

生物活性を有する  
微生物二次代謝産物の合成研究

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 18 年度進学 勝田 亮

指導教員 渡邊 秀典

## 目次

1. 序論	1
2. 本論	
バクテリアの DNA プライマーゼ阻害活性および HIV-1 Tat 転写抑制活性を有する Sch 642305 の合成研究	4
3.	
IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な 抗腫瘍活性を有する Tyroscherin の合成、構造訂正 および生物活性に関する研究	27
4. 結論	70
5. 実験の部	72
6. 参考文献	112
7. 謝辞	117

## 附表

### 略語一覧

本論文中では簡単のため以下に示す略語を使用した。

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BT	benzothiazole-2-yl
Bu	butyl
BuLi	butyllithium
d	doublet
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
dil.	diluted
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
EE	ethoxyethyl
Et	ethyl
Het	heteroaryl
HMDS	hexamethyldisilazanide
HPLC	high performance liquid chromatography
LDA	lithium diisopropylamide
m	multiplet
MCPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MEM	(2-methoxyethoxy)methyl
MOM	methoxymethyl
MS	mass spectrum
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetyl
NOE	nuclear Overhauser effect
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate

PT	1-phenyl-1 <i>H</i> -tetrazole-5-yl
s	singlet
t	triplet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
<i>tert</i>	<i>tertiary</i>
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TLC	thin layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

## 1. 序論

大古の昔から、病は人類にとって大きな脅威であった。あるものは病床から生還し、またあるものは命を落とすということをくり返しながら、人類は少しずつ病気に対する対処法を獲得していった。人類の歴史は病との闘いの歴史であるともいえよう。

近年では医学はめざましい発展を遂げており、長い間人類を苦しめ続けてきた天然痘や結核は大きな脅威ではなくなった。今日ではかなり広範な疾病に対して、効果的な医薬や外科的手法が開発され大きな効果を挙げている。その反面で、ある種の薬剤は重篤な副作用をもたらし、ほかに有効な手段がない場合には患者に病と副作用の二重の苦痛を強いている現実がある。そして、今なお難病と呼ばれ効果的な治療法が見つかっていない病気も数多い。

一方、数多くの研究者達の努力によってさまざまな疾病の機構が徐々にあきらかになってきた。これにともない医薬として有用な化合物の構造や作用機構に関する研究も盛んになりつつある。近年、よく知られるようになった作用機構に基づいた医薬 (mechanism-based drugs) は、病気の根源となる分子を標的とすることにより、ただ病気に効くだけでなく疾病に特異的に作用する。これにより本来の作用点以外への影響は最小限に抑えられ、副作用の少ない医薬を開発することが可能である。

先ず標的となる化合物を天然から探索する場合、幸運にして期待すべき活性を持った化合物が発見されると、これを医薬として実用化するためには効果と安全に関して十分な検討を行なう必要がある。

この過程では多くの試験が行なわれ、相当の量の試料を必要とする。しかし実際にはこれらの化合物が天然からはごく微量にしか得られず、試験に必要な量を満足できないことも多い。こうした場合には別の手段で化合物を供給する必要が生じる。

有機合成的手法を用いると、これまでの知識をもとにほとんどの化合物を化学的に合成することができる。これにより合成した化合物を使用して十分な試験を行なうことができるようになる。また、この化合物が晴れて医薬として利用されることになると、すべての患者にいき渡るだけの量を供給することが可能である。

この手法ではさらにいくつかの利点がある。分析技術が発達した今日においても、単離された化合物について誤った構造が提出されることもある。とくに天然物からは化合物が微量しか得られない場合には、立体化学の決定にまで至るのは難しい。しかしながらこのような場合には有機合成的手法を用いて、充分な量の試料を供給すれば、天然物の正しい構造を決定することが可能である。また各々の化合物に化学的な意匠を加えることにより、構造活性相関研究に寄与し、活性がより強力な類縁体や副作用の小さな類縁体を開発することが可能である。同時に、化学的修飾によって標的タンパク質の同定や活性発現機構の解明のためにも貢献できる。

こうしたことから疾病の治療に効果的であることに加え、副作用の小さな新規医薬を開発するためには、有機合成的手法が不可欠なものとなっている。

本論文では、生物活性を有する微生物の二次代謝産物に焦点を当て、バクテ

リアの DNA プライマーゼ阻害活性、および HIV-1 Tat の転写抑制活性を有する Sch 642305、ならびに IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な増殖抑制活性を有する tyroscherin の合成と生物活性に関する研究について論じる。これらはいずれも、近年単離されたばかりで医薬への応用が期待される化合物である。

## 2. 本論

バクテリアの DNA プライマーゼ阻害活性および HIV-1 Tat 転写抑制活性を有する Sch 642305 の合成研究

### 2.1. 序文

近年、種々の微生物の代謝産物として興味深い活性を示す多数のラクトン化合物が単離されている。抗生物質として名高い erythromycin (1)<sup>1)</sup>をはじめ、epothilone (2)<sup>2)</sup>、leucascandrolide (3)<sup>3)</sup>、radicicol (4)<sup>4)</sup>などがその例である。これらは比較的大きな環を有するラクトン化合物であるが、9 員環あるいは 10 員環ラクトンに限定してもリポキシゲナーゼ阻害活性を有する didemnilactone A (5)<sup>5)</sup>やマイクロフィラメントの阻害活性を有する microcarpalide (6)<sup>6)</sup>など興味深い活性を有するものが多い。

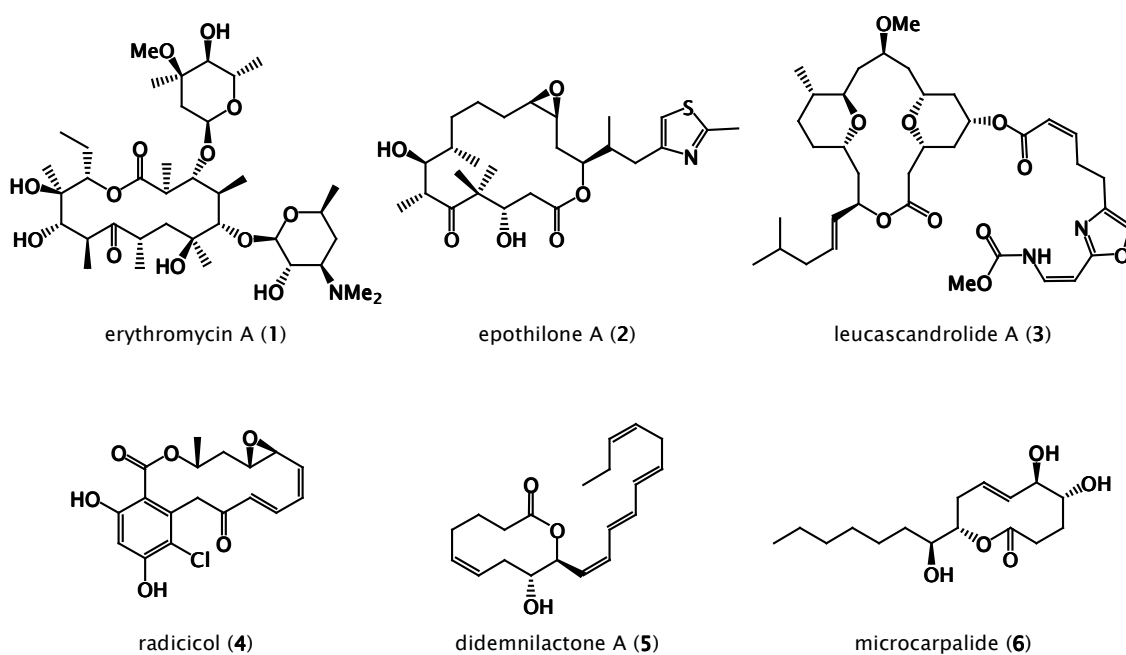
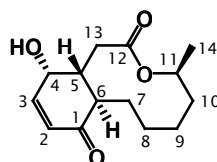


Figure 1. 生物活性を示すマクロラクトン類



2003 年 Chu らにより *Penicillium verrucosum* の培養液から単離、構造決定された Sch 642305 (7) は細菌の DNA プライマーゼに対して  $EC_{50} = 70 \mu M$  の濃度で阻害活性を持っている<sup>7)</sup>。



Sch 642305 (7)

Figure 2. Sch 642305 (7)の構造: 位置番号は単離文献<sup>7)</sup>に従った。

DNA プライマーゼは *dnaG* 遺伝子にコードされた、染色体 DNA の複製に必要な DNA 特異的 RNA ポリメラーゼである。DNA プライマーゼは *dnaB* 遺伝子にコードされる DNA ヘリカーゼとともに、鋳型となる一本鎖 DNA 上に RNA プライマーを合成する役割を持つ<sup>8-10)</sup>。この過程を阻害することにより細菌の DNA の複製も大きく阻害されるため、DNA プライマーゼの阻害剤は新たな感染症の治療薬として大きな可能性を秘めている。

さらに 2005 年には Jayasuriya らが HIV-1 Tat の転写を抑制する化合物として、プエルトリコで採集された落葉中の菌類 *Septofusidium* の一種からも本化合物を単離しており、その活性の強さは  $IC_{50} = 1.00 \mu M$  であった<sup>11)</sup>。

HIV-1 Tat は HIV-1 遺伝子にコードされる 14 kDa のタンパク質で、HIV-1 に感染した細胞の核内に存在している。このタンパク質はウイルス RNA の LTR (long terminal repeat)からの転写を活性化し、ウイルスの複製には必須のタンパク質である<sup>12-14)</sup>。このため、HIV-1 Tat の転写を阻害する化合物は新たな HIV の治療、もしくは予防薬となることが期待できる。

また同年、Anke らはインディオの民間療法に用いられる薬草 *Erythrina crista-galli* の内生菌 *Phomopsis* sp.の代謝産物として Sch 642305 を単離し、種々の菌類、酵母に対して毒性を示すほか、ある種の植物に対する毒性を有するこ

とを確認している<sup>15)</sup>。

さらに、Nicoletti らは 2007 年に *Penicillium canescens* から数種の植物病源菌に対して抗菌活性を有する物質として本化合物を再単離している<sup>16)</sup>。彼らは圃場における植物保護への利用を目的とした研究を行っており、今後の研究の発展に興味を持たれるところである。

このように Sch 642305 は多様な活性を有し、将来的な有効利用への期待から近年注目を集めている化合物である。

一方、Sch 642305 の構造上の特徴としてシクロヘキセノン環とトランスに縮合した 10 員環ラク톤を有している。このような縮合環で 6 員環部分が芳香化していないものはこれまであまり報告されていない。

筆者はユニークな活性と構造に興味を持ち、Sch 642305 (7) の全合成を行なうこととした。

## 2.2. 他研究グループによる Sch 642305 の合成研究

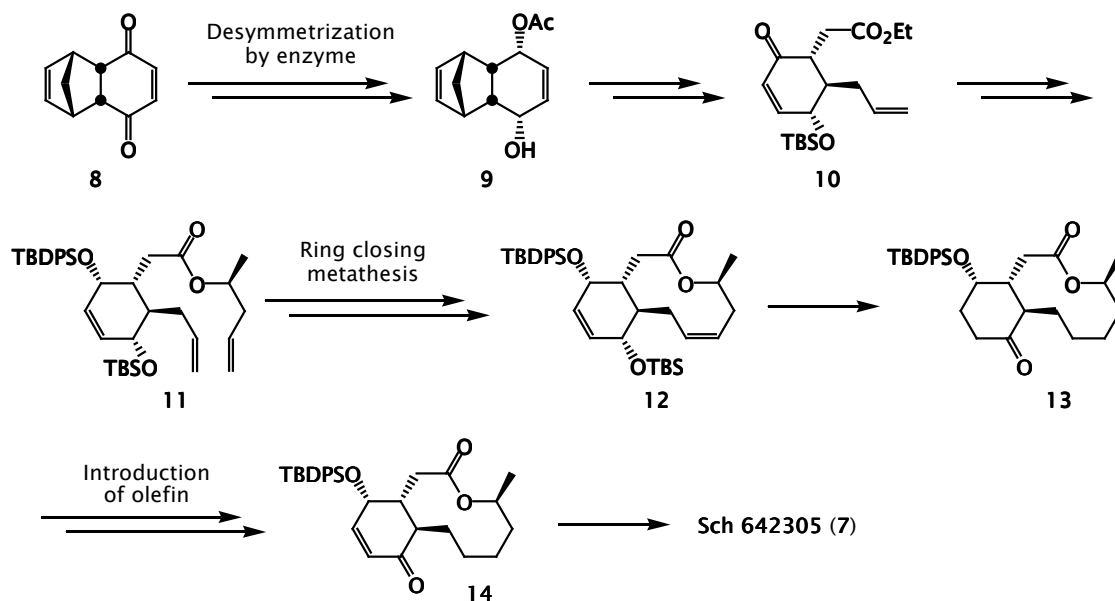
これまで述べたように Sch 642305 (7) はその多様かつ興味深い生物活性と、構造の特異性から有機合成化学者にとって魅力的な合成の対象となっている。このため、単離が発表された 2003 年からの 6 年間に筆者の合成 (2006) と前後して Mehta ら(2005)<sup>17)</sup>、Snider ら(2006)<sup>18)</sup>、Trauner ら(2007)<sup>19)</sup>、Fujioka ら(2007)<sup>20)</sup>、Carda ら(2007)<sup>21)</sup>のグループによる合成が報告されている。まずは彼らの合成について概説する。

なお、大環状ラクTONの形成法は大きく分けて、1) ラクTON部分のカルボニル炭素－酸素結合形成により閉環する反応と、2) その他の部分で炭素－炭素結合を形成し閉環する反応に大別することができる。

前者はカルボン酸を活性化エステルへと変換し、分子内の水酸基による求核置換反応を行なう Corey-Nicolaou 法<sup>22)</sup>や Yamaguchi 法<sup>23,24)</sup>のほか、水酸基部分を活性化し、立体化学の反転を伴う Mitsunobu 法<sup>25,26)</sup>などが知られている。

後者では、オレフィンメタセシスによる環形成<sup>27)</sup>や、アルデヒドと $\beta$ -オキソホスホン酸エステルの縮合反応<sup>28)</sup>などがよく用いられている。

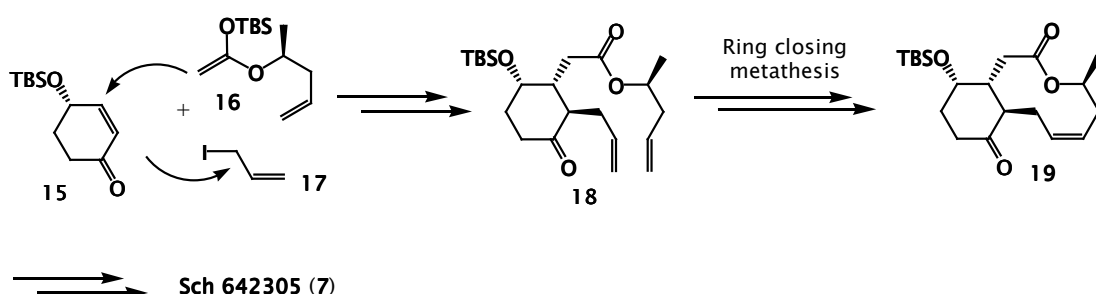
Mehta らは 2005 年に世界で一例目の Sch 642305 の全合成を Chemical Communication 誌に発表した<sup>17)</sup>(Scheme 2.1)。Mehta らはシクロペンタジエンと *p*-ベンゾキノンの Diels-Alder 反応により得られる化合物 **8** を出発原料として用いている。酵素反応により非対称化し光学活性な **9** とし、数段階を経たアルキル化の後 **11** の閉環メタセシスを用いた方法により、19 工程、総収率 5% で Sch 642305 を合成したと報告している。しかしながら閉環メタセシス反応では生成物 **12** のラクトン環上に不必要な二重結合が生じ、これを還元する際にシクロヘキセン環の二重結合も同時に還元された **13** を中間体としている。このシクロヘキサン環に対して再度二重結合を導入する必要があり、またケトン **10** の還元立体選択性も低く、酸化ー再還元によるリサイクルをおこなったことから、工程数の増加を招き全体として効率のよい合成法とは言えなかった。



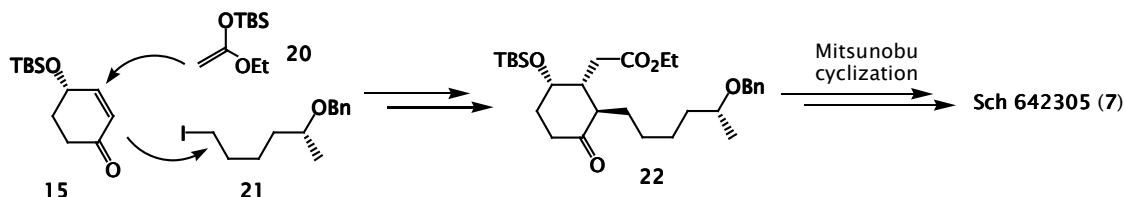
Scheme 2.1. Mehta らによる Sch 642305 の合成<sup>17)</sup>

Trauner らもまた、ラクトン環形成にオレフィンメタセシスを用いている (Scheme 2.2)。シクロヘキセノン **15** に対する、ケテンシリルアセタール **16** の共役付加およびアリル化反応を用いて環化前駆体 **18** を調製し、オレフィンメタセシス、6 員環部への二重結合の導入などを経て Sch 642305 を合成している。彼らの合成法はすべての報告の中で最も短工程であり、総収率は 7 工程、12% である<sup>19)</sup>。シクロヘキセノン **15** はキナ酸より 6 工程で調製可能な化合物である。

Trauner *et al.*



Carda *et al.*



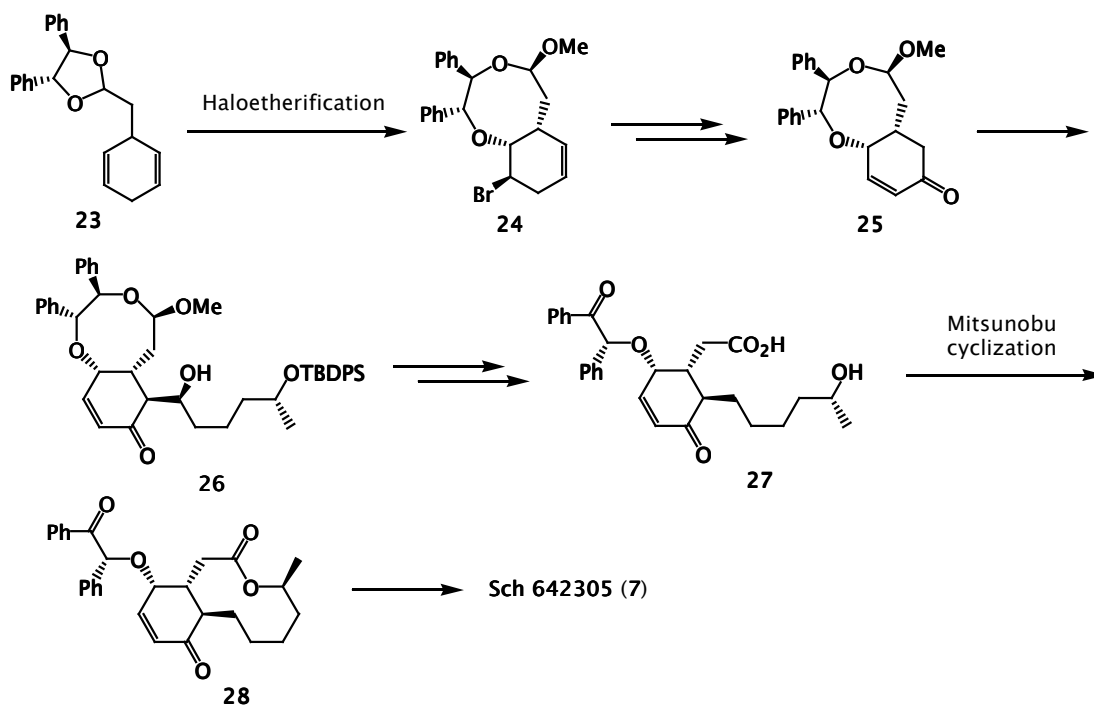
Scheme 2.2. Trauner ら<sup>19)</sup>および Carda ら<sup>21)</sup>による Sch 642305 の合成

Carda らの合成は Mitsunobu 法を閉環工程に用いているが、Trauner ら<sup>19)</sup>と同じ出発原料 **15** を用い、同様の方法により環化前駆体を構築している (Scheme 2.2)。彼らは 3 種の出発原料をケテンシリルアセタール **20** の Mukaiyama-Michael 付加と Mukaiyama アルドール縮合により順次カップリングして **22** を合成した。これを官能基変換によりヒドロキシ酸へと変換し、Mitsunobu 反応によるラクトン化を行なっている。総収率は 8 工程、12% である<sup>21)</sup>。

これら二つの合成例は、多成分を一度にカップリングするため短工程の合成

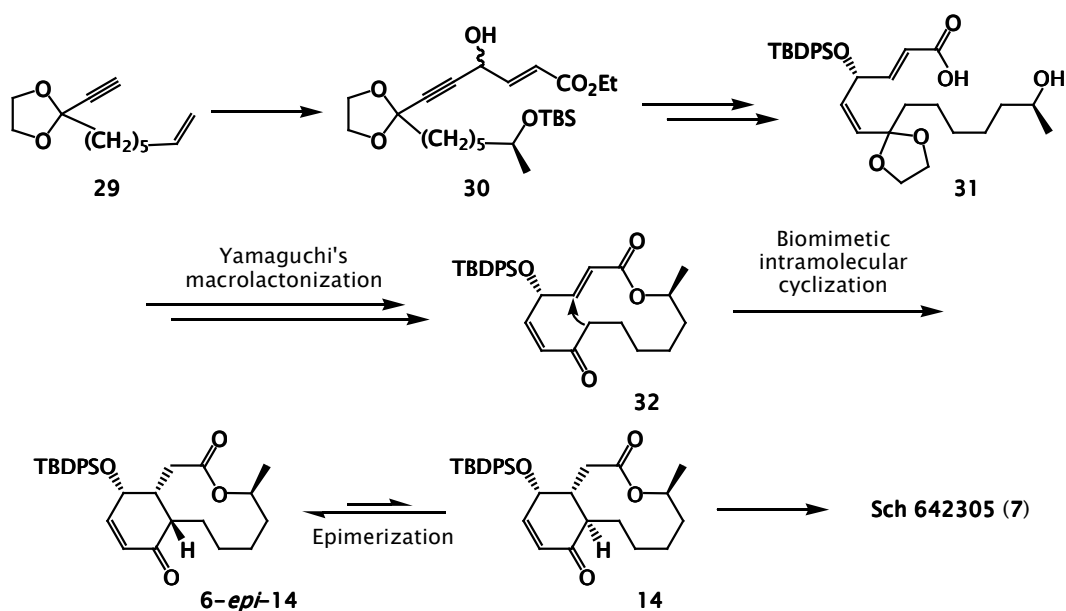
法となっている。

Fujioka らは光学活性なアセタールを保護基および不斉源の二役を担うユニットとして用いる戦略をもって合成を行なった(Scheme 2.3)。アセタール **23** のハロエーテル化反応を経由して、シクロヘキセノン部分を構築して **25** とし、続くアルキル化反応により **26** を合成した。ここでアセタール部分の開環により環化前駆体に必要なカルボン酸部分を遊離し Mitsunobu 反応による環化反応を経て **7** を得ている。総収率は化合物 **23** から 11 工程、3.8%であった<sup>20)</sup>。



Scheme 2.3. Fujioka らによる Sch 642305 の合成<sup>20)</sup>

ところで、Sch 642305 のシクロヘキセノン環部分は、分子内環化反応を経て生合成されると考えられている。Snider らはこれを模して、はじめに 14 員環ラクトンを構築し、ついで分子内共役付加反応により縮合環を形成するというユニークな合成戦略を用いている(Scheme 2.4)。化合物 **29** のアルキル化反応、水合反応などを経てヒドロキシ酸 **31** とし、Yamaguchi 法によるマクロラクトン化により 14 員環ラクトン **32** とした。この化合物を分子内共役付加反応で縮合環を有する化合物 **6-*epi*-14** を得た。残念ながら、縮合環の立体化学が望まないシスであったことから、エピメリ化反応を利用して、17 工程、1.6%で Sch 642305 の合成に成功している。総収率は低いもののこのような独創的アプローチにより全合成を達成したことは大いに評価すべきである<sup>18)</sup>。

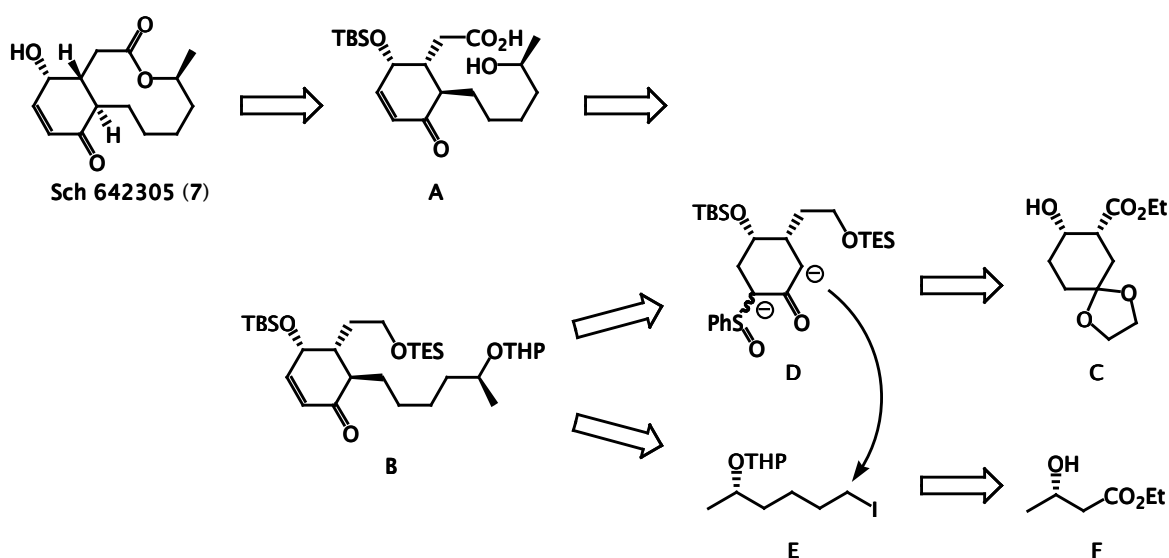


Scheme 2.4. Snider らによる Sch 642305 の合成<sup>18)</sup>

### 2.3. Sch 642305 の合成戦略

ここで、本合成の合成戦略について述べる。先にあげたように Sch 642305 (7) は 6 員環とトランスに縮合した 10 員環ラクトン構造を有している。大環状ラクTONを形成するにあたって、Yamaguchi 法<sup>23,24)</sup>は極めて有用な方法であり、本合成では Yamaguchi 法を閉環反応として用いることにした。

Sch 642305 の逆合成解析を以下に示す。



Scheme 2.5. Sch 642305 の逆合成解析

環化前駆体であるヒドロキシ酸 **A** は **B** より変換できると考えられる。**B** の合成に際して、キラルビルディングブロック **C** を出発原料として用いれば、二つの不斉点をそのまま利用できるうえ、保護されたカルボニル基を足がかりとした位置選択的な二重結合とアルキル基の導入が可能になり、効率的に合成できると考えた。これらを位置、立体選択的に導入するにはβ-ケトスルホキシドのジアニオン **D** とヨウ化物 **E** とのカップリングが最適であると考えられる。ヨウ化



物 **E** はキラルなヒドロキシエステル **F** より容易に調製可能であると考えた。

なお、当研究室で開発されたキラルビルディングブロック **C** および **F** は、いずれもパン酵母を用いた立体選択的還元<sup>29-31)</sup>により大量かつ高い光学純度で供給することが可能である。当研究室ではこれまでに **C** を出発原料に theobroxide (**33**)<sup>32)</sup>、sporogen-AO 1 (**34**)<sup>33)</sup>の合成研究を行なってきた。また phaseic acid (**35**)<sup>34)</sup>の両鏡像体を同一の出発原料 **C** から合成し、**C** のキラルビルディングブロックとしての有用性を示してきた(Figure 2.3)。

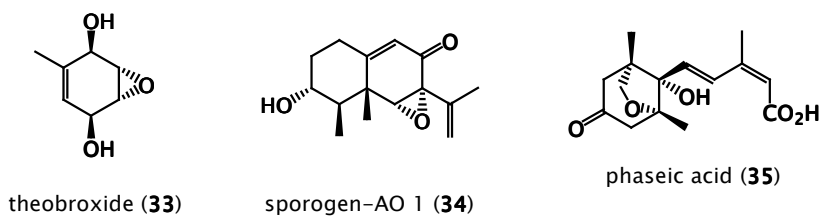
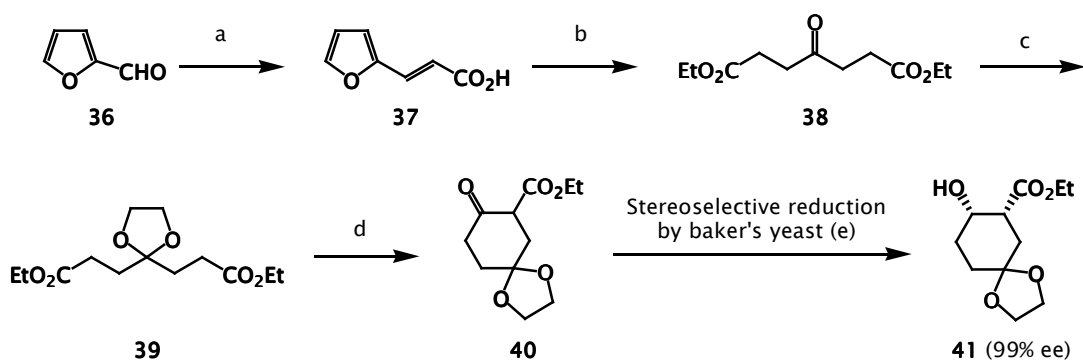


Figure 2.3. 当研究室で **C** を出発原料に合成を行なった化合物

### 2.4.1. $\beta$ -ケトスルホキシド **D** の合成

まずはじめに 6 員環部分の $\beta$ -ケトスルホキシド **D** の合成に着手した。フルフラール (**36**) を既知の方法<sup>29,35)</sup>に従ってカルボン酸 **37** とし、続いてフラン環の加エタノール分解的開環、ケトン保護および Dieckmann 縮合による 6 員環形成を経て化合物 **40** を合成した。これを市販の製パン用乾燥酵母 (オリエンタル酵母工業社製) を用いて立体選択的に還元を行ない、99% e.e. の光学純度のキラルビルディングブロック **41**<sup>29,30)</sup> を合成した (Scheme 2.6)。



Scheme 2.6. キラルビルディングブロック **C** (= **41**) の合成

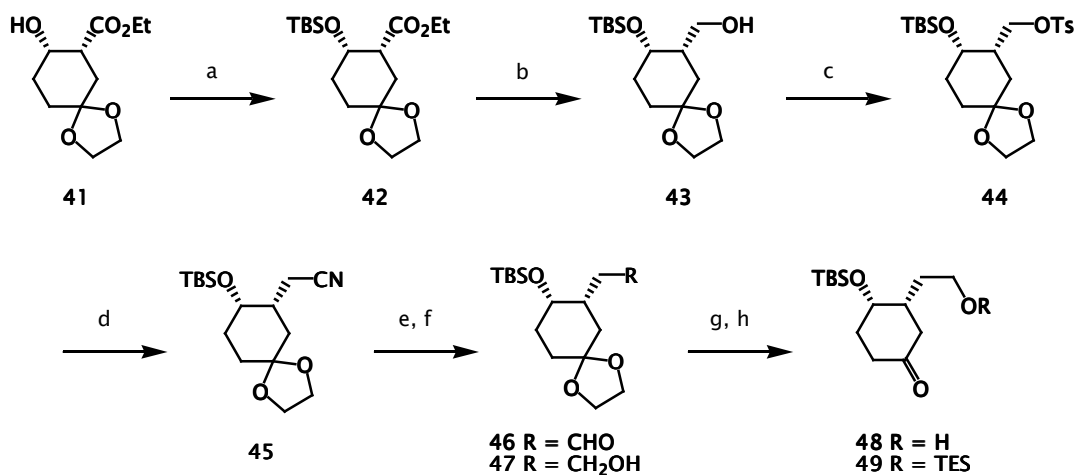
Reagents and conditions : (a) malonic acid, pyridine, reflux, 76%; (b) HCl, EtOH, reflux, 75%; (c) ethyleneglycol, *p*-TsOH, toluene, reflux, 61%; (d) NaH, toluene, reflux, 95%; (e) *Saccharomyces cerevisiae*, sucrose, water, EtOH, air, 95%.

次にキラルビルディングブロック **41** からシクロヘキサノン **49** への変換を Scheme 2.7 に示す。

キラルビルディングブロック **41** の水酸基は最終的に Sch 642305 の 4 位の水酸基となる。これを TBS 基で保護しシリルエーテル **42** とした。エチルエステル **42** を水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルコールへと還元した。

生じた一級水酸基をトシラートへと変換した後、シアン化ナトリウムとの反

応により一炭素増炭したニトリル **45** を調製した。

Scheme 2.7. シクロヘキサノン **49** の合成

Reagents and conditions : (a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, quant.; (b) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 97%; (c) TsCl, TEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 89%; (d) NaCN, DMSO, 100 °C, 93%; (e) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 94%; (f) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -20 °C, 99%; (g) *p*-TsOH, Me<sub>2</sub>CO, rt, quant.; (h) TESCl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, quant.

ニトリル **45** を水素化ジイソブチルアルミニウム、および水素化ホウ素ナトリウムを用いて 2 段階で還元することによりアルコール **47** を得た。

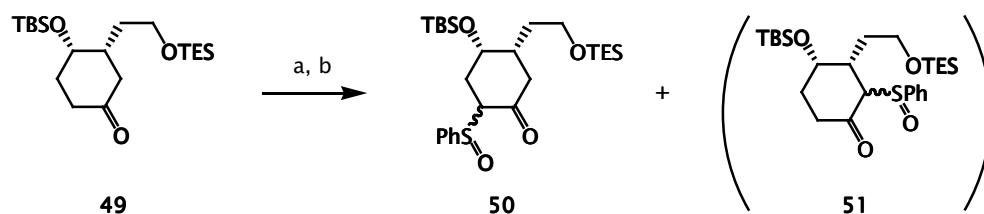
ここで、アセタール性保護基の除去を試みた。塩酸、*p*-トルエンスルホン酸、PPTS、塩化セリウム-ヨウ化ナトリウムなどの条件を試験した。このうちアセトン中 *p*-トルエンスルホン酸による処理が最良の結果を与え、定量的に遊離のケトン **48** を得ることができた。

1 級水酸基部分には TES 基による保護を行なって置換シクロヘキサノン **49** とした。

このようにして調製したシクロヘキサノン **49** に対し  $-78^{\circ}\text{C}$  で LDA および

ベンゼンチオスルホン酸フェニルで処理することによりフェニルチオ基を導入し、2種類の位置異性体混合物を得た。これを精製せずに *m*-クロロ過安息香酸を用いて酸化することによりβ-ケトスルホキシド **50** および **51** を得た。この段階で2種類の位置異性体は分離可能となり、その比は **50** : **51** が 3.6 : 1 であった。位置選択性を向上させるため、LDA にかえて塩基にリチウムテトラメチルピペラジドを用いて検討を行ったが、収率の低下を招くのみで選択性の向上は見られなかった。

なお、ここで得られたβ-ケトスルホキシド **50** は4種のジアステレオマーの混合物であった。しかしこれらは活性メチン部位およびスルホキシドの硫黄原子上の不斉点によるジアステレオマーであることから、次のジアニオンを用いた反応には影響を与えないと考えそのまま使用することとした。



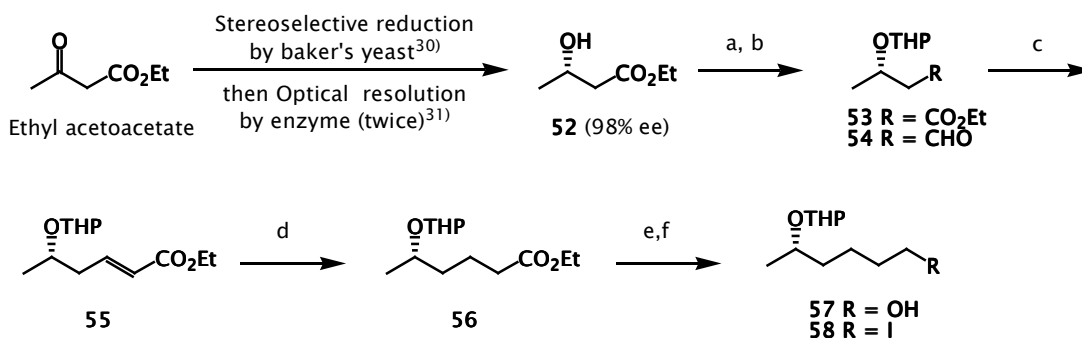
Scheme 2.8. β-ケトスルホキシド **50** = **D** の合成

Reagents and conditions: (a) LDA, PhSO<sub>2</sub>SPh, THF, -78 °C; (b) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 60% in 2 steps (+ **51**, 17% in 2 steps).

## 2.4.2. ヨウ化物 **E** の合成

次に、カップリングのもう一方のユニットとなるヨウ化物の合成を行った (Scheme 2.9)。

アセト酢酸エチルをパン酵母を用いて還元後、2回の酵素分割により光学純度を 98% e.e.に高めた(*S*)-3-ヒドロキシ酪酸エチル (**52**)<sup>31)</sup>に対して、既知の方法に従って THP 基で水酸基を保護し化合物 **53** とした。このエステル部分を 1 当量の DIBAL を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で作用させることによりアルデヒドへと還元し、次いで Wittig 反応により 2 炭素増炭したエステル **55** を得た<sup>36)</sup>。不飽和エステル **55** の二重結合を接触水素化し、さらに水素化アルミニウムリチウムで処理することにより飽和のアルコール **57**<sup>37,38)</sup> とした。最後に水酸基をヨウ素化することにより、求めるヨウ化物 **58** を収率よく得ることができた。



Scheme 2.9. ヨウ化物 **58** (= **E**) の合成

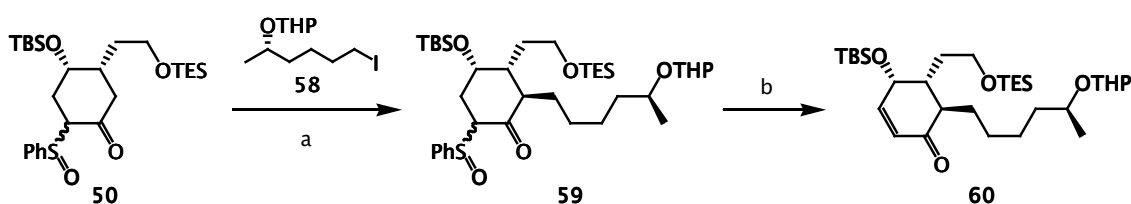
Reagents and conditions : (a) dihydropyran, PPTS, rt, 94%; (b) 1 eq. DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 81%; (c) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, quant.; (d) H<sub>2</sub>, Pd-C, rt, 95%; (e) LiAlH<sub>4</sub>, ether,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 98%; (f) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 87%.

### 2.4.3. $\beta$ -ケトスルホキシドとヨウ化物のジアニオンを用いたカップリング反応

$\beta$ -ケトスルホキシド **50** とヨウ化物 **58** が合成できたので、次に両者のカップリングについて検討した(Scheme 2.10)。

$\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの $\alpha'$ -位を塩基を用いてアルキル化する反応は一般に収率がよくないといわれている。しかし Walts と Roush は $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの誘導体である $\beta$ -ケトスルホキシドを用いればジアニオンを経てアルキル化を行なうことができ、次いで加熱によりスルホキシドを脱離させることで望む $\alpha'$ -アルキルシクロヘキセノンを得ることができると報告している<sup>39-41)</sup>。この反応の天然物合成への応用例は極めて少ないが、本合成ではこの方法を鍵反応として採用することとした。

先に合成した $\beta$ -ケトスルホキシド **50** に対してテトラヒドロフラン溶媒中、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 2.6 当量の LDA を作用させることにより橙色のジアニオンを生成し、これとヨウ化物 **58** を反応させることでカップリング体 **59** を得た。これを未精製のままトルエン中加熱することによりスルホキシドを *syn*-脱離させ、中程度の収率で立体選択的にシクロヘキセノン **60** を得ることができた。



Scheme 2.10.  $\beta$ -ケトスルホキシドとヨウ化物のカップリング反応

Reagents and conditions : (a) 2.6 eq. LDA, **58**, THF,  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; (b) CaCO<sub>3</sub>, toluene,  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 47% in 2 steps.

この際、望む **60** 以外の立体異性体の生成は観測されなかったが、ジアニオン中間体が **61** または **62** のいずれのコンホメーションをとった場合でも、下側

には立体的にかさ高い置換基が位置しており、上側から優先的に接近してくるヨウ化物に対してアニオンの攻撃が起こるためと考えられる。

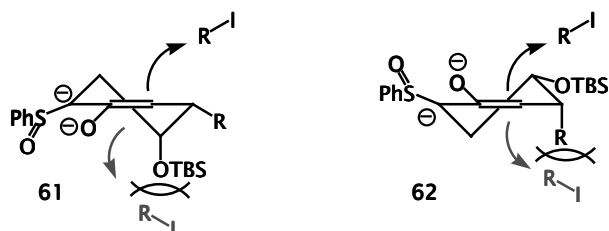


Fig. 2.4. ジアニオンのアルキル化における立体選択性

#### 2.4.4. Sch 642305 (7) の合成

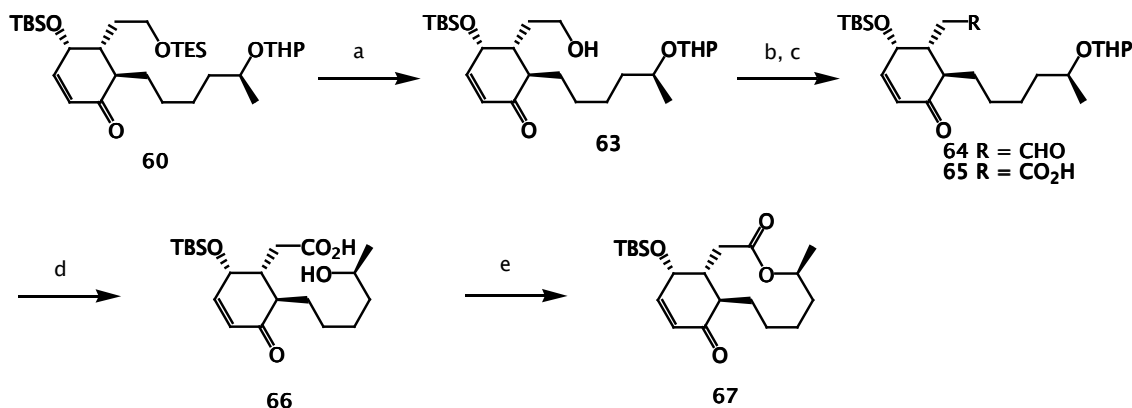
このようにして合成したシクロヘキセノン **60** の TES 基のみを希フッ化水素酸を用いて選択的に除去し、生じた水酸基を Dess-Martin 酸化、亜塩素酸酸化の 2 段階の酸化反応を用いてカルボン酸 **65** とした。

次いで THP 基を臭化マグネシウム・エーテル錯体を用いて選択的除去し、環化前駆体であるヒドロキシ酸 **66** を得た。

環化前駆体 **66** の合成に成功したため、Yamaguchi 法<sup>23,24)</sup>による 10 員環ラクTONの構築を検討した。

ヒドロキシ酸 **66** を THF 中、塩化 2,4,6-トリクロロベンゾイル、トリエチルアミンで処理して混合酸無水物とした後、この溶液を DMAP を溶解した還流トルエン中にシリンジポンプを用いて 14 時間かけて滴下することにより、よい収率で望む 10 員環ラクTON **67** を得ることができた。この際、少量の 2 量体ラクTONが生成した。一般に員数の大きな環を形成するには基質の濃度が重要であ

るためいくつかの濃度で試験したが、過度の希釈条件 (1 mM 以下) では収率の低下が見られるのみであり、濃度 1 mM の場合にもっとも収率よく目的の 10 員環ラクトンが得られた (Scheme 2.11)。



Scheme 2.11. 10 員環ラクトン (**67**) の合成

Reagents and conditions : (a) dil. HF, CH<sub>3</sub>CN, rt, 98%; (b) Dess-Martin periodinane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 84%; (c) NaClO<sub>2</sub>, 2-methylbut-2-ene, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, *tert*-BuOH, water, -78 °C, 90%; (d) MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, ether, rt, quant.; (e) 2,4,6-trichlorobenzoylchloride, TEA, THF, rt, then DMAP, toluene, reflux, 73%, diolide, 13%.

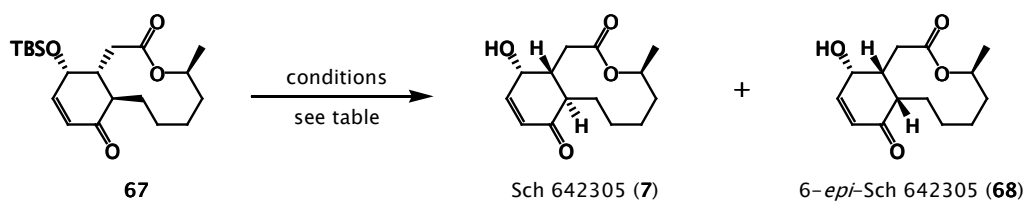
目的物である Sch 642305 (**7**) の合成に向けて残された工程は化合物 **67** の二級水酸基の脱保護のみであるが、この脱保護には若干の困難を伴った。脱保護の検討結果を次頁の Table 2.1 に示す。

はじめに一般的なシリル基除去の条件である TBAF や、HF・トリエチルアミンで処理したところ、目的とする Sch 642305 は得られず同定不能な分解物を与えるのみだった。*p*-トルエンスルホン酸や Dowex<sup>®</sup>-50 などの酸触媒で処理した場合 TBS 基は速やかに除去されたものの、同時に 6 位の異性化が進行した化合物 **68** を 25-50%程度与えることがわかった。酸あるいは塩基性の条件がエピメリ化の原因であると考え、TBAF をフッ化水素酸で中和した中性条件で処理すると、

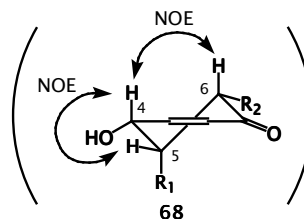


一度は Sch 642305 が選択的に得られたものの、その後の再現性が低く、やはりエピ体 **68** との混合物を与えるという結果になった。

この検討を行なっている間に、インドの Mehta ら<sup>17)</sup>により類似の化合物における TBDPS 基の除去に TBAF-酢酸が有効であるとの報告がなされたため、本合成においてもこの条件を適用したところ異性化を伴わない脱保護が達成された。その結果、望む Sch 642305 (**7**) のみを単一の生成物として収率よく得ることができた。



Conditions	Results
TBAF, THF	decomposition
HF·Et <sub>3</sub> N, CH <sub>3</sub> CN	decomposition
<i>p</i> -TsOH, MeOH	partial epimerization ( <b>7</b> : <b>68</b> = 1 : 1)
Dowex-50, MeOH	partial epimerization ( <b>7</b> : <b>68</b> = 3 : 1)
TBAF, HF, CH <sub>3</sub> CN	partial epimerization ( <b>7</b> : <b>68</b> = 1 : 1)
<b>TBAF, AcOH, THF<sup>17)</sup></b>	<b>7</b> as an only product (87%)



(左) Table 2.1. 化合物 **67** の脱保護条件

(右) Fig. 2.5. 6-*epi*-Sch 642305 (**68**) の NOE 実験

なお 6-*epi*-Sch 642305 (**68**) の構造は <sup>1</sup>H NMR のスペクトルおよび NOE 実験において 4-H, 5-H, 6-H 間に NOE が観測されたことにより決定した。

#### 2.4.5. Sch 642305 の物性

合成品および単離<sup>7)</sup>された Sch 642305 の  $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルを次頁に示す (Fig. 2.6, 2.7)。

得られた **7** は  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR とともに天然物とよい一致を示した。また高分解能 FAB マススペクトルにおいても **7** (分子式  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ) の擬分子イオンである、 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  イオン (式量 253.1440) に相当する 253.1444 のイオンが観測された。

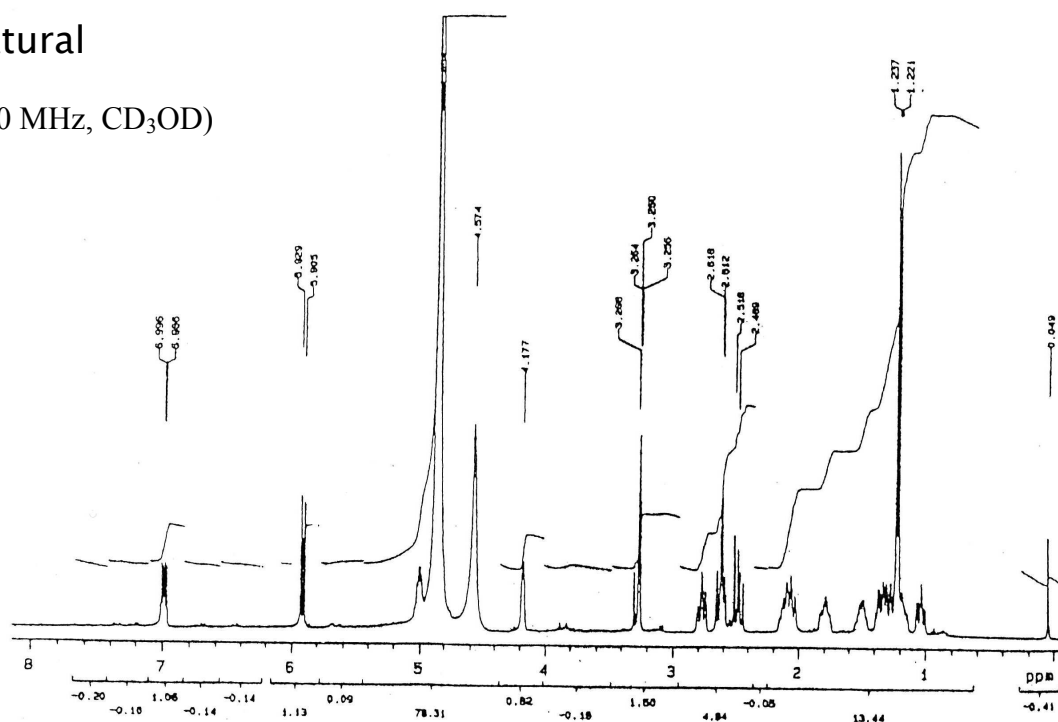
また、単離文献<sup>7)</sup>では HPLC 分取後、アセトン-水から再結晶することにより Sch 642305 (**7**) を白色固形物として得ているが、今回ヘキサン-アセトンから再結晶することにより無色の針状結晶として得られることがわかった。

比旋光度は文献値の  $[\alpha]_{\text{D}} + 67.44$  ( $c$  0.50, MeOH) に対して、合成品は  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} + 74$  ( $c$  0.50, MeOH) であり、また融点は文献値の 143-145 °C に対して、151-153 °C と合成品の方が高い値を示した。

なお、得られた **7** の光学純度は MTPA エステルとしたのち HPLC 分析 (Senshu Pak Silica-1251-N カラム, 4.6 mm $\phi$  x 250 mm, 流速 1 ml/min, ヘキサン/酢酸エチル 5:1, (*S*)-MTPA エステル:  $R_t$  = 10.2 min, (*R*)-MTPA エステル:  $R_t$  = 11.4 min) により 99% e.e.以上であることを確認した。

Natural

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



Synthetic

(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

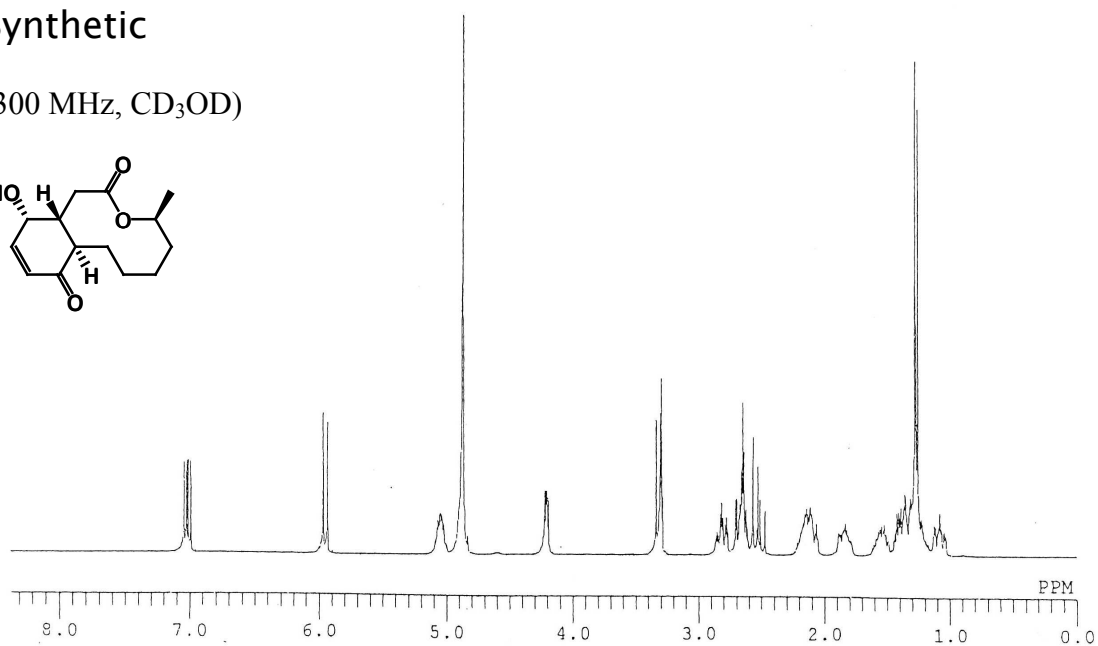
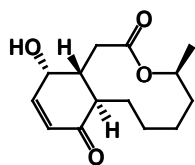
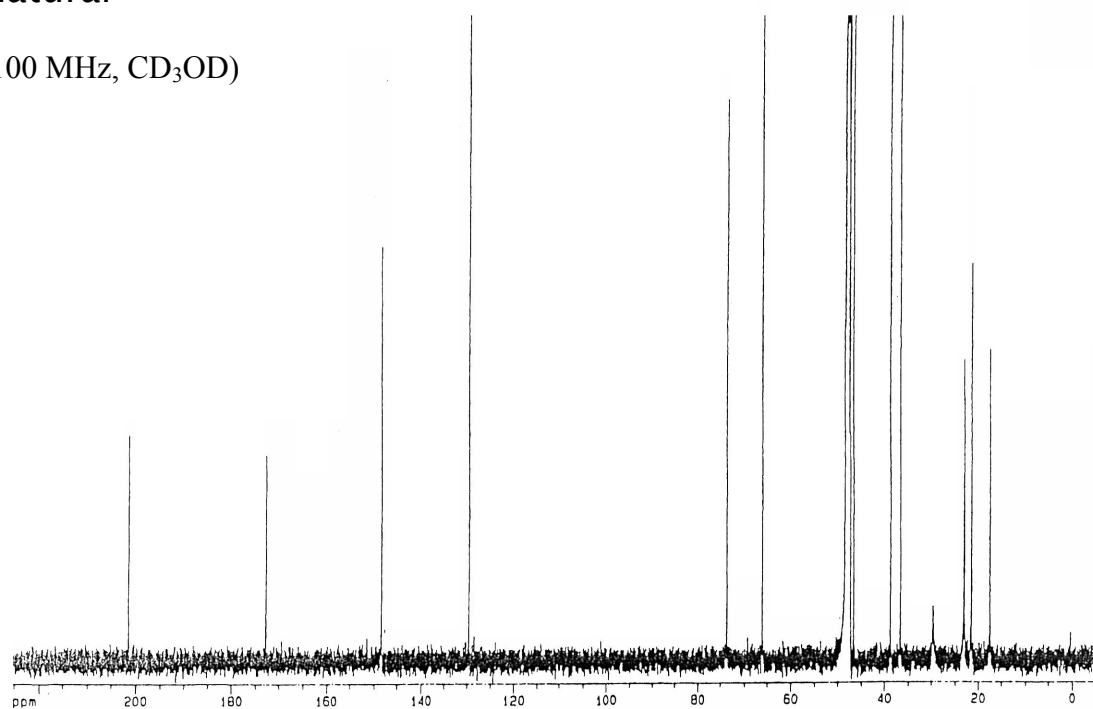


Figure 2.6. 天然物および合成した Sch 642305 (7) の <sup>1</sup>H NMR スペクトル <sup>7)</sup>

## Natural

(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



## Synthetic

(125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

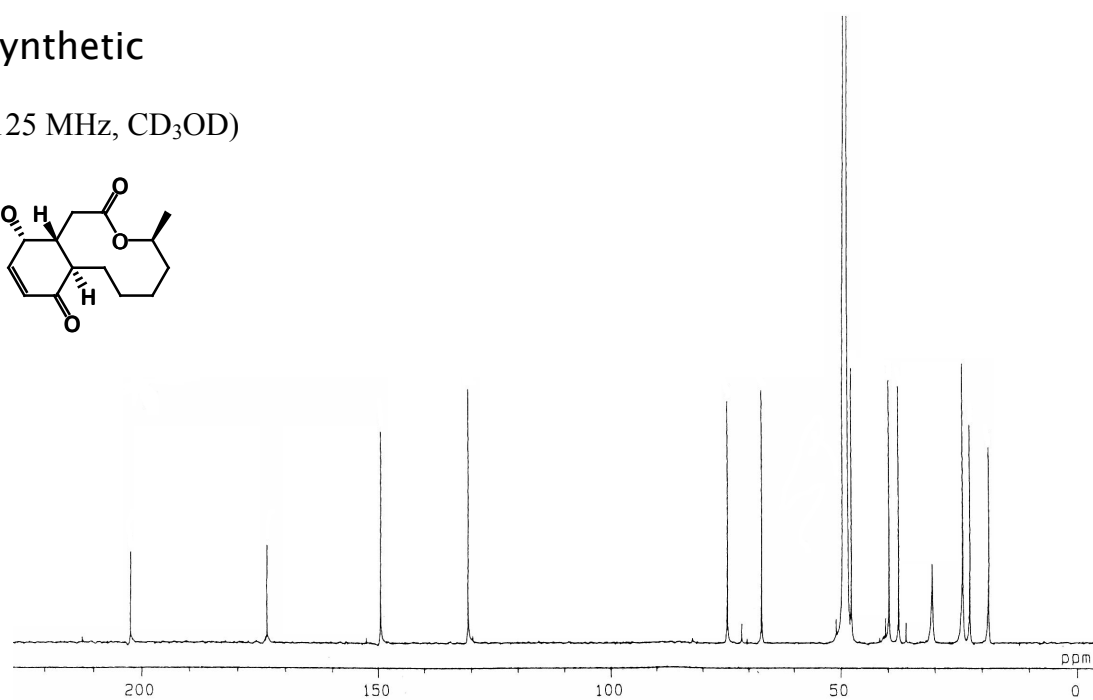
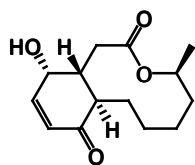
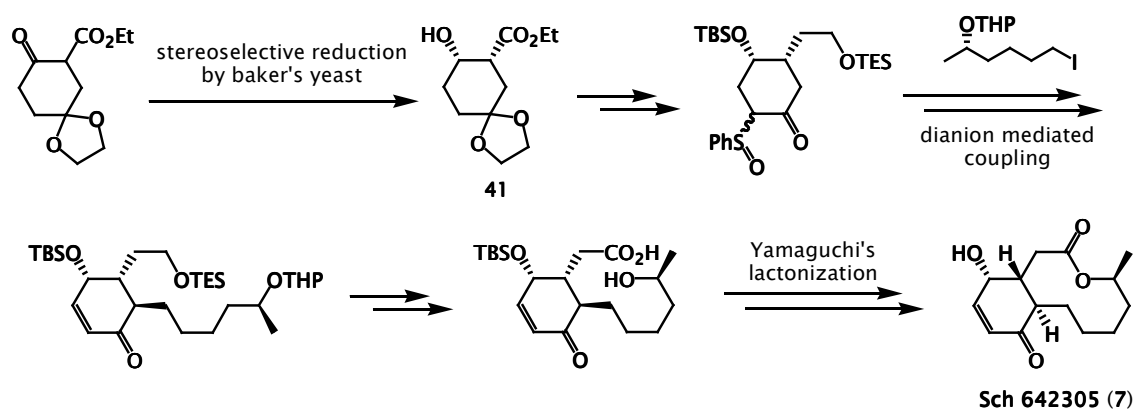


Figure 2.7. 天然物および合成した Sch 642305 (7) の <sup>13</sup>C NMR スペクトル <sup>7)</sup>

## 2.5. まとめ

以上のように、バクテリアの DNA プライマーゼ阻害活性および HIV-1 Tat の転写抑制活性を有する Sch 642305 を、 $\beta$ -ケトスルホキシドのジアニオンを用いた立体選択的アルキル化と二重結合導入、および Yamaguchi 法によるマクロラクトン化を鍵反応に用いて合成することに成功した。



Scheme 2.12. Sch 642305 (7) の合成

総収率はキラルビルディングブロック **41** より 18 工程 13%であった。

本研究は Sch 642305 の世界で 2 例目の全合成例となった。他グループによる合成と比較しても、総収率 13% は Carda らと並んで最も高く効率がよいといえる。また、ジアニオンのカップリングにおいて種々のヨウ化物とカップリングさせることにより、ラクトン部分を改変した類縁体も合成が可能であり、構造活性相関研究にも寄与できる合成経路である。

以上のように DNA プライマーゼ阻害活性をはじめ、種々の興味深い生物活性を有する Sch 642305 の立体選択的かつ効率的な合成経路を確立できたと考えている<sup>42)</sup>。

### 3. 本論

IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的増殖抑制活性を有する

tyroscherin の合成、構造訂正および生物活性に関する研究

#### 3.1. 序文

微生物の二次代謝産物には多種多様な構造が知られているが、なかでも窒素を含有する化合物に強力な活性が見出されることが多い。

窒素原子は生物体内に多く存在する元素のひとつでありタンパク質、核酸の塩基、神経伝達物質などの一次代謝産物にも含まれ生命の維持に欠かせない役割を果たしている。

生物体内に含まれる窒素は、微生物あるいは植物の作用により硝酸またはアンモニアから、グルタミン酸をはじめとするアミノ酸として有機化合物の一部に取り込まれたものであり、食物連鎖を通じて各生物に分配されている。

生物はこうしたアミノ酸を出発原料に、多彩な窒素を含有する有機化合物を生合成しその生存に役立てている。この結果、含窒素化合物は生物界にきわめて広範に分布する化合物群となり、また実に多様な生物活性を有している。

生物活性を有する微生物由来の含窒素化合物のうち人類にとって特に有用であるものをいくつか挙げる (figure 3.1)。

アオカビの代謝産物である penicillin が Fleming により発見され、抗生物質研究の先駆けとなったことは科学者ならずとも知るところである。この成分である penicillin G (101) は $\beta$ -ラクタム構造を有する含窒素化合物である<sup>43)</sup>。Kasugamycin (102)<sup>44)</sup>は奈良県春日神社境内の土壌中の放線菌の代謝産物であるが、稲作において問題となるいもち病の防除に有効な役割を果たしている。

blasticidin S (102)<sup>45)</sup>も同様の活性を示し、それまで有機水銀剤などに頼っていたいもち病の防除を大きく変えることとなった。

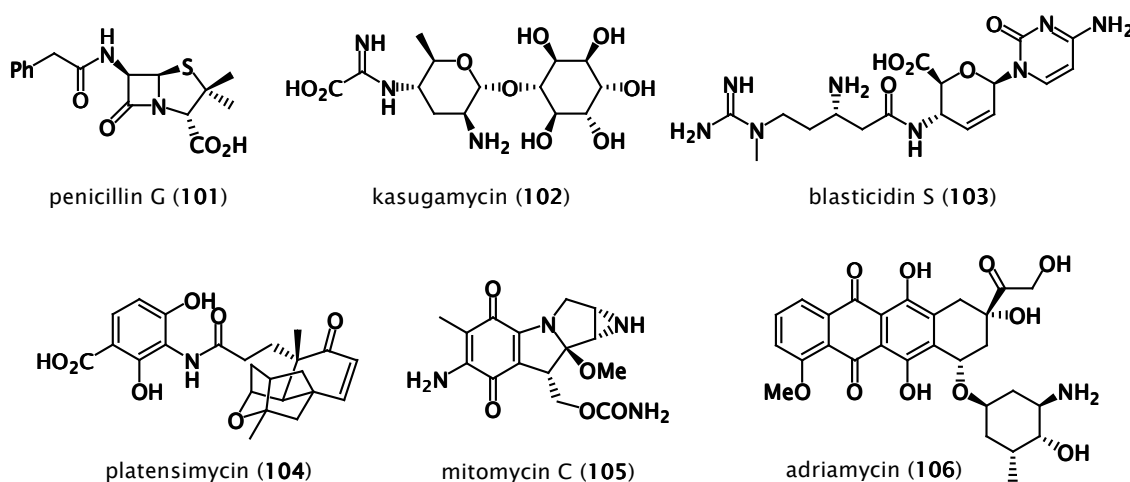


Figure 3.1. 生物活性を示す天然含窒素化合物

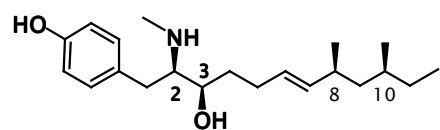
Platensimycin (104)<sup>46)</sup> は細菌の脂肪酸合成を選択的に阻害する新しいタイプの抗生物質として、近年大きな注目を集めている化合物である。

また mitomycin C (105)<sup>47)</sup> および adriamycin (106)<sup>48)</sup> はいずれも抗腫瘍活性を有する微生物由来の含窒素化合物である。

このように微生物由来の含窒素化合物には人類にとって有用な活性を持つものが多く、今後の研究の発展に大きな期待が寄せられている。

Tyroscherin は 2004 年早川らにより、石垣島で採取された *Pseudallescheria* 属の菌類の培養液から単離、構造決定された化合物で、IGF-1 依存的ヒト乳がん細胞株 MCF-7 に対して選択的な増殖抑制活性を有することが報告されている<sup>49)</sup>。IGF-1 レセプターを通じたシグナル伝達はある種のがん細胞の生存、および増殖に重要な役割を果たしていることから<sup>50)</sup>、この過程を選択的に阻害する化合物は IGF-1 依存的ながんに対する有用な分子標的治療薬となる可能性を有している。





Proposed structure of tyroscherin (**107**)

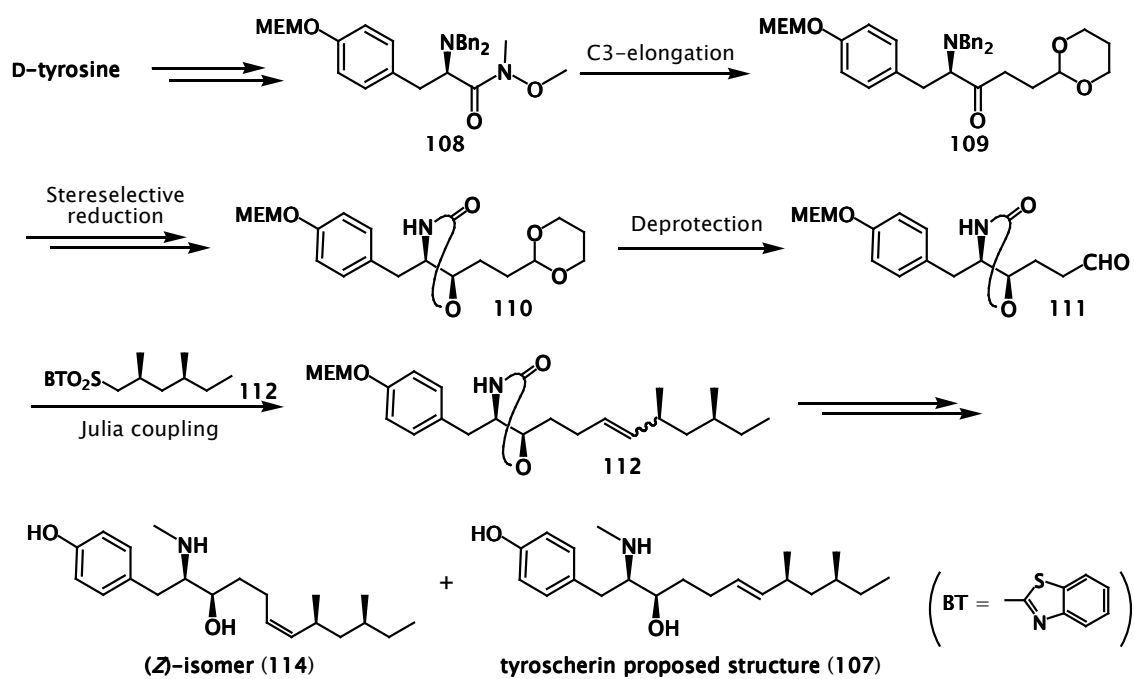
Figure 3.2. Tyroscherin の提唱構造<sup>49)</sup>

早川らの NMR などによる構造解析の結果、Tyroscherin には構造 **107** が提唱された。Tyroscherin は親水性フェノール、アミノアルコール部分と疎水性の 2 つのメチル分岐を有するアルキル側鎖を持ち、その立体化学は *2R,3R,8S,10S* と決定された<sup>49)</sup>。

Tyroscherin の選択的な活性発現の作用機序は依然不明であったことから、生物活性試験への試料の提供および、構造活性相関研究による活性発現機構の解明とさらに有用な活性を有する類縁体の創成を目指し、本化合物の合成研究に着手することとした。

### 3.2. これまでの研究

これまで当研究室においては柴田ら<sup>51)</sup>が Tyroscherin の合成研究を行ってきた(Scheme 3.1)。柴田らは D-チロシンを出発原料として用い、定法に従ってアミノ基を 2 つのベンジル基で保護し、フェノール性水酸基には MEM 基による保護を行なった。これを Weinreb アミド<sup>52)</sup> **108** へと変換し、アルキルリチウムを作用させることにより 3 炭素伸長したケトンへと変換した。ケトン **109** に対しベンジル基の嵩高さを利用した立体選択的還元<sup>53)</sup>を行なうことより選択的に *syn*-アミノアルコールへと変換した。ここでアミノ基を一旦脱保護しあらためて環状カルバマートとして保護を行ない **110** を得た。続く反応はジオキソラン **110** の加水分解によるアルデヒドの脱保護であったが、この化合物にはほかにも MEM エーテル、環状カルバマートといった酸に不安定保護基を有しており、ジオキソランの選択的加水分解反応は低収率であった。得られたアルデヒド **111** をジメチルヘキシル基を有するスルホン **112** と Julia カップリング<sup>54,55)</sup>を行ない、*N*-メチル化と脱保護を経て提唱構造 **107** を合成しようと試みた。しかしながらメチル化および最終工程の脱保護の収率は低く、また Julia カップリングにおける *EZ* 選択性も低かったことから、**107** とその幾何異性体 **114** との混合物が得られたのみであった。これらの幾何異性体は分離困難であったため純粋な **107** を得るには至らなかった。

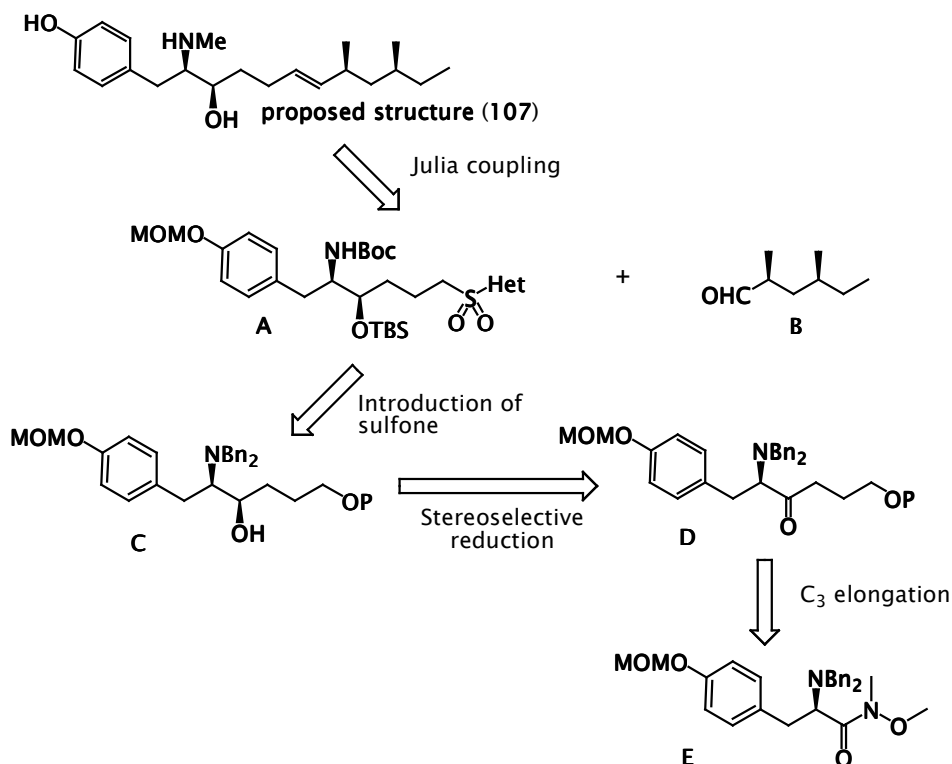


Scheme 3.1. 柴田らによる tyroscherin の合成研究<sup>51)</sup>

### 3.3. Tyroscherin 提唱構造の合成

#### 3.3.1. Tyroscherin の合成計画

将来的に構造活性相関研究も視野に入れていることから、左側アミノアルコール部分と右側のアルキル部分とを合成の終盤に二重結合形成反応を用いて結合させることが望ましい。これにより左右の構造を改変した類縁体合成にも応用できると考えた。柴田らもこの考えに基づき合成研究を行っていたが、最終工程の脱保護の収率が低かった点、Julia カップリングの *EZ*-選択性が低かった点が問題であった。そこで今回はスルホンとアルデヒドの組み合わせを逆にし、左側のアミノアルコール部分をスルホン **A**、右側のアルキル部分をアルデヒド **B** とした前駆体を用いて Julia カップリングの検討を行なうこととした。また保護基に関しては除去が容易なものを選択しようと考えた。



Scheme 3.2. Tyroscherin 提唱構造 (107) の合成計画

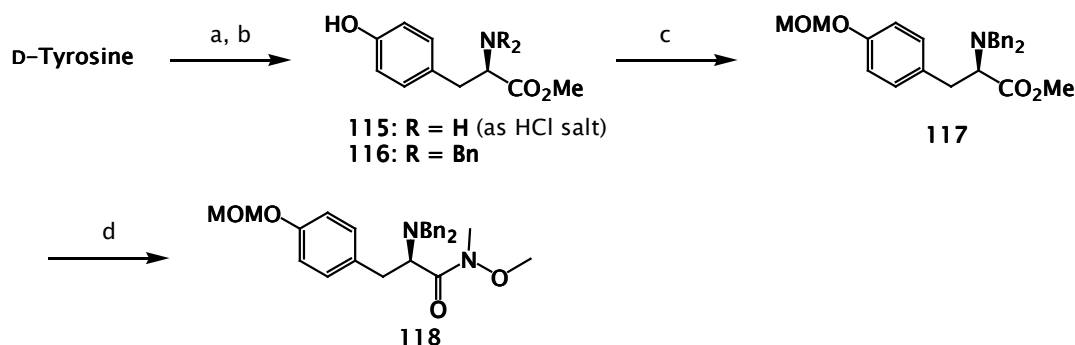
右側アルデヒド **B** の製法は Organ らによって確立されている<sup>56)</sup>。左側スルホン **A** はアルコール **C** から容易に調製が可能であると考えた。アルコール **C** はケトン **D** のアミノアルコールへの還元に関して、Reetz らはアミノ基を嵩高いジベンジルで保護することにより高い *syn*-選択性が得られると報告している<sup>53)</sup>。一方、合成終盤には二重結合が存在するため、一般に接触還元により脱保護するベンジル基は保護基として適さない。従って Julia カップリング以前に窒素の保護基はベンジルから Boc へとかけかえることにした。

ケトン **D** は **E** へのアルキル基の導入により得られると予想できる。**E** は D-チロシンから容易に誘導が可能であると考えられる。

### 3.3.2. 提唱構造左側ユニットの合成

はじめに、左側部分の合成を行なうこととした。

後にケトン **D** に対して *syn*-選択的な還元を行なうため Reetz らの報告<sup>49)</sup>と同様のベンジル基を窒素の保護基として用いることとし、まず D-チロシンをメチルエステルへと変換した後に *N,N*-ジベンジル保護体 **116** へと導いた。フェノール性水酸基の保護は合成の最終段階まで除去する必要はないと考え、種々の条件に対し適度に抵抗する MOM 基による保護を行ない **117** とした。これに *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン、臭化イソプロピルマグネシウムを作用させることにより Weinreb アミド **118** とした<sup>52)</sup>。



Scheme 3.3. Weinreb アミド **118** の合成

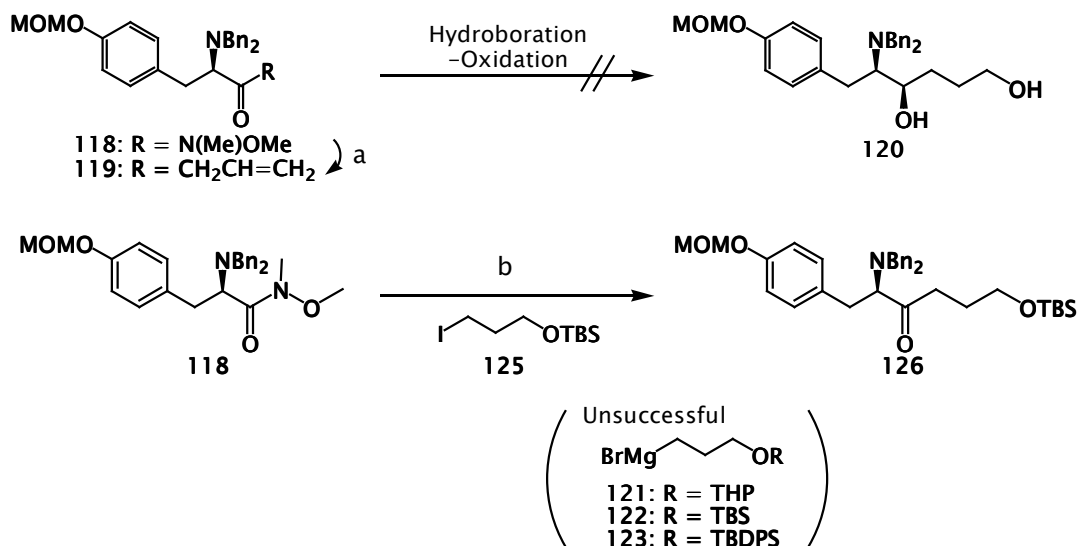
Reagents and conditions : (a)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH, reflux, quant.; (b) BnBr, DIPEA, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 97%; (c) MOMCl,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 95%; (d) MeNHOMe $\cdot\text{HCl}$ , *i*-PrMgBr, THF,  $-20^\circ\text{C}$  to rt, 93%.

得られた Weinreb アミド **118** を有機金属試薬を用いて 3 炭素増炭したケトンへと変換しようと試みた。この際試薬の 3-位に水酸基等価の置換基が必要である。

まず始めにアリル基を導入後、ヒドロホウ素化による 1 級アルコールの形成と同時にケトン部分の還元を行なおうと考えた。調製した Weinreb アミド **118** を塩化アリルマグネシウムで処理することにより定量的に付加体 **119** を得た。これをヒドロホウ素化の条件に供し、次いでアルカリ性過酸化水素水で処理したところ複雑な混合物を与え、目的のジオール **120** を得ることはできなかった。この理由として 3 級アミンは一般に酸化的条件に弱く、化合物が分解してしまったことが理由のひとつであると考えられる。このためアルキル化に際し、保護した水酸基を有する有機金属試薬の付加反応を試みることにした。

THP、TBS、TBDPS などで保護された Grignard 試薬 **121-123** を調製しアミド **118** との反応を試みたが、反応は全く進行しなかった。これは分子内キレートにより試薬の反応性が低下したためと考え、より求核性の高いリチウム試薬を用いることとした。即ち、ヨウ化物 **125** より調製したリチウム試薬をアミド **118**

に作用させたところ反応が進行し、収率よくケトン **126** を得ることができた (Scheme 3.4)。



### Scheme.3.4. 3 炭素増炭反応の検討

Reagents and conditions: (a) allylmagnesium chloride, ether, 0 °C, quant.; (b) TBSO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>I, *tert*-BuLi, ether, -78 °C to rt, 86%.

$\alpha$ -*N,N*-ジベンジルアミノケトンの立体選択的還元反応は Reetz らの方法に従った<sup>53)</sup> (Scheme 3.5)。化合物 **126** はメタノールに対して溶解性が低かったためエタノールを少量添加して溶解し、水素化ホウ素ナトリウムにより還元した。その結果反応は円滑に進行しアミノアルコール **127** を単一異性体として与えた。

立体化学は **127** をオキサゾリジノン **134** に変換して確認したが、4-位の置換基と 5-位の水素間に NOE が観測されたことから目的の *syn*-体であると決定した。

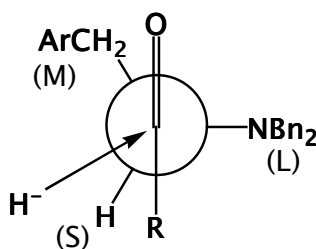


Figure 3.3. Felkin-Anh モデルによる還元の立体選択性

本還元反応の立体選択性は Felkin-Anh のモデル<sup>54)</sup>により説明できる。即ち最も嵩高い *N,N*-ジベンジルアミノ基がカルボニル基と  $90^\circ$ の二面角をなし、カルボニル炭素の反結合性軌道と  $\alpha$ -位のプロトンがゴーシュに存在する配座 (Figure 3.3) において、求核剤がプロトンと平行な方向から攻撃した結果、望む立体選択性が得られたと考えられる。

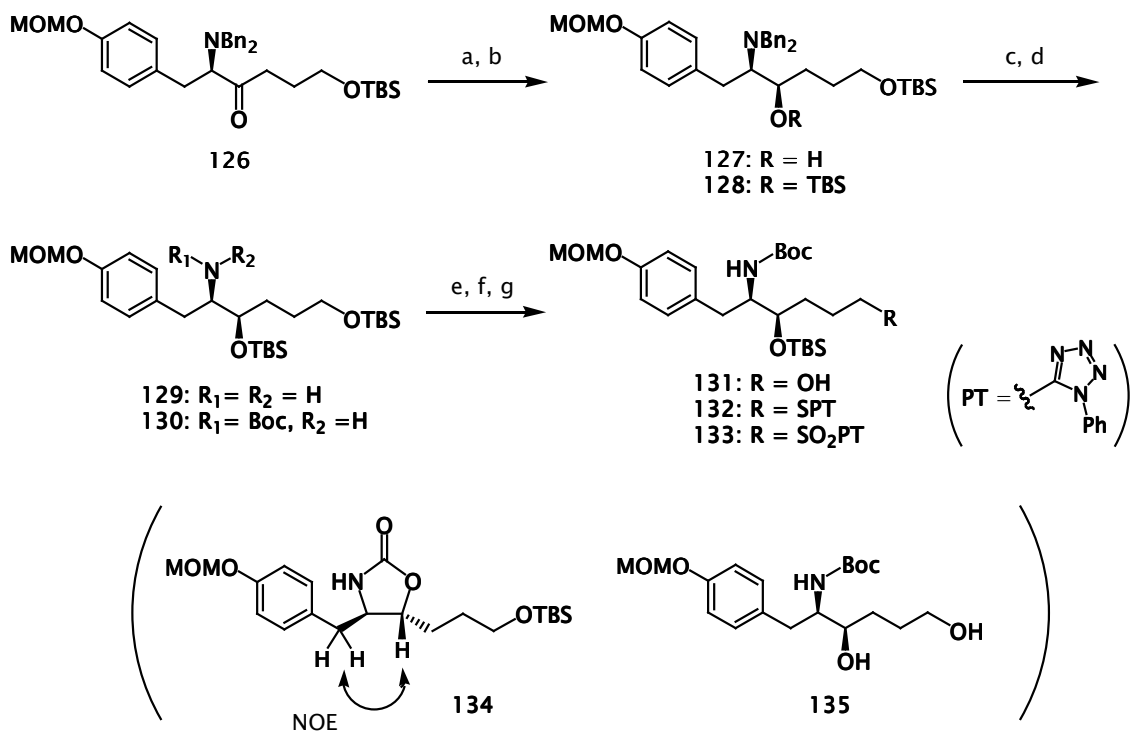
生じた 2 級水酸基には TBS 基による保護を行なった。

この段階で、アミノ基はベンジル基により保護されている。通常ベンジル基の除去には接触還元条件が用いられるため、二重結合が形成される Julia カップリング以前に脱保護し、異なる保護基に変換しておく必要がある。ベンジルアミン **128** を接触還元条件に付すことにより窒素原子上のベンジル基を加水素分解により除去し、遊離のアミンとした後に、改めて *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 基により保護を行なった (Scheme 3.5)。

Julia カップリング前駆体となるスルホン合成するためには、bis-シリルエーテル **130** の一級水酸基のみを選択的に脱保護する必要がある。フッ化水素酸、HF・ピリジン、*p*-トルエンスルホン酸処理では望む **131** と **135** とのおよそ 1:1 の混合物を与えたが、メタノール中 Dowex<sup>®</sup>-50 により処理することにより脱保護における 1 級水酸基選択性を向上できた。この反応の後処理では、樹脂をろ別後トリエチルアミンを用いて残存した酸を中和することにより収率よく目的物が得られた。



アルコール **131** を定法に従い、Mitsunobu 反応<sup>25,26)</sup>、モリブデン酸と過酸化水素による酸化を経て、スルホン **133** とした。1-フェニル-1*H*-テトラゾール-5-イル (PT)スルホンを選択した理由については後述する。

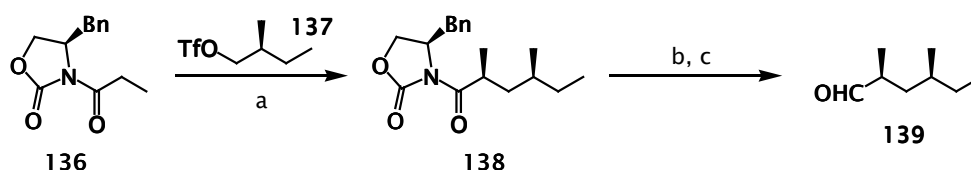


Scheme 3.5. スルホン **133** の合成

Reagents and conditions : (a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, EtOH, -20 °C, 99%, single isomer; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 78%; (c) H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOH, EtOAc, 92%; (d) (Boc)<sub>2</sub>O, THF, 94%; (e) Dowex<sup>®</sup>-50, MeOH, 71% (and 25% of diol); (f) PTSH, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 99%; (g) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, 85%;

### 3.3.3. アルデヒド **B** の合成

アルデヒド **B** の合成法は既に Organ ら<sup>56)</sup>によって確立されているため、ここでは簡単に述べる。キラルなオキサゾリジノン **136**<sup>59)</sup> をトリフラート **137** と反応することにより **138** とし、不斉補助基の還元的除去と酸化反応を経てアルデヒド **139** を合成した。

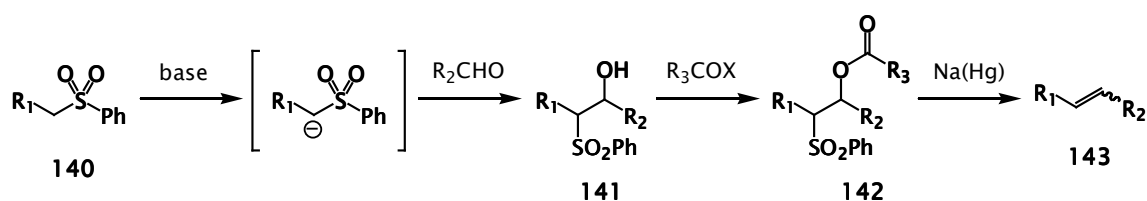


Scheme 3.6. アルデヒド **139** (= **B**) の合成

Reagents and conditions : (a) **137**, LDA, THF,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 70%, dr = 10:1; (b)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, ether,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 71%; (c) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70%.

### 3.3.4. 一般的な Julia カップリングの反応機構

ここで一般的な Julia カップリングについて解説する。Julia カップリングは M. Julia らにより 1973 年に報告された反応でフェニルスルホンとアルデヒドからオレフィン合成する反応である<sup>54,55)</sup>。Scheme 3.7 に示すように、まず塩基を用いてスルホン **140** の  $\alpha$ -位のプロトンを引き抜きアニオンとし、これとアルデヒドを反応させることによりヒドロキシスルホン **141** を得る。これを無水酢酸あるいは安息香酸誘導体を用いて  $\beta$ -アシロキシスルホン **142** へと変換した後に、ナトリウムアマルガムを用いて還元的に二重結合 **143** を得る反応である。これは現在では classical Julia coupling と呼ばれている。



Scheme 3.7. Classical Julia カップリングの反応機構

この反応の改良法として S. Julia らはフェニルスルホンのかわりに 2-アルキルスルホニルアゾール類を用いることにより、塩基、アルデヒドと作用させるだけで二重結合を得る反応を開発し、改良 Julia カップリングまたは one-pot Julia カップリングと呼ばれている<sup>60)</sup>。これまでスルホン類としてベンゾチアゾール-2-イル(BT)スルホン **144**<sup>60)</sup>、1-フェニル-1*H*-テトラゾール-5-イル(PT)スルホン **145**<sup>61)</sup>、1-(*tert*-ブチル)-1*H*-テトラゾール-5-イル(TBT)スルホン **146**<sup>62)</sup>、ピリジン-2-イル(PYR)スルホン **147**<sup>63)</sup>などが Julia カップリングに有用であると報告されている。

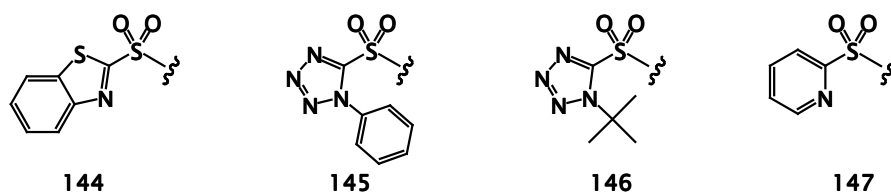
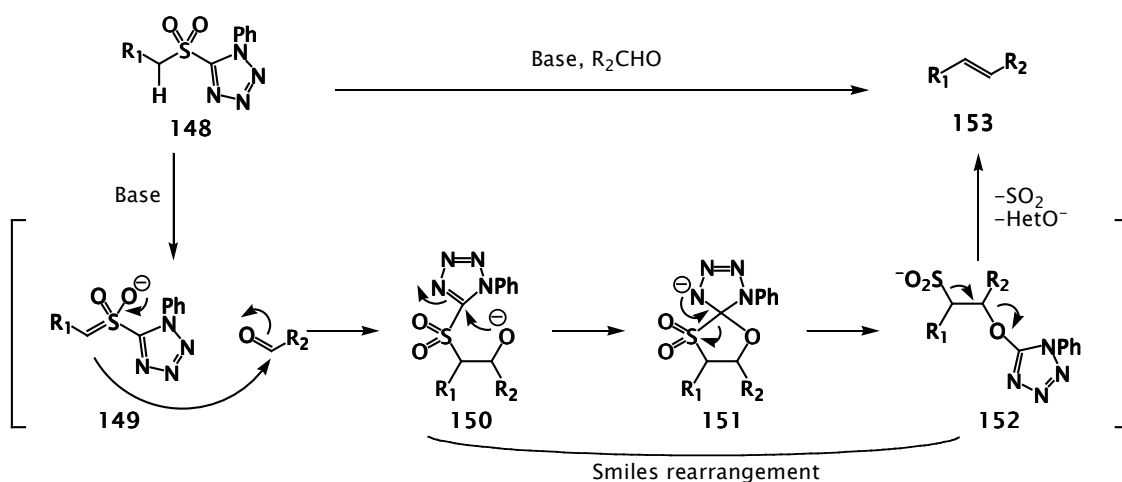


Figure 3.4. One-pot Julia カップリングに用いられるスルホン類

One-pot Julia カップリングには Scheme 3.8 に示す反応機構が提唱されている。ここでは PT スルホンを例に挙げて解説する。即ちはじめにスルホン **148** と塩基との反応によりアニオン **149** が生成し、アルデヒドに求核攻撃を行なうことによりβ-アルコキシスルホン **150** となる。この **150** は不安定な化学種であるため、Smiles 転位<sup>64)</sup>によりスピロ環型中間体 **151** を経由してスルフィン酸塩 **152** となる。その後、二酸化硫黄と金属フェニルテトラゾロン塩の脱離が起こることにより二重結合を生成するものである。



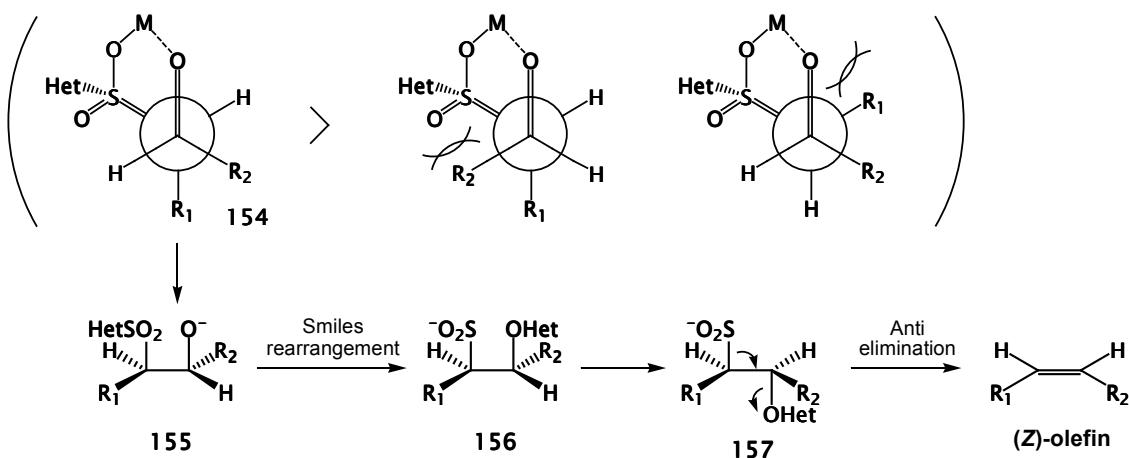
Scheme 3.8. One-pot Julia カップリングの反応機構

One-pot Julia カップリングではスルホンの違いによって生成物の *E,Z* がある程度制御されることが経験則として知られている。先にあげた中で **146** と **147** は一般的に(*Z*)-オレフィンを生成しやすく、**144** はスルホン、アルデヒドのいずれかが $\alpha,\beta$ -不飽和である場合に(*E*)-オレフィンを生成しやすい。PT スルホン **145** は比較的(*E*)-オレフィンを生成しやすいが、スルホンの種類によりこのような選択性が発現する理由についてはよくわかっていない。

また、同様の基質を用いた場合でも塩基の対カチオン、溶媒の種類によって *E,Z* の選択性が異なることが多くの研究者によって報告されている<sup>57)</sup>。対カチオンとしてはリチウム>ナトリウム>カリウムの順に(*Z*)-体を形成する傾向が強く、溶媒は極性の低いもののほうが、よい高いものに比べ(*Z*)-体を形成する傾向が強い。

このような効果が現れる理由としては分子内でのキレーションの有無が関わっていると考えられる。キレーションが存在する場合とそうでない場合における One-pot Julia カップリングによるオレフィン生成のメカニズムを図 3.5 中の A,B にあげた。

**A: Chelation control model**



**B: Non-chelation model**

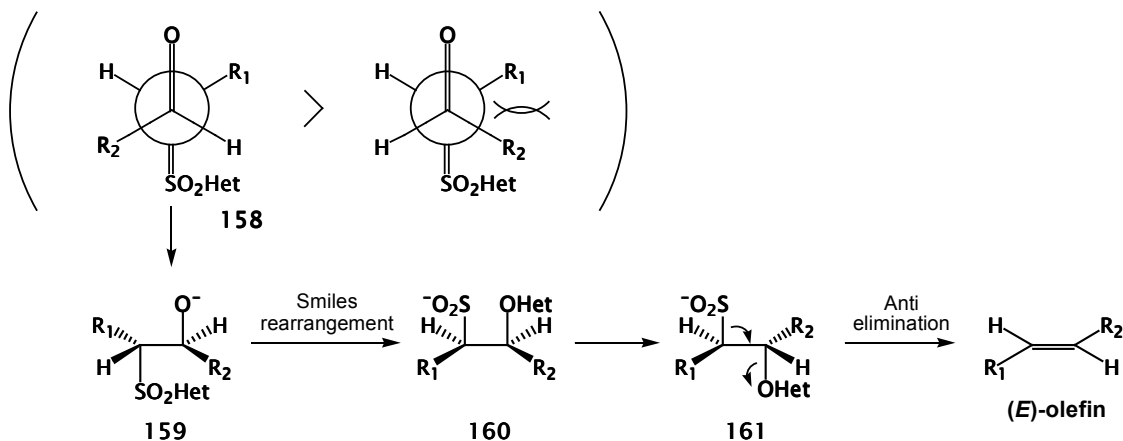


Figure 3.5. キレーションの有無による幾何異性の発現

キレーションが存在する条件 **A** では、カップリング時に上段三つの Newmann 投影式のうち立体的な反発のもっとも小さな遷移状態 **154** をとり、Smiles 転位と *anti*-脱離を経て(*Z*)-オレフィンを生成する。

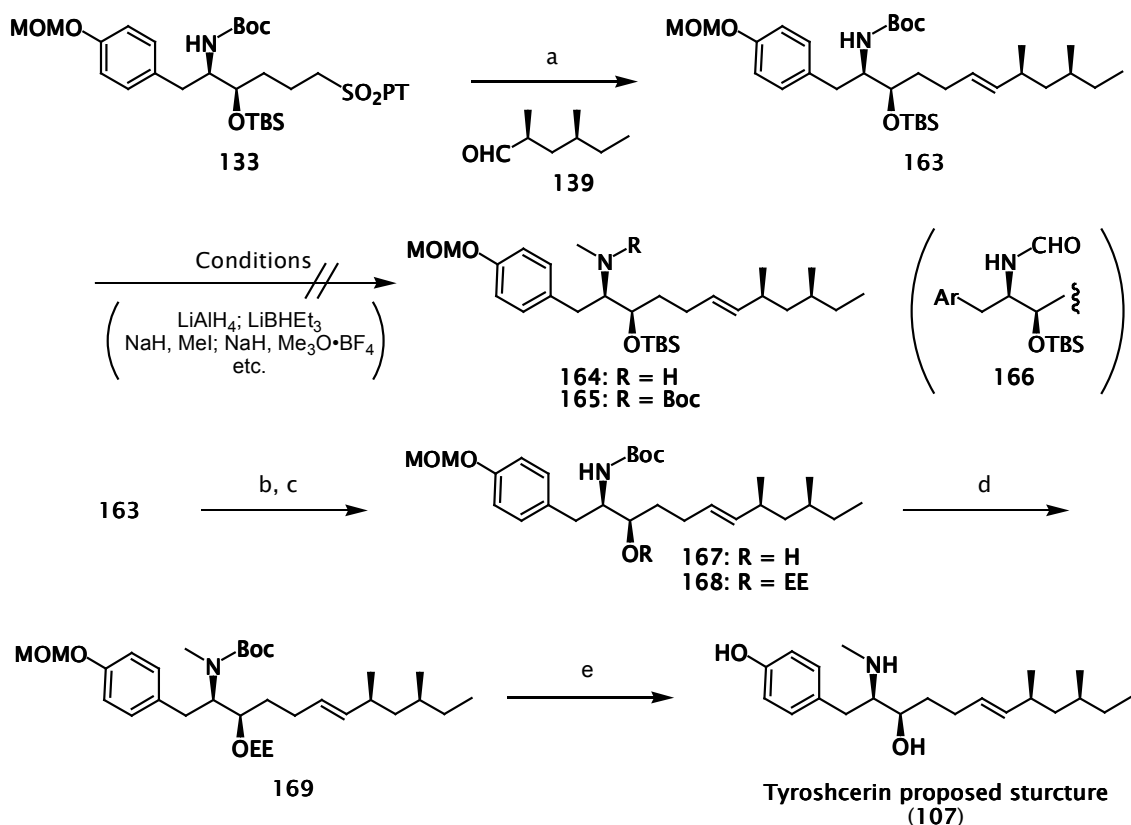
一方でキレーションが存在しない場合 **B** はモデル **158** から *anti*-付加体 **159** が得られ、炭素－炭素結合の回転と Smiles 転位、*anti*-脱離が交互に起こり(*E*)-オレフィンとなる<sup>57)</sup>。

以上のことから筆者はスルホンとして PT スルホン<sup>61)</sup>を用いることとした。

### 3.3.5. Tyroscherin 提唱構造 (107) の合成

スルホン、アルデヒドの両ユニットが合成できたため、Julia カップリングの検討を行なった(Scheme 3.9)。溶媒、塩基には比較的キレーション能が低い KHMDS およびテトラヒドロフランを選択し、スルホン **139** およびアルデヒド **133** と 1 当量の塩基を用いて Julia カップリングを行なったところ、(*E*)-体が主成分であるカップリング体 **163** が得られた。この反応の収率は 27%であり、原料のスルホン **133** を 61%回収した。アルデヒド **139** は揮発性が高いこともあり回収できなかった。

スルホン **133** には塩基により引き抜かれうるアミド窒素上のプロトンがあることから 2 当量の塩基を用いたところ、原料は消失し 76%の収率でカップリング体を得ることができた。このとき *E/Z* 比は 7:1 であり、高速液体クロマトグラフィー(Silica-5251-N, 25 cm, 20 mm $\phi$ , ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により分取が可能であった。一方、溶媒として THF/DMPU = 4/1 の混合溶媒を用いたところ収率 35%ながら(*E*)-選択的にカップリング体 **163** を得ることができた。



Scheme 3.9. Tyroscherin の提唱構造 (107) の合成

Reagents and conditions; (a) KHMDS, **139**, THF, -78 °C to rt, 76%, *E:Z* = 7:1; (b) Dowex<sup>®</sup>-50, MeOH, 96%; (c) ethyl vinyl ether, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, quant.; (d) NaH, MeI, THF, reflux, quant.; (e) HCl, MeOH, 99%.

ここで得られた(*E*)-オレフィン **163** の Boc 基を還元することにより *N*-メチルアミンへと変換しようと試みた。はじめに水素化アルミニウムリチウムを用いて試験したところ、常温では全く反応が進行せず、テトラヒドロフラン還流下では複雑な混合物を与え目的の化合物 **164** を得ることができなかった。次にテトラヒドロフラン中水素化トリエチルホウ素リチウムを作用させたところ部分還元が起こったホルムアミド **166** が得られたが、加熱条件下でもこの化合物をこれ以上還元することはできなかった。

このため tyroscherin に必要な *N*-メチルアミンは、カルバマート窒素のメチル化と続く Boc 基の除去により合成することとした。化合物 **163** を水素化ナトリウムと数種のメチル化剤で処理したところ、目的の **165** は得られず原料を回収するという結果であった。この原因として隣接酸素上の TBS 基はきわめて嵩高いために反応を阻害していると考え、これをいったん立体障害の小さなエトキシエチル基に変換した後にメチル化を行なうことにした。

水酸基上の TBS 基を Dowex<sup>®</sup>-50 を用いて除去し、次いでエチルビニルエーテルとピリジニウム *p*-トルエンスルホナートを用いてエトキシエチル化することにより EE 保護体 **168** とした。これをテトラヒドロフラン中水素化ナトリウム、ヨウ化メチルと煮沸することにより目的とする *N*-メチル体 **169** を収率よく得ることができた(Scheme 3.9)。

最後に **169** を塩酸を用いて MOM 基、Boc 基、EE 基を一度に除去し tyroscherin の提唱された構造を有する化合物 **107** を合成することができた。合成した化合物 **107** の <sup>1</sup>H NMR スペクトルデータは構造をよく支持しているものの、報告された天然物の値とは一致しなかった<sup>49)</sup>。また、天然物は白色粉末として得られたと報告されていたが、合成品は無色の油状物質であった。

合成品と天然物の間ではスペクトルデータが異なることから、構造決定の際に誤りが生じた可能性がある。両者の <sup>1</sup>H NMR スペクトルの比較を行なったところ、合成品と天然物の間では 1-位、2-位および 3-位の化学シフトがもっとも異なっていた(Table 3.1)。



	<sup>1</sup> H NMR (ppm, multiplicity, Hz, 500 MHz, CD <sub>3</sub> OD)			
	1-H <sub>a</sub>	1-H <sub>b</sub>	2-H	3-H
Natural tyroscherin <sup>49)</sup>	2.86 dd, 14.0, 7.0	2.91 dd, 14.0, 7.0	3.34 ddd, 7.0, 7.0, 3.0	3.83 dt, 10.0, 3.0
Proposed structure ( <b>107</b> )	2.87 dd, 13.8, 8.3	2.96 dd, 13.8, 6.0	3.22 ddd, 8.3, 6.0, 4.7	3.62 ddd, 6.8, 5.3, 4.7

Table 3.1. 天然物および合成した **107** の化学シフト値の比較 <sup>49)</sup>

### 3.4. Tyroscherin の構造決定法

ここで単離された際の構造決定法について解説する(Figure 3.6)。早川らは平面構造を COSY、HMQC および HMBC などにより決定した後、左側アミノアルコール部分の相対立体配置を 1-位から 3-位にかけての異種核間遠隔結合定数 <sup>65)</sup>により *syn* と推定した。さらに誘導体 **170** に対して改良 Mosher 法 <sup>66)</sup>を適用することにより 3-位の絶対立体配置を *R* と決定している。一方、右側ジメチルヘキシル部分は異種核間遠隔結合定数により相対立体配置を決定したほか、絶対立体配置を分解実験を経て既知化合物 **171** へと誘導した後に比旋光度を比較することにより決定している <sup>49,67)</sup>。

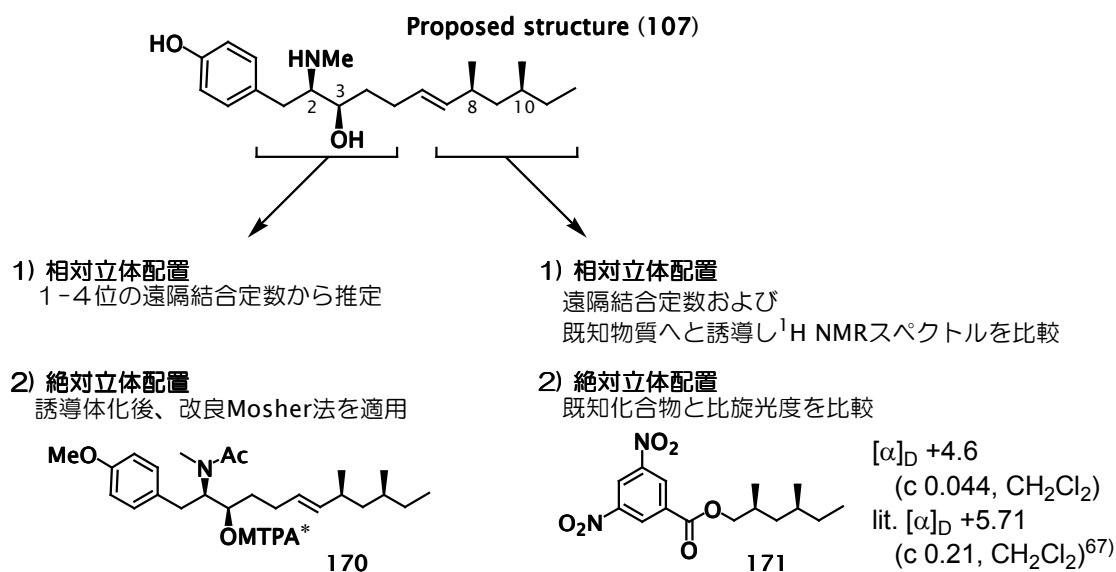


Figure 3.6. Tyroscherin の構造決定法<sup>49)</sup>

先に述べたように <sup>1</sup>H NMR において合成物と天然物の間では 1-位、2-位および 3-位の化学シフトがもっとも異なっていた。また、この部分の相対立体配置は間接的に推定されていることから、tyroscherin の 2,3-位の真の相対立体配置を *anti* であると予想した。2,3-*anti*-体には以下の 4 種の立体異性体が存在するが、これらを合成しスペクトルの比較を行なうことにより tyroscherin の立体配置を決定しようと考えた。

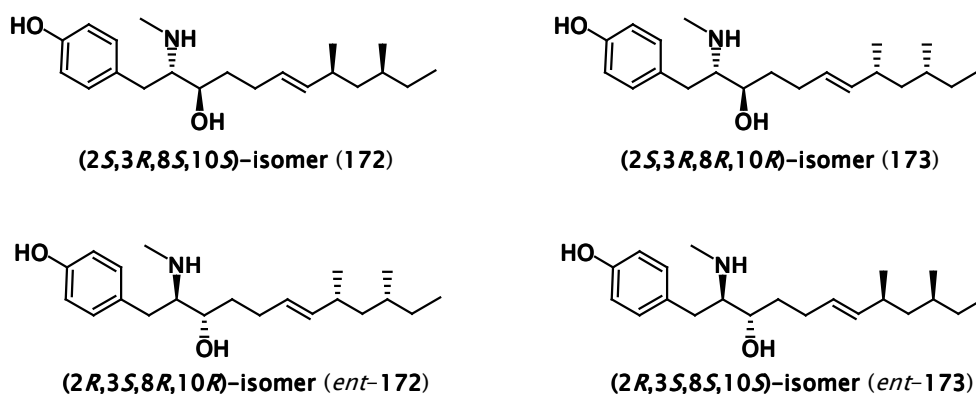
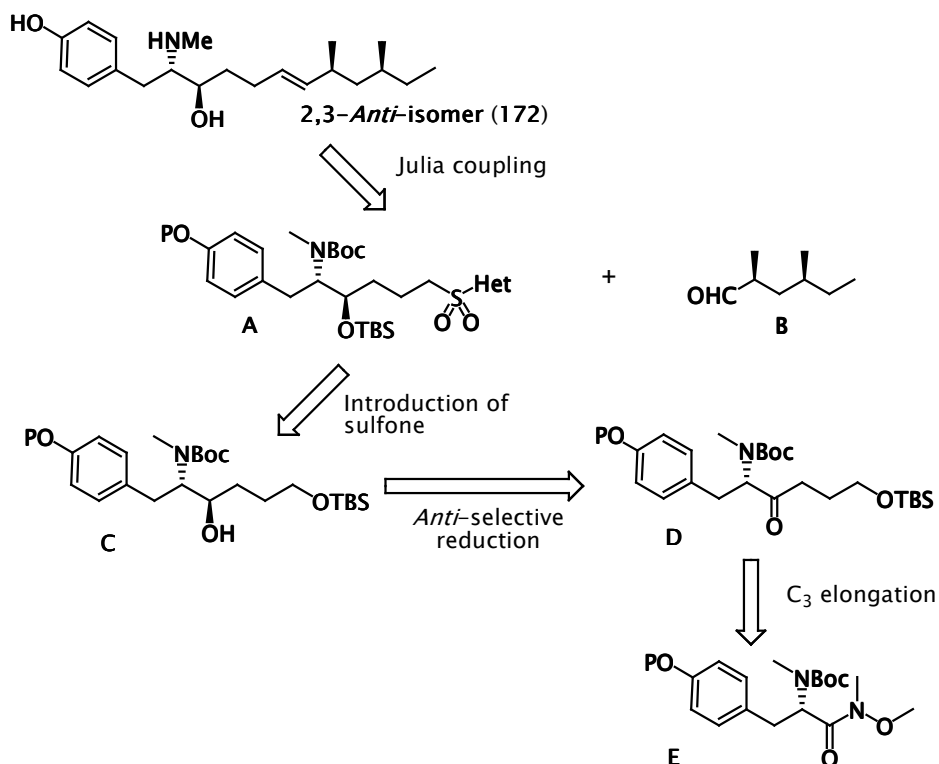


Figure 3.7. 2,3-*anti*-tyroscherin の 4 種の立体異性体

### 3.6.1. 2,3-*anti*-体の合成戦略

4 種の立体異性体のうち、改良 Mosher 法および分解実験の結果<sup>49)</sup>を受けて (2*S*,3*R*,8*S*,10*S*)-異性体 (**172**) をはじめに合成することとした。

2,3-*anti*-体の合成計画を Scheme 3.10 に示す。筆者は 2,3-*anti*-体を合成するに当たり、合成経路の基本的な部分は提唱構造の合成の際に用いたものを使用することにした。再考が最も必要な部分は 2,3-位の *anti*-アミノアルコール部分の構築であるが、 $\alpha$ -アミノケトン **D** のキレーション制御による還元により可能となると考えた。これに際してアミノ基の保護には分子内キレーションが可能な Boc 基を用いることとした。この場合には合成途中の保護基の変換が不要であるという利点もある。一方 *syn*-体の合成において、合成の終盤にアミノ基のメチル化を行なったところ隣接水酸基の保護基の変換など工程数の増加を招いた。そこでメチル基は合成の序盤にあらかじめ導入しておくこととした。



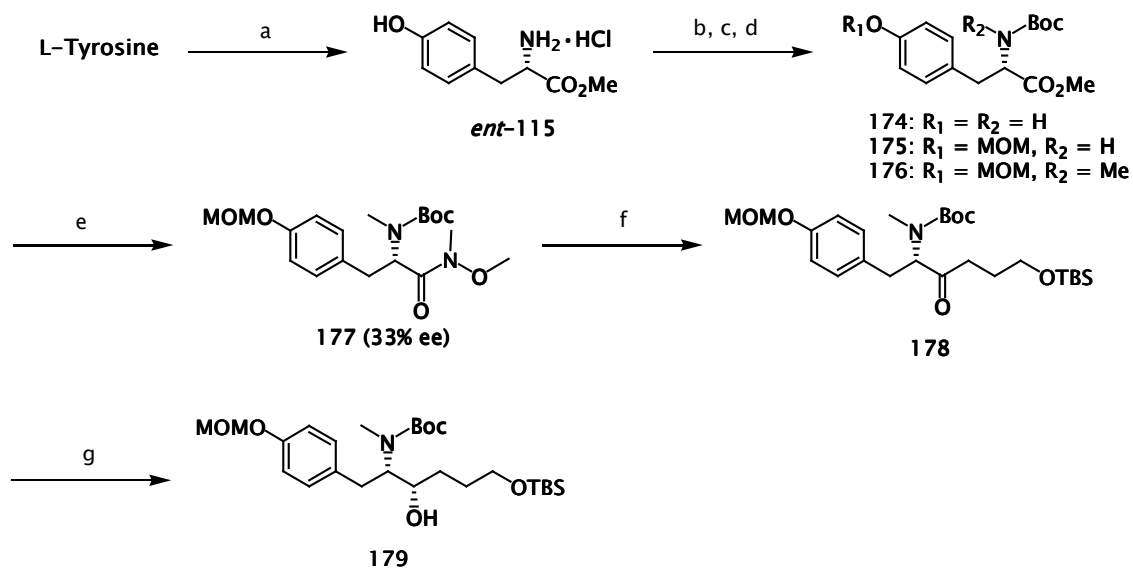
Scheme 3.10. 2,3-*anti*-体の合成計画

### 3.6.2. 2,3-*anti*-体 (**172**) の合成

出発原料 L-チロシンを先程と同様の手法を用いてメチルエステルとした後、アミノ基の Boc 保護、フェノール性水酸基の MOM 保護を行ない化合物 **175** とした(Scheme 3.11)。

エステル **175** をテトラヒドロフラン溶媒中、水素化ナトリウム、ヨウ化メチルと加熱還流することにより *N*-メチル体 **176** へと変換した後に、Weinreb アミドを調製した。ここで Weinreb アミド **177** の光学純度をキラル HPLC (Chiralcel OD, ヘキサン/2-プロパノール= 19:1, 0.8 ml/min.) により分析したところ 33% ee であることが判明した。*N*-メチル化、Weinreb アミドへの変換の 2 工程の間に一部ラセミ化が進行したと考えられる。しかし、このまま合成を進めることにより (2*S*,3*R*,8*S*,10*S*)-体 (**172**) および (2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体 (*ent*-**173**) の両ジアステレオマーを同時に合成することが可能になると考え、混合物のまま次なる反応を行なうこととした。

33% ee の **177** をリチウム試薬を用いて 3 炭素増炭してケトン **178** とした後、高いキレーション能を有する水素化ホウ素亜鉛を用いた還元を試み、アルコール **179** を得た。これをオキサゾリジノン誘導体へと変換した後に NOE 実験を行なったところ **179** の立体化学は望む *anti*-体ではなく *syn*-体であることがわかった(オキサゾリジノンの構造は後述)。この理由として *N*-メチル-*N*-Boc-アミンが充分かさ高く、キレーション制御による反応よりも *syn*-体の合成と同様の Felkin-Anh モデルによる反応<sup>54)</sup>が優先したためと考えられる。



Scheme 3.11. Weinreb アミド **177** の合成

Reagents and conditions; (a)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; (b) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; then  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , THF; (c) MOMCl, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% over three steps; (d) NaH, MeI, THF, reflux; (e) MeNHOMe $\cdot$ HCl, *i*-PrMgBr, THF,  $-20^\circ\text{C}$  to rt, 83% over two steps (33% e.e.); (f)  $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$ , *tert*-BuLi, ether; (g)  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ , ether, 46% over two steps (single diastereomer).

このため、*anti*-アミノアルコールの新たな合成法としてアルデヒド **180** に対する立体選択的アルキル化反応を行なうことができないかと考えた。これは *N*-メチル-*N*-Boc-アミンが立体的に嵩高いことを逆に利用し、Figure 3.8 に示すような Felkin-Anh モデル<sup>58)</sup>で反応が進行することを期待したものである。

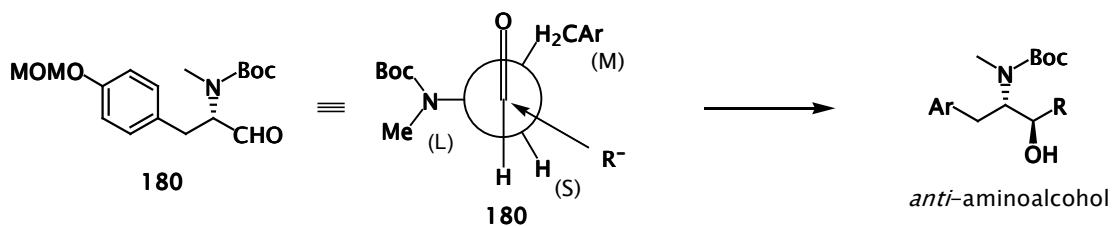


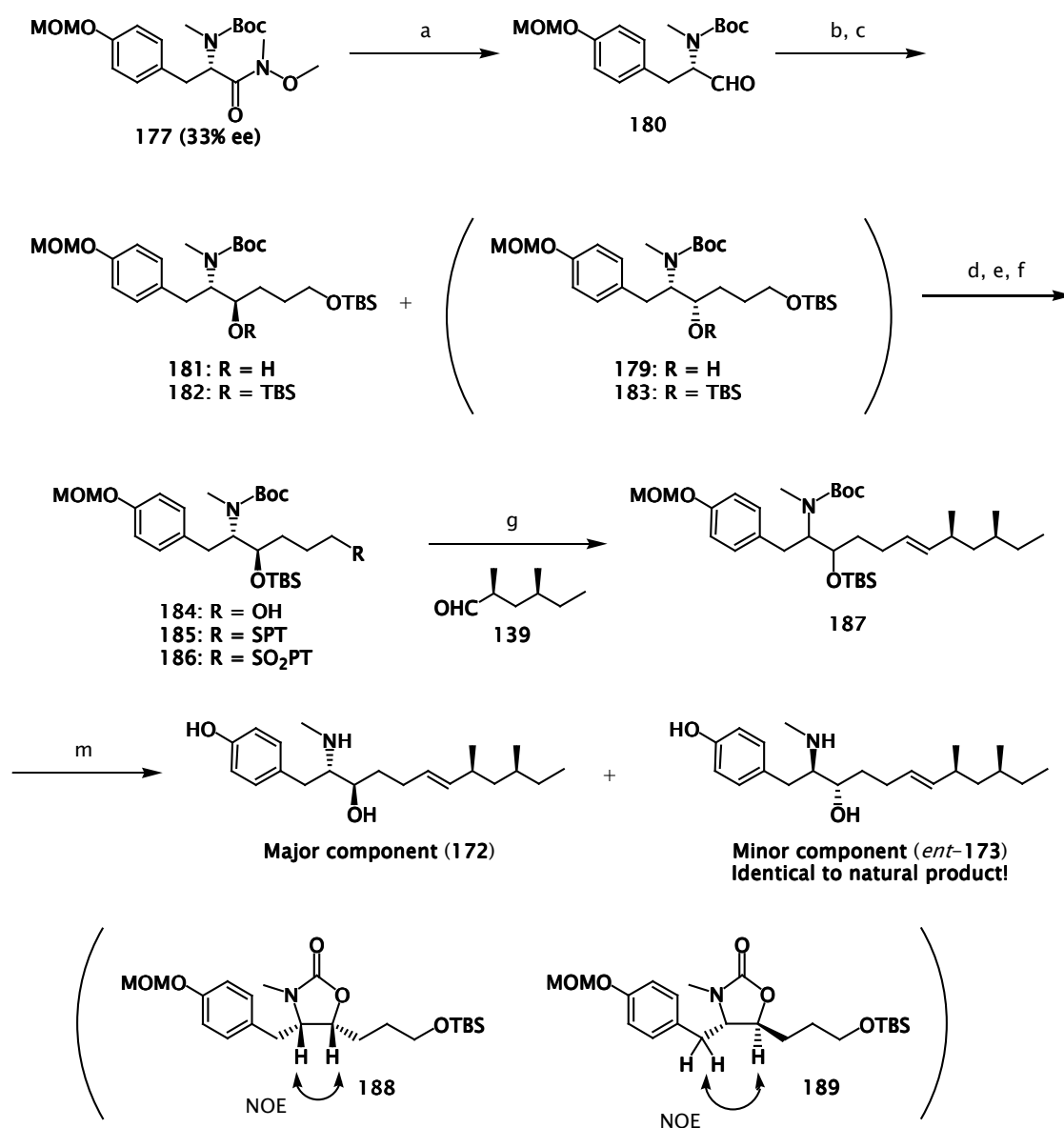
Figure 3.8. Felkin-Anh モデルによるアルデヒドのアルキル化の立体選択性

33% e.e.の Weinreb アミド **177** を水素化アルミニウムリチウムを用いてアルデヒドへと還元し、これに対して有機リチウム試薬による求核付加反応を行なった(Scheme 3.12)。得られたアルコールは 2 種のジアステレオマーの分離困難な混合物であった(**181** : **179** = 7:1)。ここで、アミノアルコールの立体化学を決定する目的で少量のアルコールの混合物を水素化ナトリウムで処理することによりオキサゾリジノン誘導体 **188**、**189** へと変換した。NOE 実験の結果主成分 **188** では 4-位、5-位のプロトン間に NOE が観測されたことから、アルデヒドに対するアルキル化反応では期待通り *anti*-アミノアルコールが優先して生成していることがわかった。他方、少量成分は **189** であり *syn*-アミノアルコール由来であると確認した。

ジアステレオマー混合物 **181**、**179** に対し TBS 保護を行なったところ、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が可能となり、*anti*-アミノアルコール保護体 **182** および少量成分 **183** を得た。

*anti*-体 **182** をイオン交換樹脂を用いた水酸基の一級選択的脱保護、Mitsunobu 反応と、続くモリブデン酸-過酸化水素水による酸化を経てスルホン **186** へと誘導した。

このスルホンとアルデヒド **139** との Julia カップリング反応を行ない、低収率ながらカップリング体をジアステレオマー混合物として得た後、最後にトリフルオロ酢酸を用いて脱保護を行なうことにより tyroscherin の 2,3-*anti*-体の混合物を合成することができた。即ち(2*S*,3*R*,8*S*,10*S*)-体 (**172**) および(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体 (*ent*-**173**) の 2 : 1 の混合物を合成することに成功した。この比は中間体の光学純度が 33% ee であったことを概ね反映していると考えられる。



Scheme 3.12. 2,3-*anti*-体の合成およびオキサゾリジノン誘導体の NOE 実験

Reagents and conditions: (a) DIBAL, ether, 0 °C, 89%, (b) I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTBS, *tert*-BuLi, ether, 79%; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96%, dr = 7 : 1; (d) Dowex<sup>®</sup>-50, MeOH, H<sub>2</sub>O, 97%; (e) PTSH, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (f) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, 62 % over two steps; (g) KHMDS, **139**, THF, -78 °C to rt, 39%; (h) TFA, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, 50 °C, quant.

### 3.6.3. 2,3-*anti*-体と天然物の比較

これらジアステレオマーは  $^1\text{H}$  NMR スペクトル上では明瞭に分離していた。このうち少量成分である(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体 (*ent*-**173**)のスペクトルが天然物の tyroscherin のデータ<sup>49)</sup>と一致し、主成分である(2*S*,3*R*,8*S*,10*S*)-体 (**172**)はこれとは異なるスペクトルを示していた。このことから天然型 tyroscherin は 2,3-*anti* の立体化学を有することが明らかとなり、(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体あるいはその鏡像体であると考えられた。

この実験結果に基づく構造決定の際、2,3-位の相対配置のみならず、左側部分の改良 Moscher 法または右側部分の分解実験のいずれかも誤っていたことになる。

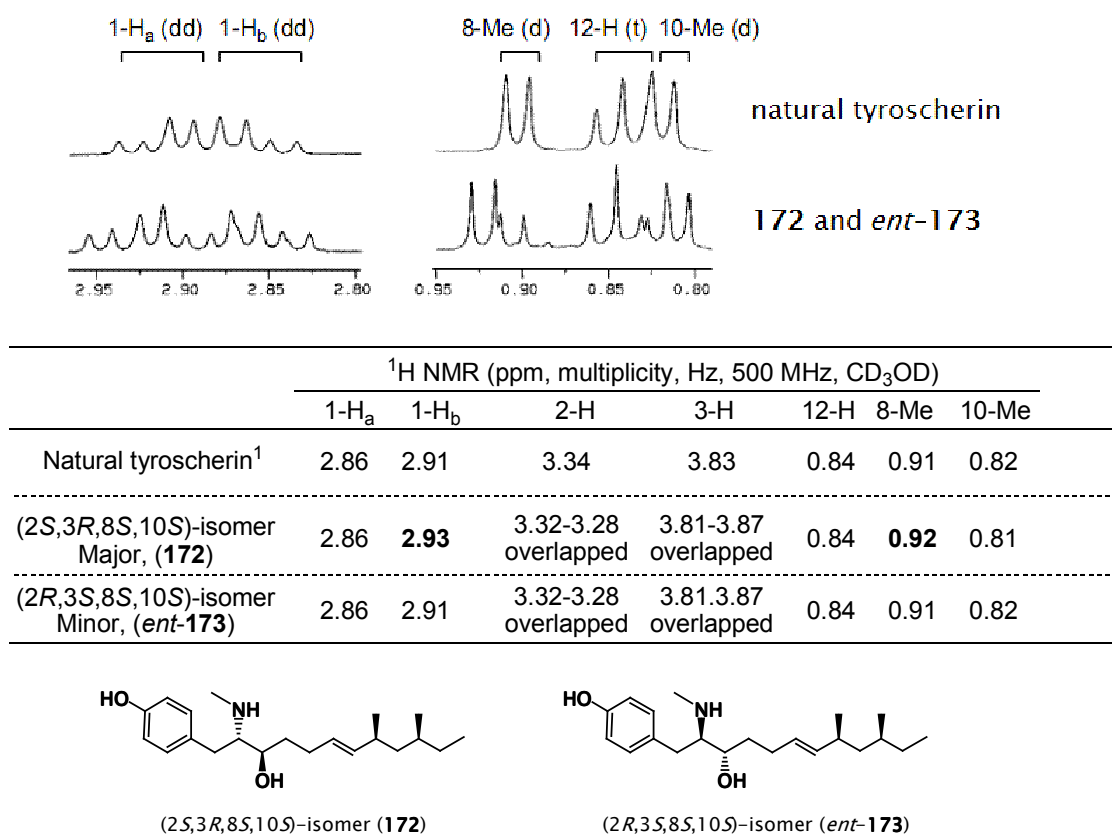


Figure 3.9. 天然物および合成した 2,3-*anti*-体の  $^1\text{H}$  NMR データ



以上のように tyroscherin の絶対立体配置として(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体 (*ent*-**173**)またはその鏡像体である(2*S*,3*R*,8*R*,10*R*)-体 (**173**) の二種類が考えられることから双方を合成し、tyroscherin の絶対立体配置を決定することとした。

### 3.7. 天然型 Tyroscherin の合成と絶対立体配置の訂正

#### 3.7.1. (2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体の合成戦略

これまでに知られている微生物の二次代謝産物の中には *squalestatin S1* (**190**)<sup>66)</sup>、TMC-171 (**191**)<sup>67)</sup>、*lunatoic acid* (**192**)<sup>68)</sup> のように(*S,S*)-ジメチルアルキル側鎖を有する化合物が知られることから、*tyroscherin* も同様の側鎖を持つ可能性が高いと考え、まずは (2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体 (*ent*-**173**) を合成することとした。

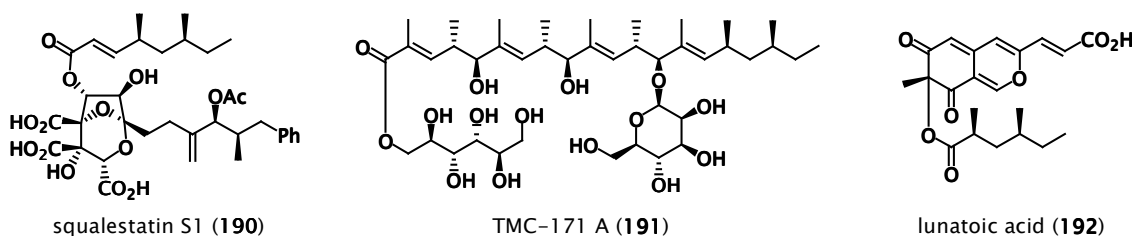


Figure 3.10. (*S,S*)-ジメチルアルキル側鎖を有する微生物代謝産物

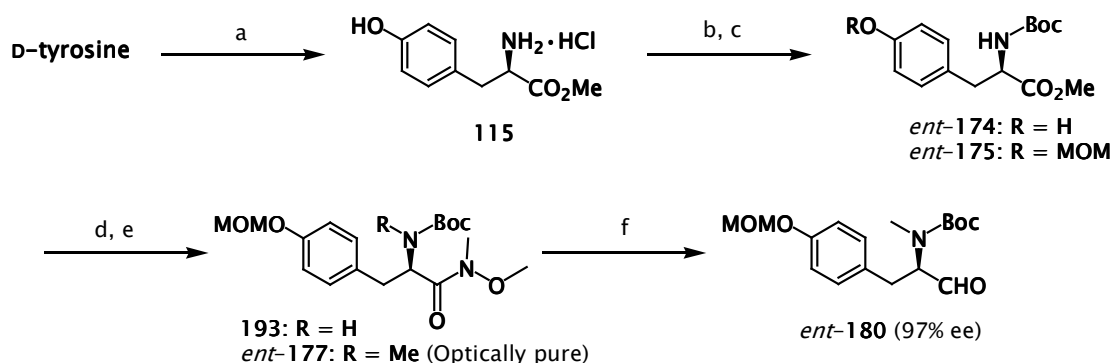
(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体を選択的に合成するには光学純度のよいアミノアルデヒド *ent*-**180** を調製し、後は前節の合成と同様の経路を用いればよいと考えられる。

#### 3.7.2. (2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体の選択的合成

出発原料 *D*-チロシンを先ほどと同様の手法を用いて、メチルエステル化、アミノ基、フェノール性水酸基の保護を行なうことにより *ent*-**175** とした(Scheme 3.13)。これを先に *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と臭化イソプロピルマグネシウムを用いて Weinreb アミド **193** へと変換してから、Roth の手法<sup>69)</sup>

に従い *N,N*-ジメチルホルムアミド溶媒中、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルと反応させることによりラセミ化を伴うことなく、中間体 *ent*-177 を得ることができた。キラル HPLC 分析の結果、得られた *ent*-177 は 99% ee 以上の光学純度を有していた。

これを水素化ジイソブチルアルミニウムで処理することによりアルデヒド *ent*-180 へと還元した。この反応の生成物は一般にラセミ化しやすい傾向を持つアルデヒドであったことから光学純度の低下が懸念されたが、キラル HPLC 分析 (Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, ヘキサン/2-プロパノール= 19:1) の結果 97% ee と依然高い光学純度を維持しており、ラセミ化はごく僅かに抑えられていることが判明した。



Scheme 3.13. 光学純度の高い中間体の合成

Reagents and conditions : (a)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; (b) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; then  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , THF; (c) MOMCl, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93% over three steps; (d) MeNHOMe $\cdot$ HCl, *i*-PrMgBr, THF,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  to rt, 82%; (e) NaH, MeI, DMF,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 76%; (f) DIBAL, ether, 97% ee.

光学純度の高いアルデヒド *ent*-180 が合成できたため、以降 3.6.2 節の合成の際と同様の反応を適用し、カップリング前駆体であるスルホン *ent*-186 を調製した(Scheme 3.14)。

ここで、前述の 2,3-*anti*-体の合成時に収率に問題であった one-pot Julia カップ

リングの収率改善を目指し若干の検討を行なった。

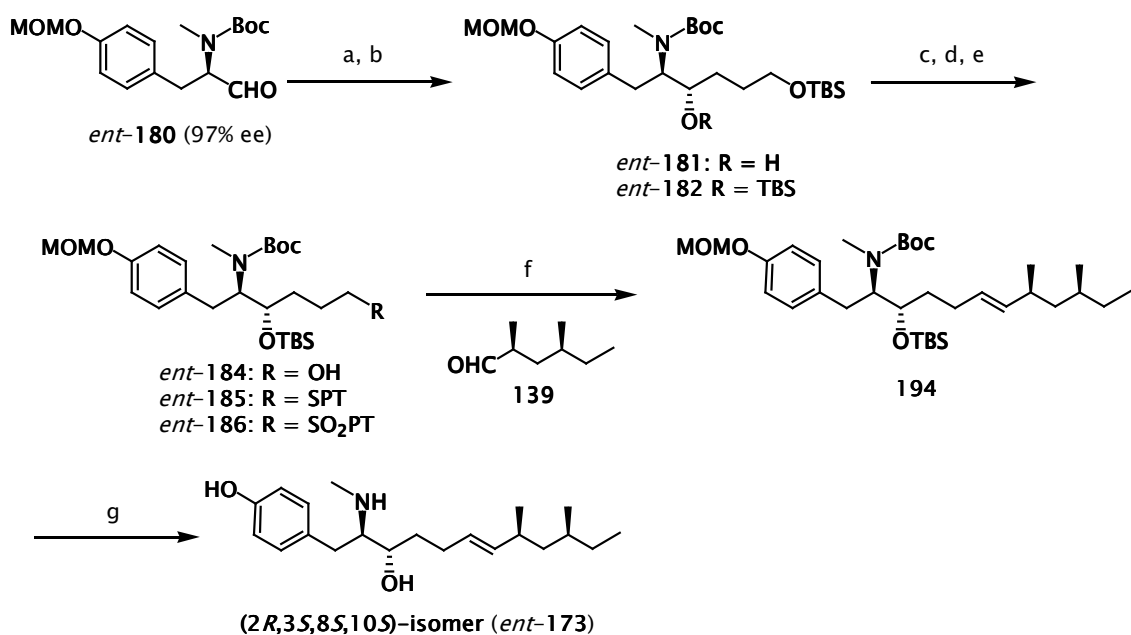
Scheme 3.12 に示した合成の際、収率はスルホンを基準として 39%であったが、未反応のスルホンは回収されなかった。これは本基質が反応条件においてさほど安定でないことが原因であると考えられる。

スルホン *ent*-186 をテトラヒドロフラン中-78 °C で塩基 (KHMDs) を添加し、常温まで昇温したところ 30 分後には完全に化合物が分解するという結果となった。これは、Kocienski らによるメタル化されたスルホンがそれほど安定ではなく化合物が分解するという報告と一致する<sup>61)</sup>。

一般に Julia カップリングにおいてはスルホンに塩基を加えても、どの程度プロトン引き抜き反応が進行しているのかを確認しづらいため、アルデヒド滴下前に 30 分、ないし 1 時間の攪拌を行なうのが通常である。しかしここで通例に反して塩基を加えた後の攪拌時間を 2 分とし、直ちにアルデヒドを加えたところ、スルホンの分解は最小限に抑えられ概ね 60%-70%の収率でカップリング体が得られることがわかった。

得られたカップリング体を脱保護することにより、目的とする(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体 (*ent*-173) を合成することに成功した。

合成した *ent*-173 は結晶性の化合物でヘキサン、エーテルから再結晶することにより単一の異性体として得ることができた。(2*R*,3*S*,8*S*,10*S*)-体は <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR スペクトル、融点をはじめとする種々スペクトルデータが天然物と一致したものの、比旋光度は、ほぼ同じ絶対値を有する逆の符号(実測値:  $[\alpha]_D^{26} = +20$ , (*c* 0.3, MeOH)、文献値:  $[\alpha]_D^{26} = -21$ , (*c* 0.35, MeOH))を示した<sup>49)</sup>。このことから合成した *ent*-173 は天然物の鏡像体であり、天然物の絶対立体配置は 2*S*,3*R*,8*R*,10*R* であると考えられた。



Scheme 3.14. (*2R,3S,8S,10S*)-体 (*ent*-**173**) の合成

Reagents and conditions : (a) I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTBS, *tert*-BuLi, ether, 79%; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96% over three steps, dr = 4 : 1; (c) Dowex<sup>®</sup>-50, MeOH, H<sub>2</sub>O, 75%; (d) PTSH, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (e) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, 83 % over two steps; (f) KHMDS, **139**, THF, -78 °C to rt, 73%; (g) TFA, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, 50 °C, 86%.

### 3.7.3. 天然型 tyroscherin の合成

前節で述べたように、tyroscherin の真の構造は *2S,3R,8R,10R* の立体配置を有する **173** であると考え、本化合物の合成を行なった。

既に鏡像体 *ent*-**173** の合成を完了していることから、合成経路はこれに倣うことにした。

出発原料である L-チロシンを塩化チオニル、メタノールと煮沸することによりメチルエステル塩酸塩へと変換した後、アミノ基の Boc 保護およびフェノール性水酸基の MOM 保護を行ない **175** とした(Scheme 3.15)。

これを Weinreb アミド *ent*-**193** へと変換し、*N,N*-ジメチルホルムアミド溶媒中、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルとの反応を行ない光学純度を損なうことなく *N*-メチル体 **177** を調製した。

(*2R,3S,8S,10S*)-体の合成は概ね満足 of いくものであったが、アルデヒドの光学純度、およびアルデヒドへの立体選択的アルキル鎖導入には改善の余地があると考え、若干の検討を行なった。

先の合成 (3.7.2 節) で *ent*-**177** は水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元を用いてアルデヒドへと変換したが、この際僅かに光学純度が低下し生成物は 97% ee であった。本試薬を用いた還元の後処理は一般的に加水分解により生じる水酸化アルミニウム  $\text{Al}(\text{OH})_3$  が水に難溶であるため希塩酸、もしくは酒石酸塩の水溶液等とともに暫時攪拌することにより溶解してから分液操作を行なうのが通例である。これらはそれぞれ水中で酸性もしくは塩基性を示すことから、このことがごく僅かなラセミ化の原因となっている可能性が考えられた。

そこで今回、水素化アルミニウムリチウムを用いて還元し、分液操作を行なうことなしにろ過により後処理を行なったところ光学純度を完全に保持したま

ま 99% ee 以上の光学純度を有するアルデヒド **180** を得ることができた。**180** の光学純度はキラル HPLC 分析により決定した(Scheme 3.15)。

続く立体選択的アルキル化反応においては、これまでの条件では *anti* / *syn* 比が 4:1 から 7:1 とばらつきがあり、選択性も極めて良好とはいえなかった。本選択性は前述のとおり *N*-Boc-*N*-メチルアミノ基の立体的かさ高さを利用した Felkin-Anh モデル下に進行し、*anti*-体が優先して得られていると考えられる(Figure 3.8)。しかしアルデヒド **180** の *N*-Boc-*N*-メチルアミノ基は潜在的にキレート能を有しているため、キレーション制御による反応が一部進行し若干の *syn*-体を与えているものと推察した。

このことから有機金属試薬の溶媒和能が高く、結果として反応時のキレーションを抑制できる溶媒を用いることにより Felkin-Anh モデルによる反応<sup>53)</sup>を優先的に進行させることができないかと考えた。

アルデヒド **180** を従来用いていたエーテルよりも溶媒和能の高いテトラヒドロフラン中、有機リチウム試薬とのカップリング反応を行なうことにより、*anti/syn* = 13:1 のよい選択性で目的とするアミノアルコールの **181** を得ることができた。この混合物を TBS 基で保護して **182** とし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジアステレオマーを分離した。

*anti*-体 **182** をイオン交換樹脂を用いた一級選択的脱 TBS 化を行ないアルコール **184** とした後に、5-メルカプト-1*H*-1-フェニルテトラゾールとの Mitsunobu 反応を行ない、続くモリブデン酸-過酸化水素水による酸化により Julia カップリング前駆体となるスルホン **186** を合成した。

スルホン **186** を別途調製したアルデヒド *ent*-**139** との one-pot Julia カップリングに供し、*E* 選択的にオレフィン *ent*-**194** を調製した。引き続きトリフルオロ

L-tyrosine  $\xrightarrow{a}$   $\xrightarrow{b, c}$

174: R = H  
 175: R = MOM

$\xrightarrow{d, e}$   $\xrightarrow{f}$   $\xrightarrow{g, h}$

ent-193: R = H  
 177: R = Me

180 (Optically pure)

$\xrightarrow{i, j, k}$   $\xrightarrow{l}$

181: R = H  
 182: R = TBS

184: R = OH  
 185: R = SPT  
 186: R = SO<sub>2</sub>PT

ent-139

$\xrightarrow{m}$

ent-194

tyroscherin (173)

Reagent and conditions : (a)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; (b) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; then  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , THF; (c) MOMCl, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% over three steps; (d) MeNHOMe $\cdot\text{HCl}$ , *i*-PrMgBr, THF,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  to rt, 73%; (e) NaH, MeI, DMF,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 95%; (f)  $\text{LiAlH}_4$ , ether, >99% ee; (g)  $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$ , *tert*-BuLi, THF; (h) TBSOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 55% over three steps, dr = 13 : 1; (i) Dowex<sup>®</sup>-50, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 82%; (j) PTSH, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF; (k)  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , EtOH, 62 % over two steps; (l) KHMDS, *ent*-**139**, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  to rt, 70%; (m) TFA, THF, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 87%.



#### 3.2.6.4 合成品の物理化学的性質

Tyroscherin の合成品は  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR いずれも天然物とよく一致した<sup>49)</sup>。次ページに合成品および天然物の  $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルを示す (Figure 3.11, 3.12)。

また高分解能ESIマススペクトルにおいても **173** (分子式  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ ) の擬分子イオンである、 $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ イオン (式量 334.2741) に相当する 334.2740 のイオンが観測された。

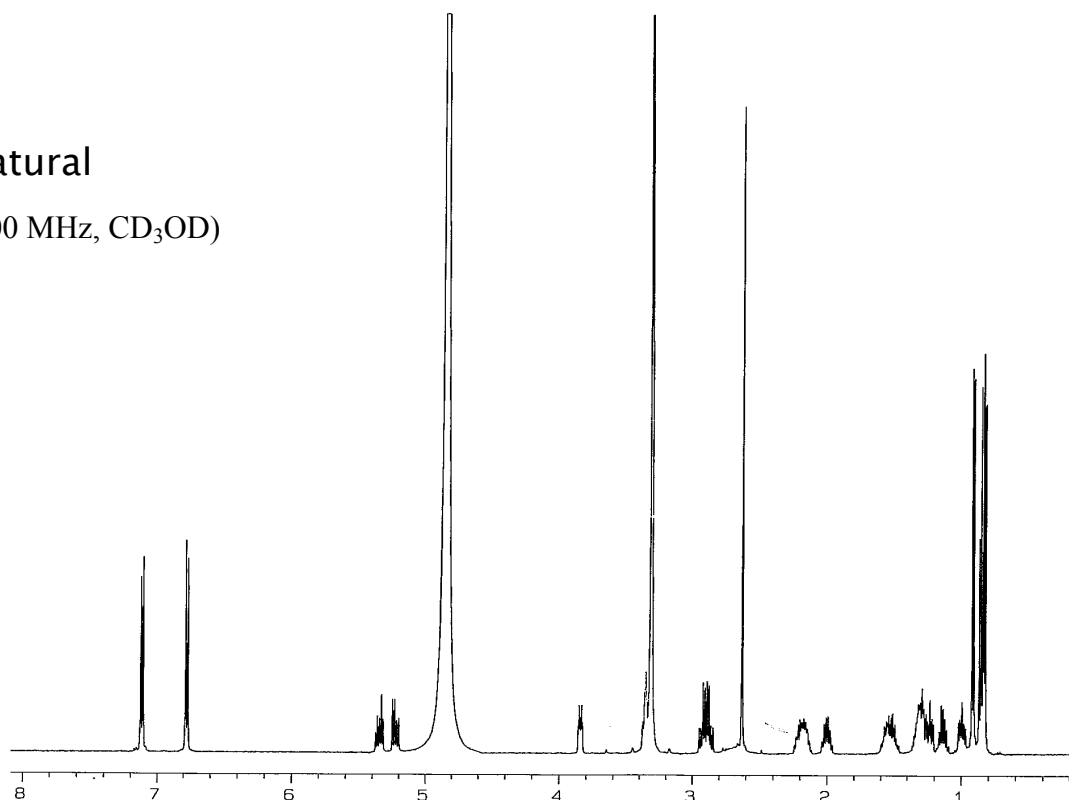
融点は天然物の 123-127 °C に対して合成品は 122-126 °C であった。天然物は再結晶操作を行なっておらず白色の粉末と記載されていたが<sup>49)</sup>、今回ヘキサン-エーテルから再結晶を行なうことにより針状結晶として得られることがわかった。

また、比旋光度は合成品、天然物ともに  $-21$  ( $c$  0.35,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) を示した。

これらの結果から tyroscherin の提唱構造には立体化学に誤りがあり、真の構造は  $2S,3R,8R,10R$  の立体化学を有する **173** であると結論付けた。

Natural

(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



Synthetic

(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

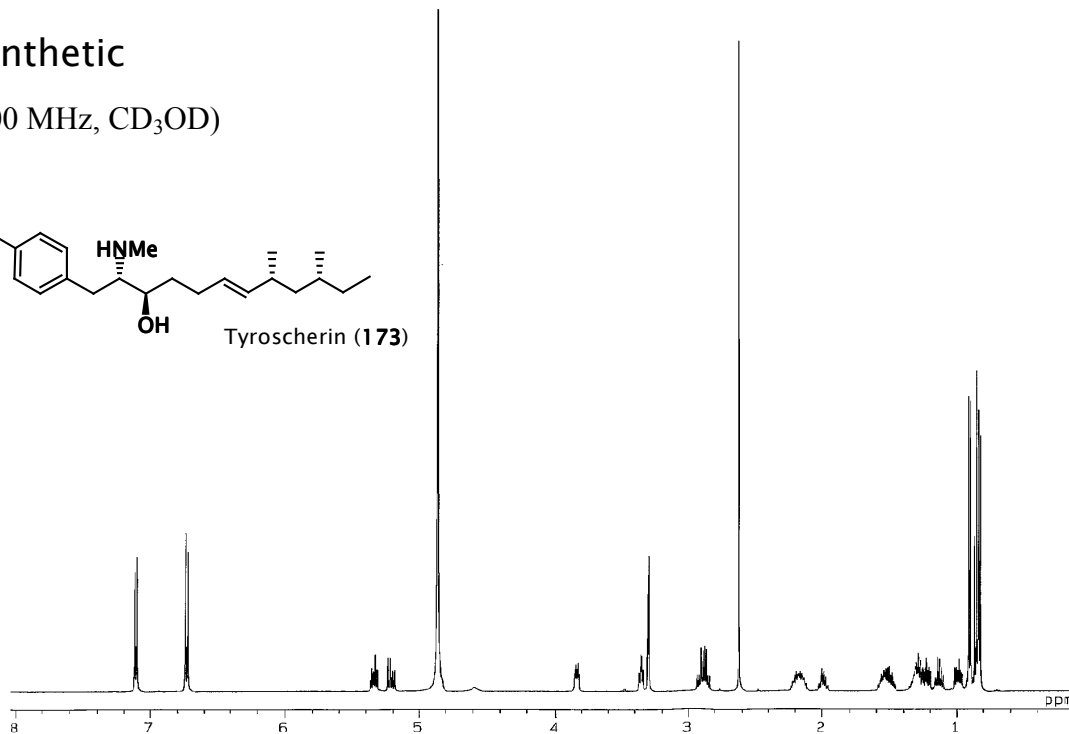
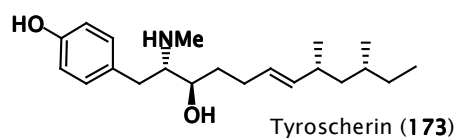
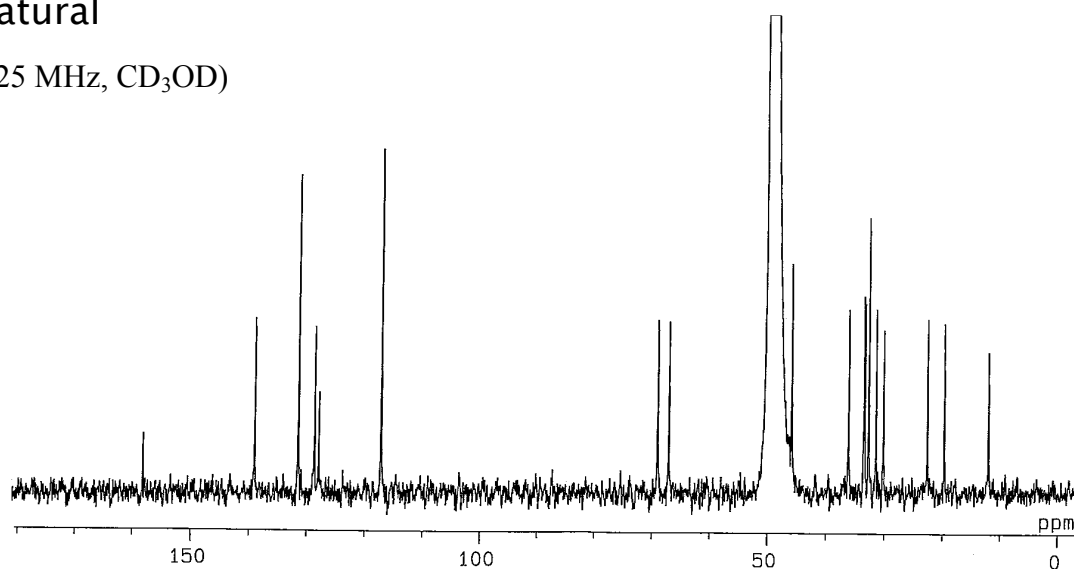


Figure 3. 11. 天然物および合成した tyroscherin (173) の <sup>1</sup>H NMR スペクトル <sup>72)</sup>

## Natural

(125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



## Synthetic

(125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

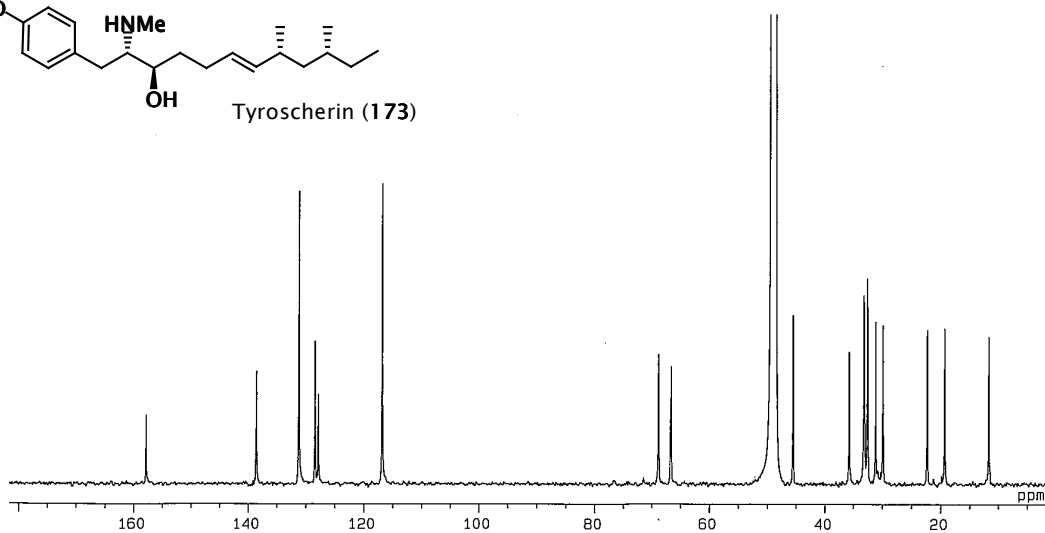
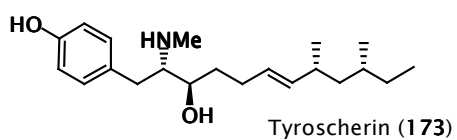


Figure 3. 12. 天然物および合成した tyroscherin (**173**) の <sup>13</sup>C NMR スペクトル <sup>72)</sup>

### 3.9. Tyroscherin の生物活性

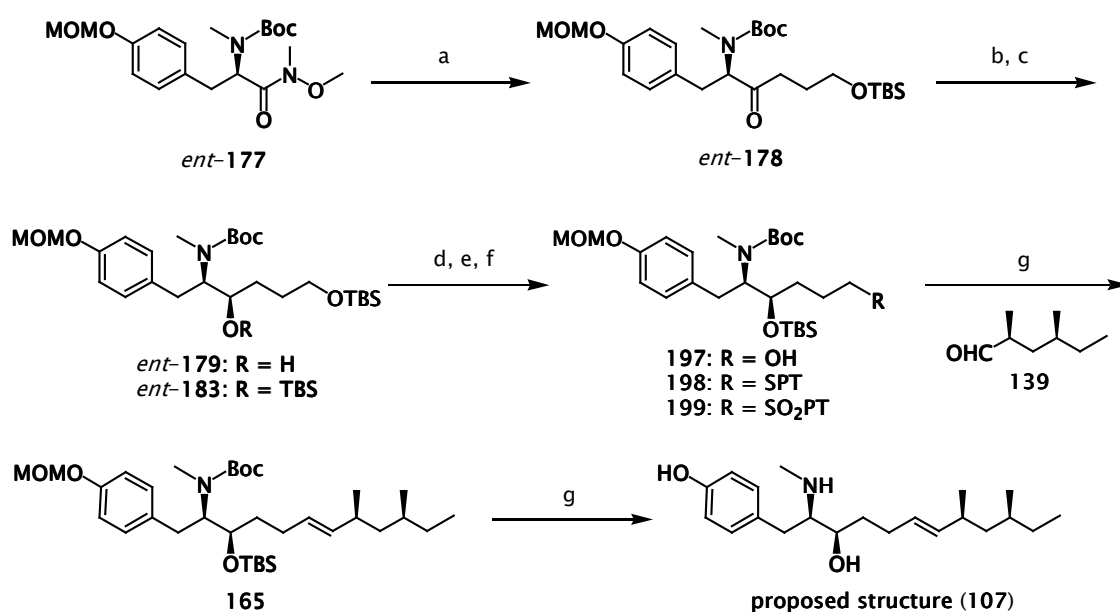
#### 3.9.1. Tyroscherin 類縁体の調製

Tyroscherin (**173**) の合成を完了したため、次なる目標を構造活性相関研究に設定した。これまで述べてきた tyroscherin および異性体に加え、いくつかの類縁体を合成し同時に活性試験を行なうこととした。特に tyroscherin の立体化学が活性にどのような効果を及ぼすかに注目した。

これまでに確立した方法に従い、(2*R*,3*S*,8*R*,10*R*)-体 (*ent*-**172**)、(2*S*,3*R*,8*S*,10*S*)-体 (**172**) を合成した。これにより先ほどの **173**, *ent*-**173** とあわせて 2,3-*anti* の立体化学を有する 4 種のジアステレオマーすべてを合成したことになる。また、右側アルキル部分を単純化したヘキシリデン誘導体 (**196**) も調製した(Scheme 3.16)。



(2*R*,2*S*)-体合成の際に用いた、Weinreb アミド中間体 *ent*-**177** をリチウム試薬を用いて三炭素増炭しケトン *ent*-**178** を合成した。このケトンを経由してメタノール、エタノール混合溶媒中-20 °C で水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、予想に違わず *syn*-アミノアルコール *ent*-**179** を選択的に得ることができた。以降、(2*R*,2*S*,8*S*,10*S*)-体と同様の合成経路により tyroscherin の提唱された構造を有する化合物 **107** を効率よく合成できた(Scheme 3.17)。



Scheme 3.17. 提唱構造 (**107**) の改良合成法

Reagents and conditions : (a) I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTBS, *tert*-BuLi, ether, 90%; (b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, MeOH, 96%; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 83%, single isomer; (d) Dowex<sup>®</sup>-50, MeOH, H<sub>2</sub>O, 62%; (e) PTSH, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (f) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, 86 % over two steps; (g) KHMDS, **139**, THF, -78 °C to rt, 67%; (h) TFA, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, 50 °C, quant.

### 3.9.2. Tyroscherin および類縁体の生物活性

Tyroscherin (**173**) は IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞株 MCF-7 に対して選択的な増殖抑制活性を有しており、活性の強さは  $IC_{50}$  が 9.7 ng/ml (29 nM) であると報告している<sup>49)</sup>。

Tyroscherin の活性発現に必要とされる部位の特定と立体化学の相違による影響を調べるため、合成した tyroscherin およびその類縁体を用いて MCF-7 細胞に対する選択的細胞毒性の試験を行なうこととした。

なお、本研究は東京理科大学薬学部早川洋一教授との共同研究で実施した。

合成した tyroscherin (**173**) は IGF-1 および牛血清アルブミンを添加した無血清培地中で MCF-7 細胞の増殖を  $IC_{50} = 3.4$  nM の濃度で抑制した。また、IGF-1 の代わりに牛胎児血清を添加した培地では 1  $\mu$ M 以下の濃度では MCF-7 細胞に対する増殖抑制を示さなかった。

Compound	$IC_{50}$ (nM)		Selectivity index
	+IGF-1	+FBS	
Proposed structure ( <b>107</b> )	290	770	27
<b>Tyroscherin (173)</b>	<b>3.4</b>	6,000	<b>1,800</b>
(S,R,S,S)-isomer ( <b>172</b> )	13	3,900	300
(R,S,S,S)-isomer ( <i>ent</i> - <b>173</b> )	220	4,500	21
(R,S,R,R)-isomer ( <i>ent</i> - <b>172</b> )	98	4,000	41
Hexylidene derivative ( <b>196</b> )	75	23,000	310

Table 3.2. Tyroscherin 類縁体の MCF-7 細胞に対する選択毒性

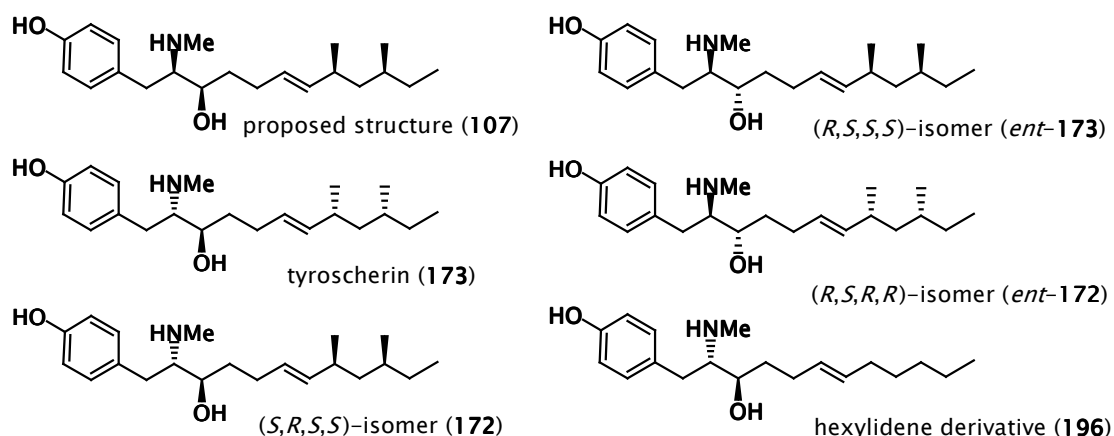


Figure 3.13. 活性試験に供した Tyroscherin およびその類縁体

今回、活性試験を行なった 6 種の化合物のうち、天然型の tyroscherin (**173**) は最も高い選択的増殖抑制活性を示した。

また、天然物を含め 2*S*,3*R* の立体化学を有する化合物 **172** および **196** はその他の化合物に比して相対的に強い選択的増殖抑制活性を示した。

このことから Tyroscherin の MCF-7 細胞に対する選択的な活性の発現には 2*S*,3*R* の立体化学を有していることが大きく寄与していることが明らかとなった。



### 3.10. まとめ

以上のように IGF-1 依存的ヒト乳がん細胞 MCF-7 株に対し、選択的な増殖抑制活性を有する tyroscherin の提唱構造、および立体異性体を合成することにより、その絶対立体配置を  $2S,3R,8R,10R$  へと訂正し、これら化合物への効率的な合成経路を確立した。いずれも 13 工程で 5.2-20.0% の総収率であった<sup>71)</sup>。

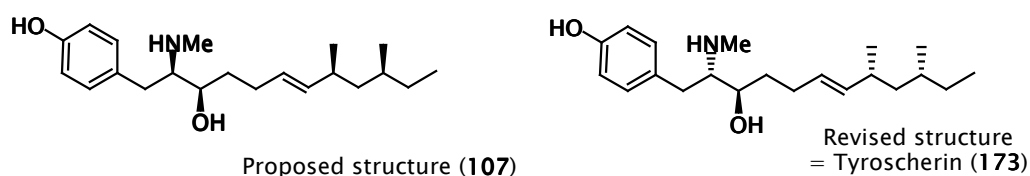


Figure 3. 18. Tyroscherin の提唱構造と正しい立体化学

またこれらの類縁体の活性試験により、選択的な抗主要活性の発現に  $2S,3R$  の立体化学が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

本研究により tyroscherin の真の絶対配置を明らかにできたうえ、選択的な活性発現には本化合物の立体化学が大きく関与していることを示唆した。今後、更なる構造活性相関研究を行なうことにより、作用機序の解明およびさらに優れた類縁体の創成が可能であると考えられる。今後の研究により tyroscherin が IGF-1 依存性のガンに対する選択的な治療薬となることを期待する。

#### 4. 結論

まず、本論文第二章においてバクテリアの DNA プライマーゼ阻害活性、および HIV-1 Tat の転写抑制活性を有する Sch 642305 の全合成について述べた。

本合成法では、光学純度の高いキラルビルディングブロックから効率的に多置換のエノンを経由する、2 環性のマクロラクトンを合成することができた。この方法を応用することにより、種々の関連化合物の合成も可能であると考えられ、汎用的な合成法を確立できたと考えている。

昨今の医療の発達により感染症による被害は減少したかに見えた。

しかしながら、医療の発達は高齢化社会という新たな問題をもたらし、また種々の疾病の治療時に患者の免疫力は著しく低下することから、我々人類は未だ感染症の恐怖を払拭できずにいる。一方、HIV は発展途上国を中心に世界各地で大きな問題となっている。

こうした点からも Sch 642305 の有する抗微生物、抗 HIV 活性は、将来的に医薬品として利用できる可能性を秘めたものである。

今後もさらなる興味深い活性を示すマクロラクトン類が自然界より得られてくるであろう。これらに関する研究が今後さらに盛んに行なわれることを大いに期待したい。

また、第三章では IGF-1 依存性ヒト乳がん細胞に対し選択的な増殖抑制を活性を有する Tyroscherin の構造訂正、合成、および類縁体の合成における構造活性相関研究について論じた。

更に優れた活性を有する類縁体の創成には及ばなかったが、その前段階となる研究を行ない、また天然物研究における有機合成的手法の有用性を示すことができたと考えている。

不規則な生活を送ることの多い現代人にとってがんは最も恐ろしい疾病のひとつである。なかでも乳がんは一人の命を奪うのみならず、年若い子供から、母親を奪い去る非常に残酷な病でもある。したがって、副作用を伴わない乳が

んの治療薬の開発はまさに待望されるところであり、このリード化合物となりうる tyroscherin の合成経路を確立できたことは非常に意義深いといえる。

以上のように、微生物由来の二次代謝産物には大変に有用な活性を持つものが多くあるが、日に日に新規の化合物が発見される現実と照らし合わせても、その研究は未だ発展途上にあるといえる。

こうした研究が今後、ますます盛んに行なわれるようになり、われわれの生活に役立っていくことを切に期待するとともに、本研究が今後の医学、化学の発展に寄与できれば甚だ幸いである。

## 5. 実験の部

### 5.1. 機器

比旋光度はJASCO DIP-1000 polarimeterにより測定した。

赤外分光スペクトルはJASCO FT/IR-230により測定した。

$^1\text{H}$  NMRスペクトルはJEOL JNM AL300またはJEOL JNM GCX500を用いて測定し、 $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルはJEOL JNM GCX500で測定した。化学シフトは重水素化溶媒中の残存プロトンによるシグナルを内部標準として補正し、クロロホルム ( $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ( $\text{CHCl}_3$ ))、メタノール ( $\delta_{\text{H}} = 3.30$  ( $\text{CD}_2\text{HOD}$ ),  $\delta_{\text{C}} = 49.0$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ))、またはジメチルスルホキシド- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}} = 3.30$  ( $\text{D}_3\text{CS}(\text{O})\text{CD}_2\text{H}$ ))の値を用いた。

またマスマススペクトルの測定はJEOL JMS-700TまたはJEOL JMS-SX102により行なった。

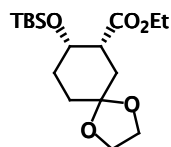
なお、融点の値は未補正のものである。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはMerck silica gel 60 (粒径0.060-0.200 mm) を用いた。薄層クロマトグラフィーにはMerck TLC plates silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm) を用いた。分取薄層クロマトグラフィーにはMerck TLC plates silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.50mm) を用いた。

高速液体クロマトグラフィーはShimadzu LC-6A型ポンプを用いShimadzu SPD-6A型UV検出器により検出をおこなった。

## 5.2. 第2章実験方法 (Sch 642305)

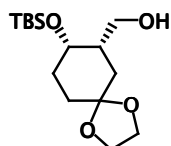
### 5.2.1. Ethyl (1*R*,2*S*)-5,5-Ethylenedioxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexane-carboxylate (**42**).



アルコール **41** (6.00 g, 26.1 mmol), TBSOTf (6.2 ml, 27 mmol) および 2,6-ルチジン (6.1 ml, 52 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を室温で2時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル4:1)により精製し **42** (9.03 g, quant.)を無色の油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4600$ .  $[\alpha]_D^{26} = +24$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1739, 1254, 1182, 1086, 1065, 1041, 833 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.01$  (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.25 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 1.51 (1H, m), 1.7-1.85 (3H, m), 1.95 (1H, dt,  $J = 6.0, 12.6 \text{ Hz}$ ), 2.16 (1H, t,  $J = 13.2 \text{ Hz}$ ), 2.66 (1H, ddd,  $J = 13.2, 3.6, 2.4 \text{ Hz}$ ), 3.85-4.25 (6H, m), 4.42 (1H, m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  345.2097, found 345.2059.

### 5.2.2. [(1*S*,2*S*)-5,5-Ethylenedioxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl]methanol (**43**).

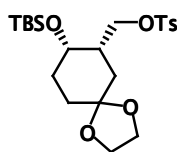


アルゴン雰囲気下、エステル **42** (10.6 g, 30.9 mmol) の塩化メチレン (150 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.01 M トルエン溶液 (67.3 ml, 68.0 mmol) を  $-78^\circ\text{C}$  で滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。メタノールを加えて反応を停止させ、

飽和ロッシェル塩水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄、ついで無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1-1:1）により精製し **43** (9.08 g, 97%)を無色非晶質固体として得た。

$[\alpha]_D^{26} = +34$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (nujol) :  $\nu = 3479, 1253, 1108, 1076, 1032, 832 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.08$  (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.45-2.0 (7H, m), 3.55-3.7 (2H, m), 3.9-4.0 (4H, m), 4.08 (1H, m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  303.1992, found 303.1969.

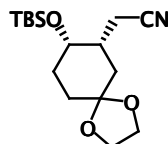
### 5.2.3. [(1*S*,2*S*)-5,5-Ethylenedioxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl]methyl *p*-toluenesulfonate (**44**).



アルコール **43** (9.08 g, 30.0 mmol), トリエチルアミン (12.5 ml, 90.0 mmol) および DMAP (367 mg, 3.00 mmol) の塩化メチレン (150 ml) 溶液を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化 *p*-トルエンスルホン (6.86 g, 36.0 mmol) を加えた後、室温で16時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 3:1）により精製し **44** (12.2 g, 89%)を無色の結晶として得た。

M.p.  $65-67^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{24} = +32$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (nujol) :  $\nu = 1595, 1254, 1188, 1176, 1102, 1072, 957, 835, 665 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.03$  (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.35-1.8 (5H, m), 1.87 (1H, dt,  $J = 4.2, 12.9 \text{ Hz}$ ), 2.0-2.15 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.76 (1H, dd,  $J = 9.0, 6.6$ ), 3.85-4.05 (6H, m), 7.34 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  457.2080, found 457.2079.

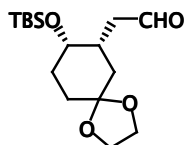
**5.2.4. [(1*R*,2*S*)-5,5-Ethylenedioxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl]acetonitrile (45).**



トルエンスルホン酸エステル **44** (19.2 g, 42.0 mmol) と青酸ナトリウム (3.1 g, 63 mmol) の DMSO (150 ml) 溶液を 100 °C で 4 時間攪拌した後、常温まで冷却後エーテル (150 ml) で希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をヘキサンを用いて再結晶により精製し **45** (12.2 g, 93%) を無色の針状結晶として得た。

M.p. 49-51 °C.  $[\alpha]_D^{24} = +31$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (nujol) :  $\nu = 2246, 1253, 1144, 1103, 1065, 994, 838 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.09$  (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.45-1.95 (6H, m), 2.12 (1H, br m), 2.25 (1H, dd,  $J = 16.5, 6.9 \text{ Hz}$ ), 2.38 (1H, dd,  $J = 16.5, 8.4 \text{ Hz}$ ), 3.9-4.05 (5H, m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si  $[M+H]^+$  312.1995, found 312.1969.

**5.2.5. 2-[(1*R*,2*S*)-5,5-Ethylenedioxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl]-acetaldehyde (46).**

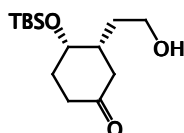


ニトリル **45** (1.00 g, 3.21 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.01 M トルエン溶液 (3.4 ml, 3.4 mmol) を -78 °C で滴下した。-78 °C で 2.5 時間攪拌した後にメタノールを加えて反応を停止させ、飽和ロッシェル塩水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄、ついで無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1-2:1) により

精製し**46** (0.93 g, 94%) を粘度の高い油状物として得た。これは冷所では結晶する。

$[\alpha]_D^{24} = +29$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1726, 1103, 1067, 999, 832, 773 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.45-1.6 (2H, m), 1.7-1.8 (3H, m), 1.89 (1H, dt,  $J = 5.7, 12.0 \text{ Hz}$ ), 2.2-2.5 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.9-3.95 (4H, m), 9.77 (1H, t,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315.1992, found 315.1965.

#### 5.2.6. 2-[(1*R*,2*S*)-5,5-Ethylenedioxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl]ethanol (47).

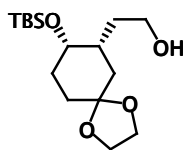


水素化ホウ素ナトリウム (1.9 g, 50 mmol) の EtOH (120 ml) 溶液に  $-20^\circ\text{C}$  でアルデヒド **46** (8.00 g, 25.4 mmol) の EtOH (30 ml) 溶液を滴下し、 $0^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1-1:1) により精製することで **47** (7.96 g, 99%) を無色の針状結晶として得た。

M.p.  $51-52^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{26} = +19$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (nujol) :  $\nu = 3340, 1251, 1142, 1076, 1037, 996, 834 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.4-1.95 (9H, m), 3.67 (2H, t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 3.8-3.85 (1H, m), 3.85-4.0 (4H, m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  317.2148, found 317.2153.

#### 4.2.7. (3*R*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(2-hydroxyethyl)cyclohexanone (48).

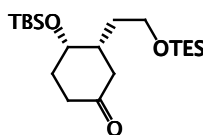




アセタール **47** (1.00 g, 3.16 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸・1 水和物 (59 mg, 0.31 mmol) をアセトン (100 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。これに飽和硫酸アンモニウム水溶液を加え、有機層を減圧下濃縮し残渣を酢酸エチルに溶解した。水層は酢酸エチルで抽出し、先の有機層とあわせて飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸アンモニウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) により精製し**48** (0.86 g, quant.) を無色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4701$ .  $[\alpha]_D^{26} = +18$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 3417, 1713, 1254, 1059, 837, 775 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.11$  (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.54 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.15-2.3 (2H, m), 2.48 (1H, t,  $J = 13.2 \text{ Hz}$ ), 2.66 (1H, dt,  $J = 6.3, 13.5 \text{ Hz}$ ), 3.6-3.75 (2H, m), 4.03 (1H, br m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  273.1886, found 273.1852.

#### 5.2.8. (3*R*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(2-triethylsilyloxyethyl)cyclohexanone (**49**).



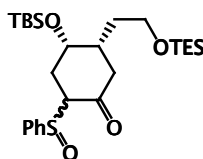
トリエチルアミン (2.20 ml, 15.8 mmol) およびクロロトリエチルシラン (690  $\mu\text{l}$ , 4.11 mmol) をアルコール **48** (860 mg, 3.16 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に加えた。室温で、45分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) により精製し **49** (1.23 g, quant.) を無色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4614$ .  $[\alpha]_D^{27} = +1.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1721, 1254, 1080, 835, 742 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.11$  (6H, s), 0.58 (6H, q,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 0.92 (9H, s), 0.94 (9H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 1.48 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.47 (1H, t,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, dt,  $J = 6.0, 13.5 \text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, dt,  $J = 10.5, 6.3 \text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, dt,  $J = 10.5, 6.3 \text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, br m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.2751, found 387.2753.

#### 5.2.9. (2*RS*,4*S*,5*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-phenylsulfinyl-5-(2-triethylsilyloxyethyl)cyclohexanone (**50**).



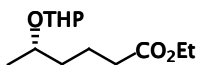
アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (701  $\mu\text{l}$ , 5.00 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム溶液 (1.56 M ヘキサン溶液, 3.3 ml, 5.0 mmol) を  $-20^\circ\text{C}$  で滴下し、45分間攪拌した。反応液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却しケトン **49** (1.93 g, 5.00 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を徐々に加えた。3分間攪拌した後にベンゼンチオスルホン酸フェニル (1.25 g, 5.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、 $-78^\circ\text{C}$  に保ったまま1時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、粗生成物 (2.68 g) を得た。ここではこれ以上の精製を行わず次の反応に用いた。

この粗生成物 (2.68 g) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で *m*-クロロ過安息香酸 (c.a. 80%, 1.1 g, 5.1 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。これに10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 6:1）により精製し **50** (1.53 g, 60% in 2 steps) および位置異性体 **51** (0.43 g, 17% in 2 steps) を無色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.5069$ .  $[\alpha]_D^{27} = -2.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1714, 1087, 1047, 1006, 836, 776, 747 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.36, -0.11, -0.02, 0.02, 0.11, 0.22$  (total 6H, 6 singlets), 0.53 (3H, q,  $J = 4.1 \text{ Hz}$ ), 0.58 (3H, q,  $J = 4.1 \text{ Hz}$ ), 0.75-1.0 (18H, m), 1.35-1.7 (2H, m), 1.8-2.8 (5H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 7.65-7.7 (1H, m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{SSi}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  511.2734, found 511.2758.

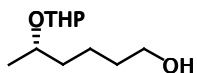
#### 5.2.10. Ethyl (*S*)-5-tetrahydropyranyloxyhex-2-enoate (**56**).



不飽和エステル **55** (4.97 g, 21.8 mmol) の酢酸エチル (40 ml) 溶液に 5% パラジウム活性炭 (1.3 g) を添加し、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。反応液を Celite<sup>®</sup> を用いて濾過し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1）により精製し **56** (4.75 g, 95%) を無色油状物として得た。

種々のスペクトルデータは文献記載の値と一致した<sup>37,38</sup>。

#### 5.2.11. (*S*)-5-Tetrahydropyranyloxyhexan-1-ol (**57**).

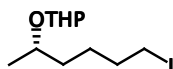


アルゴン雰囲気下、0 °C に冷却したエステル **56** (4.89 g, 21.2 mmol) のエーテル (60 ml) 溶液に  $\text{LiAlH}_4$  (0.53 g, 14 mmol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。これにメタノールを加えることで反応を停止させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) により精製し **57** (4.19 g, 98%) を無色油状物として得た。

種々のスペクトルデータは文献記載の値と一致した<sup>37,38)</sup>。

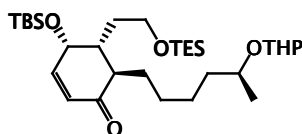
#### 5.2.12 (S)-1-Iodo-5-tetrahydropyranyloxyhexane (**58**).



アルコール **57** (2.19 g, 10.8 mmol), イミダゾール (2.94 g, 43.2 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.94 g, 11.2 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にヨウ素 (3.3 g, 13 mmol) を 0 °C で加え、室温で3時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) により精製し **58** (2.94 g, 87%) を淡黄色の油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.5019$ .  $[\alpha]_D^{26} = +1.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1454, 1372, 1282, 1258, 1131, 1022, 870, 813 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.12$  (1.5H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 1.23 (1.5H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 1.35-1.9 (12H, m), 3.19 (1H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 3.21 (1H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.6-4.75 (1H, m). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{IO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  313.0664, found 313.0658.

#### 5.2.13. (4S,5R,6R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-[(S)-5-tetrahydropyranyloxyhexyl]-5-(2-triethylsilyloxyethyl)cyclohex-2-en-1-one (**60**).

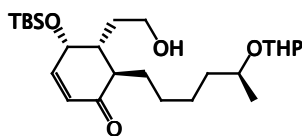


アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (463  $\mu$ l, 3.30 mmol) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に*n*-ブチルリチウム溶液 (1.56 M ヘキサン溶液, 2.1 ml, 3.3 mmol) を  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で滴下し45分間攪拌した。反応液を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、テトラヒドロフラン (4 ml) に溶解したケトスルホキシド **50** (675 mg, 1.28 mmol) を徐々に加えた (反応液は直ちに鮮やかなオレンジ色を呈した)。5分攪拌後、ヨウ化物 **58** (478 mg, 1.53 mmol) を加えた。 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ のまま30分攪拌を続けることにより反応液はオレンジ色から薄い黄色へと退色した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いでエーテルで抽出した。有機層は1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 6:1-4:1) に供し、粗生成物 (590 mg) を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応へと使用した。

粗生成物 (590 mg) および炭酸カルシウム (0.5 g, 5 mmol) をトルエン (20 ml) に懸濁し $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。これをCelite<sup>®</sup>でろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 15:1) により精製し **60** (354 mg, 47 % in 2 steps) を淡黄色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4773$ .  $[\alpha]_D^{24} = +147$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1680, 1254, 1108, 1022, 837, 773\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.11$  (6H, s), 0.57 (6H, q,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 0.90 (9H, s), 0.94 (9H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 1.10 (1.5H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 1.21 (1.5H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 1.2-1.7 (15H, m), 1.75-1.8 (1H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 2.45-2.6 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.64 (2H, t,  $J = 9.9\text{ Hz}$ ), 3.65-3.95 (1H, m), 4.65-4.8 (2H, m), 5.82 (1H, d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ ). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  569.4058, found 569.4055.

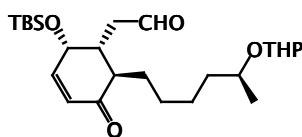
#### 5.2.14. (4*S*,5*R*,6*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(2-hydroxyethyl)-6-[(*S*)-5-tetrahydropyranyloxyhexyl]cyclohex-2-en-1-one (63).



シリルエーテル **60** (685 mg, 1.20 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に0.23規定のフッ化水素酸 (1 ml) を室温で加え15分撹拌した。エーテルで希釈後、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) により精製し **63** (538 mg, 98%) を無色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4842$ .  $[\alpha]_D^{24} = +99$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 3486, 1680, 1112, 1022, 837, 774, 668 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.15$  (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.10 (1.5H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.21 (1.5H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.3-1.95 (15H, m), 2.02 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.45-2.5 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 4.75-4.8 (1H, m), 5.85 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  455.3193, found 455.3193.

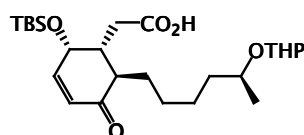
#### 5.2.15. {(1*R*,2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-[(*S*)-5-tetrahydropyranyloxy-hexyl]-5-oxocyclohex-3-en-1-yl}acetaldehyde (**64**).



アルゴン雰囲気下、アルコール **63** (770 mg, 1.69 mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液に Dess-Martin試薬 (1.08 g, 2.54 mmol) を0 °Cで加え1時間撹拌した。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1-2:1) により精製し **64** (641 mg, 84%) を無色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4837$ .  $[\alpha]_D^{28} = +118$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1726, 1680, 1109, 1023, 773$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.10$  (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.11 (1.5H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.22 (1.5H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.25-1.85 (14H, m), 2.2-2.45 (2H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.8-4.95 (1H, m), 4.6-4.65 (0.5H, m), 4.65-4.7 (0.5H, m), 4.75-4.8 (1H, m), 5.87 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.77 (1H, t,  $J = 1.2$  Hz). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  453.3036, found 453.3065.

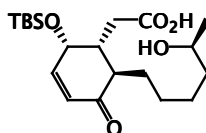
**5.2.16. {(1*R*,2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-[(*S*)-5-tetrahydropyranyloxy-hexyl]-5-oxocyclohex-3-en-1-yl}acetic acid (**65**).**



アルデヒド **64** (600 mg, 1.33 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (2 ml) の *tert*-BuOH (15 ml) 溶液にリン酸二水素ナトリウム二水和物 (1.04 g, 6.65 mmol) および亜塩素酸ナトリウム (0.24 g, 2.66 mmol) の水溶液 (15 ml) を 0 °C で加え、1 時間攪拌した。ここに 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) により精製し **65** (557 mg, 90%) を無色油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4856$ .  $[\alpha]_D^{28} = +131$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 1711, 1679, 1466, 1385, 1255, 1109, 1024$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.12$  (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.10 (1.5H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.21 (1.5H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.25-1.85 (14H, m), 2.15-2.3 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.88 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  469.2985, found 469.2990.

**5.2.17. {(1*R*,2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-[(*S*)-5-hydroxyhexyl]-5-oxo-cyclohex-3-en-1-yl}acetic acid (**66**).**

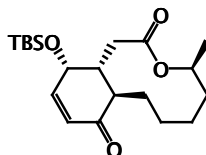


アルゴン雰囲気下、THPエーテル **65** (150 mg, 0.32 mmol) のエーテル (6 ml) 溶液に臭化マグネシウム・エーテル錯体 (248 mg, 0.96 mmol) を 0 °C で加えた。室温で 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。暗褐色の沈殿が溶解するまで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.1 規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 50:1) により精製し **66** (128 mg, quant.) を淡黄色の油状物として得た。

$n_D^{27} = 1.4883$ .  $[\alpha]_D^{26} = +88$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 3454, 1713, 1681, 1253, 1101, 837, 779 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.12$  (3H, s),  $0.13$  (3H, s),  $0.91$  (9H, s),  $1.18$  (3H, d,  $J = 6.0$  Hz),  $1.25$ - $1.75$  (8H, m),  $2.22$  (1H, dd,  $J = 16.5, 7.8$  Hz),  $2.51$  (1H, m),  $2.7$ - $2.85$  (2H, m),  $3.81$  (1H, m),  $4.75$  (1H, m),  $5.88$  (1H, d,  $J = 9.9$  Hz),  $6.63$  (1H, d,  $J = 9.9$  Hz). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385.2410, found 385.2421.

**5.2.18. *O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)Sch 642305**

**or (1*R*,5*S*,10*R*,14*R*)-5-methyl-14-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-oxabicyclo[8.4.0]tetradeca-12-en-3,11-dione (**67**).**



トリエチルアミン (15 mg, 0.15 mmol) および塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル (19  $\mu\text{l}$ , 0.13 mmol) をヒドロキシ酸 **66** (40 mg, 0.10 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液

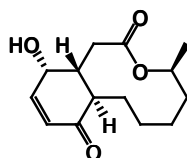


に加え、室温で3時間攪拌後アルゴン気流下でCelite<sup>®</sup>ろ過を行った。ろ液をDMAP (244 mg, 2.00 mmol) を溶解した沸騰トルエン (100 ml) 中にシリンジポンプを使用して14時間かけて滴下し、滴下完了後さらに1時間攪拌した。これを減圧下濃縮し、残渣はエーテルに溶解した。1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) により精製し **67** (28 mg, 73%) の無色の結晶および少量の二量体 (5 mg) を得た。

M.p. 104-106 °C.  $[\alpha]_D^{27} = +56$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (nujol) :  $\nu = 1722, 1671, 1255, 1163, 1088, 1036 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.08$  (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.09 (1H, m), 1.26 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (1H, m), 1.5-1.7 (4H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.9 (4H, m), 4.23 (1H, m), 5.09 (1H, m), 5.97 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz). FAB-HRMS *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 367.2305, found 367.2297.

#### 5.2.19. Sch 642305

or (1*R*,5*S*,10*R*,14*R*)-14-hydroxy-5-methyl-4-oxabicyclo[8.4.0]tetradeca-12-en-3,11-dione (**7**)



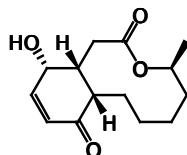
アルゴン雰囲気下、フッ化テトラノルマルブチルアンモニウムの1.01 Mテトラヒドロフラン溶液 (600  $\mu$ l, 0.6 mmol) および酢酸 (36 mg, 0.6 mmol) の混合溶液をシリルエーテル **67** (20 mg, 0.05 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に加え、室温で3時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いでエーテルで抽出した。有機層は飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/エーテル 3:1) により精製し、さらにアセトン-ヘキサンから再結晶により精製し **7** (12 mg, 87%) を、無色針状結晶として得た。

M.p. 151-153 °C.  $[\alpha]_D^{29} = +74$  ( $c$  0.50, CH<sub>3</sub>OH). IR (KBr) :  $\nu = 3472, 2933, 1703, 1659, 1255, 1201, 1083, 874 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz in CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.08$  (1H, ddd,  $J = 14.0, 10.5, 3.8 \text{ Hz}$ ), 1.2-1.4 (3H, m), 1.27 (3H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ), 1.54 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.05-2.2 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J = 16.8, 11.5 \text{ Hz}$ ), 2.64 (1H, dt,  $J = 11.5, 3.8 \text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, dd,  $J = 16.8, 2.4 \text{ Hz}$ ), 2.81 (1H, ddt,  $J = 3.5, 2.4, 11.5 \text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, dd,  $J = 5.6, 3.5 \text{ Hz}$ ), 5.05 (1H, m), 5.96 (1H, d,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, dd,  $J = 9.9, 5.6 \text{ Hz}$ ). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz in CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 18.6, 22.6, 24.2, 30.8, 37.9, 39.9, 47.8, 67.2, 74.7, 130.7, 149.5, 173.8, 202.4$ . FAB-HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>  $[M+H]^+$  253.1440, found 253.1444.

位置番号は単離文献<sup>7)</sup>に従った。

#### 5.2.20. 6-*epi*-Sch 642305

or (1*R*,5*S*,10*S*,14*R*)-14-hydroxy-5-methyl-4-oxabicyclo[8.4.0]tetradeca-12-en-3,11-dione (**68**).



シリルエーテル**67**の脱保護の際、いくつかの条件では6位の炭素の異性化が観測された。**67**をメタノール中*p*-トルエンスルホン酸で処理した場合、およびアセトニトリル中TBAF-HFで処理した場合**7**と**68**のおよそ1:1の混合物を与えた。またメタノール中Dowex<sup>®</sup>-50で処理した場合には**7**と**68**のおよそ3:1の混合物を与えた。これらの異性体は薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/エーテル 3:1）を用いて容易に分離が可能であった。**68**の構造はNOE実験により決定し、NOEは4-H, 5-Hと6-Hの間に観測された。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz in CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0.8$ -1.15 (2H, m), 1.25-1.65 (3H, m), 1.28 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 1.87 (1H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.09 (1H, dd,  $J = 17.1, 12.3 \text{ Hz}$ ), 2.36 (1H, dt,  $J = 12.3, 3.3 \text{ Hz}$ ), 2.84 (1H, dd,  $J = 17.1, 2.4 \text{ Hz}$ ), 3.32 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.04 (1H, m),

5.99 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz), 6.67 (1H, dt,  $J = 10.2, 1.8$  Hz). FAB-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{21}O_4$   $[M+H]^+$  253.1440, found 253.1444.

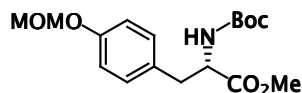
位置番号は Sch 642305 (7)を基本とした。

#### 5.2.21. Sch 642305 (7) のMTPAエステル化と光学純度の決定

Sch 642305 (7) (～0.3 mg) を100  $\mu$ lの塩化メチレンに溶解し、(*S*)-または(*R*)-MTPACl (20  $\mu$ l) およびピリジン (40  $\mu$ l) を加え、室温で24時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/エーテル 1:2)により精製し、粗MTPAエステル混合物を得た。HPLC分析 (Senshu Pak Silica-1251-N カラム, 4.6 mm $\phi$  x 250 mm, 流速 1 ml/min, ヘキサン/酢酸エチル 5:1) により、保持時間10.2 分に(*S*)-MTPAエステルを検出し、また11.4 分に(*R*)-MTPAエステルを検出した。それぞれのチャートにおける主ピークおよびわずかに見られたエピマーのピークの積分値より光学純度を 99% e.e. 以上と決定した。

### 5.3. 第3章実験方法 (tyroscherin)

#### 5.3.1. Methyl (*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-(methoxymethyl)tyrosinate (**175**).



L-チロシン (25.5 g, 140 mmol) のメタノール (87 ml) 懸濁液を0 °Cに冷却し、塩化チオニル (11.2 ml, 154 mmol) を30分かけて加えた後、4 時間煮沸した。これを減圧下濃縮することにより *ent*-**115** の白色粗結晶 (32.0 g) を得た。この結晶は更なる精製を行なうことなく次の反応に用いた。

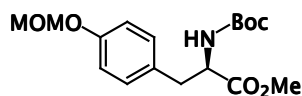
粗結晶 (32.0 g) を水 (50 ml) に溶解し、氷冷下6規定水酸化ナトリウム水溶液 (20.6 ml)、テトラヒドロフラン (200 ml)、二炭酸*tert*-ブチル (41.5 ml, 124 mmol) を順次加えた。室温で2時間攪拌した後に反応液をろ過して析出した食塩を除去した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。これを減圧下濃縮することにより無色棹状結晶 (36.1 g) を得た。粗結晶はさらなる精製を行なうことなく次の反応に用いた。

氷冷した粗結晶 (36.1 g) の塩化メチレン (250 ml) に*N*-エチル-*N,N*-ジイソプロピルアミン (63.8 ml, 366 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (27.8 ml, 244 mmol) を順次加え、室温で24時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) により精製し **175** (40.9 g, 3工程99%) を無色の結晶として得た。

Mp = 67-70 °C.  $[\alpha]_D^{21} = +46$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (nujol):  $\nu = 3378, 1739, 1700, 1610, 1226$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.42$  (9H, brs), 3.01 (1H, dd, *J* = 14.1, 6.3 Hz), 3.04 (1H, dd, *J* = 14.1, 6.0 Hz), 3.47 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.55 (1H, m), 4.96 (1H, brd, *J* = 7.2

Hz), 5.15 (2H, s), 6.96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{25}NNaO_6$   $[M+Na]^+$  362.1574, found 362.1612.

### 5.3.2. Methyl (*R*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-(methoxymethyl)tyrosinate (*ent*-175).



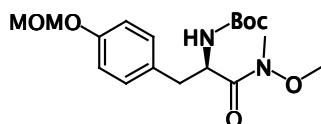
*ent*-175 の合成には化合物175の調製の際に使用した手法を用いた。D-チロシン (10.9 g, 60.0 mmol)、塩化チオニル(4.8 ml, 66 mmol) およびメタノール (37 ml) を用い、粗メチルエステル塩酸塩の白色結晶 (14.0 g) を得た。

得られた粗結晶 (13.9 g)、6規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、水 (30 ml)、二炭酸*tert*-ブチル (20.1 ml, 60 mmol) およびテトラヒドロフラン (100 ml) を用い、粗 *N*-Boc-Tyr-OMeの白色結晶 (17.9 g) を得た。

粗結晶 (17.7 g)、クロロメチルメチルエーテル (13.7 ml, 120 mmol)、*N*-エチル-*N,N*-ジイソプロピルアミン (31.4 ml, 180 mmol) および塩化メチレン (200 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の後 *ent*-175 (19.0 g, 3工程 93%) を無色棹状結晶として得た。

Mp = 67-69 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -48$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ). IR および<sup>1</sup>H NMRスペクトルは175と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{25}NNaO_6$   $[M+Na]^+$  362.1574, found 362.1591.

### 5.3.3. (*R*)-*N*-α-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methoxy-*O*-(methoxymethyl)-*N*-methyl tyrosinamide (193).

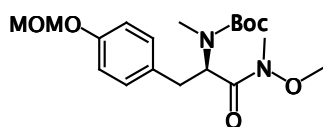


削状マグネシウム (2.19 g, 90.1 mmol) にエーテル (5 ml) を加え、更に臭化イソプロピル (1.0 g, 8.1 mmol) を室温で加え、5分攪拌した。発熱を確認した後に臭化イ

ソプロピル (10.1 g, 82.1 mmol) のエーテル (45 ml) 溶液を還流が穏やかに継続するよう徐々に滴下し、さらに1時間攪拌することにより Grignard 試薬溶液を調製した。アルゴン雰囲気下、エステル *ent*-**175** (6.78 g, 20.0 mmol)、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.29 g, 44.0 mmol) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合液に Grignard 試薬溶液を -20 °C で加えた後、室温で 30 分攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) により精製し **193** (19.0 g, 3 工程 93%) を無色の結晶として得た。

Mp = 69-72 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -18$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (nujol):  $\nu = 3335, 1698, 1649, 1510, 1150$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.39$  (9H, brs), 2.82 (1H, dd,  $J = 13.5, 6.9$  Hz), 2.99 (1H, dd,  $J = 13.5, 6.0$  Hz), 3.17 (3H, brs), 3.46 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.91 (1H, m), 5.14 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 391.1840, found 391.1827.

#### 5.3.4. (*R*)-*N*- $\alpha$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methoxy-*O*-(methoxymethyl)-*N,N*- $\alpha$ -dimethyltyrosinamide (*ent*-**177**).

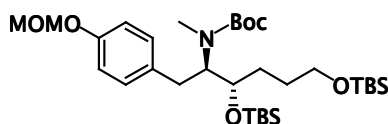


アルゴン雰囲気下、Weinreb アミド **193** (4.42 g, 12.0 mmol) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、ヘキサンを用いて洗浄した 60% 水素化ナトリウム (0.30 g, 12.6 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液を -20 °C で加えた。2 時間攪拌し、発泡が終了したことを確認してから、ヨウ化メチル (1.12 ml, 18.0 mmol) を滴下し -20 °C でさらに 3 時間攪拌した。これに飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧

下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/アセトン 8:1）により精製し **ent-177** (3.48 g, 76%) を無色の結晶として得た。

Mp = 41-44 °C.  $[\alpha]_D^{26} = +93$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (nujol):  $\nu$  = 1682, 1613, 1514, 1233, 1151 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 90 °C):  $\delta$  = 1.27 (9H, brs), 2.73 (3H, s), 2.83 (1H, dd,  $J$  = 14.1, 9.3 Hz), 2.92 (1H, dd,  $J$  = 14.1, 6.0 Hz), 3.11 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.18 (1H, m), 6.92 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.10 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 405.1996, found 405.1994.

#### 5.3.5. *tert*-Butyl (1*R*,2*S*)-[2,5-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl] methylcarbamate (**ent-182**).



Weinrebアミド **ent-177** (3.36 g, 8.79 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液に 水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.02 M ヘキサン溶液 (9.0 ml, 9.18 mmol) を -78 °C で加え、20 °C で 2 時間攪拌した。これを氷冷した後にロッシェル塩水溶液を加えた。30 分攪拌後エーテルで抽出し有機層を水および飽和食塩水で洗浄、ついで無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムを通じ、エーテルで溶出することにより粗アルデヒド **ent-180** (2.44 g) を無色油状物質として得た。粗生成物はこれ以上の精製を行わず次の反応に用いた。少量の粗アルデヒドをキラルHPLC分析 (Chiralpak® AD-H, ヘキサン/IPA 19:1, (*S*)-体:  $t_R$  = 11.8 min., (*R*)-体:  $t_R$  = 12.9 min.) に供し、光学純度を 97% e.e. と決定した。

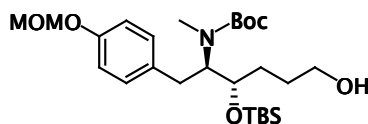
アルゴン雰囲気下、3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-iodopropane (3.75 g, 12.5 mmol) のエーテル (50 ml) 溶液に 1.59 M *tert*-ブチルリチウム (29.4 ml, 46.8 mmol) のペンタン溶液 (16.2 ml, 25.8 mmol) を -78 °C で徐々に加え 1 時間攪拌し、リチウム試薬溶液を調製した。アルゴン雰囲気下、粗アルデヒド **ent-180** (2.25 g) のエーテル (80 ml) 溶液にリチウム試薬溶液を -78 °C で加えて 30 分攪拌した後、徐々に室温へと昇温し

さらに1時間攪拌した。これに氷冷した飽和食塩水を加えてエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムを通じ (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) *ent*-**181** および *ent*-**179** (3.04 g) を分離困難な混合物として得た。

粗生成物 (1.59 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し 2,6-ルチジン (1.18 ml, 10.1 mmol) および TBSOTF (1.11 ml, 4.85 mmol) を 0 °C で加え、室温で3時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) により精製し *ent*-**182** (1.30 g, 3工程 50%) および *ent*-**183** (0.28 g, 同 10.8%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4741$ .  $[\alpha]_D^{22} = +21$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1695, 1613, 1514, 1254 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 90 °C):  $\delta = 0.02$  (6H, s), 0.12 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.93 (9H, s), 1.22 (9H, brs), 1.40-1.65 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.57 (2H, t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 3.94 (1H, m), 3.98 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{NNaO}_6\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  634.3930, found 634.3934.

### 5.3.6. *tert*-Butyl (1*R*,2*S*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl]methylcarbamate (*ent*-**184**).



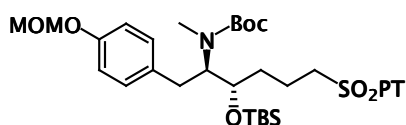
Dowex<sup>®</sup>-50樹脂 (0.25 g) を蒸留水を用いて3回洗浄した後に蒸留水 (5 ml) を加え懸濁液を調製した。ビスTBSエーテル *ent*-**182** (1.10 g, 1.80 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に先の懸濁液を加えて室温で36時間攪拌した。ろ過により樹脂を除いた後、ろ液にトリエチルアミン (200  $\mu\text{l}$ ) を添加し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲ



ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1-2:1) により精製し *ent*-**184** (0.67 g, 75%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4882$ .  $[\alpha]_D^{24} = +34$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3444, 1694, 1613, 1512, 1233, 1153 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 90 °C):  $\delta = 0.12$  (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.23 (9H, brs), 1.36-1.62 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NNaO}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  520.3065, found 520.3090.

**5.3.7. *tert*-Butyl (1*R*,2*S*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-5-(1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-sulfonyl)pentyl]methylcarbamate (*ent*-**186**).**

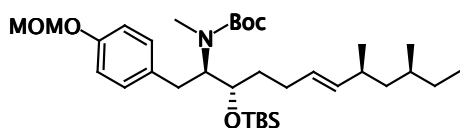


氷冷したアルコール *ent*-**184** (660 mg, 1.33 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル 1.98 M トルエン溶液 (804  $\mu\text{l}$ , 1.59 mmol)、トリフェニルホスフィン (417 mg, 1.59 mmol) および5-メルカプト-1-フェニル-1*H*-テトラゾール (283 mg, 1.59 mmol) を順次加えて室温で1時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。これを95% エタノール (30 ml) に溶解し、0 °Cでモリブデン酸アンモニウム (160 mg, 0.13 mmol) および35% 過酸化水素水 (1.5 ml) を注意深く加えた。室温で24時間攪拌後、再び氷冷し10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1) により精製し *ent*-**186** (759 mg, 2工程83%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.5010$ .  $[\alpha]_D^{26} = +6.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1690, 1612, 1510, 1345, 1233, 1152, 1081, 1010 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 90 °C):  $\delta = 0.11$  (3H, s), 0.13 (3H,

s), 0.91 (9H, s), 1.19 (9H, brs), 1.51-1.75 (2H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.87-4.03 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.55-7.77 (5H, m). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $C_{33}H_{51}N_5NaO_7SSi$   $[M+Na]^+$  712.3171, found 712.3169.

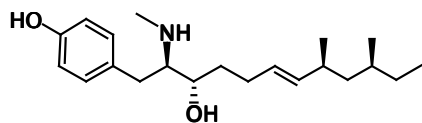
**5.3.8. *tert*-Butyl (1*R*,2*S*,5*E*,7*S*,9*S*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-7,9-dimethylundec-5-enyl] methylcarbamate (194).**



アルゴン雰囲気下、スルホン *ent*-**186** (321 mg, 0.43 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液にKHMDSの0.5 M トルエン溶液 (1.1 ml, 0.56 mmol) を $-78$  °Cで加えた。橙色の反応液を2分攪拌後、アルデヒド **139** (119 mg, 0.93 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) を一度に加えた。淡黄色の反応液を室温まで徐々に昇温すると、白色の沈殿を生じた。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 8:1) により精製し **194** (200 mg, 73%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4791$ .  $[\alpha]_D^{23} = +37$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ). IR (film):  $\nu = 1694, 1613, 1513, 1234, 1153, 1011$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $90$  °C):  $\delta = 0.12$  (6H, s), 0.81 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.81 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.93 (9H, s), 1.00 (1H, ddd,  $J = 13.2, 7.4, 5.4$  Hz), 1.04-1.40 (4H, m), 1.22 (9H, brs), 1.48 (1H, m), 1.58 (1H, m), 2.03-2.21 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.90 (1H, ddd,  $J = 8.4, 4.2, 4.2$  Hz), 4.02 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.24 (1H, dd,  $J = 15.3, 7.5$  Hz), 5.34 (1H, dt,  $J = 15.3, 6.3$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $C_{34}H_{61}NNaO_5Si$   $[M+Na]^+$  614.4211, found 614.4246.

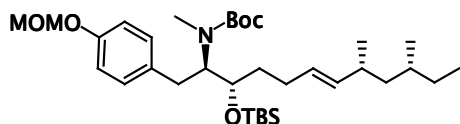
**5.3.9. (2*R*,3*S*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (*ent*-173).**



カップリング体 **194** (58 mg, 0.13 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml)、蒸留水 (1 ml) の混合溶液にトリフルオロ酢酸 (400  $\mu$ l) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下50  $^{\circ}$ Cで濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 8:1) により精製し、次いでヘキサン-エーテルから再結晶することにより *ent*-**173** (28 mg, 86%) を無色針状結晶として得た。

Mp = 122-127  $^{\circ}$ C.  $[\alpha]_D^{25} = +20$  (*c* 0.35, CH<sub>3</sub>OH). IR (KBr):  $\nu = 3239, 2961, 1671, 1203, 1185, 1146$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0.82$  (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.84 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.99 (1H, ddd, *J* = 13.5, 9.7, 4.8 Hz), 1.13 (1H, m), 1.22 (1H, ddd, *J* = 13.5, 9.7, 4.8 Hz), 1.25-1.35 (2H, m), 1.45-1.6 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.1-2.25 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.86 (1H, dd, *J* = 14.7, 7.9 Hz), 2.91 (1H, dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.0, 3.0 Hz), 3.83 (1H, ddd, *J* = 9.4, 3.6, 3.0 Hz), 5.22 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.3 Hz), 5.33 (1H, dt, *J* = 15.5, 6.7 Hz), 6.78 (2H, quasi d, *J* = 8.5 Hz), 7.10 (2H, quasi d, *J* = 8.5 Hz). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 11.7, 19.4, 22.3, 29.9, 31.1, 32.4, 33.1, 33.2, 35.8, 45.6, 66.8, 68.7, 116.9, 127.6, 128.4, 131.3, 138.8, 158.0$ . ESI-TOFMS *m/z* calcd. For C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 334.2741, found 334.2763.

**5.3.10. *tert*-Butyl (1*R*,2*S*,5*E*,7*R*,9*R*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-7,9-dimethylundec-5-enyl] methylcarbamate (**195**).**

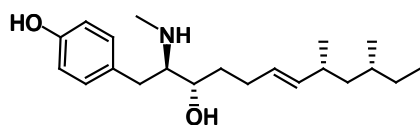


アルゴン雰囲気下、スルホン *ent*-**186** (129 mg, 0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にKHMDsの0.5 M トルエン溶液 (438  $\mu$ l, 0.22 mmol) を-78  $^{\circ}$ Cで加えた。反

応液を2分撈拌後、アルデヒド *ent*-**139** (47 mg, 0.37 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) を一度に加えた。徐々に室温まで昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 8:1) により精製し **195** (60 mg, 56%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4779$ .  $[\alpha]_D^{24} = +14$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1694, 1613, 1512, 1234, 1154, 1010 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 90 °C):  $\delta = 0.12$  (6H, s), 0.81 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 0.82 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 0.93 (9H, s), 1.00 (1H, ddd,  $J = 13.2, 8.4, 5.7$  Hz), 1.04-1.39 (4H, m), 1.23 (9H, brs), 1.42-1.56 (2H, m), 2.01-2.22 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.91 (1H, ddd,  $J = 8.4, 3.6, 3.6$  Hz), 4.05 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.25 (1H, dd,  $J = 15.6, 7.5$  Hz), 5.34 (1H, dt,  $J = 15.6, 6.3$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{NNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  614.4211, found 614.4234.

#### 5.3.11. (2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (*ent*-**172**).

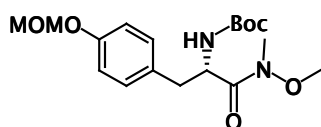


カップリング体 **195** (40 mg, 0.07 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml)、メタノール (0.5 ml)、蒸留水 (0.5 ml) の混合溶液にトリフルオロ酢酸 (400  $\mu\text{l}$ ) を加え、室温で3日間撈拌した。反応液を減圧下50 °Cで濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 8:1) により精製し、次いでヘキサン-エーテルから再結晶することにより *ent*-**172** (20 mg, 89%) を無色針状結晶として得た。

Mp = 95-98 °C.  $[\alpha]_D^{24} = -13$  ( $c$  0.35,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). IR (KBr):  $\nu = 3232, 2961, 1672, 1241, 1186, 1146 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.81$  (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.85 (3H, t,  $J$

= 7.3 Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.99 (1H, ddd,  $J = 13.5, 9.0, 5.3$  Hz), 1.13 (1H, m), 1.24 (1H, ddd,  $J = 13.5, 9.6, 4.3$  Hz), 1.24-1.35 (2H, m), 1.45-1.6 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.11-2.24 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.86 (1H, dd,  $J = 14.7, 7.9$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J = 14.7, 7.0$  Hz), 3.35 (1H, ddd,  $J = 7.9, 7.0, 2.8$  Hz), 3.84 (1H, ddd,  $J = 9.0, 4.3, 2.8$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J = 15.5, 8.2$  Hz), 5.35 (1H, dt,  $J = 15.5, 6.7$  Hz), 6.78 (2H, quasi d,  $J = 8.5$  Hz), 7.11 (2H, quasi d,  $J = 8.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 11.7, 19.4, 22.3, 29.9, 31.1, 32.4, 33.1, 33.2, 35.8, 45.6, 66.8, 68.7, 116.9, 127.6, 128.4, 131.3, 138.8, 158.0$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.2741, found 334.2756.

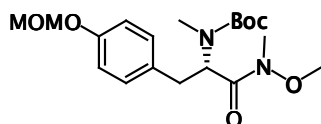
**5.3.12. (*S*)-*N*- $\alpha$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methoxy-*O*-(methoxymethyl)-*N*-methyltyrosinamide (*ent*-193).**



*ent*-193 の合成には化合物 **193** 調製の際に使用した手法を用いた。メチルエステル *ent*-115 (8.48 g, 25.0 mmol)、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.36 g, 55.0 mmol)、テトラヒドロフラン (250 ml)、および削状マグネシウム (2.73 g, 113 mmol)、臭化イソプロピル (13.8 g, 113 mmol)、エーテル (30 ml) から調整した Grignard 試薬を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製、続くヘキサン-エーテルからの再結晶の後 *ent*-193 (7.97 g, 87%) を無色柱状物質として得た。

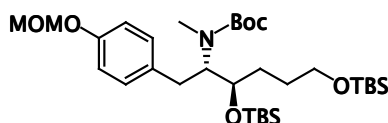
Mp = 68-71 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +19$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR および  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは **193** と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  391.1840, found 391.1890.

**5.3.13. (*S*)-*N*- $\alpha$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methoxy-*O*-(methoxymethyl)-*N,N*- $\alpha$ -dimethyltyrosinamide (177).**



**177** の合成には化合物 *ent*-**177** の調製の際に使用した手法を用いた。アミド *ent*-**193** (6.91 g, 18.8 mmol)、60% 水素化ナトリウム (0.79 g, 19.7 mmol)、テトラヒドロフラン (5 ml)、およびジメチルホルムアミド (80 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の後 **177** (6.78 g, 95%) を白色粉末として得た。Mp = 40-44 °C.  $[\alpha]_D^{21} = -103$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR および <sup>1</sup>H NMR スペクトルは *ent*-**177** と一致した。ESI-TOFMS *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 405.1996, found 405.1989.

#### 5.3.14. *tert*-Butyl (1*S*,2*R*)-[2,5-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl]methylcarbamate (**182**).



氷冷したアミド **177** (3.83 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (0.38 g, 10.0 mmol) を加え、一時間攪拌した。これを -70 °C に冷却し飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) を注意深く加えた後、常温へと昇温した。固形物を Celite® を用いて除去した後、ろ液はシリカゲルを用いてさらにろ過し、エーテルで溶出した。これを減圧下濃縮することにより粗アルデヒド **180** (3.26 g) を得た。得られた粗生成物は更なる精製を行うことなく次の反応に用いた。少量の粗アルデヒドをキラルHPLC分析 (Chiralpak® AD-H, ヘキサン/IPA 19:1, (*S*)-体: *t<sub>R</sub>* = 11.8 min., (*R*)-体: *t<sub>R</sub>* = 12.9 min.) に供し、光学純度を 99% e.e. 以上と決定した。

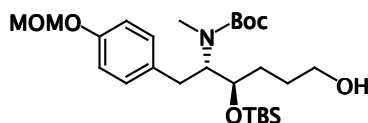
アルゴン雰囲気下、3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-iodopropane (6.34 g, 21.1 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液に 1.58 M *tert*-ブチルリチウム (26.5 ml, 42.1 mmol) のペンタン溶液 (16.2 ml, 25.8 mmol) を -78 °C で徐々に加え 1 時間攪拌し、リチウム試薬溶液

を調製した。これに粗アルデヒド **180** (3.25 g) のエーテル (50 ml) 溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で加えて30分撹拌した後、徐々に室温へと昇温しさらに1時間撹拌した。これに氷冷した飽和食塩水を加えてエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムを通じ (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) **181** および **179** (3.47 g) を分離困難な混合物として得た。

粗生成物 (1.00 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し2,6-ルチジン (0.94 ml, 8.0 mmol) および TBSOTF (0.92 ml, 4.0 mmol) を $0^{\circ}\text{C}$ に加え、室温で3時間撹拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてエーテルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) により精製し **182** (0.89 g, 3工程51%) および**183** (0.07 g, 同4%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4728$ .  $[\alpha]_D^{26} = -27$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR および $^1\text{H}$  NMRスペクトルは**182**と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{NNaO}_6\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  634.3930, found 634.3949.

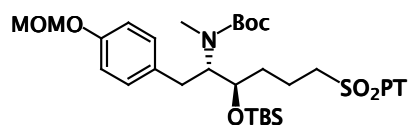
#### 5.3.15. *tert*-Butyl (1*S*,2*R*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl]methylcarbamate (**184**).



**184** の合成には化合物*ent*-**184**の調製の際に使用した手法を用いた。シリルエーテル **182** (820 mg, 1.34 mmol)、Dowex<sup>®</sup>-50 (0.2 g)、蒸留水 (3 ml) およびメタノール (25 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の後 **184** (548 mg, 82%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4863$ .  $[\alpha]_D^{26} = -36$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR および $^1\text{H}$  NMRスペクトルは *ent*-**184** と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NNaO}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  520.3065, found 520.3089.

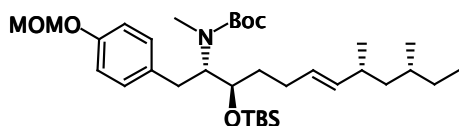
**5.3.16. *tert*-Butyl (1*S*,2*R*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-5-(1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-sulfonyl)pentyl]methylcarbamate (186).**



**186** の合成には化合物 *ent*-**186** の調製の際に使用した手法を用いた。アルコール **184** (447 mg, 0.90 mmol)、2.2 M アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 (0.61 ml, 1.35 mmol)、トリフェニルホスフィン (354 mg, 1.35 mmol)、5-メルカプト-1-フェニル-1*H*-テトラゾール (241 mg, 1.35 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 ml) を用い、シリカゲルカラムを通じた後、粗スルフィド (0.6 g) を得た。粗スルフィド (0.6 g)、95% エタノール (30ml)、モリブデン酸アンモニウム (250 mg, 0.20 mmol)、および35% 過酸化水素水 (2 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の後 **186** (512 mg, 2工程83%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.5033$ .  $[\alpha]_D^{26} = -5.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR および  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは *ent*-**186** と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  712.3171, found 712.3147.

**5.3.17. *tert*-Butyl (1*S*,2*R*,5*E*,7*R*,9*R*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-7,9-dimethylundec-5-enyl] methylcarbamate (*ent*-194).**



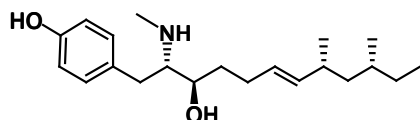
*ent*-**194** の合成には化合物 **194** の調製の際に使用した手法を用いた。スルホン **186** (195 mg, 0.28 mmol)、KHMDS 0.5 M トルエン溶液 (678  $\mu\text{l}$ , 0.56 mmol)、アルデヒド *ent*-**139** (73 mg, 0.57 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の後 *ent*-**194** (117 mg, 70%) を無色油状物質として得た。



$n_D = 1.4789$ .  $[\alpha]_D^{25} = -41$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR および  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは **194** と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{NNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  614.4211, found 614.4234.

### 5.3.18. Tyroscherin

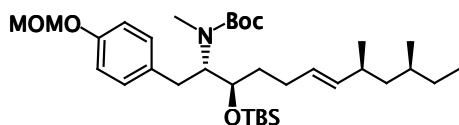
or (2*S*,3*R*,6*E*,8*R*,10*R*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (**173**).



**173** の合成には化合物 *ent*-**173** の調製の際に使用した手法を用いた。カップリング体 *ent*-**194** (98 mg, 0.17 mmol)、テトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml) および蒸留水 (1 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これをヘキサン-エーテルから再結晶することにより **173** (48 mg, 87%) を無色針状結晶として得た。

Mp = 122-126 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -21$  ( $c$  0.35,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). IR (KBr):  $\nu = 3239, 2961, 1671, 1203, 1185, 1146 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.82$  (3H, d,  $J = 6.5$  Hz),  $0.84$  (3H, t,  $J = 7.3$  Hz),  $0.91$  (3H, d,  $J = 6.8$  Hz),  $0.99$  (1H, ddd,  $J = 13.5, 9.7, 4.8$  Hz),  $1.13$  (1H, m),  $1.22$  (1H, ddd,  $J = 13.5, 9.7, 4.8$  Hz),  $1.25$ - $1.35$  (2H, m),  $1.45$ - $1.6$  (2H, m),  $1.99$  (1H, m),  $2.1$ - $2.25$  (2H, m),  $2.62$  (3H, s),  $2.86$  (1H, dd,  $J = 14.7, 7.9$  Hz),  $2.91$  (1H, dd,  $J = 14.7, 7.0$  Hz),  $3.34$  (1H, ddd,  $J = 7.9, 7.0, 3.0$  Hz),  $3.83$  (1H, ddd,  $J = 9.4, 3.6, 3.0$  Hz),  $5.22$  (1H, dd,  $J = 15.5, 8.3$  Hz),  $5.33$  (1H, dt,  $J = 15.5, 6.7$  Hz),  $6.78$  (2H, quasi d,  $J = 8.5$  Hz),  $7.10$  (2H, quasi d,  $J = 8.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 11.7, 19.4, 22.3, 29.9, 31.1, 32.4, 33.1, 33.2, 35.8, 45.6, 66.8, 68.7, 116.9, 127.6, 128.4, 131.3, 138.8, 158.0$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.2741, found 334.2740.

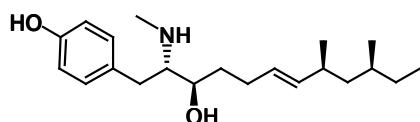
**5.3.19. *tert*-Butyl (1*S*,2*R*,5*E*,7*S*,9*S*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-7,9-dimethylundec-5-enyl] methylcarbamate (*ent*-195).**



*ent*-195 の合成には化合物195 の調製の際に使用した手法を用いた。スルホン **186** (154 mg, 0.22 mmol)、KHMDs 0.5 M トルエン溶液 (536  $\mu$ l, 0.27 mmol)、アルデヒド **139** (58 mg, 0.45 mmol) およびテトラヒドロフラン (8 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の後 *ent*-195 (60 mg, 58%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4789$ .  $[\alpha]_D^{24} = -15$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR および  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは **195** と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{NNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  614.4211, found 614.4227.

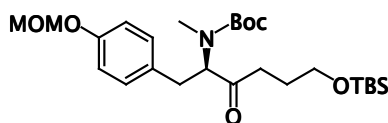
**5.3.20. (2*S*,3*R*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (**172**).**



**172** の合成には化合物*ent*-172 の調製の際に使用した手法を用いた。カップリング体 *ent*-**195** (60 mg, 0.10 mmol)、テトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml) および蒸留水 (1 ml) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これをヘキサン-エーテルから再結晶することにより **172** (24 mg, 71%) を無色針状結晶として得た。

Mp = 97-99  $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} = +11$  ( $c$  0.35,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). IR および  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは **195** と一致した。ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.2741, found 334.2758.

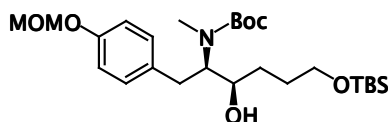
**5.3.21. *tert*-Butyl (*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-2-oxopentyl] methylcarbamate (*ent*-178).**



アルゴン雰囲気下、1.59 M *tert*-ブチルリチウム (29.4 ml, 46.8 mmol) のペンタン溶液とエーテル (35 ml) を混合し、これに3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-iodopropane (7.04 g, 23.4 mmol) のエーテル (15 ml) 溶液を−78 °Cで徐々に加え30分攪拌し、リチウム試薬溶液を調製した。アルゴン雰囲気下、Weinrebアミド *ent*-177 (4.98 g, 13.0 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液にリチウム試薬溶液を−78 °Cで加えて30分攪拌した後、徐々に室温へと昇温した。15分後、氷冷した飽和食塩水を加えてエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン 10:1) により精製し *ent*-178 (5.83 g, 90%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4788$ .  $[\alpha]_D^{25} = +130$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1696, 1612, 1511, 1253, 1153, 1008 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 90 °C):  $\delta = 0.03$  (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.26-1.40 (2H, m), 1.32 (9H, brs), 1.65-1.77 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.79 (1H, dd,  $J = 14.4, 8.4 \text{ Hz}$ ), 3.07 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.8 \text{ Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.58 (2H, t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 4.52 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.8 \text{ Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NNaO}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  518.2908, found 518.2901.

**5.3.22. *tert*-Butyl (1*R*,2*R*)-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl] methylcarbamate (*ent*-179).**

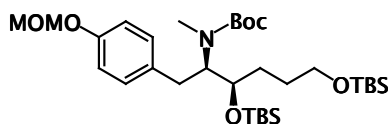


ケトン *ent*-178 (3.74 g, 7.54 mmol) の99% エタノール (30 ml) およびメタノール (100 ml) 混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (571 mg, 15.1 mmol) を−20 °Cで加え、

3時間撹拌した。これに飽和食塩水を加えてエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 7:1）により精製し *ent*-**179** (3.62 g, 96%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4781$ .  $[\alpha]_D^{20} = +41$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3439, 1668, 1613, 1512, 1234, 1151, 1010 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $90^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 0.02$  (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.14-1.68 (4H, m), 1.25 (9H, brs), 2.70-2.85 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.59 (2H, t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 4.09 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NNaO}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  520.3065, found 520.3092.

### 5.3.23. *tert*-Butyl (1*R*,2*R*)-[2,5-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl] methylcarbamate (*ent*-**183**).

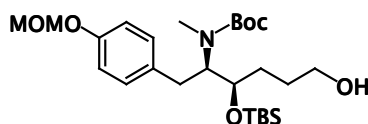


氷冷したアルコール *ent*-**179** (2.01 g, 4.04 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に 2,6-ルチジン (1.18 ml, 10.1 mmol) および TBSOTF (1.11 ml, 4.85 mmol) を順次加え、室温で2時間撹拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 15:1）により精製し *ent*-**183** (2.05 g, 83%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4741$ .  $[\alpha]_D^{25} = +24$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1692, 1612, 1512, 1254, 1151, 1011 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $90^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 0.03$  (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.21 (9H, brs), 1.45-1.65 (4H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J = 8.4$

Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. For  $C_{32}H_{61}NNaO_6Si_2$   $[M+Na]^+$  634.3930, found 634.3966.

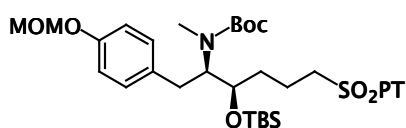
**5.3.24. *tert*-Butyl (1*R*,2*R*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]pentyl] methylcarbamate (197).**



Dowex<sup>®</sup>-50樹脂 (0.75 g) を蒸留水を用いて3回洗浄した後に蒸留水 (5 ml) を加え懸濁液を調製した。ビスTBSエーテル *ent*-**183** (1.98 g, 3.24 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液に先の懸濁液を加えて室温で36時間攪拌した。ろ過により樹脂を除いた後、ろ液にトリエチルアミン (200  $\mu$ l) を添加し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1–2:1) により精製し **197** (1.00 g, 62%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4817$ .  $[\alpha]_D^{21} = +29$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ). IR (film):  $\nu = 3449, 1739, 1690, 1612, 1512, 1253, 1152$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ , 90  $^{\circ}C$ ):  $\delta = 0.09$  (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.21 (9H, brs), 1.45-1.65 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (1H, dd,  $J = 14.1, 11.1$  Hz), 3.35 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.90 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $C_{26}H_{47}NNaO_6Si$   $[M+Na]^+$  520.3065, found 520.3092.

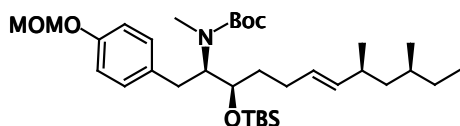
**5.3.25. *tert*-Butyl (1*R*,2*R*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-5-(1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-sulfonyl)pentyl] methylcarbamate (199).**



氷冷したアルコール **197** (920 mg, 1.85 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (387 mg, 2.22 mmol)、トリフェニルホスフィン (582 mg, 2.22 mmol) および5-メルカプト-1-フェニル-1*H*-テトラゾール (396 mg, 2.22 mmol) を順次加えて室温で1時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。これを99%エタノール (40 ml) に溶解し、0 °Cでモリブデン酸アンモニウム (487 mg, 0.39 mmol) および35% 過酸化水素水 (3 ml) を注意深く加えた。室温で24時間攪拌後、再び氷冷し10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1) により精製し **199** (1.10 g, 2工程86%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.5049$ .  $[\alpha]_D^{25} = +5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 1685, 1611, 1510, 1341, 1233, 1152, 1009 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 90 °C):  $\delta = 0.08$  (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.16 (9H, brs), 1.60-1.70 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.81 (1H, dd,  $J = 14.4, 11.1 \text{ Hz}$ ), 3.36 (3H, s), 3.78 (2H, m), 3.92 (1H, q,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.60-7.75 (5H, m). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  712.3171, found 712.3182.

#### 5.3.26. *tert*-Butyl (1*R*,2*R*,5*E*,7*S*,9*S*)-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-7,9-dimethylundec-5-enyl] methylcarbamate (165).

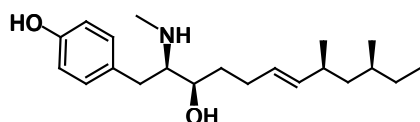


アルゴン雰囲気下、スルホン **199** (300 mg, 0.43 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液にKHMDsの0.5 M トルエン溶液 (870  $\mu\text{l}$ , 0.44 mmol) を−78 °Cで加えた。橙色の反応液を2分攪拌後、アルデヒド **139** (111 mg, 0.87 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) を一度に加えた。淡黄色の反応液を室温まで徐々に昇温すると、白色の沈殿を生じる。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機

層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 8:1）により精製し **165** (173 mg, 67%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4794$ .  $[\alpha]_D^{25} = +17$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\nu = 1692, 1612, 1512, 1253, 1152, 1011 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $90^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 0.09$  (3H, s),  $0.09$  (3H, s),  $0.82$  (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $0.82$  (3H, t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ),  $0.91$  (9H, s),  $0.92$  (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ),  $1.02$  (1H, ddd,  $J = 13.2, 7.8, 5.1 \text{ Hz}$ ),  $1.05$ - $1.45$  (4H, m),  $1.22$  (9H, brs),  $1.48$ - $1.61$  (2H, m),  $1.93$ - $2.22$  (3H, m),  $2.66$  (1H, m),  $2.73$  (3H, s),  $2.84$  (1H, dd,  $J = 14.1, 10.8 \text{ Hz}$ ),  $3.36$  (3H, s),  $3.88$  (1H, ddd,  $J = 10.8, 5.7, 5.7 \text{ Hz}$ ),  $4.28$  (1H, m),  $5.10$  (2H, s),  $5.27$  (1H, dd,  $J = 15.3, 7.2 \text{ Hz}$ ),  $5.34$  (1H, dt,  $J = 15.3, 6.3 \text{ Hz}$ ),  $6.90$  (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $7.07$  (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{NNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  614.4211, found 614.4251.

**5.3.27. (2*R*,3*R*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-(4-hydroxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (107, Proposed structure of tyroscherin).**



カップリング体 **165** (135 mg, 0.23 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml)、蒸留水 (1 ml) の混合溶液にトリフルオロ酢酸 (400  $\mu\text{l}$ ) を加え、10時間煮沸した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール 8:1）により精製し **107** (76 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4714$ .  $[\alpha]_D^{25} = +11$  ( $c$  0.35,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). IR (KBr):  $\nu = 3382, 2958, 1681, 1517, 1202, 800 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.81$  (3H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ),  $0.85$  (3H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ),  $0.89$  (3H, d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ ),  $0.97$  (1H, ddd,  $J = 13.0, 8.6, 4.2 \text{ Hz}$ ),  $1.13$  (1H, m),  $1.2$ - $1.35$  (2H, m),  $1.21$  (1H, ddd,  $J = 13.0, 9.4, 4.7 \text{ Hz}$ ),  $1.45$ - $1.6$  (2H, m),  $1.95$ - $2.15$  (3H, m),  $2.67$  (3H, s),  $2.87$  (1H, dd,  $J = 13.8, 8.3 \text{ Hz}$ ),  $2.96$  (1H, dd,  $J = 13.8, 6.0 \text{ Hz}$ ),  $3.22$  (1H, ddd,  $J =$

8.3, 6.0, 4.7 Hz), 3.62 (1H, ddd, 6.8, 5.3, 4.7 Hz), 5.16 (1H, dd,  $J = 15.1, 8.1$  Hz), 5.27 (1H, dt,  $J = 15.1, 6.5$  Hz), 6.77 (2H, quasi d,  $J = 8.1$  Hz), 7.11 (2H, quasi d,  $J = 8.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 11.7, 19.3, 22.3, 29.3, 31.1, 31.8, 33.1, 34.1, 35.4, 35.7, 45.5, 65.9, 68.7, 116.8, 127.6, 128.3, 131.4, 138.6, 157.9$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.2741, found 334.2773.

**5.3.28. (4*R*,5*S*)-5-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl]-4-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one (*ent*-188).**

アルコール *ent*-181 (40 mg, 0.08 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (5 mg, 0.13 mmol) を室温に加え、16時間煮沸した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1-1:1) により精製し *ent*-188 (23 mg, 68%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4978$ .  $[\alpha]_D^{18} = +5.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (nujol):  $\nu$  1747, 1611, 1512, 1234, 1152  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.45-1.85 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.85 (1H, dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz), 3.38 (3H, s), 3.52-3.72 (2H, m), 3.97 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.50 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.99 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  446.2339, found 446.2347.

**5.3.29. (4*R*,5*R*)-5-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl]-4-[4-(methoxymethoxy)benzyl]-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one (*ent*-189).**

アミノアルコール *ent*-179 (98 mg, 0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (13 mg, 0.32 mmol) を室温に加え、16時間煮沸した。反応液



に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1-1:1) により精製し **ent-189** (63 mg, 76%) を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4978$ .  $[\alpha]_D^{21} = +3.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (nujol):  $\nu = 1752, 1612, 1512, 1236, 1152$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.00$  (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.35-1.6 (4H, m), 2.66 (1H, dd,  $J = 13.8, 7.8$  Hz), 2.86 (3H, s), 3.01 (1H, dd,  $J = 13.8, 4.5$  Hz), 3.42-3.58 (3H, m), 3.48 (3H, s), 4.15 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.99 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  446.2339, found 446.2338.

### 3.2.30. (2*S*,3*R*,6*E*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(methyldamino)dodec-6-en-3-ol (**196**).

**196**の合成には **ent-194**および**173**の合成と同様の手法を用いた。スルホン**186** (70 mg, 0.10 mmol)、0.5 M KHMDS トルエン溶液 (0.5 M, 243  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol)、1-ヘキサナール (25  $\mu\text{l}$ , 0.20 mmol) と THF (5 ml) から粗生成物 (20 mg) を淡黄色油状物質として得た。粗生成物 (20 mg)、THF (2 ml)、MeOH (1 ml)、水 (1 ml) およびトリフルオロ酢酸 (300  $\mu\text{l}$ ) から **196** (3.5 mg, 11% in two steps) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.89$  (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.24-1.37 (6H, m), 1.43-1.60 (2H, m), 1.93-2.04 (3H, m), 2.19, (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.83 (1H, dd,  $J = 14.7, 7.9$  Hz), 2.87 (1H, dd,  $J = 14.7, 7.0$  Hz), 3.24 (1H, m), 3.80 (1H, dt,  $J = 9.0, 3.5$  Hz), 5.38 (1H, dt,  $J = 15.5, 6.2$  Hz), 5.44 (1H, dt,  $J = 15.5, 6.0$  Hz), 6.77 (2H, quasi d,  $J = 8.5$  Hz), 7.09 (2H, quasi d,  $J = 8.5$  Hz); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  306.2428, found 306.2462.

#### 5.4. 活性試験実験方法

ヒト乳癌MCF-7細胞は、東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻、高橋伸一郎教授より分与された。細胞は、10% FBSを含むDulbecco変法Eagle培地中、37 °C、5% CO<sub>2</sub>存在下で培養したものを使用した。

(1) 30 ng/mlのIGF-1と0.1%牛血清アルブミンを添加した無血清培地、または0.5%牛胎児血清含有培地に、 $5 \times 10^4$  cells/mlのMCF-7細胞を懸濁し、100 mlずつ96穴マイクロプレートに播種した。

(2) 細胞接着後、希釈試料を添加し、72時間培養した。

(3) 5 mg/mlの3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) を10 mlずつ各ウェルに添加し、さらに4時間培養した。培地を除去し、生成したホルマザンを溶解するためDMSOを100 mlずつ加えた。

(4) TECAN製96穴マイクロプレートリーダー (SUNRISE Remote) を用い、検査波長540nm、対照波長620 nmで比色定量し、吸光度を求めた。相対細胞数は、試料無添加群の吸光度を100%として計算した。

(5) それぞれの細胞に対するIC<sub>50</sub>値は、相対細胞数を片対数グラフ上にプロットし、近似曲線を作成することにより算出した。

## 6. 参考文献

1. Kudoh, S.; Azuma, A.; Tamaoki, J.; Nakata, K.; Takizawa, H.; Goto, H. In *Macrolide Antibiotics*, 2<sup>nd</sup> ed.; Omura, S., Ed.; Academic: San Diego, CA, 2002; pp 533-569.
2. Nicolaou, K. C.; Sasmal, P.; Rassias, G.; Reddy, M.; Altmann, K.; Wartmann, M.; O'Brate, A.; Giannakakou, P. *Angew. Chem., Intl. Ed.* **2003**, *42*, 3515-3520.
3. D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51-60.
4. Delmotte, P.; Delmotte, P. J. *Nature* **1953**, *171*, 344.
5. Niwa, H.; Inagaki, H.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *38*, 5127-5128.
6. Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Mooberry, S. L.; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2002**, *44*, 2873-2875.
7. Chu, M.; Mierzwa, R.; Xu, L.; He, L.; Terracciano, J.; Patel, M.; Gullo, V.; Black, T.; Zhao, W.; Chan, T.-M.; McPhail, A. T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1527-1530.
8. Bouche, J. P.; Zechel, K.; Kornberg, A. *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 5995-6001.
9. Azai, K. I.; Kornberg, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, *76*, 4308-4312.
10. Johnson, S. K.; Bhattacharyya, S.; Griep, M. A. *Biochemistry* **2000**, *39*, 736-744.
11. Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Bills, G. F.; Dombrowski, A. W.; Genilloud, O.; Pelacz, F. F.; Herranz, L.; Quamina, D.; Lingham, R. B.; Danzeizem, R.; Graham, P. L.; Tomassini, J. E.; Singh, S. B. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 112-122.
12. Berkhout, B. B.; Gaignol, A.; Rabson, A. B.; Jeang, K. *Cell* **1990**, *62*, 757-767.
13. Sheridan, P. L.; Sheline, C. T.; Miloco, L. H.; Jones, K. A. *Seminars in Virology* **1993**, *5*, 69-70.
14. Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Moonberry, S. L.; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3479-3481.
15. Weber, D.; Gorzalczany, S.; Martino, V.; Acevedo, C.; Sterner, O.; Anke, T. Z. *Naturforsch.* **2005**, *60c*, 467-477.
16. Nicoletti, R.; Lopez-Gresa, M. P.; Manzo, E.; Carella, A.; Ciavatta, A. L. *Mycopathologia* **2007**, *163*, 295-301.

17. Mehta, G.; Shinde, H. M. *Chem. Commun.* **2005**, 3703-3705.
18. Snider, B. B.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1283-1286.
19. Trauner, D.; Wilson, E. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1327-1329.
20. Fujioka, H.; Ohba, Y.; Nakahara, K.; Takatsuji, M.; Murai, K.; Ito, M.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5605-5608.
21. Garcia-fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12131-12137.
22. Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614-5616.
23. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
24. Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 7-9.
25. Mitsunobu, O.; Yamada, M. Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935-939.
26. Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380-2382.
27. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953-956.
28. Burry, K. F.; Cardone, R. A.; Chen, W. Y.; Rosen, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7069-7071.
29. Kitahara, T.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 451-452.
30. Sugai, T.; Fujita, M.; Mori, K. *Nippon Kagaku Kaishi* **1983**, 1315-1321.
31. Sugai, T.; Ohta, H. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 2009-2010.
32. Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1773-1780.
33. Kitahara, T.; Kurata, H.; Mori, K. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4339-4349.
34. Kitahara, T.; Touhara, K.; Watanabe, H.; Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6387-6400.
35. Lukes, R. M.; Poos, G. I.; Sarett, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1401-1405.
36. Tsutsui, H.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2159-2162.
37. Ishida, T.; Wada, K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1979**, 323-327.
38. Takahashi, S.; Hosoya, M.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1555-1558.
39. Grieco, P. A.; Pogonowski, C. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 72-73.
40. Walts, A. E.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3463-3478.
41. Avery, M. A.; Chong, K. M.; Jennings-White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 974-979.
42. Ishigami, K.; Katsuta, R.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2224-2230.

43. Chain, E. B. *Novel Lecture* March 20, **1946**.
44. Umezawa, H.; Okami, Y.; Hashimoto, T.; Suhara, Y.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 101-103.
45. Takeuchi, S.; Hirayama, K.; Ueda, K.; Sakai, H.; Yonehara, H. *J. Antibiot.* **1958**, *11*, 1-5.
46. Wang, J.; Soisson, S. M.; Young, K.; Shoop, W.; Kodali, S.; Galgoci, A.; Painter, R.; Parthasarathy, G.; Tang, Y. S.; Cummings, R.; Ha, S.; Dorso, K.; Motyl, M.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J.; Herath, K.; Zhang, C. W.; Hernandez, L.; Allocco, J.; Basilio, A.; Tormo, J. R.; Genilloud, O.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Colwell, L.; Lee, S. H.; Michael, B.; Felcetto, T.; Gill, C.; Silver, L. L.; Hermes, J. D.; Bartizal, K.; Barrett, J.; Schmatz D.; Becker, J. W.; Cully, D.; Singh, S. B. *Nature* **2006**, *441*, 358-361.
47. Kanamori, H.; Shima, T.; Morita, C.; Hata, T. *J. Antibiot.* **1957**, *10*, 120-127.
48. Arcamone, F.; Franceschi, G.; Penco, S.; Selva, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1007-1010.
49. Hayakawa, Y.; Yamashita, T.; Mori, T.; Nagai, K.; Shin-ya, K.; Watanabe, H. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 634-638.
50. Baserga, R.; Hongo, A.; Rubini, M.; Prisco, M.; Valentini, B. *Biochem. Biophys. Acta* **1997**, *1332*, F105-F126.
51. 柴田智恵 修士論文, 東京大学農学生命科学研究科応用生命化学専攻, **2006**.
52. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
53. Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Lennick, K.; Schmitz, A.; Holdgrun, X. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *1*, 375-378.
54. Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836.
55. Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829-834.
56. Organ, M. G.; Bilokin, Y. V.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183.
57. Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
58. Hoffman, R. V.; Aslough, N.; Lee, F. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045-1056. And references there in.

59. Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic syntheses* **1990**, 68, 77-82.
60. Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.
61. Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.
62. Blakemore, P. R.; Bell, A.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **2000**, 365-366.
63. Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5149-1178.
64. Truce, W. E.; Robbins, C. R.; Kreider, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4027-4033.
65. Morvai, M.; Nagy, T.; Kocsis, A.; Szabo, L. F.; Podanyi, B. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 343-359.
66. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092-4096.
67. Sakata, T.; Okabe, K.; Kuwahara, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, 65, 919-927.
68. Sidebottom, P. J.; Highcock, R. M.; Lane, S. J.; Procopiou, P. A.; Watson, N. S. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 648-658.
69. Cheng, Y. X.; Schneider, B.; Riese, U.; Scubert, B.; Li, Z. Z.; Hamburger, M. *J. Nat Prod.* **2006**, 69, 436-438.
70. Nukina, M. T.; Marumo, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2603-2606.
71. Li, M.; Zhou, P.; Roth, H. F. *Synthesis* **2007**, 55-60.
72. Tyroscherin 天然物のスペクトルは東京理科大学薬学部、早川洋一教授のご厚意によりご提供いただいた。
73. Katsuta, R.; Shibata, C.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7042-7045.

## 7. 謝辞

5年間にわたり心のこもったご指導をいただきました東京大学大学院の渡邊秀典先生ならびに、的確なアドバイスで私を2つの目的化合物へと導いてくださった石神健先生に心より御礼申し上げます。

本研究を遂行するに当たり、tyroscherinの生物活性試験にご協力を賜りました東京理科大学の早川洋一先生、および同化合物の合成研究にご協力頂いた帝京平成大学の北原武先生、ならびに柴田智恵氏に厚く感謝申し上げます。

また、私を有機化学の道へと誘ってくださった現東京農業大学の額田恭朗先生に改めて御礼を申し上げます。

入学当初、有機化学実験を基礎から教えていただいた増田唯先輩はじめ諸先輩方、およびよきライバルにして友人であった小平晃久君、木部賢二君はじめ有機化学研究室の諸氏、ことさらキュートな後輩たちには心からの感謝を申し上げます。