

博士論文

論文題目 抗薬剤耐性菌活性を示す Neurymenolide 類の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科

応用生命化学専攻

平成 24 年度入学 村瀬 哲司

指導教員 渡邊 秀典

## 目次

略語表	2
序論	4
本論	
第一章 背景	
1-1 薬剤耐性菌について	5
1-2 Neurymenolide 類について	9
1-3 Fürstner らによる neurymenolide A のラセミ体全合成	14
1-4 桜井による neurymenolideA の合成研究	17
第二章 neurymenolide A の合成研究	
2-1 Claisen 転位反応の最適化	25
2-2 クロスメタセシス反応による側鎖伸長	28
2-3 モデル基質におけるクロスカップリング反応を用いた側鎖伸長	30
2-4 クロスカップリング反応を利用した側鎖伸長の検討	36
2-5 Corey-Winter 反応の検討	40
総括	42
実験の部	45
引用文献	60
謝辞	62

## 略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
ax.	axial
Bn	benzyl
Bu	butyl
Cy	cyclohexyl
DCB	dichlorobenzene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
decomp.	decomposition
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dr	diastereomeric ratio
eq.	equatorial
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
imid.	imidazole
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
Me	methyl

<i>n</i>	normal
Nu	nucleophile
<i>o</i>	ortho
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
pyr.	pyridine
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Temp.	temperature
THF	tetrahydrofuran

## 序論

抗菌薬の歴史は薬剤耐性菌との戦いの歴史であった。抗菌薬が感染症治療に欠かせない薬となった一方、細菌もそれに対応し得る薬剤耐性を獲得してきた。新しい薬剤耐性菌が発見されるたび、新規抗菌薬の開発が必要とされ、ペニシリンの実用化以降 150 種類を超える抗菌薬が開発されたにも関わらず、今なお抗菌薬の開発は世界中で続けられている<sup>1)</sup>。

メチシリン<sup>2)</sup>やバンコマイシン<sup>3)</sup>は、耐性菌の少ない抗菌薬として長年医療現場で用いられてきた。しかし近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)<sup>4)</sup>やバンコマイシン耐性腸球菌 (VREF; vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*)<sup>5)</sup>などの薬剤耐性菌の出現・増加により、メチシリンやバンコマイシンに代わる新規抗菌薬の開発が求められるようになった。

このような背景のもと著者は、MRSA や VREF に対し抗菌活性を示す天然物 Neurymenolide 類<sup>6)</sup>に着目した。薬剤耐性菌に有効であるためには、既存薬とは異なる作用機構を有している事が求められ、既存薬と類似の構造からそれを見つけ出すことは困難である。そのため、薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬を開発する上でその化学構造に新規性を有することが重要となり、新規性の高い化学構造を有した有用なリード化合物を選定する必要がある。この点において、 $\alpha$ -ピロン構造を有したマクロライドである Neurymenolide 類は、既存のマクロライド系抗菌薬にはないユニークな化学構造をしており、新規抗菌薬開発における有用なリードとなり得る天然物である。

著者は、Neurymenolide 類の抗菌作用メカニズムの解明、並びに新規抗菌薬開発への応用を目指し、生物活性試験への安定した試料供給を目的とする Neurymenolide 類の合成研究を開始した。本研究において、未だ明らかとなっていない絶対立体配置の決定も一つの目的とし、その不斉合成研究を行ったので本論文にて報告する。

## 第1章 背景

### 1-1. 薬剤耐性菌について

人類は歴史上これまでに、幾度となく細菌やウイルスがもたらす感染症の脅威に晒されてきた。その代表例として、14 世紀ヨーロッパで大流行したペストが挙げられる<sup>7)</sup>。当時ペストは、罹患すると皮膚が黒くなり高い致死率を持っていたことから「黒死病」と呼ばれ恐れられていた。抗菌薬の普及する現代においては 10 日程で治る感染症であるが、治療薬の無かった当時、ヨーロッパ全人口の 4 分の 1 から 3 分の 1 にあたる 2500 万人の人が亡くなったとも言われている。このような感染症の脅威は、日本においても例外ではない。これまでに天然痘や結核などの流行により多くの人々が命を落としてきた<sup>8,9)</sup>。

しかし人類は、感染症の脅威に怯えてきただけではない。ワクチンや治療薬を開発する事で感染症と戦ってきた。1980 年 5 月には種痘による天然痘の感染予防が功を奏し、WHO が天然痘の世界撲滅宣言を出すに至った<sup>8)</sup>。このように、人類はワクチンや治療薬を開発する事によって感染症を克服してきた。だが、感染症治療には未だ課題が残されている。これまでにいくつもの感染症治療薬が開発されてきたが、未だ有効な治療薬のない感染症が存在している。昨今、西アフリカで猛威を振るうエボラ出血熱もその一つであり、グローバルに人や物が行き来する現代において、世界規模での流行が懸念され、これら感染症の治療薬の開発は日本のみならず世界共通の課題と言えよう。

薬剤耐性菌による感染症も新規治療薬の開発が望まれる感染症の一つである。ペニシリン (Fig 1) の実用化以降、抗菌薬による細菌性感染症の治療は発展してきたが<sup>1)</sup>、その一方で、抗菌薬の使用と共に細菌もその抗菌薬に対する薬剤耐性を獲得してきた。新しい薬剤耐性菌が出現する度、それに有効な抗菌薬の開発が必要とされ、これまで数多くの抗菌薬が開発されてきたにも関わらず、今なお新規抗菌薬の開発が続けられている。

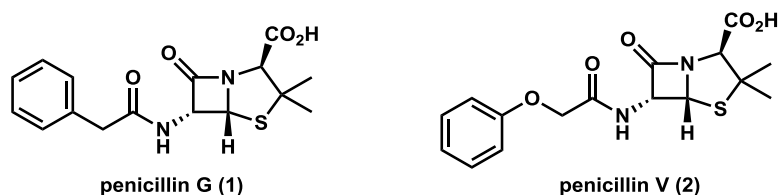


Fig 1. 実用化されているペニシリン類の例

近年問題とされる薬剤耐性菌として、MRSA や VREF の存在が挙げられる。黄色ブドウ球菌による感染症の治療には長年、ペニシリンが用いられてきた。しかし、その使用が広まるとともに黄色ブドウ球菌はペニシリンに対する薬剤耐性能を獲得してきた。ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌は $\beta$ -ラクタマーゼを産生することでペニシリンの $\beta$ -ラクタム環の加水分解を行い、その薬剤耐性能を示す。この $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して有効な薬剤として開発されたのがメチシリンであった。メチシリンは、ベンゼン環のオルト位に 2 つのメトキシ基を有する嵩高い構造をしており、 $\beta$ -ラクタマーゼに取り込まれにくく設計されている。そのため、ペニシリンと同様の $\beta$ -ラクタム環を有しているにも関わらず、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して有効に働く。メチシリンの登場により、ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌の問題は解決された。しかしその数年後、新たな問題が生じた。それが MRSA の出現である。メチシリンの使用が広まるにつれ、メチシリンに対し薬剤耐性を有する MRSA が各地で報告されるようになってしまったのである。メチシリンなどの $\beta$ -ラクタム系抗菌薬は、細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合タンパク質 (PBP; penicillin binding protein) に結合することでその抗菌活性を示す。しかし MRSA は、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が結合することの出来ない PBP (PBP2') を産生するため、メチシリンは MRSA に対し抗菌活性を示さない<sup>10)</sup>。MRSA 自体は我々の身近に存在している常在細菌で、健常な状態であれば感染症状を発症することのない毒性の弱い細菌である。しかし、手術後や高齢などの免疫力の低下している状態で MRSA に感染すると肺炎や髄膜炎などを引き起こし、最悪の場合死に至ることがある。現在の院内感染における黄色ブドウ球菌が原因の感染症の内 6 割が MRSA によるものだとも言われており<sup>1)</sup>、その治療薬の重要性が年々高まっている。

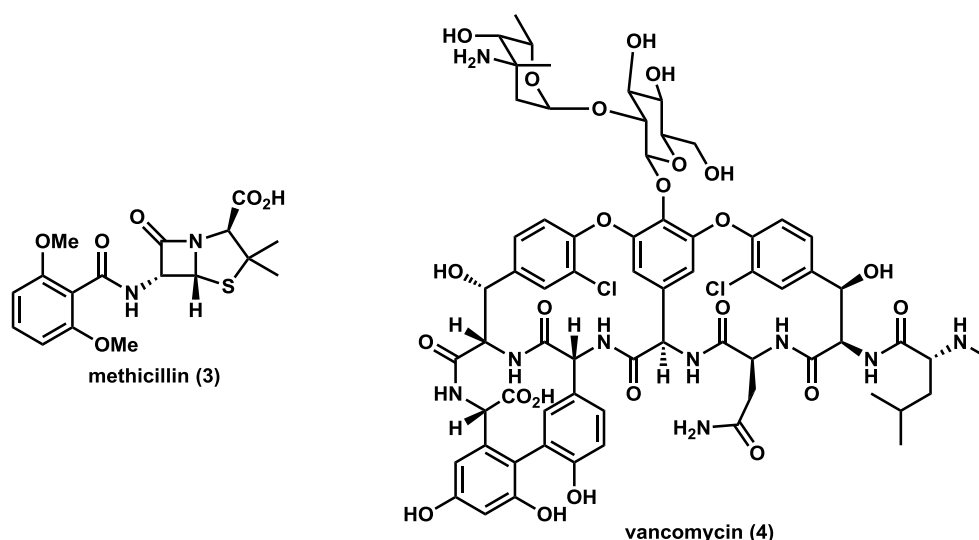


Fig 2. メチシリンとバンコマイシン

この MRSA に対する抗菌薬としては、グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンが使用されてきたが、1990 年代以降、VREF をはじめとするバンコマイシンにも薬剤耐性を示す耐性菌が報告されるようになってしまった。バンコマイシンは、細菌の細胞壁合成の素材であるムレインモノマーのペンタペプチド鎖の末端にある D-Ala-D-Ala 部位に水素結合することでムレインモノマーとの高い親和性を示し (Fig 3)、細胞壁合成を阻害することでその抗菌活性を示す。しかし VREF では、ムレインモノマーの D-Ala-D-Ala 部位が変異し D-Ala-D-Lactate になっている<sup>11)</sup>。そのためバンコマイシンは、VREF が産生するムレインモノマーとの親和性が低く、VREF に対して抗菌活性を示さない。現在、国内における VREF の報告は多くはないが、その拡大が懸念されており、有効な抗菌薬の開発が求められている。

このような背景のもと著者は、MRSA や VREF に対して抗菌活性を示す天然物 Neurymenolide 類に着目し、その生物活性試験への応用を目指し、不斉合成研究に取り組んだので以下報告する。



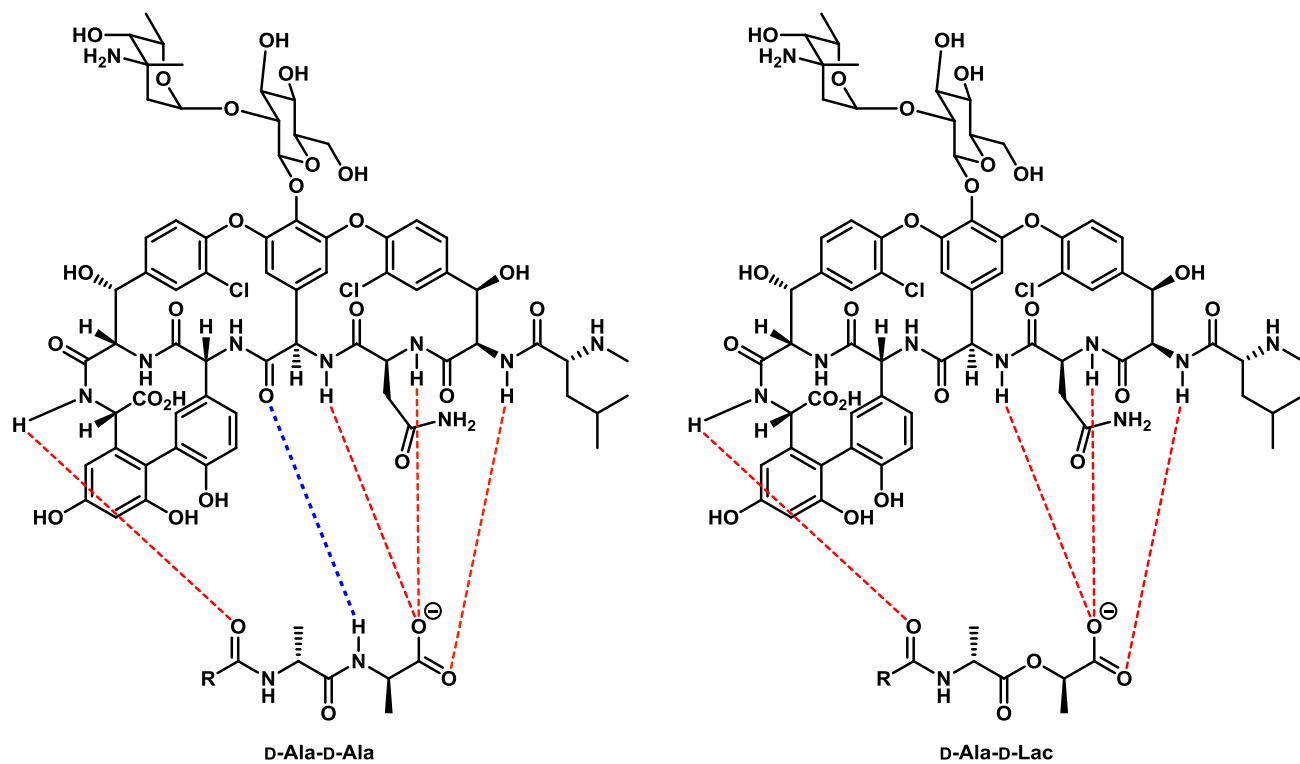


Fig 3. バンコマイシンとムレインモノマーとの水素結合

## 1-2 Neurymenolide 類について

Neurymenolide A (5) 及び neurymenolide B (6) は、2009 年に J. Kubanek らによって、フィジーに生息する紅藻類 *Neurymenia fraxinifolia* から単離・構造決定された $\alpha$ -ピロン構造を有するマクロライドである<sup>6)</sup>。これらは MRSA や VREF に対する抗菌活性が知られており、薬剤耐性菌に対して有効な新規抗菌薬になり得る天然物として期待されている。

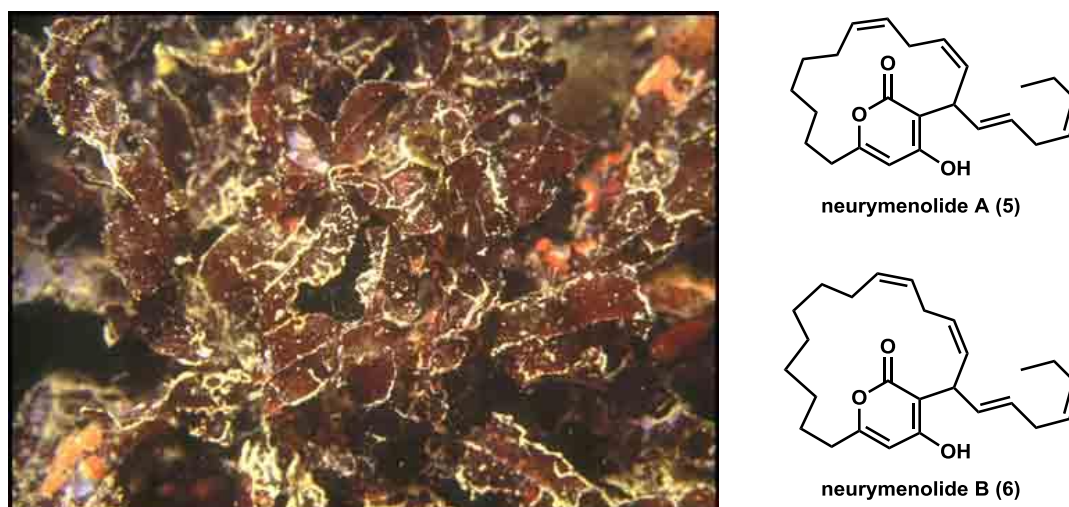
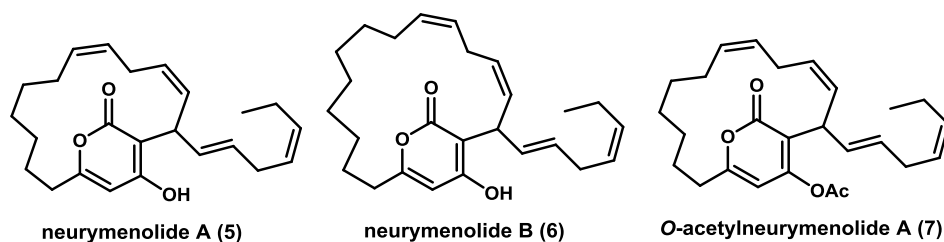


Fig 4. *Neurymenia fraxinifolia* (写真)<sup>12)</sup>と neurymenolide A (5) 及び B (6)

Table 1 には neurymenolide A (5)、neurymenolide B (6) そして、誘導体合成された *O*-acetylneurymenolide A (7) の薬理活性試験の結果を示している<sup>6)</sup>。先にも述べたように Neurymenolide 類は薬剤耐性菌である MRSA や VREF に対して抗菌活性を示すことが知られているが、乳がん細胞株 DU4475 に対して抗がん活性を示すことも明らかとなっている。また、*O*-アセチル化により neurymenolide A (5) の MRSA に対する抗菌活性が低下したことから、活性における水酸基の重要性が現在示唆されている。MRSA や VREF は既存のマクロライド系抗菌薬に対して薬剤耐性を有するため、これらの耐性菌に対して抗菌活性を示す Neurymenolide 類は、既存のマクロライド系抗菌薬とは異なる作用機構を有したマクロライドである可能性が高い。そのため Neurymenolide 類はその活性において非常に興味深い天然物といえる。

Table 1. Neurymenolide 類と誘導体の薬理活性



Compound	Antibacterial IC <sub>50</sub> (μM)		Anticancer IC <sub>50</sub> (μM)
	MRSA	VREF	DU4475
neurymenolide A (5)	2.1	4.5	3.9
neurymenolide B (6)	7.8	31	19
O-acetylneurymenolide A (7)	11	-	-

Neurymenolide 類は生物活性に加え、その化学構造においても興味深い天然物である。Neurymenolide 類は、マクロライドとして新規性の高い化学構造を有している。現在医療現場では、抗菌薬として用いられているエリスロマイシン (8)<sup>13)</sup>や免疫抑制剤として用いられているタクロリムス (9)<sup>14)</sup>などの多くのマクロライド系薬剤 (Fig 5) が使用されているが、Neurymenolide 類の様に $\alpha$ -ピロン構造を有したマクロライド系薬剤は使用されていない。そのため Neurymenolide 類は新規性の高い化学構造を有したマクロライドと考えられ、新規抗菌薬の開発における有用な化合物ライブラリーになり得る構造として期待できる。

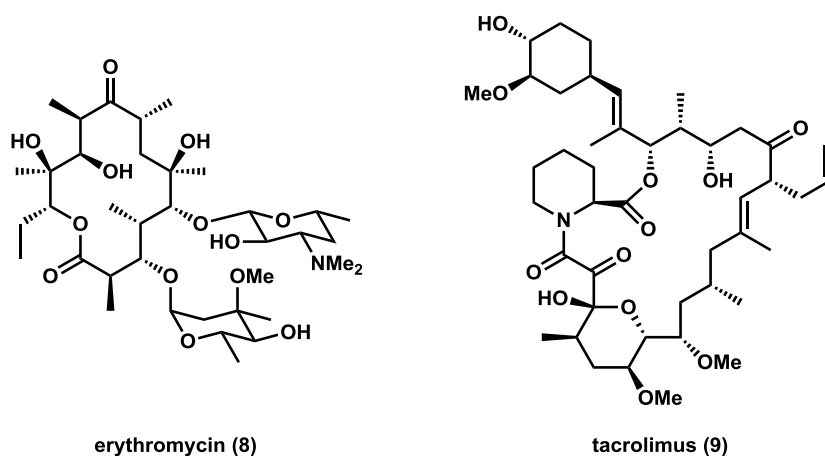


Fig 5. 現在使われているマクロライド系薬剤の例

また、Neurymenolide 類は $\alpha$ -ピロン構造を有した他のマクロライドと比べても特徴的な構造をしている。これまでに天然物由来の $\alpha$ -ピロン構造を有したマクロライドはいくつか報告されているが<sup>15)</sup>、そのほとんどが化合物 **10** や **11** の様に $\alpha$ -ピロンの $\gamma$ 位におけるエーテル結合を介して大環状を形成している (Fig 6)。一方、Neurymenolide 類は $\alpha$ -ピロンの $\beta$ 位における C-C 結合を介して大環状を形成しており、 $\alpha$ -ピロン構造を有したマクロライドの中において他に類を見ない特徴的な構造と言える。

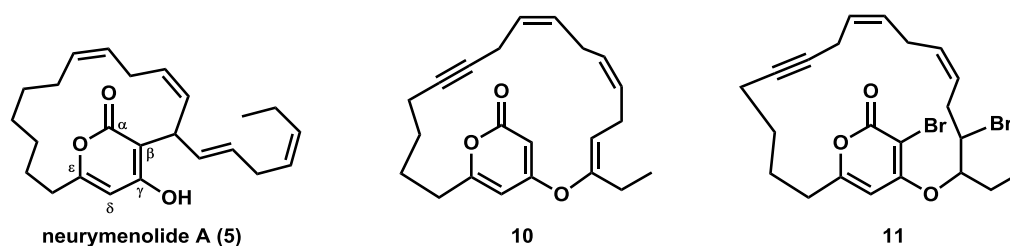


Fig 6.  $\alpha$ -ピロン骨格を有するマクロライド類

このように Neurymenolide 類の化学構造は、既存のマクロライドと比べ新規性の高い構造である。そのため既存のマクロライドとは異なる抗菌メカニズムを有していることが予想され、新規抗菌薬の開発への応用が期待されている。

また Neurymenolide A (**5**) には、構造的特徴の一つとしてアトロプ異性 (回転異性) の存在が挙げられる<sup>6)</sup>。Kubane<sup>6)</sup>らは neurymenolide A の精製において、1:1 の比で存在する二つの異性体をキラルカラム HPLC を用いて分離している。しかし分離後、それぞれの異性体をキラルカラム HPLC で分析したところ、再び 1:1 の比で存在する異性体へと変化していることが確認された。分離した二つの異性体の  $^1\text{H}$  NMR が単一の異性体として全く同じスペクトルを与えたことに加え、二つの異性体の比旋光度が一致したことからも彼女らは、この二つの異性体が素速く相互変換してしまうアトロプ異性体でないと推測した (Fig 7)。これまでに $\alpha$ -ピロン環の回転が制限されることで大環状化合物にアトロプ異性が生じる例は報告されており<sup>16)</sup>、 $\alpha$ -ピロン環におけるアトロプ異性と C-17 位における立体異性から

neurymenolide A が二つのジアステレオマーとして観測されたのではないかと考えられている。

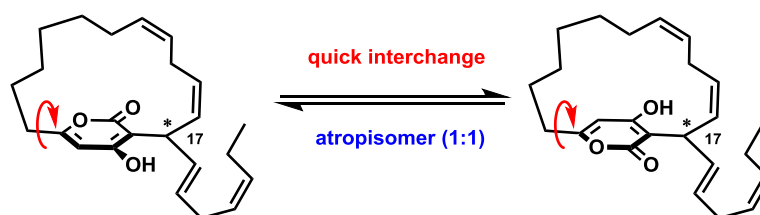
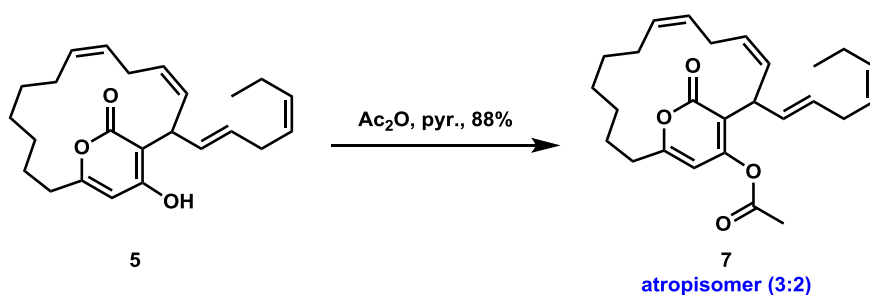


Fig 7. Neurymenolide A (5) のアトロプ異性体

また、*O*-アセチル化により回転障壁が大きくなった *O*-acetylneurymenolide A (7) では (Scheme 1)、<sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいて異なる二種類のピークが観測された。このことから Neurymenolide A のアトロプ異性体の存在が示唆されている。



Scheme 1

このように Neurymenolide A はアトロプ異性という興味深い特徴を有している。アトロプ異性を有した医薬品である Telenzepine では、アトロプ異性の違いにより M1 ムスカリン受容体に対するアンタゴニスト活性に 500 倍もの差があることが知られている<sup>17)</sup>。Neurymenolide A においてもアトロプ異性の違いによる活性への影響が考えられ、今後その検証に興味を持たれるところである。

なお、より大きな大員環を有する neurymenolide B (6) では、異性体の観測はされていない。

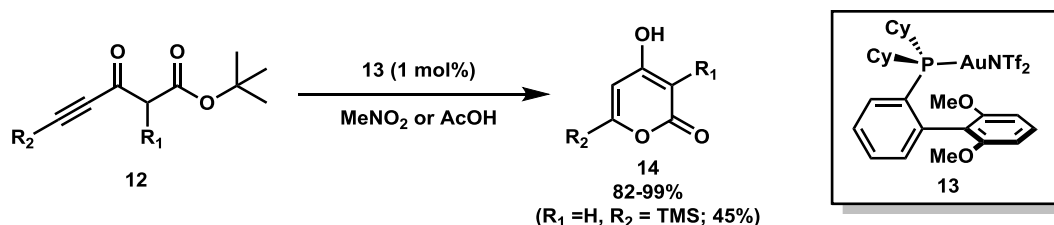
上記のように Neurymenolide 類は薬理活性並びに、その化学構造においても興味深い天然物である。今回著者は、Neurymenolide 類の抗菌薬開発への応用、並びにその作用メカニズムの解明を目指し、生物活性試験への安定した試料供給を行うために Neurymenolide 類の合成研究を行った。

なお、neurymenolide A、B の平面構造は NMR により決定されているが、その立体化学に関しては未だ明らかとされていない。立体化学の違いにより生物活性が異なる化合物は数多く知られており<sup>18)</sup>、立体化学を明らかとした上で生物活性試験を行う必要がある。そこで著者は、その立体化学を明らかとすることも一つの目的とし本研究を行った。

### 1-3 Fürstner らによる neurymenolide A のラセミ体合成

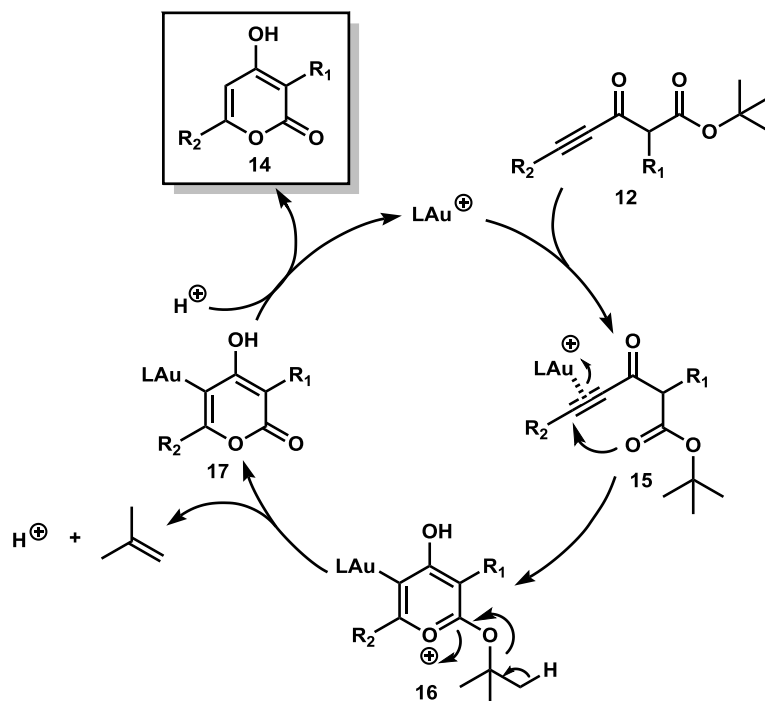
Neurymenolide 類の合成研究はこれまでに、Fürstner らの研究グループによる neurymenolide A のラセミ体での全合成が一例のみ報告されている<sup>19)</sup>。彼らは独自に開発した 4-ヒドロキシ-2-ピロン骨格の効率的な構築法を用いることで、その全合成に成功している。ここではその合成法について紹介する。

Fürstner らは、3-オキソ-4-インカルボン酸の *tert*-ブチルエステル **12** に対し触媒量の金試薬 **13** を作用させることで、4-ヒドロキシ-2-ピロン誘導体 **14** を合成できることを見出した (Scheme 2)。



Scheme 2

本反応は Scheme 3 に示す触媒サイクルによって進行すると考えられている。まず、**12** のアルキン部に金触媒が配位することで、エステルのカルボニル酸素がアルキンへ 6-*end* 付加し、オキソニウムカチオン中間体 **16** が生じる。その後、*tert*-ブチル基の脱離に伴い **17** へと変換され、続くプロトン化により **14** の生成と金触媒の再生産が行われる。

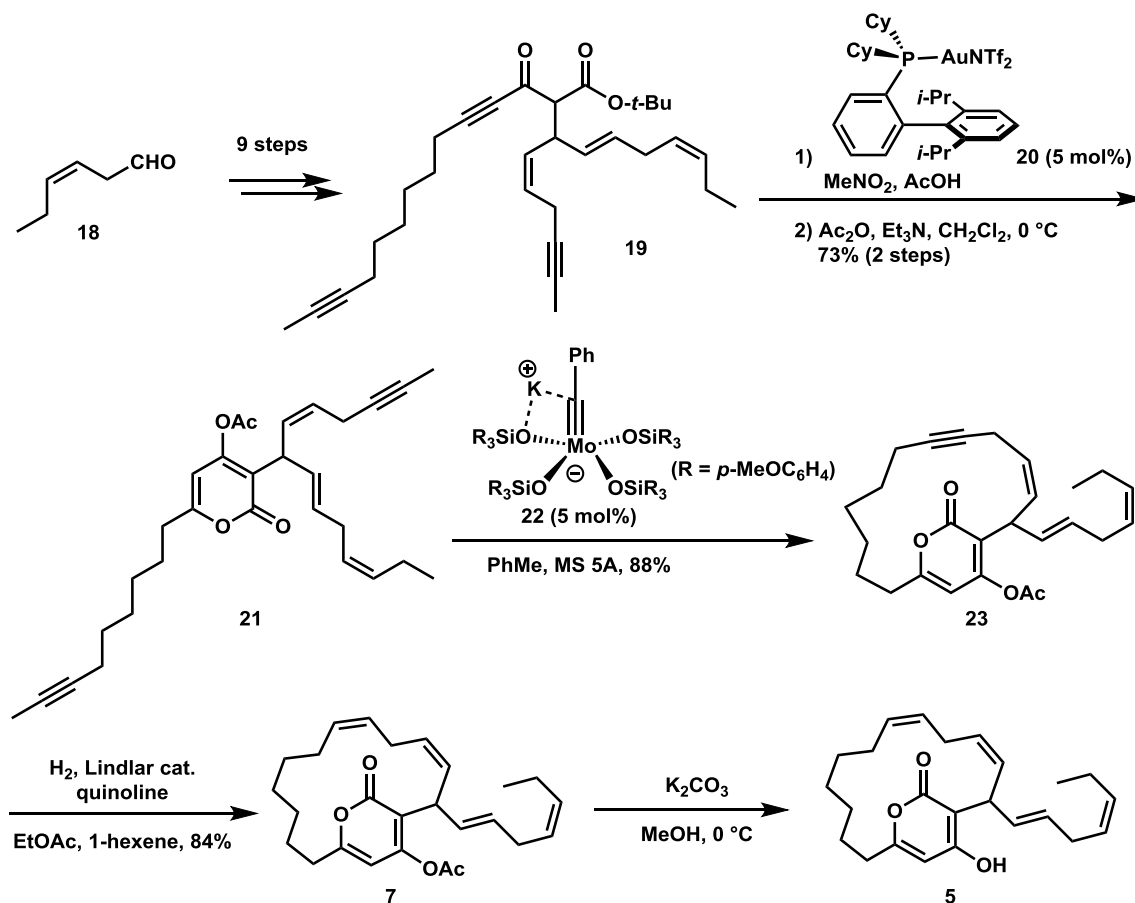


Scheme 3

Fürstner らは、上記反応を合成過程後半に利用することで **neurymenolide A** の合成を達成している。次に彼らが行った **neurymenolide A** の合成について説明する (Scheme 4)。

Fürstner らは、(*Z*)-3-hexenal (**18**) を出発原料に 9 工程の変換を行い金触媒反応前駆体となる *tert*-ブチルエステル **19** を合成した。続いて **19** に対して金触媒 **20** を作用させ 4-ヒドロキシ-2-ピロン骨格を構築し、生じた水酸基をアセチル化することによって、良好な収率で  $\alpha$ -ピロン誘導体 **21** を得ている。この **21** に対し、閉環アルキンメタセシス反応を行うことで大環状ラクトン **23** を合成している。この際、アトロプ異性体 (1:1) の混合物として **23** を得ている。次に、Lindlar 触媒を用いた接触水素化反応を行うことで、アルキンを(*Z*)-アルケンへ変換し *O*-acetylneurymenolide A (**7**) を合成している。その後、加メタノール分解を行うことで **neurymenolide A** (**5**) の全合成を達成している。





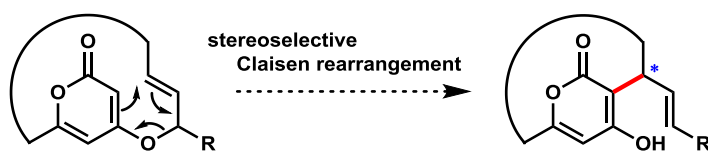
Scheme 4

Fürstner らは合成した neurymenolide A (5) をシリカゲルやアルミナを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製しようと試みたが、カラム上での分解が見られ純粋な neurymenolide A の合成品を得ることが出来なかった。そこで、単離グループによって誘導体合成されていた *O*-acetylneurymenolide A (7) と彼らの合成中間体とのスペクトルデータを比較することにより合成品と単離されたものが同一であることを確認している。

以上、Fürstner らの研究グループは、独自に開発した金触媒反応を用いることで全 14 工程からなる neurymenolide A (5) の合成を達成している。なお、Fürstner らの全合成により neurymenolide A の平面構造の確認がなされたが、ラセミ体での合成であったためその絶対立体配置の決定までには至っていない。

#### 1-4 桜井による Neurymenolide A の合成研究

先にも述べたように、Neurymenolide 類の絶対立体配置は未だ明らかとなっていない。絶対立体配置の決定を行う方法として、合成により得られた単一の鏡像体の比旋光度を天然物のものと比較する方法がある。当研究室の桜井はこれまでに、単一の鏡像体を得るために、Claisen 転位反応<sup>20)</sup>を鍵反応とする Neurymenolide 類の不斉合成研究に取り組んできた<sup>21)</sup>。Claisen 転位反応は通常、いす型の六員環遷移状態を経由して反応が進行する。その際の立体選択性は、置換基の性質に依存することが知られており、立体制御を行う有用な反応としてこれまで天然物合成に広く用いられてきた<sup>22)</sup>。本研究では、*O*-アリル-4-ヒドロキシ-2-ピロン誘導体に対し Claisen 転位反応を行うことで、 $\alpha$ -ピロンの $\beta$ 位における C-C 結合の立体選択的な形成を試みた (Scheme 5)。なお、これまでに *O*-アリル-4-ヒドロキシ-2-ピロン誘導体に対して Claisen 転位反応を行っている例はいくつか報告されているが<sup>23)</sup>、立体制御を行っている例はなく、本研究がその初めての報告となる。

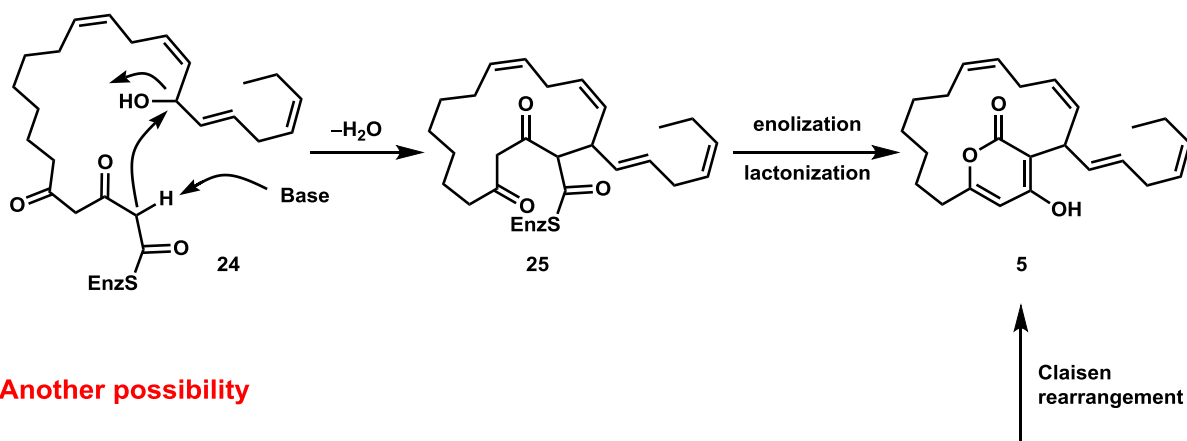


Scheme 5

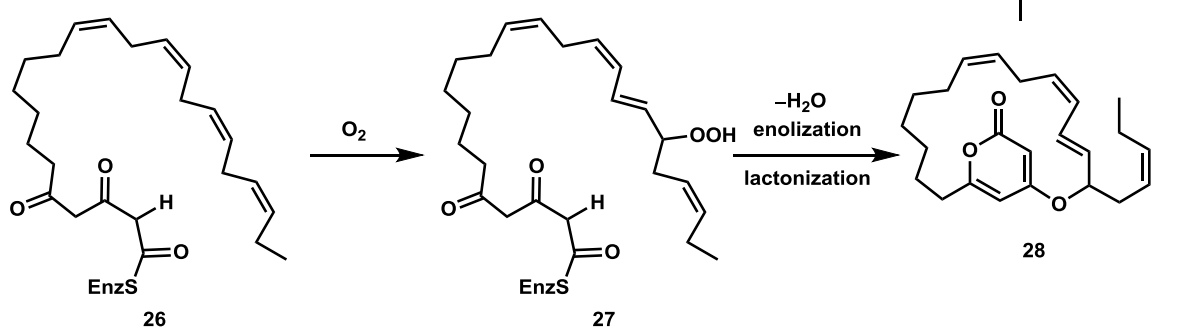
また、Claisen 転位反応を用いる本戦略によって、Neurymenolide 類の生合成における一つの提案ができるのではないかと考えている (Scheme 6)。現在、neurymenolide 類の生合成経路は Kubanek らによって提唱されている<sup>6)</sup>。彼女らは、Neurymenolide 類がポリケチド/脂肪酸生合成経路によって合成されるトリケチド **24** から①エノラートの求核攻撃による大員環の形成 ②エノール化とラクトン化による $\alpha$ -ピロン骨格の形成の二過程を経ることによって生合成されていると考えている。しかし、この経路とは別に Claisen 転位反応を経由する生合成経路も推測することができる。すなわち、トリケチド **26** から酸化反応に

より *trans*-アルケンを有するヒドロペルオキシド **27** が合成され、続くエノール化に伴う  $\alpha$ -ピロン骨格の形成とエーテル結合の形成により大環状エーテル **28** が合成される。その後、クライゼン転位反応が進行し Neurymenolide A (**5**) が生合成されているのではないかと考えられる。紅藻類より大環状エーテル **10**、**11** が単離されていることから、大環状エーテル **28** が存在していることも推測され、クライゼン転位反応を経由する生合成が可能ではないかと考えられる。今回、本研究において Claisen 転位を用いて Neurymenolide A を合成することで、その可能性を示すことが出来るのではないかと考えている。

#### Proposed biosynthetic pathway (Kubane group)

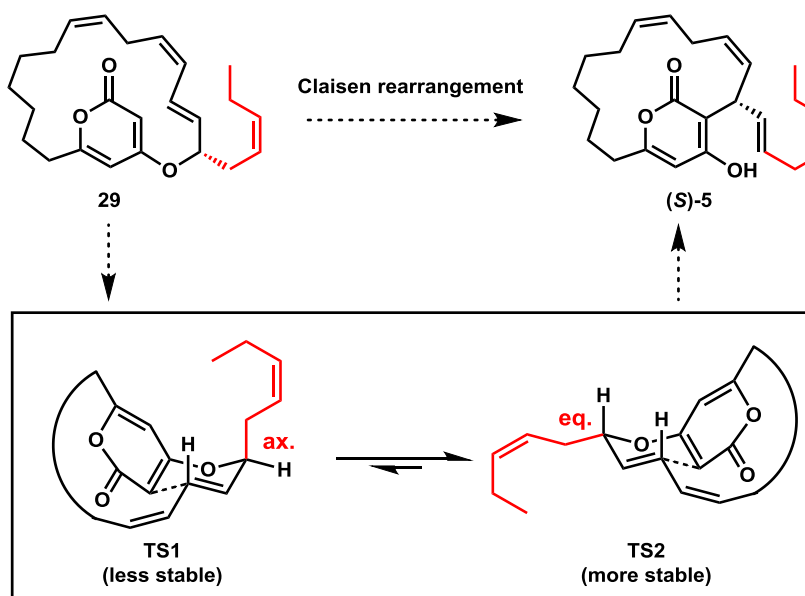


#### Another possibility



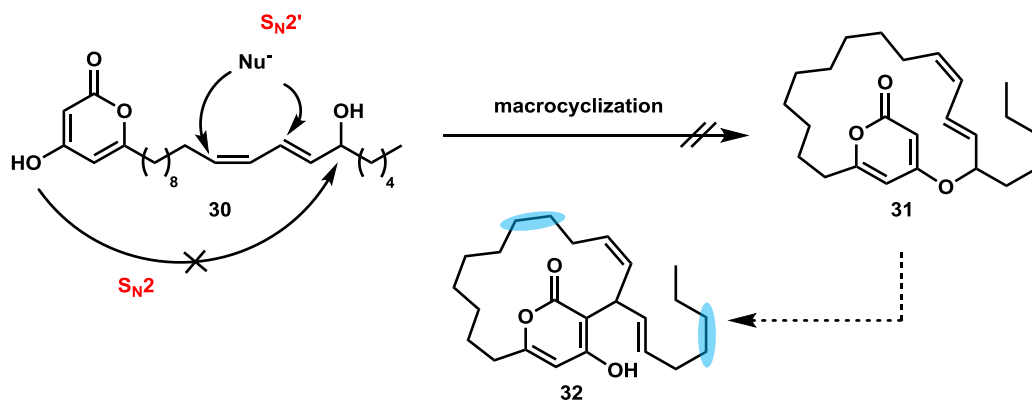
Scheme 6

次に桜井の行った先行研究について説明する。研究初期において桜井は、大環状エーテル **29** を Claisen 転位反応に付すことで立体選択的に (*S*)-neurymenolide A {(*S*)-**5**} を合成できると考えた (Scheme 7)。本反応では、**TS1** と **TS2** の二つの六員環遷移状態が考えられる。この際、2-ペンテニル側鎖がエクアトリアル配向をとる **TS2** の方がアキシアル配向をとる **TS1** よりも安定だと推測される。そのため優先的に **TS1** を経由して反応が進行し、不斉点の立体制御が成されるものと考えられる。



Scheme 7

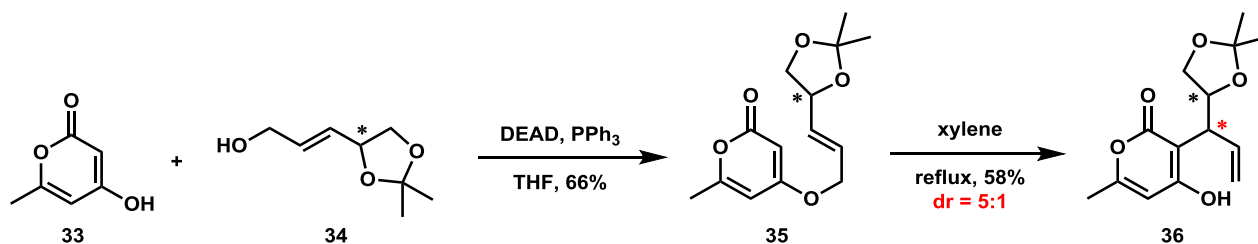
この戦略を検証するにあたり桜井は、二重結合の数が少なく neurymenolide A より調製が容易と考えられるモデル化合物 **32** の合成を行い、その合成手法を neurymenolide A の合成に応用しようと考えた。しかし実際に **32** の合成を行ってみると、ジオール **30** からクライゼン転位反応前駆体 **31** を合成することが困難であり、**32** の合成には至らなかった (Scheme 8)。NMR の解析から、大環状エーテル形成において 2 級アリルアルコールへの分子内  $S_N2$  反応ではなく  $S_N2'$  反応が進行していることが推測され、この結果から桜井は、neurymenolide A の合成においてもクライゼン転位反応前駆体の合成が困難であると判断し、新たな合成戦略を立案した。



Scheme 8

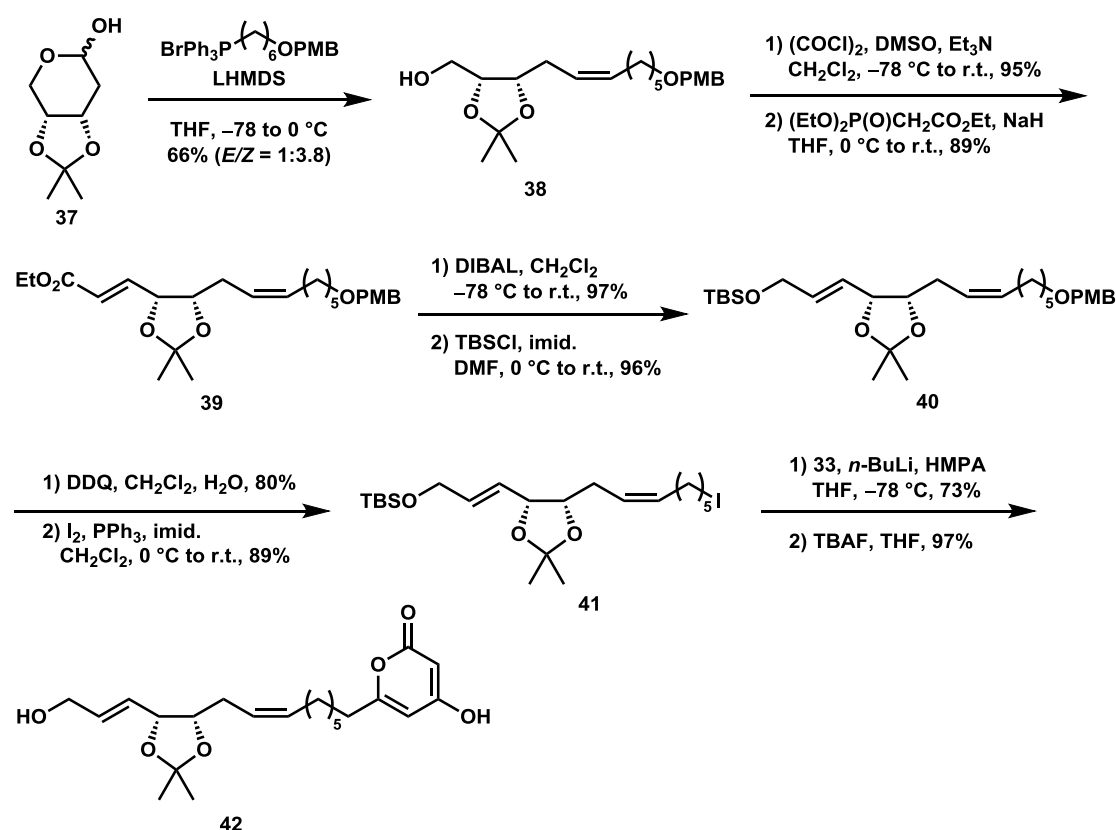
新たな合成戦略を練るにあたり桜井は、1級アリルアルコールと 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone (**33**)の光延反応<sup>24)</sup>によるエーテル化の例を参考とした<sup>23)</sup>。本反応から、1級アリルアルコールであれば  $S_N2$  反応が進行し望む大環状エーテルを合成できるのではないかと考えた。しかし先の戦略では、側鎖の配向から生じる六員環遷移状態の安定性の違いを利用した立体制御を考えていたが、1級アリルアルコールでの大員環形成を行う戦略では 2-ペンテニル側鎖が存在しない。そのため、側鎖の配向による安定性の違いを利用することが出来ず、立体制御を行うことが困難に思われる。そこで桜井は、反応点の近くに不斉なアセトニド骨格を導入することで、分子内の立体反発を利用した立体制御ができるのではないかと考えた。

桜井は、モデル基質を用いた光延反応と Claisen 転位反応を行うことでこの戦略の検証を行った (Scheme 9)。**33** と  $\delta$ 位に不斉なアセトニド骨格を有するアリルアルコール **34**<sup>25)</sup> との光延反応により 66%の収率でアリルエーテル **35** が得られることを確認し、更に **35** に対し Claisen 転位反応を行うことで、ジアステレオマー比 5:1 で立体選択的に転位体 **36** が得られることを確認した。



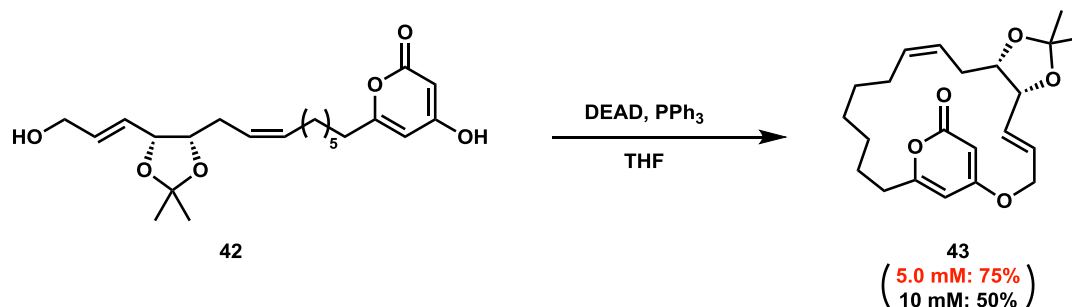
Scheme 9

桜井は、この知見をもとに新規合成戦略での neurymenolide A の合成研究を行った (Scheme 10)。既知反応により合成したラクトール **37**<sup>26)</sup>を出発原料に、Wittig 反応<sup>27)</sup>を行うことでアルコール **38** を合成し、**38** に対し Swern 酸化<sup>28)</sup>と、続く Horner-Wadsworth-Emons 反応<sup>29)</sup>を行うことで不飽和エステル **39** へと導いた。**39** に対し DIBAL 還元を行いアルコールへと変換し、続く TBS 保護を行うことでシリルエーテル **40** を合成した。次に **40** に対し、PMB 基の除去と生じる水酸基をヨウ素へ変換することでヨウ化物 **41** を合成し、**41** と **33** のジアニオンカップリング<sup>30)</sup>により、分子内光延反応前駆体となるジオール **42** を合成した。



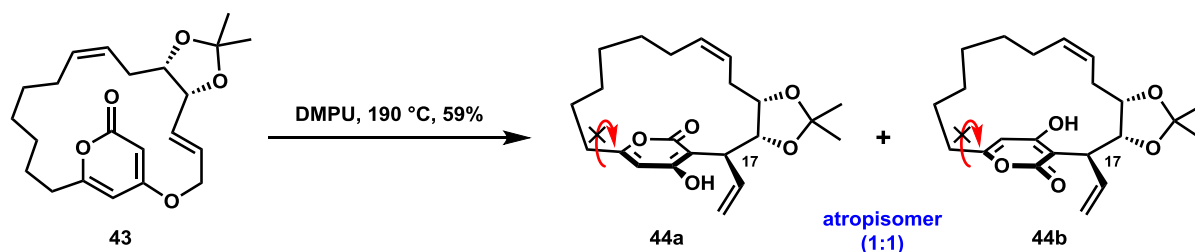
Scheme 10

次に桜井は、先の戦略での課題であった大環状エーテルの合成を行った (Scheme 11)。先ほど合成した **42** に対し 5.0 mM という低濃度で分子内光延反応を行うことで、二量体の生成も一部観測されたが良好な収率で大環状エーテル **43** を合成することに成功した。



Scheme 11

続いて合成した **43** に対し、不斉合成の鍵となる Claisen 転位反応を行った。その結果、DMPU 溶媒中 190 °C の加熱条件において、収率 59%で転位体を得ることに成功した (Scheme 12)。この際、1:1 の比率でジアステレオマー (**44a**、**44b**) が得られ、X 線結晶構造解析によりこの両ジアステレオマーの構造を調べたところ、転位反応によって生じる C-17 位の不斉点の立体化学が同一なアトロプ異性体であることが明らかとなった (Fig 8、9)。



Scheme 13

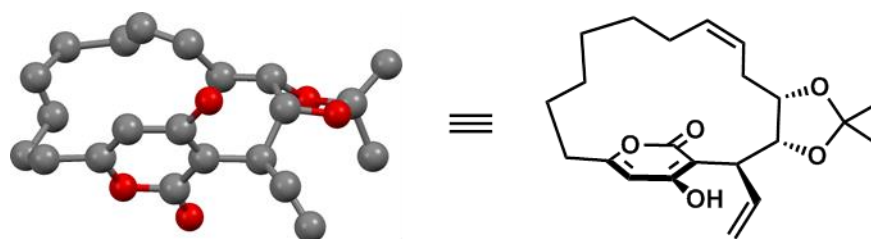


Fig 8. **44a** の X 線結晶構造解析の ORTEP 図と構造

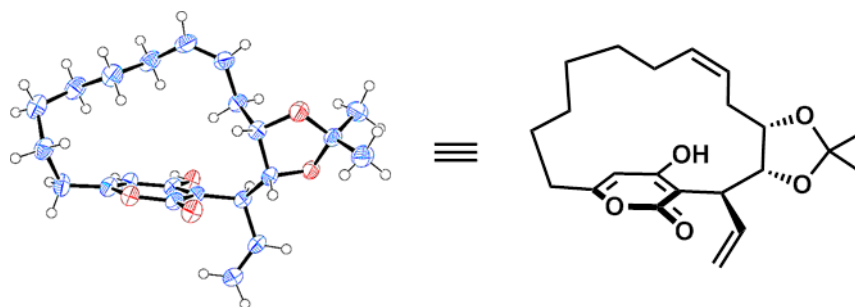
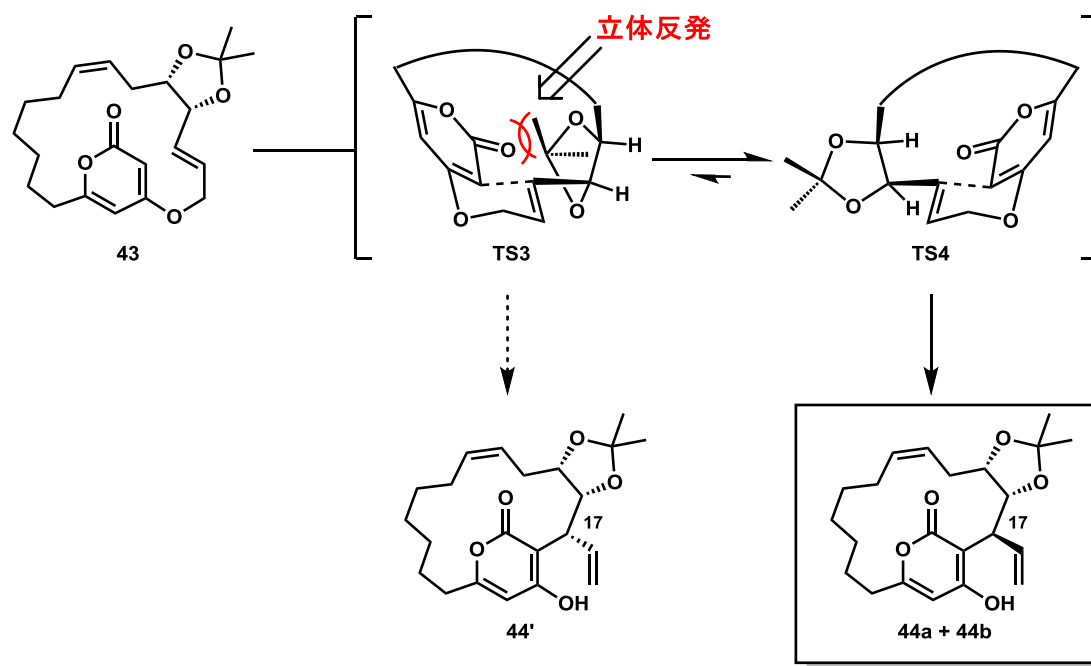


Fig 9. **44b** の X 線結晶構造解析の ORTEP 図と構造

本反応の立体選択性は以下の様に説明できる (Scheme 13)。大環状エーテル **43** において Claisen 転位反応が進行する際、**TS3** と **TS4** の二つの六員環遷移状態が考えられる。この際、**TS3** ではピロン環とアセトニド骨格との間に立体反発が生じると考えられ、遷移状態がより不安定な状態になっている。そのため、より安定な **TS4** を優先的に経由し反応が進行しているものと考えられる。結果、**TS4** から生じる **44a** と **44b** が選択的に得られたのではないかと考えられる。





Scheme 13

以上、桜井は立体反発を利用した Claisen 転位反応により、neurymenolide A の大環状骨格を立体選択的に構築することに成功した。Neurymenolide A の全合成の達成に向け、残すは側鎖伸長とジオールのオレフィン化である。しかし桜井の見出した Claisen 転位反応条件において、精製並びに再現性に問題があった。そこで著者はこの問題を解決するために、Claisen 転位反応の更なる条件検討を行った。次章にて Claisen 転位反応、側鎖伸長、そして Corey-Winter オレフィン化の検討について述べる。

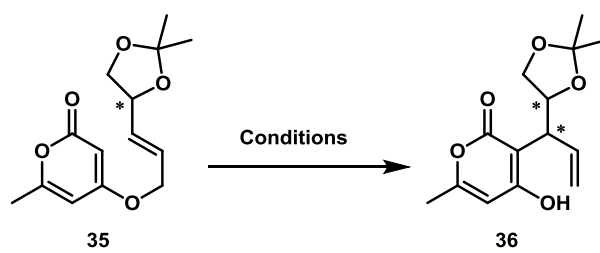
## 第二章 Neurymenolide A の合成研究

### 2-1 Claisen 転位反応の最適化

桜井による先行研究によって、Claisen 転位反応による立体選択的な骨格構築がなされた。しかし、先の反応条件では溶媒として用いる DMPU の除去が困難であり、そのためか反応の再現性も良くなかった。そこで今回著者は、溶媒の除去が容易で再現性の良い反応溶媒を見つけるため、再度反応の検討を行った。

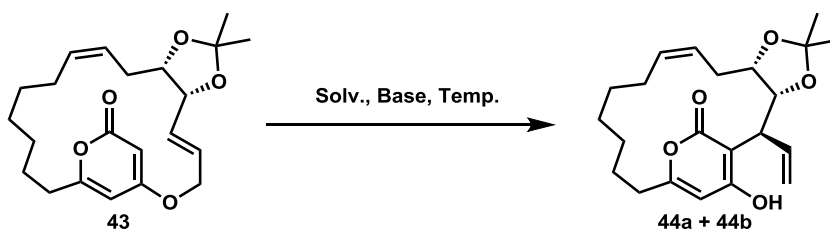
大環状エーテル **43** に対して条件の最適化を行うにあたり、モデル基質にて新たに得られた知見を参考にすることとした (Table 2)。今回著者は、モデル基質 **35** における Claisen 転位反応において、炭酸カリウム  $K_2CO_3$  存在下 *o*-DCB 溶媒中 150 °C にて加熱することで 60% の収率で転位体 **36** が得られることを新たに見出した (Entry 4)。*o*-DCB は、反応終了後に分液操作とカラムクロマトグラフィーでの除去が容易であり、DMPU を用いた際とは違い溶媒除去の問題が生じなかった。また、Entry 3、4 の比較から、 $K_2CO_3$  の存在が重要であることが明らかとなった。これは、酸性化合物である生成物 **36** による基質の分解が塩基によって抑制されたためではないかと推測される。なおモデル基質では、DMPU 溶媒を用いた際基質の分解がみられ転位体を得ることが出来なかった。

Table 2 モデル基質 **35** における Claisen 転位反応の検討

		
Entry	Conditions	result
1	xylene, reflux	< 58% (dr = 5:1)
2	DMPU, 170 °C	decomp.
3	<i>o</i> -DCB, 150 °C	32% (dr = 5:1)
4	<i>o</i> -DCB, $K_2CO_3$ , 150 °C	60% (dr = 5:1)

次に、モデル基質から得られた知見をもとに大環状エーテル **43** に対する Claisen 転位反応の最適化を行った (Table 3)。モデル基質と同様に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下  $\sigma$ -DCB 溶媒中 150 °C にて加熱を行ったところ (Entry 3)、桜井の見出した条件 (Entry 1、2) と同程度の収率で反応が進行し再現性良く転位体が得られることが明らかとなった。他の塩基でも検討を行ったが収率の著しい低下が見られ (Entry 4、5)、塩基選択の重要性が示唆された。また、反応温度を 170 °C まで上昇させたところ収率が低下し、熱による基質の分解が推測された (Entry 6)。DMPU 溶媒中での反応温度を Entry 3 と同じ 150 °C にしたところ (Entry 7)、 $\sigma$ -DCB 溶媒中と比べ収率は低く、190 °C で行う桜井の条件 (Entry 1) と比べても収率が低下してしまった。このことから、 $\sigma$ -DCB 溶媒中で反応を行った方が、より温和な条件で素速く反応が進行しているものと推測した。なお、桜井の検討により DMPU に対する  $\text{K}_2\text{CO}_3$  の添加で収率に著しい変化が見られなかったことから (Entry 2)、DMPU 溶媒中における塩基の検討は行っていない。また、いずれの条件においても得られるジアステレオマー (1:1) は、反応によって生じる不斉点の立体化学が単一なアトロプ異性体であった。

Table 3. Claisen 転位反応の検討



Entry	Solv.	Base	Temp.	Result*
1	DMPU	-	190 °C	59% (dr = 1:1)
2	DMPU	$\text{K}_2\text{CO}_3$	190 °C	57% (dr = 1:1)
3	$\sigma$ -DCB	$\text{K}_2\text{CO}_3$	150 °C	57% (dr = 1:1)
4	$\sigma$ -DCB	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	150 °C	11% (dr = 1:1)
5	$\sigma$ -DCB	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	150 °C	14% (dr = 1:1)
6	$\sigma$ -DCB	$\text{K}_2\text{CO}_3$	170 °C	40% (dr = 1:1)
7	DMPU	-	150 °C	38% (dr = 1:1)

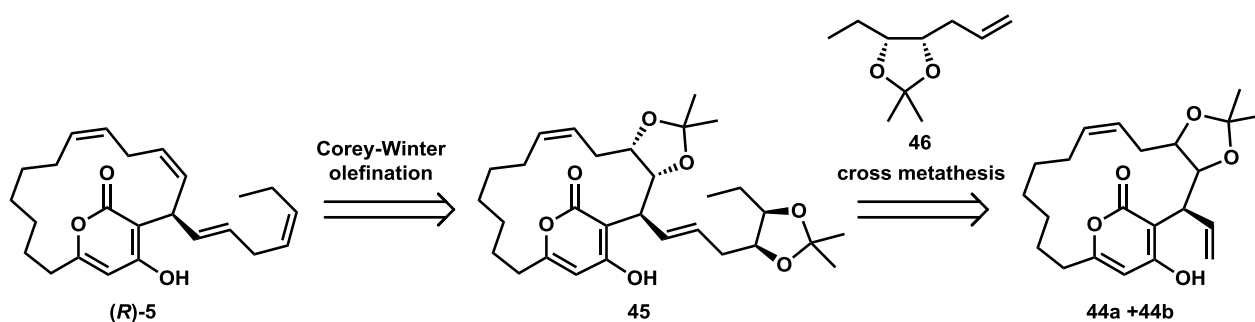
\*dr はアトロプ異性により生じたジアステレオマー比である。

新たに生じる不斉点 (C-17) は単一の立体化学を有している。

以上、Claisen 転位反応の最適化を行い、桜井の見出した反応条件よりも温和な条件で速やかに反応が進行し、より精製が容易で再現性のある条件を見つけ出すことに成功した。今後より低い温度での反応の検討が必要だと思われるが、再現性の良い条件を見つけ出すことができたのでこれ以上の検討は行わず、側鎖伸長へと進むこととした。側鎖伸長では、クロスメタセシス反応を利用した側鎖伸長とクロスカップリング反応を利用した側鎖伸長の二つの戦略にて Neurymenolide A の合成を試みた。次節ではクロスメタセシス反応を利用した側鎖伸長について述べる。

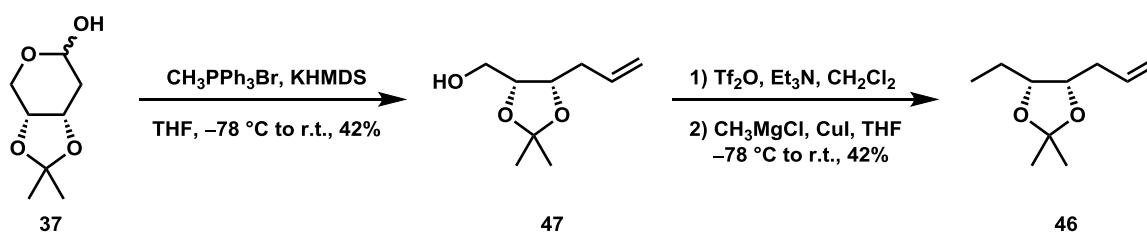
## 2-2 クロスメタセシス反応による側鎖伸長

著者は、転位体 (**44a**、**44b**) に対し Grubbs 触媒<sup>28)</sup>存在下アルケン **46** を作用させることで、クロスメタセシス反応が進行し(*R*)-Neurymenolide A {(*R*)-**5**}の基本炭素骨格を有する化合物 **45** が合成できると考えた。**45** は Corey-Winter 反応によるジオールのオレフィン化<sup>29)</sup>を行うことで(*R*)-**5** へと変換できるものと考えた (Scheme 14)。



Scheme 14

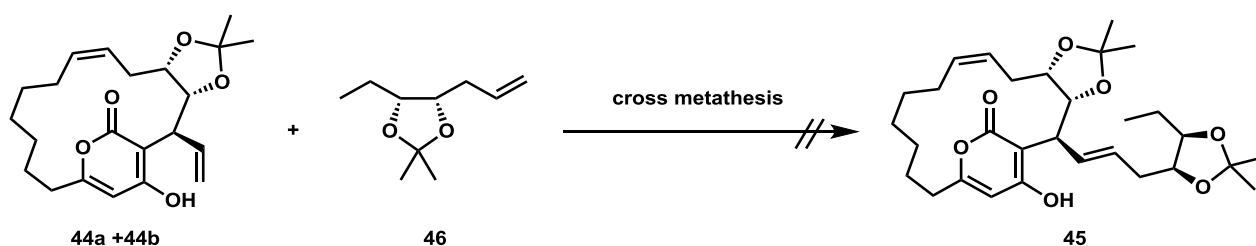
クロスメタセシス反応を利用した側鎖伸長の検討を行うにあたり、側鎖伸長の基質となるアルケン **46** の合成を行った (Scheme 15)。**46** はラクトール **34** から Wittig 反応により合成したアルコール **47**<sup>33)</sup> に対し、水酸基のトリフラート化と続く置換反応によるメチル基の導入で合成した。



Scheme 15

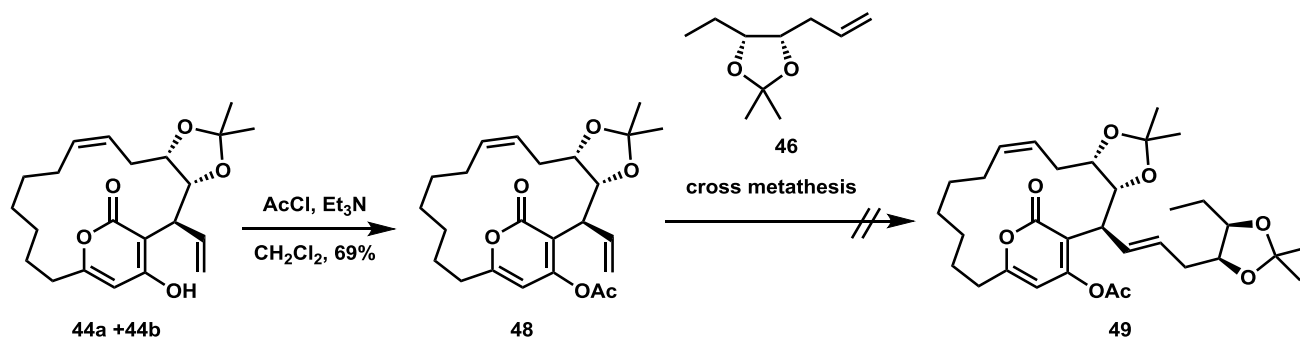
次に Claisen 転位反応により合成した **44a** と **44b** の混合物に対して、先ほど合成したアルケン **46** をクロスメタセシス反応条件に付した。しかし、触媒、溶媒及び反応温度を種々検討したが、いずれの条件においても反応は進行せず、望みの **45** を得ることが出来なかつ

た (Scheme 16)。



Scheme 16

水酸基の影響で反応が進行しないのではと考え、*O*-アセチル化体 **48** へと導きクロスメタセシス反応条件に付した。しかし **48** においても望みとする **49** を得ることが出来なかった (Scheme 17)。



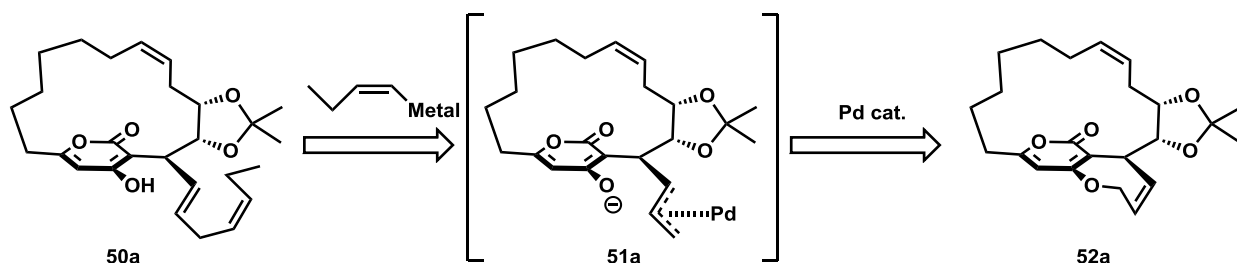
Scheme 17

また、側鎖の基質として **46** 以外に 2-propen-1-ol やアクリル酸メチルなどを用いて検討を行ったが、これらの二量化が進行するのみで目的物を得ることが出来なかった。

以上の結果からクロスメタセシス反応による側鎖の導入が困難であると判断し、新たな側鎖導入法を検討することとした。

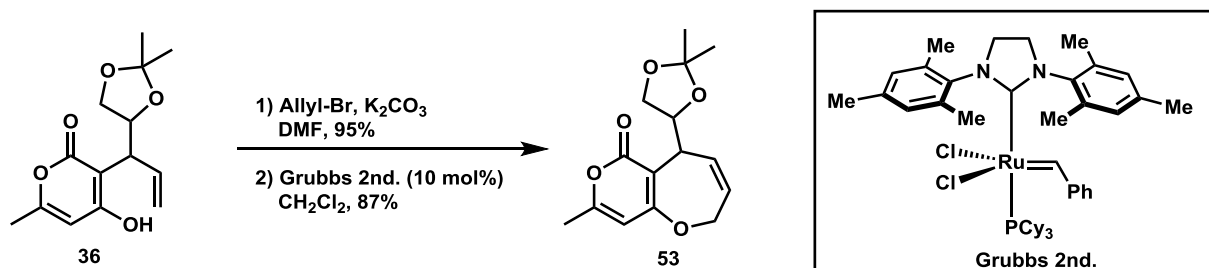
### 2-3 モデル基質におけるクロスカップリング反応を用いた側鎖伸長

クロスメタセシス反応による側鎖の伸長が困難であったため、新しくクロスカップリング反応を用いた側鎖導入の検討を行った。Scheme 18 にはその戦略を示している。転位体 **44a** から導かれるアリルエーテル **52a** に対しパラジウム触媒と金属試薬を作用させる事で、酸化的付加に伴い  $\pi$ -アリルパラジウム錯体 **51a** が形成され、トランスメタル化と続く還元的脱離によりクロスカップリング反応が進行し、側鎖伸長されたカップリング体 **50a** が得られるのではないかと考えた。



Scheme 18

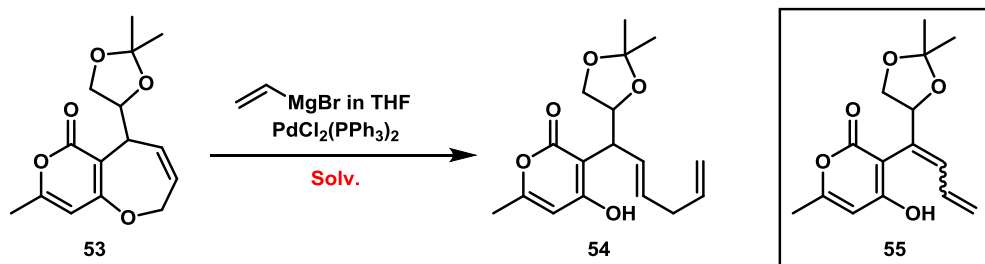
本戦略を行うにあたりまず、モデル基質 **53** においてその可能性を検証した。**53** は、**36** の *O*-アリル化と続く第二世代 Grubbs 触媒 (Grubbs 2nd)<sup>34)</sup>を用いた閉環メタセシス反応により合成した (Scheme 19)。



Scheme 19

次に **53** に対して側鎖導入の検討を行った。本来の側鎖であるブテニル基の導入を検討する前に、より単純なビニル基の導入にてまずは検討を行った。Table 4 にはモデル基質 **53** へのビニル側鎖導入における溶媒の検討を示している。触媒に  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  を用い、各種溶媒中におけるビニル Grignard 試薬との反応性を調べたところ、 $\text{Et}_2\text{O}$  や THF のエーテル系溶媒では反応は全く進行せず、すべて原料を回収するのみであった (Entry 1, 2)。一方、ベンゼンを用いた反応では、反応系は複雑化してしまったが原料の消失が観測された (Entry 3)。この際、ごく少量ではあるが生成物としてジエン **55** が観測された。**55** は  $\pi$ -アリルパラジウム錯体から生じた生成物であると考えられる (Scheme 20)。53 から生じる  $\pi$ -アリルパラジウム錯体 **56** は、**57** と **58** との平衡状態にあると考えられる。ジエン **55** は、 $\beta$ -水素脱離により **58** から得られた生成物ではないかと考えられ、この事からベンゼン溶媒中において  $\pi$ -アリルパラジウム錯体 **56** が形成されているものと推測した。この結果をもとにベンゼンを最適溶媒とし更なる条件の検討を行うこととした。

Table 4 反応溶媒の検討



Entry	Solv.	Result
1	$\text{Et}_2\text{O}$	no reaction
2	THF	no reaction
3	PhH	decomp.



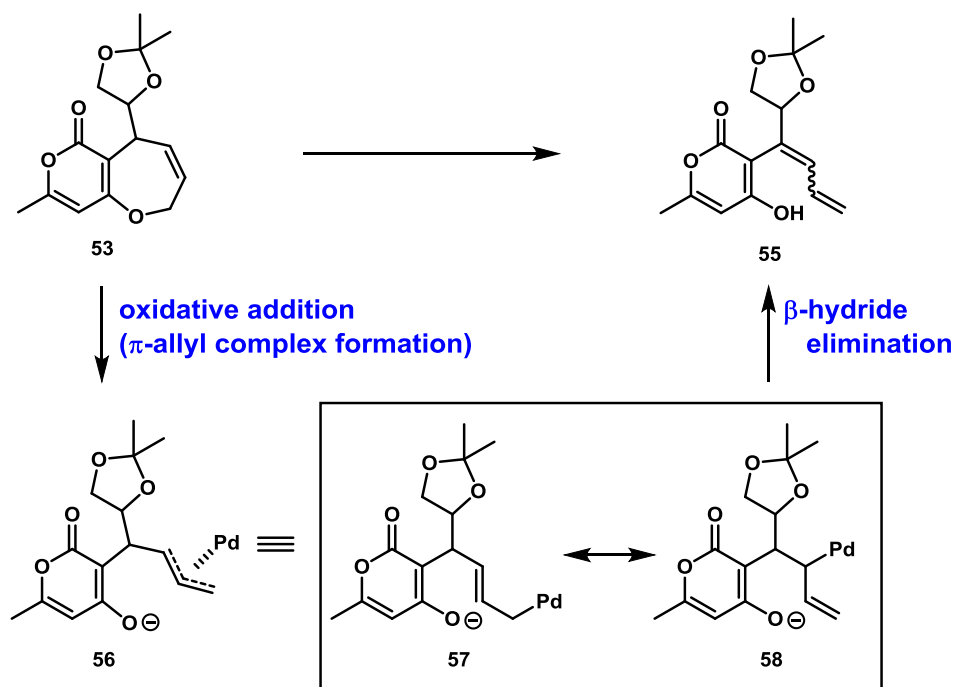
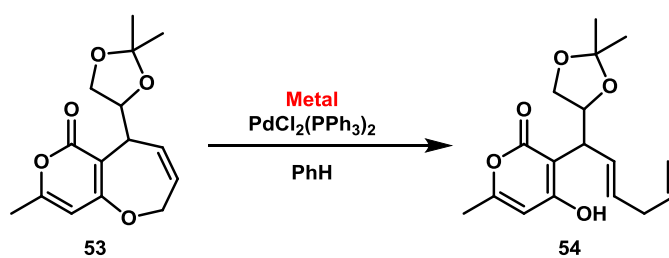


Table 5 では金属種の検討を行った。種々ビニル金属を用いてカップリング反応を行ったところ、スズを用いる Stille カップリング反応条件<sup>35)</sup> (Entry 2) とホウ素を用いる鈴木カップリング反応条件<sup>36)</sup> (Entry 3) では反応は進行せず原料を回収するのみであった。一方、

Table 5 ビニル金属試薬の検討

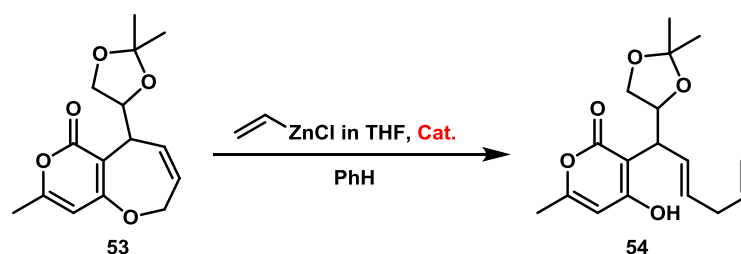


Entry	Metal	Result
1	MgBr in THF	decomp.
2	Sn	no reaction
3	MgBr in THF	no reaction
4	ZnCl in THF	27%

亜鉛を用いる根岸カップリング反応条件<sup>37)</sup> (Entry 4) では、低収率ではあるものの反応は進行し、単一の生成物としてカップリング体 **54** を得ることが出来た。この結果から亜鉛を用いる根岸カップリング反応が最適なカップリング反応条件だと判断した。

最後に、触媒の検討を行った (Table 6)。ベンゼン溶媒中ビニル亜鉛試薬を用い種々触媒の検討を行った結果、ニッケル触媒を用いる条件では反応は進行しなかった (Entry 2)。0 価パラジウムを用いる条件でも反応は進行しなかった (Entry 3)。また、ホスフィン配位子による反応性の違いを検討したところ (Entry 4-6)、dppf を配位子とする  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  でのみ **54** を得ることができ、収率を改善することができた (Entry 6)。

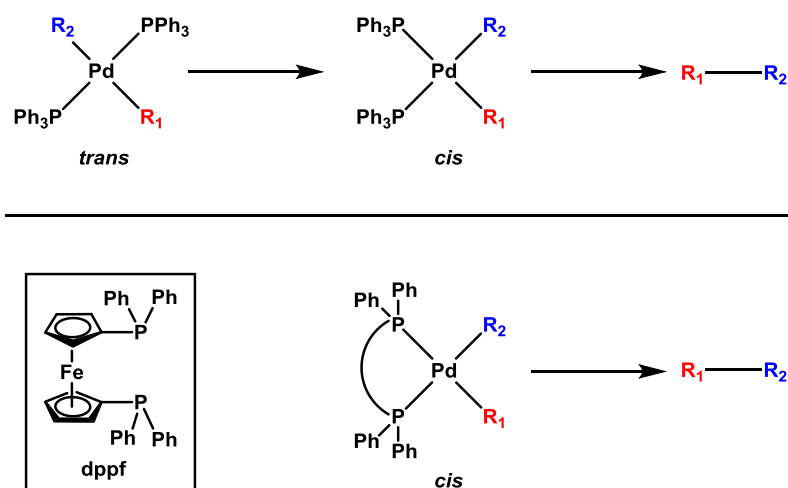
Table 6. 触媒の検討



Entry	Cat.	Result
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	27%
2	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	no reaction
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	no reaction
4	$\text{PdCl}_2$ , $\text{P}(2\text{-furyl})_3$	no reaction
5	$\text{PdCl}_2$ , $\text{PCy}_3$	no reaction
6	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	44%

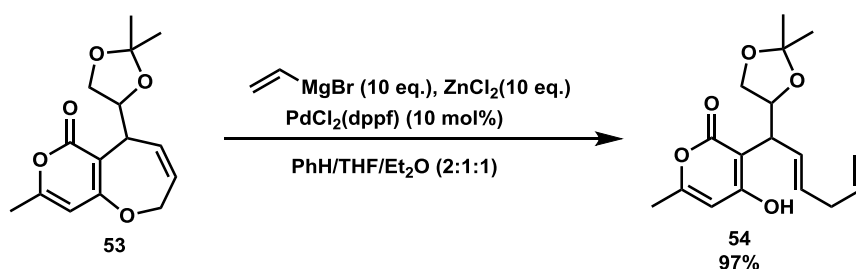
今回、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ を用いたことでクロスカップリング反応の収率が改善したのは、還元的脱離が促進されたためではないかと考えられる。配位子として  $\text{PPh}_3$  などを用いた際、トランスメタル化によりまずトランス錯体が形成される (Scheme 21)。このトランス錯体はシス錯体へと異性化することで続く還元的脱離が進行する。そのため、トランス→シス異性化が進行しなければ還元的脱離が進行しない。一方、キレート配位子である dppf を用いた

場合、トランスメタル化により生じるのはシス錯体のみであり、トランスーシス異性化の工程を必要としない。そのため、PdCl<sub>2</sub>(dppf)を用いた際、速やかに還元的脱離が進行しカップリング体を得られたのではないかと考えられる。



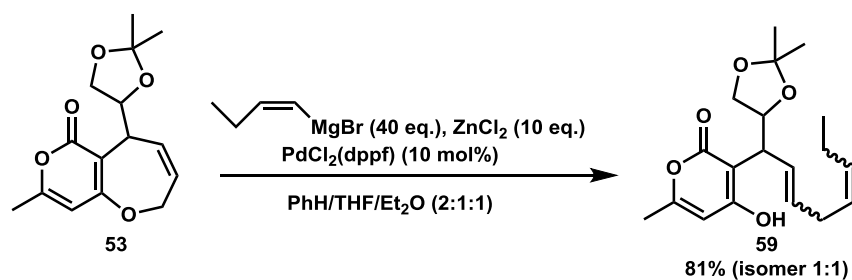
Scheme 21

以上、種々条件の最適化により (1) ベンゼン溶媒 (2) 亜鉛試薬 (根岸カップリング) (3) PdCl<sub>2</sub>(dppf)触媒の条件を見いだした。その後、これらの条件をもとに更なる最適化を行い、ベンゼン/THF/Et<sub>2</sub>O (2:1:1) の混合溶媒で反応を行うと高収率でカップリング体を得られることを見出した (Scheme 22)。



Scheme 22

更に **53** に対して、本来の側鎖であるブテニル基の導入を行った。過剰の Grignard 試薬が必要ではあったが、良好な収率で望みとするカップリング体 **59** を得る事に成功した (Scheme 23)。なおこの際、二種類の異性体を 1:1 の比率で得られたが、二か所の二重結合の *E/Z* の決定には至っていない。

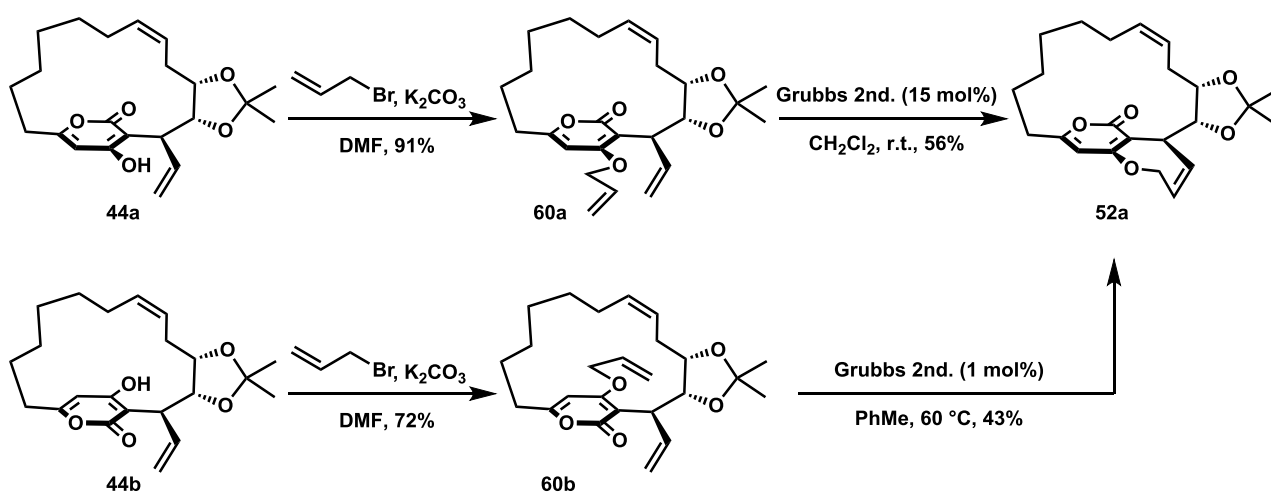


Scheme 23

以上、クロスカップリングによる側鎖導入の可能性をモデル基質にて確認できた。この結果をもとに、次節では本来の基質である **52a** に対する根岸カップリング反応を用いた側鎖導入を行った。

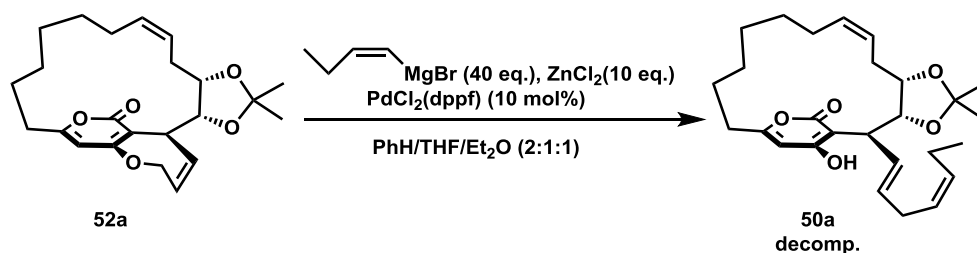
## 2-4 クロスカップリング反応を利用した側鎖伸長の検討

モデル実験において得られた知見を適用すべく、カップリング反応前駆体であるアリルエーテル **52a** の合成を行った (Scheme 24)。アトロプ異性体 **44a** に対し水酸基のアリル化を行い、続く閉環メタセシス反応によりアリルエーテル **52a** を得た。また、アトロプ異性体 **44b** に対しても同様の変換を行ったところ、**44a** から得られたものと同一のアリルエーテル **52a** を生成物として得ることが出来た。



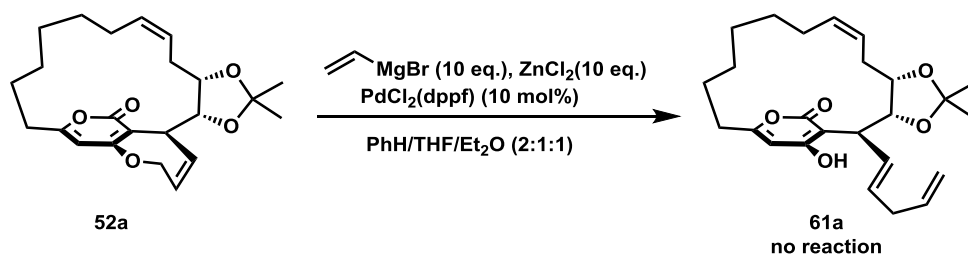
Scheme 24

次に、**52a** に対し根岸カップリング反応を行った。先ほどのモデル基質 **53** と同様の条件にて反応を行ったが、カップリング体 **50a** を得ることはできなかった (Scheme 25)。原料の消失は観測されたものの、反応系の複雑化が起こってしまった。過剰に存在する Grignard 試薬の影響ではないかと考え、その量を減らし反応を行ったが **50a** を得ることはできなかった。



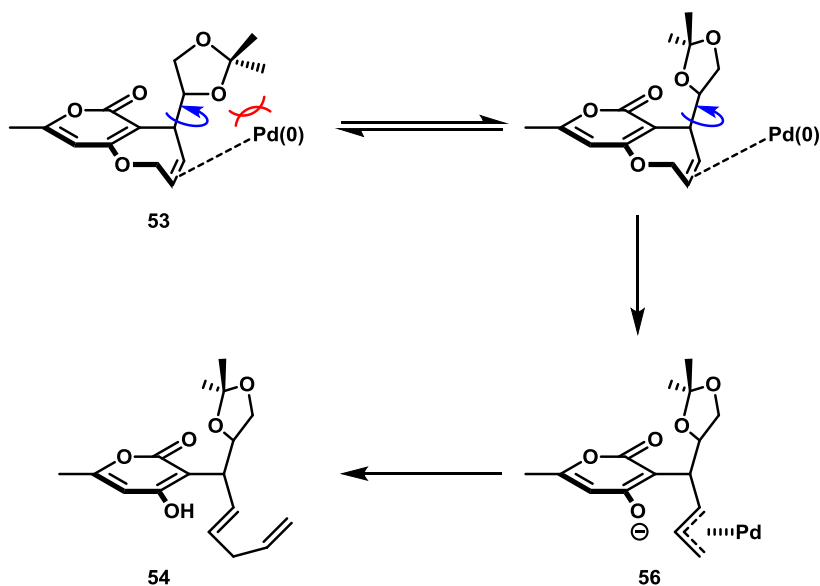
Scheme 25

ビニル亜鉛試薬を用いる条件でも反応を行ったが、カップリング体 **61a** を得ることができなかった (Scheme 26)。先ほどとは違い、反応系の複雑化は観測されなかったものの原料の消失が見られず、先のモデル基質 **53** に比べ **52a** の反応性の低さが明らかとなった。



Scheme 26

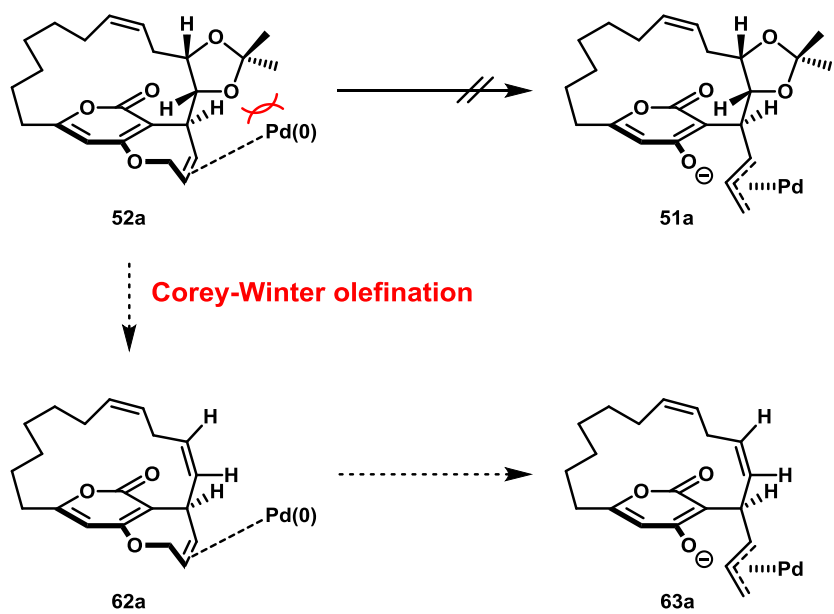
今回著者は、**52a** に対して根岸カップリング反応が進行しなかったのが、アセトニド骨格に起因しているのではないかと考えた。通常、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体を形成する際、パラジウム触媒は脱離基とは反対側から二重結合に近づく。そして、二重結合がパラジウム触媒に配位するために、パラジウムは二重結合に対し垂直な方向から近づく。クロスカップリング反応の進行したモデル基質 **53** では、アセトニド骨格の向きは変化することができるため、アセトニド骨格の立体障害を受けることなくパラジウム触媒が反応点に近づくことができ、収率良く反応が進行したものと考えられる (Scheme 27)。



Scheme 27

一方 **52a** では、アセトニド骨格が大環状の一部を形成しているために、その向きは固定された状態にある。そのため反応点にパラジウム触媒が近づく際、アセトニドによる立体障害を受けてしまい、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体が形成されず、続くクロスカップリング反応が進行していないのではないかと推測した。

ここで著者は、クロスカップリング反応を行う前に Corey-Winter 反応によりアセトニド骨格を除去することでこの問題を解決できるのではないかと考えた。すなわちアセトニド骨格をアルケンへと変換した **62a** であれば、立体障害を受けることなくパラジウム触媒が反応点に近づくことができ、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体の形成と続くクロスカップリング反応が進行するのではないかと考えた (Scheme 28)。次節では、Corey-Winter 反応を用いた **62a** の合成について述べる。

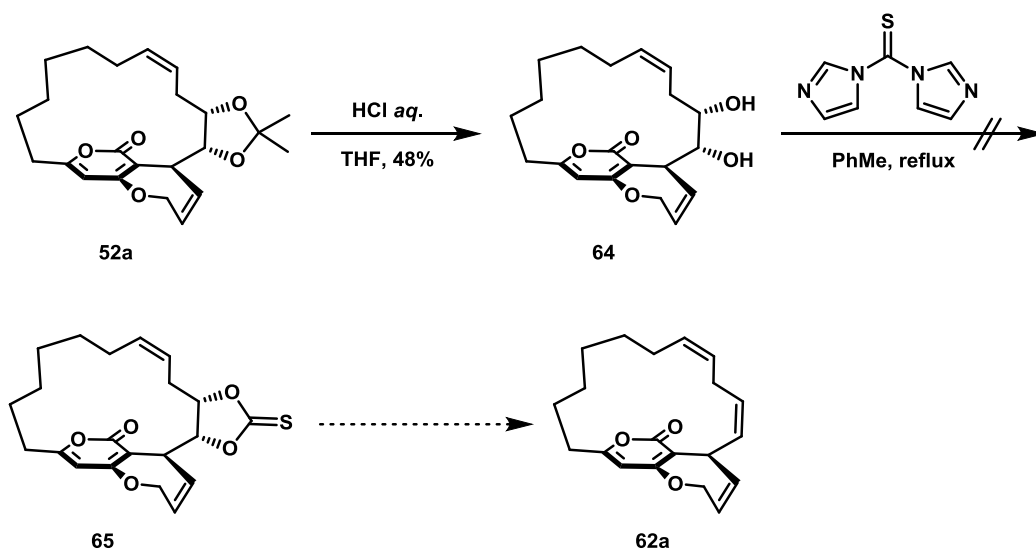


Scheme 28



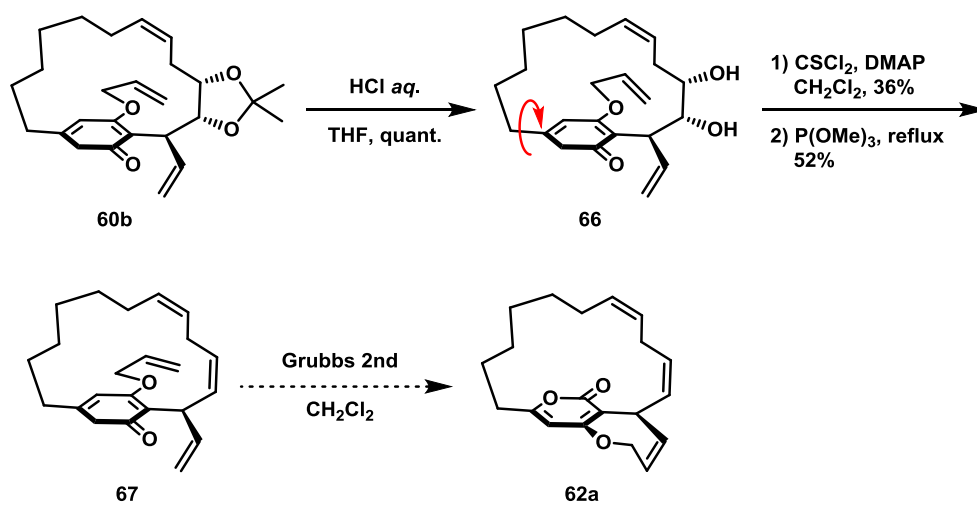
## 2-5 Corey-Winter 反応の検討

側鎖導入を実現するため Corey-Winter 反応を用いた **62a** の合成を試みた。まず始めに、**52a** からのトリエン **62a** への変換を試みた (Scheme 29)。しかし、加水分解反応によりアセトニドを除去したジオール **64** からチオ炭酸エステル **65** への変換が出来なかった。そのため Corey-Winter 反応を行うことができず、**52a** からは **62a** へと導くことが出来なかった。



Scheme 29

次に、閉環メタセシス反応前駆体であった **60b** からの変換を試みた (Scheme 30)。その結果、ジオール **66** からはチオ炭酸エステルへ変換することができ、続く Corey-Winter 反応によりテトラエン **67** を得ることができた。現在、**67** を用いて閉環メタセシス反応の検討を行っている。



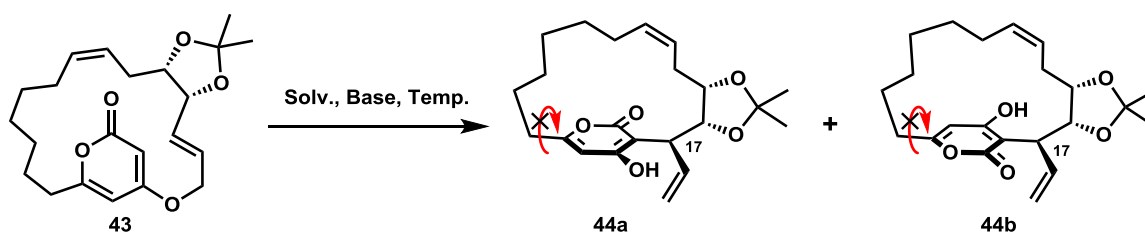
Scheme 30

## 総括

著者は、MRSA や VREF に抗菌活性を示す Neurymenolide A の抗菌作用メカニズムの解明、並びに新規抗菌薬開発への応用を目指し、その合成研究を行った。

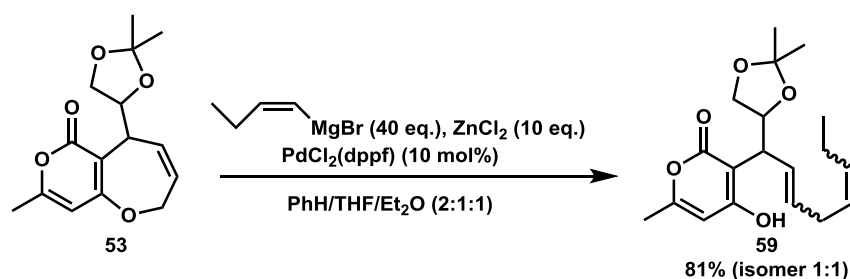
桜井によって見出された立体選択的 Claisen 転位反応の精製並びに反応の再現性の改善を目的に条件検討を行い、従来の反応条件よりも再現性の良い反応条件を見つけ出すことに成功した (Table 7)。

Table 7. Claisen 転位反応の検討



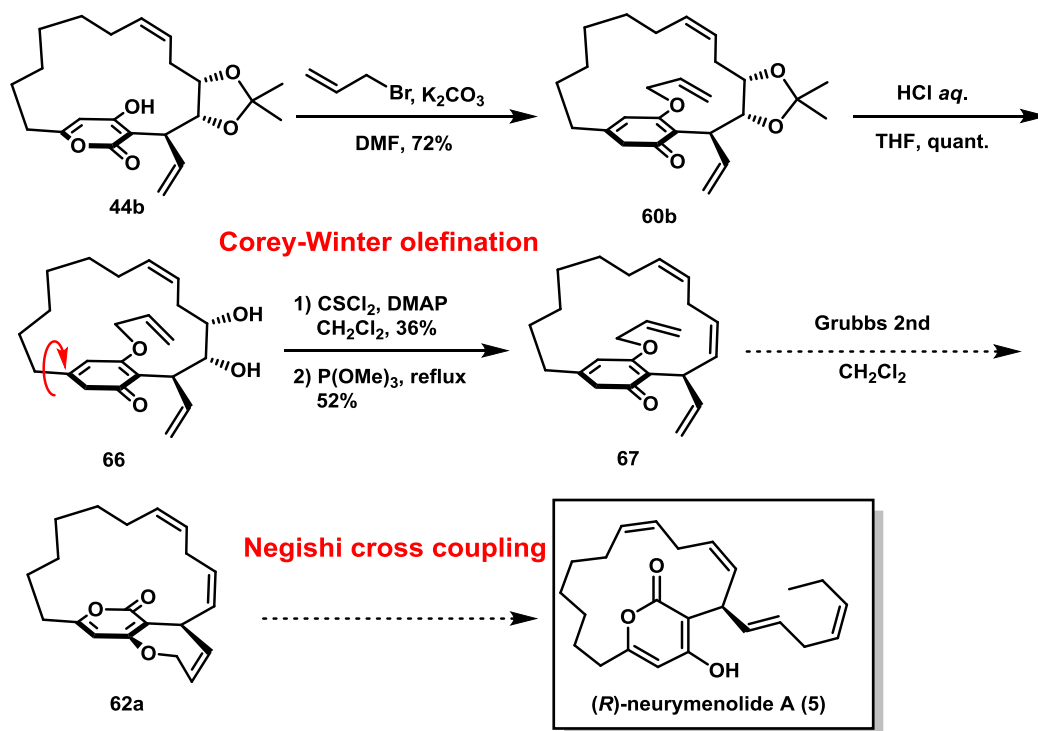
Entry	Solv.	Base	Temp.	Result
1	DMPU	-	190 °C	59% (dr = 1:1)
2	<i>o</i> -DCB	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150 °C	57% (dr = 1:1)

また、neurymenolide A の合成達成に向け側鎖伸長に取り組んだ。クロスメタセシス反応を用いた戦略では側鎖伸長が困難であったことから、新たにクロスカップリング反応を用いる戦略を立案し、モデル基質を用いた検討から、neurymenolide A の合成に向けた活路を見出すことに成功した (Scheme 31)。



Scheme 31

今後、転位体 **44a** に対し Corey-Winter 反応によるジオールのオレフィン化と閉環メタセシス反応によりカップリング反応前駆体 **62a** を合成し、モデル基質で得られた知見をもとに側鎖導入を行い、(*R*)-neurymenolide A{(*R*)-**5**} の不斉全合成を達成する予定である (Scheme 32)。

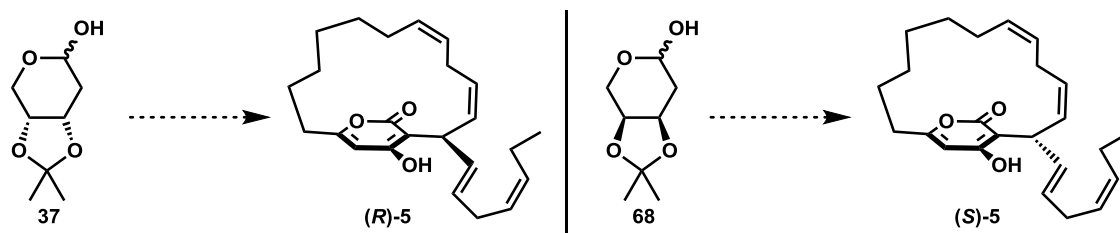


Scheme 32

本研究をもとに neurymenolide A の合成法が確立された際、以下の事が期待できる。

#### ① Neurymenolide A の立体化学の決定

本合成法を用いることで立体選択的に(*R*)-neurymenolide A を合成することが可能になる。また、出発原料にラクトール **37** のエナンチオマー **68** を用いることで(*S*)-neurymenolide A も立体選択的に合成できるものと推測できる (Scheme 33)。これにより、neurymenolide A の立体化学を比旋光度の比較から行えるものと考えている。



Scheme 33

## ② Neurymenolide B の合成への応用

Neurymenolide A の合成法を応用することで、neurymenolide B の合成も可能だと考えられる。Neurymenolide A と同様に立体選択的に neurymenolide B を合成し、その立体化学の決定を行いたいと考えている。

## ③ Neurymenolide 類の誘導体合成

側鎖伸長で用いるクロスカップリング反応を応用することで、様々な官能基を有する側鎖を導入することが可能となる。この官能基をもとに種々誘導体の合成やアフィニティープローブの作製を行い、新規抗菌薬の開発並びに Neurymenolide 類の標的分子の同定につなげていきたいと考えている。

本研究により確立された合成法が活かされ、新規抗菌薬の開発並びに有機化学の更なる発展へ貢献できれば幸いである。

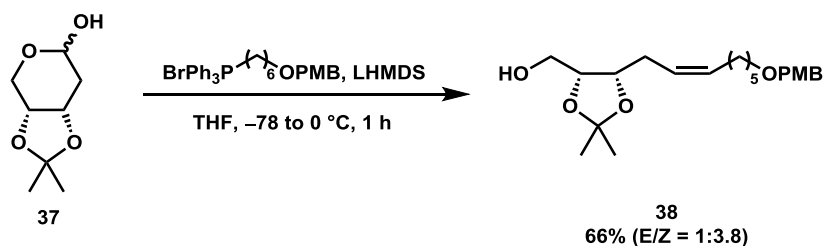
## 実験の部

・ $^1\text{H}$  NMR スペクトルは残存非重水素化溶媒 ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26 ppm、 $\text{C}_6\text{H}_6$ : 7.15 ppm、 $\text{CH}_3\text{OH}$ : 3.31 ppm) を内部標準として JEOL JNM-AL 300 (300 Hz)、JEOL ECS-400 (400 Hz) を用いて測定した

・ $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは ( $\text{CDCl}_3$ : 77.0 ppm、 $\text{C}_6\text{D}_6$ : 128.0) を内部標準とし JEOL JNM-AL 300 (75Hz)、JEOL ECS-400 (100 Hz) を用いて測定した。

・シリカゲルクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N(球状、中性) 63-210 mm、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーは Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.5 mm (Ord. No. 105744) を用いて行った。

(2*R*,3*S*,5*Z*)-2,3-(Isopropylidenedioxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)-5-undecen-1-ol (**38**)

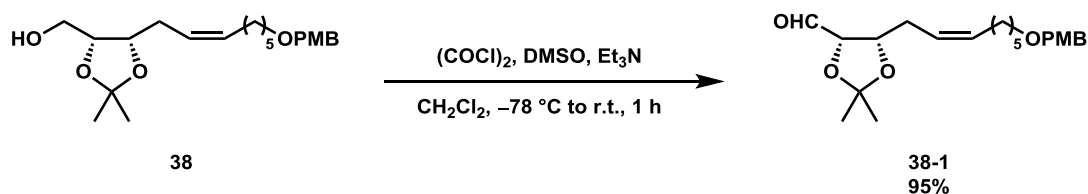


アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ においてホスホニウム塩 (224.6 mg, 0.399 mmol) の無水ジエチルエーテル溶液 (0.5 ml) にリチウムヘキサメチルジシラジド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 0.800 ml, 0.800 mmol) を加え室温まで昇温した後、30 分間攪拌した。再び $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ラクトール **37** の無水ジエチルエーテル溶媒 (1.0 ml) を加え、 $0^{\circ}\text{C}$  まで1時間かけて昇温した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1) で精製し、*E/Z*混合物 **38** (32.6 mg, 66%, *E/Z* = 1:3.8) を無色の油状物質として得た。その後、硝酸銀シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ベンゼン/酢酸エチル = 3:1) によって両異性体を分離し次の反応に用いた。

**38**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.35-1.39 (4H, m), 1.37 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.58-1.60 (2H, m), 1.87 (1H, brs), 2.05 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 2.27 (1H, dt,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz), 2.38 (1H, dt,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz), 3.43 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.64 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 4.14-4.24 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.36 (1H, dt,  $J$  = 10.8, 6.9 Hz), 5.51 (1H, dt,  $J$  = 10.8, 6.9 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 159.7, 133.3, 131.3, 129.9, 125.1, 114.4, 108.9, 78.4, 73.2, 70.7, 62.3, 56.0, 30.3, 30.0, 28.8, 28.1, 28.0, 26.6, 26.1

(2*S*,3*S*,5*Z*)-2,3-(Isopropylidenedioxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)-5-undecenal (**38-1**)

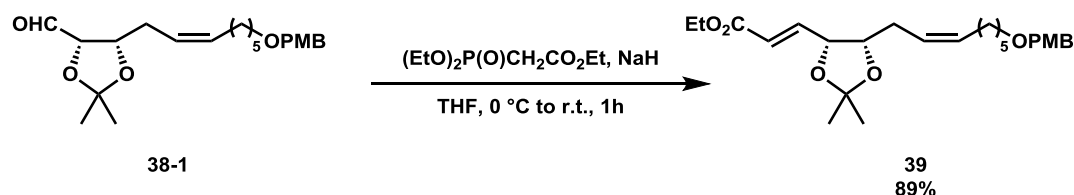


アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ において塩化オキサリル (2.0 ml, 24 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (120 ml) にジメチルスルホキシド (2.2 ml, 31 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (10 ml) をゆっくり加え、30 分攪拌した後、アルコール **38** (6.0 g) の無水ジクロロメタン溶液 (20 ml) を加え、更に $-78^\circ\text{C}$ にて 30 分攪拌した。その後、トリエチルアミン (11.0 ml, 79.3 mmol) を加え、室温まで昇温させながら 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2:1)で精製し、アルデヒド **38-1** (5.6 g, 95%) を黄色い油状物質として得た。

**38-1**: pale yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.15 (3H, s), 1.23-1.37 (4H, m), 1.46 (3H, s), 1.58 (2H, quin,  $J = 6.6$  Hz), 1.92 (2H, q,  $J = 6.3$  Hz), 2.26 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.31 (3H, s), 3.34 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J = 7.2, 3.0$  Hz), 4.01 (1H, dt,  $J = 7.2, 6.6$  Hz), 4.36 (2H, s), 5.34-5.50 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.54 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz)



Ethyl (2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-4,5-(isopropylidenedioxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-2,7-tridecadienoate (**39**)

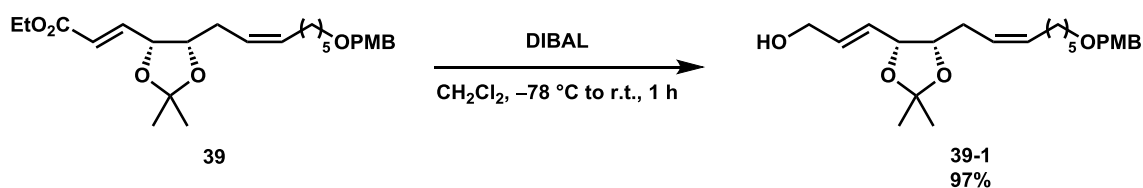


アルゴン雰囲気下、0 °C において水素化ナトリウム (55%, 16.9 mg, 3.88 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (15 ml) にホスホノ酢酸トリエチル (796  $\mu\text{l}$ , 3.88 mmol) を加え、30 分攪拌した。その後、アルデヒド **38-1** (973 mg, 2.58 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶媒 (10 ml) を加え、室温まで昇温しながら 30 分攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3:1) で精製し、不飽和エステル **39** (1.02 mg, 89%) を無色の油状物質として得た。

**39**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.93 (3H, t,  $J$  = 6.3 Hz), 1.22 (3H, s), 1.26-1.37 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.58 (2H, quint,  $J$  = 6.6 Hz), 1.94 (2H, q,  $J$  = 6.6 Hz), 2.14 (1H, dt,  $J$  = 15.0, 6.3 Hz), 2.29 (1H, dt,  $J$  = 15.0, 6.3 Hz), 3.30 (3H, s), 3.33 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.95-4.03 (3H, m), 4.32 (1H, t,  $J$  = 5.4 Hz), 4.35 (2H, s), 5.35-5.47 (2H, m), 6.32 (1H, dd,  $J$  = 15.3, 1.5 Hz), 6.83 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.06 (1H, dd,  $J$  = 15.3, 5.4 Hz), 7.25 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz)

(2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-4,5-(Isopropylidenedioxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-2,7-tridecadien-1-ol

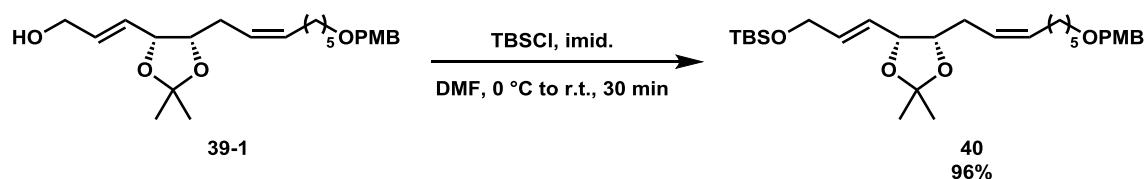
(39-1)



アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ において不飽和エステル **39** (1.02 g, 2.28 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (0.5 ml) に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.03 M ヘキサン溶液, 7.3 ml, 7.54 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。再び $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、発泡がなくなるまでメタノールを加えた後、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。その後、ジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2) で精製し、アリルアルコール **39-1** (893 mg, 97%) を無色の油状物質として得た。

**39-1**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.23-1.57 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.00 (2H, q,  $J$  = 6.6 Hz), 2.22 (1H, dt,  $J$  = 15.0, 6.0 Hz), 2.39 (1H, dt,  $J$  = 15.0, 7.2 Hz), 3.30 (3H, s), 3.33 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.81 (2H, d,  $J$  = 3.0 Hz), 4.07 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.42 (1H, t,  $J$  = 5.4 Hz), 5.46-5.55 (2H, m), 5.68-5.72 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz)

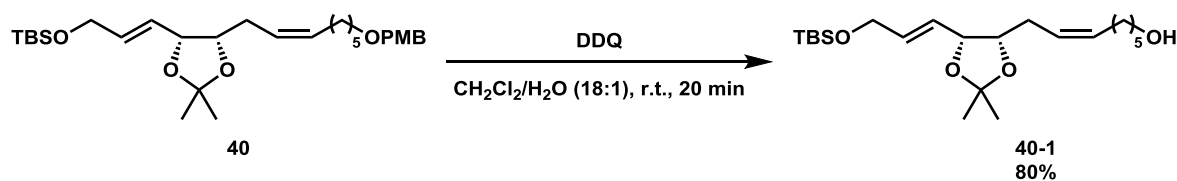
(2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,5-(isopropylidenedioxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-2,7-tridecadiene (**40**)



0 °C においてアリルアルコール **39-1** (4.59 g、11.3 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (0.5 ml) にイミダゾール (3.09 g、4.54 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン (5.13 g、34.0 mmol) を順次加え、室温まで昇温させながら 30 分攪拌した。反応終了後、再び 0 °C まで冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液をゆっくり加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、シリルエノールエーテル **40** (5.67 g、96%) を無色の油状物質として得た。

**40**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.05 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.23-1.39 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.52-1.61 (2H, m), 1.54 (3H, s), 2.03 (2H, q,  $J$  = 6.6 Hz), 2.19-2.50 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 4.03 (2H, d,  $J$  = 4.2 Hz), 4.09 (1H, dt,  $J$  = 8.4, 6.6 Hz), 4.35 (2H, s), 4.48 (1H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 5.48-5.63 (2H, m), 5.76 (1H, dt,  $J$  = 15.3, 4.2 Hz), 5.88 (1H, ddt,  $J$  = 15.3, 6.6, 1.5 Hz), 6.82 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz)

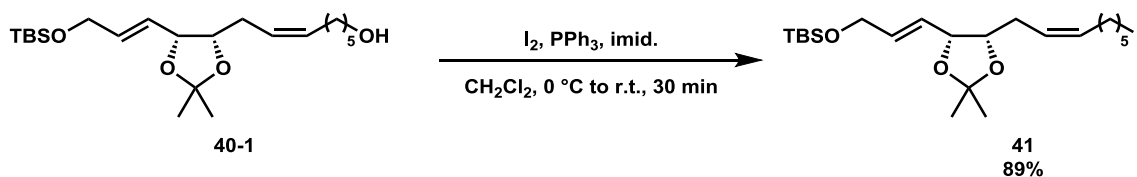
(6*Z*,9*S*,10*R*,11*E*)-13-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9,10-(isopropylidenedioxy)-6,11-tridecadiene-1-ol (**40-1**)



室温においてシリルエーテル **40** (1.03 g, 1.98 mmol) のジクロロメタン溶液 (18 ml) に水 (1.0 ml)、2,3-ジクロロ-5,6,-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (675 mg, 2.97 mmol) を加え、20 分攪拌した。反応終了後、飽和重曹を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3:1) で精製し、アルコール **40-1** (634 mg, 80%) を無色の油状物質として得た。

**40-1**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.05 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.22-1.36 (6H, m), 1.34 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.02 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 2.19-2.51 (2H, m), 3.33 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.03 (2H, dt,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 4.11 (1H, dt,  $J = 8.4, 6.6$  Hz), 4.48 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 5.50 (1H, dt,  $J = 10.8, 6.9$  Hz), 5.59 (1H, dt,  $J = 10.8, 6.9$  Hz), 5.76 (1H, ddt,  $J = 15.3, 4.2, 1.5$  Hz), 5.88 (1H, ddt,  $J = 15.3, 6.6, 1.5$  Hz)

(2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-13-iodo-4,5-(isopropylidenedioxy)-2,7-tridecadiene (**41**)

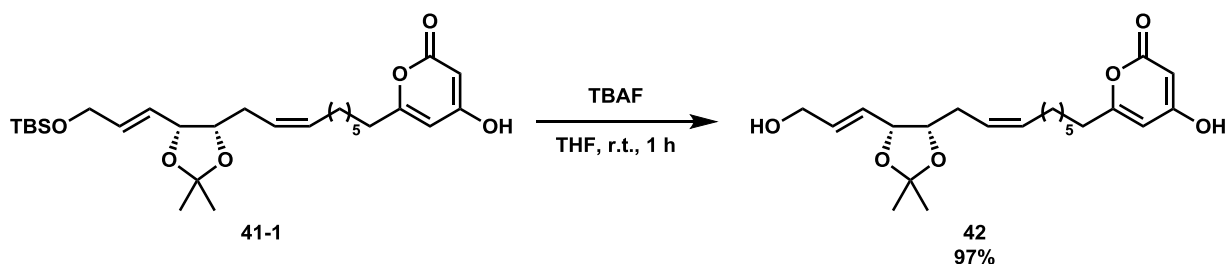


0 °C においてアルコール **40-1** (709 mg, 1.78 mmol) のジクロロメタン溶液 (18 ml) にトリフェニルホスフィン (1.39 g, 5.51 mmol)、イミダゾール (1.21 g, 7.79 mmol)、ヨウ素 (1.35 g, 5.34 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 30 分攪拌した。その後、反応溶液が黄色になるまでヨウ素を加え、発色したところでメタノールを加えた。続いて、溶液が無色になるまで少しずつトリフェニルホスフィンを加え、減圧濃縮した。得られた残差をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、ヨウ化物 **41** (808 mg, 89%) を無色の油状物質として得た。

**41**: colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.05 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.07-1.12 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.40-1.46 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.91 (2H, m), 2.17-2.47 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 4.02-4.06 (2H, m), 4.08 (1H, dt,  $J$  = 8.4, 6.6 Hz), 4.49 (1H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 5.42 (1H, dtt,  $J$  = 11.1, 6.9, 1.5 Hz), 5.58 (1H, dtt,  $J$  = 11.1, 6.9, 1.5 Hz), 5.77 (1H, dt,  $J$  = 15.3, 3.9 Hz), 5.88 (1H, ddt,  $J$  = 15.3, 6.6, 1.5 Hz)

**41-1**: red oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.06 (6H, s), 0.99 (9H, s), 0.99-1.15 (4H, m), 1.19-1.31 (4H, m), 1.35 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.93 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.03 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 2.28 (1H, dt,  $J = 14.4, 6.9$  Hz), 2.48 (1H, ddd,  $J = 14.4, 8.4, 6.9$  Hz), 4.05 (2H, dd,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 4.12 (1H, dt,  $J = 8.4, 6.9$  Hz), 4.51 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz), 5.52 (1H, dt,  $J = 10.8, 6.9$  Hz), 5.62 (1H, dt,  $J = 10.8, 6.9$  Hz), 5.74 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 5.88 (1H, dt,  $J = 15.6, 4.2$  Hz), 5.91 (1H, ddt,  $J = 15.6, 6.9, 1.5$  Hz), 6.03 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz)

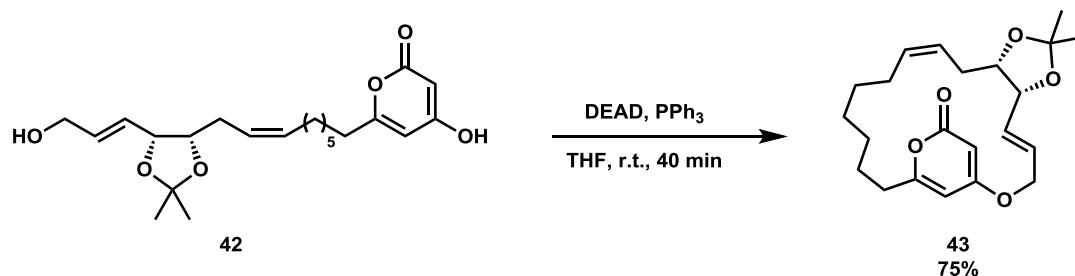
4-Hydroxy-6-[(7*Z*,10*S*,11*R*,12*E*)-14-hydroxy-10,11-(isopropylidenedioxy)-7,12-tetradecadienyl]-2-pyrone (**42**)



室温においてシリルエーテル **41-1** (621 mg, 1.23 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml) にフッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 6.0 ml, 6.0 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/アセトン = 3.2) で精製し、ジオール **42** (464 mg, 97%) を赤色の油状物質として得た。

**42**: red oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.25-1.37 (8H, m), 1.37 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.64 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.00 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 2.09-2.32 (2H, m), 2.47 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.22 (1H, m), 4.22 (2H, dd,  $J = 4.2, 1.2$  Hz), 4.58 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz), 5.32-5.50 (2H, m), 5.53 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 5.75 (1H, dt,  $J = 15.3, 7.8$  Hz), 5.89-5.97 (2H, m)

(4*E*,6*R*,7*S*,9*Z*)-6,7-(Isopropylidenedioxy)-2,18-dioxabicyclo[15.3.1]henicosa-1(20),4,9,17(21)-tetraen-19-one (**43**)



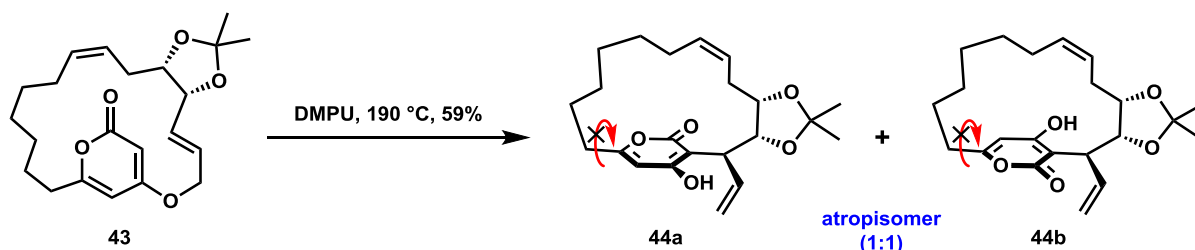
アルゴン雰囲気下、室温においてトリフェニルホスフィン (1.18 g, 4.51 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (280 ml) にアゾジカルボン酸ジエチル (2.2 M トルエン溶液, 2.1 ml, 4.51 mmol)、ジオール **42** (590 mg, 1.50 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を加え、40 分攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1) で精製し、エーテル **43** (417 mg, 75%) を無色の結晶として得た。

**43**: colorless solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.11-1.28 (4H, m), 1.35 (3H, s), 1.32-1.50 (3H, m), 1.47 (3H, s), 1.57-1.77 (1H, m), 1.81 (1H, d,  $J$  = 14.4 Hz), 1.85-2.03 (2H, m), 2.08 (1H, ddd,  $J$  = 14.4, 10.0, 4.8 Hz), 2.39 (1H, ddd,  $J$  = 14.4, 10.2, 3.6 Hz), 2.56 (1H, ddd,  $J$  = 14.4, 7.6, 3.2 Hz), 4.15 (1H, ddd,  $J$  = 10.2, 7.2, 3.2 Hz), 4.58 (1H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 4.61 (1H, dd,  $J$  = 15.2, 4.4 Hz), 4.70 (1H, dd,  $J$  = 15.2, 4.4 Hz), 5.32-5.40 (3H, m), 5.75 (1H, dd,  $J$  = 15.6, 7.2 Hz), 5.83 (1H, s), 5.91 (1H, dt,  $J$  = 15.6, 4.4 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.8, 166.4, 165.5, 132.5, 131.4, 126.6, 126.1, 109.3, 101.6, 89.6, 78.7, 78.4, 66.9, 34.2, 29.7, 28.7, 28.2, 27.6, 26.9, 26.2, 26.1, 25.8



(2*S*,3*R*,4*S*,6*Z*)-17-hydroxy-3,4-(isopropylidenedioxy)-2-vinyl-15-oxabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),6,14(18)-trien-16-one (**44a**,**44b**)



大環状エーテル **43** (42.4 mg, 0.108 mmol) の *N,N'*-ジメチルプロピレン尿酸溶液を 190 °C にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1:1）で精製し、アルコール **44a** と **44b** (25.0 mg, 59%, dr = 1:1) の混合物として得た。その後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1:1）で更に精製し、両異性体をそれぞれ白色結晶として得た。

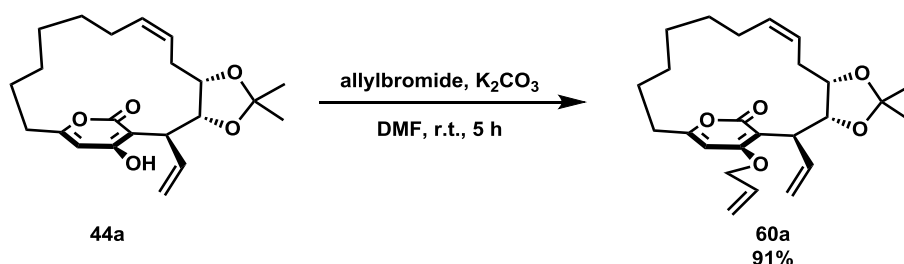
#### **44a**

colorless solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.20-1.79 (10H, m), 1.37 (3H, s), 1.52 (3H, s), 2.08 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.27 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.88 (1H, dd, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.36 (1H, dt, *J* = 10.5, 7.5 Hz), 5.48 (1H, dt, *J* = 10.5, 6.9 Hz), 6.12 (1H, s), 6.21 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.5, 7.5 Hz)

#### **44b**

colorless solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.10-1.80 (11H, m), 1.38 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.27 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.81 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz), 3.92 (1H, ddd, *J* = 9.6, 5.1, 1.5 Hz), 5.03 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 5.38 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.12 (1H, ddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.2 Hz), 6.12 (1H, s), 10.11 (1H, bs)

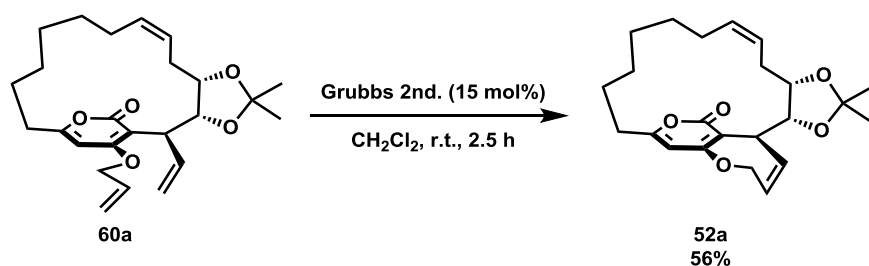
(*R*<sub>a</sub>,2*S*,3*R*,4*S*,6*Z*)-3,4-(isopropylidenedioxy)-17-(2-propenlyoxy)-2-vinyl-15-oxabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),6,14(18)-trien-16-one (**60a**)



室温において、アルコール **44a** (100 mg, 0.267 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (2.0 ml) に炭酸カリウム (55.4 mg, 0.401 mmol)、臭化アリル (115  $\mu$ l, 1.34 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、アリルエーテル **60a** (100 mg, 91%) を無色の結晶として得た。

**60a**: colorless solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.16-1.88 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.03-2.10 (2H, m), 2.24 (1H, ddd,  $J$  = 13.0, 11.4, 3.2 Hz), 2.72 (1H, ddd,  $J$  = 13.8, 5.8, 3.2 Hz), 3.82 (1H, dt,  $J$  = 9.6, 4.8 Hz), 3.88 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 7.2 Hz), 4.62 (2H, dd,  $J$  = 5.2, 1.6 Hz), 4.79 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 4.8 Hz), 5.10 (1H, d,  $J$  = 10.4 Hz), 5.21 (1H, dt,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz), 5.31-5.43 (2H, m), 5.47 (1H, m), 5.48 (1H, dt,  $J$  = 10.5, 6.9 Hz), 5.95 (1H, s), 5.96 (1H, ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.2 Hz), 6.12 (1H, ddd,  $J$  = 17.2, 10.0, 7.6 Hz)

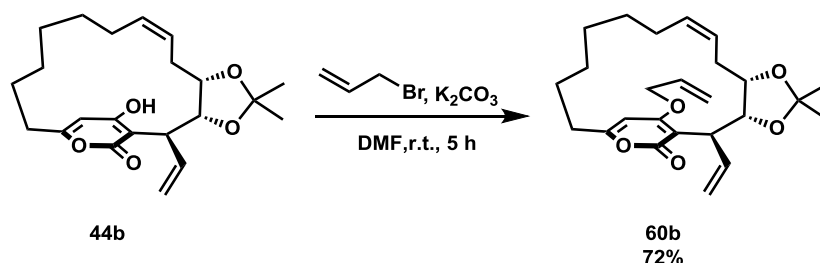
(5*S*,19*S*,20*R*,16*Z*)-2,5-dihydro-19,20-(isopropylidenedioxy)-5,8-[7]undeceno-6*H*-pyrano[4,3-*b*]oxepin-6-one (**52a**)



アルゴン雰囲気下、室温においてアリルエーテル **60a** (16.5 mg, 0.0398 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (6.0 ml) に第二世代 Grubbs 触媒 (5.0 mg, 0.00598 mmol) を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカパッドでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) で精製し、ジエン **52a** (8.7 mg, 56%) を油状物質得た。

**52a**: colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.18-1.88 (8H, m), 1.39 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.24 (1H, ddd, *J* = 13.6, 12.0, 3.2 Hz), 2.73 (1H, dt, 13.2, 4.6 Hz), 3.74 (1H, dd, *J* = 10.8, 7.6 Hz), 3.81 (1H, ddd, *J* = 10.8, 5.2, 2.4 Hz), 4.43 (1H, dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz), 4.89 (1H, ddd, *J* = 16.8, 3.6, 2.4 Hz), 5.37 (1H, m), 5.49 (1H, m), 5.57 (1H, ddd, *J* = 12.0, 3.6, 1.6 Hz), 5.90 (1H, s), 6.08 (1H, ddt, *J* = 12.0, 7.6, 2.4 Hz)

(*S*<sub>a</sub>,2*S*,3*R*,4*S*,6*Z*)-3,4-(isopropylidenedioxy)-17-(2-propenlyoxy)-2-vinyl-15-oxabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),6,14(18)-trien-16-one (**60b**)



室温において、アルコール **44b** (13.5 mg, 0.0360 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (0.3 ml) に炭酸カリウム (7.47 mg, 0.054 mmol)、臭化アリル (15.6  $\mu$ l, 0.18 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、アリルエーテル **60b** (10.0 mg, 72%) を無色の結晶として得た。

**56b**: colorless solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.08-1.39 (8H, m), 1.37 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.63 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.91 (1H, dt,  $J$  = 13.6, 4.8 Hz), 2.03 (1H, dd,  $J$  = 13.6, 9.6 Hz), 2.25 (1H, ddd,  $J$  = 13.6, 10.4, 3.2 Hz), 2.71 (1H, ddd,  $J$  = 13.6, 7.0, 3.8 Hz), 3.78 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 7.2 Hz), 3.91 (1H, ddd,  $J$  = 11.4, 5.6, 2.5 Hz), 4.67 (2H, dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz), 5.05 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 5.6 Hz), 5.09 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 5.15 (1H, d,  $J$  = 17.2 Hz), 5.32-5.44 (3H, m), 5.52 (1H, dt,  $J$  = 10.5, 5.2 Hz), 5.96 (1H, ddt,  $J$  = 17.2, 10.8, 5.2 Hz), 6.02 (1H, s), 6.15 (1H, ddd,  $J$  = 17.2, 10.0, 7.2 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 167.3, 166.2, 163.9, 137.5, 132.2, 131.5, 127.0, 119.7, 116.1, 108.6, 104.7, 97.0, 79.4, 78.3, 70.5, 39.9, 34.8, 29.5, 28.3, 27.9, 27.7, 27.6, 26.9, 26.5, 25.5

## 引用文献

- 1) 八木澤 守正, 日本化学療法学会雑誌 **2004**, *52*, 761-770.
- 2) P. Acred, D. Wright, *et. al.*, *Brit. J. Pharmacol.* **1961**, *17*, 70-81.
- 3) M. H. McCormick, J. M. McGuire, *et. al.*, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 606-611
- 4) 厚生労働省 国立感染症研究所, *Infection Diseases Weekly Report Japan* **2002**, *4* (18/19), 13-15.
- 5) 厚生労働省 国立感染症研究所, *Infection Diseases Weekly Report Japan* **2002**, *4* (16), 12-15.
- 6) E. P. Stout, J. Kubanek, *et. al.*, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 225-228.
- 7) 加藤 茂孝, モダンメディア **2010**, *56*(2), 12-24.
- 8) 厚生労働省 国立感染症研究所, *Infection Diseases Weekly Report Japan* **2001**, *3* (40), 8-10.
- 9) 厚生労働省 国立感染症研究所, *Infection Diseases Weekly Report Japan* **2003**, *5* (7), 13-15.
- 10) M. Ubukata, N. Yamashita, *et. al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *27*, 851-857.
- 11) C. T. Walsh, S.L. Fisher, *et. al.*, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21-28.
- 12) Florabase, <http://florabase.dpaw.wa.gov.au/browse/profile/27100>
- 13) J. M. McGuire, J. W. Smith, *et. al.*, *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 281-283.
- 14) H. Tanaka, T. Taga, *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031-5033.
- 15) J. Shin, F. William, *et. al.*, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5189-5192.
- 16) M. Saito, M. Yamaguchi, *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8270-8276.
- 17) J. Clayden, S. R. LaPlante, *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398-6401.
- 18) A. Mannschreck, R. Kiesswetter, *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 2012-2018.
- 19) W. Chaladaj, A. Fürstner, *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929-6933.
- 20) L. Claisen, *Ber.* **1913**, *45*, 3157-3166.
- 21) 平成 23 年度 桜井なつ樹 東京大学大学院農学生命科学研究科 修士論文
- 22) A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- 23) M. M-Manas, A. Virgili, *et. al.*, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 581-584.

- 24) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- 25) R. Jogireddy, W. Nicolas, *et. al.*, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11498-11506.
- 26) B. Sui, D. P. Curran, *et. al.*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2942-2954.
- 27) D. R. Borcharding, R. T. Borchardt, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1729-1738.
- 28) S. L. Huang, D. Swern, *et. al.*, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329-3331.
- 29) L. Horner, H. G. Wippel, *et. al.*, *Ber.* **1958**, *91*, 61-63.
- 30) X. Zhang, R. P. Hsung, *et. al.*, *Synthesis* **2007**, *5*, 749-753.
- 31) P. Schwab, R. H. Grubbs, *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- 32) E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677-2678.
- 33) P. Thakur, K. Boyapelly, *et. al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 659-661.
- 34) M. Scholl, R. H. Grubbs, *et. al.*, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- 35) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.
- 36) N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- 37) A. O. King, E. Negishi, *et. al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.

## 謝辞

素晴らしい研究テーマを与えてくださった、東京大学大学院農学科学研究科教授 渡邊秀典先生に深く感謝申し上げます。研究に対する姿勢や考え方を教えて頂き、そして問題解決に向け様々なアドバイスを頂きました。

本論文執筆において細部にわたる指導を頂きました、東京大学大学院農学生命科学研究科准教授 石神健先生に深く感謝申し上げます。

実験から日々の生活に至るまで温かく、時には厳しくご指導頂きました東京大学大学院農学生命科学研究科助教 森直樹先生に深く感謝申し上げます。

実験に必要な試薬類を迅速に提供して頂いた、山本薬品商会 山本良文氏並びに上田真梨子氏に深く感謝申し上げます。

実験器具を迅速に修理、提供していただきました、オオウチサイエンス 大内基善氏に深く感謝申し上げます。

有益なご助言を頂きました先輩、並びに互いに切磋琢磨し研究に励んできた後輩に深く感謝申し上げます。

最後に、私の博士課程入学に理解を示し、精神的・経済的に支えて下さった両親に深く感謝申し上げます。