

プロテインホスファターゼ阻害剤
トウトマイシンの合成研究

中 村 精 一

①

プロテインホスファターゼ阻害剤
トウトマイシンの合成研究

東京大学大学院薬学系研究科
製薬化学専門課程 博士課程
平成3年度進学

中村 精一

目 次

第1章 はじめに	1
第2章 序 論	3
2-1 プロテインホスファターゼ	3
2-2 オカダ酸クラス発癌プロモーター	6
2-3 トウトマイシン	11
第3章 本 論	12
3-1 合成計画	12
3-2 Spiroketal Subunitの合成	15
3-2-1 C ₁ -C ₄ Fragmentの合成	17
3-2-2 C ₅ -C ₁₁ Fragmentの合成	18
3-2-3 C ₁₂ -C ₁₆ Fragmentの合成	19
3-2-4 3つのフラグメントのカップリング	21
3-3 Polyoxygenated Subunitの合成	26
3-4 Polyoxygenated SubunitとSpiroketal Subunitのカップリング	33
3-5 Maleic Anhydride Subunitの合成	37
第4章 総括及び今後の展望	39
第5章 実験の部	42
5-1 Spiroketal Subunitの合成	43
5-1-1 C ₁ -C ₄ Fragmentの合成	43
5-1-2 C ₅ -C ₁₁ Fragmentの合成	49
5-1-3 C ₁₂ -C ₁₆ Fragmentの合成	53
5-1-4 3つのフラグメントのカップリング	57
5-2 Polyoxygenated Subunitの合成	67
5-3 Polyoxygenated SubunitとSpiroketal Subunitのカップリング	93
5-4 Maleic Anhydride Subunitの合成	107
参考文献	108
謝 辞	115

略語表

便宜上、本論文全般において以下に示す略語、及び略号を用いた。

A	adenine
Ac	acetyl
ADP	adenosine 5'-diphosphate
aq.	aqueous
Ar	aryl
ATP	adenosine 5'-triphosphate
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
C	cytosine
cDNA	complementary 2'-deoxyribonucleic acid
CSA	camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEPC	diethyl phosphorocyanidate
DET	diethyl tartrate
DIBALH	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DNA	2'-deoxyribonucleic acid
equiv	equivalent
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide

Ipc	isopinocampheyl
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
K-Selectride	potassium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LDA	lithium diisopropylamide
MAP	mitogen-activated protein
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MPM	4-methoxyphenylmethyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Pv	pivaloyl
Py	pyridine
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
T	thymine
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

化合物の位置番号は特記しない限りトウトマイシンの位置番号に準じた。

第1章 はじめに

細胞生物学の大きなテーマの一つとして情報伝達メカニズムの解明がある。情報伝達とは細胞外の刺激が細胞内で起こる事象に影響を及ぼすプロセスを指している。インスリンを例にとると、膜に存在するインスリンレセプターに結合することが引き金となって膜である種の変化が起こり、現在のところ未知である細胞内のカスケードを経て、代謝産物の酵素をコードしている遺伝子の転写を引き起こしている。このように細胞外からのシグナルは、細胞膜を通してキャリアーと共に細胞質中、更には核内に入って細胞の状態に変化をもたらす。この過程は非常に重要であるにもかかわらず、詳細なメカニズムについてはまだまだ未解明の点も多いのが現状であり、全容を明らかにすることは今後の課題である。

今日に至るまで長い間、天然物化学は生物学的メカニズムを探る上で重要な役割を果たしてきた。つまり、生理活性天然物を研究することによってそのレセプターの機能についての理解が深められてきた経緯がある。最近では免疫抑制剤 FK506 (Figure 1)、cyclosporin Aを用いた研究に代表される。Harvard大学のSchreiberらは有機合成化学(全合成研究、それを基にしたアナログ506BDの合成等)、分子生物学、細胞生物学、構造決定技術(NMR、X線構造解析等)などを駆使してイムノフィリンと呼ばれる結合蛋白質に関する詳細な研究を行ない、その結果として細胞質内シグナル伝達に関する構造的、機構的解明がなされた。つまり、免疫抑制剤が蛋白質脱リン酸化酵素であるカルシニューリン(PP2B)とイムノフィリンという通常は相互作用しない2つの蛋白質をにかわのような役割を果たすことによって生物学的に重要な形でつなぎ、五量体を形成して、抗原受容体を介したシグナル伝達を阻害していることなどを明らかにしてきた¹⁾。

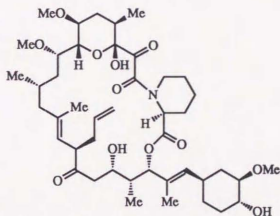


Figure 1. Structure of FK506.

このように生理活性化合物は有効なbiological toolとして種々の生理機構を解明していく上で利用され、その分野の研究の発展を大いに促進している。しか

し、天然物はレセプターに相補的なものとして得られてきた訳ではないため、誘導体の中には更に有効なプローブとなり得るものも存在する可能性があり、構造活性相関などからレセプターの三次元構造に関する知見も得られるものと思われる。しかしながら、天然物から化学変換等により得ることのできる化合物には限りがあり、誘導体の合成において化学合成は威力を発揮すると考えられる。本研究では細胞内情報伝達において重要な役割を果たしている蛋白質の脱リン酸化ということに焦点を当て、誘導体合成を念頭に置きながら全合成研究を行なった。



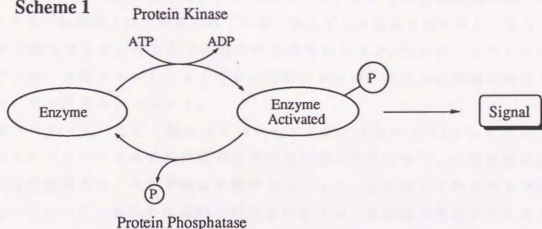
第2章 序論

2-1 プロテインホスファターゼ²⁻⁴⁾

リン酸化による蛋白質の修飾は、細胞分裂、代謝、膜輸送、分泌、転写、翻訳、筋収縮、受精、記憶など、細胞内の殆どあらゆるプロセスに関わっている。活性調節の一般則として、分解系酵素はリン酸化によって活性化されるのに対し、合成系酵素は不活性化されるということが知られている。特定のセリン、スレオニン、またはチロシン残基がリン酸化を受けることにより蛋白質の構造は変化し、その生化学的な性質も変化する。蛋白質のリン酸化修飾は可逆的であり、リン酸化レベルはその蛋白質に作用するリン酸化酵素プロテインキナーゼと脱リン酸化酵素プロテインホスファターゼという互いに拮抗する2つの酵素の働きのバランスによって決定される。つまり、この2つの酵素が表裏一体となって生体のホメオスターシスの維持に働いているものと考えられる (Scheme 1)。

しかしながらプロテインキナーゼ研究がこの十数年間に華々しい展開を遂げたのに対し、プロテインホスファターゼ研究は地味な長い道程を辿らなければならなかった。本酵素の研究にはこれに先行するプロテインキナーゼ研究が不可欠であったことも一因であったが、1) プロテインキナーゼは非常に多くの酵素からなるファミリーを形成し、そのほとんどがそれぞれごく限られた蛋白質を基質とする特異的機能を持つのに対し、プロテインホスファターゼは種類が少ないために基質特異性が低い、2) 広範な細胞内局在、3) オリグマー形成等、一般の酵素蛋白と異なる性状を示すためにリン酸化蛋白に特異的なホスファターゼとしての

Scheme 1



アイデンティティの確立に時間を有したことも理由の一つである。しかし最近2、3年の間に目覚ましい発展を遂げ、この酵素が細胞周期等において非常に重要な役割を果たしていることが明らかになった。これまでにリン酸化セリン/スレオニン及びリン酸化チロシンのそれぞれに特異的な、数多くの分子種のcDNAがクローニングされ、機能面での解析も精力的に行なわれており、細胞内シグナル伝達においてこれらプロテインキナーゼ群及びプロテインホスファターゼ群が、ポジティブな、あるいはネガティブな調節因子として機能上複雑な相互作用を行っている実態が徐々に解明されつつある。プロテインホスファターゼはホスホセリンまたはホスホスレオニンに作用するセリン/スレオニンホスファターゼと、ホスホチロシンに作用するチロシンホスファターゼに大別されるが、ここでは前者について触れる。

セリン/スレオニンプロテインホスファターゼはCohenによって次のように分類された(Table 1)⁵⁾。つまり骨格筋に見い出された耐熱性阻害蛋白質によって阻害されるホスファターゼがタイプ1(PP1)、阻害されないものがタイプ2と分類される。タイプ1とタイプ2は基質特異性という面でも異なっており、基質として α 、 β 両サブユニットがリン酸化されたホスホリラーゼキナーゼを基質にするとタイプ1は β サブユニットから、タイプ2は α サブユニットから優先的にリン酸を外す。タイプ2はさらに金属イオン非要求性の2A(PP2A)、活性発現に Ca^{2+} を必須とする2B(PP2B)、 Mg^{2+} または Mn^{2+} を必須とする2C(PP2C)の3つに細分される。これらのプロテインホスファターゼの活性サブユニット、調節サブユニットをコードするcDNAは複数のアイソタイプを持つことが知られている。また、触媒サブユニットのアミノ酸配列を比較するとタイプ1、2A、2Bは40~50%の相同性が見られるものの、2Cだけは相同性が低く、別のファミリーに属するものと考えられている。タイプ2Aと2Bはチロシンホスファターゼ活性も有する。今日まで単離された殆どのセリン/スレオニンプロテインホスファターゼはタイプ1かタイプ2に分類されるが、これらの範疇に属さないものもいくつか見つかっている。

発癌プロモーターとして知られていたオキサゲ酸によるセリン/スレオニンプロテインホスファターゼの特異的阻害活性が見い出されて以来⁶⁾、生理機能の解明は大きな進展をみた。オキサゲ酸は4種のホスファターゼに対して阻害効果が大きく異なっていることからその識別に利用されるほか、細胞膜を通過するためタイ

ブ1、タイプ2Aの生理作用を細胞レベルで調べるのに用いられている。そのほか蛋白質リン酸化によって調節される新しい経路の特徴を調べるプローブとしてよく利用されている。

Table 1. セリン/スレオニンプロテインホスファターゼの分類

	タイプ1	タイプ2A	タイプ2B	タイプ2C
ホスホリラーゼキナーゼの α 及び β サブユニットに対する特異性	β	α	α	α
耐熱性阻害蛋白質による阻害	有	無	無	無
オキサ酸に対する感受性	中	強	弱	無
二価金属イオン要求性	無	無	Ca^{2+}	$\text{Mg}^{2+}, \text{Mn}^{2+}$
機 能	インスリン及びエピネフリン依存性情報伝達の制御 細胞周期の調節	MAPキナーゼ系の制御(?) 細胞周期の調節	T細胞の活性化	Ca^{2+} 依存性情報伝達の制御(?)

発癌に至る過程にはイニシエーションとプロモーションという質的に異なる二つのステージが存在する。これは1940年代のBerenblum及びMotttramらによって行なわれたマウス皮膚の実験¹⁵⁾に基づくものであり、その後、胃、肝、大腸など色々な臓器の発癌にも当てはまることが証明された。イニシエーションの過程ではイニシエーターとして働く微量の発癌物質が細胞のDNAに突然変異を起こし、細胞は潜在的腫瘍細胞となる。DMBAの場合、c-Ha-ras遺伝子のコドン61の塩基配列をCAAからCTAに突然変異を起こさせたと推測されている。一方、プロモーションはその細胞を腫瘍となるまでクローナルに増殖させるプロセスと解釈される。つまり発癌促進についての研究は発癌プロモーターを用いて行なうことが可能となり、発癌プロモーターの検索が活発に行なわれて、これまでに数多くの天然有機化合物が見出されてきた。

Hecker、及びVan Duurenは別々にクロトン油から有効成分としてTPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)を単離、構造決定することに成功した¹⁶⁾。その後しばらくして、テレオシジンクラス、アブリシアトキシシンクラスの化合物

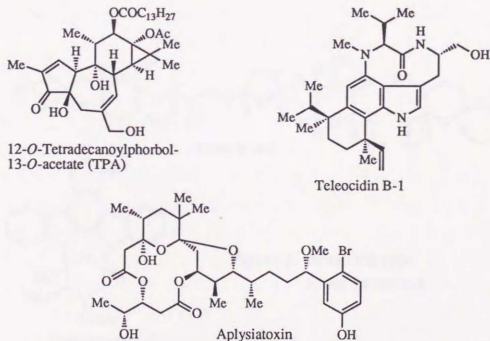


Figure 2. TPA type tumor promoters.

が見い出されたのを皮切りに、現在までに約30にも及ぶ発癌プロモーターが、放線菌、地上植物、海洋生物から得られている。

新たに見い出されてきた発癌プロモーターは、TPAのレセプターへの特異的結合を抑制するかどうかで2つに分類された。すなわちTPAと同じレセプターに結合するものはTPAタイププロモーター、それ以外のはnon-TPAタイププロモーターと呼ばれるようになった。前者にはテレオシジジクラス、アブリシアトキシジジクラスなどの化合物が含まれる(Figure 2)。これらはTPAと同様にプロテインキナーゼC(PKC)に直接結合し、セカンドメッセンジャーであるジアシルグリセロール(DG)と同様の機作でPKCを活性化してその活性を発現する。一方、後者にはオカダ酸クラスの化合物、スタウロsporin、パリトキシンなどが含まれる(Figure 3)。オカダ酸クラスの化合物はTPAタイプのプロモーターと同等に強力な発癌プロモーション活性を示すが、それ以外のもので活性は弱い。これらの発癌プロモーターはホルボールレセプターに結合せず、すなわちPKCを活性化せずにそれぞれ独自の作用機構で発癌を促進している。この中でオカダ酸クラスの化合物は作用機構が明らかになるに伴って、臓器特異性や種特異性を持たない新しい概念の発癌プロモーターとして注目を集めるようになった。

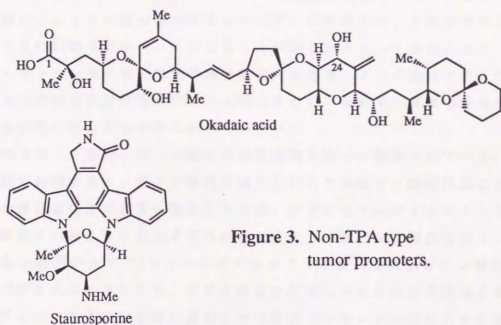
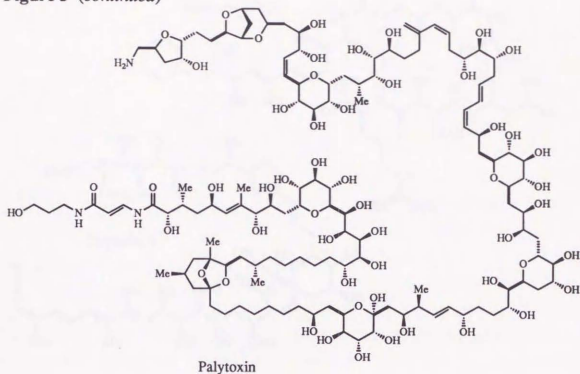


Figure 3. Non-TPA type tumor promoters.

Figure 3 (continued)



オカダ酸はクロイソカイメン *Halichondria okadai* から分離され、橘らによって1981年に構造決定されたポリエーテル系の化合物である¹⁷⁾。³H-オカダ酸を用いた実験によりオカダ酸の結合するレセプターが発見され、それがPP1とPP2Aのうちの触媒サブユニットであることが明らかとなってきた。なお、プロテインホスファターゼの速度論的阻害機構研究の結果、オカダ酸はPP1ならびにPP2Aの非競合的な阻害剤であると報告されているので、基質の結合サイトとは異なる部位に結合すると考えられている⁶⁾。

細胞内ではリン酸化、脱リン酸化が細胞周期に伴って調節されている。細胞をオカダ酸で処理すると、脱リン酸化が抑えられるためにリン酸化反応のみが進行し、リン酸化蛋白質が異常に蓄積した状態、すなわちプロテインキナーゼが見かけ上活性化されたように見えるようになる。オカダ酸による蛋白質のリン酸化の亢進は広い範囲のセリン/スレオニンプロテインキナーゼによりリン酸化された蛋白質が含まれることになり、TPAのように単にPKCだけの関与する蛋白質がターゲットになるわけでない点が2つの発癌プロモーター間の大きな違いの一つである。

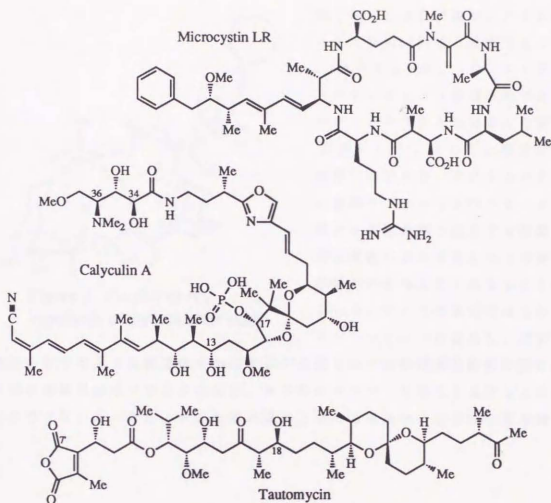


Figure 4. Other okadaic acid class protein phosphatase inhibitors.

現在までにオカダ酸のレセプターに結合する新たな化合物、つまりオカダ酸クラスの化合物としてカリクリン類¹⁸⁾、ミクロシスチン類¹⁹⁾、ならびにトウトマイシン²⁰⁾等が次々見い出されてきた (Figure 4)。これらの化合物は構造がオカダ酸とまったく異なっているにもかかわらず、同じレセプターに結合する。オカダ酸の場合、C₁位のカルボキシル基とC₂₄位の水酸基、カリクリンAの場合、C₁₃位の水酸基、オキサゾール内の窒素、C₃₆位のジメチルアミノ基とC₁₇位のリン酸の間に水素結合を形成して環状構造をとることが活性発現に必須であると推定されている (Figure 5)。このことを基に、藤木らはコンピューターグラフィックスを用いてこれらの化合物の重ね合わせを行ない、非常によく類似したコンホメーションをとることを明らかにしている^{21, 22)}。しかし、阻害活性の強さという点から

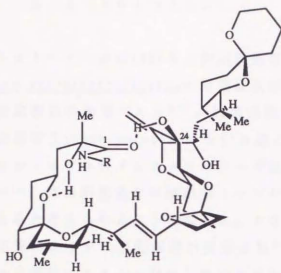


Figure 5. Flexible cavity hypothesis of glycoalkaloid.

見てみるとオカダ酸がPP2AをPP1より約50倍強く阻害するのに対し、カリクリンA、ミクロシスチン、トウトマイシンは非選択的であり、PP1とPP2Aをほとんど同等に阻害する²³⁾。このことは非常に興味深い点であり、PP1とPP2Aの触媒サブユニットのうち、オカダ酸クラス化合物の結合する部位の三次元構造の違いを考える上で重要な手懸かりを与えてくれるものと考えられる。そこで本研究ではこの中でトウトマイシンに着目し、選択的阻

害活性を有するような誘導体を合成することが可能であれば構造活性相関において有用な情報を提供することになり、さらにレセプターを考える上でも大いに役立つのではないかと考え、そのための第一歩である天然物の全合成研究を開始した。

トウトマイシンは1987年、中国江蘇省の土壌より分離された放線菌 *Streptomyces spiroverticillatus* の培養液及び菌体から磯野、生方らによって単離された抗真菌抗生物質である²⁰⁾。抗菌活性のほか、ヒト骨髄性白血病細胞 K 5 6 2 の形態変化 (bleb formation) を引き起こすことも知られている²⁴⁾。後にトウトマイシンはプロテインホスファターゼ阻害活性を有していることが明らかにされ^{25, 26)}、先の形態変化は細胞内ミオシン軽鎖のリン酸化レベルの亢進によるものであると考えられるようになった。トウトマイシンは難結晶性であるため、化学分解等によりその平面構造が決定され²⁷⁾、無水マレイン酸を含んだ部分がポリケチド部分にエステル結合しているという特異な構造を有していることが明らかにされた。絶対構造に関しては化学分解、スペクトル解析、分子力場計算、分解産物の化学合成等によって1993年に決定されている²⁸⁾。トウトマイシンの名前の由来にもなっているが、Figure 6 に示す通り、末端の酸無水物部分は中性溶液中において水和により開環したジカルボン酸との平衡混合物となるため、その取扱いには困難が予測される。トウトマイシンはその特異な構造から有機合成化学的にも興味を持たれる化合物であり、今日まで我々と別個に少なくとも2つのグループで合成研究が進行中である。

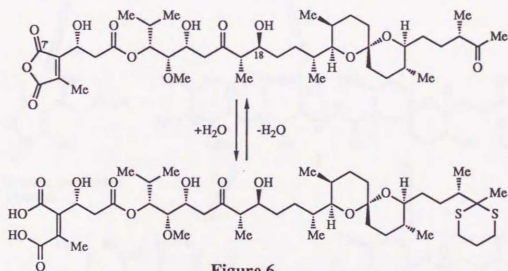


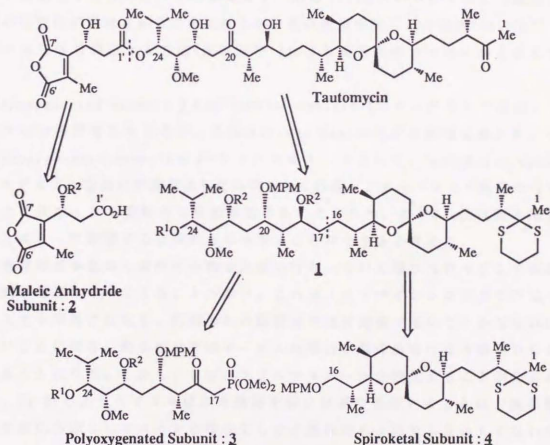
Figure 6

第3章 本論

3-1 合成計画

トウマイシンのように比較的大きな分子を構築する場合、いくつかのパートに分けて合成し、最終段階でそれらをカップリングさせる、つまり収束的な合成が効率のよい方法だと考えられる。また各種誘導体の合成を行なう場合にも、必要なパートのみを細工すればよいことから直線的な方法に比べて利点が多いと考えられる。合成を開始した段階においてはC₁-C₁₅に含まれる7つの不斉炭素に関しては相対配置しか判っておらず、C₂₃位のメトキシ基の立体も不確かであったことから、考えられる全異性体を合成可能なルートの開発が必要であった。以上のような事情を考慮に入れ、逆合成的にエステル結合、C₁₆-C₁₇位の間での切断を考えてScheme 2に示したような3つのサブユニットに分割した。すなわちジア

Scheme 2. Retrosynthetic analysis of tautomycin.



ルキル無水マレイン酸を含むmaleic anhydride subunit 2、高度に酸素官能基化されたC₁₇-C₂₆位に相当するpolyoxygenated subunit 3、スピロケタールを含んだC₁-C₁₆位に相当するspiroketal subunit 4を順次結合させてゆくことにした。各サブユニットを結合させる順序としては開閉環の平衡混合物となるため取扱いが困難であると考えられるmaleic anhydride subunitの導入を最終段階とし、先にpolyoxygenated subunitとspiroketal subunitをカップリングさせてトウトマイシン合成に必要な全炭素-炭素結合を構築しておくことにした。

また、トウトマイシンのC₂₀位はケトンであるが、maleic anhydride subunitをエステル結合させるためにC₂₄位の水酸基をフリーにするとヘミケタール化してしまうことが予測されたので、還元体のアルコールとして合成してC₂₄位のエステル化を行なったのちに酸化することとした。こうすることによって構造決定のためのdegradation²⁷⁾の際に報告されているC₂₁-C₂₂間での脱水、C₁₈-C₁₉間でのレトロアルドール反応を防ぐことができることになる。

maleic anhydride subunitの導入は活性エステル(無水マレイン酸)共存下、カルボン酸部分を活性化しなければならず、困難が予測される。すなわち酸無水物以上の活性化が要求されることになるが、混合酸無水物による方法(山口法²⁹⁾)、チオエステルを利用する方法(正宗法³⁰⁾)により実行可能ではないかと考えている。

polyoxygenated subunit 3とspiroketal subunit 4のカップリング反応としては色々な方法が考えられるが、最初はHorner-Emmons反応の利用を考えた。つまりpolyoxygenated subunitをβ-ケトホスホネートとして、spiroketal subunitをアルデヒドへ容易に変換可能な化合物として合成し、カップリング反応を行なったあとで生成した二重結合を水素添加することとした。またC₁₈位は還元剤を選ぶことによって所望する立体のものを得ることができると考えた。

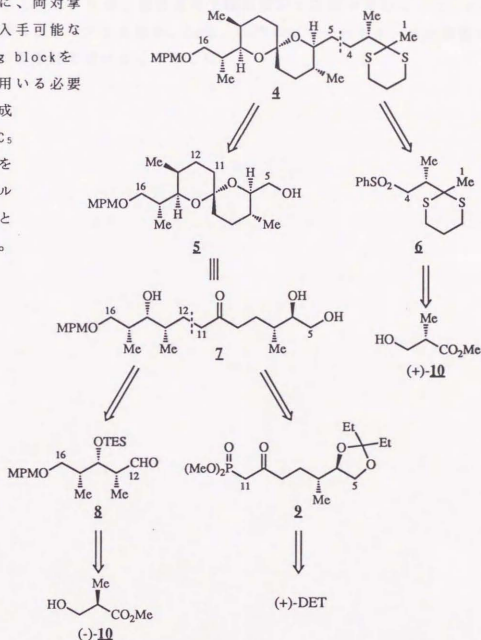
酸素官能基を数多く含む化合物の合成を行なっていく際には往々にして保護基の選択が問題になってくることが多い。これはトウトマイシンの合成を行なっていく上でも例外ではなく、何種類かの保護基を適材適所で用いていかなければならないことになる。例えばMPMエーテルの場合、脱保護を行なう際にDDQを用いることになる。しかしDDQはアリルアルコールを酸化することが知られており、C₃位のようなアリル位の水酸基をMPM基で保護することは、脱保護と同時に酸化を起こしてエノンになってしまう恐れがある点でふさわしくないと考

えられる。そこで最終的にフリーにしなければならない水酸基、すなわちC₁₈位、C₂₂位、C₃₁位の3箇所はシリル系の保護基で保護することにした。またケトンに酸化しなければならないC₂₀位の保護にはDDQによって選択的に脱保護可能であるMPM基を利用することにした。maleic anhydride subunitを結合させなければならないC₂₄位の脱保護は上記4つの水酸基の脱保護に先立って行なう必要がある、アシル基で保護することとした。またC₂位のケトンは1,3-dithianeの形で保護しておくことにした。なお合成の最後まで保護しておかなければならない水酸基にシリル系の保護基を、化学変換を行なっていく途中の段階で一時的な保護を必要とする水酸基にシリル系でない保護基を適宜利用する手法はEvansらによって“cumulative silicon strategy”と名づけられ、これまでにいくつかの全合成研究によってその有用性が実証されている^{31, 32)}。

3-2 Spiroketal Subunitの合成³³⁾

spiroketal subunit **4**に含まれる7つの不斉炭素は合成計画を練っている時点では相対配置のみしか分かっていなかった。幸いなことに合成開始後まもなく絶対構造は決定されたが³⁴⁾、合成計画立案の際にはいずれの立体配置の場合でも対応できるように、両対掌体が共に大量に入手可能な chiral building block を出発原料として用いる必要があった。逆合成的にまずC₄位とC₅位の間での切断を考え、アルコール **5** とスルホン **6** とした (Scheme 3)。

5 のうちスピロケタールの四級炭素の立体に関してはC-O結合が互いの環に対してアキシアルである、すなわちアノマー効果³⁵⁾によって熱力学的に安定な配置を有していることから、対応するケトリオール **7** を合成すればあとは特別な細工を必要

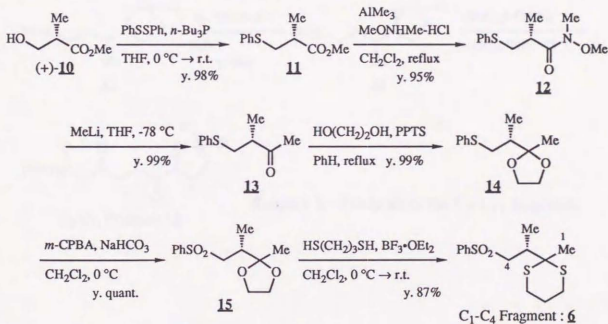


Scheme 3. Retrosynthetic analysis of the spiroketal subunit.

としないものと考えられる。7は更にC₁₁位とC₁₂位の間で分割してアルデヒド 8 とホスホネート 9として合成し、Horner-Emmons反応によってカップリングさせることとした。6、8、9はそれぞれ(+)-10、(-)-10、(+)-DETより容易に合成できるものと考えられる。また水酸基の保護に関する問題を単純化するため、スピロケタール化はできるだけ早目の段階、つまりケトトリオールが揃った段階ですぐに行なうこととした。なお、酸性条件下脱保護が1工程で済むように、C₁₄位の水酸基の保護基としてTES基を、C₅位、C₆位のビシナルジオールの保護にはアセタール系の保護基を用いることとした。

3-2-1 C₁-C₄ Fragmentの合成

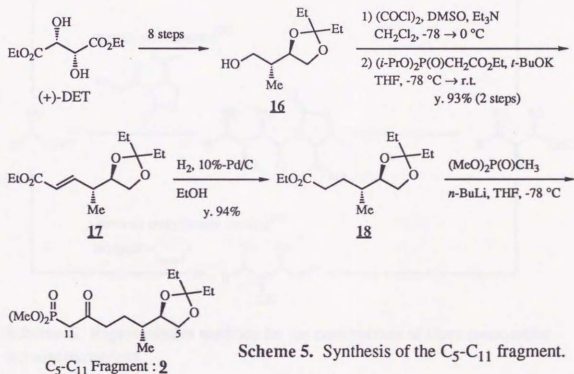
(+)-**10**をC₂-C₄位に対応させた場合、一炭素の増炭が必要となる。エステルからケトンを合成する方法としていくつかのものが知られているが、ここではカルボン酸、あるいはWeinrebの手法により誘導されるアミドのいずれかに対するメチルリチウムの付加によって合成することにした。水酸基をフェニルスルフィド **11**へ変換した後、加水分解(KOH, MeOH)を試みたが、加水分解と同時に一部チオフェノールがβ脱離した生成物を与えることが分かった(Scheme 4)。そこで次にアミドを経由する方法について検討した。**11**に対してWeinrebらの方法³⁶⁾によりアミド化した後、-78℃でメチルリチウムを付加したところ、対応するメチルケトン **13**を得ることができた³⁷⁾。次にスルフィド部分をスルホンへ変換するわけであるが、**13**に対して直接m-CPBAを反応させるとBaeyer-Villiger転位を起こしてしまうため、あらかじめケトン部分を保護しておかなければならない。そこで酸性条件下エチレングリコールと反応させて1,3-dioxolaneの形で保護した後³⁸⁾、m-CPBAで酸化した結果、スルホン **15**が白色結晶の形で得られ、再結晶による精製が可能であった。さらにアセタール交換を行ない、C₁-C₄ fragment **6**を6工程、オーバーオール79%の高収率で合成することができた。



Scheme 4. Synthesis of the C₁-C₄ fragment.

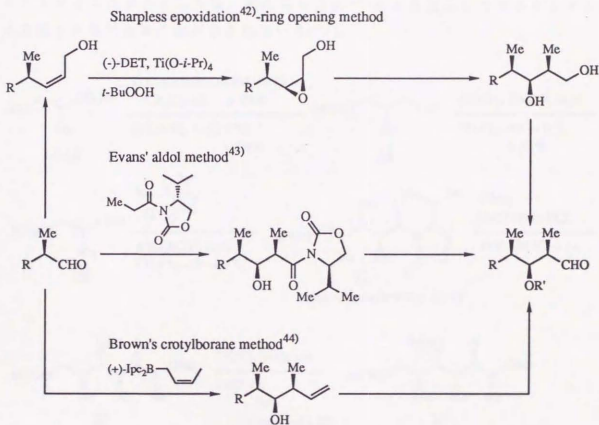
3-2-2 C₅-C₁₁ Fragmentの合成

C₅-C₁₁ fragment合成の出発原料として、当研究室の中田が抗腫瘍性マクロリド Rhizoxin の合成を行なった際に用いたアルコール **16**³⁹⁾を用いることとした。**16**は安価で大量に入手が可能な(+)-DETより8工程で合成することができる。**16**をSwern酸化⁴⁰⁾して得られるアルデヒドを精製することなくホスホネートと反応させて α, β -不飽和エステル **17**とした(Scheme 5)。二重結合を水素添加により還元した後、dimethyl methylphosphonateのリチウム塩と反応させることにより目的とする β -ケトホスホネート **9**へと導いた。なお**9**は過剰に用いたdimethyl methylphosphonateとの分離が困難であり、カップリング反応にはこれらの混合物を用いている。



Scheme 5. Synthesis of the C₅-C₁₁ fragment.

このfragmentはポリケチドに特徴的な3連続不斉中心を有しており、これをいかにして構築していくかが問題となってくる。このような化合物を合成するための手法はこれまでに数多く報告されているが、その中から今日汎用されているreagent-controlによる不斉合成法を3つ取り上げると次のようになる⁴¹⁾ (Scheme 6)。

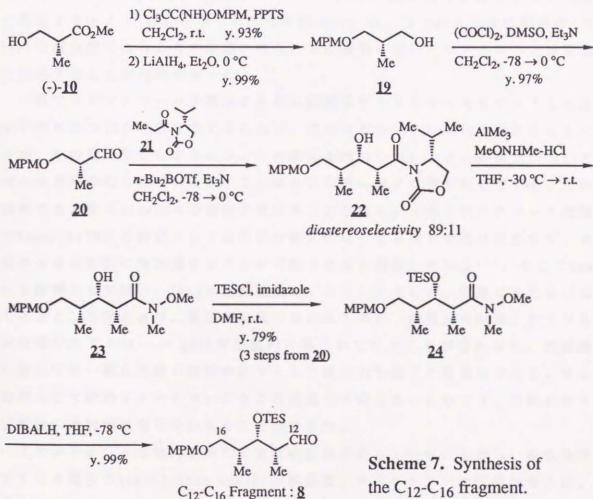


Scheme 6. Representative methods for the construction of three consecutive stereogenic centers.

これら3つの方法について比較すると、必要とする工程数と選択性という点から、Evansのアルドール反応を利用する方法が8を合成する上で最も優れていると予想できる。そこでC₁₃位とC₁₄位の不斉炭素はこのアルドール反応によって構築することとして実際の合成に着手した。

(-)-10の水酸基を酸性条件下でMPPM基により保護⁴⁵⁾したのちエステルを還

元して文献既知⁴⁶⁾のアルコール 19へと導いた(Scheme 7)。これをSwern酸化したアルデヒド 20に対して21とのアルドール反応を行ない、付加体 22を分離不可能な2種のジアステレオマーの混合物として得た。不斉補助剤を除去してアミド 23とした⁴⁷⁾後、水酸基をTES基で保護した24において初めてジアステレオマーの分離が可能となり、先のアルドール反応での選択性は89:11であると分かった。アミドをDIBALHで還元し、目的とするアルデヒド 8の合成を完了した。なお最近になって、エタンチオールのリチウム塩を用いて不斉補助剤を除去してエチルチオエステルとした後、福山らの方法⁴⁸⁾により還元してアルデヒドとする方法も有効であることが示されている⁴⁹⁾。

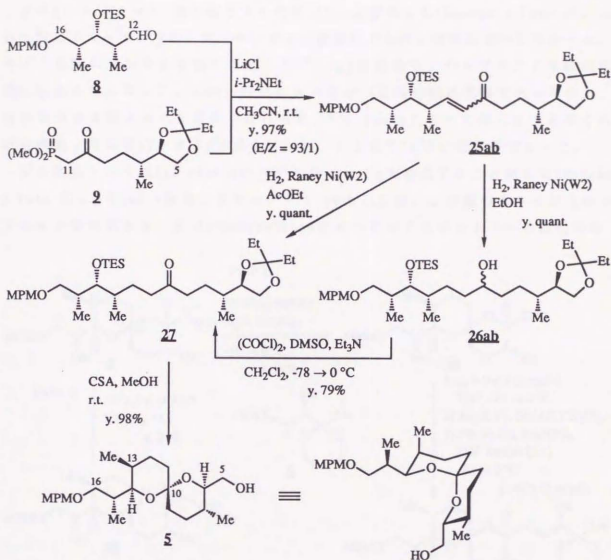


Scheme 7. Synthesis of the C₁₂-C₁₆ fragment.

上述のようにしてspiroketal subunit合成に必要な3つのフラグメント 6、8、9が揃ったのでこれらをカップリングさせることにした。まずはアルデヒド 8とホスホネート 9のHorner-Emmons反応によるカップリングであるが、アルデヒド側の α 位は不斉炭素であり、エピマー化を最小限に抑えるため、出来るだけ温和な条件が望ましい。正宗らは、塩基としてN,N-diisopropylethylamineあるいはDBUを用いカウンターカチオン源として塩化リチウムを添加する方法は、アルデヒド、ホスホネートのいずれかがbase-sensitiveでも適用可能であると報告している⁵⁰⁾。この方法を8と9のカップリング反応に適用したところ、殆ど定量的に対応するエノン 25abが得られてきた(Scheme 8)。¹H-NMRより生成物はE/Z = 93/1の混合物であることが確認された。また過剰に用いたホスホネートは定量的に回収することが可能であった。

これでスピロケタールを構築するのに必要なケトリオールをマスクした形で分子内に持つ化合物が合成できたので、次にスピロケタール化を行なうことになるが、その前段階としてオレフィンの還元を検討した。エノンの還元については様々な方法が知られているが、この場合分子内にMPM基を有していることから適用できる条件にかなりの制約を受けることとなる。米光らはエタノール溶媒中でRaney Ni(W2)を触媒として加水素分解を行なってもMPM基は反応せず、Bn基のみを選択的に脱保護することが可能であると報告している⁵¹⁾。そこでRaney Niを触媒として用い、25abを水素添加してみることにした。実際に反応を行なってみると、予想どおり二重結合は還元されたものの、過還元の結果、ケトンも還元を受けたアルコール 26abが定量的に得られてくることが分かった。接触還元においては一般に溶媒の極性が低下すると還元力も低下する傾向がある。そこで溶媒として酢酸エチルを用いたところ過還元を抑えることができ、目的とする二重結合の選択的な還元を行なうことができた。

スピロケタールは熱力学的に安定型の立体を有していることから、酸性条件下でTES基及びpentyldiene acetalの脱保護、スピロケタール化を行えば、自然に所望の立体を有した生成物を優先的に与えるものと考えた。実際、27をメタノール中、室温でCSAと反応させると脱保護、スピロケタール化が一挙に進行した単一生成物が得られてきた。この化合物の¹H-NMR、¹³C-NMRは天然物の分解



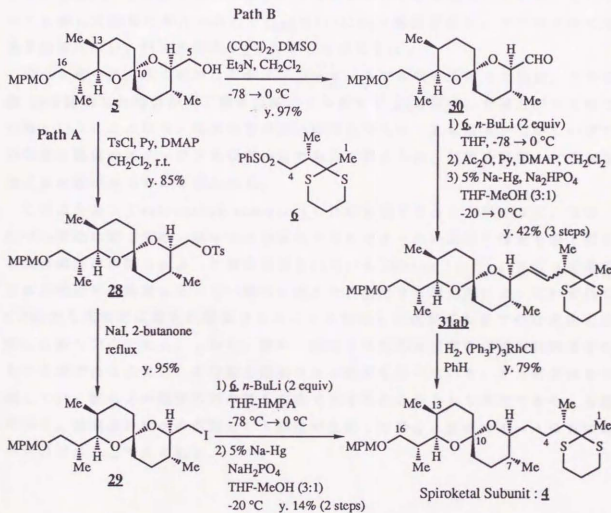
Scheme 8. Synthesis of the spiroketal subunit (part 1).

産物のものと部分的にかなり良い一致を示したことから、スピロケタールの立体は天然物のものと同一であると考えて、先の変換を行なうことにした。

5とC1-C4 fragment 5とのカップリングは求電子剤側をハライドにするか、アルデヒドにするかで2通り考えられる。ただし後者の場合、カップリング、脱硫を行なった後に二重結合が生成するため、更にその還元条件を検討しなければならないことになる。そこでまずハライドとのカップリングを試みることにした。なお、スルホン 5は反応性を上げるため、2当量のn-BuLiを加えてジアニオンとして用いることにした。

まず5をトシラート 28を経てヨウ化物 29へと変換した(Scheme 9 Path A)。これに対してスルホン 6のジアニオンを2当量加えても全く反応は進行しなかった。そこで系内にHMPAを加えたところ^{5,2)}、29は消失し、カップリング生成物が得られるようになった。しかし原料のスルホン 6との分離は困難であったので、混合物のまま脱スルホン反応を行なった。5% Na-Hgによって還元すると多くの副生成物と共に目的とする4は得られたが、2工程で14%と低収率であった。

次に別法としてJulia olefination^{5,3)}によって4を合成することにした(Scheme 9 Path B)。5をSwern酸化してアルデヒド 30とした後、2当量のスルホン 6のジアニオンを反応させ、 β -hydroxysulfoneの4つのジアステロマーの混合物を

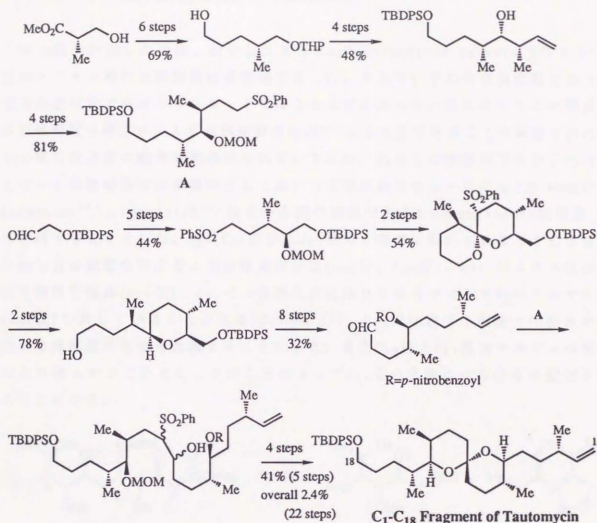


Scheme 9. Synthesis of the spiroketal subunit (part 2).

得た。過剰のスルホン **6** は定量的に回収可能であった。水酸基をアセチル化し、先と同様の条件で還元的脱離を試みたところ、**3lab** の他に同定不可能な副生成物が生じてしまい、3 工程で 42% を得たに留まった。最後に二重結合の還元であるが、**3lab** は分子内に硫黄原子を含んでいるため、利用できる方法はおのずと限られてくる。まず最初にジイミド還元⁵⁴⁾を検討した。ジイミドはアゾジカルボン酸ジカリウムを酢酸で分解することによって発生させる方法を採用したが、大過剰の試薬を加えても完全に原料を消失させることはできず、収率(45%)もあまり良くなかった。次に均一系触媒を用いた接触還元について検討してみることにした。不均一系の場合では触媒毒となって成功しない含硫黄化合物の還元も行なうことができる上、アリル位での加水素分解も起こさないことが知られており、このケースに適した方法と考えられた。**3lab** をWilkinson触媒存在下、ベンゼン中で水素添加を行ない、79%の収率で**4**を得ることができた。

以上 2通りの方法を検討したがオーバーオールでの収率を考えた場合、ヨウ化物 **29** を経由した場合が 4 工程で 11%、アルデヒド **30** を経由した場合が 5 工程で 32% ということになり、後者の方が良い結果を与えたことになる。しかしいずれの場合も脱硫のステップが低収率の基であると考えられ、原因を解明して改良を加える必要があるものと思われる。

このようにして spiroketal subunit **4** の合成を完了することができた。なお C₁-C₁₈ 部位に関しては、我々とは独立にスピロケタールの選択的還元を鍵工程とした合成法が市原らによって最近報告されている (Scheme 10)⁵⁵⁾。スピロ炭素の立体が他の不斉炭素によって一義的に決まり、使用する還元剤によっていずれの C-O 結合も選択的に還元的開裂できることを利用した点がこれまでの合成法と比較して新しい点である。しかし、新たに誘起された不斉炭素の立体が標的分子のものと逆である点など、工程数を増加させる結果を招いている。また誘導体を合成していく際にどの程度応用の効く方法であるかということも未知であり、合成の効率、誘導体合成への応用という観点で比較した場合、筆者のルートの方に幾分利点があると考えられる。

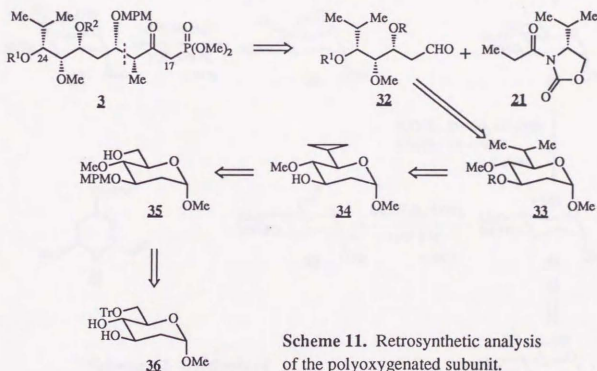


Oikawa, M. *et al. Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4797.

Scheme 10. Ichihara's synthesis of the C₁-C₁₈ fragment of tautomycin.

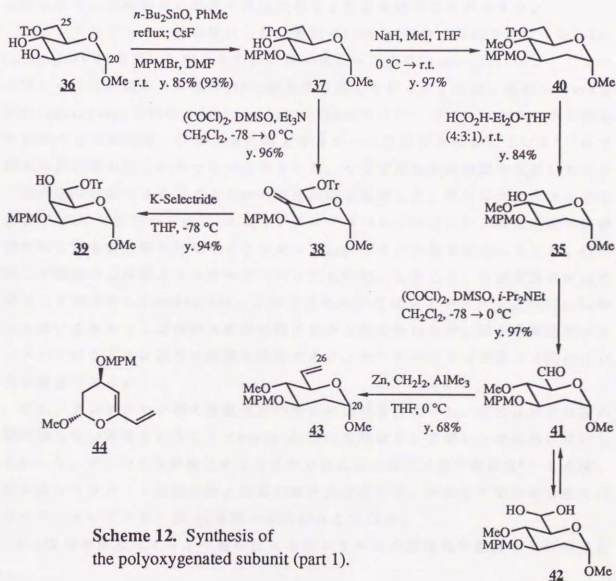
3-3 Polyoxygenated Subunitの合成

本合成を計画した当時、前述したようにpolyoxygenated subunit 3のうちC₂₃位のメトキシ基の立体配置は不明瞭であった。そこでいずれの立体配置であっても合成可能であるようなルートを考える必要があった。後になってこの部分の立体配置は磯部らによる分解産物の合成⁵⁶⁾により5であることが確認された。この部分は高度に酸素官能基化されているため、数多くの酸素原子を分子内に有している糖誘導体を出発原料として用いれば効率的であると考えて、*N*-methylmaysenine⁵⁷⁾、compactin⁵⁸⁾などの合成中間体である2-deoxyglucose誘導体 36 を利用することとした。36はC₂₀位からC₂₅位の6炭素に対応させることにより、正確な立体配置を有する2つの酸素官能基(C₂₂位、C₂₄位)、gem-ジメチル化が可能な酸素官能基(C₂₅位)、C₁₇-C₁₉位導入の足掛りとなるマスクされたアルデヒド(C₂₀位)を有していることとなる(Scheme 11)。C₂₃位は適当な段階で反転させて逆の立体配置のものも合成することにした。またC₁₈位とC₁₉位はアルドール反応により導入することとし、そのことによってC₂₀位の立体は一方のみに規定されることになる。



Scheme 11. Retrosynthetic analysis of the polyoxygenated subunit.

35のうち、C₂₂位に相当する水酸基を大野らによって改良されたスタニレンアセタールを利用する方法⁵⁹⁾により選択的にMPM基で保護してモノアルコール37とした(Scheme 12)。C₂₃位が逆の立体を有するものは37を酸化、還元することによって導くことにした。まず37をSwern酸化してケトン38とした。嵩高い還元剤を用いるとヒドリドがエクソトリアル側から求核攻撃してアキシアルアルコールを与えることが知られていることから38をK-Selectrideで還元したところ、期待どおり水酸基の立体が反転した39が単一生成物として得られてきた⁶⁰⁾。なお38に関しては、通常アキシアル側からの求核攻撃が優先するLiAlH₄を用いて還元しても39が12:1の比率(97%)で選択的に得られると分かり、これはキレーションコ



Scheme 12. Synthesis of the polyoxygenated subunit (part 1).

ントロールの結果だと考えている。37の水酸基をメチル化した後、ギ酸によりトリチル基を除去⁶¹⁾して35とした。

イソプロピル基はシクロプロパン環の位置選択的開環反応⁶²⁾を利用して導入することにした。35をSwern酸化して得られるアルデヒド 41は後処理の途中で水和物 42との平衡混合物となってしまうため、次の反応は困難が予測された。また、不安定イリドを用いてメチレン化反応を行なうと試薬の塩基性のために目的のオレフィン 43(45%)の他にβ脱離も一緒に起こったジエン 44(18%)が副生してきた。更に、trimethylsilylmethylmagnesium chlorideの付加とそれに続くPeterson脱離⁶³⁾では最高73%の収率で43は得られるものの、再現性に乏しかった。そこで系が塩基性にならないメチレン化反応として野崎らの方法⁶⁴⁾を適用したところ、比較的良好な収率で再現性のある結果を得ることができた。

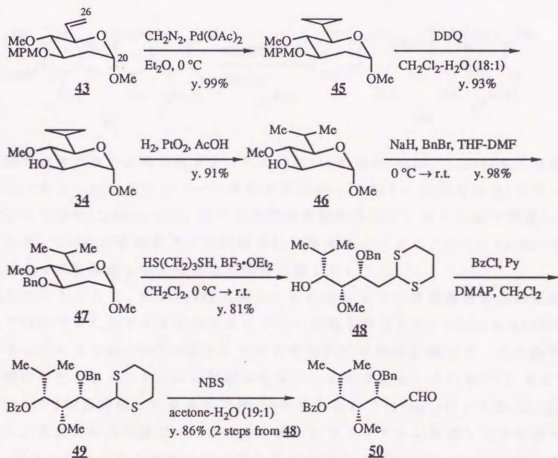
次にシクロプロパン化を検討した。最初にSimmons-Smith反応を行なった。Zn-Cu couple(II)を用いた場合反応が非常に遅かったのでEt₂Zn-CH₂I₂によってシクロプロパン化を試みたが収率(46%)はあまり良くなかった。また、最近Denmarkらがdiiodomethaneの代わりにchloriodomethaneを用い、ジクロロエタン中で反応を行なうと反応速度、収率ともに向上するケースがあると報告している⁶⁵⁾ので試みたが収率の向上にはつながらなかった。そこで遷移金属触媒を利用したジアゾ化合物の分解によるシクロプロパン化反応を検討した。岸らはマイカラミドの合成⁶⁶⁾の中で須田の方法⁶⁷⁾によりシクロプロパン化を行ない、酸化白金で位置選択的に加水素分解を行なうことによってgem-ジメチル基を導入している。43に対して同様の方法によりシクロプロパン化を行なったところ、ほぼ定量的に45を得ることができた(Scheme 13)。この方法においてはジアゾメタンとPd(OAc)₂から生成するカルベン錯体が反応活性種であると考えられるが、岸らも脚注でコメントしているように非常に危険な反応であり、大スケールでの実験には向かないのが難点である。

次にシクロプロパン環の位置選択的加水素分解を行なった。最初はMPM基が脱保護しない条件ということでRaney Ni(W2)を触媒として用いたが反応は進行しなかった。そこで系を単純化するためDDQによりMPM基を脱保護⁵¹⁾した後、岸らのマイカラミド合成の際と同様に酸化白金存在下、酢酸中で加水素分解を行なって、イソプロピル体 46を単一生成物として得た。

C₂₂位の水酸基は3-1で触れたようにシリル系の保護基で保護するのが望ま

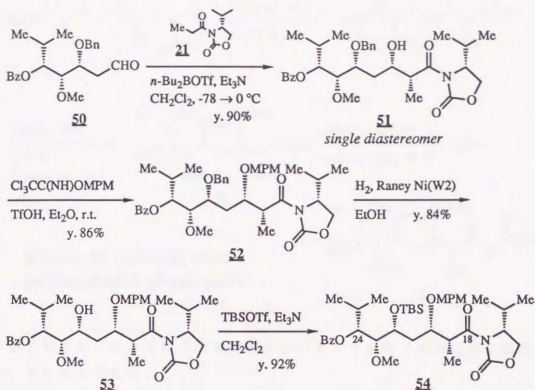
しいと考えられたが、TBS基では次のアセタール交換の反応条件に耐えなかった。そこでアセタール交換の条件に耐えるBn基をC₂₂位の一時的な保護に用いておき、後の段階でシリル系のものに付け換えることとした。47を三フッ化ホウ素存在下、1,3-propanedithiolを用いて鎖状化合物48とした後、生じた水酸基をBz基で保護した。ジチオアセタールの脱保護法として様々な方法が知られている⁶⁸⁾。種々検討を行なった結果、同じ反応条件でも基質中の保護基が異なるだけで収率は大幅に変動することが分かってきたが、49の場合には含水アセトン溶媒中NBSを用いて脱保護することによって高収率でアルデヒド50を得ることができた。

次にC₁₈-C₁₉位の導入を行なった。新たに構築される不斉炭素のうち、C₂₀位は最終的に酸化するためいずれの立体配置でもかまわないことから、C₁₉位に関し



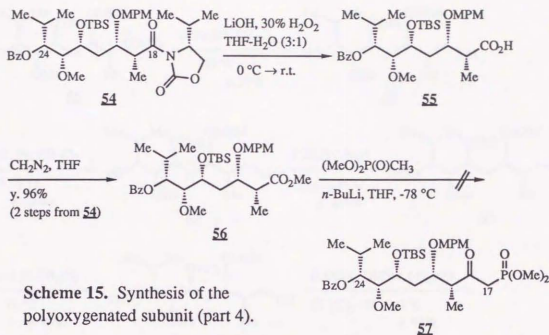
Scheme 13. Synthesis of the polyoxygenated subunit (part 2).

Scheme 14. Synthesis of the polyoxygenated subunit (part 3).



て所望の立体のものを得られるようにD-Valine由来のoxazolidinoneを不斉補助剤として有する21とのアルドール反応を行ない、アルドール付加体 **51**を単一生成物として得た(Scheme 14)。生じた水酸基を酸性条件下、MPM基で保護して**52**とした。C₂₂位の保護基はこの段階で付け換えることとし、Raney Ni(W2)で選択的にBn基を除去してTBS基で保護し直した。

以上のようにして、C₁₈-C₂₆位に関しては必要な全ての官能基を適切に保護した形で合成できたのでケトホスホネートへの変換を検討した。EvansらはLiOHを用いることによりexocyclicなアミドの方を選択的に加水分解でき、この条件は分子内に存在するエステルには影響を与えないことを報告している⁶⁹⁾。そこで**54**をLiOHで加水分解してカルボン酸 **55**に変換した(Scheme 15)。しかし、**55**は分液による精製が不可能であったため、直ちにジアゾメタン処理してメチルエステル **56**とした。しかしながら**56**に対してdimethyl methylphosphonateのリチウム塩を加えてみても反応は進行しなかった。求核剤の求核性を増すためTMEDAを添加したが、ベンゾエート部分と反応してBz基が脱保護した生成物を与え

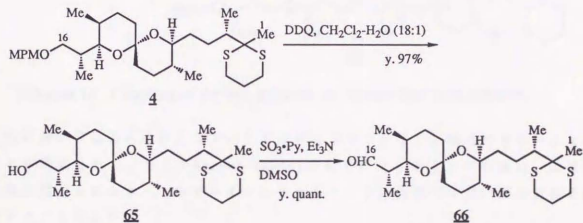


たのみであった。これは電子的な要因などによって求電子剤の方の反応性が低下しているためと考えた。

次に別の方法による合成を検討することにした (Scheme 16)。すなわち 56 を D I B A L H 還元してジオール 58 としたのち、2つの水酸基を区別して保護し、60 とした。この際、C₂₄ 位の水酸基は T B S 基と区別して脱保護が可能であり、P v 基の脱保護条件では脱保護されない保護基として T E S 基を用いることにした。この後、P v 基の脱保護、Swern酸化、ホスホネートのリチウム塩の付加、再度の Swern酸化を経て polyoxygenated subunit を 64 の形で合成した。

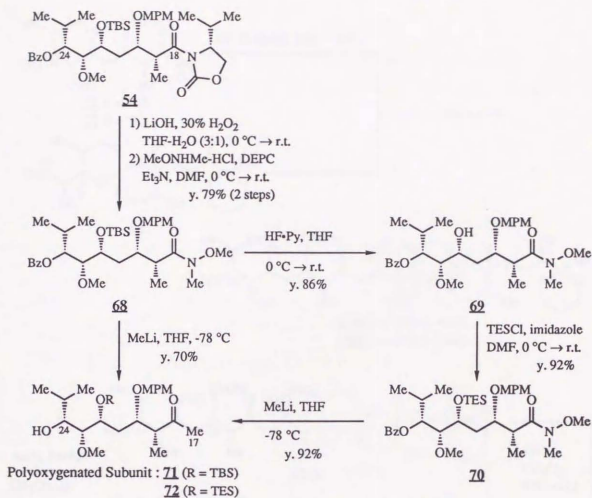
前述のようにしてpolyoxygenated subunit **64**とspiroketal subunit **4**の合成が完了したので次にHorner-Emmons反応によるカップリングを検討することにした。

4に対してDDQ酸化を行なうとC₁₆位のMPM基が脱保護したアルコール **65**が得られた(Scheme 17)。これをDMSO/三酸化硫黄・ピリジン錯体により酸化⁷⁰⁾してアルデヒド **66**とした。この2工程はいずれも酸化反応であるが、ジチオアセタール部分は反応せず、予想通り選択的な変換が可能であった。なおアルデヒドは不安定であることが予測されたので、カップリング反応を行なう直前に要時調製した。



Scheme 17. Synthesis of the aldehyde for coupling.

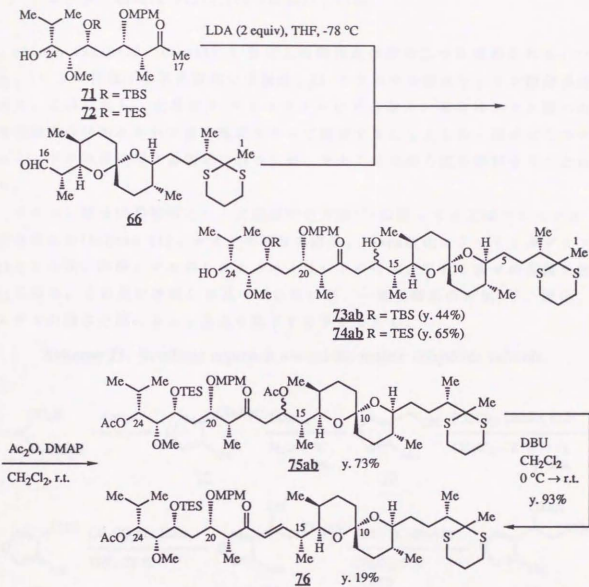
64にTHF中、-78℃でKHMDsを加えてカリウム塩とした後、**66**を加えて室温まで昇温したが反応は進行しなかった(Scheme 18)。一般にホスホネートのリチウム塩はTHF中では会合していることがスペクトルデータなどの解析によって知られており⁷¹⁾、この場合はカリウム塩ではあるが、同様に多量体を形成していることが考えられる。そのためにアニオンの近傍が混雑し過ぎてアルデヒドが接近できず、反応が進行しないものと考えた。正宗らの条件⁵⁰⁾下ではDBUの添加によって一部会合状態が解離すると報告されている⁷¹⁾ので、**64**と**66**のカップリングに適用してみたが、やはり反応は進行しなかった。この理由としてはホスホネートのアニオンでは求核性が乏しく、反応性が低いこと、あるいはアニオ



Scheme 19. Synthesis of the polyoxygenated subunit (part 6).

で保護した**72**も同時に合成した。

71及び**72**に-78℃で2当量のLDAを反応させてジアニオンとした後、アルデヒド**66**を滴下したところ、アルドール付加体**73ab**、**74ab**をそれぞれ得ることができた(Scheme 20)。これによってトウトマイシン合成に必要な全炭素-炭素結合を構築したことになる。**74ab**に対してDMA Pを塩基として用い、Ac₂Oを反応させると2つの水酸基がアセチル化された**75ab**と共にそのC₁₆位のアセトキシル基がβ脱離した**76**も得られた。更に**75ab**はDBUで処理し、**76**へと変換した。この後数工程の変換を経て全合成の達成が可能であると考えられ、目下のところ検討中である。



Scheme 20. Coupling of the two subunits by aldol reaction.

なおこの部分に関しては、筆者らとは独自に行なわれたものであるが、ほぼ同様の方法による磯部らの合成が報告されている⁷⁸⁾。

第4章 総括及び今後の展望

これまで行ってきた合成研究の成果をまとめると次のように集約される。

1) methyl 3-hydroxy-2-methylpropionateの両対掌体、並びに(+)-DETを出発原料として3つのフラグメントを合成し、それらをHorner-Emmons反応、Juliaカップリングで順次結合させていくことによってC₁-C₁₆に相当するサブユニット(spiroketal subunit)へと変換した。7つの不斉炭素のうち4つは出発原料由来であり、2つはジアステレオ選択的アルドール反応により導入した。スピロ炭素周辺の立体配置は残りの部分を正確に合成することによって自ずと正しく導入することができた。

2) C₁₇-C₂₆に相当するサブユニット(polyoxygenated subunit)は糖に不斉源を求め、3つの酸素官能基を正確な立体配置を有する形で導入した。イソプロピル基はシクロプロパン環の加水素分解により、残る2つの不斉炭素はアルドール反応によっていずれも100%の選択性で構築することができた。

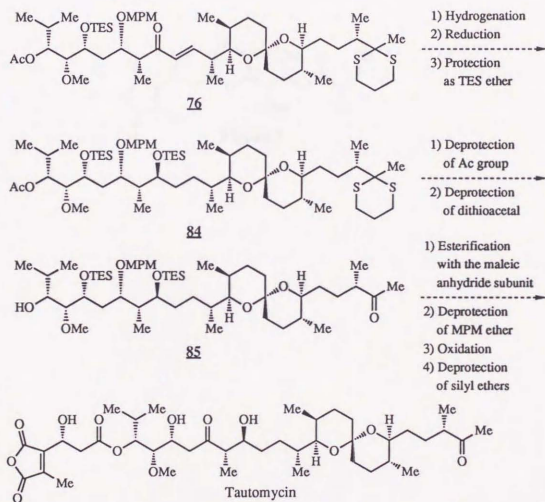
3) spiroketal subunit 4より2工程で合成できるアルデヒド 66、及びpolyoxygenated subunit 71又は72を塩基としてLDAを用いたアルドール反応により縮合し、トウトマイシンの全炭素骨格を有する化合物 76の合成を達成した。

また合成が進むにつれ、徐々に問題点も明らかとなってきた。第一点は本文中でも述べたようにC₁-C₄ fragment 6をJuliaカップリングさせたときの収率が低いことである。この反応はspiroketal subunit合成の最終段階に設定されており、多段階を経て合成されたものを原料としているだけに特に収率改善が望まれる。C₁-C₄ fragmentをホスフィンオキシドとして合成し、Horner-Emmons反応でカップリングさせる方法も一つの解決策であると考えられる。

第二に、野崎法でメチレン化したアルデヒド 41はよく減圧乾燥させた後に使用しているものの、水和物との混合物である可能性が高く、反応活性種をかなり消費してしまっていて収率を低下させていることが予測される。そこでSwern酸化の代わりに、無水条件下で後処理まで行なえる酸化法(Moffatt酸化⁷⁹⁾等)を適用すれば収率の向上が望めるのではないかと考えている。

今回、トウトマイシン合成に必要な全炭素骨格を有する化合物 76の合成を完了した訳であるが、全合成を達成するためには今後次の変換が必要であると考えられる(Scheme 22)。すなわち、1)オレフィン部分の還元、2)C₁₈位に相当するケ

トンの立体選択的還元、3)生じた水酸基のTES基での保護によりまず84へと変換する。オレフィン部分の還元は均一系での接触還元により可能だと考えている。又、ケトンの還元は β 位の酸素官能基を利用してキレーションコントロールによって還元すると18-*epi*-トウトマイシン合成中間体が、ノンキレーションコントロールによって α 位からの不斉誘起を期待できるような還元剤を利用すれば所望の立体を有する化合物が優先的に得られてくるものと考えられる。更に4)C₂₄位のアセチル基の脱保護、5)ジチオアセタールの脱保護を経て85とした後、6)maleic anhydride subunitをエステル化、7)MPM基の脱保護、8)酸化、9)3つのシリル保護基の脱保護を行えば全合成は完了することになる。



Scheme 22

全合成達成に至るまでには数多くの合成中間体を経由することになる。ある程度の骨格を有する化合物、あるいはそれらから化学変換によって誘導可能な化合物の中にはレセプターとの結合に関する情報を得る上で有用なプローブとなり得るものも存在することが予測される。例えば、トウトマイシンはオカダ酸との類推よりC₁₈位の水酸基とC₇位のカルボニル基の間で水素結合していることが活性発現に重要であると考えられていることから、58より合成可能であると考えられるFigure 7に示したような化合物を合成し、活性を天然物と比較した場合、その仮説を裏付けることができる可能性があると共に、スピロケタール部位の果たしている役割についての情報も得られると考えられる。これから先、トウトマイシン全合成研究の中で得られてきた知見を基に、生理機能の分子レベルでの解明が進むことを期待したい。

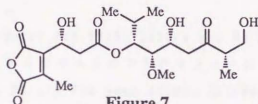


Figure 7

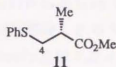
第5章 実験の部

- ◎ ^1H -、及び ^{13}C -NMRスペクトルは、JEOL GSX-400で、溶媒として CDCl_3 を用いて測定し、 δ 値はテトラメチルシランを内部標準とした時の値である。全ての合成中間体の帰属にはtautomycin numberingを用いた。
- ◎IRスペクトルは、Perkin Elmer 1600 FT IRを用いて測定し、測定方法を括弧内に示した。
- ◎MASSスペクトルは、東京大学薬学部質量分析室に依頼した。HRMSはJEOL JMS-DX303、及びJMS-SX102Aを用いて測定した。
- ◎旋光度は、溶媒として CDCl_3 を用いてJasco DIP-140で測定した。
- ◎元素分析は、東京大学薬学部中央分析室に依頼した。
- ◎融点は、Yanagimoto Micro Melting Point Apparatusを用いて測定し、測定温度未補正で示した。
- ◎Rf値については、Merck Art.5715, Silica gel 60 F₂₅₄を用いた時の値を示した。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、充填剤としてMerck Art. 7734, Silica gel 60 (70-230 mesh ASTM)、及びMerck Art.9385, Silica gel 60 (230-400 mesh ASTM)を用い、括弧内に用いた溶出溶媒を示した。
- ◎セライトは、No.535を用いた。
- ◎テトラヒドロフラン、エーテルはナトリウム/benzophenone ketylから、ベンゼン、トルエンはナトリウムから、塩化メチレン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、diisopropylamine、triethylamine、N,N-diisopropylethylamine、pyridine、dimethylsulfoxide(DMSO)はcalcium hydrideから、メタノールはmagnesium methoxideから蒸留したものをを用いた。

5-1 Spiroketal Subunitの合成

5-1-1 C₁-C₄ Fragmentの合成

11: (R)-Methyl 2-methyl-3-(phenylthio)propionate の合成



アルゴン雰囲気下 (S)-(+)-methyl 3-hydroxy-2-methyl-propionate 18.0ml (163mmol) をテトラヒドロフラン 180ml に溶解し、氷冷後 phenyl sulfide 55.48g (254mmol)、tributylphosphine 61.0ml (245mmol) を加えて室温で攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=20/1) で精製して 11 33.69g (160mmol; 収率 98%) を黄色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36 (m, 2H: Ph C₂-H, C₆-H), 7.29 (m, 2H: Ph C₃-H, C₅-H), 7.20 (m, 1H: Ph C₄-H), 3.67 (s, 3H: OCH₃), 3.27 (dd, 1H, J=7.2, 13.4Hz: C₄-H), 2.93 (dd, 1H, J=7.0, 13.4Hz: C₄-H), 2.70 (ddq, 1H, J=7.0, 7.1, 7.2Hz: C₃-H), 1.27 (d, 3H, J=7.1Hz: C_{3a}-H₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 175.4 (C₂), 135.7 (Ph C₁), 130.1 (Ph C₂, C₆), 129.0 (Ph C₃, C₅), 126.5 (Ph C₄), 51.8 (OMe), 39.7 (C₃), 37.4 (C₄), 16.7 (C_{3a})

IR (cm⁻¹: neat) 2976, 2951, 1732, 1583, 1480, 1455, 1436, 1211, 1165, 1025

MASS (m/z) 210 (M⁺)

HRMS calcd for C₁₁H₁₄O₂S, 210.0714; found, 210.0706 (E1).

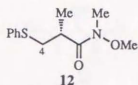
[α]_D²⁵ +64.3° (c 1.59, CHCl₃)

Anal. Calcd for C₁₁H₁₄O₂S: C, 62.83; H, 6.71.

Found: C, 62.55; H, 6.66.

TLC Rf=0.27 (hexane/AcOEt=20/1)

12 : (R)-N-Methoxy-N,2-dimethyl-3-(phenylthio)propion-
amide の合成



アルゴン雰囲気下 N,2-dimethylhydroxylamine hydrochloride

585mg (6.00mmol)を塩化メチレン 10mlに懸濁させ、氷冷後 trimethylaluminum 6.0 ml (0.99M in hexane; 5.94mmol)をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌したのち -20℃に冷却し、2mlの塩化メチレンに溶解させた11 224mg (1.07mmol)を加えた。4時間加熱還流して反応を完了させたのち、氷冷下激しく攪拌した0.5N塩酸-塩化メチレン (1:1) 200ml中にカニューレで移した。分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=4/1)で精製し、12 242mg (1.01mmol; 収率 95%)を黄色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (m, 2H: Ph C₂-H, C₆-H), 7.28 (m, 2H: Ph C₃-H, C₅-H), 7.18 (m, 1H: Ph C₄-H), 3.52 (s, 3H: NOCH_3), 3.30 (dd, 1H, $J=7.7, 13.1\text{Hz}$: C₄-H), 3.18 (s, 3H: NCH_3), 3.11 (ddq, $J=6.5, 6.8, 7.7\text{Hz}$: C₃-H), 2.91 (dd, 1H, $J=6.5, 13.1\text{Hz}$: C₄-H), 1.24 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: C_{3a}-H₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 175.7 (C₂), 136.1 (Ph C₁), 129.4 (Ph C₂, C₆), 128.9 (Ph C₃, C₅), 126.1 (Ph C₄), 61.4 (NOMe), 37.0 (C₄), 35.4 (C₃), 32.1 (NMe), 17.1 (C_{3a})

IR (cm^{-1} : neat) 2970, 2934, 1660, 1480, 1462, 1439, 1417, 1385

MASS (m/z) 239 (M^+), 179 ($\text{M}^+-\text{N}(\text{Me})\text{OMe}$), 151 ($\text{M}^+-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{OMe}$), 123 (PhSCH_2), 109 (PhS)

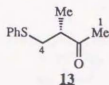
$[\alpha]_D^{25} +44.2^\circ$ (c 1.23, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 60.22; H, 7.16; N, 5.85.

Found: C, 59.97; H, 7.44; N, 5.61.

TLC $R_f=0.19$ (hexane/AcOEt=4/1)

13 : (R)-3-Methyl-4-(phenylthio)-2-butanone の合成



アルゴン雰囲気下 12 4.854g (20.3mmol)をテトラヒドロフラン 150mlに溶解し、-78℃で methylolithium 36.0ml (1.4M in Et₂O; 50.4mmol)を加えた。反応の終了を確認後、氷冷下激しく攪拌した飽和塩化アンモニウム水溶液-テトラヒドロフラン (2:1) 300ml中にカニューレで移した。分液後、水層をエーテルで1回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=12/1)で精製し、13 3.909g (20.1mmol; 収率 99%)を薄黄色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.36 (m, 4H: Ph C₂-H, C₃-H, C₅-H, C₆-H), 7.20 (m, 1H: Ph C₄-H), 3.25 (dd, 1H, J=6.8, 13.1Hz: C₄-H), 2.86 (dd, 1H, J=6.8, 13.1Hz: C₄-H), 2.77 (ddq, 1H, J=6.8, 6.8, 7.1Hz: C₃-H), 2.17 (s, 3H: C₁-H₃), 1.22 (d, 3H, J=7.1Hz: C_{3a}-H₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 210.4 (C₂), 135.8 (Ph C₁), 129.5 (Ph C₃, C₅), 128.8 (Ph C₂, C₆), 126.2 (Ph C₄), 46.3 (C₃), 36.1 (C₄), 28.6 (C₁), 16.2 (C_{3a})

IR (cm⁻¹: neat) 2970, 1718, 1583, 1480, 1458, 1438, 1420, 1358, 1159, 1024
MASS (m/z) 194 (M⁺), 151 (M⁺-MeCO), 123 (PhSCH₂), 109 (PhS), 85 (M⁺-PhS), 43 (MeCO)

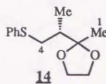
[α]_D²⁵ +37.8° (c 1.06, CHCl₃)

Anal. Calcd for C₁₁H₁₄OS: C, 68.00; H, 7.26.

Found: C, 67.72; H, 7.33.

TLC Rf=0.26 (hexane/AcOEt=10/1)

14 : (R)-2-Methyl-2-[1-methyl-2-(phenylthio)ethyl]-1,3-dioxolane の合成



13 3.909g (20.1mmol)をベンゼン 150mlに溶解し、ethylene glycol 5.0ml (89.7mmol)、PPTS 509mg (2.02mmol)を加えたのち azeotropicに加熱還流した。反応終了を確認したのち水を加えて分液し、水層をエーテルで1回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=40/1)で精製し、14 4.740g (19.9mmol; 収率 99%)を黄色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (m, 2H: Ph $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.27 (m, 2H: Ph $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.14 (m, 1H: Ph $\text{C}_4\text{-H}$), 3.84-3.99 (m, 4H: $\text{C}_4'\text{-H}_2$, $\text{C}_5'\text{-H}_2$), 3.39 (dd, 1H, $J=2.7$, 12.8Hz: $\text{C}_4\text{-H}$), 2.53 (dd, 1H, $J=10.7$, 12.8Hz: $\text{C}_4\text{-H}$), 1.95 (ddq, 1H, $J=2.7$, 6.9, 10.7Hz: $\text{C}_3\text{-H}$), 1.29 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$), 1.13 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{3a}\text{-H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 137.4 (Ph C_1), 129.1 (Ph C_3, C_5), 128.6 (Ph C_2 , C_6), 125.7 (Ph C_4), 111.7 (C_2), 64.9 (C_4' , C_5'), 41.5 (C_3), 35.7 (C_4), 20.8 (C_1), 14.8(C_{3a})

IR (cm^{-1} : neat) 2980, 2880, 1481, 1438, 1380, 1154, 1089, 1059, 1039

MASS (m/z) 238 (M^+), 123 (PhS), 87 ($\text{M}^+ - \text{PhSCH}_2\text{CHCH}_3$: base peak)

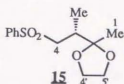
$[\alpha]_D^{25}$ -66.5° (c 1.07, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: C, 65.51; H, 7.61.

Found: C, 65.30; H, 7.40.

TLC $R_f=0.55$ (hexane/AcOEt=4/1)

15 : (R)-2-Methyl-2-[1-methyl-2-(phenylsulfonyl)ethyl]-
1,3-dioxolane の合成



14 4.738g (19.9mmol)を塩化メチレン 100mlに溶解し、氷
冷下炭酸水素ナトリウム、m-chloroperbenzoic acid 10.707g (80%; 49.6mmol)を加
えた。反応終了を確認したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に於けて
分液した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸
ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(hexane/AcOEt=3/1)で精製し、15 5.377g (19.9mmol; 収率 100%)を白色の固体と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.93 (m, 2H: Ph $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.66 (m, 1H: Ph $\text{C}_4\text{-H}$), 7.58
(m, 2H: Ph $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.81-3.95 (m, 3H: $\text{C}_4\text{-H}_2$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.68 (m, 1H:
 $\text{C}_5\text{-H}$), 3.44 (dd, 1H, $J=1.6$, 14.1Hz: $\text{C}_4\text{-H}$), 2.88 (dd, 1H, $J=10.2$, 14.1Hz:
 $\text{C}_4\text{-H}$), 2.27 (ddq, 1H, $J=1.6$, 6.9, 10.2Hz: $\text{C}_3\text{-H}$), 1.20 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$:
 $\text{C}_{3a}\text{-H}_3$), 1.19 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 139.9 (Ph C_1), 133.6 (Ph C_4), 129.2 (Ph C_3 , C_5),
127.9 (Ph C_2 , C_6), 110.6 (C_2), 64.7, 64.5 (C_4 , C_5), 58.2 (C_4), 36.5
(C_3), 20.3 (C_1), 15.3 (C_{3a})

IR (cm^{-1} : KBr) 2983, 2886, 1447, 1304, 1241, 1145, 1086, 1062

MASS (m/z) 255 (M^+-Me), 141 (PhSO_2), 129 (M^+-PhSO_2), 87 ($\text{M}^+-\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$:
base peak)

$[\alpha]_D^{25}$ -23.0° (c 1.19, CHCl_3)

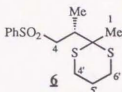
Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$: C, 57.76; H, 6.71.

Found: C, 57.51; H, 6.72.

TLC $R_f=0.14$ (hexane/AcOEt=4/1)

mp 70-73°C (AcOEt-hexane)

6 : (S)-2-Methyl-2-[1-methyl-2-(phenylsulfonyl)ethyl]-
1,3-dithiane の合成



アルゴン雰囲気下 15 515mg (1.91mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶解し、氷冷後に 1,3-propanedithiol 0.31ml (3.09mmol)、boron trifluoride etherate 0.03ml (0.24mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了を確認後、6N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=5/1)で精製し、6 526mg (1.66 mmol; 収率 87%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (m, 2H: Ph $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.67 (m, 1H: Ph $\text{C}_4\text{-H}$), 7.59 (m, 2H: Ph $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.88 (m, 1H: $\text{C}_4\text{-H}$), 2.90 (dd, 1H, $J=9.7$, 13.6Hz: $\text{C}_4\text{-H}$), 2.63-2.87 (m, 4H: $\text{C}_4'\text{-H}_2$, $\text{C}_6'\text{-H}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.53 (m, 1H: $\text{C}_6'\text{-H}$), 1.93 (m, 1H: $\text{C}_5'\text{-H}$), 1.83 (m, 1H: $\text{C}_5'\text{-H}$), 1.36 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_3\text{a-H}_3$), 1.34 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 139.8 (Ph C_1), 133.7 (Ph C_4), 129.4 (Ph C_3 , C_5), 128.1 (Ph C_2 , C_6), 59.2 (C_4), 53.0 (C_2), 34.0 (C_3), 25.1, 25.6 (C_4' , C_6'), 24.5 (C_5'), 23.2 (C_1), 15.6 (C_3a)

IR (cm^{-1} : KBr) 2971, 2926, 1446, 1303, 1249, 1149, 1086

MASS (m/z) 316 (M^+), 133 ($\text{M}^+ - \text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$: base peak)

$[\alpha]_D^{25}$ -92.8° (c 1.06, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$: C, 53.13; H, 6.37.

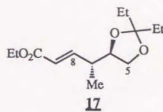
Found: C, 53.17; H, 6.54.

TLC $R_f=0.29$ (hexane/AcOEt=4/1)

mp 99-101°C (AcOEt-hexane)

5-1-2 C₅-C₁₁ Fragmentの合成

17 : (2E, 4R, 5R)-Ethyl 5,6-(diethylmethylenedioxy)-
4-methyl-2-hexenoate の合成



アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 3.1ml (35.5mmol) を塩化メチレン 75ml に溶解し、-78℃で DMSO 5.5ml (77.5mmol) をゆっくり滴下した。そのまま30分攪拌したのち塩化メチレン 15ml に溶解した (2R, 3R)-3,4-diethylmethylenedioxy-2-methyl-butan-1-ol (16) 6.041g (32.1mmol) を加えた。-78℃でさらに30分間攪拌した後 triethylamine 22.0ml (158 mmol) を加えて 0℃まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に於て分液したのち水層をエーテルで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してそのまま次の反応に用いた。

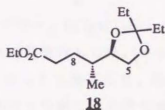
アルゴン雰囲気下 potassium tert-butoxide 10.793g (96.2mmol) をテトラヒドロフラン 150ml に懸濁させ、氷冷後 diisopropyl (ethoxycarbonylmethyl)phosphonate 23.0ml (96.7mmol) を加えたのち室温で2時間攪拌した。-78℃に冷却後アルデヒドをテトラヒドロフラン 15ml に溶解させて加え、室温まで昇温した。反応終了を確認したのち反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に於て分液し、水層をエーテルで3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=15/1) で精製し、17 7.626g (29.8mmol; 収率 93% (2 steps)) を薄黄色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (dd, 1H, J=7.4, 15.9Hz: C₈-H), 5.87 (dd, 1H, J=1.2, 15.9Hz: C₉-H), 4.20 (q, 2H, J=7.2Hz: OCH₂CH₃), 4.04 (dd, 1H, J=6.2, 7.7Hz: C₅-H), 3.98 (ddd, 1H, J=6.2, 7.1, 7.6Hz: C₆-H), 3.59 (dd, 1H, J=7.6, 7.7Hz: C₅-H), 2.49 (dddq, 1H, J=1.2, 6.9, 7.1, 7.4Hz: C₇-H), 1.64 (q, 2H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 1.61 (q, 2H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 1.30 (t, 3H, J=7.2Hz: OCH₂CH₃), 1.05 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{7a}-H₃), 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 166.6 (C=O), 150.0 (C₈), 121.6 (C₉), 113.2 (C(Et)₂), 78.9 (C₆), 68.2 (C₅), 60.3 (OCH₂CH₃), 39.9 (C₇), 29.7, 29.5 (C(C₂H₅)₂),

15.3 (C_{7a}), 14.3 (OCH_2CH_3), 8.2, 8.0 ($C(CH_2CH_3)_2$)
 IR (cm^{-1} : neat) 2974, 2939, 2881, 1721, 1464, 1271, 1250, 1182, 1082, 1040
 MASS (m/z) 256 (M^+), 227 (M^+-Et)
 $[\alpha]_D^{25} +25.9^\circ$ (c 1.20, $CHCl_3$)
 TLC Rf=0.25 (hexane/AcOEt=10/1)

18 : (4R,5R)-Ethyl 5,6-(diethylmethylenedioxy)-4-methylhexanoate の合成



17 265mg (1.03mmol) をエタノール 15ml に溶解し、palladium on carbon (10%) 34mg を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過、減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=20/1)で精製し、**18** 251mg (0.97mmol; 収率 94%) を無色の液体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 4.13 (q, 2H, $J=7.2Hz$: OCH_2CH_3), 4.01 (dd, 1H, $J=6.0$, 7.7Hz: C_5-H), 3.81 (ddd, 1H, $J=6.0$, 8.0, 8.5Hz: C_6-H), 3.53 (dd, 1H, $J=7.7$, 8.5Hz: C_5-H), 2.43 (ddd, 1H, $J=6.0$, 9.6, 15.9Hz: C_9-H), 2.35 (ddd, 1H, $J=6.5$, 9.2, 15.9Hz: C_9-H), 1.96 (m, 1H: C_8-H), 1.62 (q, 2H, $J=7.5Hz$: CCH_2CH_3), 1.60 (q, 2H, $J=7.5Hz$: CCH_2CH_3), 1.46-1.70 (m, 2H: C_7-H , C_8-H), 1.26 (t, 3H, $J=7.2Hz$: OCH_2CH_3), 0.89 (t, 3H, $J=7.5Hz$: CCH_2CH_3), 0.88 (t, 3H, $J=7.5Hz$: CCH_2CH_3), 0.84 (d, 3H, $J=6.8Hz$: $C_{7a}-H_3$)

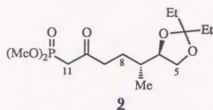
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 173.7 (C_{10}), 112.6 (C_{Et2}), 80.5 (C_6), 68.6 (C_5), 60.2 (OCH_2CH_3), 36.3 (C_7), 31.9 (C_9), 29.8, 29.6 ($C(CH_2CH_3)_2$), 29.0 (C_8), 15.1 (C_{7a}), 14.2 (OCH_2CH_3), 8.2, 7.9 ($C(CH_2CH_3)_2$)

IR (cm^{-1} : neat) 2973, 2938, 2881, 1736, 1464, 1258, 1178, 1079
 MASS (m/z) 259 (M^++1), 229 (M^+-Et), 213 (M^+-OEt)
 $[\alpha]_D^{24} -5.93^\circ$ (c 2.64, $CHCl_3$)

Anal. Calcd for $C_{14}H_{26}O_4$: C, 65.09; H, 10.14.
 Found: C, 64.83; H, 10.43.

TLC Rf=0.29 (hexane/AcOEt=10/1)

9 : Dimethyl [(5R, 6R)-6,7-(diethylmethylenedioxy)-5-methyl-2-oxoheptyl]phosphonate
の合成



アルゴン雰囲気下 dimethyl methylphosphonate

5.0ml (46.1mmol)をテトラヒドロフラン 150mlに溶解し、-78℃で*n*-butyllithium 27.5ml (1.65M in hexane; 45.4mmol)を加えた。そのまま3時間攪拌した後、テトラヒドロフラン 20mlに溶解させた18 5.023g (19.4mmol)をゆっくり滴下した。反応終了を確認後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に於けて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=40/1)で精製し、黄色の液体 6.449gを得た。精製の段階で原料の dimethyl methylphosphonateと完全に分離することはできなかったが、次の反応には支障がないことからこれ以上の精製を行わずにカップリング反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.01 (dd, 1H, J=6.0, 7.7Hz: C₅-H), 3.79 (ddd, 1H, J=6.0, 7.9, 8.5Hz: C₆-H), 3.79 (d, 6H, J=11.3Hz: (CH₃O)₂P), 3.52 (dd, 1H, J=7.7, 8.5Hz: C₅-H), 3.13 (dd, 1H, J=13.7, 17.4Hz: C₁₁-H), 3.08 (dd, 1H, J=13.8, 17.4Hz: C₁₁-H), 2.74 (ddd, 1H, J=6.4, 8.8, 17.8Hz: C₉-H), 2.70 (ddd, 1H, J=6.6, 8.4, 17.8Hz: C₉-H), 1.90 (m, 1H: C₈-H), 1.62 (q, 2H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 1.62 (m, 1H: C₇-H), 1.60 (q, 2H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 1.49 (m, 1H: C₈-H), 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 0.83 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{7a}-H₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 201.9 (d, J=7.4Hz: C₁₀), 112.7 (C(CH₂CH₃)₂), 80.7 (C₆), 68.8 (C₅), 53.0 (d, J=5.5Hz: (MeO)₂P), 41.8 (C₉), 41.3 (d, J=128.7Hz: C₁₁), 36.1 (C₇), 29.9, 29.7 (C(CH₂CH₃)₂), 27.8 (C₈), 15.4 (C_{7a}), 8.2, 8.0 (C(CH₂CH₃)₂)

IR (cm⁻¹: neat) 2969, 2881, 1716, 1463, 1260, 1177, 1033

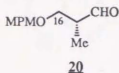
MASS (m/z) 307 (M^+-Et), 251 (M^+-Et_2CO), 151 ($(MeO)_2P(O)CH_2CO$: base peak)

$[\alpha]_D^{25} -9.02^\circ$ (c 1.22, $CHCl_3$)

TLC $R_f=0.23$ ($CH_2Cl_2/MeOH=30/1$)

5-1-3 C₁₂-C₁₆ Fragmentの合成

20 : (R)-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2-methylpropanal の合成



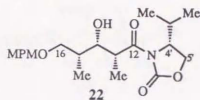
アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 0.56ml (6.42mmol)を塩化メチレン 15mlに溶解し、-78℃で DMSO 0.98ml (13.8mmol)をゆっくり滴下した。そのまま30分攪拌したのち塩化メチレン 5mlに溶解させた (S)-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2-methyl-1-propanol (19) 1.190g (5.66mmol)を加えた。-78℃でさらに30分間攪拌した後 triethylamine 4.0ml (28.7mmol)を加えて0℃まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にかけて分液したのち水層をエーテルで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=9/1)で精製し、20 1.143g (5.49mmol; 収率 97%)を黄色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.71 (d, 1H, J=1.6Hz: C₁₄-H), 7.24 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.88 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.46 (d, 1H, J=15.2Hz: ArCH), 4.45 (d, 1H, J=15.2Hz: ArCH), 3.81 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.65 (dd, 1H, J=6.8, 9.3Hz: C₁₆-H), 3.61 (dd, 1H, J=5.3, 9.3Hz: C₁₆-H), 2.65 (dddq, 1H, J=1.6, 5.3, 6.8, 7.2Hz: C₁₅-H), 1.12 (d, 3H, J=7.2Hz: C_{15a}-H₃)
IR (cm⁻¹: neat) 2935, 2858, 2837, 1723, 1613, 1514, 1463, 1302, 1248, 1174, 1095

MASS (m/z) 208 (M⁺), 137 (OMPM), 121 (MPM)

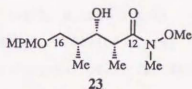
TLC Rf=0.34 (hexane/AcOEt=4/1)

22 : [3(2R, 3S, 4R), 4R]-3-[3-Hydroxy-5-(4-methoxy-benzyl)oxy-2, 4-dimethyl-1-oxopentyl]-4-isopropyl-2-oxazolidinone の合成



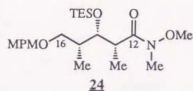
アルゴン雰囲気下 (R)-(-)-4-isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (21) 0.6ml (3.54mmol)を塩化メチレン 15mlに溶解し、0℃で dibutylboron triflate 3.9ml (1.0M in CH₂Cl₂; 3.90mmol)、triethylamine 0.6ml (4.30mmol)を加え、そのまま1時間攪拌した。-78℃に冷却して 5mlの塩化メチレンに溶解させた20 575mg (2.76mmol)を加えたのち3時間攪拌し、徐々に0℃まで昇温して2時間攪拌した。pH 7リン酸緩衝液 4ml、メタノール 20ml、30%過酸化水素水-メタノール (1:1) 8mlを順次加えたのち 0℃で1時間攪拌、揮発性物質を減圧下留去後、残留物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=7/3)で精製し、22とそのジアステレオマーの混合物 1.025g (2.60mmol; 収率 94%)を無色の液体として得た。

23 : (2R, 3S, 4R)-3-Hydroxy-N-methoxy-5-(4-methoxy-benzyl)oxy-N, 2, 4-trimethylpentanamide の合成



アルゴン雰囲気下 N, 2, 4-trimethylhydroxylamine hydrochloride 1.550g (15.9mmol)をテトラヒドロフラン 10mlに懸濁させ、氷冷後 trimethylaluminum 16.0ml (0.99M in hexane; 15.8mmol)をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌したのち-20℃に冷却し、5mlのテトラヒドロフランに溶解させた22 1.025g (2.60mmol)を加えた。一晚室温で反応させたのち、氷冷下激しく攪拌した0.5 N-硫酸水素ナトリウム(100ml)-塩化メチレン(70ml)中にカニューレを用いて移した。そのまま2時間攪拌後、分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=3/2)で精製し、23とそのジアステレオマー、及びキラル補助剤の混合物 1.015gを無色の液体として得た。

24 : (2R, 3S, 4R)-N-Methoxy-5-(4-methoxybenzyl)oxy-
N, 2, 4-trimethyl-3-(triethylsilyl)oxy-
pentanamide の合成



アルゴン雰囲気下 23、及びそのジアステレオマー、並びにキラル補助剤の混合物 1.015gをN, N-ジメチルホルムアミド 15mlに溶解し、imidazole 488mg (7.16mmol)、chlorotriethylsilane 0.9ml (5.36mmol)を室温で順に加えた。反応の終了を確認したのち水を加えて分液し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を0.5N-硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=9/1)で精製し、24 855mg (1.95mmol; 収率 75% (2 steps))を無色の液体として得た。また同時にそのジアステレオマー 106mg (0.24mmol)も得られたことから先のアルドール反応でのジアステレオ選択性が89:11であったことが分かった。

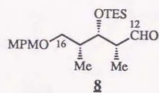
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.41 (s, 2H: ArCH_2), 4.04 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.9Hz: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.66 (s, 3H: NOCH_3), 3.40 (dd, 1H, $J=6.5$, 9.1Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.23 (dd, 1H, $J=7.8$, 9.1Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.15 (s, 3H: NCH_3), 3.07 (br m, 1H: $\text{C}_{13}\text{-H}$), 1.85 (m, 1H: $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.16 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.95 (m, 9H: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.55-0.67 (m, 6H: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 176.7 (C_{12}), 159.1 (MPM C_4), 130.8 (MPM C_1), 129.4 (MPM C_2 , C_6), 113.7 (MPM C_3 , C_5), 74.5 (C_{14}), 73.2 (C_{16}), 72.4 (ArCH_2), 61.5 (NOMe), 55.3 (MPM OMe), 39.4 (C_{13}), 37.6 (C_{15}), 32.2 (NMe), 15.5 (C_{13a}), 10.9 (C_{15a}), 7.1 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)
IR (cm^{-1} : neat) 2957, 2910, 2876, 1660, 1514, 1460, 1248, 1113, 1087, 1052
MASS (m/z) 439 (M^+), 410 (M^+-Et), 121 (MPM)
[α] $^{25}_D$ +2.95° (c 1.18, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 62.83; H, 9.40; N, 3.19.
Found: C, 62.79; H, 9.43; N, 3.23.

TLC Rf=0.44 (hexane/AcOEt=2/1)

8 : (2R, 3S, 4R)-5-(4-methoxybenzyl)oxy-2,4-dimethyl-3-(triethylsilyl)oxypentanal の合成



アルゴン雰囲気下 24 831mg (1.89mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、-78℃ で diisobutylaluminum hydride 5.1ml (0.93M in hexane; 4.74mmol) を加えた。反応の終了を確認したのち、氷冷下激しく攪拌した 0.1 M-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液-エーテル (1:1) 400ml 中にカニューレで移して 30 分間そのまま攪拌した。分液後、水層をエーテルで 3 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=12/1) で精製し、8 712mg (1.87 mmol; 収率 99%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.81 (d, 1H, $J=1.1\text{Hz}$: $\text{C}_{12}\text{-H}$), 7.24 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.88 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.42 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$: ArCH), 4.39 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$: ArCH), 4.22 (dd, 1H, $J=4.2$, 5.1Hz : $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.81 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.37 (dd, 1H, $J=7.1$, 9.1Hz : $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.24 (dd, 1H, $J=5.8$, 9.1Hz : $\text{C}_{16}\text{-H}$), 2.53 (ddq, 1H, $J=1.1$, 5.1 , 6.9Hz : $\text{C}_{13}\text{-H}$), 1.92 (dddq, 1H, $J=4.2$, 5.8 , 7.0 , 7.1Hz : $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.06 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.95 (t, 9H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.87 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.59 (q, 6H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

IR (cm^{-1} : neat) 2955, 2910, 2876, 1722, 1514, 1248, 1091, 1036, 1010

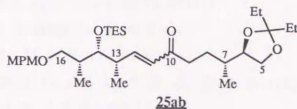
MASS (m/z) 323 ($\text{M}^+\text{-CH(Me)CHO}$), 121 (MPM: base peak)

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$: C, 66.27; H, 9.53.

Found: C, 66.21; H, 9.56.

TLC Rf=0.31 (hexane/AcOEt=10/1)

25ab : (2R, 3R, 9S, 10R, 11R)-1,2-(Diethylmethylenedioxy)-12-(4-methoxybenzyl)oxy-3,9,11-trimethyl-10-(triethylsilyl)-oxy-7-dodecen-6-one の合成



アルゴン雰囲気下 9 1.034g (3.07mmol) をアセトニトリル 25ml に溶解し、塩化リチウム 128mg (3.01mmol)、*N,N*-diisopropylethylamine 0.31ml (1.78mmol)、アセトニトリル 5ml に溶解させた 8 676mg (1.78mmol) を室温で順次加えた。一晩攪拌したのちに水、塩化メチレンを加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=10/1)で精製し、25ab 1.020g (1.73mmol; 収率 97%) を無色の液体として得た。これは¹H-NMRより2種の幾何異性体がE/Z=93/1の比率で混合したものであることが分かった。また溶出溶媒をCH₂Cl₂/MeOH=40/1に代えて、過剰に用いた 9 453mg (1.35mmol) を回収した。

(E-olefin)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.88 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 6.84 (dd, 1H, J=7.9, 16.1Hz: C₁₂-H), 6.07 (dd, 1H, J=1.1Hz, 16.1Hz: C₁₁-H), 4.42 (d, 1H, J=11.5Hz: ArCH), 4.38 (d, 1H, J=11.5Hz: ArCH), 4.00 (dd, 1H, J=6.1, 7.6Hz: C₅-H), 3.814 (ddd, 1H, J=6.1, 7.6, 8.6Hz: C₆-H), 3.808 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.79 (dd, 1H, J=2.6, 6.8Hz: C₁₄-H), 3.53 (dd, 1H, J=7.6, 8.6Hz: C₅-H), 3.33 (dd, 1H, J=7.8, 9.0Hz: C₁₆-H), 3.19 (dd, 1H, J=6.1, 9.0Hz: C₁₆-H), 2.65 (ddd, 1H, J=6.3, 9.4, 16.3Hz: C₉-H), 2.59 (ddd, 1H, J=6.4, 9.0, 16.3Hz: C₉-H), 2.49 (dddq, 1H, J=1.1, 6.8, 6.8, 7.9Hz: C₁₃-H), 1.80-1.95 (m, 2H: C₈-H, C₁₅-H), 1.43-1.68 (m, 6H: C₇-H, C₈-H, C(CH₂CH₃)₂), 1.06 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{13a}-H₃), 0.95 (m, 9H: Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz: CCH₂CH₃), 0.83 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{7a}-H₃), 0.81 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{15a}-H₃), 0.59 (m, 6H:

$\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 200.6 (C_{10}), 159.2 (MPM C_4), 149.8 (C_{12}), 130.5 (MPM C_1), 129.3 (C_{11} , MPM C_2 , C_6), 113.7 (MPM C_3 , C_5), 112.6 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 80.6 (C_6), 75.4 (C_{14}), 73.0 (C_{16}), 72.7 (ArCH_2), 68.6 (C_5), 55.3 (MPM OMe), 41.8 (C_{13}), 37.6 (C_9), 36.9 (C_{15}), 36.4 (C_7), 29.9, 29.6 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 28.4 (C_8), 16.2 (C_{13a}), 15.3 (C_{7a}), 11.0 (C_{15a}), 8.3, 8.0 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 7.1 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

IR (neat: cm^{-1}) 2961, 2877, 1514, 1461, 1248, 1173, 1081, 1057, 1039, 1010

MASS (m/z) 590 (M^+), 561 (M^+-Et), 504 ($\text{M}^+-\text{Et}_2\text{CO}$), 121 (MPM: base peak)

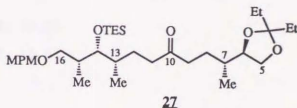
$[\alpha]_D^{25}$ -10.7° (c 1.26, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}$: C, 69.11; H, 9.89.

Found: C, 69.16; H, 10.02.

TLC $R_f=0.18$ (hexane/AcOEt=10/1)

27 : (2R,3R,9S,10R,11R)-1,2-(Diethylmethylenedioxy)-12-(4-methoxybenzyl)oxy-3,9,11-trimethyl-10-(triethylsilyl)oxy-6-dodecanone
の合成



25ab 301mg (0.510mmol)を酢酸エチル 10mlに溶解し、触媒量のRaney nickel (W2)を加えて、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応の終了を確認したのち、触媒をセライト濾過して減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=15/1)で精製し、**27** 302mg (0.510mmol; 収率 100%)を無色透明の液体として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.25 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.42 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$: ArCH), 4.38 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$: ArCH), 4.00 (dd, 1H, $J=6.1$, 7.7Hz: $\text{C}_5\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.79 (ddd, 1H, $J=6.1$, 7.9, 8.4Hz: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.59 (dd, 1H, $J=3.6$, 5.2Hz: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.51 (dd, 1H,

$J=7.7, 8.4\text{Hz}$: $\text{C}_5\text{-H}$), 3.35 (dd, 1H, $J=6.9, 8.9\text{Hz}$: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.20 (dd, 1H, $J=6.3, 8.9\text{Hz}$: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 2.26-2.57 (m, 4H: $\text{C}_9\text{-H}_2, \text{C}_{11}\text{-H}_2$), 1.94 (dddq, 1H, $J=3.6, 6.3, 6.8, 6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.86 (m, 1H: $\text{C}_8\text{-H}$), 1.72 (m, 1H: $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.40-1.65 (m, 7H: $\text{C}_7\text{-H}, \text{C}_8\text{-H}, \text{C}_{13}\text{-H}, \text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33 (m, 1H: $\text{C}_{12}\text{-H}$), 0.95 (m, 9H: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$: CCH_2CH_3), 0.881 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.879 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$: CCH_2CH_3), 0.85 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$), 0.81 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.58 (m, 6H: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 211.2 (C_{10}), 159.1 (MPM C_4), 130.8 (MPM C_1), 129.2 (MPM C_2, C_6), 113.7 (MPM C_3, C_5), 112.7 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 80.7 (C_6), 76.5 (C_{14}), 73.4 (C_{16}), 72.6 (ArCH_2), 68.7 (C_5), 55.3 (MPM OMe), 40.9 (C_{11}), 40.3 (C_9), 37.0 (C_{13}), 36.6 (C_{15}), 36.2 (C_7), 29.9, 29.7 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 28.1 (C_8), 27.8 (C_{12}), 15.4 (C_{7a}), 15.3 (C_{13a}), 12.3 (C_{15a}), 8.3, 8.0 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 7.1 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

IR (neat: cm^{-1}) 2960, 1716, 1613, 1514, 1463, 1248, 1172, 1081

MASS (m/z) 563 ($\text{M}^+\text{-Et}$), 323 (MPMOCH₂CH(Me)CHOTES), 121 (MPM)

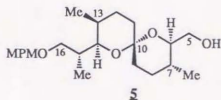
$[\alpha]_D^{25} -8.15^\circ$ (c 1.02, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}$: C, 68.87; H, 10.20.

Found: C, 68.59; H, 10.27.

TLC Rf=0.49 (hexane/AcOEt=4/1)

5 : [2R, 3R, 6R, 8R, 8(1R), 9S]-[3, 9-Dimethyl-8-
[[1-methyl-2-(4-methoxybenzyl)oxy]ethyl]-
1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecan-2-yl]methanol
の合成



アルゴン雰囲気下 27 302mg (0.510mmol) をメタノール 20ml に溶解し、室温で触媒量の CSA を加えて一晩攪拌した。反応の終了を確認したのち、triethylamine 1ml を加えて中和し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=5/1) で精製し、5 197mg (0.501mmol; 収率 98%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.88 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.44 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$: ArCH), 4.39 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$: ArCH), 3.81 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.74 (ddd, 1H, $J=2.7$, 7.2, 11.2Hz: $\text{C}_5\text{-H}$), 3.54 (ddd, 1H, $J=4.8$, 6.2, 11.2Hz: $\text{C}_5\text{-H}$), 3.44 (dd, 1H, $J=2.3$, 10.0Hz: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.37 (dd, 1H, $J=4.5$, 9.4Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.35 (ddd, 1H, $J=2.7$, 6.2, 10.2Hz: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.21 (dd, 1H, $J=6.7$, 9.4Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 2.08 (dd, 1H, $J=4.8$, 7.2Hz: $\text{C}_5\text{-OH}$), 2.00 (m, 1H: $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.87 (dddq, 1H, $J=4.5$, 6.6, 6.7, 10.0Hz: $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.56-1.75 (m, 3H: $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 1.34-1.55 (m, 6H: $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{11}\text{-H}_2$, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.10 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.91 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.84 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$)

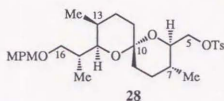
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.1 (MPM C_4), 130.7 (MPM C_1), 129.0 (MPM C_2 , C_6), 113.7 (MPM C_3 , C_5), 95.8 (C_{10}), 74.9 (C_6), 73.2 (C_{14}), 72.7 (ArCH_2), 71.9 (C_{16}), 63.9 (C_5), 55.3 (MPM OMe), 36.0 (C_9), 35.7 (C_{15}), 30.8 (C_7), 29.9 (C_{11}), 28.1 (C_{13}), 27.6 (C_8), 26.7 (C_{12}), 17.4 (C_{7a}), 15.3 (C_{15a}), 11.2 (C_{13a})
IR (neat: cm^{-1}) 3478, 2930, 2872, 1613, 1514, 1248, 1114, 1091, 1040, 1007
MASS (m/z) 392 (M^+), 271 ($\text{M}^+\text{-MPM}$), 121 (MPM: base peak)
[α] $^{25}_D$ -52.6° (c 1.03, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C, 70.38; H, 9.24.

Found: C, 70.16; H, 9.21.

TLC Rf=0.21 (hexane/AcOEt=4/1)

28 : [2R,3R,6R,8R,8(1R),9S]-[3,9-Dimethyl-8-
[[1-methyl-2-(4-methoxybenzyl)oxy]ethyl]-
1,7-dioxaspiro[5,5]undecan-2-yl]methyl
p-toluenesulfonate の合成



アルゴン雰囲気下 5 380mg (0.969mmol)を塩化メチレン 10mlに溶解し、pyridine 0.12ml (1.48mmol)、p-toluenesulfonyl chloride 283mg (1.48mmol)、触媒量の4-dimethylaminopyridineを室温で順に加えて一晩攪拌した。反応の終了を確認したのち水を加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=6/1)で精製し、28 449mg (0.822mmol; 収率 85%)を無色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80 (m, 2H: Ts C₂-H, C₆-H), 7.31 (m, 2H: Ts C₃-H, C₅-H), 7.24 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.88 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.43 (d, 1H, J=11.8Hz: ArCH), 4.38 (d, 1H, J=11.8Hz: ArCH), 4.13 (dd, 1H, J=2.3, 10.4Hz: C₅-H), 4.08 (dd, 1H, J=4.8, 10.4Hz: C₅-H), 3.81 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.40 (ddd, 1H, J=2.3, 4.8, 9.5Hz: C₆-H), 3.31-3.37 (m, 2H: C₁₄-H, C₁₆-H), 3.18 (dd, 1H, J=6.7, 9.3Hz: C₁₆-H), 2.43 (s, 3H: Ts CH₃), 1.78-1.91 (m, 2H: C₁₂-H, C₁₅-H), 1.25-1.68 (m, 9H: C₇-H, C₈-H₂, C₉-H₂, C₁₁-H₂, C₁₂-H, C₁₃-H), 1.03 (d, 3H, J=6.7Hz: C_{15a}-H₃), 0.87 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{13a}-H₃), 0.78 (d, 3H, J=5.7Hz: C_{7a}-H₃)

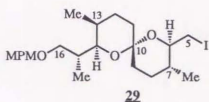
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 159.1 (MPM C₄), 144.5 (Ts C₄), 133.4 (Ts C₁), 130.7 (MPM C₁), 129.7 (Ts C₃, C₅), 129.0 (MPM C₂, C₆), 128.0 (Ts C₂, C₆), 113.8 (MPM C₃, C₅), 96.0 (C₁₀), 73.2 (C₁₄), 72.8 (C₆), 72.7 (ArCH₂), 71.9 (C₁₆), 71.3 (C₅), 55.3 (MPM OMe), 35.64 (C₁₅), 35.61 (C₉), 30.4 (C₇), 29.6 (C₁₁), 28.0 (C₁₃), 27.6 (C₈), 26.3 (C₁₂), 21.6 (Ts Me), 17.3 (C_{7a}), 15.3 (C_{15a}), 11.2 (C_{13a})

IR (neat: cm⁻¹) 2932, 1613, 1514, 1454, 1360, 1248, 1177, 1096

MASS (m/z) 546 (M⁺), 425 (M⁺-MPM), 121 (MPM: base peak)

TLC Rf=0.43 (hexane/AcOEt=4/1)

29 : [2R, 3R, 6R, 8R, 8(1R), 9S]-2-iodomethyl-3, 9-dimethyl-8-[1-methyl-2-(4-methoxybenzyl)-oxy]ethyl-1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecane の合成



アルゴン雰囲気下 28 434mg (0.794mmol) を 2-butanone 8ml に溶解し、sodium iodide 1.244g (8.30mmol) を加えて加熱還流した。反応終了後、エーテルを加えて希釈し、沈澱をセライト濾過した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=20/1)で精製し、29 377mg (0.751mmol; 収率 95%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.44 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$: ArCH), 4.39 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$: ArCH), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.75 (dd, 1H, $J=2.3$, 10.1Hz : $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.49 (dd, 1H, $J=2.2$, 10.2Hz : $\text{C}_5\text{-H}$), 3.41 (dd, 1H, $J=4.1$, 9.3Hz : $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.25 (dd, 1H, $J=6.7$, 9.3Hz : $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.23 (m, 1H: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.10 (dd, 1H, $J=9.0$, 10.2Hz : $\text{C}_5\text{-H}$), 2.16 (m, 1H: $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.88 (dddd, 1H, $J=4.1$, 6.5 , 6.7 , 10.1Hz : $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.75 (m, 1H: $\text{C}_{13}\text{-H}$), 1.19-1.68 (m, 8H: $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}_2$, $\text{C}_9\text{-H}_2$, $\text{C}_{11}\text{-H}_2$, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.10 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.91 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.87 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$)

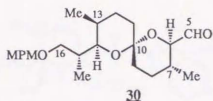
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.0 (MPM C_4), 130.9 (MPM C_1), 129.0 (MPM C_2 , C_6), 113.7 (MPM C_3 , C_5), 96.5 (C_{10}), 73.9 (C_6), 73.1 (C_{14}), 72.7 (ArCH_2), 72.2 (C_{16}), 55.3 (MPM OMe), 36.0 (C_9), 35.70 (C_{15}), 35.66 (C_7), 29.9 (C_{11}), 28.1 (C_{13}), 27.9 (C_8), 26.4 (C_{12}), 17.9 (C_{7a}), 15.2 (C_{15a}), 11.2 (C_{13a}), 10.1 (C_5)

IR (neat: cm^{-1}) 2956, 2930, 2862, 1513, 1456, 1248, 1231, 1111, 1089

MASS (m/z) 502 (M^+), 381 ($\text{M}^+\text{-MPM}$), 121 (MPM)

TLC $R_f=0.60$ (hexane/AcOEt=4/1)

30 : [2R, 3R, 6R, 8R, 8(1R), 9S]-[3, 9-Dimethyl-8-
[[1-methyl-2-(4-methoxybenzyl)oxy]-
ethyl]-1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecan-2-
yl]carbaldehyde の合成



アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 0.05ml (0.573mmol) を塩化メチレン 10ml に溶解し、 -78°C で DMSO 0.09ml (1.27mmol) をゆっくり滴下した。そのまま 30 分攪拌したのち塩化メチレン 3ml に溶解させた 5 197mg (0.501mmol) を加えた。 -78°C でさらに 30 分間攪拌した後、triethylamine 0.37ml (2.65mmol) を加えて 0°C まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に於けて分液したのち水層を塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=15/1) で精製し、30 191mg (0.488mmol; 収率 97%) を無色の液体として得た。

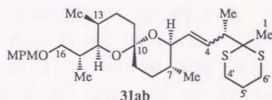
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.58 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$: $\text{C}_5\text{-H}$), 7.23 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.88 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.43 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$: ArCH), 4.39 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$: ArCH), 3.81 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.63 (dd, 1H, $J=2.2$, 10.0 Hz: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.43 (dd, 1H, $J=2.2$, 10.0 Hz: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.35 (dd, 1H, $J=4.2$, 9.3 Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.22 (dd, 1H, $J=6.4$, 9.3 Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 2.05 (m, 1H: $\text{C}_{12}\text{-H}$), 1.85 (dddq, 1H, $J=4.2$, 6.4, 6.7, 10.0 Hz: $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.35-1.77 (m, 9H: $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}_2$, $\text{C}_9\text{-H}_2$, $\text{C}_{11}\text{-H}_2$, $\text{C}_{12}\text{-H}$, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 1.09 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.94 (d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$), 0.91 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$)

IR (neat: cm^{-1}) 2957, 2932, 1738, 1513, 1248, 1011

MASS (m/z) 390 (M^+), 361 (M^+-CHO), 269 (M^+-MPM), 121 (MPM: base peak)

TLC Rf=0.17 (hexane/AcOEt=10/1)

31ab : [2R, 2(3S), 3R, 6R, 8R, 8(1R), 9S)-
3, 9-Dimethyl-2-[3-(2-methyl-
1, 3-dithian-2-yl)-1-butenyl]-
8-[[1-methyl-2-(4-methoxy-
benzyl)oxy]ethyl]-1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecane の合成



アルゴン雰囲気下 6 323mg (1.02mmol) をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、-78℃ で *n*-butyllithium 1.2ml (1.68M in hexane; 2.02mmol) を加えたのち、0℃ まで昇温した。再度 -78℃ に冷却し、テトラヒドロフラン 3ml に溶解させた 30 191mg (0.488mmol) を滴下後、0℃ まで昇温した。反応の終了を確認後反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に於て分液したのち、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=3/1) で精製し、 β -hydroxysulfone を 4 つのジアステレオマーの混合物として得た。

アルゴン雰囲気下、先に得た β -hydroxysulfone を塩化メチレン 10ml に溶解し、室温で pyridine 0.48ml (5.93mmol)、acetic anhydride 0.5ml (5.30mmol)、触媒量の 4-dimethylaminopyridine を順に加えて一晩攪拌した。1N-塩酸を加えて分液したのち、水層を塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=3/1) で精製し、 β -acetoxysulfone を 4 つのジアステレオマーの混合物として得た。

アルゴン雰囲気下、 β -acetoxysulfone をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) 10ml に溶解し、-20℃ でリン酸水素二ナトリウム 200mg、5% ナトリウムアマルガム 2.92g (6.35mmol) を加えた。反応の終了を確認したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層をエーテルで 1 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=15/1) で精製し、31ab 111mg (0.203mmol; 収率 42% (3 steps)) を無色の液体として得た。

(E-olefin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H: MP M $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MP M $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.68 (dd, 1H, $J=8.7$, 15.2Hz: $\text{C}_4\text{-H}$), 5.49 (dd, 1H, $J=8.2$, 15.2Hz: $\text{C}_5\text{-H}$), 4.45 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$: ArCH), 4.39 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$: ArCH), 3.80 (s, 3H: MP M OCH_3), 3.65 (dd, 1H, $J=8.2$, 10.0Hz: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.47 (dd, 1H, $J=1.8$, 10.0Hz: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.40 (dd, 1H, $J=4.1$, 9.2Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.23 (dd, 1H, $J=6.9$, 9.2Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 2.78-2.97 (m, 4H: $\text{C}_4'\text{-H}_2$, $\text{C}_6'\text{-H}_2$), 2.77 (dq, 1H, $J=7.0$, 8.7Hz: $\text{C}_3\text{-H}$), 1.82-2.08 (m, 4H: $\text{C}_{12}\text{-H}$, $\text{C}_{15}\text{-H}$, $\text{C}_5'\text{-H}_2$), 1.57 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$), 1.29-1.74 (m, 9H: $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}_2$, $\text{C}_9\text{-H}_2$, $\text{C}_{11}\text{-H}_2$, $\text{C}_{12}\text{-H}$, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 1.21 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{3a}\text{-H}_3$), 1.14 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.90 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.82 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.0 (MP M C_4), 133.9 (C_4), 131.8 (C_5), 130.8 (MP M C_1), 128.9 (MP M C_2 , C_6), 113.7 (MP M C_3 , C_5), 96.0 (C_{10}), 76.6 (C_6), 73.0 (C_{14}), 72.6 (ArCH_2), 72.0 (C_{16}), 55.2 (MP M OMe), 52.9 (C_2), 45.2 (C_3), 35.9 (C_9), 35.6 (C_{15}), 34.7 (C_7), 30.0 (C_{11}), 28.1 (C_{13}), 27.9 (C_8), 26.6 (C_{12}), 26.3 (C_4' , C_6'), 25.3 (C_5'), 24.0 (C_1), 18.1 (C_{7a}), 15.9 (C_{3a}), 15.5 (C_{15a}), 11.2 (C_{13a})

IR (neat: cm^{-1}) 2935, 1613, 1514, 1454, 1422, 1377, 1302, 1248, 1172, 1087

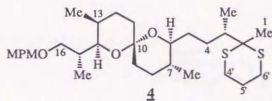
MASS (m/z) 548 (M^+), 133 (2-methyl-1,3-dithiane), 121 (MP M : base peak)

HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{S}_2$, 548.2994; found, 548.3015 (EI).

$[\alpha]_D^{25}$ -67.8° (c 1.01, CHCl_3)

TLC $R_f=0.57$ (hexane/AcOEt=4/1)

4 : [2S, 2(3S), 3R, 6R, 8R, 8(1R), 9S]-3, 9-Dimethyl-2-[3-(2-methyl-1, 3-dithian-2-yl)butyl]-8-[[1-methyl-2-(4-methoxybenzyl)oxy]ethyl]-1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecane の合成



アルゴン雰囲気下 31ab 207mg (0.376mmol) をベンゼン 3.5ml に溶解し、Wilkinson 触媒 78.3mg (8.46×10^{-2} mmol) を加え、脱気操作を行なったのち、水素雰囲気下室温で4日攪拌した。反応終了を確認後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=15/1)で精製し、4 164mg (0.298mmol; 収率 79%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.87 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.45 (d, 1H, J=11.9Hz: ArCH), 4.38 (d, 1H, J=11.9Hz: ArCH), 3.81 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.50 (dd, 1H, J=2.2, 10.3Hz: C₁₄-H), 3.39 (dd, 1H, J=4.2, 9.3Hz: C₁₆-H), 3.24 (m, 1H: C₆-H), 3.22 (dd, 1H, J=7.3, 9.3Hz: C₁₆-H), 2.72-2.90 (m, 4H: C₄-H₂, C₆-H₂), 1.93-2.10 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 2H: C₁₅-H, C₅-H), 1.56 (s, 3H: C₁-H₃), 1.24-1.73 (m, 14H), 1.11 (d, 3H, J=6.6Hz: C_{15a}-H₃), 1.10 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{3a}-H₃), 0.90 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{13a}-H₃), 0.83 (d, 3H, J=6.6Hz: C_{7a}-H₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.0 (MPM C₄), 130.9 (MPM C₁), 129.0 (MPM C₂, C₆), 113.7 (MPM C₃, C₅), 95.7 (C₁₀), 74.5 (C₆), 73.0 (C₁₄), 72.5 (ArCH₂), 72.1 (C₁₆), 55.3 (MPM OMe), 54.8 (C₂), 41.6 (C₃), 36.1 (C₉), 35.6 (C₁₅), 34.9 (C₇), 31.8 (C₅), 30.3 (C₁₁), 28.3 (C₈), 28.1 (C₁₃), 27.6 (C₄), 26.7 (C₁₂), 26.3, 26.2 (C₄, C₆), 25.5 (C₅), 23.4 (C₁), 18.0 (C_{7a}), 15.4 (C_{15a}), 14.3 (C_{3a}), 11.1 (C_{13a})

IR (neat: cm^{-1}) 2930, 2873, 1513, 1248, 1091

MASS (m/z) 550 (M^+), 133 (2-methyl-1,3-dithiane), 121 (MPM)

$[\alpha]_D^{25}$ -55.4° (c 0.99, CHCl_3)

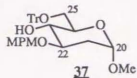
Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{S}_2$: C, 67.59; H, 9.15.

Found: C, 67.29; H, 9.06.

TLC Rf=0.25 (hexane/AcOEt=10/1)

5-2 Polyoxygenated Subunitの合成

37 : Methyl 2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-6-O-trityl- α -
D-arabino-hexopyranoside の合成



methyl 2-deoxy-6-O-trityl- α -D-arabino-hexopyranoside

(36) 3.206g (7.62mmol)、dibutyltin oxide 2.220g (8.92mmol)をトルエン 50ml中でazeotropicに6時間加熱還流したのち、溶媒を減圧下留去した。1時間減圧乾燥した後、アルゴン雰囲気下 N,N-ジメチルホルムアミド 90mlに溶解し、cesium fluoride 2.516g (16.6mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。4-methoxybenzyl bromide 1.8ml (12.7mmol)を加えて一晩攪拌したのち水、エーテルを加えて分液した。水層をエーテルで2回抽出後、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=8/1)で精製し、37 3.512g (6.50mmol; 収率 85%)を白色泡状物質として得た。更に292mg (0.70mmol)の原料を回収(補正収率93%)した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (m, 6H: Tr C₂-H, C₆-H), 7.19-7.31 (m, 11H: Tr C₃-H, C₄-H, C₅-H, MPM C₂-H, C₆-H), 6.86 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.83 (dd, 1H, J=0.7, 3.5Hz: C₂O-H), 4.57 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 4.49 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 3.78 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.74 (ddd, 1H, J=4.9, 9.0, 11.7Hz: C₂₂-H), 3.69 (ddd, 1H, J=3.5, 5.5, 9.4Hz: C₂₄-H), 3.56 (dd, 1H, J=9.0, 9.4Hz: C₂₃-H), 3.39 (dd, 1H, J=3.5, 9.9Hz: C₂₅-H), 3.35 (s, 3H: C₂O-OC₃), 3.34 (dd, 1H, J=5.5, 9.9Hz: C₂₅-H), 2.51 (br s, 1H: C₂₃-OH), 2.23 (ddd, 1H, J=0.7, 4.9, 13.0Hz: C₂₁-H_{ax}), 1.63 (ddd, 1H, J=3.5, 11.7, 13.0Hz: C₂₁-H_{ax})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.3 (MPM C₄), 144.0 (Tr C₁), 130.6 (MPM C₁), 129.4 (MPM C₂, C₆), 128.7 (Tr C₂, C₆), 127.8 (Tr C₃, C₅), 127.0 (Tr C₄), 113.9 (MPM C₃, C₅), 98.4 (C₂O), 86.8 (Ph₃C_O), 76.7 (C₂₂), 72.3 (C₂₃), 71.3 (ArCH₂), 70.5 (C₂₄), 64.3 (C₂₅), 55.2 (MPM OMe), 54.5 (C₂O-OMe), 34.8 (C₂₁)

IR (KBr: cm^{-1}) 3445, 1559, 1458, 1247, 1052

MASS (m/z) 243 (Tr), 137 (OMPM), 121 (MPM)

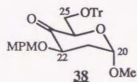
$[\alpha]_D^{25} +34.6^\circ$ (c 0.99, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C, 75.53; H, 6.71.

Found: C, 75.26; H, 6.77.

TLC Rf=0.19 (hexane/AcOEt=6/1)

38 : Methyl 2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-6-O-trityl-
 α -D-glycero-L-glycero-4-hexosulopyranoside の合成



アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 0.035ml (0.401mmol)

を塩化メチレン 10mlに溶解し、 -78°C で DMSO 0.065ml (0.916mmol)をゆっくり滴下した。そのまま30分攪拌したのち塩化メチレン 4mlに溶解させた 37 195mg (0.361 mmol)を加えた。 -78°C でさらに30分間攪拌した後、triethylamine 0.26ml (1.87 mmol)を加えて 0°C まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に於けて分液したのち水層をエーテルで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=7/1)で精製し、38 187mg (0.347mmol; 収率 96%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (m, 6H: Tr C₂-H, C₆-H), 7.20-7.32 (m, 11H: Tr C₃-H, C₄-H, C₅-H, MPM C₂-H, C₆-H), 6.86 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.99 (dd, 1H, $J=1.6, 3.6\text{Hz}$: C₂₀-H), 4.73 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$: ArCH), 4.43 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$: ArCH), 4.31 (dd, 1H, $J=3.1, 7.7\text{Hz}$: C₂₄-H), 4.30 (dd, 1H, $J=6.8, 11.9\text{Hz}$: C₂₂-H), 3.79 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.56 (dd, 1H, $J=3.1, 10.5\text{Hz}$: C₂₅-H), 3.53 (s, 3H: C₂₀-OCH₃), 3.42 (dd, 1H, $J=7.7, 10.5\text{Hz}$: C₂₅-H), 2.48 (ddd, 1H, $J=1.6, 6.8, 13.0\text{Hz}$: C₂₁-H_{ax}), 2.26 (ddd, 1H, $J=3.6, 11.9, 13.0\text{Hz}$: C₂₁-H_{ax})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 204.3 (C₂₃), 159.4 (MPM C₄), 143.9 (Tr C₁), 129.8 (MPM C₁), 129.5 (MPM C₂, C₆), 128.7 (Tr C₂, C₆), 127.8 (Tr C₃, C₅), 127.0 (Tr C₄), 113.9 (MPM C₃, C₅), 97.9 (C₂₀), 86.8 (Ph₃C-O), 75.6, 73.7, 72.1 (ArCH₂), 61.9 (C₂₅), 55.3 (MPM OMe, C₂₀-OMe), 39.5 (C₂₁)

IR (KBr: cm^{-1}) 2932, 1738, 1515, 1489, 1448, 1353, 1252, 1207, 1172, 1151, 1124, 1089, 1050, 1016

MASS (m/z) 539 ($M^+ + 1$), 243 (Tr), 137 (OMPM), 121 (MPM: base peak)

$[\alpha]_D^{25} +128.8^\circ$ (c 1.11, CHCl_3)

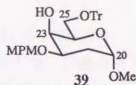
Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C, 75.56; H, 6.31.

Found: C, 75.82; H, 6.36.

TLC Rf=0.23-0.46 (hexane/AcOEt=4/1)

mp 144-145°C (Et_2O)

39 : Methyl 2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-6-O-trityl-
 α -D-lyxo-hexopyranoside の合成



アルゴン雰囲気下 38 241mg (0.447mmol) をテトラヒドロ

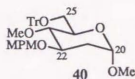
フラン 15ml に溶解し、-78°C で K-Selectride 0.7ml (1.0M in THF; 0.70mmol) を加えた。2 時間後反応の終了を確認し、0°C まで昇温して 2N-水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml、30% 過酸化水素水 0.5ml を順に加え、1 時間そのまま激しく攪拌した。エーテルで希釈したのち分液し、水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。有機層を合わせて亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄、無水流酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=7/2) で精製し、39 227mg (0.420mmol; 収率 94%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (m, 6H: Tr C₂-H, C₆-H), 7.20-7.32 (m, 11H: Tr C₃-H, C₄-H, C₅-H, MPM C₂-H, C₆-H), 6.87 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.85 (m, 1H: C₂-H), 4.51 (d, 1H, J=12.0Hz: ArCH), 4.50 (d, 1H, J=12.0Hz: ArCH), 3.95 (m, 1H: C₃-H), 3.75-3.83 (m, 2H: C₂-H, C₄-H), 3.79 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.43 (dd, 1H, J=6.6, 9.7Hz: C₅-H), 3.36 (s, 3H: C₂-OCH₃), 3.32 (dd, 1H, J=5.4, 9.7Hz: C₅-H), 1.88-2.01 (m, 2H: C₂-H₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.3 (MPM C₄), 144.0 (Tr C₁), 130.1 (MPM C₁), 129.3 (MPM C₂, C₆), 128.7 (Tr C₂, C₆), 127.8 (Tr C₃, C₅), 127.0 (Tr C₄),

113.9 (MPM C₃, C₅), 98.6 (C₂₀), 86.8 (Ph₃C=O), 72.4, 69.8 (ArCH₂), 69.1, 66.2 (C₂₃), 63.9 (C₂₅), 55.3 (MPM OMe), 54.7 (C₂₀-OMe), 30.3 (C₂₁)
 IR (KBr: cm⁻¹) 3468, 2937, 1515, 1448, 1251, 1128, 1070, 1037, 1009
 MASS (m/z) 539 (M⁺-1), 297 (M⁺-Tr), 243 (Tr), 121 (MPM: base peak)
 TLC Rf=0.17 (hexane/AcOEt=4/1)

40 : Methyl 2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-4-O-methyl-
 6-O-trityl- α -D-arabino-hexopyranoside の合成



アルゴン雰囲気下 37 791mg (1.46mmol) をテトラヒドロ
 フラン 20ml に溶解し、水冷後 sodium hydride 98mg (60% in oil; 2.45mmol)、
 iodomethane 0.17ml (2.73mmol) を順次加えたのち室温で一晩攪拌した。反応の終了
 を確認後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層を酢酸エチルで 1 回抽
 出、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒留
 去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=8/1) で精製し、40 788
 mg (1.42mmol; 収率 97%) を白色の固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (m, 6H: Tr C₂-H, C₆-H), 7.19-7.31 (m, 11H: Tr C₃-H,
 C₄-H, C₅-H, MPM C₂-H, C₆-H), 6.86 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.87 (dd, 1H,
 J=1.2, 3.7Hz: C₂₀-H), 4.56 (s, 2H: ArCH₂), 3.79 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.78
 (ddd, 1H, J=5.2, 8.9, 11.5Hz: C₂₂-H), 3.61 (ddd, 1H, J=1.8, 4.4, 9.9Hz:
 C₂₄-H), 3.40 (dd, 1H, J=1.8, 9.9Hz: C₂₅-H), 3.35 (s, 3H: C₂₀-OCH₃), 3.31
 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.31 (dd, 1H, J=8.9, 9.9Hz: C₂₃-H), 3.15 (dd, 1H, J=
 4.4, 9.9Hz: C₂₅-H), 2.24 (ddd, 1H, J=1.2, 5.2, 13.0Hz: C₂₁-H_{ax}), 1.72
 (ddd, 1H, J=3.7, 11.5, 13.0Hz: C₂₁-H_{ax})

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 159.1 (MPM C₄), 144.2 (Tr C₁), 130.9 (MPM C₁),
 129.2 (MPM C₂, C₆), 128.8 (Tr C₂, C₆), 127.7 (Tr C₃, C₅), 126.9 (Tr C₄),
 113.8 (MPM C₃, C₅), 98.3 (C₂₀), 86.2 (Ph₃C=O), 80.6 (C₂₃), 77.2 (C₂₂),
 71.8 (ArCH₂), 70.8 (C₂₄), 62.8 (C₂₅), 60.5 (C₂₃-OMe), 55.2 (MPM OMe),
 54.4 (C₂₀-OMe), 35.7 (C₂₁)

IR (cm^{-1} : KBr) 3061, 2936, 2899, 2826, 1611, 1514, 1447, 1249, 1172, 1130,
1102, 1054

MASS (m/z) 311 ($M^+ - \text{Tr}$)

$[\alpha]_D^{25} +66.8^\circ$ (c 1.04, CHCl_3)

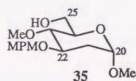
Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6$: C, 75.79; H, 6.90.

Found: C, 75.82; H, 7.11.

TLC Rf=0.37 (hexane/AcOEt=4/1)

mp 142–143°C (AcOEt–hexane)

35 : Methyl 2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-4-O-methyl-
 α -D-arabino-hexopyranoside の合成



アルゴン雰囲気下 40 301mg (0.542mmol) をテトラヒドロ
フラン–エーテル (1:3) 13.3ml に溶解し、室温でゆっくりぎ酸 13.3ml を加えた。反
応終了を確認したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に於て中和した。分液し
たのち水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒留去した
のち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=1/1) で精製し、35 143mg
(0.457mmol; 収率 84%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.88 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$,
 $\text{C}_5\text{-H}$), 4.78 (dd, 1H, $J=1.2$, 3.6Hz: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 4.57 (s, 2H: ArCH_2), 3.84 (ddd,
1H, $J=5.2$, 9.2, 11.4Hz: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.83 (ddd, 1H, $J=3.7$, 5.1, 11.9Hz: $\text{C}_{25}\text{-H}$),
3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.76 (ddd, 1H, $J=4.2$, 7.7, 11.9Hz: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 3.59
(s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.54 (ddd, 1H, $J=3.7$, 4.2, 9.5Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.31 (s, 3H:
 $\text{C}_{20}\text{-OCH}_3$), 3.19 (dd, 1H, $J=9.2$, 9.5Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.23 (ddd, 1H, $J=1.2$, 5.2,
13.1Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}_{ax}$), 1.93 (dd, 1H, $J=5.1$, 7.7Hz: $\text{C}_{25}\text{-OH}$), 1.60 (ddd, 1H, $J=$
3.6, 11.4, 13.1Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.2 (MPM C_4), 130.8 (MPM C_1), 129.2 (MPM C_2 , C_6),
113.8 (MPM C_3 , C_5), 98.5 (C_{20}), 80.5 (C_{23}), 76.8 (C_{22}), 71.6 (ArCH_2),

71.1 (C₂₄), 62.4 (C₂₅), 60.8 (C₂₃-OMe), 55.3 (MPM OMe), 54.7 (C₂₀-OMe), 35.6 (C₂₁)

IR (cm⁻¹: neat) 3472, 2934, 2834, 1613, 1514, 1248, 1179, 1048

MASS (m/z) 312 (M⁺), 121 (MPM: base peak)

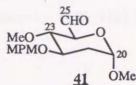
$[\alpha]_D^{25} +109.1^\circ$ (c 1.38, CHCl₃)

Anal. Calcd for C₁₆H₂₄O₆: C, 61.52; H, 7.75.

Found: C, 61.28; H, 7.78.

TLC Rf=0.19 (hexane/AcOEt=1/1)

41 : Methyl 2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-4-O-methyl-
α-D-arabino-hexodialdopyranoside の合成



アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 0.37ml (4.24mmol)を塩化メチレン 10mlに溶解し、-78℃で DMSO 0.64ml (9.02mmol)をゆっくり滴下した。そのまま30分攪拌したのち塩化メチレン 3mlに溶解させた 35 880mg (2.82mmol)を加えた。-78℃でさらに30分間攪拌した後、N,N-diisopropylethylamine 3.3ml (18.9 mmol)を加えて0℃まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあけて分液したのち水層を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=2/3)で精製し、41 845mg (2.72mmol; 収率 97%)を無色の液体として得た。

なおこのアルデヒドは容易に水和物との平衡混合物となってしまうので五酸化ニリン共存下、一晚減圧乾燥したのち次の反応に用いた。

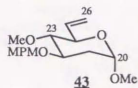
IR (cm⁻¹: neat) 2935, 2835, 1739, 1613, 1514, 1248, 1209, 1180, 1110, 1048

MASS (m/z) 310 (M⁺), 281 (M⁺-CHO), 121 (MPM), 31 (OMe: base peak)

Anal. Calcd for C₁₆H₂₂O₆: C, 61.92; H, 7.15.

Found: C, 61.68; H, 6.94.

43 : (2R, 3S, 4R, 6S)-3,6-Dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)-
oxy-2-vinyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran の合成



アルゴン雰囲気下、活性化した亜鉛 7.074g (108mmol) を
テトラヒドロフラン 60ml に懸濁させ、0℃で diiodomethane 2.9ml (36.0mmol)、
trimethylaluminum 7.3ml (0.99M in hexane; 7.23mmol) を順に滴下し、室温で 1
時間攪拌したのち、再度水冷してテトラヒドロフラン 9ml に溶解させた 41 2.797g
(9.01mmol) をゆっくり滴下した。そのまま 1.5 時間攪拌した後、2N-水酸化ナトリウム
水溶液 150ml を加えて分液し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で
洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(hexane/AcOEt=10/1)で精製し、43 1.878g (6.09mmol; 収率 68%) を
無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$,
 $\text{C}_5\text{-H}$), 5.97 (ddd, 1H, $J=6.2, 10.5, 17.3\text{Hz}$: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 5.41 (ddd, 1H, $J=1.5,$
1.6, 17.3Hz: $\text{C}_{26}\text{-H}$), 5.26 (ddd, 1H, $J=1.4, 1.5, 10.5\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}$), 4.79 (dd,
1H, $J=1.2, 3.7\text{Hz}$: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 4.60 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$: ArCH), 4.57 (d, 1H, $J=$
11.1Hz: ArCH), 3.94 (dddd, 1H, $J=1.4, 1.6, 6.2, 9.7\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.82 (ddd,
1H, $J=5.1, 8.8, 11.6\text{Hz}$: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.54 (s, 3H:
 $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.31 (s, 3H: $\text{C}_{20}\text{-OCH}_3$), 2.94 (dd, 1H, $J=8.8, 9.7\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$),
2.22 (ddd, 1H, $J=1.2, 5.1, 13.2\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}_{ax}$), 1.65 (ddd, 1H, $J=3.7, 11.6,$
13.2Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.1 (MPM C_4), 135.7 (C_{25}), 130.9 (MPM C_1),
129.2 (MPM C_2 , C_6), 117.4 (C_{26}), 113.8 (MPM C_3 , C_5), 98.4 (C_{20}),
84.7 (C_{23}), 76.6 (C_{22}), 71.8 (ArCH_2), 71.7 (C_{24}), 60.8 ($\text{C}_{23}\text{-OMe}$),
55.3 (MPM OMe), 54.6 ($\text{C}_{20}\text{-OMe}$), 35.7 (C_{21})

IR (cm^{-1} : neat) 2934, 2902, 2833, 1613, 1514, 1370, 1248, 1181, 1116, 1049

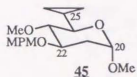
MASS (m/z) 308 (M^+), 277 ($\text{M}^+\text{-OMe}$), 121 (MPM: base peak)

HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$, 308.1624; found, 308.1618 (EI).

$[\alpha]_D^{25} +100.4^\circ$ (c 1.08, CHCl_3)

TLC Rf=0.44 (hexane/AcOEt=4/1)

45 : (2R, 3S, 4R, 6S)-2-Cyclopropyl-3,6-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran
の合成



43 635mg (2.06mmol)をジアゾメタンのエーテル溶液 20ml (N-methyl-N-nitroso-urea 1.404g (13.6mmol)より調製したもの)に溶解し、氷冷下、触媒量の酢酸パラジウムを加えた(この時激しく窒素ガスが発生した)。触媒をセライト濾過したのち減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=8/1)で精製し、45 659mg (2.04mmol; 収率 99%)を薄黄色の液体として得た。なお、これは非常に危険な反応であり、大スケールで実験を行なう際には600~800mgずついくつかのロットに分けて行なった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.73 (dd, 1H, $J=1.2$, 3.7Hz: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 4.62 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.57 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.73 (ddd, 1H, $J=5.2$, 8.8, 11.4Hz: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.65 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.26 (s, 3H: $\text{C}_{20}\text{-OCH}_3$), 3.06 (dd, 1H, $J=8.8$, 9.5Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.87 (dd, 1H, $J=7.9$, 9.5Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 2.17 (ddd, 1H, $J=1.2$, 5.2, 13.1Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}_{\text{eq}}$), 1.62 (ddd, 1H, $J=3.7$, 11.4, 13.1Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}_{\text{ax}}$), 1.00 (m, 1H: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 0.63 (m, 1H: $\text{C}_{26}\text{-H}$), 0.48-0.57 (m, 2H: $\text{C}_{26}\text{-H}$, $\text{C}_{25\text{a}}\text{-H}$), 0.31 (m, 1H: $\text{C}_{25\text{a}}\text{-H}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 159.1 (MPM C_4), 131.1 (MPM C_1), 129.1 (MPM C_2 , C_6), 113.8 (MPM C_3 , C_5), 98.2 (C_{20}), 86.1 (C_{23}), 76.5 (C_{22}), 74.4 (C_{24}), 72.0 (ArCH_2), 60.8 ($\text{C}_{23}\text{-OMe}$), 55.2 (MPM OMe), 54.4 ($\text{C}_{20}\text{-OMe}$), 35.8 (C_{21}), 13.2 (C_{25}), 2.7 (C_{26}), 1.7 ($\text{C}_{25\text{a}}$)

IR (cm^{-1} : neat) 2934, 2898, 2833, 1614, 1514, 1248, 1124, 1052

MASS (m/z) 322 (M^+), 121 (MPM: base peak)

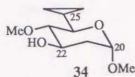
$[\alpha]_D^{25} +86.0^\circ$ (c 1.19, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 67.06; H, 8.13.

Found: C, 67.03; H, 8.15.

TLC Rf=0.38 (hexane/AcOEt=4/1)

34 : (2R, 3S, 4R, 6S)-2-Cyclopropyl-3,6-dimethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-ol の合成



45 3.924g (12.2mmol)を塩化メチレン-水 (18:1) 57mlに溶解し、室温で 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone 4.147g (18.3mmol)を加えて50分間攪拌した。反応の終了を確認後、不溶物をセライト濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層を塩化メチレンで1回抽出したのち有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=1/1)で精製し、34 2.285g (11.3mmol; 収率 93%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.75 (dd, 1H, $J=0.9, 3.7\text{Hz}$: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.87 (m, 1H: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.66 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.28 (s, 3H: $\text{C}_{20}\text{-OCH}_3$), 2.93 (dd, 1H, $J=9.1, 9.2\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.79 (dd, 1H, $J=8.8, 9.1\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 2.46 (br d, 1H: $\text{C}_{22}\text{-OH}$), 2.12 (ddd, 1H, $J=0.9, 5.2, 13.1\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}_{\text{eq}}$), 1.69 (ddd, 1H, $J=3.7, 11.8, 13.1\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}_{\text{ax}}$), 0.99 (m, 1H: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 0.50-0.70 (m, 3H: $\text{C}_{26}\text{-H}_2, \text{C}_{25a}\text{-H}$), 0.34 (m, 1H: $\text{C}_{25a}\text{-H}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 98.2 (C_{20}), 87.5 (C_{23}), 74.8 (C_{24}), 68.3 (C_{22}), 60.9 ($\text{C}_{23}\text{-OMe}$), 54.5 ($\text{C}_{20}\text{-OMe}$), 37.2 (C_{21}), 13.4 (C_{25}), 3.0 (C_{26}), 2.5 (C_{25a})

IR (cm^{-1} : KBr) 3384, 2941, 1443, 1390, 1126, 1103, 1072, 1044

MASS (m/z) 171 ($\text{M}^+\text{-OMe}$), 74 ($\text{CH}_2\text{CH(OMe)O}$): base peak)

$[\alpha]_D^{25} +113.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)

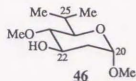
Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 59.39; H, 8.97.

Found: C, 59.28; H, 9.20.

TLC Rf=0.28 (hexane/AcOEt=1/1)

mp 82-83.5°C (hexane)

46 : (2R,3S,4R,6S)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-ol の合成



34 2.323g (11.5mmol)を酢酸 15mlに溶解し、platinum(IV) oxide hydrate 308mg (1.36mmol)を加え、水素雰囲気下室温で5日間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過し、水冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあけて中和した。酢酸エチルを加えて分液後、水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=2/1)で精製し、46 2.145g (10.5mmol; 収率 91%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.75 (dd, 1H, $J=1.2, 3.8\text{Hz}$: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.96 (dddd, 1H, $J=2.5, 5.1, 8.9, 11.5\text{Hz}$: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.57 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.38 (dd, 1H, $J=2.0, 9.8\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.29 (s, 3H: $\text{C}_{20}\text{-OCH}_3$), 2.93 (dd, 1H, $J=8.9, 9.8\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.32 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$: $\text{C}_{22}\text{-OH}$), 2.10 (ddd, 1H, $J=1.2, 5.1, 13.0\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}_{\text{eq}}$), 2.06 (dq, 1H, $J=2.0, 7.0, 7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.65 (ddd, 1H, $J=3.8, 11.5, 13.0\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}_{\text{ax}}$), 1.05 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.96 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 98.1 (C_{20}), 83.3 (C_{23}), 73.8 (C_{24}), 69.4 (C_{22}), 60.4 ($\text{C}_{23}\text{-OMe}$), 54.4 ($\text{C}_{20}\text{-OMe}$), 37.4 (C_{21}), 27.2 (C_{25}), 20.4 (C_{25a}), 15.0 (C_{26})

IR (cm^{-1} : KBr) 3448, 2965, 2936, 1472, 1349, 1210, 1107, 1084, 1042

MASS (m/z) 204 (M^+), 173 ($\text{M}^+\text{-OMe}$), 161 ($\text{M}^+\text{-CHMe}_2$), 74 ($\text{CH}_2\text{CH(OMe)O}$): base peak)

$[\alpha]_D^{25} +154.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)

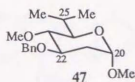
Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 58.80; H, 9.87.

Found: C, 58.55; H, 10.00.

TLC $R_f=0.35$ (hexane/AcOEt=1/1)

mp 65-67°C (AcOEt-hexane)

47 : (2R, 3S, 4R, 6S)-4-Benzoyloxy-2-isopropyl-3, 6-dimethoxy-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-pyran の合成



アルゴン雰囲気下 46 973mg (4.76mmol) をテトラヒドロフラ
ン 15ml に溶解し、氷冷下 sodium hydride 303mg (60% in oil; 7.58mmol)、benzyl
bromide 0.8ml (6.73mmol)、少量の *N,N*-ジメチルホルムアミドを順次加えた。室温で
一晚攪拌したのち、反応の終了を確認し、氷冷してメタノール約5ml をゆっくり滴下
した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液後、水層を酢酸エチルで3回抽出
した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減
圧下留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=15/1)で精製し、47
1.371g (4.66mmol; 収率 98%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25-7.38 (m, 5H: Bn Ph), 4.75 (dd, 1H, $J=1.1$, 3.8Hz:
C₂₀-H), 4.63 (s, 2H: PhCH₂), 3.82 (ddd, 1H, $J=5.2$, 8.6, 11.5Hz: C₂₂-H),
3.59 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.38 (dd, 1H, $J=2.0$, 9.8Hz: C₂₄-H), 3.28 (s, 3H:
C₂₀-OCH₃), 3.07 (dd, 1H, $J=8.6$, 9.8Hz: C₂₃-H), 2.23 (ddd, 1H, $J=1.1$, 5.2,
13.1Hz: C₂₁-H_{eq}), 2.11 (dq, 1H, $J=2.0$, 6.9, 6.9Hz: C₂₅-H), 1.60 (ddd, 1H,
 $J=3.8$, 11.5, 13.1Hz: C₂₁-H_{ax}), 1.03 (d, 3H, $J=6.9$ Hz: C₂₆-H₃), 0.94 (d, 3H,
 $J=6.9$ Hz: C_{25a}-H₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 138.8 (Ph C₁), 128.3, 127.6, 127.5, 98.1 (C₂₀),
81.5 (C₂₃), 77.9 (C₂₂), 74.0 (C₂₄), 71.8 (PhCH₂), 60.5 (C₂₃-OMe),
54.3 (C₂₀-OMe), 35.5 (C₂₁), 27.0 (C₂₅), 20.3 (C₂₆), 15.1 (C_{25a})

IR (cm^{-1} : neat) 2960, 2932, 1370, 1209, 1118, 1095, 1064

MASS (m/z) 294 (M^+), 263 (M^+ -OMe), 251 (M^+ -CHMe₂), 91 (Bn: base peak)

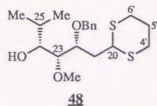
$[\alpha]_D^{25} +109.0^\circ$ (c 1.22, CHCl_3)

Anal. Calcd for C₁₇H₂₆O₄: C, 69.36; H, 8.90.

Found: C, 69.66; H, 8.77.

TLC Rf=0.39 (hexane/AcOEt=10/1)

48 : (3R, 4R, 5R)-5-Benzyloxy-6-(1,3-dithian-2-yl)-4-methoxy-2-methyl-3-hexanol の合成



アルゴン雰囲気下 47 307mg (1.04mmol)を塩化メチレン 10mlに溶解し、氷冷後に1,3-propanedithiol 0.11ml (1.10mmol)、boron trifluoride etherate 0.13ml (1.06mmol)を加えた。室温で24時間攪拌したのち、2N-水酸化ナトリウムを加えて分液し、水層を塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=7/1)で精製し、48 313mg (0.845mmol; 収率 81%)を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29-7.39 (m, 5H: Bn Ph), 4.66 (s, 2H: PhCH_2), 4.14 (m, 1H: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 4.07 (dd, 1H, $J=6.0, 8.6\text{Hz}$: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.56 (ddd, 1H, $J=3.4, 3.6, 8.2\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.38 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.19 (dd, 1H, $J=3.4, 8.1\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 3.09 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 2.71-2.87 (m, 4H: $\text{C}_4\text{'-H}_2, \text{C}_6\text{'-H}_2$), 2.06-2.21 (m, 3H: $\text{C}_{21}\text{-H}_2, \text{C}_5\text{'-H}$), 1.80-1.94 (m, 2H: $\text{C}_{25}\text{-H}, \text{C}_5\text{'-H}$), 0.96 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.90 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 137.5 (Ph C_1), 128.6, 128.2, 78.7 (C_{23}), 75.5 (C_{22}), 74.8 (C_{24}), 73.0 (PhCH_2), 58.4 ($\text{C}_{23}\text{-OMe}$), 44.1 (C_{20}), 35.5 (C_{21}), 30.1, 29.7 ($\text{C}_4\text{'}, \text{C}_6\text{'}$), 29.4 (C_{25}), 26.0 ($\text{C}_5\text{'}$), 19.7 (C_{26}), 15.8 (C_{25a})

IR (cm^{-1} : neat) 3490, 2929, 2825, 1454, 1422, 1098

MASS (m/z) 370 (M^+), 327 ($M^+ - \text{CHMe}_2$), 91 (Bn: base peak)

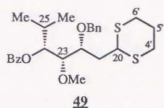
$[\alpha]_D^{25} +31.4^\circ$ (c 1.14, CHCl_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}_2$: C, 61.58; H, 8.16.

Found: C, 61.32; H, 8.33.

TLC $R_f=0.15$ (hexane/AcOEt=10/1)

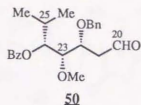
49 : (1R, 2S, 3R)-3-Benzoyloxy-4-(1,3-dithian-2-yl)-1-isopropyl-2-methoxybutyl benzoate の合成



アルゴン雰囲気下 48 614mg (1.66mmol)を塩化メチレン 15mlに溶解し、氷冷後 pyridine 2.04ml (25.2mmol)、benzoyl chloride 1.88ml (16.2mmol)、触媒量の4-dimethylaminopyridineを加えて室温で3日間攪拌した。反応の終了を確認したのち1N-塩酸を加えて分液し、水層を塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=10/1)で精製し、49と過剰に用いたbenzoyl chlorideの混合物を得た。benzoyl chlorideが混在していても次の反応には支障を来さないと考えられたのでこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

TLC Rf=0.21 (hexane/AcOEt=10/1)

50 : (1R, 2S, 3R)-3-Benzoyloxy-4-formyl-1-isopropyl-2-methoxybutyl benzoate の合成



N-bromosuccinimide 2.491g (14.0mmol)をアセトン-水 (95:5) 45mlに溶解し、アセトン-水 (95:5) 17mlに溶解させた49とbenzoyl chlorideの混合物を-20℃で滴下した。反応終了を確認したのちオ硫酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで1回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=6/1)で精製し、50 545mg (1.42mmol; 収率 86% (2 steps))を黄色の液体として得た。

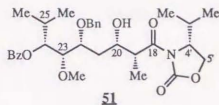
¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.79 (dd, 1H, J=1.2, 2.3Hz: C₂₀-H), 8.02 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.55 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.40 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.21-7.26 (m, 5H: Bn Ph), 5.35 (dd, 1H, J=3.8, 7.7Hz: C₂₄-H), 4.52 (d, 1H, J=11.1Hz: ArCH), 4.47 (d, 1H, J=11.1Hz: ArCH), 4.16 (ddd, 1H, J=3.5, 5.2, 6.4Hz: C₂₂-H), 3.54 (dd, 1H, J=3.5, 7.7Hz: C₂₃-H), 3.45 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 2.83 (ddd, 1H, J=1.2, 5.2, 16.9Hz: C₂₁-H), 2.79 (ddd, 1H, J=2.3, 6.4, 16.9Hz: C₂₁-H), 2.26 (dq, 1H, J=3.8, 6.8, 6.8Hz: C₂₅-H), 1.05 (d, 3H, J=6.8Hz: C₂₆-H₃), 1.00 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{25a}-H₃)

IR (cm⁻¹: neat) 2965, 2933, 1722, 1452, 1314, 1272, 1099, 1071

MASS (m/z) 221 (M⁺-BnOCHCH₂CHO), 105 (Bz: base peak), 91 (Bn)

TLC Rf=0.30 (hexane/AcOEt=4/1)

51 : [3(2R, 3S, 5R, 6S, 7R), 4R]-3-(7-Benzoyloxy-5-benzoyloxy-3-hydroxy-6-methoxy-2,8-dimethyl-1-oxononyl)-4-isopropyl-2-oxazolidinone の合成



アルゴン雰囲気下 (R)-(-)-4-isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (21) 0.48 ml (2.84mmol) を塩化メチレン 10ml に溶解し、0℃で dibutylboron triflate 3.4ml (1.0M in CH₂Cl₂; 3.40mmol), triethylamine 0.57ml (4.09mmol) を加え、そのまま 1 時間攪拌した。-78℃に冷却して 3ml の塩化メチレンに溶解させた 50 519mg (1.35 mmol) を加えたのち 1.5 時間攪拌し、徐々に 0℃まで昇温したのち 30 分間攪拌した。pH 7 リン酸緩衝液 6.5ml、メタノール 20ml、30% 過酸化水素水-メタノール (1:1) 6.5ml を順に加えたのち 0℃で 1 時間攪拌、揮発性物質を減圧下留去後、水、酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=5/2)で精製し、51 694mg (1.22mmol; 収率 90%) を白色泡状物質として得た。

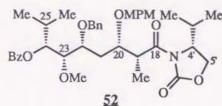
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.53 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.39 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.19-7.29 (m, 5H: Bn Ph), 5.34 (dd, 1H, J=4.3, 6.8Hz: C₂₄-H), 4.62 (d, 1H, J=11.1Hz: ArCH), 4.51 (d, 1H, J=11.1Hz: ArCH), 4.41 (ddd, 1H, J=3.0, 3.9, 8.2Hz: C_{4'}-H), 4.23 (dd, 1H, J=8.2, 9.0Hz: C_{5'}-H), 4.19 (dd, 1H, J=3.0, 9.0Hz: C_{5'}-H), 4.05 (m, 1H: C₂₀-H), 3.85 (m, 1H: C₂₂-H), 3.78 (dq, 1H, J=3.3, 6.9Hz: C₁₉-H), 3.60 (dd, 1H, J=3.9, 6.8Hz: C₂₃-H), 3.50 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.23 (d, 1H, J=2.2Hz: C₂₀-OH), 2.34 (dq, 1H, J=3.9, 7.0, 7.0Hz: C_{4'}-CH), 2.25 (dq, 1H, J=4.3, 6.7, 6.8Hz: C₂₅-H), 1.83-1.95 (m, 2H: C₂₁-H₂), 1.24 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{19a}-H₃), 1.05 (d, 3H, J=6.7Hz: C₂₆-H₃), 1.00 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{25a}-H₃), 0.91 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃), 0.87 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃)

IR (cm⁻¹: KBr) 3421, 1774, 1719, 1702, 1618, 1560, 1459

MASS (m/z) 570 (M⁺+1), 105 (Bz: base peak), 91 (Bn)

TLC Rf=0.36 (hexane/AcOEt=2/1)

52 : [3(2R, 8S, 5R, 6S, 7R), 4R]-3-[7-Benzoyloxy-5-benzoyloxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethyl-1-oxononyl]-4-isopropyl-2-oxazolidinone の合成



アルゴン雰囲気下 51 450mg (0.790mmol) をエーテル 15ml に溶解し、4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate 0.34ml (1.64mmol)、0.1%-trifluoromethanesulfonic acid エーテル溶液(v/v) 0.21ml (2.37×10^{-3} mmol) を室温で順に加えた。反応の終了を確認したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=6/1)で精製し、52 469mg (0.680mmol; 収率 86%) を無色の液体として得た。

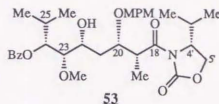
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.51 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.35 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.19-7.28 (m, 5H: Bn Ph), 7.09 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.73 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.38 (dd, 1H, J=3.3, 7.7Hz: C₂₄-H), 4.51 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 4.48 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 4.42 (d, 1H, J=10.8Hz: ArCH), 4.35 (d, 1H, J=10.8Hz: ArCH), 4.07 (ddd, 1H, J=2.4, 3.8, 8.2Hz: C_{4'}-H), 4.03 (dq, 1H, J=6.8, 7.0Hz: C_{19a}-H), 3.97 (dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz: C_{5'}-H), 3.74-3.83 (m, 2H: C₂₀-H, C₂₂-H), 3.77 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.69 (dd, 1H, J=8.2, 9.0Hz: C_{5'}-H), 3.60 (dd, 1H, J=3.2, 7.7Hz: C₂₃-H), 3.49 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 2.23-2.36 (m, 2H: C₂₅-H, C_{4'}-CH), 1.98-2.12 (m, 2H: C₂₁-H₂), 1.27 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{19a}-H₃), 1.06 (d, 3H, J=6.9Hz: C₂₆-H₃), 0.98 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃), 0.84 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃), 0.80 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{4'}-CHCH₃).

IR (cm^{-1} : neat) 2965, 1770, 1714, 1613, 1514, 1454, 1384, 1274, 1177, 1113

MASS (m/z) 598 (M^+ -Bn), 121(MPM: base peak), 105(Bz), 91 (Bn)

TLC R_f=0.28 (hexane/AcOEt=4/1)

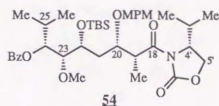
53 : [3(2R, 3S, 5R, 6S, 7R), 4R]-3-[7-Benzoyloxy-5-hydroxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethyl-1-oxononyl]-4-isopropyl-2-oxazolidinone の合成



52 572mg (0.829mmol)をエタノール 5mlに溶解し、Raney nickel(W2)を触媒量加えて、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=3/1)で精製して 53 417mg (0.696mmol; 収率 84%)を無色透明の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.57 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.45 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.17 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.76 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.20 (dd, 1H, J=4.2, 6.7Hz: C₂₄-H), 4.45 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 4.44 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 4.24 (ddd, 1H, J=2.7, 4.0, 8.0Hz: C_{4'}-H), 4.01-4.11 (m, 3H: C₁₉-H, C_{5'}-H₂), 3.86 (m, 1H: C₂₂-H), 3.81 (m, 1H: C₂₀-H), 3.77 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.53 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.24 (dd, 1H, J=2.9, 6.7Hz: C₂₃-H), 2.99 (d, 1H, J=4.3Hz: C₂₂-OH), 2.31 (dq, 1H, J=4.0, 7.0, 7.0Hz: C_{4'}-CH), 2.23 (dq, 1H, J=4.2, 6.8, 6.8Hz: C₂₅-H), 1.97 (ddd, 1H, J=5.6, 8.4, 14.4Hz: C₂₁-H), 1.89 (m, 1H: C₂₁-H), 1.25 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{19a}-H₃), 1.07 (d, 3H, J=6.8Hz: C₂₆-H₃), 0.98 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{25a}-H₃), 0.88 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃), 0.84 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃)
 IR (cm^{-1} : neat) 3511, 2964, 1779, 1714, 1514, 1385, 1249, 1205, 1105
 MASS (m/z) 121 (MPM: base peak), 105 (Bz)
 TLC Rf=0.33 (hexane/AcOEt=2/1)

54 : [3(2R, 3S, 5R, 6R, 7R), 4R]-3-[7-Benzoyloxy-5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethyl-1-oxononyl]-4-isopropyl-2-oxazolidinone の合成



アルゴン雰囲気下 53 529mg (0.881mmol)を塩化メチレン 10mlに溶解し、氷冷後 triethylamine 0.37ml (2.65mmol)、tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate 0.31ml (1.35mmol)を加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応終了を確認後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=7/1)で精製して 54 580mg (0.812mmol; 収率 92%)を無色の液体として得た。

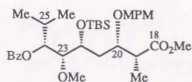
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.52 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.39 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.16 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.72 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.27 (dd, 1H, J=3.0, 6.8Hz: C₂₄-H), 4.51 (d, 1H, J=10.7Hz: ArCH), 4.41 (ddd, 1H, J=2.4, 3.9, 8.0Hz: C_{4'}-H), 4.40 (d, 1H, J=10.7Hz: ArCH), 4.23 (dd, 1H, J=8.0, 9.0Hz: C_{5'}-H), 4.22 (dq, 1H, J=5.7, 7.0Hz: C₁₉-H), 4.15 (dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz: C_{5'}-H), 4.05 (ddd, 1H, J=4.0, 4.2, 8.0Hz: C₂₂-H), 3.90 (ddd, 1H, J=3.5, 5.7, 9.1Hz: C₂₀-H), 3.72 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.51 (dd, 1H, J=4.2, 6.8Hz: C₂₃-H), 3.46 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 2.38 (dq, 1H, J=3.9, 7.0, 7.0Hz: C_{4'}-CH), 2.23 (dq, 1H, J=3.0, 6.9, 6.9Hz: C₂₅-H), 2.00 (ddd, 1H, J=3.5, 8.0, 14.8Hz: C₂₁-H), 1.81 (ddd, 1H, J=4.0, 9.1, 14.8Hz: C₂₁-H), 1.26 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{19a}-H₃), 1.04 (d, 3H, J=6.9Hz: C₂₆-H₃), 0.95 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃), 0.91 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃), 0.87 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{4'}-CHCH₃), 0.82 (s, 9H: Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H: SiCH₃), -0.02 (s, 3H: SiCH₃)

IR (cm^{-1} : neat) 2959, 2856, 1780, 1718, 1514, 1464, 1386, 1253, 1203, 1109

MASS (m/z) 670 ($\text{M}^+ - \text{CHMe}_2$), 121 (MPM), 105 (Bz: base peak)

TLC Rf=0.37 (hexane/AcOEt=4/1)

56 : (2R, 3S, 5R, 6R, 7R)-Methyl 7-benzoyloxy-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethylnonanoate の合成



56

54 366mg (0.512mmol)をテトラヒドロフラン-水 (3:1)の混合溶媒 10mlに溶解し、氷冷下30%過酸化水素水 0.45ml (3.97mmol)、水酸化リチウム-水和物 44mg (1.04mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応終了を確認したあと氷冷し、1.5N-亜硫酸ナトリウム水溶液 3.2mlをゆっくり滴下した。0.1N-塩酸を加えてpH=2としたあと分液し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得た55はキラル補助剤との混合物のまま次の反応に用いた。

55及びキラル補助剤の混合物をテトラヒドロフラン 10mlに溶解し、室温でジアゾメタンエーテル溶液を加えた。反応が完結したことを確認した後、減圧下溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=9/1)で精製し、56 304mg (0.493mmol; 収率 96% (2 steps))を無色透明の液体として得た。

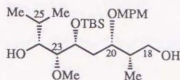
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.54 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.41 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.15 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.77 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.30 (dd, 1H, J=3.3, 6.8Hz: C₂₄-H), 4.40 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 4.39 (d, 1H, J=11.3Hz: ArCH), 3.98 (ddd, 1H, J=4.2, 6.6, 6.6Hz: C₂₀-H), 3.92 (ddd, 1H, J=4.1, 5.7, 6.8Hz: C₂₂-H), 3.75 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.62 (s, 3H: CO₂CH₃), 3.46 (dd, 1H, J=4.1, 6.8Hz: C₂₃-H), 3.45 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 2.66 (dq, 1H, J=4.2, 7.2Hz: C₁₉-H), 2.24 (dq, 1H, J=3.3, 6.8, 6.8Hz: C₂₅-H), 1.97 (ddd, 1H, J=6.6, 6.8, 14.4Hz: C₂₁-H), 1.90 (ddd, 1H, J=5.7, 6.6, 14.4Hz: C₂₁-H), 1.17 (d, 3H, J=7.2Hz: C_{19a}-H₃), 1.05 (d, 3H, J=6.8Hz: C₂₆-H₃), 0.96 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{25a}-H₃)

IR (cm⁻¹: neat) 2956, 1721, 1514, 1463, 1273, 1250, 1108, 1038

MASS (m/z) 601 (M⁺-Me), 121 (MPM: base peak), 105 (Bz)

TLC Rf=0.42 (hexane/AcOEt=4/1)

58 : (2S, 3S, 5R, 6R, 7R)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-oxy-2,8-dimethyl-1,7-nonanediol の合成



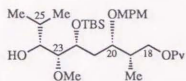
58

アルゴン雰囲気下 56 61.9mg (0.100mmol) を塩化メチレン 8ml に溶解し、-78℃でdiisobutylaluminum hydride 0.63ml (0.93mmol in hexane; 0.586mmol) を加えた。反応終了確認後、メタノール 1ml を加え、エーテルで希釈したのち飽和硫酸ナトリウム水溶液を 3 滴加えた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をセライト濾過し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=3/1) で精製し、58 13.1mg (2.70×10^{-2} mmol; 収率 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.50 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$: ArCH), 4.46 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$: ArCH), 4.12 (ddd, 1H, $J=3.5, 5.0, 7.3\text{Hz}$: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.76 (ddd, 1H, $J=2.9, 6.7, 6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.55-3.72 (m, 4H: $\text{C}_{18}\text{-H}_2$, $\text{C}_{24}\text{-H}$, $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.36 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.11 (dd, 1H, $J=3.5, 9.5\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.41 (br, 1H: $\text{C}_{18}\text{-OH}$), 2.07 (ddd, 1H, $J=5.0, 6.8, 14.2\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}$), 2.04 (m, 1H: $\text{C}_{19}\text{-H}$), 1.93 (ddd, 1H, $J=6.7, 7.3, 14.2\text{Hz}$: $\text{C}_{21}\text{-H}$), 1.90 (m, 1H: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.01 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 0.92 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.911 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.907 (s, 9H: $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3H: SiCH_3), 0.09 (s, 3H: SiCH_3)

TLC Rf=0.11 (hexane/AcOEt=4/1)

59 : (2S, 3S, 5R, 6R, 7R)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-7-hydroxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethylnonyl pivaloate の合成



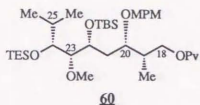
59

アルゴン雰囲気下 58 42.8mg (8.83×10^{-2} mmol)を塩化メチレン 5mlに溶解し、氷冷後 pyridine 0.08ml (9.89×10^{-2} mmol)、pivaloyl chloride 15 μ l (0.122mmol)を加え、室温で攪拌した。反応終了確認後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=10/1)により精製し、59 50.2mg (8.82×10^{-2} mmol; 収率 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.86 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.47 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.41 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.15 (dd, 1H, $J=6.4$, 10.9Hz: $\text{C}_{10}\text{-H}$), 4.13 (m, 1H: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.99 (dd, 1H, $J=7.4$, 10.9Hz: $\text{C}_{10}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.68 (ddd, 1H, $J=3.3$, 6.7, 6.7Hz: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.64 (ddd, 1H, $J=2.4$, 2.6, 9.0Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.62 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.36 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.12 (dd, 1H, $J=3.5$, 9.0Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.04-2.14 (m, 2H: $\text{C}_{19}\text{-H}$, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 1.85-1.95 (m, 2H: $\text{C}_{21}\text{-H}$, $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.20 (s, 9H: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.00 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 0.96 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.905 (s, 9H: $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.904 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.15 (s, 3H: SiCH_3), 0.11 (s, 3H: SiCH_3)

TLC Rf=0.20 (hexane/AcOEt=10/1)

60 : (2S, 3S, 5R, 6R, 7R)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethyl-7-(triethylsilyl)oxynonyl pivaloate の合成

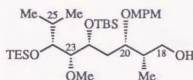


アルゴン雰囲気下 59 59.5mg (0.105mmol) を塩化メチレン 5ml に溶解し、氷冷後、triethylamine 45 μ l (0.323mmol)、triethylsilyl trifluoromethanesulfonate 35 μ l (0.155mmol) を加え、そのまま30分間攪拌した。反応終了確認後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=50/1)で精製して 60 71.5mg (0.105mmol; 収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.85 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.52 (d, 1H, J=11.1Hz: ArCH), 4.37 (d, 1H, J=11.1Hz: ArCH), 4.12 (dd, 1H, J=5.8, 10.7Hz: C₁₈-H), 4.00 (dd, 1H, J=8.2, 10.7Hz: C₁₈-H), 3.84 (m, 1H: C₂₂-H), 3.80 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.74 (m, 1H: C₂₀-H), 3.56 (dd, 1H, J=3.4, 5.3Hz: C₂₄-H), 3.37 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.07 (dd, 1H, J=3.4, 5.9Hz: C₂₃-H), 2.07 (m, 1H: C₁₉-H), 1.89 (dq, 1H, J=5.3, 6.9, 6.9Hz: C₂₅-H), 1.79-1.84 (m, 2H: C₂₁-H₂), 1.20 (s, 9H: C(CH₃)₃), 0.954 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{19a}-H₃), 0.953 (t, 9H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.93 (d, 3H, J=6.9Hz: C₂₆-H₃), 0.90 (s, 9H: SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃), 0.61 (q, 6H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.10 (s, 3H: SiCH₃), 0.05 (s, 3H: SiCH₃)

TLC Rf=0.53 (hexane/AcOEt=10/1)

61 : (2S,3S,5R,6R,7R)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-oxy-2,8-dimethyl-7-(triethylsilyl)oxy-1-nonanol の合成



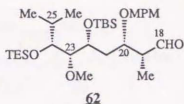
61

アルゴン雰囲気下 60 73.3mg (0.107mmol)を塩化メチレンに溶解し、-78℃で diisobutylaluminum hydride 0.30ml (0.93M in hexane; 0.279mmol)を加えた。反応の終了を確認したのちメタノール 1mlをゆっくり滴下し、更に0.1N-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて30分間攪拌した。分液後、水層を塩化メチレンで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=8/1)で精製して 61 53.6mg (8.95×10^{-2} mmol; 収率 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.86 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.53 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.44 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 3.88 (m, 1H: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.83 (m, 1H: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.61-3.70 (m, 2H: $\text{C}_{18}\text{-H}_2$), 3.57 (dd, 1H, $J=3.3, 5.3\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.37 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.07 (dd, 1H, $J=3.3, 6.0\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.54 (br, 1H: $\text{C}_{18}\text{-OH}$), 2.00 (m, 1H: $\text{C}_{19}\text{-H}$), 1.88 (dq, 1H, $J=5.3, 6.8, 6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.82 (m, 2H: $\text{C}_{21}\text{-H}_2$), 0.96 (t, 9H, $J=8.0\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.93 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 0.90 (s, 9H: $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.62 (q, 6H, $J=8.0\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H: SiCH_3), 0.04 (s, 3H: SiCH_3)

TLC Rf=0.12 (hexane/AcOEt=10/1)

62 : (2R, 3S, 5R, 6R, 7R)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-6-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethyl-7-(triethylsilyl)oxy-nonanal の合成

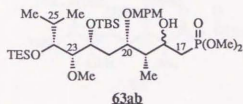


アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 0.025ml (0.287mmol) を塩化メチレン 5ml に溶解し、-78℃で DMSO 0.045ml (0.634mmol) をゆっくり滴下した。そのまま30分攪拌したのち塩化メチレン 1ml に溶解させた 61 53.6mg (8.95×10^{-2} mmol) を加えた。-78℃でさらに30分間攪拌した後、*N,N*-diisopropylethylamine 0.23ml (1.32mmol) を加えて0℃まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に於て分液したのち水層を塩化メチレンで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=30/1)で精製し、62 50.3mg (8.43×10^{-2} mmol; 収率 94%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H: $\text{C}_{18}\text{-H}$), 7.20 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.85 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.49 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$: ArCH), 4.38 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$: ArCH), 4.29 (ddd, 1H, $J=2.4$, 5.6, 8.6Hz: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.79 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.78 (ddd, 1H, $J=4.2$, 6.3, 8.6Hz: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.55 (dd, 1H, $J=3.2$, 6.0Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.36 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.05 (dd, 1H, $J=3.2$, 6.3Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.51 (dq, 1H, $J=2.4$, 7.0Hz: $\text{C}_{19}\text{-H}$), 1.80-1.93 (m, 3H: $\text{C}_{21}\text{-H}_2$, $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.13 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 0.95 (t, 9H, $J=8.0\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.93 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.90 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.89 (s, 9H: $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (q, 6H, $J=8.0\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H: SiCH_3), 0.03 (s, 3H: SiCH_3)

TLC Rf=0.36 (hexane/AcOEt=10/1)

63ab : (3S, 4S, 6R, 7R, 8R)-Dimethyl 6-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-hydroxy-7-methoxy-4-(4-methoxybenzyl)oxy-3,9-dimethyl-8-(triethylsilyl)oxydecanylphosphonate の合成

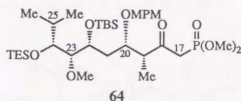


アルゴン雰囲気下 dimethyl methylphosphonate 0.035ml (0.323mmol) をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、-78℃で n-butyllithium 0.18ml (1.62M in hexane: 0.292mmol) を加えた。1 時間攪拌したのち -78℃のままテトラヒドロフラン 1ml に溶解させた 62 50.3mg (8.43×10^{-2} mmol) を滴下した。反応の終了を確認したのち飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH=40/1) で精製し、63ab 55.1mg (7.64×10^{-2} mmol; 収率 91%) を得た。

TLC Rf=0.19 (hexane/AcOEt=1/1; minor diastereomer)

0.14 (hexane/AcOEt=1/1; major diastereomer)

64 : (3R, 4S, 6R, 7R, 8R)-Dimethyl 6-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-7-methoxy-4-(4-methoxybenzyl)oxy-3,9-dimethyl-2-oxo-8-(triethylsilyl)oxydecanyl-phosphonate の合成

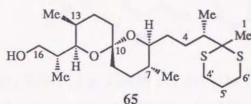


アルゴン雰囲気下 oxalyl chloride 0.025ml (0.287mmol) を塩化メチレン 5ml に溶解し、-78℃で DMSO 0.045ml (0.634mmol) をゆっくり滴下した。そのまま30分攪拌したのち塩化メチレン 1ml に溶解させた 63ab 55.1mg (7.64×10^{-2} mmol) を加えた。-78℃でさらに30分間攪拌した後、*N,N*-diisopropylethylamine 0.23ml (1.32mmol) を加えて0℃まで徐々に昇温させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあけて分液したのち水層を塩化メチレンで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=80/1)で精製し、64 52.4mg (7.29×10^{-2} mmol; 収率 95%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.28 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.86 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 4.59 (d, 1H, J=10.9Hz: ArCH), 4.49 (d, 1H, J=10.9Hz: ArCH), 3.95 (ddd, 1H, J=3.2, 5.3, 8.2Hz: C₂₀-H), 3.87 (ddd, 1H, J=4.8, 6.0, 6.3Hz: C₂₂-H), 3.80 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.76 (d, 3H, J=11.2Hz: POCH₃), 3.73 (d, 3H, J=11.2Hz: POCH₃), 3.53 (dd, 1H, J=3.6, 4.8Hz: C₂₄-H), 3.49 (dd, 1H, J=13.9, 22.7Hz: C₁₇-H), 3.36 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.18 (dq, 1H, J=3.2, 6.8Hz: C₁₉-H), 3.15 (dd, 1H, J=3.6, 6.3Hz: C₂₃-H), 2.98 (dd, 1H, J=13.9, 22.4Hz: C₁₇-H), 1.81 (dq, 1H, J=4.8, 6.6, 6.9Hz: C₂₅-H), 1.77 (ddd, 1H, J=5.3, 6.0, 14.7Hz: C₂₁-H), 1.59 (ddd, 1H, J=4.8, 8.2, 14.7Hz: C₂₁-H), 1.09 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{19a}-H₃), 0.94 (t, 9H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.900 (d, 3H, J=6.6Hz: C₂₆-H₃), 0.899 (s, 9H: SiC(CH₃)₃), 0.83 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃), 0.59 (q, 6H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.09 (s, 3H: SiCH₃), 0.05 (s, 3H: SiCH₃)

TLC Rf=0.25 (hexane/AcOEt=1/1)

65 : [2R, 2[2R, 3S, 6R, 8S, 8(3S), 9R]]-2-[3, 9-Dimethyl-8-[3-(2-methyl-1, 3-dithian-2-yl)butyl]-1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecan-2-yl]-1-propanol
の合成



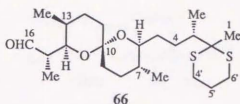
4 275mg (0.500mmol)を塩化メチレン-水 (18:1) 19mlに溶解し、室温で 2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone 184mg (95%; 0.768mmol)を加えて1時間攪拌した。反応の終了を確認後、不溶物をセライト濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層を塩化メチレンで3回抽出したのち有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=7/1)で精製し、65 208mg (0.482mmol; 収率97%)を無色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.66 (dd, 1H, J=2.2, 10.0Hz: C₁₄-H), 3.55-3.63 (m, 2H: C₁₆-H₂), 3.23 (m, 1H: C₆-H), 2.89-2.99 (m, 2H: two of C_{4'}-H₂ and C_{6'}-H₂), 2.74-2.82 (m, 2H: two of C_{4'}-H₂ and C_{6'}-H₂), 1.97-2.16 (m, 4H: C₃-H, C₄-H, C₁₂-H, C_{5'}-H), 1.71-1.94 (m, 3H: C₁₃-H, C₁₅-H, C_{5'}-H), 1.64 (s, 3H: C₁-H₃), 1.22-1.70 (m, 11H: C₄-H, C₅-H₂, C₇-H, C₈-H₂, C₉-H₂, C₁₁-H₂, C₁₂-H), 1.13 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{15a}-H₃), 1.10 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{3a}-H₃), 0.94 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{13a}-H₃), 0.84 (d, 3H, J=6.5Hz: C_{7a}-H₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 95.8 (C₁₀), 74.0 (C₆), 72.2 (C₁₄), 64.9 (C₁₆), 55.1 (C₂), 41.7 (C₃), 37.4 (C₁₅), 36.0 (C₉), 35.1 (C₇), 31.3 (C₅), 30.3 (C₁₁), 28.3 (C₈), 28.0 (C₁₃), 27.3 (C₄), 26.8 (C₁₂), 26.3 (C_{4'}, C_{6'}), 25.6 (C_{5'}), 23.3 (C₁), 18.0 (C_{7a}), 14.4 (C_{15a}), 13.9 (C_{3a}), 11.3 (C_{13a})

IR (neat: cm⁻¹) 3451, 2923, 1454, 1382, 1275, 1254, 1230, 1094, 1022
MASS (m/z) 430 (M⁺), 371 (M⁺-HOCH₂CHCH₃), 133 (2-methyl-1, 3-dithiane)
HRMS calcd for C₂₃H₄₂O₃S₂, 430.2576; found, 430.2549 (EI).
TLC Rf=0.21 (hexane/AcOEt=4/1)

66 : [2S, 2[2R, 3S, 6R, 8S, 8(3S), 9R]]-2-[3, 9-Dimethyl-8-[3-(2-methyl-1, 3-dithian-2-yl)butyl]-1, 7-dioxaspiro-[5, 5]undecan-2-yl]propanal の合成

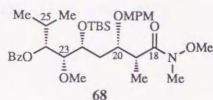


アルゴン雰囲気下 65 17.8mg (4.13×10^{-2} mmol)をDMSO 2mlに溶解し、triethyl-amine 0.07ml (0.502mmol)、sulfur trioxide pyridine complex 35.4mg (0.222 mmol)を室温に加えた。2時間攪拌後反応の終了を確認し、0.1N-硫酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH<3とした。エーテルを加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄してから無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=15/1)で精製し、66 17.7mg (4.13×10^{-2} mmol; 収率 100%)を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.69 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.99 (dd, 1H, $J=2.3, 10.0\text{Hz}$: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.21 (m, 1H: $\text{C}_6\text{-H}$), 2.87-2.97 (m, 2H: two of $\text{C}_4\text{'-H}_2$ and $\text{C}_6\text{'-H}_2$), 2.74-2.82 (m, 2H: two of $\text{C}_4\text{'-H}_2$ and $\text{C}_6\text{'-H}_2$), 2.55 (ddq, 1H, $J=3.5, 6.8, 10.0\text{Hz}$: $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.97-2.18 (m, 4H), 1.86 (m, 1H: $\text{C}_5\text{'-H}$), 1.63 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$), 1.25-1.76 (m, 12H), 1.21 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 1.11 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{9a}\text{-H}_3$), 0.95 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.85 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$)

TLC $R_f=0.32$ (hexane/AcOEt=10/1)

68 : (2R,3S,5R,6R,7R)-7-Benzoyloxy-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-N,6-dimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-N,2,8-trimethylnonanamide の合成



54 544mg (0.761mmol)をテトラヒドロフラン-水 (3:1)の混合溶媒 16mlに溶解し、氷冷下30%過酸化水素水 0.65ml (5.73mmol)、水酸化リチウム-水和物 64mg (1.52 mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応終了を確認したあと氷冷し、1.5N-亜硫酸ナトリウム水溶液 4.3mlをゆっくり滴下した。0.1N-塩酸を加えてpH=2としたあと分液し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得た55はキラル補助剤との混合物のまま次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下 55及びキラル補助剤の混合物をN,N-ジメチルホルムアミド 7mlに溶解し、氷冷後 N,0-dimethylhydroxylamine hydrochloride 111mg (1.13mmol)、diethyl phosphorocyanidate 0.13ml (0.857mmol)、triethylamine 0.27ml (1.94 mmol)を順に加えた。室温で2時間攪拌したのち反応の終了を確認し、1N-塩酸、酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=3/1)で精製し、58 386mg (0.598 mmol; 収率 79% (2 steps))を無色の液体として得た。

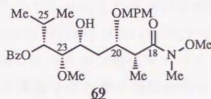
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.50 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.36 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.12 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.74 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.31 (dd, 1H, J=2.7, 7.4Hz: C₂₄-H), 4.45 (d, 1H, J=10.4Hz: ArCH), 4.41 (d, 1H, J=10.4Hz: ArCH), 4.06 (ddd, 1H, J=3.2, 4.6, 8.2Hz: C₂₂-H), 3.76 (m, 1H: C₂₀-H), 3.75 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.65 (s, 3H: NOCH₃), 3.51 (dd, 1H, J=3.2, 7.4Hz: C₂₃-H), 3.48 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.19 (s, 3H: NCH₃), 3.08 (br m, 1H: C₁₉-H), 2.26 (dq, 1H, J=2.7, 6.9, 6.9Hz: C₂₅-H), 1.97 (ddd, 1H, J=3.6, 8.2, 14.3Hz: C₂₁-H), 1.83 (ddd, 1H, J=4.6, 8.4, 14.3Hz: C₂₁-H), 1.24 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{19a}-H₃), 1.06 (d, 3H, J=6.9Hz: C₂₆-H₃), 0.97 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃), 0.84 (s, 9H: SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H: SiCH₃), 0.02 (s, 3H: SiCH₃)

IR (neat: cm^{-1}) 2960, 2934, 1719, 1659, 1514, 1273, 1250, 1107, 1070

MASS (m/z) 121 (MPM), 105 (Bz)

TLC Rf=0.37 (hexane/AcOEt=2/1)

69 : (2R, 3S, 5R, 6S, 7R)-7-Benzoyloxy-5-hydroxy-
N, 6-dimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-
N, 2, 8-trimethylnonanamide の合成



アルゴン雰囲気下 68 303mg (0.469mmol) をテ

トラヒドロフラン 8ml に溶解し、水冷後に hydrogen fluoride-pyridine 3ml を加え、室温で攪拌した。反応の終了を確認したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげて分液後、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=1/1)で精製し、69 215mg (0.405mmol; 収率 86%) を無色の液体として得た。

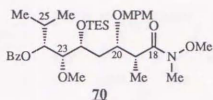
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.57 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.44 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.11 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.72 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.23 (dd, 1H, J=3.6, 7.7Hz: C₂₄-H), 4.45 (d, 1H, J=10.8Hz: ArCH), 4.42 (d, 1H, J=10.8Hz: ArCH), 3.78-3.86 (m, 2H: C₂₀-H, C₂₂-H), 3.76 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.61 (s, 3H: NOCH₃), 3.54 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.29 (dd, 1H, J=1.8, 7.7Hz: C₂₃-H), 3.12 (m, 1H: C₁₉-H), 3.11 (s, 3H: NCH₃), 2.96 (d, 1H, J=5.1Hz: C₂₂-OH), 2.24 (dq, 1H, J=3.6, 6.7, 6.9Hz: C₂₅-H), 1.96 (ddd, 1H, J=6.7, 7.9, 14.7Hz: C₂₁-H), 1.84 (ddd, 1H, J=4.7, 5.0, 14.7Hz: C₂₁-H), 1.21 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{19a}-H₃), 1.09 (d, 3H, J=6.7Hz: C₂₆-H₃), 0.99 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃)

IR (neat: cm^{-1}) 3497, 2963, 1719, 1654, 1612, 1513, 1459, 1388, 1271, 1176, 1100

MASS (m/z) 532 (M^+ +1), 471 (M^+ -N(Me)OMe), 121 (MPM), 105 (Bz: base peak)

TLC Rf=0.19 (hexane/AcOEt=1/1)

70 : (2R, 3S, 5R, 6R, 7R)-7-Benzoyloxy-N, 6-dimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)oxy-N, 2, 8-trimethyl-5-(triethylsilyl)-oxynonanamide の合成



アルゴン雰囲気下 69 215mg (0.405mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解し、氷冷後、imidazole 100mg (1.46mmol)、chlorotriethylsilane 0.13ml (0.775 mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応の終了を確認したのち水、塩化メチレンを加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=3/1)で精製し、70 242mg (0.374mmol; 収率 92%)を無色の液体として得た。

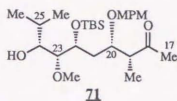
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (m, 2H: Bz C₂-H, C₆-H), 7.51 (m, 1H: Bz C₄-H), 7.36 (m, 2H: Bz C₃-H, C₅-H), 7.10 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.74 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.34 (dd, 1H, J=2.6, 7.8Hz: C₂₄-H), 4.45 (d, 1H, J=10.3Hz: ArCH), 4.40 (d, 1H, J=10.3Hz: ArCH), 4.09 (ddd, 1H, J=2.5, 4.6, 8.8Hz: C₂₂-H), 3.77 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.72 (ddd, 1H, J=2.9, 7.9, 9.0Hz: C₂₀-H), 3.65 (s, 3H: NOCH₃), 3.52 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.50 (dd, 1H, J=2.5, 7.8Hz: C₂₃-H), 3.18 (s, 3H: NCH₃), 3.07 (br m, 1H: C₁₉-H), 2.30 (dq, 1H, J=2.6, 6.9, 6.9Hz: C₂₅-H), 2.00 (ddd, 1H, J=2.9, 8.8, 14.2Hz: C₂₁-H), 1.78 (ddd, 1H, J=4.6, 9.0, 14.2Hz: C₂₁-H), 1.26 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{19a}-H₃), 1.08 (d, 3H, J=6.9Hz: C₂₆-H₃), 0.99 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{25a}-H₃), 0.88 (t, 9H, J=8.1Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.56 (q, 6H, J=8.1Hz: Si(CH₂CH₃)₃)

IR (neat: cm^{-1}) 2959, 2876, 1720, 1659, 1514, 1462, 1273, 1248, 1107

MASS (m/z) 646 (M^+ +1), 121 (MPM), 105 (Bz: base peak)

TLC Rf=0.37 (hexane/AcOEt=2/1)

71 : (3R, 4S, 6R, 7R, 8R)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-8-hydroxy-7-methoxy-4-(4-methoxybenzyl)oxy-3,9-dimethyl-2-decanone の合成



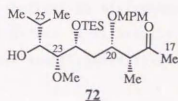
アルゴン雰囲気下 68 54.8mg (8.48×10^{-2} mmol)を

テトラヒドロフラン 2mlに溶解し、 -78°C でmethyllithium 0.31ml (1.05M in Et_2O ; 0.326mmol)を加えた。反応の終了を確認後、氷冷下激しく攪拌した飽和塩化アンモニウム水溶液-塩化メチレン混合溶液中にカニューレで移した。分液後有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/ AcOEt =7/1)で精製し、71 29.6mg (5.96×10^{-2} mmol; 収率 70%)を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.47 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$: ArCH), 4.43 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$: ArCH), 4.11 (ddd, 1H, $J=3.4$, 5.2, 7.2Hz: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.93 (ddd, 1H, $J=4.3$, 6.5, 10.8Hz: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.62 (ddd, 1H, $J=2.3$, 2.7, 9.0Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.57 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.36 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.11 (dd, 1H, $J=3.4$, 9.0Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.74 (dq, 1H, $J=4.3$, 7.1Hz: $\text{C}_{19}\text{-H}$), 2.15 (s, 3H: $\text{C}_{17}\text{-H}_3$), 2.02 (ddd, 1H, $J=5.2$, 6.5, 14.4Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}$), 1.82-1.94 (m, 2H: $\text{C}_{21}\text{-H}$, $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.15 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 1.00 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.91 (s, 9H: $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.16 (s, 3H: SiCH_3), 0.13 (s, 3H: SiCH_3)

TLC Rf=0.31 (hexane/ AcOEt =4/1)

72 : (3R, 4S, 6R, 7R, 8R)-8-Hydroxy-7-methoxy-4-(4-methoxybenzyl)oxy-3, 9-dimethyl-6-(triethylsilyl)oxy-2-decanone の合成



アルゴン雰囲気下 70 242mg (0.374mmol) をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、 -78°C で methylolithium 1.8ml (1.05M in Et_2O ; 1.89mmol) を加えた。反応の終了を確認後、氷冷下激しく攪拌した飽和塩化アンモニウム水溶液-塩化メチレン混合溶液中にカニューレで移した。分液後、水層を塩化メチレンで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt=8/1) で精製し、72 170mg (0.342mmol; 収率 92%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.45 (s, 2H: ArCH_2), 4.18 (ddd, 1H, $J=3.3$, 6.2, 6.6Hz: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.89 (ddd, 1H, $J=4.5$, 5.8, 7.0Hz: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.62 (ddd, 1H, $J=2.5$, 2.8, 8.6Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.59 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.36 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.11 (dd, 1H, $J=3.3$, 8.6Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.78 (dq, 1H, $J=4.5$, 7.0Hz: $\text{C}_{19}\text{-H}$), 2.17 (s, 3H: $\text{C}_{17}\text{-H}_3$), 2.04 (ddd, 1H, $J=5.8$, 6.2, 14.4Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}$), 1.89 (dq, 1H, $J=2.8$, 6.8, 6.8Hz: $\text{C}_{25}\text{-H}$), 1.79 (ddd, 1H, $J=6.6$, 7.0, 14.4Hz: $\text{C}_{21}\text{-H}$), 1.14 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 0.983 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.978 (t, 9H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.92 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.66 (q, 6H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

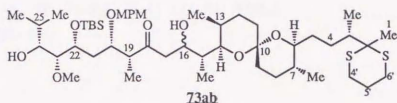
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 210.9 (C_{18}), 159.2 (MPM C_4), 130.4 (MPM C_1), 129.1 (MPM C_2 , C_6), 113.8 (MPM C_3 , C_5), 80.8 (C_{23}), 76.9 (C_{20}), 74.9 (C_{24}), 70.9 (ArCH_2), 69.4 (C_{22}), 58.4 ($\text{C}_{23}\text{-OMe}$), 55.3 (MPM OMe), 50.0 (C_{19}), 34.5 (C_{21}), 29.9 (C_{17}), 29.4 (C_{25}), 19.8 (C_{26}), 15.4 (C_{25a}), 11.3 (C_{19a}), 6.8 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

IR (neat: cm^{-1}) 3496, 2957, 1712, 1514, 1249, 1071, 1010

MASS (m/z) 497 ($\text{M}^+ + 1$), 467 ($\text{M}^+ - \text{Et}$), 137 (OMPM), 121 (MPM)

TLC $R_f=0.31$ (hexane/AcOEt=4/1)

73ab : [3R, 4R, 5R, 7S, 8R, 12R, 12[2R, 3S, 6R, 8S, 8(3S), 9R]]-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-12-[3, 9-dimethyl-8-[3-(2-methyl-1, 3-dithian-2-yl)butyl]-1, 7-dioxaspiro[5, 5]undecan-2-yl]-4-methoxy-7-(4-methoxybenzyl)oxy-2, 8-dimethyl-9-oxo-3, 11-tridecanediol の合成



アルゴン雰囲気下 diisopropylamine $10\mu\text{l}$ ($7.13 \times 10^{-2}\text{mmol}$)をテトラヒドロフラン 0.5mlに溶解し、 -78°C で *n*-butyllithium $41\mu\text{l}$ (1.62M in hexane; $6.64 \times 10^{-2}\text{mmol}$)を加えてそのまま1時間攪拌した。テトラヒドロフラン 0.5mlに溶解させた71 15.2mg ($3.06 \times 10^{-2}\text{mmol}$)を加えてさらに30分間攪拌したのち、66 11.3mg ($2.64 \times 10^{-2}\text{mmol}$)をテトラヒドロフラン 0.5mlに溶解させて滴下した。30分間攪拌したのち飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。preparative TLC(展開溶媒 hexane/AcOEt=4/1)で精製し、major diastereomerと71の混合物 8.4mg ($^1\text{H-NMR}$ のピーク比がmajor diastereomer/71=3/2であったことから計算によりmajor diastereomer 6.2mg ($6.70\mu\text{mol}$)と決定した。)、minor diastereomer 4.5mg ($4.86\mu\text{mol}$)を得た(合計 10.7mg; $1.16 \times 10^{-2}\text{mmol}$; 収率 44%; diastereoselectivity 58:42)。

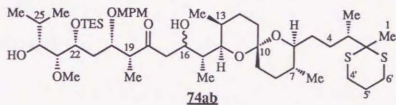
(minor diastereomer)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.86 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.47 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$: ArCH), 4.44 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$: ArCH), 4.23 (m, 1H: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 4.14 (ddd, 1H, $J=3.5, 5.9, 6.2\text{Hz}$: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.90 (m, 1H: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.70 (dd, 1H, $J=1.9, 10.3\text{Hz}$: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.61 (ddd, 1H, $J=2.2, 2.8, 8.8\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.53 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.34 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.21 (m, 1H: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.10 (dd, 1H, $J=3.5, 8.8\text{Hz}$: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.82-2.95 (m, 3H: $\text{C}_{19}\text{-H}$, two of $\text{C}_{4'}\text{-H}_2$, $\text{C}_{6'}\text{-H}_2$), 2.70-2.81 (m, 3H: $\text{C}_{17}\text{-H}$,

two of C_{4'}-H₂, C_{6'}-H₂), 2.56 (br d, 1H: C₁₆-OH), 2.45 (dd, 1H, J=2.9, 17.3Hz: C₁₇-H), 1.61 (s, 3H: C₁-H₃), 1.24-2.18 (m, 21H), 1.12 (d, 3H, J=7.1Hz: C_{19a}-H₃), 1.09 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{3a}-H₃), 0.99 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{15a}-H₃), 0.98 (d, 3H, J=6.7Hz: C_{25a}-H₃), 0.904 (s, 9H: SiC(CH₃)₃), 0.900 (d, 3H, J=6.7Hz: C_{25a}-H₃), 0.89 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{13a}-H₃), 0.83 (d, 3H, J=6.3Hz: C_{7a}-H₃), 0.14 (s, 3H: SiCH₃), 0.12 (s, 3H: SiCH₃)

TLC Rf=0.17 (hexane/AcOEt=4/1)

74ab : [3R, 4R, 5R, 7S, 8R, 12R, 12[2R, 3S, 6R, 8S, 8(3S), 9R]]-12-[3, 9-Dimethyl-8-[3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)butyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yl]-4-methoxy-7-(4-methoxybenzyl)oxy-2,8-dimethyl-9-oxo-5-(triethylsilyl)-oxy-3,11-tridecanediol の合成



アルゴン雰囲気下 diisopropylamine 0.10ml (0.713mmol)をテトラヒドロフラン 3 mlに溶解し、-78℃で *n*-butyllithium 0.43ml (1.62M in hexane; 0.697mmol)を加えてそのまま1時間攪拌した。テトラヒドロフラン 1mlに溶解させた **72** 170mg (0.342 mmol)を加えてさらに1時間攪拌したのち、**66** 110mg (0.256mmol)をテトラヒドロフラン 1mlに溶解させて滴下した。30分間攪拌したのち飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=8/1→5/1→3/1)で精製し、major diastereomer 85.0mg (9.18×10⁻²mmol)、minor diastereomer 68.8mg (7.43×10⁻² mmol)を得た(合計 154mg; 0.166mmol; 収率 65%; diastereoselectivity 55:45)。また同時に未反応の **66** 21.0mg (4.90×10⁻²mmol)、**72** 82.1mg (0.165mmol)を回収した。なお**66**及び**72**はカップリング反応を行なう前に何度もトルエンで共沸して脱水した。

(major diastereomer)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.86 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.55 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.44 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.15-4.21 (m, 2H: $\text{C}_{16}\text{-H}$, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.87 (m, 1H: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.57-3.63 (m, 2H: $\text{C}_{24}\text{-H}$, $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.39 (dd, 1H, $J=2.3$, 10.2Hz : $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.36 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.19 (m, 1H: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.10 (dd, 1H, $J=3.3$, 6.6Hz : $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.90-2.99 (m, 2H: $\text{C}_{19}\text{-H}$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 2.71-2.88 (m, 5H: $\text{C}_{16}\text{-OH}$, $\text{C}_{17}\text{-H}$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$, $\text{C}_{6'}\text{-H}_2$), 2.39 (dd, 1H, $J=1.2$, 17.4Hz : $\text{C}_{17}\text{-H}$), 1.55 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$), 1.24-2.18 (m, 21H), 1.14 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 1.10 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{3a}\text{-H}_3$), 0.97 (t, 9H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.94-0.98 (m, 6H: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$, $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.90 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.841 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.835 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$), 0.65 (q, 6H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

IR (neat: cm^{-1}) 3486, 2932, 1712, 1514, 1458, 1366, 1249, 1093, 1007

MASS (m/z) 877 ($\text{M}^+\text{-Et-H}_2\text{O}$), 372 ($\text{C}_1\sim\text{C}_{14}+1$), 133 ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$), 121 (MPM: base peak)

TLC $R_f=0.22$ (hexane/AcOEt=4/1)

(minor diastereomer)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.87 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.50 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.43 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$: ArCH), 4.17-4.26 (m, 2H: $\text{C}_{16}\text{-H}$, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.86 (m, 1H: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.81 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.71 (dd, 1H, $J=2.0$, 10.3Hz : $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.61 (ddd, 1H, $J=2.8$, 3.0 , 8.5Hz : $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.56 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$: $\text{C}_{24}\text{-OH}$), 3.35 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.21 (m, 1H: $\text{C}_6\text{-H}$), 3.10 (dd, 1H, $J=3.3$, 8.5Hz : $\text{C}_{23}\text{-H}$), 2.85-2.95 (m, 3H: $\text{C}_{19}\text{-H}$, two of $\text{C}_{4'}\text{-H}_2$, $\text{C}_{6'}\text{-H}_2$), 2.72-2.81 (m, 3H: $\text{C}_{17}\text{-H}$, two of $\text{C}_{4'}\text{-H}_2$, $\text{C}_{6'}\text{-H}_2$), 2.57 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$: $\text{C}_{16}\text{-OH}$), 2.47 (dd, 1H, $J=2.9$, 12.3Hz : $\text{C}_{17}\text{-H}$), 1.82-2.19 (m, 8H), 1.59 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$), 1.24-1.75 (m, 13H), 1.11 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 1.09 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$: $\text{C}_{3a}\text{-H}_3$), 0.99 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 0.98 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$), 0.97 (t, 9H, $J=7.9\text{Hz}$: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.92 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$: $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.89 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$: $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.84 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$: $\text{C}_{7a}\text{-H}_3$), 0.66 (q, 6H, $J=7.9\text{Hz}$:

Si(CH₂CH₃)₃)

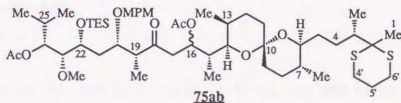
IR (neat: cm⁻¹) 3493, 2955, 1706, 1514, 1462, 1249, 1069, 1005

MASS (m/z) 877 (M⁺-Et-H₂O), 372 (C₁~C₁₄+1), 133 (C₁~C₂: base peak), 121

(MPM)

TLC Rf=0.15 (hexane/AcOEt=4/1)

75ab : [2S, 2[2R, 3S, 6R, 8S, 8(3S), 9R], 6R, 7S, 9R, 10R, 11R]-3, 11-Diacetoxy-2-[3, 9-dimethyl-8-[3-(2-methyl-1, 3-dithian-2-yl)butyl]-1, 7-dioxaspiro-[5, 5]undecan-2-yl]-10-methoxy-7-(4-methoxybenzyl)oxy-6, 12-dimethyl-9-(triethylsilyl)oxy-5-tridecanone の合成



アルゴン雰囲気下 **74ab** 68.8mg (7.43×10^{-2} mmol)を塩化メチレン 3mlに溶解し、acetic anhydride 0.1ml (1.06mmol)、4-dimethylaminopyridine 182mg (1.49mmol)を順に加えて一晚攪拌した。原料消失を確認したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=10/1→5/1)で精製し、**75ab** 54.7mg (5.42×10^{-2} mmol; 収率 73%)を無色の液体として得た。またC₁₆位のアセトキシル基がβ脱離を起こした結果生成した**76** 13.4mg (1.41×10^{-2} mmol; 収率 19%)も同時に得た。

(major diastereomer)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.25 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.85 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.45 (ddd, 1H, J=1.2, 3.3, 10.8Hz: C₁₆-H), 5.02 (dd, 1H, J=3.7, 7.1Hz: C₂₄-H), 4.51 (d, 1H, J=10.9Hz: ArCH), 4.41 (d, 1H, J=10.9Hz: ArCH), 3.97 (ddd, 1H, J=3.5, 5.2, 7.5Hz: C₂₂-H), 3.79 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.78 (m,

1H: C₂₀-H), 3.40 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.30 (m, 1H: C₁₄-H), 3.27 (dd, 1H, J=3.5, 7.1Hz: C₂₃-H), 3.17 (m, 1H: C₆-H), 3.01 (dd, 1H, J=10.8, 17.5Hz: C₁₇-H), 2.73-2.91 (m, 5H: C₁₉-H, C_{4'}-H₂, C_{6'}-H₂), 2.31 (dd, 1H, J=1.2, 17.5Hz: C₁₇-H), 1.98 (s, 3H: C₂₄-OCOCH₃), 1.94 (s, 3H: C₁₆-OCOCH₃), 1.53 (s, 3H: C₁-H₃), 1.19-2.18 (m, 21H), 1.13 (d, 3H, J=7.1Hz: C_{19a}-H₃), 1.08-1.11 (m, 6H: C_{3a}-H₃, C_{15a}-H₃), 0.99 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{13a}-H₃), 0.96 (t, 9H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.92 (d, 3H, J=6.8Hz: C₂₆-H₃), 0.89 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{25a}-H₃), 0.84 (d, 3H, J=6.6Hz: C_{7a}-H₃), 0.61 (q, 6H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃)

IR (neat: cm⁻¹) 2960, 2933, 2876, 1738, 1245, 1096, 1021

MASS (m/z) 1009 (M⁺+1), 949 (M⁺-OAc), 371 (C₁~C₁₄), 133 (C₁~C₂), 121 (MPM)
43 (Ac)

TLC Rf=0.32 (hexane/AcOEt=4/1)

(minor diastereomer)

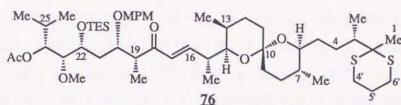
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 2H: MPM C₂-H, C₆-H), 6.86 (m, 2H: MPM C₃-H, C₅-H), 5.33 (m, 1H: C₁₆-H), 5.04 (dd, 1H, J=3.9, 7.1Hz: C₂₄-H), 4.48 (d, 1H, J=11.2Hz: ArCH), 4.45 (d, 1H, J=11.2Hz: ArCH), 3.93 (m, 1H: C₂₂-H), 3.80 (s, 3H: MPM OCH₃), 3.78 (m, 1H: C₂₀-H), 3.39 (s, 3H: C₂₃-OCH₃), 3.37 (m, 1H: C₁₄-H), 3.24 (dd, 1H, J=3.7, 7.1Hz: C₂₃-H), 3.16 (m, 1H: C₆-H), 2.78-2.88 (m, 5H: C₁₉-H, C_{4'}-H₂, C_{6'}-H₂), 2.73-2.78 (m, 2H: C₁₇-H₂), 2.01 (s, 6H: C₁₆-OCOCH₃, C₂₄-OCOCH₃), 1.55 (s, 3H: C₁-H₃), 1.24-2.14 (m, 21H), 1.11 (d, 3H, J=6.7Hz: C_{3a}-H₃), 1.10 (d, 3H, J=7.0Hz: C_{19a}-H₃), 1.02 (d, 3H, J=6.8Hz: C_{15a}-H₃), 0.99 (d, 3H, J=6.9Hz: C_{13a}-H₃), 0.95 (t, 9H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃), 0.91 (d, 3H, J=6.5Hz: C₂₆-H₃), 0.90 (d, 3H, J=6.7Hz: C_{25a}-H₃), 0.83 (d, 3H, J=6.6Hz: C_{7a}-H₃), 0.60 (q, 6H, J=7.9Hz: Si(CH₂CH₃)₃)

IR (neat: cm⁻¹) 2933, 1734, 1457, 1244, 1100

MASS (m/z) 979 (M⁺-Et), 371 (C₁~C₁₄), 133 (C₁~C₂), 121 (MPM), 43 (Ac: base peak)

TLC Rf=0.25 (hexane/AcOEt=4/1)

76 : [2R, 2[2R, 3S, 6R, 8S, 8(3S), 9R], 3E, 6R, 7S, 9R, 10R, 11R]-11-Acetoxy-2-[3, 9-dimethyl-8-[3-(2-methyl-1, 3-dithian-2-yl)butyl]-1, 7-dioxaspiro-[5, 5]undecan-2-yl]-10-methoxy-7-(4-methoxybenzyl)oxy-6, 12-dimethyl-9-(triethylsilyl)oxy-3-tridecen-5-one の合成



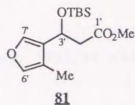
アルゴン雰囲気下 75ab 62.7mg (6.21×10^{-2} mmol)を塩化メチレン 3mlに溶解し、氷冷後 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 0.02ml (0.134mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了を確認後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/AcOEt=12/1)で精製し、76 55.4mg (5.83×10^{-2} mmol; 収率 94%)を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 2H: MPM $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.85 (m, 2H: MPM $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.80 (dd, 1H, $J=9.5$, 15.7Hz: $\text{C}_{16}\text{-H}$), 6.31 (d, 1H, $J=15.7$ Hz: $\text{C}_{17}\text{-H}$), 5.03 (dd, 1H, $J=3.7$, 7.2Hz: $\text{C}_{24}\text{-H}$), 4.45 (d, 1H, $J=11.3$ Hz: ArCH), 4.43 (d, 1H, $J=11.3$ Hz: ArCH), 3.96 (ddd, 1H, $J=3.3$, 6.0, 7.4Hz: $\text{C}_{22}\text{-H}$), 3.82 (m, 1H: $\text{C}_{20}\text{-H}$), 3.80 (s, 3H: MPM OCH_3), 3.59 (dd, 1H, $J=2.0$, 10.3Hz: $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.41 (s, 3H: $\text{C}_{23}\text{-OCH}_3$), 3.27 (dd, 1H, $J=3.3$, 7.2Hz: $\text{C}_{23}\text{-H}$), 3.22 (m, 1H: $\text{C}_6\text{-H}$), 2.87-3.00 (m, 3H: $\text{C}_{19}\text{-H}$, two of $\text{C}_4'\text{-H}_2$, $\text{C}_6'\text{-H}_2$), 2.73-2.83 (m, 2H: two of $\text{C}_4'\text{-H}_2$, $\text{C}_6'\text{-H}_2$), 2.42 (ddq, 1H, $J=6.5$, 9.5, 10.3Hz: $\text{C}_{15}\text{-H}$), 1.99 (s, 3H: $\text{C}_{24}\text{-OCOCH}_3$), 1.93-2.16 (m, 5H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.65 (s, 3H: $\text{C}_1\text{-H}_3$), 1.24-1.78 (m, 13H), 1.17 (d, 3H, $J=6.8$ Hz: $\text{C}_{19a}\text{-H}_3$), 1.16 (d, 3H, $J=6.5$ Hz: $\text{C}_{15a}\text{-H}_3$), 1.10 (d, 3H, $J=6.8$ Hz: $\text{C}_3a\text{-H}_3$), 0.95 (t, 9H, $J=8.0$ Hz: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.89-0.94 (m, 6H: $\text{C}_{26}\text{-H}_3$, $\text{C}_{25a}\text{-H}_3$), 0.82-0.88 (m, 6H: $\text{C}_7a\text{-H}_3$, $\text{C}_{13a}\text{-H}_3$), 0.61 (q, 6H, $J=8.0$ Hz: $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

^{13}C -NMR (CDCl₃) δ 201.9 (C₁₈), 170.2 (C₂₄-OCOMe), 159.1 (MPM C₄),
148.8 (C₁₆), 130.7 (MPM C₁), 129.04 (MPM C₂, C₆), 128.97 (C₁₇),
113.7 (MPM C₃, C₅), 95.9 (C₁₀), 81.5 (C₂₃), 77.4 (C₂₀), 75.7 (C₂₄),
74.2 (C₆), 73.6 (C₁₄), 71.8 (ArCH₂), 69.1 (C₂₂), 59.5 (C₂₃-OMe),
55.3 (MPM OMe), 54.9 (C₂), 48.6 (C₁₉), 42.0 (C₃), 40.2 (C₁₅), 37.0 (C₂₁),
36.0 (C₉), 34.9 (C₇), 31.4 (C₅), 30.2 (C₁₁), 28.9 (C₁₃), 28.6 (C₂₅),
28.2 (C₈), 27.1 (C₄), 26.6 (C₁₂), 26.4 (C_{4'}, C_{6'}), 25.7 (C_{5'}), 23.6 (C₁),
21.1 (C₂₄-OCOCH₃), 20.3 (C_{25a}), 18.1 (C_{7a}), 17.6 (C_{15a}), 16.7 (C₂₆),
14.0 (C_{3a}), 12.3 (C_{19a}), 10.7 (C_{13a}), 7.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.2 (Si(CH₂CH₃)₃)
IR (neat: cm⁻¹) 2956, 2932, 1738, 1663, 1514, 1457, 1246, 1094, 1002
MASS (m/z) 950 (M⁺+2), 811 (M⁺-OMPM), 371 (C₁~C₁₄), 121 (MPM)
TLC Rf=0.44 (hexane/AcOEt=4/1)

5-4 Maleic Anhydride Subunitの合成

81 : Methyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-3-(4-methylfuryl)propionate の合成



アルゴン雰囲気下 diisopropylamine 0.17ml (1.21mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、-78℃で *n*-butyllithium 0.71ml (1.62M in hexane; 1.15mmol) を加えてそのまま 1 時間攪拌した。methyl acetate 0.09ml (1.13mmol) を加えてさらに 1 時間攪拌したのちテトラヒドロフラン 1ml に溶解させた 79 115mg (1.04mmol) を滴下した。反応の終了を確認したのち飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加えて分液し、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。このようにして得られた 80 は精製せずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下 80 を塩化メチレン 5ml に溶解し、氷冷後に *N,N*-diisopropylethylamine 0.33ml (1.89mmol)、*tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate 0.31ml (1.35mmol) を加えた。反応の終了を確認したのち飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液し、水層を塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、81 257mg (0.860mmol; 収率 82% (2 steps)) を無色の液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.27 (d, 1H, J=1.1Hz: C₇-H), 7.13 (dq, 1H, J=1.1, 1.2Hz: C₆-H), 5.13 (dd, 1H, J=4.2, 9.3Hz: C₃-H), 3.68 (s, 3H: CO₂CH₃), 2.80 (dd, 1H, J=9.3, 14.7Hz: C₂'-H), 2.57 (dd, 1H, J=4.2, 14.7Hz: C₂-H), 2.05 (d, 3H, J=1.2Hz: C₅-H₃), 0.84 (s, 9H: SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 3H: SiCH₃), -0.09 (s, 3H: SiCH₃)

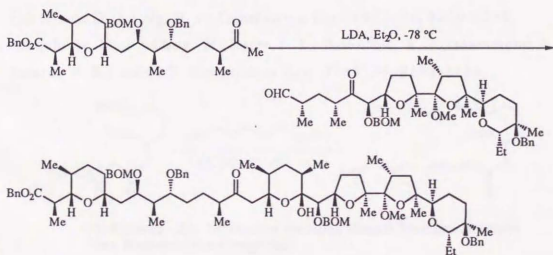
TLC Rf=0.26 (hexane/AcOEt=20/1)

参考文献

- 1) Rosen, M. K.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384-400.
- 2) 武田 誠郎; 碓井 裕史 実験医学 **1992**, *10*, 1226-1232.
- 3) 中村 太郎; 宮川 都吉 化学と生物 **1993**, *31*, 292-299.
- 4) 田村 真理; 小林 孝安 実験医学 **1993**, *11*, 1966-1972.
- 5) (a) Ingebritsen, T. S.; Cohen, P. *Science* **1983**, *221*, 331-338.
(b) Cohen, P. *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 453-508.
- 6) Bialojan, C.; Takai, A. *Biochem. J.* **1988**, *256*, 283-290.
- 7) 菅沼 雅美; 藤木 博太 実験医学 **1990**, *8*, 1232-1237.
- 8) 藤木 博太 <がんのバイオサイエンス3> 「発がんとかん細胞」, 黒木 登志夫 編, 東京大学出版会 (1991), pp.20-37.
- 9) 藤木 博太 実験医学 **1991**, *9*, 1616-1620.
- 10) 西脇 理英; 藤木 博太 化学増刊 **1992**, *121*, 139-148.
- 11) 松永 茂樹 現代化学 **1992**, *251*, 56-61.
- 12) 堀 正敏; 唐木 英明 化学と生物 **1992**, *30*, 158-166.
- 13) 菅沼 雅美; 八並 淳; 藤木 博太 実験医学 **1992**, *10*, 1243-1248.
- 14) 八並 淳; 藤木 博太 蛋白質核酸酵素 **1993**, *38*, 26-35.
- 15) Berenblum, I. *Cancer Res.* **1941**, *1*, 807-814.
- 16) Hecker, E. "Carcinogenesis - A Comprehensive Survey", vol. 2, Slaga, T. J.; Sivak, A.; Boutwell, R. K. eds., Raven Press, N. Y. (1978), pp.11-48.
- 17) Tachibana, K.; Scheuer, P. J.; Tsukitani, Y.; Kikuchi, H.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Gopichand, Y.; Schmitz, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469-2471.
- 18) (a) Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K.; Fujita, S.; Furuya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780-2781.
(b) Matsunaga, S.; Fujiki, H.; Sakata, D.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2999-3006.
- 19) Carmichael, W. W.; Beasley, V.; Bunner, D. L.; Eloff, J. N.; Falconer, I.; Gorham, P.; Harada, K.; Krishnamurthy, T.; Yu, M.-J.; Moore, R. E.; Rinehart, K.; Runnegar, M.; Skulberg, O. M.; Watanabe, M. *Toxicon* **1988**, *26*, 971-973.

- 20) Cheng, X.-C.; Kihara, T.; Kusakabe, H.; Magae, J.; Kobayashi, Y.; Fang, R.-P.; Ni, Z.-F.; Shen, Y.-C.; Ko, K.; Yamaguchi, I.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 907-909.
- 21) Taylor, C.; Quinn, R. J.; McCulloch, R.; Nishiwaki-Matsushima, R.; Fujiki, H. *BioMed. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 299-302.
- 22) Quinn, R. J.; Taylor, C.; Suganuma, M.; Fujiki, H. *BioMed. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1029-1034.
- 23) Suganuma, M.; Fujiki, H.; Okabe, S.; Nishiwaki, S.; Brautigan, D.; Ingebritsen, T. S.; Rosner, M. R. *Toxicon* **1992**, *30*, 873-878.
- 24) Magae, J.; Watanabe, C.; Osada, H.; Cheng, X.-C.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 932-937.
- 25) Magae, J.; Osada, H.; Fujiki, H.; Saido, T. C.; Suzuki, K.; Nagai, K.; Yamasaki, M.; Isono, K. *Proc. Japan Acad. Ser. B* **1990**, *66*, 209-212.
- 26) MacKintosh, C.; Klumpp, S. *FEBS Lett.* **1990**, *277*, 137-140.
- 27) (a) Ubukata, M.; Cheng, X.-C.; Isono, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 244-246.
(b) Cheng, X.-C.; Ubukata, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 809-819.
- 28) Ubukata, M.; Cheng, X.-C.; Isobe, M.; Isono, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 617-624.
- 29) Inanaga, J.; Hirata, K.; Sacki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- 30) Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515-3516.
- 31) Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.
- 32) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- 33) 中村 精一; 柴崎 正勝 第35回天然有機化合物討論会(1993年、京都)講演要旨集 pp.527-534.
- 34) 生方 信; 成 杏春; 磯野 清 第33回天然有機化合物討論会(1991年、大阪)講演要旨集 pp.643-650.

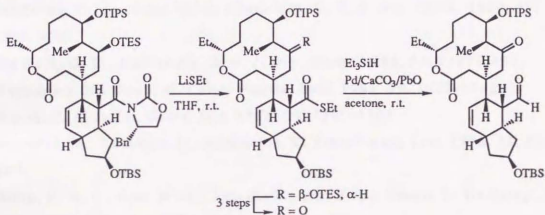
- 35) Kirby, A. J. "The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen", Springer Verlag, Berlin (1983).
- 36) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- 37) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- 38) Sterzycki, R. *Synthesis* **1979**, 724-725.
- 39) 中田 雅久 博士論文 1988年 東京大学.
- 40) (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
 (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.
- 41) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489-503.
- 42) (a) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. "Comprehensive Organic Synthesis", vol. 7, chapter 3•2, Trost, B. M. ed., Pergamon Press (1991).
 (b) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978.
 (c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
 (d) Sharpless, K. B.; Behrens, C. H.; Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Takatani, M.; Viti, S. M.; Walker, F. J.; Woodard, S. S. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 589-604.
- 43) (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
 (b) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83-91.



—————→ X-206

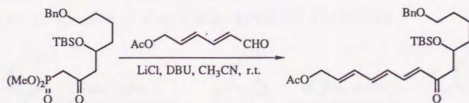
Reference 47. Evans' X-206 Synthesis

- 44) (a) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294.
 (b) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.
 45) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
 46) Walkup, R. D.; Boatman, P. D., Jr.; Kane, R. R.; Cunningham, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3937-3940.
 47) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526. (メチルケトンとアルデヒドのアルドール反応によるカップリングについてはp.110に図示した。)
 48) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050-7051.
 49) (a) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2260-2262.



Reference 49a. Evans' (+)-Lepicidin Synthesis

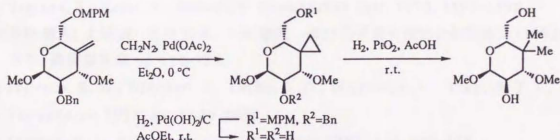
- (b) Evans, D. A.; Ng, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2229-2232.
 50) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.



Reference 50. Masamune-modified Horner-Emmons Reaction with Base-sensitive Compounds

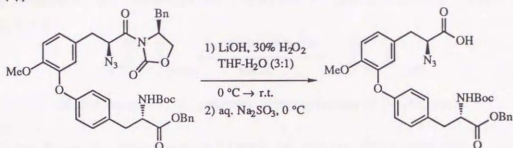
- 51) (a) 米光 宰 有機合成化学協会誌 **1985**, *43*, 691-702.

- 51) (b) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.
Tetrahedron **1986**, *42*, 3021-3028.
- 52) Yang, Y.-L.; Manna, S.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3811-3814.
- 53) (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836.
(b) Kocienski, P. *Phosphorus Sulfur* **1985**, *24*, 97-127.
- 54) Pasto, D. J.; Taylor, R. T. *Org. React.* **1991**, *40*, 91-155.
- 55) Oikawa, M.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4797-4800.
- 56) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Ubukata, M.; Isono, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, *57*, 1382-1383.
- 57) Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Chamberlin, A. R.; Lipshutz, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1439-1441.
- 58) (a) Rosen, T.; Taschner, M. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3994-4003.
(b) Keck, G. E.; Kachensky, D. F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2487-2493.
- 59) Nagashima, N.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1972-1982.
- 60) Brown, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100-4102.
- 61) Bessodes, M.; Komiotis, D.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 579-580.
- 62) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198.
- 63) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- 64) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2417-2420.
- 65) Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974-6981.
- 66) Hong, C. Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4242-4245.



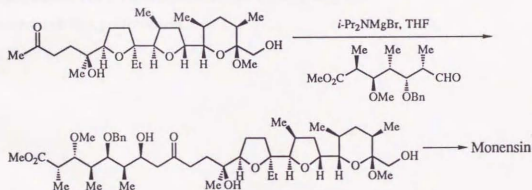
Reference 66. Kishi's Mycalamide Synthesis

- 67) Suda, M. *Synthesis* **1981**, 714.
 68) Gröbel, B.-T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357-402.
 69) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141-6144.



Reference 69. Selective Hydrolysis with Lithium Hydroperoxide

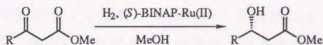
- 70) Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505-5507.
 71) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Froment, F.; Corset, J.; Simonnin, M.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1987**, 783-789.
 72) Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Karanewsky, D. S.; Wang, C.-L. J.; Schmid, G.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 262-263.



Reference 72. Kishi's Monensin Synthesis

- 73) Yamada, S.; Kasai, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1595-1598.
 74) 及川 雅人; 上野 達; 及川 英秋; 市原 耿民 第35回天然有機化合物討論会(1993年, 京都) 講演要旨集 pp.120-127.
 75) Pelletier, S. W.; Djarmati, Z.; Lajšić, S. D.; Mićović, I. V.; Yang, D. T. C. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1659-1665.
 76) Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, 106, 469-488.

- 77) (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.
 (b) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208.
 (c) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1-13.



Reference 77. Asymmetric Hydrogenation of β -Ketoesters

- 78) (a) Ichikawa, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Synlett* **1993**, 737-738.
 (b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Synlett* **1993**, 907-908.
 79) (a) Pfaltzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661-5670.
 (b) Pfaltzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5670-5678.

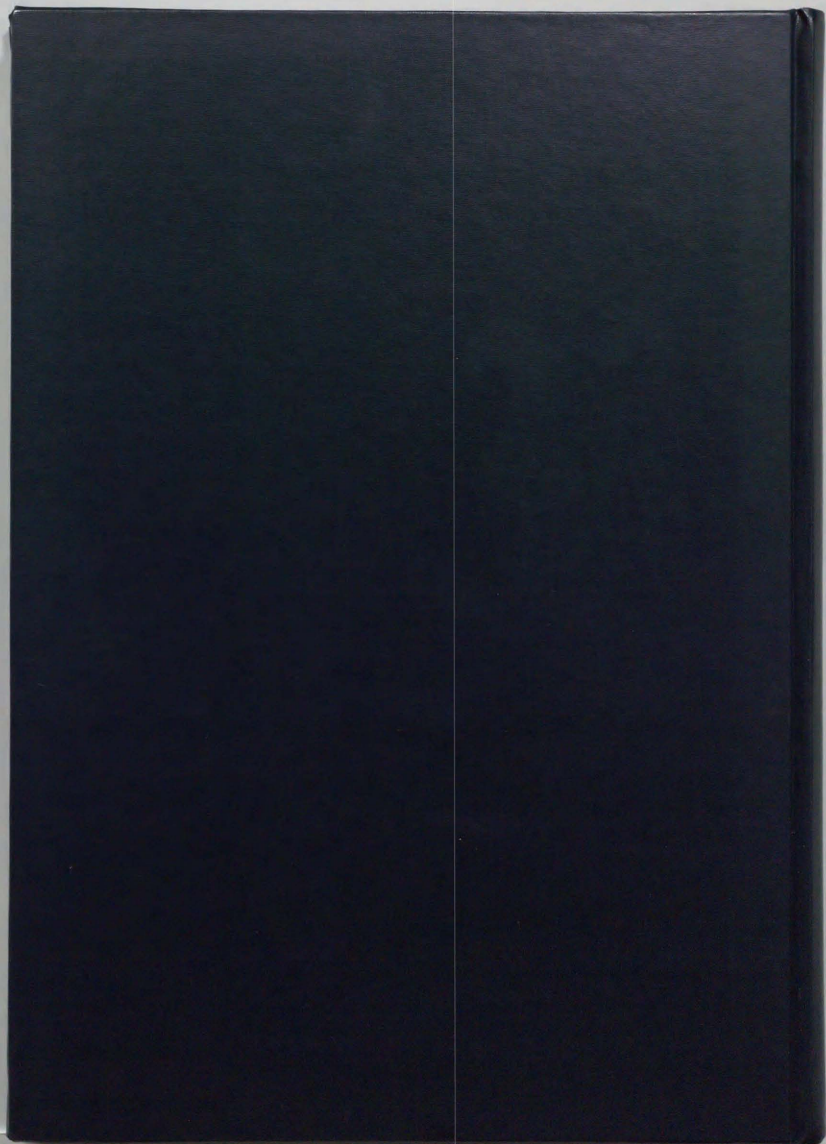
その他

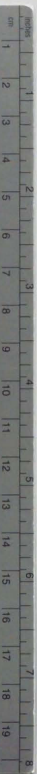
Nakamura, S.; Shibasaki, M.: Synthetic Studies on Tautomycin.
 Stereoselective Construction of the C₁-C₂₆ Region
 submitted for publication.

謝 辞

本研究の遂行にあたり、終始熱心な御指導、御鞭撻を賜りました東京大学薬学部教授・柴崎正勝先生に心より感謝の意を表します。本研究に際し、合成計画を立てる段階より終始有意義な討論をしていただき、多大なる御援助をいただきました東京大学薬学部助手・中田雅久先生に深く感謝致します。また、本研究に対して適切な御助言、激励をいただきました東京大学薬学部講師・笹井宏明先生、東京大学薬学部助手・袖岡幹子先生に深く感謝の意を表します。本研究に有益な御助言、様々な御援助をいただきました東京大学薬学部助教授・小林進先生(現相模中央化学研究所 主席研究員)、東京大学薬学部助手・大塚雅巳先生(現 京都大学化学研究所助教授)に心より感謝致します。研究を通じ鎖状化合物の立体選択的合成法に関して活発な議論をしていただいた井上仁志氏に感謝の意を表します。共同実験者であり、原料合成を行なっていただいた清水聡氏に感謝致します。またHRMSを測定していただいた大嶋孝志氏に感謝致します。

最後に、公私両面にわたり大変お世話になった東京大学薬学部薬品合成化学教室の皆様にも深く感謝致します。





Kodak Color Control Patches

Blue

Cyan

Green

Yellow

Red

Magenta

White

3/Color

Black

© Kodak, 2007 TM Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

