、環化反応は室温で17時間程度を必要とした。また、環化前駆体と BL-6 は、TLC のスポットの位置が同じであるためマススペクトルを用いて反応の終点を判断した。一方で、反応速度を高めるために 45°C に昇温した場合は基質が分解した。次に BL-6 体においてワンポット反応が成功したので、この反応条件をそのまま共役鎖が7つの BL-7 体および8つの BL-8 体に適用させた。その結果、反応時間は異なるものの共に同程度の収率で目的物を得ることに成功した。これらの反応では、BL-7 体は BL-6 体と同様に室温で17時間を必要としたが、BL-8 体は5時間で反応が終結した。この BL-8 体は、これまで合成してきたペリジニン類縁体と比較して最も共役鎖が長い化合物である。

これら擬似カロテノイドの精製は HPLC により行った。BL-7 は完全に立体化学を制御しているため精製する必要はなかったが、BL-6 体はヨウ素化合物 **25** のオレフィンが 7/1 の異性体混合物であるため、順相 HPLC を用いて精製を試みた。しかしながら、BL-6 体は極性が低いため展開溶媒をヘキサンのみにしても分離することができなかった。そこで、逆相 HPLC を用いて溶媒をアセトニトリル:メタノール:水:THF = 87:10:3:25 にすることで初めて分離することができた。ここでは、THF を用いなければ基質が溶媒に溶解せず析出した。一方 BL-8 体は、展開溶媒にヘキサンを用いて順相 HPLC により粗生成物を得、先と同様の条件で逆相 HPLC により精製した。これらの化合物はすべて 400 MHz の NMR によりオールトランス体であることを確認した。これら擬似カロテノイドの最大吸収波長を比較すると、共役鎖が一つ異なることでおよそ 20 nm 変化していることが分かる。この結果は、ペリジニンおよびフコキサンチンの共役鎖長を変えた類縁体で観測されたものと同じ現象である。



Scheme 4-6 機能性分子の合成

F. 結語

以上のように著者は、ワンポットでのイリデンブテノリド環の構築法を用いてオレフィン数が6、7、8の擬似カロテノイド BL-6、BL-7、BL-8 の合成に成功した。この確立した合成手法は、3つの基質において共役鎖が長くなっても収率に大きな変化がなく、汎用性の高い方法であると言える。今後、さらに共役鎖の長い BL-9 や BL-10 を合成する必要がある、どこまで共役鎖が長い基質に適用できるか非常に興味深い。またこの合成法では、BL-7 体のようにビニルヨージドの立体化学を制御できれば、オレフィンの立体化学を完全に制御することができるため、その制御が今後の課題となる。

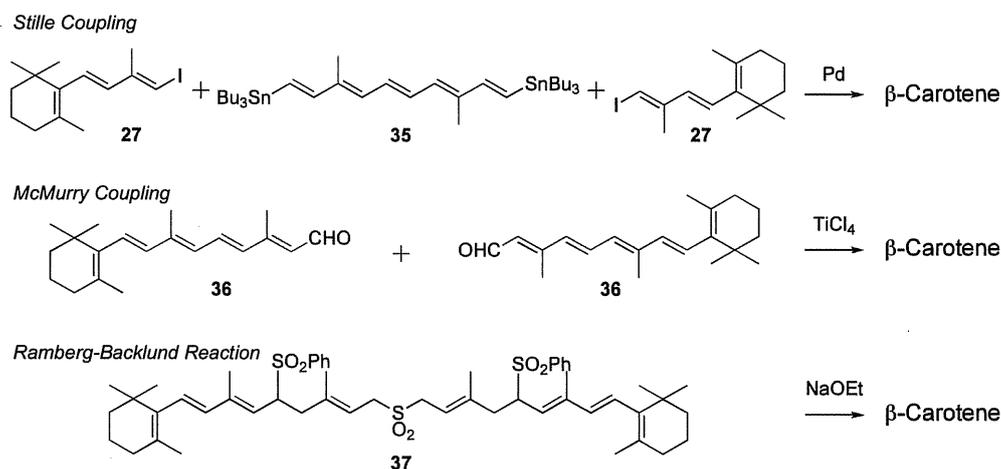
これまで合成した擬似カロテノイドについては、現在、超高速時間分解吸収スペクトルおよびシュタルクスpectルを測定中である。分光学的挙動を β カロテン類縁体と比較することで、イリデンブテノリド環の効果をこれまでとは異なる観点から理解できることが期待される。また、これらは3次の非線形光学応答をもつことが予想され、新規機能性物質の開発に向けた有用なサンプルになると期待される。

4-3 オレフィンメタセシスを用いたカロテノイド合成⁷

A. 序論

オレフィンメタセシス反応は、有機合成に幅広く用いられる強力なオレフィン形成反応であり、多くの複雑な天然物の全合成に用いられている⁸。他にもエンインメタセシス⁹やポリマー化反応¹⁰など様々な基質に用いられるが、ポリエンに対するオレフィンメタセシスは望まない副反応が起こることが予想されるため、ほとんど用いられていない¹¹。

一方、カロテノイドの合成において、最終段階には次に示すカップリング手法が用いられている。例えば、これまでに述べたペリジニン、フコキサンチンおよびその類縁体の合成は、最後のカップリングに改良ジュリア反応を用いることで達成してきた。さらに1章で述べたように、Burkeらのペリジニンの合成では鈴木-宮浦反応を用いてその合成を達成している。また対称カロテノイドの合成例として、Scheme 4-7に示すようにβ-カロテンの合成では、ヨウ素化合物**27**とスズ化合物**35**の2種類の成分によるStilleカップリングによりそれぞれの基質を結合している¹²。また、McMurryらはテトラクロロチタンを用い、ペンタエナール**36**をMcMurryカップリングすることで、この対称カロテノイドを合成している¹³。さらに、Kooらはスルホン**37**に対し塩基を用いて、Ramberg-Backlund反応を用いることでその合成を行っている¹⁴。しかしながら、これまでの合成法ではオレフィンの立体化学の問題やカップリングのために少なくとも2つのシントンの必要となり、長い共役鎖を持つ不安定な化合物に対し種々の官能基変換が必要となる。また、McMurryカップリングも多官能性カロテノイドには適用できない問題点があった。



Scheme 4-7 対称カロテノイドにおけるこれまでの合成法

そこで著者はカロテノイドの新たな合成法の開発を目指し、当研究室の井口と共にオレフィンメタセシスを用いた対称カロテノイド、ピオラキサンチンおよびミムラキサンチンの合成を試みた。オレフィンメタセシスは、不飽和結合以外の官能基とは原則的に反応しないため、官能基選択性に優れ、保護、脱保護の問題を大きく回避できる利点がある。また、対称性カロテノイドの合成では、1種類の成分のみでよく合成のステップ数を短縮することができ、安定な構造であるオールトランス体が得られると期待できる。しかしながら、ポリエン化合物に対するオレフィンメタセシスは、先も述べたように多くの反応点を有し、望まない副反応が起こることが予想され

るため、これまでほとんど用いられていなかった。したがって、本研究はユニークかつチャレンジングなものであると言える。

ビオラキサンチンは Kuhn らに、ミムラキサンチンは Nische らによって単離された対称カロテノイドである^{15,16}。共に Eugster らによって合成され、構造決定されている^{17,18}。その構造的特徴として、Fig. 4-7 に示すようにビオラキサンチンは2つのエポキシ環と9つの共役オレフィンを持ち、ミムラキサンチンはアレン結合とそれに続く7

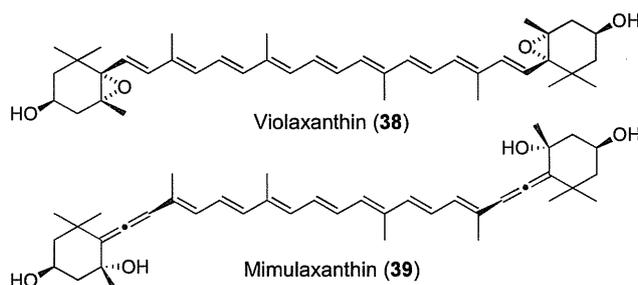
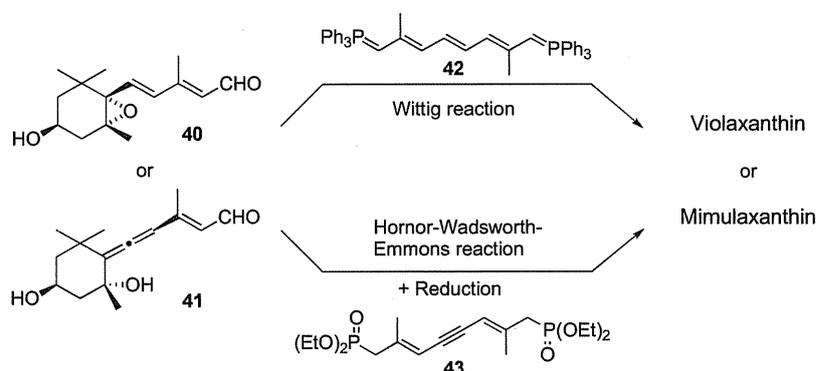


Fig. 4-7 ビオラキサンチンおよびミムラキサンチンの構造

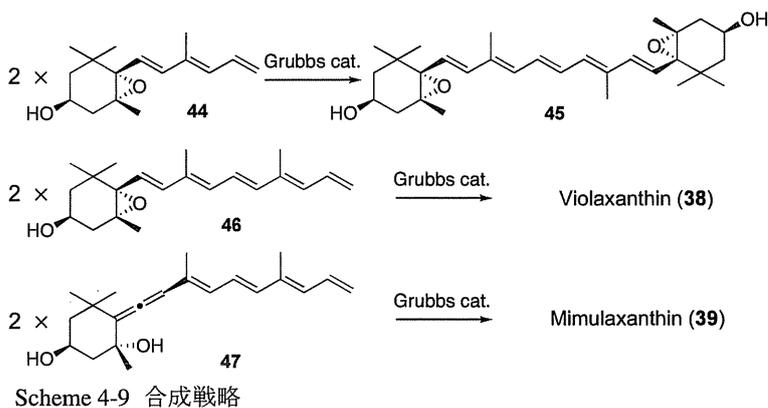
つの共役オレフィンを有し、共に左右対称の構造を有している。Eugster らは、これらのカロテノイドを3成分に分け、Scheme 4-8 に示す手法を用いて合成している。すなわち、ジエナール **40** もしくはアレンを有するアルデヒド **41** と Wittig 塩 **42** との Wittig 反応、または Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりこれらをカップリングしている。



Scheme 4-8 Eugster らによるビオラキサンチンおよびミムラキサンチンの合成

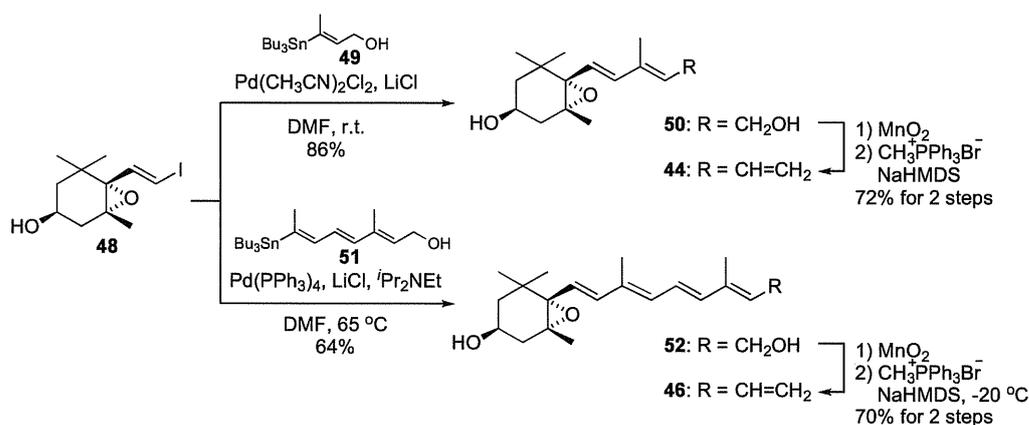
B. 合成戦略

著者は先に述べたように対称カロテノイドの簡便な合成法の確立を目指し、末端オレフィン **46** および **47** に対するオレフィンメタセシスにより、ビオラキサンチンおよびミムラキサンチンを合成することとした(Scheme 4-9)。これら末端オレフィンの合成は、ペリジニンやフコキサンチン類縁体を合成するために用いたシントンを利用することで容易に誘導できる。また先にポリエンに対する Grubbs 触媒の反応性をみるため、モデル化合物として C30 ビオラキサンチン類縁体 **45** を設定しトリエン **44** に対するオレフィンメタセシスを行うこととした。



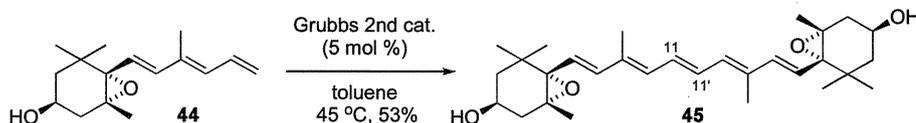
C. ビオラキサンチンの合成

オレフィンメタセシスに必要となる末端オレフィンの合成を Scheme 4-10 に示す。既知の **48** に対し、1 章で合成した共役鎖長の異なるスズアルコール **49** および **51** との Stille カップリングを行うことで、立体化学を完全に制御しながらジエノール **50** およびテトラエノール **52** を得た。さらに各々のアルコールに対し、マンガン酸化に続く Wittig 反応によりトリエン **44** およびペンタエン **46** を簡便に合成することができた。共役鎖の長いペンタエン **46** の合成では、Wittig 反応により 13 位のオレフィンが異性化し 13E/13Z = 7/1 の異性体混合物となったものの、良好な収率で生成物を得ることができた。この反応では、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ より昇温するとオレフィンの異性化がさらに進行し異性体比は 3/1 となった。



Scheme 4-10 トリエンおよびペンタエンの合成

それぞれの末端オレフィンが合成できたので、まずトリエン **44** に対するオレフィンメタセシスを行った (Scheme 4-11)。Grubbs 第 2 世代触媒を用い、トルエン中 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加熱攪拌したところ、53%の収率で望む生成物を得ることができた。得られた生成物の HPLC 分析を行ったところ、92%という高い純度で C30-ビオラキサンチン類縁体が得られていることが明らかとなった。これは Grubbs 触媒の Ru カルベンが、立体障害の大きい 2 置換オレフィンおよび 3 置換オレフィンと末端の 1 置換オレフィンを完全に区別することによって反応が進行した結果である。



Scheme 4-11 C30-ビオラキサンチン類縁体の合成

次にペンタエン **46** に対するオレフィンメタセシスを検討した。その結果を Table 4-1 に示す。室温ではほとんど反応は進行しなかったが、 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温させると反応は進行した。しかしながら、Entry 3 のように長時間攪拌すると生成物が分解し、ほとんど目的物を得ることができなかった。そこで Entry 4 において触媒の量を 0.1 等量に上げると収率は向上し、さらに Entry 6 で反応温度を $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ にすることで、67%の収率で生成物を得ることができた。一方で、さらに昇温

した場合や、Hoveyda Grubbs 触媒および第一世代 Grubbs 触媒を用いた場合には良い結果は得られなかった。

Table 4-1 46 に対するオレフィンメタセシスの検討

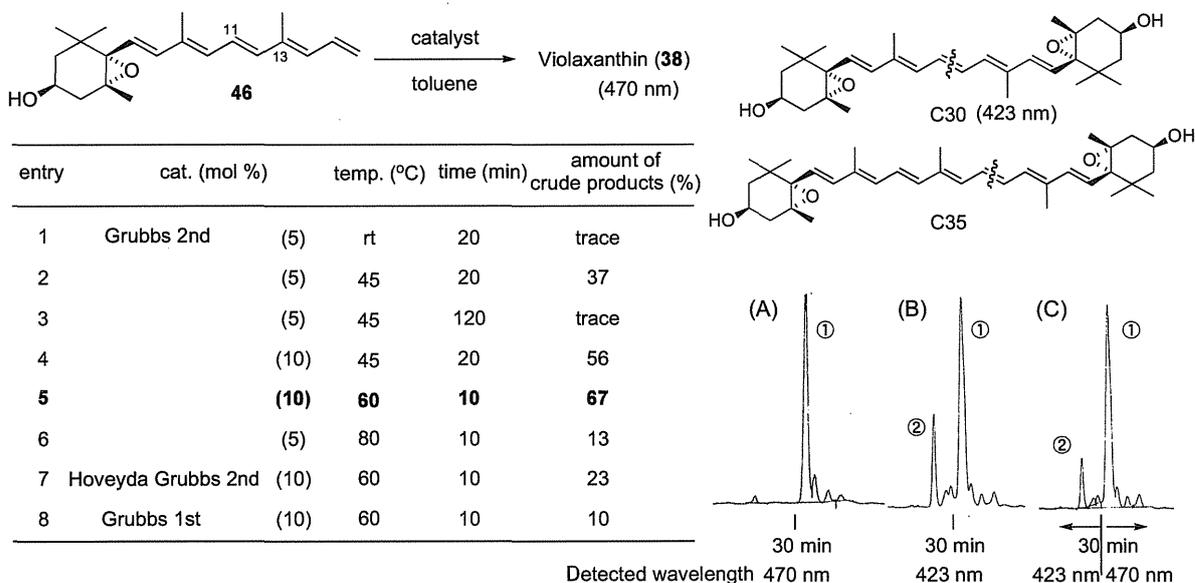


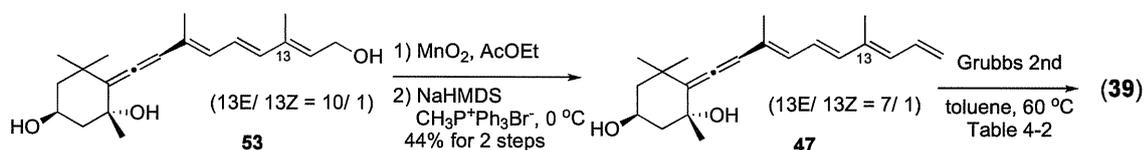
Fig. 4-8 HPLC分析

この Entry 5 における生成物の HPLC 分析を行った。その結果、Fig. 4-8 (A) に示す 470 nm の UV 光を用いた分析ではほぼ①のピークしか観測されない一方で、(B) に示す 423 nm の UV 光を用いた分析では、②のピークが大きく観測されることが明らかとなった。これは、UV およびマスペクトルの結果から共役鎖が切れて短くなった C30 類縁体であることが分かった。そこで、正確な C40 ビオラキサンチンの収率を求めるため、HPLC 分析において保持時間が 30 分の時に、感知する波長を切り替えた(Fig. 4-8 (C))。30 分の前と後での割合が 5: 1 であったことから、得られた 67% のうち C40 ビオラキサンチンがおよそ 56%、C30 類縁体が 11% と考えられる。また、C40 ビオラキサンチンのみの純度は、Fig. 4-8 (A) のチャートから 84% と高純度で得られていることも分かった。したがって、ペンタエン 46 のオレフィンメタセシスでは、オールトランス体の C40 ビオラキサンチンが 47% の収率で得られたと見積もることができる。一方、副生成物の一つと考えられる C35 類縁体は、UV およびマスペクトルから存在していないことが明らかとなった。

D. ミムラキサンチンの合成

一方で、ミムラキサンチンの合成は、Scheme 4-12 に示すように、先と同様の手順により既知のトリオール 53 からマンガン酸化、続く Wittig 反応によりアレンを有する末端オレフィン 47 を合成した。ここでの Wittig 反応でも、13 位のオレフィンが僅かに異性化した。化合物 53 に対するオレフィンメタセシスについて検討したところ、ビオラキサンチンと同様の条件である 10 mol% の Grubbs 2 nd 触媒を用いて 60 °C で反応を行った場合は、34% と低収率となった(Talbe 4-2)。そこで、5 分ごとに 5 mol% ずつ触媒を添加したところ、56% まで収率を向上させることができた。こ

れの HPLC 分析を行ったところ、Fig. 4-9 (A)に示すように、ミムラキササンチンが持つ最大吸収波長である 470 nm の UV 光を用いた場合には、52%の純度でオールトランス体が得られていることが分かった。一方で、(B)に示す 423 nm での UV 光ではマイナーピークが大きくなっていることから、先と同様に共役鎖が切れて短くなった C30 ミムラキササンチン類縁体が副生成物として得られていることが推測される。しかしながら、この HPLC 分析では C40 ミムラキササンチンおよび C30 類縁体を完全に分離できなかったため、正確な収率を求めることはできなかった。



Scheme 4-12 ミムラキササンチンの合成

Table 4-2 **53** に対するオレフィンメタセシスの検討

entry	cat. (mol %)	temp. (°C)	time (min)	amount of crude product (%)
1	Grubbs 2nd (10)	60	10	34
2	(20) ^a	60	20	56

^aadding at 4 times of 5 mol % at 5 min intervals.

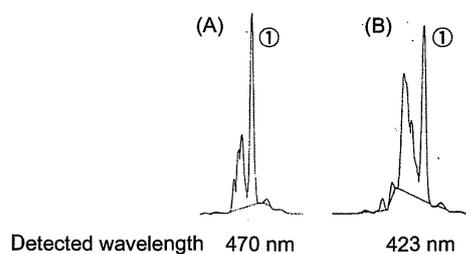


Fig. 4-9 HPLC 分析

E. 結語

以上のように、適用困難と思われたポリエンに対するオレフィンメタセシスを用いることで、対称カロテノイドであるピオラキササンチンおよびミムラキササンチンを合成することに成功した。この反応では、11 位の 2 置換オレフィンと Ru カルベンが反応し、共役鎖がより短くなった C30 類縁体が副生成物も得られるものの、他の 3 置換オレフィンや立体障害の大きい 2 置換オレフィンとは反応しないことが明らかとなった。また、高い純度でオールトランス体が得られるため、多官能性対称カロテノイドを簡便に合成できる新たな手法であると言える。さらに、Fig. 4-10 に示すような対象カロテノイドにも適用可能であると考えられる。

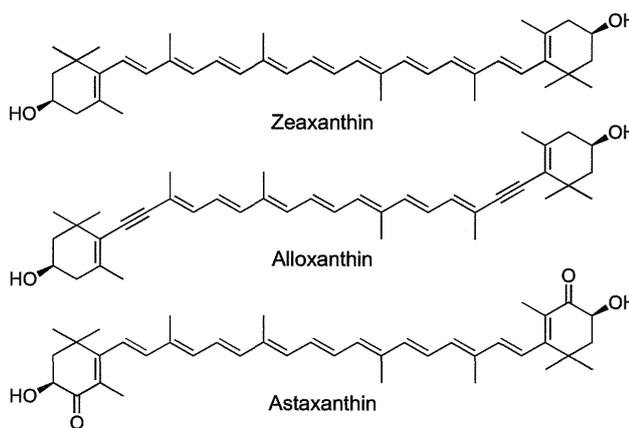


Fig. 4-10 対象カロテノイド

引用文献と注記

- 1) 長谷川慎二, 関西学院大学理工学部修士論文, 2010 年
- 2) 花ノ木祥平, 関西学院大学理工学部修士論文, 2012 年
- 3) (a) Yanagi, K.; Gardiner, A.; Cogdell, R. J.; Hashimoto, H. *Phys. Rev. B* **2005**, *71*, 195118. (b) Kosumi, D.; Fujiwara, M.; Fujii, R.; Cogdell, R. J.; Hashimoto, H.; Yoshizawa, M. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 214506.
- 4) 原裕一, 関西学院大学理学部修士論文, 1999 年
- 5) (a) Negishi, E.; Owczarczyk, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6683. (b) Torrado, A.; Iglesias, B.; Lopez, S.; de Lera, R. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2435. (c) Thirsk, C.; Whiting, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002** 999.
- 6) (a) Negishi, E.; Alimardanov, A.; Xu, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65. (b) Zeng, F.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719.
- 7) Kajikawa, T.; Iguchi, N.; Katsumura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4586.
- 8) 最近の総説 : (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (b) Katz, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3010.
- 9) 最近の総説 : (a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. (b) Giessert, A. J.; Diver, S. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.
- 10) 最近の総説 : (a) Hejl, A.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 6149. (b) Gorodetskayam, I. A.; Choi, T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12672. (c) Gorodeskayam, I. A.; Gorodetsky, A. A.; Vinogradova, E. V.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1066.
- 11) レチノイドに対するオレフィンメタセシス : (a) Wojtkielewicz, A.; Maj, J.; Morzycki, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4734. (b) Wojtkielewicz, A.; Maj, J.; Dzieszowska, A.; Morzycki, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 6868.
- 12) Vaz, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5040.
- 13) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708.
- 14) (a) Choi, H.; Ji, M.; Park, M.; Yun, I.; Oh, S.; Baik, W.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8051. (b) Choi, S.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3328. (c) Guha, S. K.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9662.
- 15) Kuhn, R.; Winterstein, A. *Chem. Ber.* **1931**, *64*, 326.
- 16) (a) Nitsche, H. *Z. Naturforsch* **1973**, *28C*, 481. (b) Buchecker, R.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta.* **1980**, *63*, 2531.
- 17) Acemoglu M.; Uebelhardt P.; Rey M.; Eugster C. H. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 931.
- 18) Buchecker, R.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 469.

総括と今後の展望

本研究により、分子分光学分野で長年行われてきた超効率的なエネルギー伝達機構解明の研究に大きな躍進をもたらした。すなわち、系統的に官能基を変換したペリジニンおよびフコキサンチン類縁体を創製し、それらの分光学的測定を行い天然物と比較することによって、機構解明に繋がる重要な結果を得た。これらカロテノイド類縁体の合成では、共役鎖が長くなるにつれ基質が不安定となるため温和な条件が必要であったものの、その反応条件を精査することによって目的物を得ることができた。この効率的な合成は、改良ジュリア反応、それに必要となるスルホンへの官能基変換および当研究室で開発したイリデンブテノリド環構築法を、様々な官能基を有するポリエン化合物に適応させたことに基づいている。また、一般的に光により分解するポリエン化合物に対し、光異性化を駆使することでその様子を追跡し、オールトランス体のカロテノイド類縁体を得る手法を確立できたことは特筆に値する。

以上の手法によりカロテノイド類縁体の創製に成功したことで、それらの超高速時間分解吸収スペクトルの測定結果から、エネルギー伝達に関与する新たなエネルギー準位である ICT 準位の存在を立証し、それが一定の範囲に収束することを明らかにし、その一般性を証明した。さらにフコキサンチン類縁体を用いた過渡吸収スペクトルの結果から、Fig. 4-10 に示す S_1 準位近傍の詳細なエネルギー準位図を提唱した。一方で、シュタルクスペクトルの測定結果から、ペリジニンのもつ特徴的な官能基であるアレンおよび C37 という特異な炭素骨格によって、非常に大きな電荷移動が引き起こされるという事実を見出した(Fig. 4-11)。この特異な性質を持つ ICT 準位の存在を証明できたこと、ならびにカロテノイドの特徴的な分子構造と電荷移動の大きさの密接な関係を理解できたことはこれまでになく、機構解明に向けての大きな手掛かりを掴んだと言える。

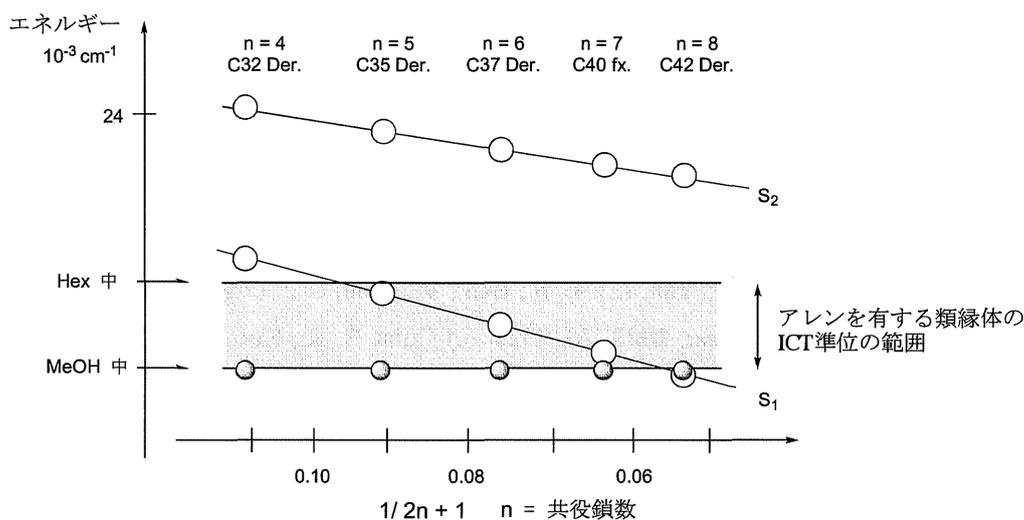


Fig. 4-10 提唱した詳細なエネルギー準位図

一方で、ICT 準位の性質と電荷移動の大きさの関係や、特異な構造と効率的なエネルギー伝達との関係についてはまだ理解できていない。これらの関係についても、これまでに創製したカロテノイド類縁体を用いれば理解できると考えられる。まず、ICT 準位と電荷移動の大きさの関係

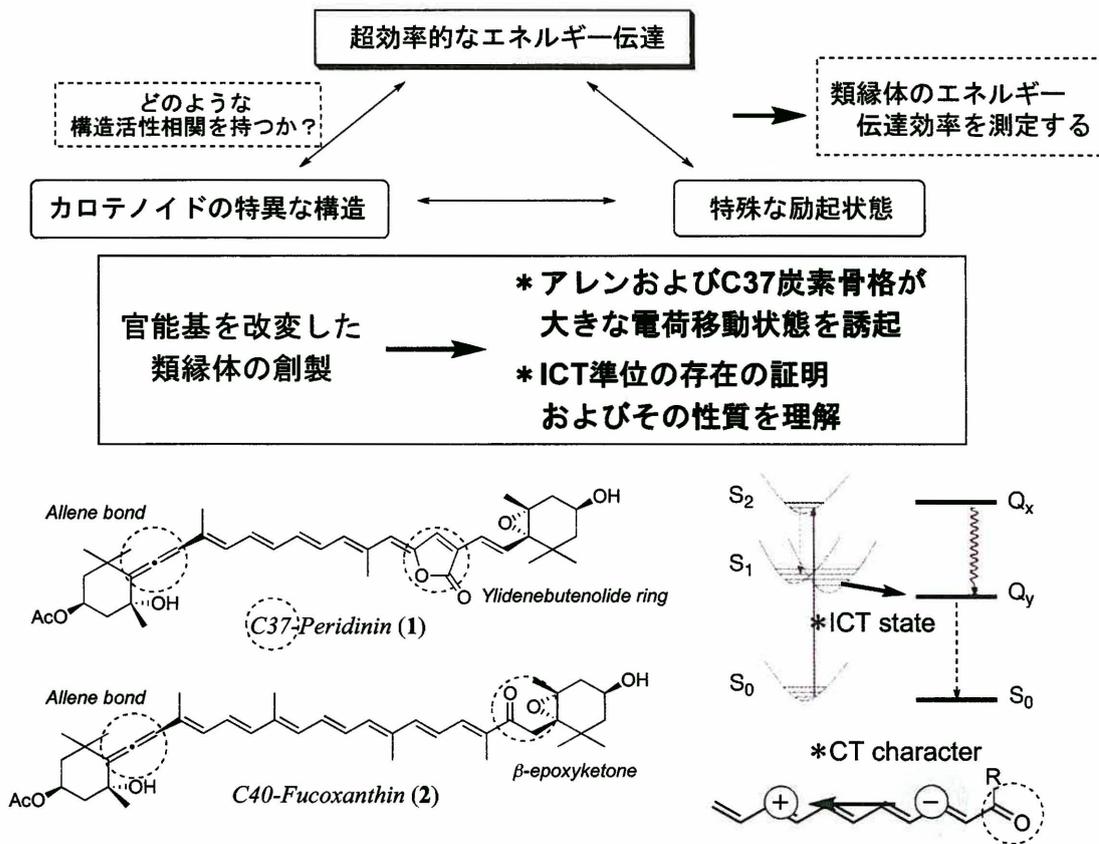


Fig. 4-11 新たに見出したカロテノイドの構造と励起状態の関係

については、4-1 節で述べたイリデンブテノリド環をシフトさせたペリジニン類縁体の超高速時間分解スペクトルおよびシュタルクスpectルを測定することで明らかになると期待される。一方、特異な構造と効率的なエネルギー伝達との関係は、各々のカロテノイド類縁体をアンテナ複合体 PCP complex および FCP complex に組み込み、それらの中での類縁体のエネルギー伝達効率を実際に測定する必要がある。しかしながら、カロテノイド分子とタンパク質との相互作用等、明確になっていないこともあり完全な機構解明には課題が残されている。

天然物の全合成の手法を基盤とし、新しい合目的な一連の類縁体を創製することによって、天然物の機能をそれらの機能との比較により理解しようとする手法は、有機合成でしかできない方法論である。本研究によって、この手法が頻繁に行われている生化学分野への適用のみならず物理・物理化学分野にも応用でき、それらの研究を飛躍的に進歩させることができるということを強く明示できたと考えている。

謝辞

本研究は、関西学院大学理工学部勝村研究室で行われたものであり、終始御指導、御鞭撻を賜りました勝村成雄教授に深く感謝致します。

また、数々のご助言をして頂きました本学理工学部、田辺陽教授、山田英俊教授、佐藤格准教授(現東北大学・准教授)、羽村季之准教授に感謝致します。

750 MHz NMR の測定および解析の助言をして下さいました公益財団法人サントリー生命有機科学財団 岩下孝博士に感謝致します。質量分析をして下さいました旭化成工業株式会社 山本有氏に感謝致します。また、(-)-actinol を提供して頂きました DSM Nutritional Products 株式会社 Thomas Netscher 博士に感謝致します。

天然フコキサンチンの評品を頂き、また物理化学分野について数々の助言を頂いた大阪市立大学 橋本秀樹教授に感謝致します。シュタルクスペクトルの測定・指導、フコキサンチン類縁体の時間分解吸収スペクトルの測定、さらに物理化学の研究に関する様々な貴重な知見を与えて頂きました橋本研究室の小澄大輔特任准教授、楠本利行博士、堀部智子修士に感謝致します。また、FCP complex 単離の指導をして頂きました橋本研究室の藤井律子特任准教授、喜多麻美子修士に感謝致します。

ペリジニン類縁体の時間分解吸収スペクトルの測定および PCP complex の再構築実験をして頂きましたコネチカット大学 Harry A. Frank 教授、Dariusz M. Niedzwiedzki 博士、Nirmalya Chatterjee 博士に感謝致します。

同期生として博士課程に共に進学し、良き友、ライバルとして6年間、互いに刺激し合った坂口拓博士に感謝致します。また、多くのご助言を与えて頂き、著者の研究室での生活を実りあるものにして頂いた、土川博史博士、小林豊晴博士、山本哲也博士に感謝致します。

学部4年生時に研究者としての礎を築いてくださった青木一良修士、本研究に関する貴重な知見を与えて頂き、また協力して頂いた Ram Shanker Singh 博士、長谷川慎二修士、井口尚子学士、奥村聡修士、花ノ木祥平修士、矢野亘記学士、大田祐士学士、平田恭章学士に感謝致します。著者の研究生活において、同期生として3年間研究生活を過ごした原田修治博士、廣瀬佳克修士、光永紫乃修士、また多くの先輩方、後輩達に感謝致します。

最後に、いつも著者を精神的、経済的に支えてくれました両親、祖母、博士課程途中で他界し、天国から見守ってくれた祖父に心から深く感謝致します。

2012年3月 梶川敬之

研究業績

論文リスト

- 1) Chatterjee, N.; Niedzwiedzki, D. M.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Katsumura, S.; Frank, H. A.
“Effect of π -electron conjugation length on the solvent-dependent S_1 lifetime of peridinin”
Chem. Phys. Lett. **2008**, *463*, 219.
- 2) Kajikawa, T.; Aoki, K.; Singh, R. S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Frank, H. A.; Hashimoto, H.; Katsumura, S.
“Syntheses of allene-modified derivatives of peridinin toward elucidation of the effective role of the allene function in high energy transfer efficiencies in photosynthesis”
Org. Biomol. Chem. **2009**, *7*, 3723. (表紙採用)
- 3) Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Kusumoto, T.; Hashimoto, H.; Niedzwiedzki, D. M.; Frank, H. A.; Katsumura, S.
“Syntheses of C33-, C35- and C39-Peridinin and their Spectral Characteristics”
Org. Lett. **2009**, *11*, 5006.
- 4) Kajikawa, T.; Iguchi, N.; Katsumura, S.
“Olefin metathesis in carotenoid synthesis”
Org. Biomol. Chem. **2009**, *7*, 4586.
- 5) Niedzwiedzki, D. M.; Chatterjee, N.; Enriquez, M. M.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Katsumura, S.; Frank, H. A.
“Effect of p-electron conjugation length on the solvent-dependent S_1 lifetime of peridinin”
J. Phys. Chem. B, **2009**, *113*, 13604.
- 6) Chatterjee, N.; Niedzwiedzki, D. M.; Aoki, K.; Kajikawa, T.; Katsumura, S.; Hashimoto, H.; Frank, H. A.
“Effect of structural modifications on the spectroscopic properties and dynamics of the excited states of peridinin”
Arch. Biochem. Biophys. **2009**, *483*, 146.
- 7) Kajikawa, T.; Aoki, K.; Iwashita, T.; Niedzwiedzki, D. M.; Frank, H. A.; Katsumura, S.
“Syntheses of ylidebutenolide-modified derivatives of peridinin and their stereochemical and spectral characteristics”
Org. Biomol. Chem. **2010**, *8*, 2513.
- 8) Kaligotla, S.; Doyle, S.; Niedzwiedzki, D. M.; Hasegawa, S.; Kajikawa, T.; Katsumura, S.; Frank, H. A.
“Triplet state and dynamics of peridinin analogues having different extents of p-electron conjugation”
Photosynth. Res. **2010**, *103*, 167.
- 9) Kusumoto, T.; Horibe, T.; Kajikawa, T.; Hasegawa, S.; Iwashita, T.; Cogdell, R. J.; Birge, R. R.; Frank, H. A.; Katsumura, S.; Hashimoto, H.
“Stark Absorption Spectroscopy of Peridinin and Allene-Modified Analogues”

Chem. Phys. **2010**, *373*, 71.

- 10) Fuciman, M.; Enriquez, M. M.; Kaligotla, S.; Niedzwiedzki, D. M.; Kajikawa, T.; Aoki, K.; Katsumura, S.; Frank, H. A.
“Singlet and triplet state spectra and dynamics of structurally modified peridinin”
J. Phys. Chem. B **2011**, *115*, 4436.
- 11) Kajikawa, T.; Okumura, S.; Iwashita, T.; Kosumi, D.; Hashimoto, S.; Katsumura, S.
“Stereocontrolled total synthesis of fucoxanthin and its polyene chain-modified derivative”
Org. Lett. **2012**, *12*, 808.
- 12) Kajikawa, T.; Okumura, S.; Yano, K.; Katsumura, S.
“Synthesis of fucoxanthin derivatives by utilizing chemoselective modified-Julia olefination”
Chem. Lett. in preparation.
- 13) Kosumi, D.; Kajikawa, T.; Okumura, S.; Sugisaki, M.; Frank, H. A.; Katsumura, S. Hashimoto, H.
“Conjugation length dependence of intramolecular charge transfer dynamics of the marine carotenoid fucoxanthin”
J. Am. Chem. Soc. in preparation.

総説

- 1) 梶川敬之, 古市紀之, 勝村成雄, 有機合成化学協会誌 **2010**, *68*, 625.
「海洋光合成を担うカロテノイド、ペリジニンの超効率的エネルギー伝達機構解明に向けた有機合成からのアプローチ」
- 2) 梶川敬之, 勝村成雄, 日本農芸化学会会誌 化学と生物「化学の窓」 **2011**, *49*, 281.
「海洋カロテノイドの効率的なエネルギー伝達のしくみを分子レベルで解き明かす」
- 3) Kajikawa, T.; Katsumura, S., *Artificial Photosynthesis*, InTech, 2012, ISBN 979-953-307-665-1, in press.
“A new approach based on a synthetic organic chemistry toward elucidation of highly efficient energy transfer ability of marine carotenoids in photosynthesis”

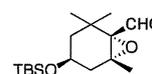
実験項

General. All commercially available reagents were used without further purification. Solvents were used after distillation when it was needed. Tetrahydrofuran (THF), diethyl ether, benzene, toluene, and dimethoxyethane (DME) were refluxed over and distilled from sodium-benzophenone ketyl. Dichloromethane was refluxed over and distilled from P₂O₅. Dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), and hexamethylphosphoric triamide (HMPA) were distilled from CaH₂ under reduced pressure. Methanol was refluxed over and distilled from Mg(OMe)₂. Triethylamine, diisopropylamine, and diisopropylethylamine were refluxed over and distilled from KOH.

Preparative separation was performed by column chromatography on silica gel (FUJI Silysia Ltd., BW-200). ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a 400MHz (JNM ECX-400) and 750 MHz spectrometer and chemical shifts were represented as δ-values relative to the internal standard TMS. The optical rotations were recorded on a JASCO DIP-370 Digital Polarimeter. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-8100 or JASCO FT/IR-5300 Fourier Transform Infrared Spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were measured on a JEOL JMS-T100LC spectrometer. Analytical and preparative HPLC was carried out on a JASCO PU-2086 or PU-2087 and Waters 1525 Binary HPLC pump, and a JASCO UV-2070 UV detector and a Waters 2996 photodiode array detector.

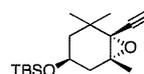
(1S,2R,4S)-4-tert-Butyldimethylsiloxy-1,2-epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexane-1-carbaldehyd

e 29. To a solution of oxalyl chloride (3.18 mL, 36.9 mmol) in dichloromethane (90 mL) was added dropwise DMSO (3.08 mL, 44.2 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. To this mixture was added a solution of alcohol **102** (4.43 g, 14.7 mmol) in dichloromethane (13 mL), and the resulting mixture was stirred for 20 min at room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (5% ethyl acetate in hexane containing 3% triethylamine) afforded aldehyde **29** (4.13 g, 94%): [α]_D^{22.0} -76.8 (c 0.84, CHCl₃); IR (NaCl, cm⁻¹) 2957, 2932, 2858, 1727, 1471, 1384, 1254; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.80 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 14.6, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 13.2, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (dd, *J* = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 200.4, 72.3, 66.1, 64.2, 46.3, 40.8, 33.6, 28.0, 26.2, 25.8, 20.6, 18.0, -4.8, -4.8; EI⁺-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₃₀O₃SiNa (M+Na)⁺ 298.1963, found 298.1973.



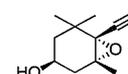
(1S,2R,4S)-4-tert-Butyldimethylsiloxy-1,2-epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl-1-ethyne 29'

To a solution of ⁱPr₂NH (1.20 mL, 8.63 mmol) in THF (30 mL), was treated with *n*-butyllithium (1.6M in THF, 5.08 mL, 8.12 mmol) at 0 °C and then stirred for 30 min. The mixture was cooled down to -78 °C and trimethylsilyldiazomethane (2.0M in diethyl ether, 4.32 mL, 8.63 mmol) was added. After stirring for 30 min, a solution of aldehyde **29** (1.50 g, 5.08 mmol) in THF (5.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C and for 2 h at room temperature. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 3% ethyl acetate in hexane) afforded siloxy alkyne **29'** (1.17 mg, 78%) as a colorless oil: [α]_D^{26.0} -119.8 (c 0.51, CHCl₃); IR (NaCl, cm⁻¹) 3311, 2957, 2857, 2100, 1385; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.75 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 14.1, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 1.62 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.22 (s, 3H); 1.15 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 80.7, 73.8, 66.2, 64.1, 63.0, 45.4, 40.1, 33.7, 29.4, 25.7, 25.4, 21.5, 17.9, -4.9; EI⁺-HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₂₁O₂SiNa (M+Na)⁺ 237.1311, found 237.1321.



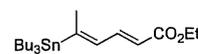
(1S,3R,4R)-3,4-Epoxy-4-ethynyl-3,5,5-trimethylcyclohexanol 50.

To a solution of siloxy alkyne **29'** (1.17 g, 3.97 mmol) in THF (19.9 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride 1.0 M solution in THF (11.9 mL, 11.9 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and then



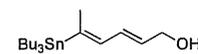
extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded hydroxy alkyne **50** (623 mg, 87%) as a white solid: [α]^{21.0}_D -45.6 (*c* 0.58, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3480, 3449, 3258, 3233, 2978, 2870, 2108; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.82 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 14.4, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 13.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (dd, *J* = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 80.5, 74.1, 66.5, 63.8, 45.7, 39.7, 34.0, 29.7, 25.4, 21.4.

Ethyl (2E,4E)-5-(tributylstannyl)hexa-2,4-dienate 52. A mixture of alcohol **51** (1.50 g, 4.15 mmol) and manganese dioxide (24.9 g) in THF (24 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

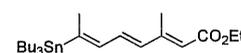


To a solution of triethyl phosphonoacetate (1.08 mL, 5.40 mmol) in THF (20 mL) was added sodium hydride (200 mg, 4.98 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 10 min. To this mixture was added a solution of the crude aldehyde in THF (5.0 mL) at 0 °C. After being stirred for 5 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded stannyl ester **52** (1.57 g, 88% for 2 steps): IR (neat, cm⁻¹) 2961, 2928, 2870, 2852, 1716, 1620, 1462, 1340, 1304, 1265, 1132, 1095; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67 (ddt, *J* = 15.3, 11.2, 3.3 Hz, 1H), 6.34 (tddd, *J* = 29.5, 11.2, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.4-1.6 (m, 6H), 1.25-1.35 (m, 9H), 0.8-1.0 (m, 15H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.8, 157.9, 137.6, 136.5, 119.9, 60.1, 29.0, 27.3, 20.6, 14.3, 13.6, 9.2; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₈O₂SnNa (M+Na)⁺ 453.1795, found 453.1777.

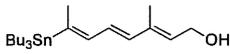
(2E,4E)-5-(Tributylstannyl)hexa-2,4-dien-1-ol 53. To a solution of ester **52** (1.20 g, 2.64 mmol) in dichloromethane (26.4 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 7.94 mL, 7.94 mmol) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane in 3% triethyl amine) afforded alcohol **53** (912 mg, 85%) as a yellow oil: IR (neat, cm⁻¹) 3327, 2957, 2920, 2852, 1460, 1417, 1375, 1340, 1292, 1089, 1005; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.64 (dd, *J* = 15.1, 10.5 Hz, 1H), 6.19 (td, *J* = 32.5, 10.5 Hz, 1H), 5.78 (dt, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 0.89 (m, 15H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 145.2, 138.0, 130.9, 126.3, 63.7, 29.2, 27.5, 19.9, 13.8, 9.2.



Ethyl (2E,4E,6E)-7-(tributylstannyl)-3-methylocta-2,4,6-trienoate 54. A mixture of alcohol **51** (100 mg, 0.28 mmol) and manganese dioxide (1.66 g) in THF (1.67 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification. To a solution of triethyl-3-methyl-4-phosphonocrotonate (0.087 mL, 0.36 mmol) and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidone (0.10 mL, 0.83 mmol) in THF (1.3 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.6M in THF, 0.21 mL, 0.33 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 20 min at 0 °C, a solution of the crude aldehyde obtained above in THF (0.50 mL) was added at -78 °C. After being stirred for 5 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 3% ethyl acetate in hexane) afforded trieneester **54** (111 mg, 90% for 2 steps) as a colorless oil: IR (neat, cm⁻¹) 2957, 1713, 1608, 1445, 1261, 1234, 1152, 1047, 961; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.98 (dd, *J* = 15.1, 10.5 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.49 (m,

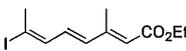


6H), 1.30 (m, 9H), 0.90 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167.5, 153.4, 151.1, 138.9, 135.0, 128.7, 119.1, 60.0, 29.5, 27.7, 20.7, 14.7, 14.2, 14.0, 9.6; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{SnNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 493.2109, found 493.2123.

(2E,4E,6E)-7-(Tributylstannyl)-3-methylocta-2,4,6-triene-1-ol 55. To a solution of ester **54** (1.16 g, 2.48 mmol) in dichloromethane (24.8 mL) was added dropwise  diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 7.44 mL, 7.44 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane in 3% triethyl amine) afforded alcohol **55** (885 mg, 84%) as a yellow oil: IR (neat, cm^{-1}) 3393, 2853, 1714, 1616, 1464, 1373, 1253, 1072, 960, 758; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.63 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.49 (m, 6H), 1.31 (m, 6H), 0.90 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 145.5, 139.5, 137.4, 136.0, 130.3, 123.5, 59.9, 29.5, 27.8, 20.4, 14.1, 13.0, 9.5.

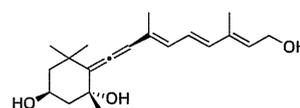
Ethyl (2E,4E)-5-iodo-hexa-2,4-dienate 56. A mixture of alcohol **35** (2.64 g, 13.3 mmol) and manganese dioxide (26.6 g) in THF (80 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of triethyl phosphonoacetate (3.46 mL, 17.3 mmol) in THF (75 mL) was added sodium hydride (639 mg, 16.0 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred for 10 min. To this mixture was added a solution of the crude aldehyde in THF (5.0 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 5 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded ethyl ester **56** (2.35 g, 66% for 2 steps): IR (neat, cm^{-1}) 2979, 1711, 1619, 1306, 1261, 1130, 1033; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.35 (dd, $J = 15.6, 11.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167.1, 138.9, 138.1, 121.7, 108.1, 60.9, 29.2, 14.6.

Ethyl (2E,4E,6E)-7-iodo-3-methylocta-2,4,6-trienoate 58. A mixture of alcohol **35** (129 mg, 0.65 mmol) and manganese dioxide (3.91 g) in THF (3.91 mL) was stirred at room  temperature for 20 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

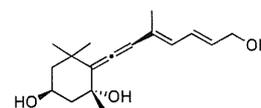
To a solution of triethyl-3-methyl-4-phosphonocrotonate (0.21 mL, 0.85 mmol) and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidone (0.24 mL, 1.96 mmol) in THF (3.2 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.6M in THF, 0.49 mL, 0.78 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 20 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of the crude aldehyde obtained above in THF (0.7 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 5 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded trieneester **58** (185 mg, 92% for 2 steps) as a colorless oil: IR (KBr, cm^{-1}) 2963, 2928, 1734, 1636, 1468, 1381, 1240; E-isomer: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.9, 151.5, 140.3, 135.9, 128.3, 120.5, 101.2, 59.8, 28.5, 14.3, 13.6; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{INa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 306.0117, found 306.0114.

(2E,4E,6E)-9-[(1'R,2'R,4'S)-2',4'-Dihydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraen-1-ol 60. To a solution of triene diester (734



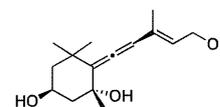
mg, 2.04 mmol) in dichloromethane (20.4 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 14.3 mL, 14.3 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 50% to 75% ethyl acetate in hexane) afforded triol **60** (447 mg, 69%) as a white solid: $[\alpha]^{22.0}_D$ -23.5 (c 0.97, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3356, 2961, 2928, 2860, 1930, 1724, 1641, 1454, 1373, 1253, 1157; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.54 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 12.7, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 14.9, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 203.4, 137.7, 137.2, 133.1, 131.8, 128.9, 125.8, 118.8, 103.6, 73.1, 64.7, 59.5, 50.6, 50.1, 36.6, 32.9, 31.4, 29.5, 14.1, 12.6; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₀O₃Na (M+Na)⁺ 318.2194, found 318.2193.

(2E,4E)-7-[(1'R,2'R,4'S)-2',4'-Dihydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-5-methylhepta-2,4,6-trien-1-ol 61. To a solution of diene ester (1.12 g, 3.51 mmol) in dichloromethane (35.1 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M



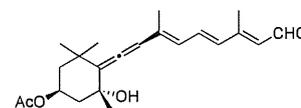
in toluene, 35.1 mL, 35.1 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 50% to 75% ethyl acetate in hexane) afforded triol **61** (780 mg, 80%) as a white solid: $[\alpha]^{22.0}_D$ -37.19 (c 0.46, MeOH); IR (KBr, cm⁻¹) 3356, 2965, 2928, 2870, 1935, 1725, 1663, 1456, 1375; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.56 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.1, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.9, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 12.2, 3.6, 2.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 202.0, 132.5, 131.7, 127.8, 126.5, 117.7, 102.6, 72.9, 64.2, 63.5, 49.4, 48.9, 35.7, 32.1, 31.3, 29.3, 13.8; EI⁺HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₂₆O₃Na (M+Na)⁺ 278.1882, found 278.1817.

(2E,4R)-5-[(1'R,2'R,4'S)-2',4'-Dihydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-3-methyl-2,4-pentadien-1-ol 62. To a solution of ene ester (406 mg, 1.62 mmol) in dichloromethane (8.11 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in



in toluene, 8.11 mL, 8.11 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 50% to 75% ethyl acetate in hexane) afforded triol **62** (404 mg, 99%) as a white solid: IR (neat, cm⁻¹) 3318, 2960, 2924, 1940, 1732, 1455, 1374, 1155, 1041; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.94 (s, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (ddd, *J* = 12.8, 4.0, 2.2 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 12.8, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 11.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 201.7, 133.6, 126.7, 118.0, 102.2, 73.2, 64.6, 59.9, 49.7, 49.2, 35.9, 32.4, 31.6, 29.6, 13.9; ESI⁺HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₂₄O₃Na (M+Na)⁺ 275.1623, found 275.1637.

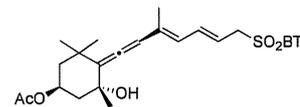
(2E,4E,6E)-9-[(1'R,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-2'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenal 63. A mixture of triol **60** (81 mg,



0.28 mmol) and manganese dioxide (1.11 g) in ethyl acetate (1.94 mL) was stirred at room temperature for 20 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification. To a solution of crude aldehyde in pyridine (1.11 mL) was added acetic anhydride (0.039 mL, 0.42 mmol) and N,N-4-dimethylaminopyridine (3 mg, 0.028 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for

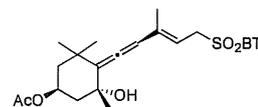
10 min at the same temperature. A saturated aqueous CuSO₄ solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded acetate **63** (60 mg, 68%): [α]_D^{24.0} -26.3 (c 0.71, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3447, 2965, 1929, 1729, 1652, 1583, 1366, 1246, 1141, 1028, 957; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.1 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 15.2, 11.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (ddd, *J* = 12.7, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.50 (dd, *J* = 12.2, 12.1 Hz, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 203.4, 191.5, 170.7, 154.9, 138.0, 135.0, 132.5, 129.5, 127.6, 118.2, 103.3, 77.9, 68.2, 46.0, 45.6, 36.1, 32.3, 31.4, 29.4, 21.7, 14.6, 13.4; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₃₀O₄Na (M+Na)⁺ 381.2042, found 381.2120.

2-[(2*E*,4*E*)-7'-((1''*R*,2''*R*,4''*S*)-4''-Acetoxy-2''-hydroxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexylidene)-5'-methylhepta-2',4',6'-trienyl)sulfonyl] benzothiozole **32.** To a solution of diene sulfide (477 mg, 1.02 mmol) in ethanol (10.2 mL) was added



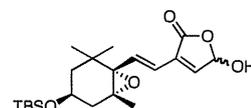
dropwise a solution of ammoniumheptamolybdate (1.26 g, 1.02 mmol) in hydrogen peroxide (4.07 mL) at 0 °C. After being stirred for 20 min, at the same temperature, the reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 20% to 50% acetone in hexane) afforded sulfone **32** (452 mg, 89%) as a yellow solid: [α]_D^{21.0} -6.15 (c 0.77, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3356, 2976, 2928, 1935, 1725, 1630, 1472, 1426, 1375, 1331, 1248, 1109, 1073; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.8, 1.2, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.59 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 15.1, 11.7 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.61 (dt, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 5.36 (tt, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.27 (ddd, *J* = 12.7, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (ddd, *J* = 12.7, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H), 1.02 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 202.5, 170.4, 165.6, 152.6, 137.0, 136.8, 135.3, 127.9, 127.6, 125.5, 122.3, 117.6, 115.1, 102.4, 72.4, 67.9, 59.0, 45.3, 45.2, 35.6, 31.9, 31.0, 29.0, 21.3, 13.6; EI⁺HRMS *m/z* calcd for C₂₆H₃₁O₅NS₂Na (M+Na)⁺ 501.1642, found 501.1637.

2-[(2*E*,4*R*)-7'-((1''*R*,2''*R*,4''*S*)-4''-Acetoxy-2''-hydroxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexylidene)-5'-methylpenta-2',4'-dienyl)sulfonyl] benzothiozole **17.** To a solution of sulfide (78 mg, 0.16 mmol) in ethanol (0.94 mL) was added dropwise a solution of



ammoniumheptamolybdate (193 mg, 0.16 mmol) in hydrogen peroxide (0.62 mL) at 0 °C. After being stirred for 20 min, at the same temperature, the reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded sulfone **17** (74 mg, 94%) as a white solid: [α]_D²¹ -7.9 (c 0.78, CDCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3447, 2965, 2926, 1939, 1729, 1328, 1252; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.60 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 2.22 (ddd, *J* = 12.8, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.89 (ddd, *J* = 12.3, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 201.7, 170.2, 165.5, 152.3, 140.9, 137.1, 127.9, 127.6, 125.3, 122.2, 117.8, 111.0, 101.3, 72.3, 67.7, 55.4, 45.2, 45.1, 35.6, 31.7, 30.9, 29.1, 21.4, 13.9; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₂₉O₃NS₂Na (M+Na)⁺ 498.1385, found 498.1372.

(5*R*S)-Hydroxy-3-((1'*E*)-2'-((1''*S*,2''*R*,4''*S*)-4''-tert-butylidimethylsiloxy-1'',2''-epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohex-1''-ylethen-1'-yl)-2(5*H*)-furanone **64.** To a suspension of Wittig reagent **33** (5.4 g, 10.05 mmol) in diethyl ether (30 mL) was



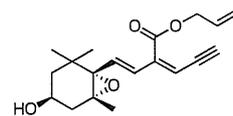
added dropwise *n*-butyllithium (1.6M in hexane, 6.28 mL, 10.05 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 10 min at 0 °C, a solution of the aldehyde **29** in diethyl ether (3.5 mL) was added at the same temperature. After being stirred for 1.5 h at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with

diethyl ether. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford crude product, which was used in the next reaction without further purification.

A solution of crude product and tetraphenyl porphine (5 mg) in dichloromethane (88.4 mL) was irradiated with halogen-tungsten lamp under oxygen atmosphere for 30 min at -78 °C. After the mixture was allowed to warm to room temperature, the solvents were removed *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded butenolide **64** (1.62 g, 62% for 2 steps) as a yellow oil: $[\alpha]_D^{21}$ -47.5 (c 0.34, CHCl₃); IR (NaCl, cm⁻¹) 3376, 2957, 2932, 2859, 1769, 1659; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 14.6, 5.1, 1.5 Hz 1H), 1.65 (dd, *J* = 14.6, 8.3 Hz 1H), 1.49 (ddd, *J* = 12.9, 3.4, 1.7 Hz 1H), 1.26 (ddd, *J* = 12.9, 10.0 Hz 1H), 1.16 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.8, 143.0, 135.6, 131.3, 120.7, 96.2, 70.6, 67.5, 64.6, 46.8, 41.1, 35.0, 29.3, 25.8, 24.9, 19.9, 18.1, -4.8, -4.8; EI⁺HRMS *m/z* Calcd for C₂₁H₃₄O₅SiNa (M+Na)⁺ 394.2173, found 394.2175.

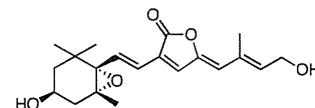
((3Z,5E)-6-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6',-trimethylcyclohex-1'-yl]-

4-allyloxycarbonylhexa-3,5-dien-1-yne 34. To a solution of dibromide (1.44 g, 2.44 mmol) in THF (24.4 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride 1.0 M solution in THF (14.6 mL, 14.6 mmol) at room temperature. After being stirred for 1 h at 55 °C, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded acetylene **34** (421 mg, 55%) as a brown oil; IR (NaCl, cm⁻¹) 3412, 3293, 3086, 2963, 2874, 2097, 1725, 1649, 1582, 1453, 1223, 1163; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.25 (s, 2H), 5.99 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 5.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 14.2, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.23 (dd, *J* = 13.2, 10.5 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.6, 142.9, 131.8, 131.5, 128.8, 119.0, 113.1, 87.1, 80.0, 69.9, 67.3, 65.8, 64.0, 46.9, 40.8, 35.2, 29.3, 24.8, 19.8; EI⁺HRMS *m/z* Calcd for C₁₉H₂₄O₄Na (M+Na)⁺ 316.1673, found 316.1684.



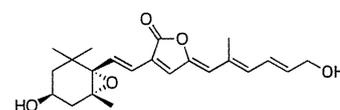
(5Z)-[(2'E)-4'-Hydroxy-2'-methyl-1'-butenylidene]-3-[(1''E)-2''-(1''''S,2''''R,4''''

S)-4''''hydroxy-1''',2''''-epoxy-2''',6''',6''''-trimethylcyclohex-1''''-ylethene-1''-yl]-2(5H)-furanone 68. To a solution of the alkyne **34** (141 mg, 0.44 mmol) and iodide **35** (96 mg, 0.49 mmol) in triethylamine (4.41 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (51 mg, 0.044 mmol) and cuprous iodide (8 mg, 0.044 mmol). After the reaction mixture was stirred for 10 min at 45 °C, formic acid (0.05 mL, 1.32 mmol) was added at the same temperature, and then the mixture was stirred for 15 min at the same temperature. The resulting mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 50% to 75% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **68** (72 mg, 47%) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{21}$ -38.5 (c 0.83, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3420, 2928, 1755, 1640, 1440, 1381, 1154, 1121, 1047; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.19 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.6, 5.1, 1.7 Hz 1H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.7, 146.6, 136.9, 134.3, 133.9, 125.9, 121.5, 117.6, 70.4, 67.5, 64.1, 59.5, 47.0, 40.9, 35.3, 29.4, 24.9, 19.8, 15.5; EI⁺HRMS *m/z* Calcd for C₂₀H₂₆O₅ (M+Na)⁺ 346.1779, found 346.1788.



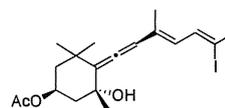
(5Z)-[(2'E,4'E)-6'-Hydroxy-2'-methyl-1'-hexanylidene]-3-[(1''E)-2''-(1''''S,2''''R,4''''S)-4''''hydroxy-1''',2''''-epoxy-2''',6''',6''''-trimethylcyclohex-1''''-yl ethene-1''-yl]-2(5H)-furanone 40'. To a solution of the alkyne **34** (48 mg,

0.16 mmol) and iodide **69** (80 mg, 0.24 mmol) in triethylamine (1.60 mL) was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (15 mg, 0.016 mmol), tri(2-furyl)phosphine (15 mg, 0.064 mmol) and



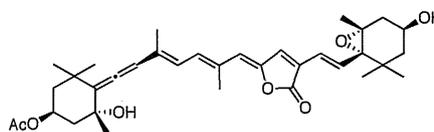
cuprous iodide (9 mg, 0.048 mmol). After the reaction mixture was stirred for 10 min at 45 °C, formic acid (0.18 mL, 4.74 mmol) was added at the same temperature, and then the mixture was stirred for 15 min at the same temperature. The resulting mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 50% to 75% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **13** (24 mg, 44%) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{23}$ -116.5 (c 0.98, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3422, 2961, 2928, 2870, 1749, 1458, 1601, 1554, 1458, 1381, 1363, 1184, 1149, 1049, 943, 767, 653; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.67 (ddt, *J* = 15.1, 11.4, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 9.61 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.03 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.6, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.0, 147.1, 137.0, 136.6, 134.3, 134.1, 132.4, 127.3, 125.6, 121.9, 119.1, 70.8, 67.9, 64.5, 63.7, 47.4, 41.2, 35.6, 29.8, 25.2, 20.2, 15.7; ESI-HRMS *m/z* Calcd for C₂₂H₂₈O₅ (M+Na)⁺ 395.1834, found 395.1848.

(1Z,3E)-6-(1'R,2'R,4S')-4'-Acetoxy-2'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-1-iodo-1,4-dimethylhexa-1,3,5-triene 70.



To a suspension of ethylphosphonium bromide (651 mg, 2.24 mmol) in THF (7.04 mL) was added sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 4.47 mL, 4.47 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min at the same temperature, and then to the resulting mixture was added N-iodosuccinimide (502 mg, 2.24 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 30 min, aldehyde (237 mg, 0.75 mmol) was added at the same temperature, and then the mixture was stirred for 15 min at the same temperature. The resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded vinyl iodide **70** (237 mg, 70%) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{23}$ -16.4 (c 0.96, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3462, 2961, 2982, 2872, 2858, 1932, 1728, 1585, 1458, 1375, 1250, 1184, 1163, 1124, 1072, 1032, 972, 883, 856, 742; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.30 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (ddd, *J* = 12.8, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 12.4, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.50 (dd, *J* = 12.6, 11.5 Hz, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 202.6, 170.7, 134.6, 130.8, 129.7, 118.0, 103.2, 103.1, 73.0, 68.3, 45.8, 45.6, 36.0, 34.7, 32.4, 31.6, 29.5, 21.8, 15.4; ESI-HRMS *m/z* Calcd for C₁₉H₂₇IO₃ (M+Na)⁺ 453.0903, found 453.0892.

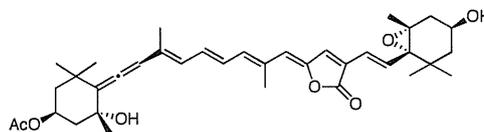
C33-Peridinin Derivative. To a solution of iodide **70** (58 mg, 0.14 mmol) and alkyne **34** (43 mg, 0.14 mmol) in triethylamine (1.36 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (16 mg, 0.014 mmol) and cuprous iodide (8 mg, 0.042 mmol). After the reaction



mixture was stirred for 10 min at 45 °C, formic acid (0.015 mL, 0.41 mmol) was added at the same temperature, and then the resulting mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 75% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded C33-Peridinin derivative **6** (29 mg, 35%) as a mixture of the isomers in an orange film. A solution of the obtained mixture containing *all trans*-C33-peridinin derivative **6** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under irradiation with fluorescence light. After 2 days, the separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (1.0 x 25 cm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 10; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 415 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 60 min, (11Z, 11'Z-isomer) 62 min, (11E, 11'E-isomer) 71 min.] in the dark afforded the desired optically active *all trans*-C33-peridinin derivative **6** as an orange solid: $[\alpha]_D^{23}$ -93.9 (c 0.98, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3449, 2961, 2926, 2855, 1925, 1751, 1748, 1736, 1655, 1637, 1560, 1458, 1377, 1261, 1250, 1165, 1030; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.38

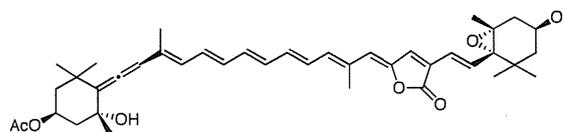
(d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 14.2, 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 203.0, 170.3, 168.7, 146.5, 136.4, 136.3, 133.6, 133.6, 133.4, 124.7, 124.1, 121.7, 119.6, 117.7, 103.7, 72.6, 70.4, 67.9, 67.5, 64.2, 47.1, 45.4, 45.2, 40.9, 35.9, 35.3, 32.0, 31.2, 29.5, 29.1, 24.9, 21.4, 19.9, 15.2, 14.1; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 601.3141, found 601.3160.

C35-Peridinin Derivative 7. To a solution of sulfone **37** (43 mg, 0.090 mmol) and aldehyde **36** (31 mg, 0.090 mmol) in THF (1.35 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.27 mL, 0.27 mmol) at -78 °C in the dark. After



being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate and THF (1:1). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 15% to 30% acetone in hexane) in the dark afforded the C35-peridinin derivative **7** (21 mg, 39%) as a mixture of the isomers in an orange film. A solution of a mixture of the *all trans*-C35-peridinin derivative **7** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 3 days, the separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (1.0 x 25 cm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 8; flow rate: 1.5 mL / min.; UVdetect: 435 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 74 min, (11Z-isomer) 79 min.] in the dark afforded the desired optically active C35-peridinin derivative **7** as an orange solid: IR (KBr disk, cm^{-1}) 3449, 2914, 2855, 1736, 1464, 1377, 1261, 1161, 1095, 1034, 966; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (dd, $J = 13.7, 11.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 14.0, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 14.2, 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 202.7, 170.3, 168.7, 146.7, 138.1, 136.3, 134.6, 133.6, 133.0, 128.8, 128.3, 124.7, 121.7, 119.2, 117.6, 103.3, 72.6, 70.4, 67.9, 67.5, 64.2, 47.1, 45.4, 45.2, 40.9, 35.8, 35.3, 32.0, 31.3, 29.7, 29.5, 29.2, 24.9, 21.4, 19.9, 15.5, 14.1; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 627.3298, found 627.3282.

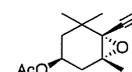
C39-Peridinin Derivative 8. To a solution of sulfone **32** (56 mg, 0.11 mmol) and aldehyde **40** (39 mg, 0.11 mmol) in THF (1.68 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol) at -78 °C in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was



poured into water, and then extracted with ethyl acetate and THF (1:1). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 20% acetone in hexane) in the dark afforded C39-peridinin derivative **8** (25 mg, 35%) as a mixture of the isomers in a red film. A solution of the obtained mixture containing *all trans*-C39-peridinin derivative **8** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 2 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (1.0 x 25 cm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 10; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 469 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 77 min, (9Z,13E-isomer) 81 min.] in the dark gave crude C39-peridinin derivative **8**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (1.0 x 25 cm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2.5 mL / min.; UVdetect: 469 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 36 min.] in the dark afforded the desired optically active C39-peridinin peridinin **8** as a red solid: IR (KBr disk, cm^{-1}) 3422, 2928, 2851, 1741, 1664, 1464, 1377, 1261, 1093, 1206, 800; ^1H NMR (CDCl_3 , 750 MHz) δ 7.17 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (dd, $J = 13.4, 13.1$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 15.1, 12.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 13.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 14.8, 11.7$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.40

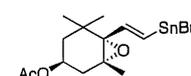
(dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 188MHz) δ 202.6, 170.4, 168.8, 146.8, 138.0, 137.0, 136.3, 135.6, 134.1, 133.7, 133.4, 133.1, 132.9, 130.9, 129.2, 128.2, 124.8, 121.8, 119.2, 117.6, 103.3, 72.7, 70.5, 68.0, 67.5, 64.2, 47.1, 45.4, 45.2, 41.0, 35.8, 35.3, 32.1, 31.3, 29.5, 29.2, 24.9, 21.4, 19.9, 15.4, 14.0; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 679.3611, found 679.3585.

(1S,2R,4S)-4-Acetoxy-1,2-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl-1-ethyne 71. To a solution of acetylene **50** (1.21 g, 6.71 mmol) in pyridine (26.8 mL) was added acetic anhydride (1.26 mL, 13.43 mmol) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 18 h at the same



temperature. A saturated aqueous CuSO_4 solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded acetate **71** (1.35 g, 90%): $[\alpha]_D^{24} -20.3$ (c 1.18, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3281, 2966, 2930, 2872, 1738, 1460, 1367, 1242, 1157, 1105, 1043; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.85 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.37 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.79 (dd, $J = 15.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (dd, $J = 13.5, 8.24$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.1, 80.2, 74.2, 66.9, 64.9, 63.1, 39.7, 35.6, 33.5, 28.4, 25.9, 21.7, 21.3; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 245.1154, found 245.1164.

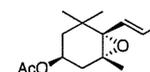
(trans)-2-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-1',2'-Epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexyl]-1-(tributylstannyl)ethylene 72. To a solution of acetylene **71** (1.0 g, 4.50 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (254 mg, 0.22 mmol) in THF (45 mL) was added



dropwise tributyltin hydride (2.39 mL, 9.00 mmol) at -78 °C. After being stirred for 15 min at room temperature and the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from hexane to 2% ethyl acetate in hexane) afforded **72** (2.16 g, 94%): $[\alpha]_D^{23} -49.4$ (c 0.89, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3466, 2959, 2926, 2872, 2854, 1739, 1462, 1419, 1377, 1365, 1242, 1184, 1155, 1118, 1097, 1070, 1030; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.23 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.75 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.49 (m, 6H), 1.35 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.4, 142.1, 132.4, 72.2, 67.9, 64.7, 41.5, 36.8, 34.3, 29.2, 28.6, 27.3, 25.5, 21.5, 20.3, 13.8, 9.6; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{SnNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 537.2371, found 537.2363.

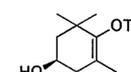
(trans)-2-[(1S,2R,4S)-4-Acetoxy-1,2-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl]-1-iodoethylene 73.

To a solution of iodine (2.14 g, 8.42 mmol), Na_2CO_3 (1.78 mg, 16.8 mmol) in dichloromethane (35 mL) was added dropwise a solution of **72** (2.16 g, 4.21 mmol) in dichloromethane (7 mL)



at 0 °C. After stirred for 5 min at 0 °C, the mixture was poured into a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and then extracted with Chloroform. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded iodide **73** (1.26 g, 86%): $[\alpha]_D^{23} -68.0$ (c 1.01, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2965, 2932, 1736, 1603, 1468, 1365, 1242, 1032; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.77 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 2.37 (dd, $J = 14.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76 (dd, $J = 15.1, 6.8$ Hz, 1H), 1.63 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.35 (dd, $J = 13.5, 8.9$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 141.3, 79.8, 72.5, 67.3, 65.1, 41.3, 36.6, 34.3, 28.4, 25.4, 21.5, 20.2; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 373.0277, found 373.0277.

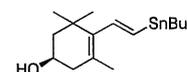
(4S)-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyltrifluoromethanesulfonate 74. To a solution of **49** (200 mg, 0.50 mmol) in THF (2.47 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (1.0M in



THF, 1.49 mL, 1.49 mmol) at room temperature. After being stirred for 45 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **74** (112 mg, 78%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23}$ -25.4 (c 0.99, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3359, 2932, 2361, 1686, 1404, 1210, 1067, 913; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.11 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 17.0, 5.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 16.5, 9.2, 0.9$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 12.4, 3.7, 0.3$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.68 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 149.3, 123.9, 64.1, 49.0, 41.3, 37.1, 27.7, 27.0, 17.9; FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 288.0716, found 289.0759.

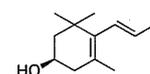
(trans)-2-[(4S)-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexene]-1-(tributylstannyl)ethylene 76.

To a solution of alcohol **74** (388 mg, 1.17 mmol) and bisstannane **75** (855 mg, 1.41 mmol) in DMF (5.86 mL) was added diisopropylethylamine (0.61 mL, 3.52 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (67 mg, 0.059 mmol), and lithium chloride (99 mg, 2.34 mmol). After being stirred for 1 h at 90 °C, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 0% to 30% ethyl acetate 3% triethylamine in hexane) afforded **76** (451 mg, 85%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23}$ -72.0 (c 0.84, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3360, 2924, 2855, 2361, 1579, 1464, 1174, 1045, 691; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.30 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 16.1, 9.5$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 19.0, 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 16.0-1.47 (m, 6H), 1.45 (dd, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 145.4, 141.5, 133.9, 124.9, 65.5, 48.6, 42.5, 36.9, 30.4, 29.6, 28.8, 27.6, 21.7, 14.1, 9.9.



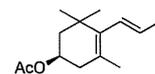
(trans)-2-[(4S)-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexene]-1-iodoethylene 76'.

To a solution of iodide (728 mg, 2.87 mmol), Na_2CO_3 (608 mg, 5.74 mmol) in dichloromethane (11.4 mL) was added dropwise a solution of stannane **76** (654 mg, 1.44 mmol) in dichloromethane (3 mL) at 0 °C. After stirred for 5 min at 0 °C, the mixture was poured into a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 5% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded iodide **76'** (379 mg, 94%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23}$ -115.0 (c 0.64, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3301, 2955, 1590, 1466, 1364, 1166, 1047, 945, 781; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.89 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.33 (dd, $J = 17.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J = 17.0, 9.6, 1.4$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 12.4, 3.7, 1.4$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.42 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 1H), 1.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 143.5, 139.0, 128.2, 79.5, 65.1, 48.2, 42.4, 36.8, 30.2, 28.7, 21.7; FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 293.0397, found 293.0423.

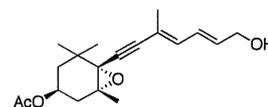


(trans)-2-[(4S)-4-Acetoxy-2,6,6-trimethylcyclohexene]-1-iodoethylene 77.

To a solution of iodide **76'** (379 mg, 1.30 mmol) in pyridine (5.19 mL) was added acetic anhydride (0.24 mL, 2.59 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 16 h at the same temperature. A saturated aqueous CuSO_4 solution was added and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (30% ethyl acetate in hexane) afforded acetate **77** (374 mg, 86%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25}$ -99.8 (c 1.10, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2963, 2867, 1740, 1588, 1466, 1242, 1117, 1035, 968; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.91 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 16.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.76 (ddd, $J = 11.9, 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.1, 143.3, 139.2, 127.8, 79.8, 68.3, 43.9, 38.4, 36.4, 30.0, 28.5, 21.8, 21.6; FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 335.0502, found 335.0541.



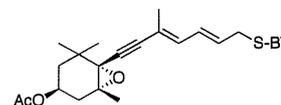
(2E,4E)-7-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-1',2'-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexa-1'-yl]-5-methylhepta-2,4-diene-6-yn-1-ol 78. To a solution of iodoester **56** (1.11 g,



1.89 mmol) in dichloromethane (18.9 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 4.56 mL, 4.56 mmol) at -78°C . After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution were added and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford crude vinyl iodide **57**, which was used to the next reaction without further purification.

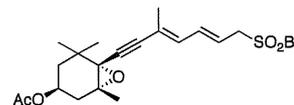
To a solution of crude vinyl iodide **57** and acetylene **71** (420 mg, 1.89 mmol) in diisopropylamine (9.45 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (262 mg, 0.23 mmol) and CuI (40 mg, 0.21 mmol). After being stirred for 1.5 h at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then the resulting mixture was extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded the conjugated acetylene derivative **78** (484 mg, 81%): $[\alpha]_D^{24} +15.1$ (*c* 1.07, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3458, 2965, 2926, 1738, 1448, 1370, 1244, 1043; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.50 (dd, *J* = 14.8, 11.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.90 (dt, *J* = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (dd, *J* = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 1.62 (dd, *J* = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (dd, *J* = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 135.4, 134.2, 125.9, 118.0, 89.3, 85.5, 67.1, 65.6, 63.9, 62.9, 39.8, 35.7, 34.0, 28.6, 26.1, 21.9, 21.3, 17.4; ESI-HRMS *m/z* calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 341.1729, found 341.1740.

2-[[[(2'E,4'E)-7'-[(1''S,2''R,4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexylidene-1''-yl]-5'-methylhepta-2,4-diene-6-yn)sulfanyl]



benzothiazole 79. To a solution of **78** (100 mg, 0.31 mmol), 2-mercaptobenzothiazole (68 mg, 0.41 mmol) and triphenylphosphine (107 mg, 0.41 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (0.09 mL, 0.44 mmol) at 0°C . The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added diethyl ether and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 5% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded the thioether **79** (127 mg, 87%): $[\alpha]_D^{26} +8.5$ (*c* 0.97, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2967, 2926, 1736, 1460, 1427, 1367, 1242, 1042; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 14.9, 11.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 14.9, 5.7, 0.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 165.8, 153.2, 135.4, 135.0, 129.8, 128.9, 126.1, 124.3, 121.5, 120.9, 118.9, 89.2, 86.1, 67.1, 65.6, 63.9, 39.9, 35.9, 34.1, 28.7, 26.2, 21.9, 21.4, 17.5, -0.02; ESI-HRMS *m/z* calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 490.1487, found 490.1467.

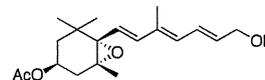
2-[[[(2'E,4'E)-7'-[(1''S,2''R,4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexylidene-1''-yl]-5'-methylhepta-2,4-diene-6-yn)sulfonyl]benzothiazole 38. To a solution of the thioether **79** (154 mg, 0.33 mmol) in ethanol (3.3 mL)



was added dropwise a solution of sodium tungstate (VI) dihydrate (163 mg, 0.49 mmol) in hydrogen peroxide (30 wt.% in water, 1.65 mL) at 0°C . After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography afforded the sulfone **38** (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) (106 mg, 65%): $[\alpha]_D^{24.0} +9.6$ (*c* 0.29, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2967, 2928, 1736, 1472, 1368, 1333, 1244, 1150, 1028; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 14.9, 11.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (dd, *J* = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (dd, *J* = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 1.72 (s,

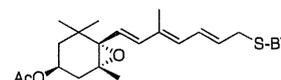
3H), 1.60 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (dd, $J = 13.7, 8.4$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 165.4, 152.6, 135.7, 134.0, 128.1, 127.7, 125.4, 122.4, 121.5, 117.7, 88.7, 87.3, 67.1, 65.7, 63.8, 58.7, 39.9, 35.8, 34.1, 28.6, 26.2, 21.9, 21.4, 17.5, -0.02; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 522.1385, found 522.1381.

(2E,4E,6E)-7-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-1',2'-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexa-1'-yl]-5-methylhepta-2,4,6-triene-1-ol 80. To a solution of iodide **73** (560 mg, 1.6 mmol) and vinyl stannane **53** (915 mg, 2.40 mmol) in DMF (8 mL) was added



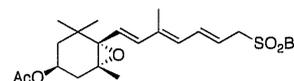
bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (21 mg, 0.05 mmol) and lithium chloride (136 mg, 3.20 mmol). After being stirred for 10 min at 60 °C, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded coupling product **24** (482 mg, 95%) as a yellow oil: $[\alpha]_D^{23}$ -41.6 (c 1.02, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3443, 2964, 2928, 1736, 1450, 1365, 1244, 1030; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.60 (dd, $J = 14.2, 10.3$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.40 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 137.4, 134.5, 132.8, 130.4, 127.5, 123.7, 70.3, 67.7, 65.5, 63.5, 41.4, 36.8, 34.7, 28.6, 25.5, 21.4, 20.2, 12.8; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 343.1885, found 343.1883.

2-[(2'E,4'E,6'E)-7'-((1''S,2''R,4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2''',6''',6'''-trimethylcyclohexylidene-1''-yl)-5'-methylhepta-2,4,6-triene)sulfanyl]



benzothiazole 81. To a solution of **80** (330 mg, 1.03 mmol), 2-mercaptobenzothiazole (241 mg, 1.44 mmol) and triphenylphosphine (378 mg, 1.44 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (0.32 mL, 1.65 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added diethyl ether and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography afforded the thioether **81** (444 mg, 92%): $[\alpha]_D^{23}$ -25.6 (c 1.08, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2964, 2926, 1734, 1460, 1427, 1365, 1242, 1028; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 14.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (dd, $J = 15.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.76 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 166.1, 153.2, 137.2, 135.3, 134.9, 130.9, 129.9, 127.4, 125.9, 124.2, 124.1, 121.5, 120.9, 70.3, 67.6, 65.5, 41.4, 36.7, 36.1, 34.7, 28.5, 25.5, 21.4, 20.2, 12.8; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 492.1643, found 492.1640.

2-[(2'E,4'E,6'E)-7'-((1''S,2''R,4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2''',6''',6'''-trimethylcyclohexylidene-1''-yl)-5'-methylhepta-2,4,6-triene)sulfonyl]

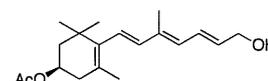


benzothiazole 39. To a solution of the thioether **81** (30 mg, 0.064 mmol) in ethanol (0.64 mL) was added dropwise a solution of sodium tungstate (VI) dihydrate (42 mg, 0.128 mmol) in hydrogen peroxide (30 wt.% in water, 0.51 mL) at 0 °C. After being stirred for 50 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography afforded the sulfone **7** (18 mg, 56%) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{24}$ -22.5 (c 0.79, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3471, 2930, 2865, 1736, 1637, 1473, 1381, 1334, 1240, 1147, 1116, 976, 763; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 14.7, 11.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 15.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.37 (dd, J

=13.7, 8.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.7, 165.9, 153.0, 137.5, 137.2, 129.5, 128.3, 128.0, 125.8, 125.7, 122.7, 116.5, 70.5, 67.9, 65.9, 59.3, 41.7, 37.1, 35.0, 28.9, 25.8, 21.7, 20.5, 13.1; ESI-HRMS m/z calcd for ₂₆H₃₁NO₅S₂Na (M+Na)⁺ 524.1541, found 524.1524.

(2E,4E,6E)-7-[(4'S)-4'-Acetoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexene]-5-methylhepta-2,

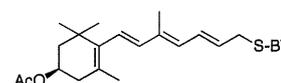
4,6-triene-1-ol 82. To a solution of acetate **77** (194 mg, 0.58 mmol) and vinyl stannane **53** (247 mg, 0.64 mmol) in DMF (2.9 mL) was added



diisopropylethylamine (0.30 mL, 1.74 mmol), bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (7 mg, 0.03 mmol) and lithium chloride (49 mg, 1.16 mmol). After being stirred for 50 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded **82** (151 mg, 85%) as a yellow oil: [α]_D²³ -91.0 (c 1.33, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3414, 2961, 2924, 1736, 1366, 1244, 1030; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.63 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 6.13-5.96 (m, 3H), 5.88 (td, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.44 (dd, *J* = 17.0, 5.72 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.77 (ddd, *J* = 12.2, 3.4, 1.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8, 138.3, 137.7, 135.9, 132.0, 129.3, 127.9, 125.8, 125.6, 68.4, 63.7, 43.9, 38.4, 36.6, 29.9, 28.4, 21.5, 21.4, 12.6; ESI-HRMS m/z calcd for C₁₉H₂₈O₃Na (M+Na)⁺ 327.1936, found 327.1940.

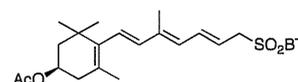
2-[[[(2'E,4'E,6'E)-7'-((4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexene)-5'-methylhepta-2,4,6-triene)sulfanyl]benzothiazole 83.

To a solution of alcohol **82** (110 mg, 0.29 mmol), 2-mercaptobenzothiazole (68 mg, 0.41 mmol) and triphenylphosphine (107 mg, 0.41 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (0.09 mL, 0.47 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added diethyl ether and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded thioether **83** (111 mg, 84%): [α]_D²³ -64.1 (c 0.93, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2963, 2926, 1734, 1460, 1427, 1363, 1244, 1030; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 14.6, 11.2 Hz, 1H), 6.09-6.04 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (dd, *J* = 17.0, 5.5 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 17.0, 9.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.7, 166.2, 153.2, 138.2, 137.6, 136.3, 135.3, 131.2, 128.9, 126.7, 126.1, 125.9, 125.6, 124.2, 121.5, 120.9, 68.2, 43.9, 38.3, 36.6, 36.2, 29.9, 28.4, 21.4, 21.4, 12.56; ESI-HRMS m/z calcd for C₂₆H₃₁NO₂S₂Na (M+Na)⁺ 476.1694, found 476.1696.



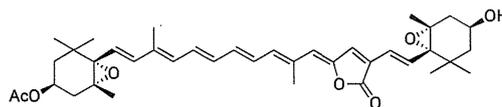
2-[[[(2'E,4'E,6'E)-7'-((4''S)-4''-Acetoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexene)-5'-methylhepta-2,4,6-triene)sulfonyl] benzothiazole 84.

To a solution of the thioether **83** (205 mg, 0.45 mmol) in ethanol (9.0 mL) was added dropwise a solution of sodium tungstate (VI) dihydrate (164 mg, 0.50 mmol) in hydrogen peroxide (30 wt.% in water, 5.42 mL) at 0 °C. After being stirred for 50 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded the sulfone **84** (68 mg, 31%): [α]_D²³ -43.5 (c 1.50, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2963, 1728, 1630, 1471, 1364, 1330, 1244, 1148, 1026, 970; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 14.9, 11.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.5, 166.3, 153.3, 139.2, 138.5, 137.8, 137.6, 133.9, 129.5, 128.6, 128.3, 128.2, 127.6, 126.1, 123.0, 116.1, 69.2, 59.8, 44.7, 38.7, 37.8, 29.5, 28.9, 22.12, 20.8, 13.2; ESI-HRMS m/z calcd for C₂₆H₃₁NO₄S₂Na (M+Na)⁺



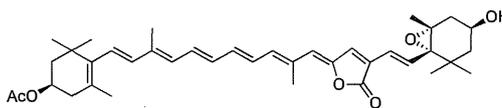
508.1592, found 508.1547.

Olefin Derivative 4. To a solution of olefin segment **38** (22 mg, 0.044 mmol) and ylidenebutenolide segment **36** (15 mg, 0.044 mmol) in THF (0.65 mL) was added dropwise sodium



bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.13 mL, 0.13 mmol) at -78 °C in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded olefin derivative **4** (13 mg, 48%) as a mixture of the isomers as a red film. A solution of a mixture of all-*trans*-olefin derivative **4** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature in the fluorescence light. After 2 days, partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 10; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 450 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 49 min., (15-*cis*-isomer) 43 min.] in the dark, and HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 450 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 30 min., (15-*cis*-isomer) 24 min.] in the dark, afforded the desired optically active olefin derivative **4** as a red film: IR (neat, cm⁻¹) 3327, 2924, 1741, 1712, 1462, 1377, 1259, 1153, 1028; ¹H NMR (C₆D₆, 750 MHz) δ 7.57 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 14.0, 12.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 14.1, 11.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 14.3, 11.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 14.2, 11.3 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.7, 5.1, 1.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (m, 1H); ¹³C NMR (C₆D₆, 188 MHz) δ 169.3, 168.3, 147.5, 138.1, 137.7, 137.1, 136.4, 135.8, 134.7, 134.6, 134.4, 132.5, 131.4, 129.9, 125.1, 125.0, 122.4, 118.5, 70.5, 70.3, 67.7, 67.5, 65.8, 63.9, 47.3, 42.2, 41.2, 37.3, 35.3, 35.1, 29.5, 28.8, 25.7, 25.3, 21.0, 19.9, 15.6, 12.9; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₃₉H₄₈O₇Na (M+Na)⁺ 651.3298, found 651.3276.

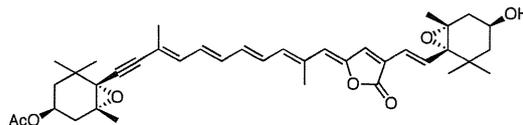
Diolefin derivative 5. To a solution of sulfone **84** (22 mg, 0.045 mmol) and aldehyde **36** (16 mg, 0.045 mmol) in THF (0.68 mL) was added dropwise sodium



bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.14 mL, 0.14 mmol) at -78 °C in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded peridinin derivative (13 mg, 47%) as a mixture of the isomers as a red film. A solution of a mixture of all-*trans*-diolefin derivative **5** and its isomer in benzene was left at room temperature in the fluorescence light. After 4 days, partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 10; flow rate: 2 mL / min.; UVdetect: 459 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 68 min., (15-*cis*-isomer) 61 min.] in the dark, and HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 459 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 34 min.] in the dark, afforded the desired optically active diolefin derivative **5** as a red film: IR (neat, cm⁻¹) 3449, 2924, 2853, 2363, 1751, 1655, 1509, 1364, 1242, 1124, 1034; ¹H NMR (C₆D₆, 750 MHz) δ 7.57 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 13.7, 12.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 14.1, 12.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 14.1, 12.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 14.1, 11.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 17.1, 5.9 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 14.2, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (dd, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (m, 1.16); ¹³C NMR (C₆D₆, 188 MHz) δ 169.8, 168.3, 147.4, 139.0, 138.1, 137.7, 137.2, 136.3, 134.6, 134.3, 134.1, 131.6, 129.6, 126.7, 126.4, 125.1, 122.4, 118.5, 70.4, 68.1,

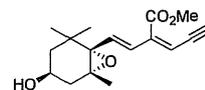
67.4, 63.8, 47.3, 44.4, 41.2, 38.8, 36.8, 35.3, 30.1, 29.5, 28.6, 25.3, 21.5, 21.0, 19.9, 15.6, 12.7; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{39}H_{50}O_6Na(M+Na)^+$ 637.3505, found 637.3517.

Acetylene Derivative 3. To a solution of acetylene segment **38** (22 mg, 0.044 mmol) and ylidenebutenolide segment **36** (15 mg, 0.044 mmol) in THF (0.87 mL) was



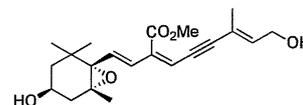
added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.12 mL, 0.12 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded acetylene derivative **3** (12 mg, 42%) as a mixture of the isomers as a red film. A solution of a mixture of all-*trans*-acetylene derivative **3** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature in the fluorescence light. After 11 days, partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 10; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 438 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 58 min., (9Z, 13E-isomer) 51 min.] in the dark, and HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 50 / 48 / 2; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 438 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 22 min.] in the dark, was afforded the desired optically active acetylene derivative **3** as a red film: IR (neat, cm^{-1}) 3455, 2924, 2853, 2367, 1701, 1655, 1561, 1460, 1419, 1379, 1259, 1121, 1041; 1H NMR (C_6D_6 , 750 MHz) δ 7.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 13.9, 12.3$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 14.3, 12.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 14.2, 11.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.13 (dd, $J = 14.2, 11.7$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.8, 3.5$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J = 14.5, 4.2, 1.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 188 MHz) δ 169.3, 168.3, 147.7, 137.3, 136.8, 136.4, 136.3, 135.1, 135.0, 134.9, 130.9, 130.0, 125.4, 122.3, 119.5, 118.2, 90.1, 89.1, 70.5, 67.4, 67.2, 65.6, 64.1, 63.9, 47.3, 41.1, 40.4, 36.2, 35.3, 34.4, 29.5, 29.0, 26.6, 25.3, 22.1, 20.9, 19.9, 17.7, 15.6; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{39}H_{48}O_7Na(M+Na)^+$ 651.3298, found 651.3276.

(3Z,5E)-6-[(1'S,2'R,4'S)-1',2'-epoxy-4'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-4-methoxycarbonylhexa-3,5-dien-1-yne **85.** To a solution of dibromide **64** (684 mg, 1.21 mmol) in THF (12.1 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (7.27 mL, 1.0 M



solution in THF) at room temperature. After being stirred for 2 h at $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded alkyne **64** (171 mg, 50%): $[\alpha]_D^{23} -64.7$ (c 0.95, $CHCl_3$); IR (neat, cm^{-1}) 3424, 3291, 2961, 2782, 2097, 1782, 1578, 1437, 1375, 1229, 1159, 1049, 974; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.24 (s, 2H), 5.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 14.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.22 (dd, $J = 12.8, 11.0$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.8, 143.4, 132.2, 129.1, 113.4, 87.3, 80.4, 70.3, 67.7, 64.3, 52.4, 47.3, 41.1, 35.6, 29.6, 25.1, 20.1; ESI-HRMS m/z Calcd for $C_{17}H_{22}O_4(M+Na)^+$ 313.1416, found 313.1413.

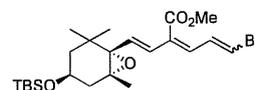
(2E,6Z,8E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-1',2'-Epoxy-4'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-7-methoxycarbonyl-3-methylnona-2,6,8-trien-4-yn-1-ol (85'**).** To a



solution of vinyl iodide **35** (174 mg, 0.878 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (41 mg, 0.035 mmol) and triethylamine (0.15 mL, 1.05 mmol) in THF (2.2 mL) was added a solution of alkyne **85** (102 mg, 0.35 mmol) in THF (0.6 mL) and CuI (7 mg, 0.035 mmol). After being stirred for 40 min at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column

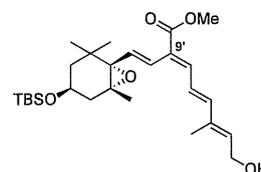
chromatography (from 50% to 70% ethyl acetate in hexane) afforded diol **85'** (83 mg, 66%): $[\alpha]_D^{23} -77.9$ (c 0.62, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3395, 2962, 2930, 1722, 1437, 1379, 1219, 1157, 1047; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.26 (s, 2H), 6.03 (td, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (ddd, $J = 14.2, 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 140.7, 137.4, 131.0, 129.5, 121.0, 115.1, 102.1, 85.3, 70.4, 67.7, 64.5, 59.6, 52.2, 47.4, 41.2, 35.6, 29.7, 25.1, 20.1, 17.7; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 383.1834, found 383.1846.

(1Z,3Z,5E)-6-[(1'S,2'R,4'S)-4'-tert-Butyldimethylsiloxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-1-bromo-4-methoxycarbonyl-hexa-1,3,5-triene **87.**



To a suspension of bromomethyltriphenylphosphonium bromide (2.02 g, 4.63 mmol) in THF (7.72 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 4.32 mL, 4.32 mmol) at -30 °C. After the mixture was stirred for 5 min at -30 °C, a solution of γ -hydroxybutenolide **64** (609 mg, 1.54 mmol) and diisopropylethylamine (0.81 mL, 4.63 mmol) in DMF (7.72 mL) was added. After being stirred for 15 min at room temperature, methyl iodide (0.57 mL, 9.26 mmol) was added. After being stirred for 15 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 5% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded triene bromide **87** (511 mg, 69%) as a mixture of E and Z isomer: Z-isomer $[\alpha]_D^{23} -35.7$ (c 0.76, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2957, 2930, 2858, 1726, 1462, 1381, 1257, 1151, 1078; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.64 (dd, $J = 14.4, 8.2$ Hz, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 134.1, 131.0, 130.9, 130.5, 129.2, 114.9, 70.6, 67.5, 65.0, 52.3, 47.4, 41.7, 35.5, 29.6, 26.2, 25.3, 20.4, 18.5, -4.4; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BrO}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 507.1542, found 507.1530; E-isomer ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J = 13.5, 11.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 134.6, 133.7, 133.4, 131.6, 130.2, 116.1, 70.7, 67.6, 65.0, 52.2, 47.3, 41.7, 35.5, 29.6, 26.2, 25.3, 20.4, 18.5, -4.4.

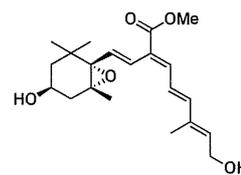
(2E,4E,6E,8E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-tert-Butyldimethylsiloxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-7-methoxycarbonyl-3-methylnona-2,4,6,8-tetraen-1-ol **87'.**



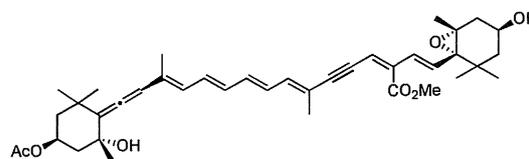
To a solution of triene bromide **87** (178 mg, 0.37 mmol) and vinylstannane **51** (398 mg, 1.10 mmol) in DMSO (1.84 mL) was added bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (5 mg, 0.02 mmol) and lithium chloride (31 mg, 0.73 mmol). After being stirred for 30 min at 60 °C, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded coupling product **87'** (87 mg, 50%): $[\alpha]_D^{23} -18.7$ (c 1.05, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3449, 2957, 2930, 2858, 1714, 1597, 1435, 1363, 1228, 1084; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 11.2$, 1H), 6.66 (dd, $J = 15.1, 11.2$, 1H), 6.59 (d, $J = 15.1$, 1H), 6.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.8$, 1H), 5.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.26 (dd, $J = 14.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 144.8, 139.4, 136.0, 135.4, 132.0, 127.5, 124.9, 123.4, 71.0, 67.5, 65.0, 59.7, 52.1, 47.3, 41.7, 35.4, 29.8, 26.2, 25.3, 20.4, 18.4, 12.9, -4.5; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 499.2856, found 499.2845; 9'Z-isomer ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (dd, $J = 15.4, 11.9$, 1H), 6.53 (d, $J = 11.7$, 1H), 6.47 (d, $J = 15.6$, 1H), 6.26 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 15.6$, 1H), 5.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (dd, $J = 14.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(2E,4E,6E,8E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-1',2'-Epoxy-4'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-7-methoxycarbonyl-3-methylnona-2,4,6,8-tetraene-1-ol **87'**

To a solution of tetraene alcohol **87'** (45 mg, 0.09 mmol) in THF (1 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (1.0M in THF, 0.24 mL, 0.24 mmol) at 45 °C. After being stirred for 3 h at the same temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 50% to 70% ethyl acetate in hexane) afforded tetraene diol **87''** (22 mg, 65%); [α]_D²⁴ -21.5 (c 0.61, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3427, 2959, 1713, 1597, 1437, 1375, 1238, 1047, 974, 758; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 11.0, 1H), 6.67 (dd, *J* = 15.1, 11.0, 1H), 6.59 (d, *J* = 15.1, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 14.2, 5.4, 1.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 144.8, 139.5, 136.2, 135.2, 131.8, 127.5, 125.1, 123.6, 70.8, 67.5, 64.6, 59.9, 52.2, 47.4, 41.2, 35.6, 29.9, 25.2, 20.2, 13.0; ESI-HRMS *m/z* Calcd for C₂₁H₃₀O₅ (M+Na)⁺ 385.1991, found 385.1986.

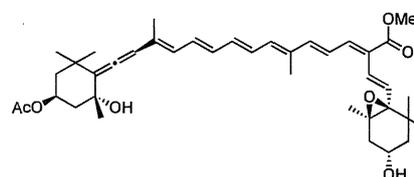


Acetylene Methyl Ester Derivative 9. To a solution of diol (30 mg, 0.08 mmol) in diethyl ether (0.8 mL) was added manganese dioxide (499 mg) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The solvents were removed *in vacuo* to afford crude aldehyde **41**, which was used to the next reaction without further purification.



To a solution of the sulfone **32** (40 mg, 0.083 mmol) and crude aldehyde **41** in THF (2 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.32 mL, 0.32 mmol) at -78 °C in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded a mixture of all-*trans*-acetylene ester derivative **9** and its *cis*-isomer (34 mg, 63%) as an orange film. A solution of a mixture of acetylene ester derivative **9** in benzene was left at room temperature under fluorescent light. After 8 days, the separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 25 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 6; flow rate: 2 mL / min.; UVdetect: 410 nm; retention time: (all-*trans*-isomer **9-1**) 40 min., (13*Z*-isomer **9-2**) 41 min.] in the dark gave crude acetylene ester derivative **9**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2 mL / min.; UVdetect: 410 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 15 min] in the dark, afforded the desired optically active peridinin derivative **9-1** as an orange powder: IR (neat, cm⁻¹) 3505, 2929, 2161, 1931, 1713, 1437, 1363, 1223, 1161, 1032; ¹H NMR (750 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (dd, *J* = 14.2, 11.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 12.9, 12.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 14.3, 11.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.08 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (188 MHz, CDCl₃) δ 202.5, 170.4, 166.6, 137.8, 135.9, 132.7, 131.3, 130.3, 129.4, 128.0, 127.8, 117.7, 117.6, 115.4, 103.3, 87.6, 81.0, 72.7, 67.9, 67.6, 64.2, 51.6, 46.6, 45.4, 45.2, 40.9, 35.8, 35.3, 32.1, 29.4, 24.9, 21.4, 19.9, 17.5, 14.0; ESI-HRMS *m/z* Calcd for C₄₀H₅₂O₇ (M+Na)⁺ 667.3611, found 667.3609.

9'E-Olefin methyl ester derivative 10. To a solution of **87''** (24 mg, 0.067 mmol) in diethyl ether (0.66 mL) was added manganese dioxide (0.397 g) at room temperature. After being stirred at the same

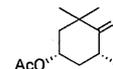


temperature for 5 min, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The solvents were removed *in vacuo* to afford crude aldehyde **42'**, which was used to the next reaction without further purification.

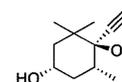
To a solution of the sulfone **32** (34 mg, 0.067 mmol) and aldehyde **42'** in THF (1.56 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.31 mL, 0.31 mmol) at -78 °C in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded a mixture of olefin ester derivative **10** (20 mg, 46%) as a red film. A solution of a mixture of olefin ester derivative **10** in benzene was left at room temperature under fluorescent light. After 5 days, the separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 25 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1/6; flow rate: 2 mL / min.; UVdetect: 430 nm; retention time: (13Z, 9'E)-isomer **10-2** 35 min., (13E, 9'E)-isomer **10-1** 37 min.] in the dark gave crude peridinin derivative **10**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2 mL / min.; UVdetect: 430 nm; retention time: (13E, 9'E)-derivative 31 min] in the dark, afforded the optically active 9'E-olefin ester peridinin derivative **10-1** as a red powder: IR (neat, cm⁻¹) 3433, 2926, 2855, 1929, 1711, 1437, 1364, 1246, 1163, 1032; ¹H NMR (750 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 15.1, 11.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.59 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 14.4, 11.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 14.4, 11.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.41 (dd, *J* = 14.7, 4.5 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (188 MHz, CDCl₃) δ 202.6, 170.7, 167.9, 139.6, 136.3, 136.1, 133.0, 131.1, 128.9, 127.9, 127.6, 126.2, 125.0, 123.0, 120.9, 117.3, 103.3, 80.4, 77.5, 67.1, 64.3, 51.8, 47.2, 45.4, 45.2, 41.0, 35.8, 31.9, 31.2, 29.3, 29.2, 25.0, 21.4, 20.0, 14.1, 14.0; ESI-HRMS *m/z* Calcd for C₄₀H₅₄O₇ (M+Na)⁺ 669.3767, found 669.3758.

2 章

(4S,6R)-4-Acetoxy-2,2,6-trimethylcyclohexanone 41. To a solution of (-)-actinol **40** (10 g, 64.1 mmol), acetic acid (4.78 mL, 83.2 mmol) and triphenylphosphine (21.83 g, 83.2 mmol) in THF (320 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (21.3 mL, 83.2 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added hexane, and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded acetate **41** (3.29 g, 33%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24}$ -65.6 (c 1.02, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2970, 1713, 1460, 1365, 1246, 1028; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.33 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.06 (ddd, *J* = 12.8, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65 (dd, *J* = 12.8, 11.9 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 13.8, 11.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 214.8, 170.7, 68.3, 45.5, 44.6, 40.4, 38.1, 26.4, 25.9, 21.5, 14.9.

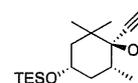


(1S,4S,6R)-4-Hydroxy-1-ethynyl-2,2,6-trimethylcyclohexanol 41'. ⁿBuLi (40.9 mL, 65.5 mmol) was added to a solution of TMS acetylene (9.19 mL, 65.5 mmol) in THF (150 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min. To this mixture was added dropwise a solution of acetate **41** (10.8 g, 54.6 mmol) in THF (13 mL) at 0 °C. After being stirred for 10 min at the same temperature, the mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

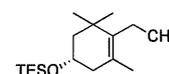


The crude compound was dissolved in MeOH (164 mL), and 10% KOH aq. (55 mL) was added to it. After being stirred at room temperature for 2.5 h, the mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded diol **41'** (8.69 mg, 87% for 2 steps) as a white solid: $[\alpha]_D^{26}$ -33.6 (c 1.02, MeOH); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3265, 2910, 2100, 1691, 1367, 1118, 910; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.87 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.87 (dm, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 12.9, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 12.8, 11.5 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 12.8, 11.4 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 85.4, 79.3, 77.6, 67.5, 48.2, 43.1, 41.4, 37.7, 28.3, 22.3, 17.8.

(1S,4S,6R)-4-Triethylsilyloxy-1-ethynyl-2,2,6-trimethylcyclohexanol 37. To a solution diol **41'** (5.14 g, 28.2 mmol) in DMF (85 mL) was added imidazole (2.88 g, 42.3 mmol) and TESCl (5.67 mL, 33.9 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 2% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded **37** (8.40 g, 100%) as a mixture of C8 epimer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24}$ -23.4 (c 0.92, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3505, 3310, 2959, 2106, 1826, 1458, 1377, 1240, 740; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.83 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 12.8, 11.4 Hz, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 8.3 Hz, 9H), 0.58 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 83.9, 78.1, 66.8, 47.4, 42.2, 39.8, 36.0, 27.1, 21.1, 16.6, 7.2, 5.2.

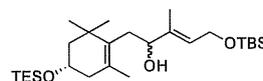


[(4S)-4-Triethylsilyloxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl]-acetaldehyde 38. To a solution of the acetylenic alcohol **37** (2.0 g, 6.74 mmol) in xylene (13.5 mL) were added (Ph₃SiO)₃VO (300 mg, 0.34 mmol) and benzoic acid (41 mg, 0.34 mmol) was refluxed for 3 h. After evaporation off of the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (from 1% to 3% ethyl acetate in hexane) afforded aldehyde **38** (1.96 g, 98%) as a yellow oil: $[\alpha]_D^{24}$ +73.3 (c 1.06, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3427, 2957, 2716, 1724, 1460, 1383, 1238, 1084, 835; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 18.4 Hz, 2H), 2.21 (dd, *J* = 17.4, 4.6 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 16.5, 9.2, 1.3 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J*



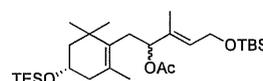
= 12.4, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (dd, $J = 12.4, 11.9$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 8.2$ Hz, 9H), 0.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 200.9, 130.3, 128.6, 65.5, 48.7, 43.7, 43.1, 37.6, 29.6, 28.1, 20.4, 7.2, 5.2; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 319.2069, found 319.2073.

(2E)-tert-Butyldimethyl[5-[(4'S)-4'-triethylsilyloxy-2',6',6'-trimethylcyclohexeny]-4-hydroxy-3-methylpent-2-enyloxy]silane 39.



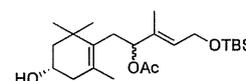
To a solution of the vinyl iodide **42** (1.43 g, 4.57 mmol) in diethyl ether (15.0 mL) was added dropwise *tert*-butyllithium (1.57M in pentane, 3.13 mL, 4.92 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred for 30 min. To this mixture was added dropwise a solution of the aldehyde **38** (1.04 g, 3.51 mmol) in diethyl ether (2.78 mL) at -78 °C. After being stirred for 20 min at the same temperature, the mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl , and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 2% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **39** (1.52 g, 90%) as a mixture of C8 diastereomer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} +23.6$ (c 1.06, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3508, 2959, 2127, 1632, 1458, 1361, 1253, 1109, 835; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 4.15 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.29-2.02 (m, 6H), 1.70-1.67 (m, 12H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.52 (dd, $J = 12.4, 11.9$ Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 18H), 0.90 (s, 18H), 0.60 (q, $J = 7.8$ Hz, 12H), 0.07 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.9, 138.8, 133.7, 133.6, 129.6, 129.5, 125.9, 125.7, 76.6, 76.5, 65.6, 60.4, 49.9, 49.3, 43.7, 43.4, 38.2, 37.8, 34.6, 30.5, 30.3, 29.7, 29.0, 26.3, 21.3, 18.7, 12.3, 12.2, 7.2, 5.3, -4.7; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 505.3509, found 505.3491.

(2E)-tert-Butyldimethyl[5-[(4'S)-4'-triethylsilyloxy-2',6',6'-trimethylcyclohexeny]-4-acetoxy-3-methylpent-2-enyloxy]silane 39'.



To a solution of alcohol **39** (100 mg, 2.90 mmol) in pyridine (0.83 mL) were added acetic anhydride (0.05 mL, 0.52 mmol) and *N,N*-4-dimethylaminopyridine (5 mg, 0.041 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. A saturated aqueous CuSO_4 solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 3% ethyl acetate in hexane) afforded acetate **39'** (101 mg, 93%) as a mixture of C8 diastereomer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} +23.5$ (c 1.05, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3424, 2957, 2141, 1741, 1649, 1741, 1649, 1471, 1370, 1238, 1007, 835; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.67-1.64 (m, 12H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 18H), 0.89 (s, 18H), 0.60 (q, $J = 7.8$ Hz, 12H), 0.05 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.2, 135.5, 135.4, 132.9, 132.8, 128.6, 127.3, 127.1, 78.6, 78.5, 65.7, 60.2, 49.7, 49.3, 43.5, 43.4, 38.1, 37.9, 32.2, 32.1, 30.4, 30.0, 29.4, 29.0, 26.2, 21.6, 21.5, 21.3, 21.1, 18.7, 13.1, 13.0, 7.2, 5.2, -4.7; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 547.3615, found 547.3598.

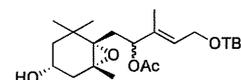
(2E)-tert-Butyldimethyl[5-[(4'S)-4'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexeny]-4-acetoxy-3-methylpent-2-enyloxy]silane 45.



To a solution of the acetate **39'** (101 mg, 0.19 mmol) in MeOH (0.96 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (5 mg, 0.019 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature. A saturated aqueous NaHCO_3 solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 5% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **45** (77 mg, 98%) as a mixture of C8 diastereomer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} +32.5$ (c 1.06, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3362, 2955, 1740, 1471, 1371, 1240, 1113, 837; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J =$

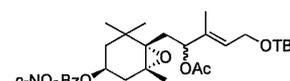
6.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.50 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.31-2.16 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.93 (dd, $J = 16.1, 10.1$ Hz, 2H), 1.68-1.66 (m, 12H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.90 (s, 18H), 0.05 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.8 169.7, 134.9, 128.0, 126.9, 77.6, 76.3, 75.2, 68.0, 66.5, 63.3, 63.2, 63.0, 62.2, 60.0, 59.9, 43.9, 43.6, 39.9, 39.6, 36.2, 35.7, 30.7, 30.1, 26.4, 26.3, 26.1, 25.0, 24.8, 21.7, 21.4, 21.3, 18.4, 13.2, 12.7, -4.9; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 433.2750, found 433.2741.

(2E)-tert-Butyldimethyl{5-[(1'S,2'R,4'R)-4'-hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-4-acetoxy-3-methylpent-2-enyloxy}silane 45'. To a solution of alcohol **45** (1.08 g, 2.62 mmol) and aluminium tri-*tert*-butoxide (645 mg, 2.62 mmol)



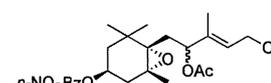
in toluene (13.1 mL) was added *tert*-butylhydroperoxide (0.95 mL, 5.24 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at the room temperature. A saturated aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 5% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol epoxide **45'** (830 mg, 74%) as a mixture of C8 epimer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} +30.3$ (c 1.05, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3483, 2957, 2859, 1744, 1473, 1371, 1240, 1111, 837; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H), 3.78 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.05 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.3, 135.4, 135.2, 133.2, 133.0, 128.0, 127.4, 127.2, 78.6, 78.5, 65.4, 60.2, 49.2, 48.8, 42.9, 42.8, 38.1, 37.9, 32.2, 32.1, 30.4, 30.0, 29.5, 29.1, 26.2, 21.6, 21.5, 21.2, 21.1, 18.7, 13.1, 13.0, -4.7; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 449.2699, found 449.2688.

(2E)-tert-Butyldimethyl{5-[(1'S,2'R,4'S)-4'-*p*-nitrobenzoxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-4-acetoxy-3-methylpent-2-enyloxy}silane 48. To a solution of alcohol **45'** (830 mg, 1.95 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (914 mg, 5.84



mmol) and triphenylphosphine (1.53 g, 5.84 mmol) in THF (9.73 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (1.46 mL, 5.84 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added diethyl ether, and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 5% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded diester **48** (784 mg, 70%) as a mixture of C8 epimer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} -2.9$ (c 1.01, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2957, 2859, 1724, 1608, 1530, 1471, 1350, 1279, 1103, 837; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 6.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 2H), 2.21 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98-1.79 (m, 5H), 1.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.05 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.0, 169.9, 150.8, 136.2, 134.9, 134.8, 130.9, 128.2, 127.4, 123.8, 76.2, 75.4, 69.8, 67.7, 66.5, 62.7, 62.6, 60.1, 60.0, 41.3, 40.8, 37.2, 36.7, 35.4, 35.2, 31.9, 31.7, 31.2, 27.9, 27.7, 26.3, 26.2, 26.0, 22.9, 21.6, 21.5, 21.3, 20.8, 18.6, 14.4, 14.3, 13.2, 12.8, -4.8; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 598.2812, found 598.2802.

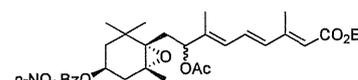
(2E)-5-[(1'S,2'R,4'S)-4'-*p*-Nitrobenzoxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-4-acetoxy-3-methylpenta-2-en-1-ol 48'. To a solution of diester **48** (493 mg, 0.86 mmol) in THF (3.42 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (267 mg,



1.02 mmol) at room temperature. After being stirred for 20 min, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with

brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **48'** (319 mg, 81%) as a mixture of C8 epimer as a white foam: $[\alpha]_D^{25}$ -4.6 (c 1.07, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3505, 2964, 2876, 1944, 1713, 1609, 1524, 1471, 1238, 1103, 972; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 5.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.55 (dd, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 2H), 2.22 (dd, *J* = 15.6, 10.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.2, 170.1, 164.2, 150.7, 136.8, 136.6, 136.2, 130.8, 127.2, 126.2, 123.8, 76.3, 75.6, 69.7, 67.6, 66.5, 62.7, 62.6, 59.1, 59.0, 41.3, 40.7, 37.1, 36.6, 35.3, 35.1, 31.4, 30.9, 27.8, 27.6, 26.3, 26.0, 21.5, 21.4, 21.1, 20.8, 13.0, 12.6; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₃₁NO₈Na (M+Na)⁺ 484.1947, found 484.1947.

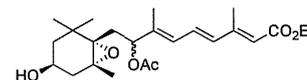
(2E,4E,6E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-*p*-Nitrobenzoxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-8-acetoxy-3,7-dimethylnona-2,4,6-triene-1-ynoate **49.**



A mixture of alcohol **48'** (319 mg, 0.69 mmol) and manganese dioxide (4.15 g) in THF (5.53 mL) was stirred at room temperature for 25 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of triethyl-3-methyl-4-phosphonocrotonate (0.25 mL, 1.05 mmol) and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (0.22 mL, 1.85 mmol) in THF (3.20 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.6M in THF, 0.66 mL, 1.05 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 20 min at 0 °C, a solution of the crude aldehyde obtained above in THF (0.50 mL) was added at -78 °C. After being stirred for 5 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded trieneester **49** (286 mg, 73%) as a mixture of C8 epimer as a white foam: $[\alpha]_D^{25}$ -6.0 (c 1.01, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3022, 1720, 1609, 1529, 1369, 1279, 1242, 1157, 1045, 964, 758; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.76 (dd, *J* = 15.1, 11.0 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.46 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.56 (dd, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (dd, *J* = 15.0, 10.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.79 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.49 (dd, *J* = 14.7, 14.7 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 14.2, 14.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.1, 167.3, 164.2, 152.3, 150.8, 140.0, 139.7, 137.1, 136.9, 136.2, 130.9, 130.0, 127.6, 126.7, 123.9, 119.9, 120.0, 76.7, 69.8, 67.5, 66.5, 62.7, 62.6, 60.1, 41.3, 40.7, 37.2, 36.7, 35.4, 35.2, 31.5, 31.0, 27.9, 27.6, 26.4, 26.0, 21.6, 21.5, 21.2, 20.8, 14.6, 14.1, 13.3, 13.3; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₃₁H₃₉NO₉Na (M+Na)⁺ 592.2523, found 592.2533.

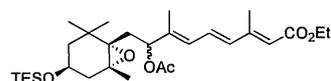
(2E,4E,6E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-8-acetoxy-3,7-dimethylnona-2,4,6-triene-1-ynoate **49'.**



The triene ester **49** (1.31 g, 2.30 mmol) was dissolved in EtOH (13.8 mL), and 2 N KOH aq. (1.15 mL) was added to it. After being stirred at room temperature for 5 min, the mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **49'** (928 mg, 96%) as a mixture of C8 epimer as a white foam: $[\alpha]_D^{24}$ +8.7 (c 1.08, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3541, 2934, 1732, 1607, 1369, 1240, 1157, 1045, 964, 758; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.75 (dd, *J* = 15.1, 11.5 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.44 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.81 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.20 (dd, *J* = 15.1, 10.1 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.63 (s, 3H),

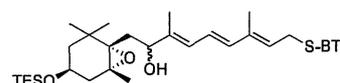
1.31 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.2, 170.0, 167.3, 152.4, 140.2, 140.0, 136.9, 136.7, 129.8, 129.7, 127.2, 126.6, 120.0, 119.6, 76.8, 76.1, 67.1, 66.3, 64.5, 64.2, 64.0, 60.0, 47.5, 47.2, 41.5, 41.1, 35.7, 35.6, 32.1, 32.0, 29.0, 28.9, 26.1, 25.5, 21.5, 21.4, 21.2, 20.7, 14.6, 14.0, 13.7, 13.3; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 443.2410, found 443.2415.

(2E,4E,6E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Triethylsilyloxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-8-acetoxy-3,7-dimethylnona-2,4,6-triene-1-ynoate 50. To a



solution **49'** (99 mg, 0.24 mmol) in DMF (1.19 mL) was added imidazole (32 mg, 0.48 mmol) and TESCOI (0.06 mL, 0.36 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 2% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded **50** (121 mg, 95%) as a mixture of C8 epimer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} +6.5$ (c 1.02, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3447, 2963, 2116, 1736, 1610, 1458, 1370, 1238, 1153, 1066, 725; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.76 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.44 (dd, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.75 (m, 2H), 2.30 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.30 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.45 (ddd, $J = 13.7, 3.7, 1.8$ Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 18H), 0.55 (q, $J = 7.8$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.1, 170.0, 167.3, 152.5, 140.3, 140.2, 136.9, 136.8, 129.9, 129.8, 127.3, 126.7, 119.7, 119.6, 76.9, 76.2, 67.2, 66.4, 64.7, 64.4, 60.0, 48.1, 47.8, 42.4, 42.1, 35.8, 35.7, 32.2, 29.1, 29.0, 26.1, 25.6, 21.6, 21.5, 21.4, 20.9, 14.7, 14.1, 13.7, 13.4, 7.2, 5.1; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 557.3295, found 557.3274.

2-[[[(2'E,4'E,6'E)-9'-(1''S,2''R,4''S)-4''-Triethylsilyloxy-1'',2''-epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohex-1'-yl]-8'-hydroxy-3',7'-dimethylnona-2',4',6'-triene)sulfanyl]benzothiazole 51. To a solution of diester **50** (1.25 g, 2.34

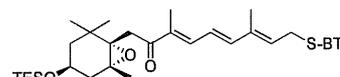


mmol) in dichloromethane (11.7 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 11.7 mL, 11.7 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

To a solution of crude diol, 2-mercaptobenzothiazole (470 mg, 2.81 mmol) and triphenylphosphine (737 mg, 2.81 mmol) in THF (11.7 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (0.59 mL, 3.04 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature, and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added diethyl ether, and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 3% to 20% ethyl acetate in hexane) afforded thioether **51** (1.19 g, 85% for 2 steps) as a mixture of C8 epimer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} -2.1$ (c 1.03, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3476, 2957, 2247, 1560, 1458, 1309, 1240, 1078, 1001, 908, 750; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 (td, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 2H), 7.29 (td, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 6.47 (dd, $J = 14.7, 11.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (dd, $J = 13.3, 9.2$ Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 18H), 0.57 (q, $J = 7.8$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.6, 153.5, 140.3, 139.2, 136.4, 136.3, 135.6, 126.2, 124.9, 124.7, 124.6,

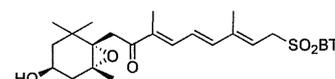
124.4, 121.7, 121.1, 77.6, 76.2, 74.1, 69.9, 67.9, 65.6, 65.4, 64.3, 64.1, 47.9, 47.7, 42.7, 41.8, 35.9, 35.6, 34.0, 33.0, 32.2, 29.1, 28.7, 26.6, 25.2, 21.5, 20.3, 13.5, 13.2, 12.8, 7.1, 5.0; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{33}H_{49}NO_3S_2SiNa$ ($M+Na$)⁺ 622.2821, found 622.2820.

2-[[(((2'E,4'E,6'E)-9'-(1''S,2''R,4''S)-4''-Triethylsilyloxy-1'',2''-epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohex-1'-yl)-8'-carbonyl-3',7'-dimethylnona-2',4',6'-triene)sulfanyl]benzothiazole 52. To a solution of thioether **51** (479 mg, 0.80



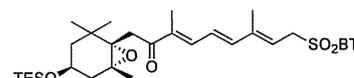
mmol) in dichloromethane (3.99 mL) was added Dess-Martin periodinane (509 mg, 1.20 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (from 3% to 20% ethyl acetate in hexane) afforded **52** (341 mg, 72%) as a yellow foam: $[\alpha]_D^{24}$ -2.0 (c 1.08, $CHCl_3$); IR (neat, cm^{-1}) 2957, 2876, 1740, 1664, 1608, 1469, 1240, 1078, 995, 756; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 15.1, 9.1$ Hz, 1H) 5.95 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H) 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 13.8, 10.1$ Hz, 1H) 1.42-1.30 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.58 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 197.9, 165.9, 153.3, 143.8, 138.3, 138.3, 135.8, 135.5, 129.8, 126.2, 124.4, 124.1, 121.6, 121.1, 67.2, 66.8, 64.3, 48.4, 42.3, 41.0, 35.4, 31.8, 28.1, 24.6, 20.9, 12.7, 11.9, 6.9, 4.9; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{27}H_{33}NO_5S_2Na$ ($M+Na$)⁺ 538.1698, found 538.1677.

2-[[(((2'E,4'E,6'E)-9'-(1''S,2''R,4''S)-4''-Hydroxy-1'',2''-epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohex-1'-yl)-8'-carbonyl-3',7'-dimethylnona-2',4',6'-triene)sulfonyle]benzothiazole 54. To a solution of the thioether **52** (53 mg, 0.089 mmol)



in ethanol (1.3 mL) was added dropwise a solution of ammonium heptamolybdate tetrahydrate (11 mg, 0.0089 mmol) in hydrogen peroxide (30 wt.% in water, 0.35 mL) at 0 °C. After being stirred for 50 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 20% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded the sulfone **54** (30 mg, 65%) as a yellow foam: $[\alpha]_D^{24.0}$ 1.39 (c 0.32, $CHCl_3$); IR (neat, cm^{-1}) 3444, 2926, 1660, 1609, 1471, 1329, 1150, 1053, 761; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz 1H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz 1H), 7.63 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.72 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (dd, $J = 13.7, 9.2$ Hz, 1H), 1.48 (dm, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 12.4, 10.9$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 198.4, 165.9, 153.0, 143.8, 142.8, 138.0, 137.3, 137.0, 128.4, 128.1, 126.0, 125.8, 122.7, 118.8, 67.2, 66.4, 64.5, 60.7, 55.4, 47.4, 41.9, 41.2, 35.4, 28.4, 25.3, 21.4, 14.5, 13.2, 12.; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{27}H_{33}NO_5S_2Na$ ($M+Na$)⁺ 538.1698, found 538.1671.

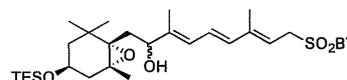
2-[[(((2'E,4'E,6'E)-9'-(1''S,2''R,4''S)-4''-Triethylsilyloxy-1'',2''-epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohex-1'-yl)-8'-carbonyl-3',7'-dimethylnona-2',4',6'-triene)sulfonyl]benzothiazole 54'. To a solution **54** (157 mg, 0.30 mmol)



in DMF (1.52 mL) was added imidazole (41 mg, 0.61 mmol) and $TESCl$ (0.077 mL, 0.46 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded **54'** (143 mg, 75%) as a yellow foam: $[\alpha]_D^{24}$ -2.1 (c 0.93, $CHCl_3$); IR (neat, cm^{-1}) 2984, 2878, 1742, 1664, 1473, 1373, 1242, 1047, 939; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.19 (ddd, $J = 14.2, 5.0, 1.8$ Hz, 1H),

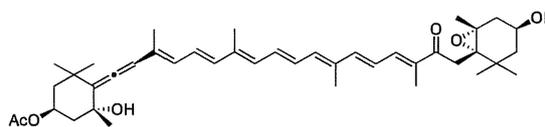
1.88 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (dd, $J = 13.8, 10.1$ Hz, 1H), 1.39 (ddd, $J = 12.8, 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 12.9, 11.0$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.56 (q, $J = 8.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.2, 165.8, 152.9, 143.7, 142.6, 137.7, 137.2, 137.0, 128.4, 128.0, 126.0, 125.7, 122.6, 118.6, 67.3, 66.9, 64.5, 55.3, 48.6, 42.4, 41.3, 35.6, 28.3, 24.8, 21.1, 13.2, 12.2, 7.1, 5.1; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{S}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 652.2552, found 652.2563.

2-[[[(2'E,4'E,6'E)-9'-(1''S,2''R,4''S)-4'''-Triethylsilyloxy-1'',2''-epoxy-2',6'',6'''-trimethylcyclohex-1'-yl)-8'-hydroxy-3',7'-dimethylnona-2',4',6'-triene)sulfonyl]benzothiazole 8. To a solution **54'** (198 mg, 0.31 mmol) in



MeOH (3.14 mL) was added NaBH_4 (23.7 mg, 0.63 mmol) and CeCl_3 (311 mg, 1.26 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded **8** (174 mg, 88%) as a mixture of C8 epimer as a yellow foam: $[\alpha]_D^{24} +4.2$ (c 0.67, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3445, 2954, 1619, 1470, 1328, 1237, 1149, 1080; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.43 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 15.1, 10.0$ Hz, 1H), 1.84 (td, $J = 15.0, 2.3$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (dd, $J = 14.7, 7.8$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (dm, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.15 (dd, $J = 17.4, 11.4$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 0.56 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.1, 153.0, 144.5, 141.7, 137.3, 135.4, 128.3, 128.0, 126.6, 125.7, 124.5, 122.7, 114.0, 74.1, 68.1, 65.8, 64.3, 55.5, 47.7, 42.8, 35.7, 34.0, 28.8, 25.2, 20.4, 13.8, 13.2, 7.2, 5.1; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{S}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 654.2719, found 654.2694.

Fucoxanthin (1). To a solution of sulfone **8** (21 mg, 0.035 mmol) and aldehyde **7** (32 mg, 0.099 mmol) in THF (0.32 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.16 mL, 0.16 mmol) at 0 °C in the dark.



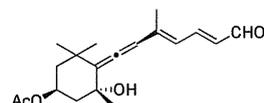
After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded coupling product **55** (15.2 mg, 56%) as a mixture of the isomers in a red film.

To a solution of **55** (15.2 mg, 0.019 mmol) in dichloromethane (0.19 mL) was added Dess-Martin periodinane (10.6 mg, 0.025 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature, the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded **55'** (9.0 mg, 61%) as a red film.

To a solution of the ketone **55'** (9.0 mg, 0.012 mmol) in MeOH (0.12 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.3 mg, 0.0012 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 25 min at the same temperature. A saturated aqueous NaHCO_3 solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded fucoxanthin (**1**) (5.3 mg, 70%). A solution of the obtained mixture containing *all trans*-fucoxanthin (**1**) and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 3 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (0.6 x 25 cm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 8; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 445 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 38 min] in the dark afforded the desired optically active fucoxanthin (**1**) as a red powder: IR (neat, cm^{-1}) 3442, 2923, 2854, 1929, 1729, 1655, 1607, 1576, 1364, 1249, 1051, 966; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.14 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 14.2, 11.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 14.0,$

11.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 14.7, 11.4$, Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.51 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 202.7, 198.2, 170.4, 145.3, 139.4, 138.4, 137.4, 137.0, 135.8, 134.9, 132.9, 132.5, 129.8, 128.9, 126.0, 123.7, 117.9, 103.7, 73.0, 68.3, 67.4, 66.5, 64.7, 47.4, 45.8, 45.6, 42.0, 41.1, 36.1, 35.4, 32.4, 31.6, 30.1, 29.5, 28.5, 25.3, 21.7, 21.5, 14.3, 13.3, 13.1, 12.1; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 681.4131, found 681.4108.

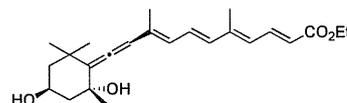
(2E,4E)-7-[(1'R,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-2'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-5-methylhepta-2,4,6-trienal 11.



A mixture of triol **56** (670 mg, 2.66 mmol) and manganese dioxide (10.62 g) in AcOEt (26.6 mL) was stirred at room temperature for 30 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude aldehyde in pyridine (10.6 mL) were added acetic anhydride (0.38 mL, 3.99 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 14 h at the same temperature. A saturated aqueous CuSO_4 solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded acetate **11** (532 mg, 68%): $[\alpha]_D^{24} -22.5$ (c 0.40, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3431, 2964, 2926, 1930, 1729, 1671, 1603, 1248, 1126; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 14.7, 11.5$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 15.1, 8.2$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.30 (ddd, $J = 12.0, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (ddd, $J = 14.6, 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.50 (dd, $J = 12.9, 11.0$ Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 204.4, 194.1, 170.8, 148.0, 144.1, 131.2, 125.8, 118.6, 103.0, 72.8, 68.0, 45.6, 45.5, 36.2, 32.2, 31.4, 29.4, 21.7, 14.8; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 341.1729, found 341.1744.

Ethyl(2E,4E,6E,8E)-11-[(1'R,2'R,4'S)-4'-acetoxy-2'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-5,9-dimethylundeca-2,4,6,8,10-pentaenoate 57'.

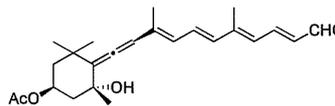


A mixture of triol **57** (350 mg, 1.09 mmol) and manganese dioxide (4.37 g) in AcOEt (10.93 mL) was stirred at room temperature for 30 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde (322 mg), which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of ethyl diethyl phosphono acetate (0.21 mL, 1.06 mmol) in THF (5.09 mL) was added sodium hydride (0.122 mg, 3.05 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 10 min at 0 °C, a solution of the crude aldehyde (322 mg, 1.02 mmol) obtained above in THF (0.50 mL) was added at 0 °C. After being stirred for 5 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded tetraeneester **57'** (187 mg, 44% for 2 steps) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{24} -15.5$ (c 1.67, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3733, 2960, 1929, 1698, 1617, 1571, 1454, 1368, 1136, 956; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.67 (dd, $J = 15.1, 11.9$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 15.1, 11.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 15.1$, 1H), 6.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.26 (ddd, $J = 12.8, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (ddd, $J = 12.3, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.40 (dd, $J = 12.4, 11.4$ Hz, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 202.9, 167.8, 144.4, 140.7, 136.4, 134.8, 128.9, 128.5, 128.2, 120.8, 118.2, 103.3, 73.3, 64.6, 60.6, 49.7, 49.2, 36.2, 32.5, 31.7, 29.6, 14.7, 14.4, 13.5; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 409.2355, found 409.2353.

(2E,4E,6E,8E)-11-[(1'R,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-2'-hydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-5,9-dimethylundeca-2,4,6,8,10-pentaenal 12.

To a solution of ester **57'** (185 mg, 0.479 mmol) in dichloromethane (2.39 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 2.87 mL, 2.87 mmol) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

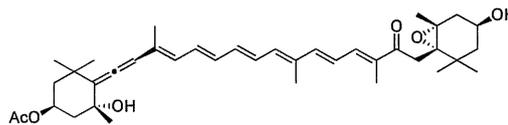


A mixture of crude triol **58** and manganese dioxide (2.39 g) in AcOEt (3.83 mL) was stirred at room temperature for 40 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude aldehyde in CH_2Cl_2 (4.79 mL) were added a mixture of acetic anhydride (0.09 mL, 0.96 mmol) and triethyl amine (0.27 mL, 1.92 mmol) at room temperature and *N,N*-4-dimethylaminopyridine (12 mg, 0.096 mmol), and the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature. A saturated aqueous CuSO_4 solution was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded aldehyde **12** (131 mg, 71% for 3 steps): $[\alpha]_D^{24} -18.4$ (c 0.29, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3446, 2964, 1929, 1727, 1666, 1567, 1365, 1250, 1125, 968; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 14.7, 11.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 15.0, 11.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 15.1, 8.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 2.28 (ddd, $J = 12.9, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (ddd, $J = 12.4, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.51 (dd, $J = 12.8, 11.5$ Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 203.1, 193.9, 170.7, 147.9, 146.8, 136.0, 135.9, 131.2, 129.8, 129.0, 128.2, 118.1, 103.5, 72.9, 68.2, 45.7, 45.5, 36.1, 32.3, 31.6, 29.4, 21.7, 14.5, 13.6; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 407.2198, found 407.2191.

C37-Fucoxanthin Derivative 15.

To a solution of sulfone **8** (40 mg, 0.063 mmol) and aldehyde **11** (33 mg, 0.104 mmol) in THF (0.63 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol)



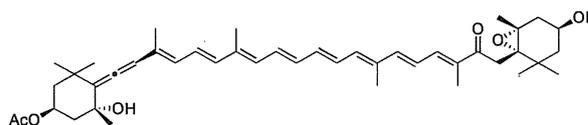
at 0 °C in the dark. After being stirred for 3 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded coupling product **59** (29.6 mg, 64%) as a mixture of the isomers in an orange film.

To a solution of **59** (29.6 mg, 0.040 mmol) in dichloromethane (0.40 mL) was added Dess-Martin periodinane (20 mg, 0.048 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded ketone **59'** (18.6 mg, 63%) as an orange film.

To a solution of the ketone **59'** (18.6 mg, 0.025 mmol) in MeOH (0.25 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.6 mg, 0.0025 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature. Water was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded C37 fucoxanthin derivative **15** (12.7 mg, 81%). A solution of the obtained mixture containing *all trans*-**15** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 4 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 8; flow rate: 2.0 mL / min.; UV detect: 425 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 46 min] in the dark gave crude C37-fucoxanthin derivative **15**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2.0 mL /

min.; UVdetect: 420 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 12 min.] afforded the desired optically active C37-fucoxanthin derivative **15** as an orange powder); IR (neat, cm^{-1}) 3442, 2931, 2845, 1931, 1717, 1652, 1607, 1558, 1366, 1236, 1051, 966; ^1H NMR (CDCl_3 , 750 MHz) δ 7.36 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 13.7, 12.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 14.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.8, 11.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 14.8, 11.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 14.1, 11.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 14.1, 11.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.65 (dd, $J = 13.7, 9.6$ Hz, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (dd, $J = 12.3, 12.0$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 188MHz) δ 203.1, 198.6, 170.4, 145.5, 139.7, 138.3, 137.8, 137.4, 136.8, 136.8, 135.4, 134.8, 133.6, 132.9, 132.1, 130.2, 129.2, 126.6, 124.9, 118.4, 103.5, 72.4, 68.5, 67.4, 66.5, 63.5, 49.1, 46.7, 46.5, 42.8, 41.6, 36.4, 35.9, 32.6, 31.3, 29.4, 28.5, 25.0, 21.3, 14.2, 12.9, 12.7, 11.7; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 641.3818, found 641.3802.

C42-Fucoxanthin Derivative 16. To a solution of sulfone **8** (38.1 mg, 0.060 mmol) and aldehyde **12** (27.7 mg, 0.072 mmol) in THF (0.60 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in



THF, 0.24 mL, 0.24 mmol) at 0 °C in the dark. After being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded coupling product **60** (21.9 mg, 45%) as a mixture of the isomers in a red film.

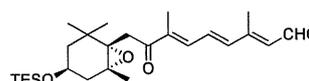
To a solution of **60** (15 mg, 0.019 mmol) in DMSO (0.13 mL) was added *o*-iodoxybenzoic acid (17 mg, 0.028 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 hour at the same temperature, the resulting mixture was purified by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded **60'** (5.6 mg, 38%) as a red film.

To a solution of the ketone **60'** (31 mg, 0.039 mmol) in MeOH (0.38 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.9 mg, 0.0039 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature. Water was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded C42-fucoxanthin derivative **16** (14.6 mg, 55%). A solution of the obtained mixture containing *all trans*-**16** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 7 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 10; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 460 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 49 min] in the dark gave crude C42 fucoxanthin derivative **16**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: methanol; flow rate: 2.0 mL / min; UVdetect: 460 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 12 min.] afforded the desired optically active C42 fucoxanthin derivative **16** as a red powder: IR (neat, cm^{-1}) 3442, 2924, 1929, 1733, 1653, 1363, 1246, 1030, 958; ^1H NMR (acetone- d_6 , 750 MHz) δ 7.14 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 13.8, 12.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 13.8, 12.0$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 15.1, 11.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 14.4, 11.3$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 14.4, 11.3$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.28 (dm, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (dm, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.79 (dd, $J = 13.7, 8.9$ Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 188MHz) δ 202.6, 197.9, 170.4, 145.0, 139.1, 136.5, 136.3, 135.4, 134.6, 133.6, 132.9, 131.1, 128.8, 128.1, 123.4, 117.6, 103.3, 72.7, 68.0, 67.1, 66.1, 64.3, 47.1, 45.4, 45.3, 41.7, 40.8, 35.8, 35.2, 32.1, 31.3, 29.2, 28.1, 25.0, 21.4, 21.2, 14.0, 12.7, 11.8; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 707.4288, found 707.4281.

(2E,4E,6E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Triethylsilyloxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-8-carbonyl-3,7-dimethylnona-2,4,6-trienal 63.

To a solution of diester **50** (80 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (0.74 mL) was added dropwise diisobutylaluminum hydride (1.0 M in toluene, 0.67 mL, 0.67 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

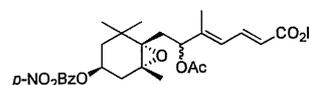
To a solution of crude diol in dichloromethane (0.75 mL) was added Dess-Martin periodinane (161 mg, 0.38 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature, the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (from 5% to 20% ethyl acetate in hexane) afforded **63** (38 mg, 56%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24.0} -7.1$ (c 0.90, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2958, 1662, 1456, 1364, 1214, 1064; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 11.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 14.7, 11.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (ddd, $J = 14.5, 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 13.7, 9.2$ Hz, 1H), 1.40 (ddd, $J = 12.7, 3.7, 2.3$ Hz, 1H), 1.34 (dd, $J = 12.8, 11.0$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.57 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.2, 191.4, 152.9, 142.0, 139.5, 136.5, 132.0, 130.8, 67.3, 66.9, 64.5, 48.6, 42.5, 41.7, 35.6, 28.4, 24.9, 21.2, 13.4, 12.6, 7.2, 5.2; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 469.2763, found 469.2750.



(2E,4E)-7-[(1'S,2'R,4'S)-4'-p-Nitrobenzoxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-6-acetoxy-5-methylhepta-2,4-diene-1-ynoate 65.

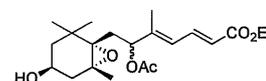
A mixture of alcohol **48'** (72 mg, 0.16 mmol) and manganese dioxide (784 mg) in THF (1.26 mL) was stirred at room temperature for 25 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of triethyl phosphonoacetate (0.041 mL, 0.20 mmol) in THF (0.94 mL) was added sodium hydride (7.5 mg, 0.19 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred for 10 min. To this mixture was added a solution of the crude aldehyde in THF (0.4 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred for 5 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded diene ester **65** (73 mg, 88% for 2 steps) as a mixture of C8 epimer as a white foam: $[\alpha]_D^{24} +3.2$ (c 0.73, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2963, 1716, 1641, 1527, 1369, 1275, 1236, 1101; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.49 (dd, $J = 15.1, 11.9$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.55 (dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 2H), 2.24 (dd, $J = 15.0, 10.6$ Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.8, 169.7, 167.2, 164.1, 150.7, 145.8, 145.3, 139.5, 136.1, 130.8, 125.3, 124.1, 123.7, 122.6, 122.3, 76.2, 75.4, 69.6, 67.2, 66.3, 62.6, 62.5, 60.5, 41.2, 40.5, 37.1, 36.6, 35.3, 35.1, 31.2, 30.8, 27.7, 27.5, 26.2, 25.9, 21.4, 21.0, 20.7, 14.5, 14.0, 13.5; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 552.2210, found 552.2183.



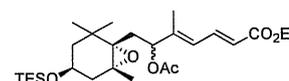
(2E,4E)-7-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-6-acetoxy-5-methylhepta-2,4-diene-1-ynoate 65'.

The triene ester **65** (73 mg, 0.14 mmol) was dissolved in EtOH (0.41 mL), and 2 N KOH aq. (0.07 mL) was added to it. After being stirred at room temperature for 5 min, the mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl , and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 50%



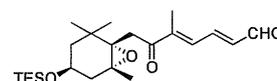
ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **65'** (42 mg, 81%) as a mixture of C8 epimer as a white foam: $[\alpha]_D^{24} +5.0$ (c 1.18, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3476, 2931, 1738, 1711, 1640, 1368, 1235, 1159; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (dd, $J = 14.7, 11.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 14.7, 11.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 3.82 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 15.4, 10.1$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (dd, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.1, 170.0, 167.5, 146.0, 145.7, 139.8, 125.2, 124.2, 122.5, 122.3, 76.3, 75.6, 67.1, 66.3, 64.4, 64.2, 60.6, 47.4, 47.1, 41.5, 41.1, 35.7, 35.6, 32.0, 31.9, 29.0, 28.9, 26.2, 25.6, 21.5, 21.4, 21.2, 20.7, 14.6, 14.1, 13.7; ESI-HRMS m/z calcd for C₂₁H₃₂O₆Na (M+Na)⁺ 403.2097, found 403.2094.

(2E,4E)-7-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Triethylsilyloxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-6-acetoxy-5-methylhepta-2,4-diene-1-ynoate 66. To a solution **65'** (42 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (0.33 mL) was added imidazole (15 mg, 0.22 mmol)



and TESCO (0.028 mL, 0.17 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 2% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded **66** (39 mg, 71%) as a mixture of C8 epimer as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} +9.41$ (c 1.09, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2955, 1742, 1715, 1643, 1368, 1233, 1135; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48 (dd, $J = 14.2, 11.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 14.2, 11.5$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 3.74 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 18H), 0.55 (q, $J = 7.8$ Hz, 12H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.1, 170.0, 167.4, 146.1, 145.8, 139.8, 125.0, 124.2, 122.4, 122.2, 76.3, 75.6, 67.0, 66.2, 64.6, 64.3, 60.6, 60.5, 47.9, 47.6, 42.3, 42.0, 35.7, 35.6, 31.9, 29.0, 26.1, 25.5, 21.4, 21.4, 21.2, 20.8, 14.6, 14.1, 13.7, 7.1, 5.1; ESI-HRMS m/z calcd for C₂₇H₄₆O₆SiNa (M+Na)⁺ 517.2961, found 517.2943.

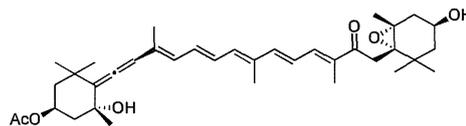
(2E,4E)-7-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Triethylsilyloxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-6-carbonyl-5-methylhepta-2,4-dienal 67. To a solution of diester **66** (89 mg, 0.18 mmol) in dichloromethane (0.90 mL) was added dropwise



diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 1.07 mL, 1.07 mmol) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

To a solution of crude diol in dichloromethane (0.90 mL) was added Dess-Martin periodinane (191 mg, 0.27 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 15 min at the same temperature, the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) afforded **67** (57 mg, 78%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} -18.4$ (c 0.82, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2955, 2876, 1674, 1457, 1386, 1362, 1239; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 15.2, 11.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 13.7, 9.6$ Hz, 1H), 1.41 (dm, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 8.3$ Hz, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.56 (q, $J = 8.3$ Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 198.1, 193.2, 145.4, 144.3, 136.9, 133.7, 67.1, 66.9, 64.5, 48.5, 42.4, 42.0, 35.6, 28.4, 24.9, 21.2, 13.0, 7.2, 5.2; ESI-HRMS m/z calcd for C₂₃H₃₈O₄SiNa (M+Na)⁺ 429.2437, found 429.2419.

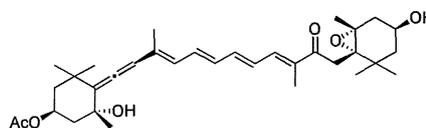
C35 Fucoxanthin derivative 14. To a solution of sulfone **68** (55 mg, 0.12 mmol) and aldehyde **63** (52 mg, 0.12 mmol) in THF (1.74 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.29 mL, 0.29 mmol) at -78 °C in the dark. After



being stirred for 5 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded coupling product (47 mg, 57%) as a mixture of the isomers in an orange film.

To a solution of the coupling product (10.3 mg, 0.015 mmol) in MeOH (0.15 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.04 mg, 0.0015 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature. Water was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded C35-fucoxanthin derivative **14** (7.0 mg, 81%). A solution of the obtained mixture containing *all trans*-**14** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 4 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 6; flow rate: 2.0 mL / min.; UV detect: 400 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 28 min] in the dark gave crude C35-fucoxanthin derivative **14**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 400 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 11 min.] afforded the desired optically active C35-fucoxanthin derivative **14** as an orange powder; [α]_D^{24.0} +30.4 (c 0.18, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3430, 2923, 1929, 1731, 1655, 1609, 1551, 1435, 1246; ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 14.2, 11.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 14.6, 11.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 12.8, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 11.9, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.91 (dd, *J* = 15.5, 13.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.74 (dd, *J* = 15.1, 9.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (C₆D₆, 100MHz) δ 203.4, 198.0, 170.1, 145.2, 139.0, 136.9, 136.2, 136.0, 134.9, 133.1, 129.8, 129.3, 124.9, 118.8, 104.0, 72.9, 68.5, 67.4, 66.5, 64.7, 48.3, 46.6, 46.4, 42.8, 42.0, 36.5, 35.9, 32.9, 31.7, 30.7, 29.8, 28.9, 25.9, 21.9, 21.6, 14.7, 13.2, 12.5; ESI-HRMS *m/z* Calcd for C₃₇H₅₂O₆ (M+Na)⁺ 615.3662, found 615.3663.

C32-Fucoxanthin derivative 69. To a solution of C15 allenic sulfone **68** (28.2 mg, 0.059 mmol) and C17 epoxyketo aldehyde **67** (22.8 mg, 0.056 mmol) in THF (0.28 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol)

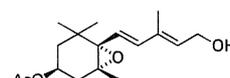


at -78 °C in the dark. After being stirred for 3 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 10% to 30% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded coupling product **69-TES** (17.5 mg, 45%) as a mixture of the isomers in a yellow film.

To a solution of the ketone **69-TES** (17.5 mg, 0.026 mmol) in MeOH (0.26 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.7 mg, 0.0026 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature. Water was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded C32-fucoxanthin derivative **69** (11.4 mg, 79%). A solution of the obtained mixture containing *all trans*-**69** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 4 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: ethyl acetate / *n*-hexane = 1 / 3; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 380 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 15 min]

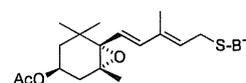
in the dark gave the desired optically active C32 fucoxanthin derivative **69** as a yellow solid; $[\alpha]_D^{24} +2.87$ (c 0.22, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3442, 2928, 1929, 1731, 1663, 1364, 1246, 1163; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.09 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=14.7$, 11.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=14.7$, 10.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=14.6$, 10.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, $J=14.2$, 11.0 Hz, 1H), 6.11 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J=12.9$, 12.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, $J=13.3$, 10.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (dm, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (dd, $J=14.2$, 9.1 Hz, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 203.1, 198.1, 170.8, 141.2, 138.8, 136.7, 135.7, 135.1, 133.7, 132.3, 127.9, 118.0, 103.5, 73.0, 68.2, 67.4, 66.5, 64.6, 47.3, 45.7, 45.5, 41.9, 41.1, 36.1, 35.4, 32.3, 31.6, 29.5, 28.4, 25.3, 21.7, 21.4, 14.4, 12.1; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 575.3349, found 575.3351.

(2E,4E)-5-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexa-1'-yl]-3-methylpenta-2,4-diene-1-ol 74. To a solution of vinyl iodide **73** (277 mg, 0.74 mmol) and stannane **30** (850 mg, 2.23 mmol) in DMF (3.7 mL) was added

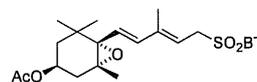


bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (10 mg, 0.037 mmol) and lithium chloride (67 mg, 1.48 mmol). After being stirred for 25 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 3% to 20% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **74** (215 mg, 99%) as a white solid: $[\alpha]_D^{24} -45.8$ (c 0.31, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3444, 2962, 1736, 1626, 1464, 1365, 1240; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.24 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=15.5$, 1H), 5.69 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.28 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J=14.6$, 5.5 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (dd, $J=14.7$, 6.9 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.35 (dd, $J=13.3$, 8.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7, 137.3, 135.7, 130.7, 124.2, 70.5, 68.0, 65.8, 59.7, 41.7, 37.1, 35.0, 28.9, 25.8, 21.7, 20.6, 13.0, 0.97; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 317.1729, found 317.1731.

2-[[[(2'E,4'E)-7'-((1''S,2''R,4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexylidene-1''-yl)-5'-methylhepta-2,4-diene)sulfanyl] benzothiazole 74'. To a solution of **74** (215 mg, 0.73 mmol), 2-mercaptobenzothiazole (147 mg, 0.88 mmol) and triphenylphosphine (231 mg, 0.88 mmol) in THF (3.5 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (0.18 mL, 0.95 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature and the all solvents were removed *in vacuo*. To a residue was added diethyl ether and the precipitate was removed by filtration through a pad of Celite to give the crude products as a solution, which was concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 2% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded the thioether **74'** (319 mg, 98%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24} -40.1$ (c 0.18, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3019, 2400, 1729, 1427, 1215, 995; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=16.0$, 1H), 5.74 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J=14.6$, 5.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.75 (dd, $J=14.7$, 6.9 Hz, 1H), 1.64 (dd, $J=13.8$, 2.8 Hz, 1H), 1.35 (dd, $J=13.3$, 8.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6, 166.7, 153.6, 137.8, 136.9, 135.7, 126.3, 125.1, 124.5, 121.8, 121.2, 70.4, 67.9, 65.8, 41.7, 37.0, 35.0, 32.1, 28.9, 25.8, 21.7, 20.6, 13.0; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 466.1487, found 466.1468.



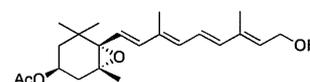
2-[[[(2'E,4'E)-7'-((1''S,2''R,4''S)-4''-Acetoxy-1'',2''-Epoxy-2'',6'',6''-trimethylcyclohexylidene-1''-yl)-3'-methylpenta-2,4-diene)sulfonyl] benzothiazole 72. To a solution of the thioether **74'** (30 mg, 0.067 mmol) in ethanol (1.01 mL) was added



dropwise a solution of sodium tungstate (VI) dihydrate (83 mg, 0.067 mmol) in hydrogen peroxide (30 wt.% in water, 0.27 mL) at 0 °C. After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water and then extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and

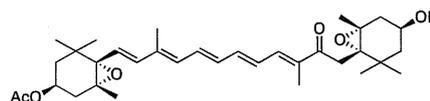
concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography afforded the sulfone **72** (29 mg, 92%) as a white solid: $[\alpha]^{24.0}_D -31.3$ (c 0.54, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3020, 2400, 1729, 1471, 1215, 1152; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 16.0, 1H), 5.49 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.72 (dd, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.31 (dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.6, 165.9, 153.0, 143.2, 137.3, 136.1, 128.3, 127.9, 126.6, 125.7, 122.5, 114.8, 70.2, 67.8, 65.8, 55.4, 41.6, 37.0, 34.9, 28.7, 25.8, 21.7, 20.4, 13.3; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₂₉NO₅S₂Na (M+Na)⁺ 498.1385, found 498.1363.

(2E,4E,6E,8E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Acetoxy-1',2'-Epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexa-1'-yl]-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraene-1-ol 76. To a solution of



iodide **73** (120 mg, 0.39 mmol) and vinylstannane **75** (182 mg, 0.43 mmol) in DMF (1.95 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (22 mg, 0.019 mmol), lithium chloride (33 mg, 0.78 mmol) and ⁴Pr₂NEt (0.20 mL, 1.12 mmol). After being stirred for 1 h at 70 °C, the reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded coupling product **76** (95 mg, 67%) as a yellow foam: $[\alpha]^{24}_D -24.0$ (c 0.27, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3416, 2964, 2871, 1732, 1364, 1240, 1027; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.56 (dd, *J* = 15.1, 11.5 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.6, 5.5, 0.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 13.2, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 1.36 (dd, *J* = 13.3, 8.3, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.3, 137.8, 137.7, 137.3, 134.5, 132.0, 131.2, 124.9, 123.4, 70.7, 67.9, 65.8, 59.6, 41.6, 37.0, 34.9, 28.8, 25.8, 21.7, 20.5, 13.2, 12.9; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₃₂O₄Na (M+Na)⁺ 383.2198, found 383.2187.

C32-Olefin derivative 71. To a solution of diene sulfone **72** (35 mg, 0.074 mmol) and epoxyketo aldehyde **67** (31 mg, 0.077 mmol) in THF (0.37 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide



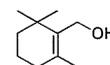
(1.0M in THF, 0.15 mL, 0.15 mmol) at -78 °C in the dark. After being stirred for 3 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by short silica gel column chromatography (from 2% to 10% ethyl acetate in hexane) in the dark afforded coupling product (26.3 mg, 53%) as a mixture of the isomers in an orange film.

To a solution of the coupling product (6.3 mg, 0.0094 mmol) in THF (0.05 mL) was added tetra-butylammonium fluoride (7.4 mg, 0.028 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. A saturated aqueous NH₄Cl was added, and then the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded C32-olefin derivative **71** (3.3 mg, 62%). A solution of the obtained mixture containing *all trans*-**71** and its *cis*-isomer in benzene was left at room temperature under the irradiation with fluorescence light. After 3 days, the partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 25 mm); mobile phase: ethyl acetate / *n*-hexane = 1 / 8; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 375 nm; retention time: (*all-trans*-isomer) 37 min] in the dark gave crude C32 olefin derivative **71**, which was further purified by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water = 87 / 10 / 3; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 375 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 20 min.] afforded the desired optically active C32 olefin derivative **71** as a yellow powder; $[\alpha]^{24.0}_D +3.93$ (c 1.02, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3440, 2925, 2851, 1929, 1733, 1654, 1608, 1577, 1364, 1250; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 14.7, 11.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 14.6, 11.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 14.6, 11.0, Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 14.2, 10.5, Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.81 (m, 1H),

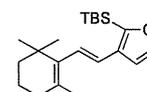
3.63 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 15.1, 5.5$, Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (dd, $J = 13.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.49 (dm, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.34 (dd, $J = 12.2, 11.4$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.2, 170.7, 141.1, 138.7, 137.7, 135.4, 133.6, 133.2, 131.6, 128.3, 125.6, 70.7, 67.9, 67.3, 66.5, 66.0, 64.6, 47.4, 41.9, 41.7, 41.2, 37.1, 35.4, 35.1, 31.2, 28.9, 28.4, 25.9, 25.3, 21.7, 21.4, 20.5, 13.3, 12.1; ESI-HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 575.3349, found 575.3333.

4 章

(2',6',6'-Trimethylcyclohexene)-1-methanol 21'. A mixture of β -ionone **21** (15.0 g, 78 mmol) in MeOH (75 mL) and CH_2Cl_2 (75 mL) was bubbled by O_3 gas (1.2 L/ min, 80V) at -20 °C. After being stirred for 2.5 h at the same temperature, argon gas was bubbled for 15 min at the same temperature. NaBH_4 (5.9 g, 156 mmol) was added slowly at -78 °C. The resulting mixture was poured into 1N HCl, and extracted with chloroform. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **21'** (6.61 g, 56%) as a colorless oil: IR (neat, cm^{-1}) 3354, 2928, 1456, 1360, 1204; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.12 (s, 2H), 1.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.0, 133.9, 59.2, 39.7, 34.3, 33.1, 28.8, 19.9, 19.6.

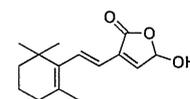


3-[(1'E)-2'',6'',6''-Trimethylcyclohex-1''-ylethene-1'-yl]-2-tert-butylidimethylsilylfuran 22'. A mixture of alcohol **21'** (2.0 g, 13.3 mmol) and manganese dioxide (39.93 g) in THF (66.8 mL) was stirred at 70 °C for 15 h. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde (1.64 g, 81%), which was used in the next reaction without further purification.

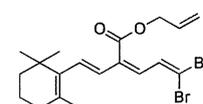


To a suspension of silylfuran-Wittig reagent (1.64 g, 10.79 mmol) in diethyl ether (54.0 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.6M in hexane, 10.1 mL, 16.1 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 10 min at 0 °C, a solution of the aldehyde **22** in diethyl ether (5.5 mL) was added at the same temperature. After being stirred for 40 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (only hexane) afforded iodide **22'** (1.86 g, 52%) as a colorless oil: IR (neat, cm^{-1}) 2927, 2857, 1546, 1470, 1389, 1250, 1090; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.30 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 146.9, 138.1, 136.0, 129.4, 127.5, 124.3, 107.5, 40.0, 34.5, 33.3, 29.2, 26.7, 22.0, 19.6, 17.9, -5.2.

5-Hydroxy-[(1'E)-2'',6'',6''-trimethylcyclohex-1''-ylethene-1'-yl]-2(5H)-furanone 23. A solution of silylfuran **22'** (1.78 g, 5.38 mmol) and tetraphenyl porphine (1.5 mg) in dichloromethane (53.8 mL) was irradiated with halogen-tungsten lamp under oxygen atmosphere for 30 min at -78 °C. After the mixture was allowed to warm to room temperature, the solvents were removed *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 10% ethyl acetate in hexane) afforded butenolide **23** (1.10 g, 91%) as a yellow oil: IR (neat, cm^{-1}) 3398, 2929, 2865, 1765, 1456, 1091; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.12 (bs, 1H), 6.10 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.1, 139.9, 137.7, 137.6, 133.4, 132.6, 120.3, 96.4, 39.9, 34.5, 33.5, 29.2, 22.0, 19.4; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 271.1310, found 271.1315.



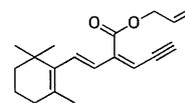
(3Z,5E)-1,1-Dibromo-6-(2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl)-4-allyloxycarbonylhexa-1,3,5-triene 24. To a solution of the butenolide **23** (1.34 g, 5.40 mmol) in DMSO (54.0 mL) was added diisopropylethylamine (2.83 mL, 16.2 mmol) at room temperature. After the



resulting mixture was stirred for 15 min at the same temperature, allyl bromide (2.81 mL, 32.4 mmol) was added dropwise. After being stirred for 30 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

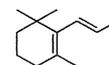
To a solution carbon tetrachloride (3.58g, 10.8 mmol) and in dichloromethane (81.0 mL) at -20 °C was added dropwise the solution of triphenylphosphine (5.66 g, 21.6 mmol) and dichloromethane (7.0 mL). After the resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature, a solution of crude aldehyde and triethylamine (1.52 mL, 10.8 mmol) in dichloromethane (7.0 mL) was added at -60 °C. After the resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature, the precipitate was filtered in hexane through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from only hexane to 5% ethyl acetate in hexane) afforded dibromide **24** (1.84 g, 77%) as a yellow oil: IR (neat, cm⁻¹) 2927, 2863, 1717, 1611, 1539, 1455, 1213, 1148, 963; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 10.5, 0.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.02 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.0, 137.7, 135.4, 133.9, 133.4, 131.9, 131.8, 130.2, 129.1, 119.6, 96.9, 66.1, 39.9, 34.5, 33.5, 29.2, 22.1, 19.5.

((3Z,5E)-6-(2',6',6'-trimethylcyclohexene)-4-allyloxycarbonylhexa-3,5-dien-1-yne 19.



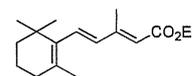
To a solution of dibromide **24** (113 mg, 0.25 mmol) in THF (2.54 mL) was dropwise sodium hexamethyldisilazide (1.0M in THF, 0.76 mL, 0.76 mmol) at -100 °C. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, ethylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.76 mL, 0.76 mmol) was added dropwise at the same temperature. After the mixture was stirred 20 min, the reaction mixture was poured into water and MeOH, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from only hexane to 30% ethyl acetate in hexane) afforded acetylene **19** (56 mg, 78%) as a yellow oil: IR (neat, cm⁻¹) 2959, 2930, 2095, 1732, 1161; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.00 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.5, 145.3, 137.3, 134.1, 132.1, 132.0, 128.9, 119.3, 110.3, 86.3, 80.8, 66.1, 39.9, 34.5, 33.4, 29.2, 22.0, 19.4; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₂₄O₂Na (M+Na)⁺ 307.1674, found 307.1673.

(trans)-2-(2',6',6'-trimethylcyclohexene)-1-iodoethylene 25.



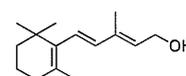
To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (100 mg, 0.66 mmol) in THF (3.28 mL) was added dropwise lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 1.64 mL, 1.64 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 10 min at 0 °C, iodide (0.5 g, 1.97 mmol) was added. After being stirred for 10 min at room temperature, lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 1.97 mL, 1.97 mmol) was added. After the resulting mixture was stirred for 3 min at the same temperature, a solution of aldehyde **22** in THF (0.50 mL) was added. After being stirred for 5 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 5% ethyl acetate in hexane) afforded iodide **25** (110 mg, 61%) as a colorless oil as a E/Z (7/1) mixture. E isomer: IR (neat, cm⁻¹) 2928, 1560, 1458, 1360, 1165, 945; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.91 (dm, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.98 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 144.4, 140.3, 139.3, 131.1, 78.6, 39.5, 34.1, 33.0, 29.0, 21.9, 19.4.

(2E,4E)-5-(2',6',6'-trimethylcyclohexene)-3-methylpenta-2,4-diene-1-ynoate 21'. To a solution of ethyl diethyl phosphono acetate (5.15 mL, 26.0 mmol) in THF (20 mL) was added sodium hydride (1.04 g, 26.0 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 10 min at 0 °C,

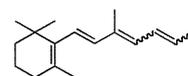


a solution of the β -ionone (1.0 mg, 5.2 mmol) obtained above in THF (5.0 mL) was added at 0 °C. After being stirred for 20 h at 50 °C, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from hexane only to 1% ethyl acetate in hexane) afforded ester **21'** (1.30 g, 95%) as colorless oil (E/Z = 7/1). E isomer: IR (neat, cm^{-1}) 2929, 2865, 1709, 1606, 1232; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.55 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167.6, 153.1, 137.5, 136.5, 133.9, 131.4, 118.4, 59.9, 39.8, 34.5, 33.4, 29.2, 21.9, 19.4, 14.7, 14.0; ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 285.1830, found 285.1830.

(2E,4E)-5-(2',6',6'-trimethylcyclohexene)-3-methylpenta-2,4-diene-1-ol 28. To a solution of ester **21'** (1.30 g, 4.95 mmol) in dichloromethane (24.8 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.0 M in toluene, 14.9 mL, 14.9 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution was added, and then resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 20% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **28** (1.03 g, 94%) as a colorless oil. E isomer: IR (neat, cm^{-1}) 3370, 2926, 2864, 1455; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.12 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 137.9, 137.3, 137.2, 129.2, 128.7, 127.4, 59.7, 39.8, 34.5, 33.2, 29.1, 29.0, 21.9, 19.5, 12.7.

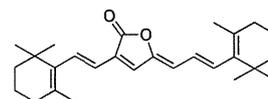


6-(2,6,6-trimethylcyclohexene)-1-iodo-4-methylhexa-1,3,5-triene 29. To a suspension of prepared $\text{CH}_2\text{IP}^+\text{Ph}_3\text{I}$ (917 mg, 1.73 mmol) in THF (6.0 mL) was added dropwise lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 1.73 mL, 1.73 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C, a solution of aldehyde **28'** (252 mg, 1.15 mmol) in THF (0.90 mL) was added.



After being stirred for 10 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane only) afforded iodide **29** (225 mg, 57%) as a yellow oil as a mixture of isomers.

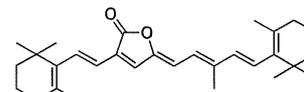
BL-6. To a solution of alkyne **19** (48 mg, 0.18 mmol) and iodide **25** (51 mg, 0.18 mmol) in triethylamine (1.24 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (20 mg, 0.018 mmol) and cuprous iodide (3 mg, 0.018 mmol) at room temperature.



The reaction mixture was stirred at room temperature until **19** was completely consumed by monitoring with TLC (*ca.* 10 min), and formic acid (0.07 mL, 1.78 mmol) was added dropwise. After being stirred for 17 h, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 1% to 5% ethyl acetate in hexane) afforded **BL-6** (33 mg, 47%). The partial separation by preparative HPLC [column: YMC Carotenoid C30 (10 x 250 mm); reverse phase: acetonitrile / methanol / water / THF = 87 / 10 / 3 / 25; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 386 nm; retention time: (*all trans*-isomer) 12 min.] afforded the desired **BL-6** as a yellow solid: IR (neat, cm^{-1}) 2926, 1759, 1687, 1458, 1049, 949; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (dd, $J = 16.0, 11.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 1.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.0, 147.4, 138.0, 137.8, 137.1, 135.8, 134.3, 132.5, 128.2, 126.4, 121.7, 115.2, 40.3,

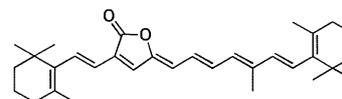
40.1, 34.6, 34.5, 34.0, 33.7, 29.3, 22.2, 22.1, 19.5, 19.4; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{27}H_{36}O_2Na$ ($M+Na$)⁺ 415.2613, found 415.2615.

BL-7. To a solution of alkyne **19** (26 mg, 0.096 mmol) and iodide **27** (27 mg, 0.101 mmol) in triethylamine (0.96 mL) was added



tetrakis(triphenylphosphine)palladium (11 mg, 0.0096 mmol) and cuprous iodide (1 mg, 0.0096 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature until **19** was completely consumed by monitoring with TLC (*ca.* 15 min), and formic acid (0.01 mL, 0.288 mmol) was added dropwise. After being stirred for 17 h, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded **BL-7** (19 mg, 50%) as an orange solid: IR (neat, cm^{-1}) 2926, 2361, 1763, 1688, 1458, 1048, 970; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.30 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.05 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.07 (s, 6H), 1.05 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 168.9, 148.5, 141.7, 138.0, 137.9, 137.5, 135.8, 132.7, 132.2, 131.5, 130.4, 128.0, 123.8, 121.8, 110.8, 40.1, 34.6, 34.5, 29.4, 29.3, 22.2, 19.5, 19.4, 13.1; ESI-HRMS m/z calcd for $C_{30}H_{40}O_2Na$ ($M+Na$)⁺ 455.2926, found 455.2915.

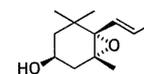
BL-8. To a solution of alkyne **19** (9.2 mg, 0.032 mmol) and iodide **29** (12.3 mg, 0.036 mmol) in triethylamine (0.26 mL) was added



tetrakis(triphenylphosphine)palladium (3.6 mg, 0.0032 mmol) and cuprous iodide (0.6 mg, 0.0032 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature until **19** was completely consumed by monitoring with TLC (*ca.* 15 min), and formic acid (0.03 mL) was added dropwise. After being stirred for 5 h, the resulting mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography afforded **BL-8** (8.0 mg, 54%). The partial separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: *n*-hexane; flow rate: 2.0 mL / min.; UV detect: 435 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 12 min] in the dark afforded the desired **BL-8** as a red powder: IR (neat, cm^{-1}) 2927, 2360, 1760, 1684, 1461, 1048; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.29 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.1, 11.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 1.03 (s, 6H); ESI-HRMS m/z calcd for $C_{32}H_{42}O_2Na$ ($M+Na$)⁺ 481.3082, found 481.3070.

(trans)-2-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexyl]-1-iodoethylen

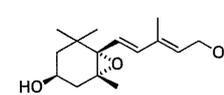
e 48. To a solution of iodine (1.28 g, 5.04 mmol), Na_2CO_3 (1.07 g, 10.1 mmol) in dichloromethane (25.2 mL) was added dropwise a solution of stannane (1.19 g, 2.52 mmol) in



dichloromethane (3 mL) at 0 °C. After being stirred for 15 min at 0 °C, the mixture was poured into a saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ solution, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded iodide **48** (764 mg, 98%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23} -82.0$ (c 0.99, $CHCl_3$); IR (KBr disk, cm^{-1}) 3449, 2963, 2870, 1695, 1466, 1303, 1184, 1122, 1047, 953, 914; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.75 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 14.7, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.21 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 142.1, 79.7, 72.7, 66.6, 64.3, 47.1, 40.9, 35.1, 29.6, 25.0, 20.2.

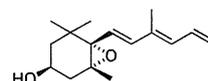
(2E,4E)-5-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexa-1'-yl]-3-

-methylpenta-2,4-diene-1-ol 50. To a solution of vinyl iodide **48** (71 mg, 0.23 mmol) and stannane **49** (208 mg, 0.58 mmol) in DMF (1.15 mL) was added



bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (3 mg, 0.012 mmol) and lithium chloride (19 mg, 0.46 mmol). After being stirred for 20 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded alcohol **50** (50 mg, 86%) as a white solid: $[\alpha]_D^{25} -62.9$ (c 1.14, MeOH); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3449, 2963, 2870, 1695, 1466, 1303, 1184, 1122, 1047, 953, 914; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.20 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.6, 1H), 5.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 14.2, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 12.9, 10.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.0, 135.6, 130.6, 124.8, 70.4, 67.1, 64.5, 59.6, 47.4, 41.2, 35.5, 29.9, 25.1, 20.2, 13.0; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₂₄O₃Na (M+Na)⁺ 275.1623, found 275.1610.

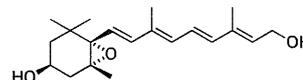
(3E,5E)-6-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-4-methylhexa-1,3,5-triene 44. A mixture of dienol **50** (74 mg, 0.29 mmol) and manganese dioxide (1.17 g) in diethyl ether (2.35 mL) was stirred at room temperature for 20 min.



The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

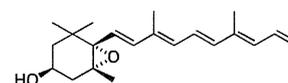
To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (314 mg, 0.88 mmol) in THF (1.32 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.88 mL, 0.88 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C, a solution of the crude aldehyde obtained above in THF (0.30 mL) was added. After being stirred for 5 min at room temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 10% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded triene **44** (47 mg, 72%) as a white solid: $[\alpha]_D^{25} -52.6$ (c 0.77, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3451, 2963, 2929, 2367, 1655, 1560, 1420, 1381, 1217, 985, 906, 758; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.69 (dddd, *J* = 17.0, 10.1, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 15.6, 1H), 6.09 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 13.7, 5.1, 2.0 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.24 (dd, *J* = 12.8, 11.0 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.4, 135.0, 133.4, 132.0, 124.8, 118.2, 70.5, 67.2, 64.6, 47.5, 41.3, 35.6, 29.9, 25.2, 20.3, 13.1; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₄O₂Na (M+Na)⁺ 271.1674, found 271.1662.

(2E,4E,6E,8E)-9-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohexa-1'-yl]-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraene-1-ol 52. To a solution of vinyl iodide **48** (308 mg, 0.99 mmol) and stannane **51** (470 mg, 1.10 mmol) in DMF



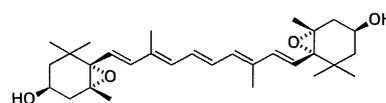
(5.0 mL) was added diisopropylethylamine (0.52 mL, 3.00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.050 mmol) and lithium chloride (84 mg, 2.00 mmol). After being stirred for 30 min at 65 °C, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded **52** (202 mg, 64%) as a white solid: $[\alpha]_D^{25} -26.4$ (c 0.99, MeOH); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3449, 2963, 2870, 1695, 1466, 1303, 1184, 1122, 1047, 953, 914; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.54 (dd, *J* = 15.1, 11.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 15.1, 1H), 6.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 14.2, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 12.9, 10.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.7, 137.5, 137.0, 134.8, 131.9, 131.0, 125.1, 124.3, 70.6, 67.3, 64.6, 59.8, 47.5, 41.3, 35.6, 29.9, 25.2, 20.3, 13.3, 13.0; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₀O₃Na (M+Na)⁺ 341.2093, found 341.2079.

(3E,5E,7E,9E)-10-[(1'S,2'R,4'S)-4'-Hydroxy-1',2'-epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl]-4,8-dimethyldeca-1,3,5,7,9-pentaene 46. A mixture of alcohol **52** (129 mg, 0.41 mmol) and manganese dioxide (1.62 g) in THF (3.24 mL) was



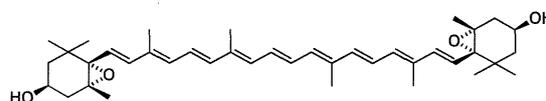
stirred at room temperature for 50 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification. To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (434 mg, 1.22 mmol) in THF (2.03 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 1.22 mL, 1.22 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 5 min at -20 °C, and then a solution of crude aldehyde in THF (0.30 mL) was added. After being stirred for 5 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded pentaene **46** (89 mg, 70%) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{24} -14.9$ (c 0.20, CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3449, 3017, 2929, 1655, 1381, 1215, 1045, 908, 758; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.71 (dddd, *J* = 16.5, 11.5, 10.1, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 15.1, 11.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 14.2, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 12.9, 10.6 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138.3, 137.6, 136.5, 134.6, 133.6, 132.6, 132.3, 125.2, 124.2, 118.1, 70.6, 67.3, 64.6, 60.7, 53.8, 47.5, 41.3, 35.7, 29.9, 25.2, 21.3, 20.3, 14.5, 13.3, 13.0; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₁H₃₀O₂Na (M+Na)⁺ 337.2143, found 337.2150.

C30-Violaxanthin Derivative 45. To a solution of triene **44** (16 mg,



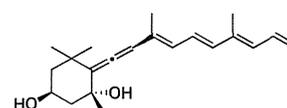
0.064 mmol) in toluene (0.65 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (3 mg, 0.003 mmol). After being stirred for 15 min at 45 °C, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded C30-violaxanthin derivative **45** (8 mg, 53%) as a yellow solid: $[\alpha]_D^{24} -47.4$ (c 0.65, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3570, 3451, 3019, 2964, 1660, 1626, 1215, 976, 758; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.58 (dd, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 14.2, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.22 (dd, *J* = 12.8, 11.0 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.4, 135.0, 133.4, 132.0, 124.8, 118.2, 70.5, 67.2, 64.6, 47.5, 41.3, 35.6, 29.9, 25.2, 20.3, 13.1; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₃₀H₄₄O₄Na (M+Na)⁺ 491.3137, found 491.3151.

Violaxanthin (38). To a solution of pentaene **46** (27 mg,



0.086 mmol) in toluene (0.86 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (7 mg, 0.0086 mmol). After being stirred for 10 min at 60 °C, the reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 30% to 60% ethyl acetate in hexane) afforded violaxanthin (**38**) (16 mg, 67%) as a crude product in a red film. The separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 11; flow rate: 2.0 mL / min.; UV detect: 470 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 40 min., in the dark, was afforded the desired optically active violaxanthin (**38**) as a red film: IR (neat, cm⁻¹) 3467, 3019, 2928, 1901, 1630, 1469, 1368, 1215, 972, 756; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.63 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 15.1, 11.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 14.2, 5.1, 1.4 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138.5, 137.7, 136.8, 134.7, 133.2, 132.6, 130.5, 125.1, 124.2, 70.7, 67.3, 64.7, 60.8, 47.6, 41.4, 35.7, 29.9, 25.3, 20.4, 14.6, 13.3, 13.1; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₄₀H₅₆O₄Na (M+Na)⁺ 623.4076, found 623.4073.

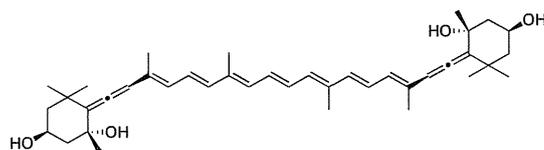
(3E,5E,7E)-10-[(1'R,2'R,4'S)-2',4'-Dihydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohexylidene]-4,8-dimethyldeca-1,3,5,7,9-pentaene 47. A mixture of allenic alcohol **53** (165



mg, 0.52 mmol) and manganese dioxide (2.07 g) in ethyl acetate (5.18 mL) was stirred at room temperature for 20 min. The precipitate was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde, which was used in the next reaction without further purification.

To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (195 mg, 0.54 mmol) in THF (1.10 mL) was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 0.53 mL, 0.53 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 5 min at 0 °C, and then a solution of crude aldehyde (69 mg, 0.22 mmol) in THF (0.30 mL) was added. After being stirred for 10 min at the same temperature, the resulting mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 20% to 50% ethyl acetate in hexane) afforded **47** (30 mg, 44%) as a yellow solid: [α]_D²⁴ -28.1 (c 0.57 CHCl₃); IR (KBr disk, cm⁻¹) 3335, 2926, 1929, 1455, 1439, 1375, 1161, 956; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.72 (dddd, *J* = 16.5, 10.9, 10.1, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 15.1, 11.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 12.8, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 204.4, 138.9, 138.2, 135.4, 134.1, 133.8, 130.0, 127.2, 119.3, 118.6, 104.6, 74.0, 65.6, 37.5, 33.8, 32.2, 30.4, 15.0, 13.5; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₂₁H₃₀O₂Na (M+Na)⁺ 337.2143, found 337.2139.

Mimulaxanthin (39). To a solution of allenic tetraene **47** (31 mg, 0.099 mmol) in toluene (1.91 mL) was added Grubbs second-generation catalyst (4 mg, 0.0048 mmol) at 4 times at 5 min intervals. After being stirred for 5 min at 60 °C, the



reaction mixture was poured into water, and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (from 50% ethyl acetate in hexane to 15% methanol in chloroform) afforded mimulaxanthin (**39**) (17 mg, 56%) as a crude product in a red film. The separation by preparative HPLC [column: Develosil CN-UG (10 x 250 mm); mobile phase: acetone / *n*-hexane = 1 / 6; flow rate: 2.0 mL / min.; UVdetect: 468 nm; retention time: (all-*trans*-isomer) 49 min., in the dark, was afforded the desired optically active mimulaxanthin (**2**) as a red film: IR (KBr disk, cm⁻¹) 3449, 2926, 2372, 1655, 1458, 1263, 1070, 958; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 6.67 (dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 15.1, 11.4, 1H), 6.35 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 204.6, 139.2, 138.3, 134.5, 133.9, 132.1, 130.3, 126.9, 119.3, 104.7, 74.0, 65.6, 37.5, 33.8, 32.2, 30.4, 28.7, 28.5, 28.1, 15.0, 13.5; ESI-HRMS *m/z* calcd for C₄₀H₅₆O₄Na (M+Na)⁺ 623.4076, found 623.4063.