

博士論文（要約）

がん細胞に対して細胞毒性を有する
天然有機化合物の合成研究

小林宗隆

目次

目次	2
略語対応表	4
第 1 章 序論	6
第 2 章 Topsentolide A ₁ の合成・絶対立体配置の決定および細胞 毒性の検定	10
1. 序文	10
2. Topsentolide 類の合成	12
3. 逆合成解析	16
4. 共通原料 12 の調製	21
5. 側鎖部位の合成	22
6. ラクトン部位の合成	26
6.1. (<i>S</i>)-ラクトンの合成	26
6.2. (<i>R</i>)-ラクトンの合成	27
7. HWE 反応と続く 4 異性体の合成	30
7.1. 共通中間体 8 の合成	30
7.2. (8 <i>S</i>)-体の合成	34
7.3. (8 <i>R</i>)-体の合成	36
8. 立体化学の決定	37
8.1. 比旋光度の比較	37
8.2. ¹³ C NMR の比較	38
8.3. ¹ H NMR の比較	41
9. 細胞毒性の検定	45
第 2 章のまとめ	46

第3章 Dichrocephone A および B の合成研究	47
第4章 総括	48
実験の部	49
第2章に関する実験	49
第3章に関する実験	75
参考文献	76
謝辞	81

略語対応表

AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
brsm	原料回収考慮収率
CD	円偏光二色性
COD	1,5-シクロオクダジエン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン
DCC	<i>N,N'</i> -ジシクロヘキシルカルボジイミド
DDQ	2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-キノン
(DHQD) ₂ PHAL	ヒドロキシジン-1,4-フタロジンジールジエーテル
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム
DMAP	4-(<i>N,N</i> -ジメチルアミノ)ピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
EE	1-エトキシエチル
EVE	エチルビニルエーテル
GLC	ガスクロマトグラフィー
HMPA	ヘキサメチルリン酸トリアミド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IBX	2-ヨードキシ安息香酸
IC ₅₀	50%阻害濃度
IR	赤外
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラジド
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
Ms	メタンスルホニル
MTPA	α -メトキシ- α -トリフルオロメチルフェニルアセチル
<i>m</i> -CPBA	メタクロロ過安息香酸
MOM	メトキシメチル
MS	モレキュラーシーブス
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシラジド
NIS	<i>N</i> -ヨードコハク酸イミド
NMO	<i>N</i> -メチルモルホリン- <i>N</i> -オキシド
NMR	核磁気共鳴
NOE	核オーバーハウザー効果

Piv	ピバロイル
PMB	パラメトキシベンジル
PPTS	ピリジニウム パラトルエンスルホナート
Pyr.	ピリジン
r.t.	室温
TBAF	フッ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム
TBHP	<i>t</i> -ブチルヒドロペルオキシド
TBS	<i>t</i> -ブチルジメチルシリル
Tf	トリフルオロメタンスルホニル
TFA	トリフルオロ酢酸
Ts	パラトルエンスルホニル
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル

第1章 序論

天然から見出された有機化合物は様々である。それら有機化合物の中には人類にとって有用であるものや必要不可欠なものが存在し、古くからその研究が為されてきた。日本国においては、池田菊苗による昆布抽出物からのうま味物質グルタミン酸ナトリウムの単離精製や、鈴木梅太郎による米糠抽出物からのオリザニンの発見などが非常に有名である。研究が進むにつれ、その対象は微量な成分となった。同種間の交信に使用されるフェロモンや個体内の情報伝達に使用されるホルモンはそれらの代表であり、雌カイコ蛾の産生するボンビコール、種々の植物が産生するシグナル物質であるジャスモン酸メチル等の構造が決定された。このような化合物は産生する生物の生存において重要なものであるのは当然であるが、ジャスモン酸メチルはジャスミンの重要香気成分として古くから親しまれてきたように、産生する生物の意図とは関係なく人類にとっての有用性を理由に利用されていることも少なくない。香気成分であるジャスモン酸メチルはその代替物質として、類似の香気を有する還元体であるジヒドロジャスモン酸メチルが工業的に生産され広く利用されている。このように現代でも天然から多種多様の微量成分が単離されその活性を評価されているが、数多ある化合物の中で人類に対して有用と評価され工業生産に至るものはごく一部である。

天然有機化合物の中にはヒトに対し顕著な生理活性を持ち、医薬品となったものも存在する。1985年クロイソカイメンより単離された海産天然物である **halichondrin B** に抗がん作用が認められたのはその一例である。この化合物は1992年、岸義人らによる全合成で合成方法が確立され、その後の構造活性相関研究を経てその合成アナログが医薬品として実用化され、抗がん剤エリブリンとして現在流通している。医薬品としての有用性が認められ工業化されるために

は、その天然有機化合物の生理活性とともに、化学合成により天然物そのものやその類縁体を入手可能にする供給プロセスが重要であることがこの例からも伺える。

一方天然物化学の進歩と並行して、分子生物学の進歩に従い病理のメカニズムが解明されてきた。遺伝情報を司る DNA の構造が 1953 年に解明されたのをはじめとし、細胞間の情報伝達に使用される物質のみならず、それら化合物を認識する受容体の解明が進んだ。人類は古来より天然物を医薬として利用してきたが、細胞間や細胞内におけるシグナル伝達のメカニズム解明により医薬開発も変化を遂げ、天然物低分子化合物の構造から着想を得ずとも新薬の開発が可能となった。抗体医薬はその一例であり、トラスツズマブは一部の乳がんに過剰発現が認められるチロシンキナーゼ **HER2** に特異的に結合し、免疫作用によりがん細胞を駆除する。

医薬に対する天然物化学の果たす役割は、新たな手法の開発により希薄化したことは確かであるが、依然として天然有機化合物を参考とした医薬は重要な位置を占めている。2012 年の米国国立がん研究所の報告によると、1981 年から 2010 年の 30 年間に承認された新薬 1355 のうち 363 が天然有機化合物であり、299 が合成または半合成により供給されている¹⁾。その割合も減少することなく安定していることから、その役割は今後も確固たるものであると考えられる。

がんは現代医療のもっとも大きな克服課題のひとつである。がん細胞は何らかの原因により正常細胞から変異し、自律的に増殖する能力を獲得した細胞である。手術により切除する外科療法、放射線を当て細胞を死滅させる放射線療法と並び、抗がん剤を使用した化学療法はがんの三大療法のひとつである。現代に至るまで抗がん剤の開発は大きな産業となっており、その開発が常に進行

している。その作用機序は様々であるが、対象は元々自己の細胞であることから正常細胞との選択毒性が問題となる。がん細胞は細胞分裂の頻度が高いことから、低分子有機化合物の医薬の多くは選択毒性発現のためその細胞分裂を標的としたものである。それらはアルキル化剤(細胞周期非特異的 DNA アルキル化)、白金剤(細胞周期非特異的 DNA 修飾)、代謝拮抗剤(S 期 DNA 合成阻害)、抗生物質(DNA 挿入等)、植物性アルカロイド(微小管重合・脱重合阻害等)、トポイソメラーゼ阻害剤などに分類される。これらはしばしば正常細胞の増殖も阻害し、その結果が副作用の発現に繋がる。これらの代替手段として、異なる分子標的を対象とする医薬の開発が進んでおり、チロシンキナーゼ **HER2** や **Bcr-Abl** 等に作用する医薬が使用されている。これらは細胞分裂に直接作用する従来の強力な抗がん剤と異なる作用機序によりがん細胞の機能を制限することを可能とするが、一部のがん特異的に作用するため限定的である。このような医薬は今後がん化機構が解明され標的分子が特定されるに従い、ますます多様なものとなると予想する。

以上の背景のもと、医薬に対する天然物化学の果たす役割は新たな手法の開発により縮小したものの、常に新たな作用機序による抗がん剤の開発が求められる現代において、多種多様な生理活性を有する天然有機化合物の重要性は依然高いものであると考える。米国国立がん研究所の報告では、低分子化合物の抗がん剤は 1940 年代から 2010 年までに 175 存在し、そのうち 49%の 85 が天然より得られた化合物であることからその重要性が伺える。現代においてもがん細胞に対し細胞毒性を有する新規天然有機化合物の単離報告は多く存在するが、しばしば天然から微量にしか得られず詳細な作用機序の報告がない例が存在する。また化合物によっては絶対立体配置が未決定であるものも存在する。そのような天然有機化合物から有用物質を見出すには、合成によりその立体化

学を決定し、試料を供給し、生理活性の検定により詳細な知見を得ることが必要となる。本論文では、がん細胞に対して細胞毒性を有するものの詳細な作用機序に関する報告のない二種の化合物に着目した合成研究について述べる。第2章においては2006年に *Topsentia* 属の海綿より単離・構造決定されたものの、相対・絶対立体配置が未決定であった topsentolide A₁ の合成と絶対立体配置の決定、および細胞毒性の検定について述べる。第3章において、2013年にキク科の一年草である *Dichrocephala benthamii* より単離・構造決定された dichrocephone 類の合成研究について述べる。

尚第2章に関する研究結果は、以下の原著論文に収録されている。

1. M. Kobayashi, K. Ishigami and H. Watanabe *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2762-2764.
2. K. Ishigami, M. Kobayashi, M. Takagi, K. Shin-ya and H. Watanabe *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 8436-8443.

第2章 Topsentolide A₁ の合成・絶対立体配置の決定および細胞毒性の検定

1. 序文

生理活性を有する新規天然有機化合物の源として、海産生物が注目されて久しい。古くは神経毒として最も有名な化合物のひとつである tetrodotoxin²⁾などがあるが、ここ数十年の間に、新規医薬・農薬のリード化合物への期待から、探索研究が頻繁に行われてきた。1986年、名古屋大学の上村らによりクロイソカイメンより単離・構造決定されたマクロリドである halichondrin B³⁾に抗がん作用が認められた。1989年、同一のクロイソカイメンから得られた halicholactone⁴⁾は9員環ラクトン部位を有するオキシリピンであり、5-リポキシゲナーゼ阻害剤として報告された。Mueggelone⁵⁾は1997年、シアノバクテリアウムより得られた魚卵発生阻害活性を有する10員環オキシリピンである(図1, 2)。

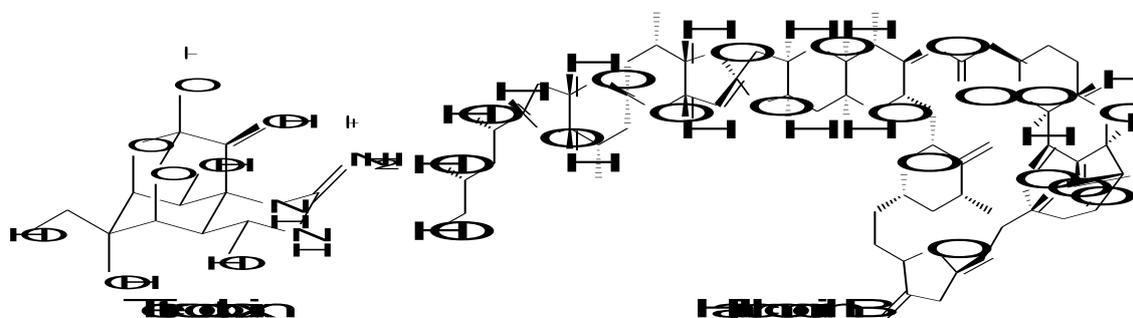


図1. 海産天然有機化合物類

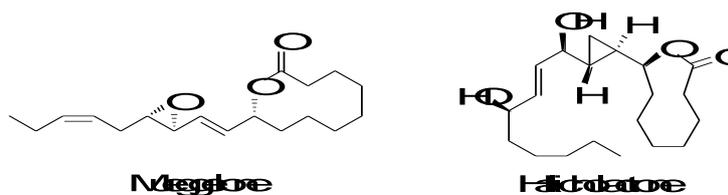


図2. 海産オキシリピン類

これら海産オキシリピンへの注目が高まる中、topsentolide A₁ は 2006 年に済州島に生息する *Topsentia* 属の海綿より単離された。本化合物は A549 細胞、SK-OV-3 細胞、SK-MEL-2 細胞、XF498 細胞、HCT15 細胞など広汎なヒトがん細胞に対して中程度の細胞毒性が報告されている⁶⁾。しかし微量な二次代謝産物であることから詳細な作用機序は調べられていない。また同時に類似構造を有する topsentolide A₂, B₁, B₂, B₃, C₁, C₂ の単離が報告されているが、活性は A₁ が最も強い。またメトキシ体である topsentolide C₁ および C₂ はメタノール抽出によるアーティファクトである可能性も言及されている。

Topsentolide A₁ およびその他類縁体の平面構造を示す (図 3)。構造的特徴としては 9 員環ラクトン部位と不飽和度の大きい側鎖部位からなり、8 位と 11 位、12 位に 3 つの不斉中心を持つ。本化合物の ¹H NMR より、topsentolide A₁ のエポキシド部位、11 位と 12 位のプロトン同士の結合定数が 4.0 Hz であったことから、エポキシドの相対立体配置は *cis* であることが判明している。また topsentolide C₁ および C₂ の水酸基である 12 位の絶対立体配置が *S* であることは改良 Mosher 法により決定されている。またいずれも 11,12 位と 8 位との相対立体配置は未決定であった。筆者はこれら化合物群から最も活性の強い topsentolide A₁ に着目し、合成することにより本化合物の立体化学を決定し、詳細な試験を可能とするため、考えられる 4 異性体すべての合成に着手した。

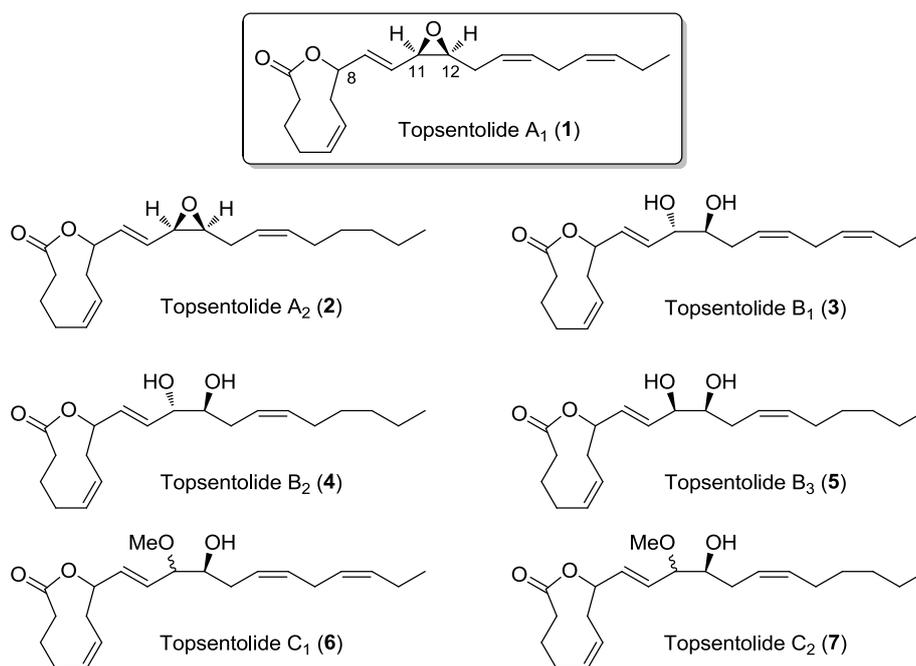


図 3. Topsentolide 類の平面構造

2. Topsentolide 類の合成

本研究により初めて topsentolide A₁ の合成が為されたのをきっかけに、複数のグループによる topsentolide 類の合成研究が為されている。現在まで Fernandes 等により topsentolide B₂^{7a,b)}、Rao 等により topsentolide B₃^{7c)}、桑原等により topsentolide A₂ および C₂^{7d,e)} がそれぞれ合成されている。

Fernandes 等による topsentolide B₂ の合成を以下に示す (図 4)。ジオール部分の不斉を Sharpless ジヒドロキシル化反応により構築後アルデヒドに対しキラルなアリルホウ素試薬を用いることにより、8 位炭素の立体化学を作り分けられている。続くアシル化および閉環メタセシス反応により全合成を達成した。

(8*R*,11*R*,12*R*)-体および(8*S*,11*R*,12*R*)-体の両異性体間の比較の結果、

(8*S*,11*R*,12*R*)-体が天然物であるとしている。

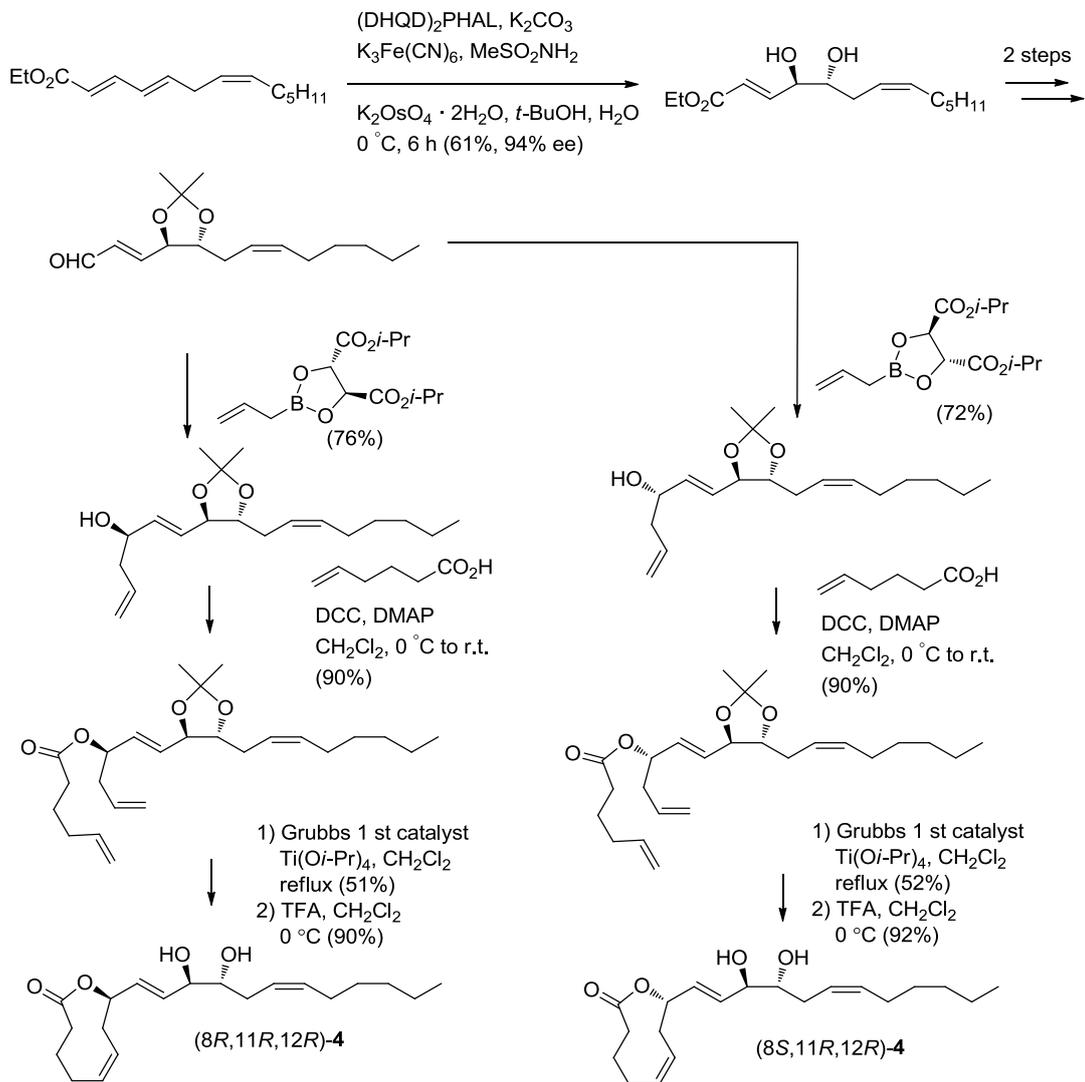


図 4. Fernandes 等による topsentolide B₂ の合成

Rao 等による topsentolide B₃ の合成も同様、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化、アルデヒドに対する不斉アリル化、アシル化に続く閉環メタセシス反応により 9 員環ラク톤を構築している。概略を以下図に示す(図 5)。

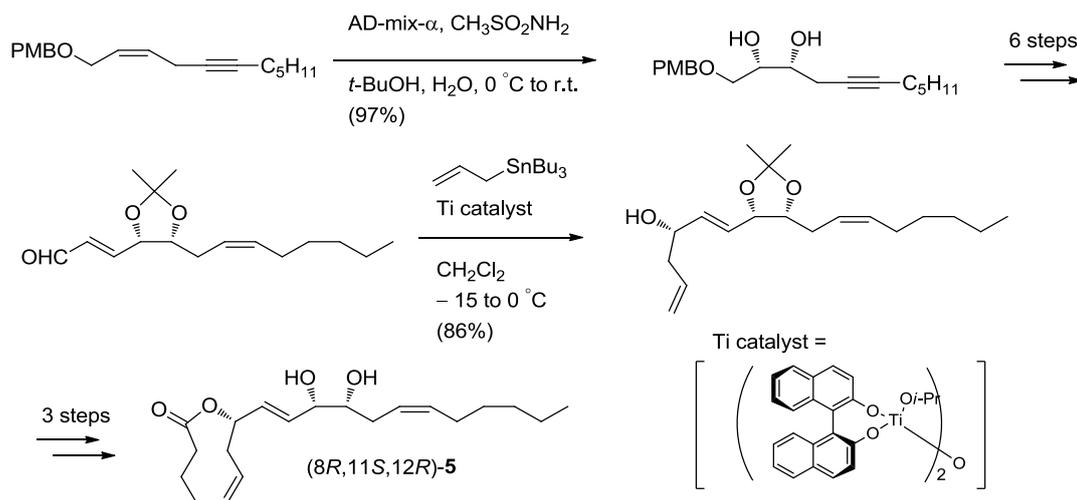


図 5. Rao 等による topsentolide B₃ の合成

桑原等による topsentolide C₂ の合成は後に述べる筆者と同様、山口法または光延法を用いてラクトン環形成を行い、異性体同士を作り分ける方法である(図6)。それらの比較により天然物の立体化学を 8*R*,11*S*,12*S* と決定している。Topsentolide C₂ の合成を達成後、類似の方法に従い topsentolide A₂ の合成を行い、メタノール溶媒中塩酸酸性下の分解実験により定量的に topsentolide C₂ への変換が可能であることを見出しており、この結果は topsentolide C₂ がアーティファクトである可能性を支持する結果となっている。

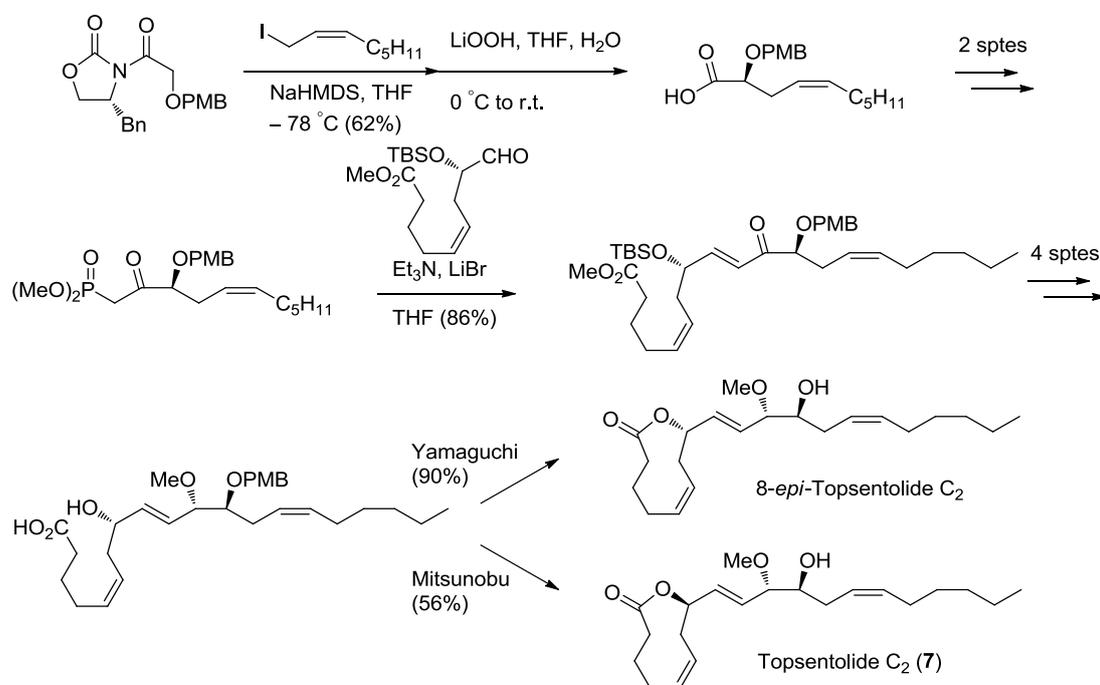


図6. 桑原等による topsentolide C₂ の合成

これらの合成研究において、桑原等による topsentolide A₂ および C₂ の合成において天然物を(8*R*)-体であると決定したのに対し、Fernandes 等および Rao 等による topsentolide B₂, B₃ の合成では天然物を(8*S*)-体と報告している。以上3例の合成報告に先立ち、筆者は topsentolide A₁ およびその考えられる全ての

異性体の合成を達成し、その天然物の立体化学を $8R,11R,12S$ と決定したことを次項以降にて詳細を示す。

3. 逆合成解析

Topsentolide A₁ の絶対立体配置決定に向けた最も大きな課題は、異性体同士の各種スペクトルの差異が顕著かどうかである。つまりラクトン部位の 8 位の不斉点およびエポキシドの 11 位・12 位の不斉点同士が *trans*-二重結合により分断され相互に影響を及ぼさず、その結果 NMR 等の各種スペクトルが似通ったものとなることが予想された。そのため全ての異性体を合成し、詳細な比較を行うことにより確実な天然物の絶対立体配置決定が可能と考えた。エポキシドが *cis* 配置であることが判明していることから、合成の目的となる化合物は以下に示す $(8S,11R,12S)$ -1, $(8S,11S,12R)$ -1, $(8R,11S,12R)$ -1, $(8R,11R,12S)$ -1 の 4 種類である (図 7)。このうち $(8S,11R,12S)$ -1 と $(8R,11S,12R)$ -1、また $(8S,11S,12R)$ -1 と $(8R,11R,12S)$ -1 はそれぞれ鏡像体の関係にあり、¹H NMR や ¹³C NMR、IR などはそれぞれ同一となる。しかし比旋光度や CD はそれぞれ絶対値が逆の符号を示すため、それぞれの区別はこれらの物性データを比較することで可能である。幸い天然物の比旋光度、¹H NMR、¹³C NMR のデータが報告されていることから、これら 4 種を、既知のキラルプールから作り分けることにより、天然物の絶対立体配置の決定が可能であると考えた。

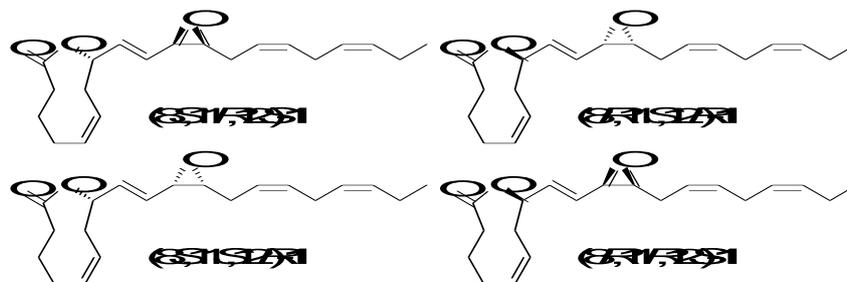


図 7. 合成対象の 4 つの異性体

これらをより効率的に作り分けるため、可能な限り同一の中間体を経由する合成経路を立案した。具体的には、以下に示す 3 項目を実現する合成計画とした。

- (1) 不安定なアリル位のエポキシドを最終段階で導入し、 α 、 β 両エポキシドを合成可能な共通中間体を定める。
- (2) 9 員環ラク톤の環化を立体制御し、(*R*)-体、(*S*)-体の両ラク톤を同一の中間体から得る。
- (3) ラク톤部位、側鎖部位ともに、共通の光学活性原料より合成する。

これら 3 項目に関して、それぞれ以降の図によって詳しく示す。

(1) α 、 β 両エポキシドを合成する共通中間体 **8** を定めた。官能基変換を行い、11 位の水酸基を脱離基とすれば β -エポキシドが、12 位の水酸基を脱離基とすれば α -エポキシドがそれぞれ合成可能と考えた(図 8)。

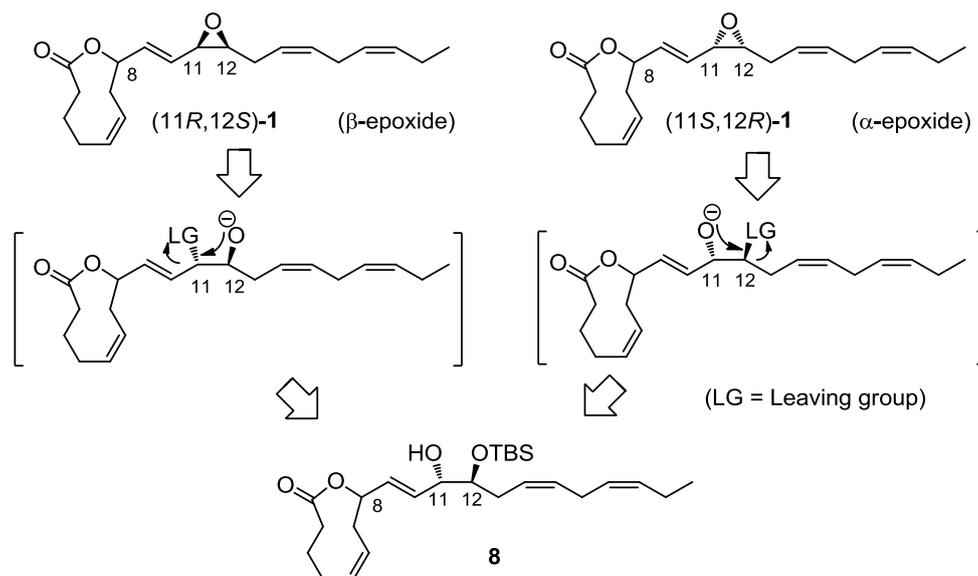


図 8. エポキシド形成

(2) 共通中間体 **8** は、9員環ラクトン **9** から 2 工程で導くことのできるアルデヒドと、 β -ケトホスホネート **10** との Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により合成する (図 9)。(S)-体、(R)-体のラクトン **9** は、共通中間体であるヒドロキシ酸 **11** に対し、水酸基とカルボキシル基のどちらを求核攻撃させるかによって、双方を合成可能であると考えた。つまり(S)-ラクトンは、カルボン酸の酸素が脱離して水酸基の立体化学が保持される山口法⁸⁾により得られ、(R)-ラクトンは水酸基を脱離基とし立体反転を伴いながら進行する光延法⁹⁾により合成が可能であると考えた。

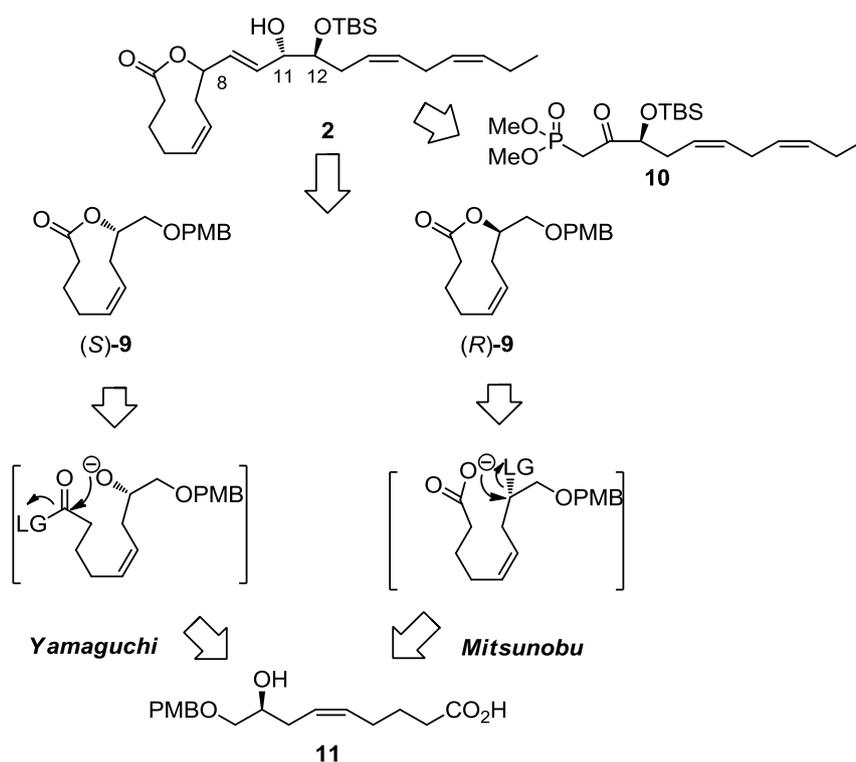


図 9. ラクトン環の立体制御

4. 共通原料 **12** の調製

共通原料であるアルデヒド **12** は、文献既知の方法¹⁰⁾に従い調製した(図 11)。市販の L-リンゴ酸をメチルエステル **13** とし、続いてボラン・ジメチルスルフィド錯体を、触媒量の水素化ホウ素ナトリウム存在下で作用させ、水酸基の α 位のメチルエステルを還元¹⁰⁾しジオール **14** とした。アセトニド保護を行った後、低温下 DIBAL で還元し、望む共通原料であるアルデヒド **12** をよい収率で得ることができた。

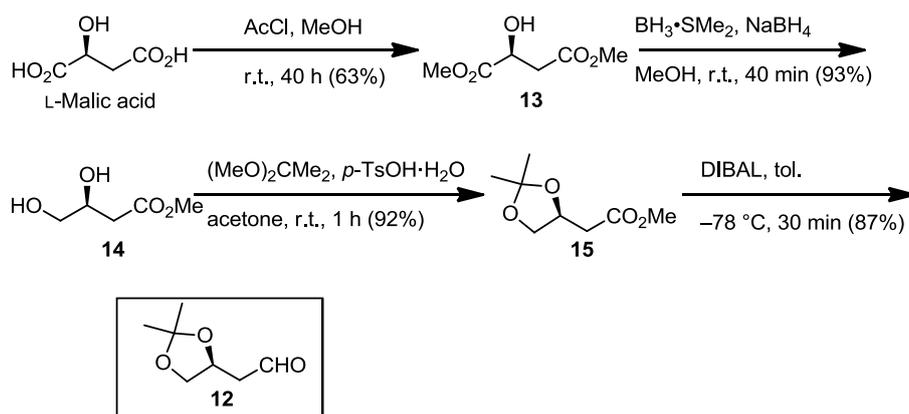


図 11. 共通原料の合成

5. 側鎖部位の合成

共通原料であるアルデヒド **12** から、側鎖部位であるホスホネート **10** の合成に取り掛かった。まずは既知の工程に従い、対応するホスホニウム塩 **16** を調製した¹¹⁾。青葉アルコール **17** の水酸基を 2 工程によりヨウ素化し、続く PPh_3 との反応によりホスホニウム塩 **16** を合成した (図 12)。

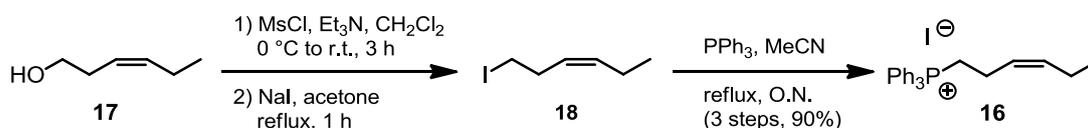


図 12. ホスホニウム塩 **16** の合成

ホスホニウム塩 **16** が得られたため、続いて共通原料 **12** に対する Wittig 反応¹²⁾を行った(図 13)。Wittig 反応では、ホスホニウム塩に塩基を作用させイリドを形成する。この炭素アニオンを安定化するような電子求引基が存在しないイリドを不安定イリドと呼び、存在するイリドを安定イリドと呼ぶ。一般的に不安定イリドの Wittig 反応においては(*Z*)-オレフィンが優先して得られ、安定イリドでは(*E*)-オレフィンが優先して得られる。またカウンターイオンや反応温度も重要な要素となる。一般的にリチウム塩などキレーションしやすいカチオンを用いたり反応温度を高くしたりすると *Z* 選択性は低下する。

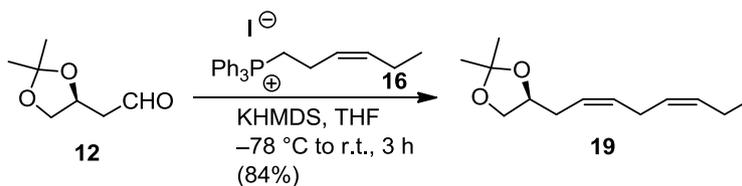


図 13. 側鎖伸張 Wittig 反応

ホスホニウム塩 **16** に対し KHMDS を塩基として用い不安定イリドを形成させ、その後アルデヒド **12** を加えて優先的に(*Z*)-オレフィンを得ることができた。−78 °Cにおいて本反応が進行していることを TLC 上で確認し、溶液中に水を加えて反応を停止したところ、**19** は低収率(39 %)に留まり、アルデヒドとホスホニウム塩の分解物と思われるものが確認された。また *EZ* 選択性は 2 : 3 と低いものであった。これは TLC プレートに乗せるためのキャピラリー中で反応液が加温され、反応が進行したように見えたものだと考え、反応液を−78 °Cから徐々に昇温し、室温となったところで水を加えて反応を停止した。すると収率、*EZ* 選択性ともに改善され、望む **19** のみを高い収率で得ることができた (84 %, *Z* isomer only)。

得られた **19** のアセトニド保護を酸性条件で除去しジオール **20** を得た。生じた一級水酸基のみを選択的にピバリン酸エステルへと変換し、残る二級水酸基を TBS 基で保護し **22** とした。続いてピバロイル基を DIBAL を用いて還元的に除去し、得られた一級アルコール **23** を Swern 酸化に付すことによりアルデヒド **24** を得た(図 14)。

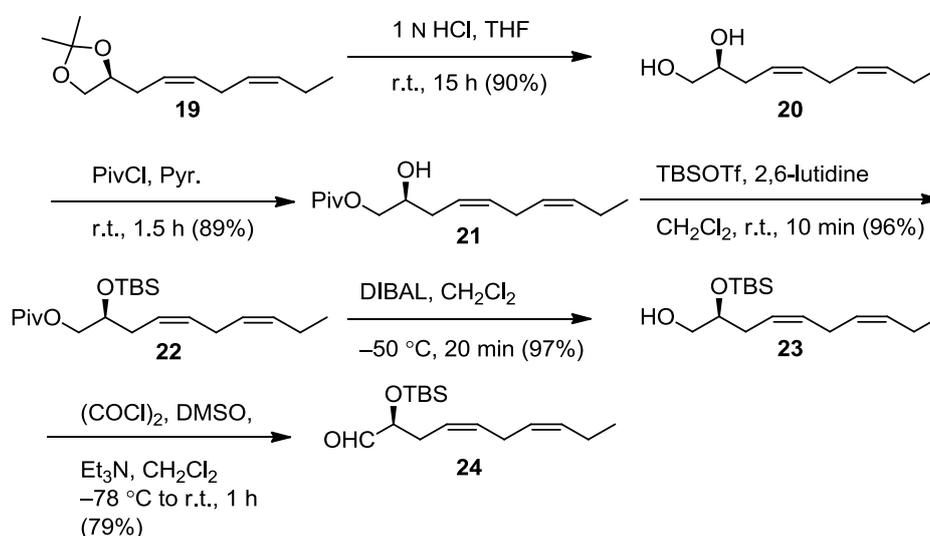


図 14. 側鎖部位合成その 1

続いてアルデヒド **24** のメチルエステル **26** への変換を検討した。最初に亜塩素酸ナトリウムを用いた酸化反応によりアルデヒドをカルボン酸 **25** とした後、ジアゾメタンによるメチルエステル化を行ったところ、望むメチルエステル体 **26** は低収率に留まり、カルボン酸への TBS 基の転位や TBSO 基の脱離などが観測された(図 15)。

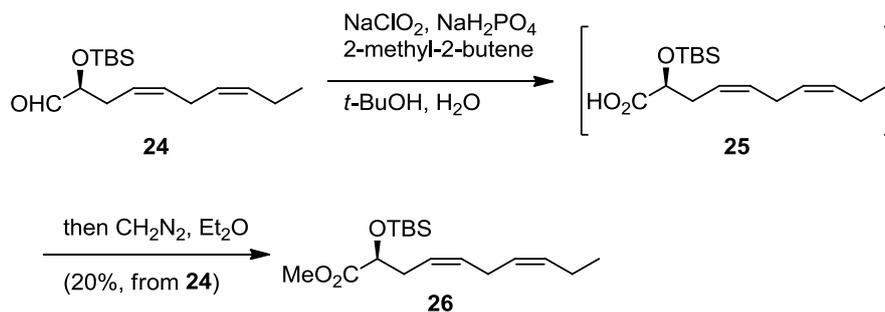


図 15. 側鎖部位合成その 2

そこでカルボン酸 **25** を経由しない酸化方法により、直接的にメチルエステル **26** を得ようと考えた。つまり、NIS を用いた酸化¹³⁾を試みたところ、TBS 基やオレフィンを損なうことなく、高収率でメチルエステル **26** を得ることができた。

続くホスホネート **10** への変換は、**26** に対するメチルホスホン酸ジメチルの Claisen 縮合により中程度の収率ながら進行し、目的のカップリング前駆体の合成を達成した(図 16)。

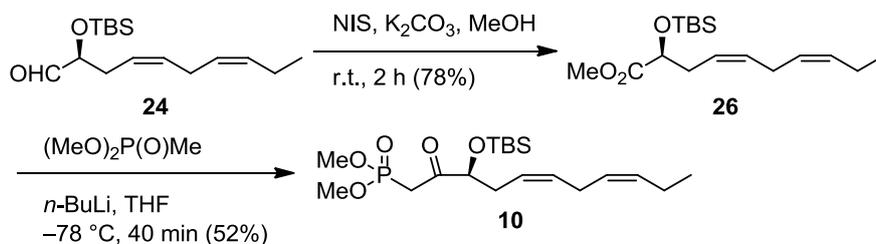


図 16. 側鎖部位合成その 3

6. ラクトン部位の合成

6. 1. (S)-ラクトンの合成

続いてラクトン部位の合成に取り掛かった(図 17)。共通原料(S)-12 に対し、市販のホスホニウム塩 27 を用いた Wittig 反応を行い(Z)-オレフィンへと変換した後、未精製のままジアゾメタン処理を行いメチルエステル体(S)-28 を得た。塩酸によるアセトニドの除去でジオール(S)-29 とした後、一級水酸基を PMB 基で保護し(S)-30 とした。塩基性条件でエステルを加水分解し、(S)-ラクトンと(R)-ラクトンの共通前駆体であるヒドロキシ酸(S)-11 の合成を達成した。

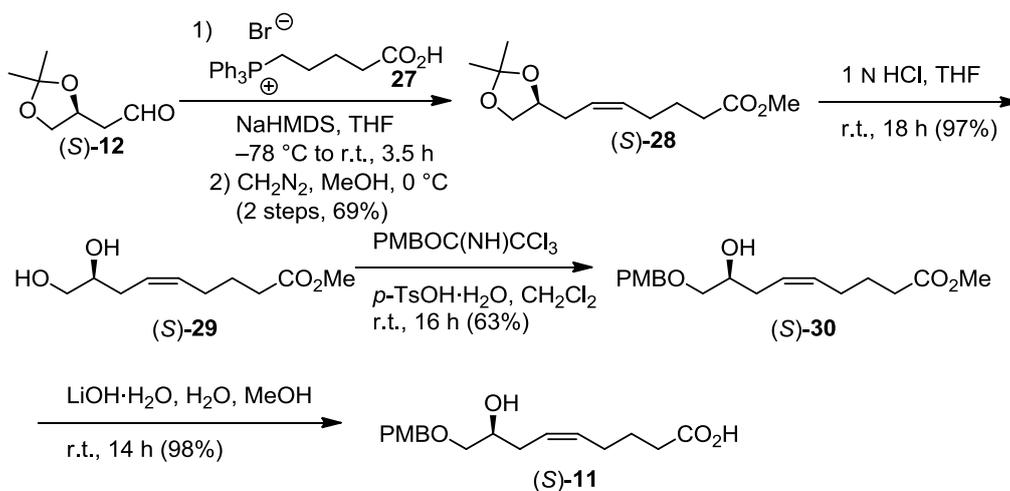


図 17. ラクトン部位合成その 1

次に(S)-ラクトンを合成するため、山口法⁸⁾による環化を試みた(図 18)。一般に 9 員環ラクトン形成反応においては、分子内閉環反応が起こりにくく、分子間での反応が起こりやすいため、ビスラクトンの形成が競合することが知られている。本反応では、ヒドロキシ酸(S)-11 に対し 2,4,6-トリクロロベンゾイル

クロリドと作用させ調製した混合酸無水物を、最終的に 3.5 mM の濃度となるような高希釈条件でシリンジポンプを用いて 6 時間かけてトルエンの DMAP 溶液に滴下することにより二量体生成を抑制することができ、高い収率で (*S*)-ラクトン **9** を得ることができた。このとき、二量体形成は 3% に抑制することができた。

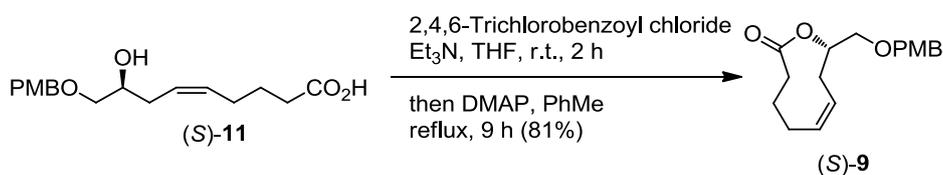


図 18. 山口ラクトン化

続いて DDQ を用いた PMB 基の除去を行いアルコール (*S*)-**31** とし、生じた水酸基に対し Swern 酸化を行いカップリング前駆体となる (*S*)-体のアルデヒド **32** を得ることができた (図 19)。

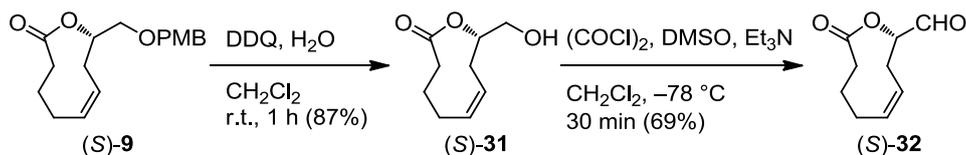


図 19. ラクトン部位合成その 2

6. 2. (*R*)-ラクTONの合成

(*S*)-ラクTONが得られたので、次に (*R*)-ラクTONの合成に着手した。まずは合成計画に従い、前節での (*S*)-体合成と同一のヒドロキシ酸 (*S*)-**11** から、(*R*)-**9** への変換を試みた。すなわち、光延反応⁹⁾を用いた環化を検討した (図 20)。山口法と同様、高希釈条件で (*S*)-**11** を加え攪拌したものの、望む環化体を含む複雑

な混合物を得、原料も 58%回収した。単離が困難であったため粗精製のまま PMB 基を除去したところ、原料回収を考慮すると 50%と中程度の収率で望む環化体の(*R*)-**31** が得られていたことが確認できた。

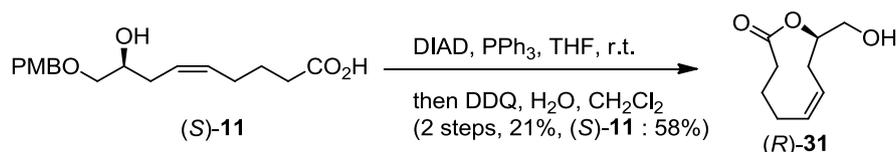


図 20. 光延ラクトン化

分子内光延反応を用いた 9 員環ラクトン形成による全合成は、先に述べた桑原等による topsentolide C₂ の合成における 1 例が報告されている^{7d)}。当該報告においても山口法による環化は 90%と高収率であるのに対し、光延法による環化は 56%と中程度の収率に留まっている。光延反応における環化反応では、環員数の制約が大きな影響を与えることが考えられている。本基質に対する光延反応においても、中員環ラクトン形成が困難であることが示唆された。

本反応では低収率ながら目的の(*R*)-ラクトンが得られたものの、光延反応による(*R*)-ラクトンの合成は効率が悪いと考え、合成経路を見直すこととした。つまり、(*S*)-体の原料である L-リンゴ酸を、逆の立体化学を有する D-リンゴ酸に変えて、(*S*)-体と同様の工程を経ることにより(*R*)-体を合成することとした(図 21)。カップリング前駆体である(*R*)-**32** までの工程は、(*S*)-体とほぼ同様に進行した。

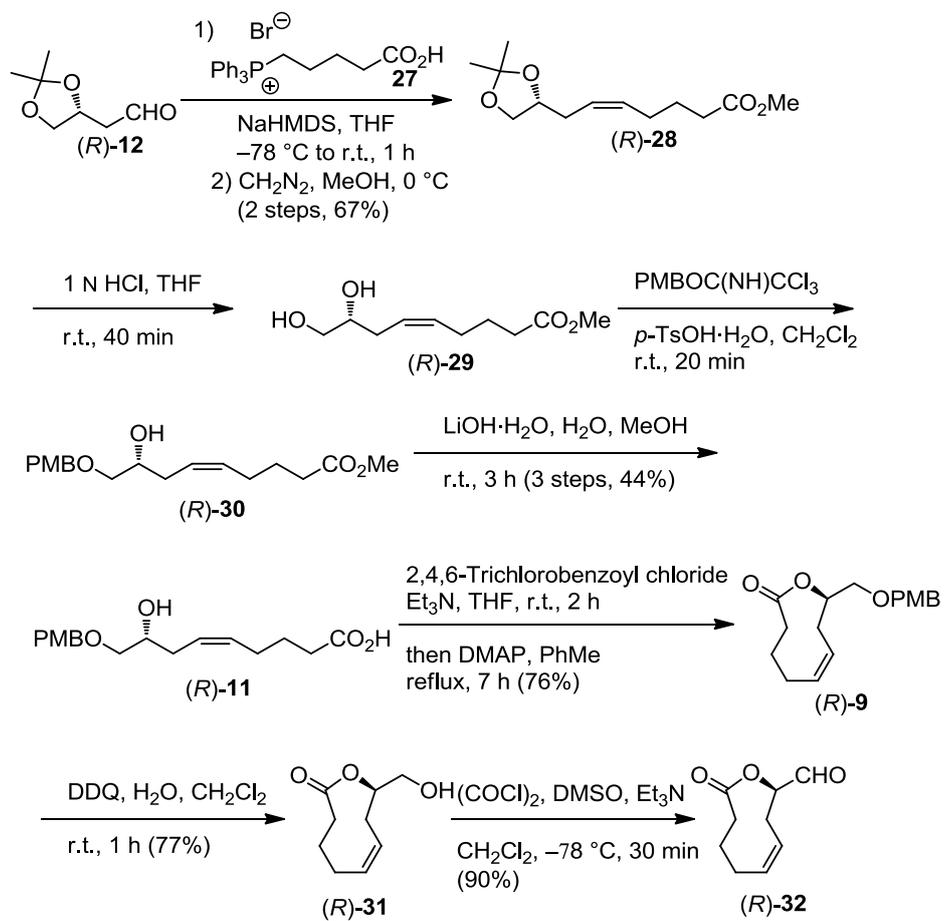


図 21. ラクトン部位合成その 3

7. HWE 反応と続く 4 異性体の合成

7. 1. 共通中間体 **8** の合成

側鎖部位と(*S*)-体、(*R*)-体の両ラクトン部位の合成が完了したので、両者のカップリングを検討した。(図 22)。HWE 反応は Wittig 反応と同様に、塩基を用いてホスホネートの α 位炭素にアニオンを発生させ、アルデヒドに対する求核攻撃により進行する二重結合形成反応である。オレフィンの *EZ* 選択性も Wittig 反応と同様の説明が可能であり、HWE 反応で一般的に用いられる β -ケトホスホネートは安定イリドと同様に、(*E*)-体を優先して与える。

アルデヒドやケトンの α 位に三級の不斉炭素が存在する場合、LDA やブチルリチウムなどの強力な塩基を用いて反応を行うと、不斉炭素へのエノール化によりラセミ化を伴う可能性がある。本合成における基質では、両フラグメントともにラセミ化を警戒しなければならず、より温和な条件で行うこととした。つまり比較的弱い塩基である DBU を、塩化リチウム存在下使用する正宗法¹⁴⁾を利用することとした。本方法ではリチウムイオンへの β -ケトホスホネートの酸素の配位により、 α 位のプロトンの酸性度が特異的に上昇し、DBU での脱プロトン化を可能にする。

まずは(*8S*)-体の合成に取り掛かった。本反応を適用したところ、高い収率でカップリング体である(*E*)-体のオレフィン(*8S*)-**33** を得ることができた。また、いずれの部分も ¹H NMR において、エピ化や(*Z*)-体の形成は確認されなかった。

(*8R*)-体も(*R*)-体のラクトンを(*S*)-体と同様の条件に付すことにより、よい収率で得ることができた。

また、これにより topsentolide A₁ の全ての炭素骨格の構築が完了した。

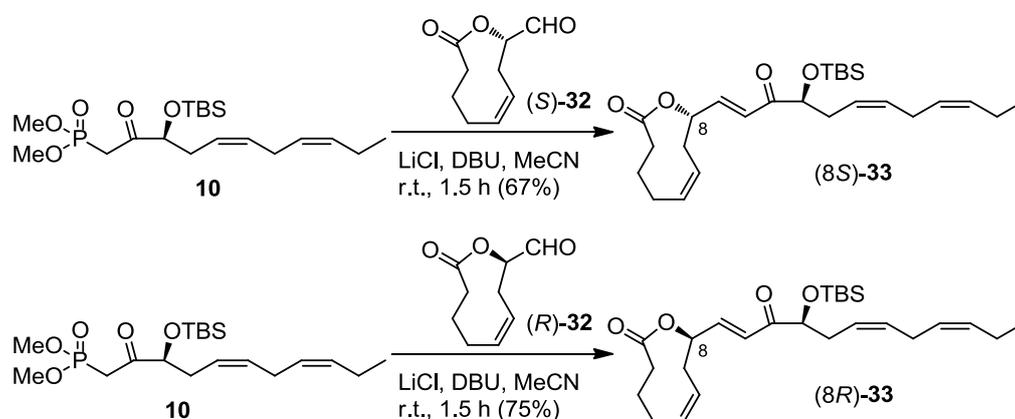


図 22. HWE 反応

続いてケトンの立体選択的な 1,2-還元を行った(図 23)。望む *cis* 体のエポキシドを合成するためには、 α -アルコールへと変換する必要がある。(8*S*)-体のケトンを経験したところ、立体選択的に還元が進行し、望む α -アルコールである(8*S*)-8 を得ることに成功した。生じた水酸基の立体化学は MTPA エステル化を行い、改良 Mosher 法¹⁵⁾により決定した。また ¹H NMR においては、 β -アルコールは確認されなかった。同様の反応により(8*R*)-33 から、良い収率・立体選択性で(8*R*)-8 の合成を達成した。

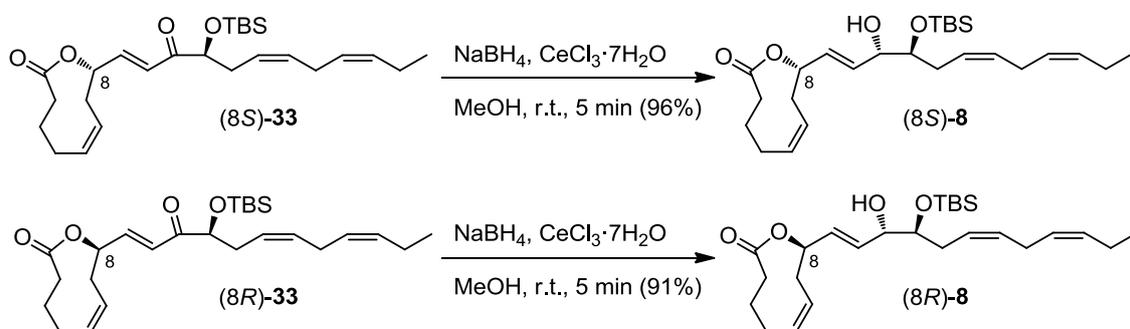
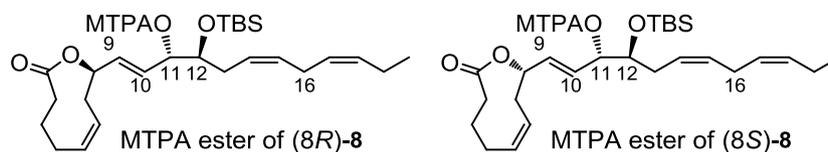


図 23. Luche 還元

改良 Mosher 法による立体化学の決定を以下に示す(図 24)。(8*R*)-体および(8*S*)-体いずれも α -アルコールであることをよく支持した結果であるといえる。



位置	¹ H ケミカルシフト値 (δ)		
	(<i>S</i>)-MTPA	(<i>R</i>)-MTPA	$\delta S - \delta R$
(8 <i>R</i>)-ester			
9	5.79	5.89	-0.10
10	5.69	5.82	-0.13
12	3.78	3.76	+0.02
16	2.70	2.66	+0.04
(8 <i>S</i>)-ester			
9	5.79	5.87	-0.08
10	5.68	5.81	-0.13
12	3.79	3.77	+0.02
16	2.70	2.67	+0.03

図 24. 改良 Mosher 法による立体化学の決定

この立体選択性については、Felkin-Anh のモデル¹⁶⁾に基づいて説明が可能である(図 25)。カルボニル基の α 位に不斉中心が存在する場合、求核種がカルボニル基へ攻撃する際、立体反発がより小さくなる形をとる。つまりカルボニル基と、最も大きい置換基 (L) との角度が 90 度となり、二番目に大きい置換基 (M) がその反対側の、カルボニル基の酸素側に存在する状態で、求核剤 (Nu^-) が一番小さい置換基 (S) の側から近づくこととなる。これに従い考えると、嵩高い TBSO 基がカルボニル基と 90 度の角度をとり、直鎖状の側鎖がカルボニル基の酸素側を向く形をとる。還元剤である BH_4^- は図の右側から近づき、生じる水酸基は α -体となったと考えられる。

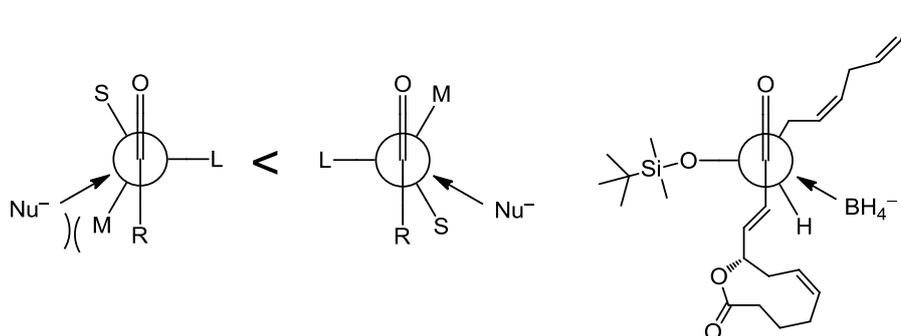


図 25. Felkin-Anh のモデル

7. 2. (8*S*)-体の合成

共通中間体である **8** が得られたので、エポキシド形成を行い目的物の合成を目指した。まずは(8*S*)-体の合成を示す。合成計画でも述べたが、11位と12位の水酸基のどちらを脱離基とするかで α 、 β 両エポキシドが合成可能である。 β -エポキシドを合成するためには、(8*S*)-**8**における遊離の水酸基を脱離基へと変換すればよい。そこで共通中間体 **8** に対し水酸基をメシラートへと変換し **34** とした後、TBAF を作用させた。すると12位のTBS基の除去と、続く塩基性を利用した11位炭素への求核攻撃により β -エポキシドが形成し、目的の(8*S*,11*R*,12*S*)-**1**の合成を高収率で達成した(図26)。

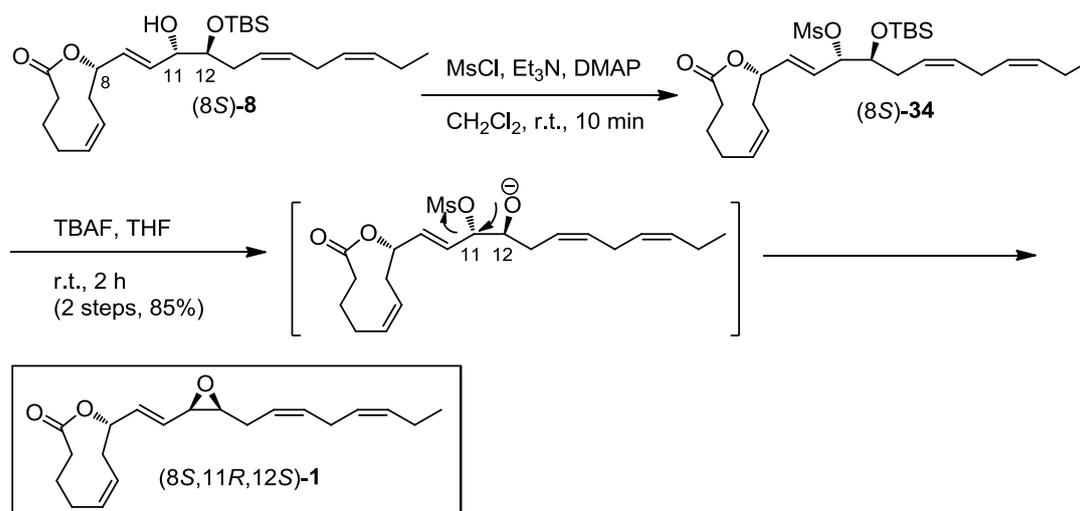


図 26. β -エポキシド合成

続いて α -エポキシドの合成に取り掛かった。 α -エポキシドの形成のためには、12位の酸素官能基を脱離させる必要がある。そこで二級水酸基をEE基で保護して**35**とし、TBAFによるTBS基の除去によりアルコール**36**を得た。生じた水酸基をメシラート**37**へと変換した後、EE保護を塩酸により除去し**38**とした。最後に先ほどと同様にTBAFの塩基性でエポキシド形成は進行し、望む α -エポキシドを有する(8*S*,11*S*,12*R*)-**1**の合成を達成した(図27)。

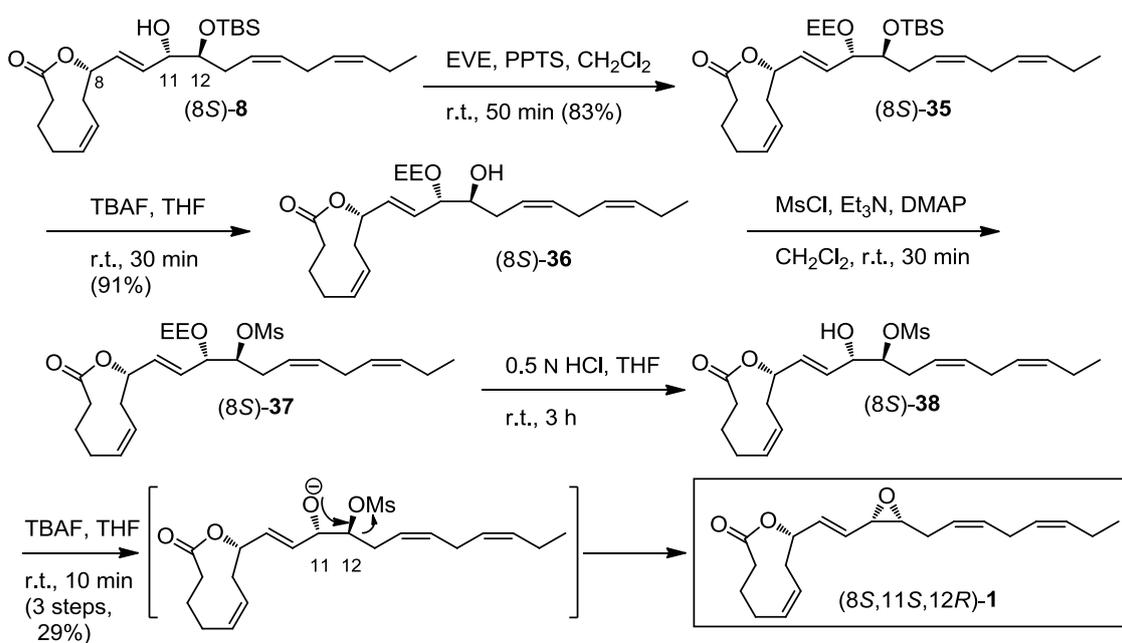


図 27. α -エポキシド合成

7. 3. (8*R*)-体の合成

(8*R*)-体も、(8*S*)-体と同様の工程を経て、ほぼ同じ収率で α 、 β 両エポキシドの合成を達成した(図 28)。合成した両異性体ともに、先に合成した鏡像体である(8*S*)-体と¹H NMR および¹³C NMR スペクトルが一致した。

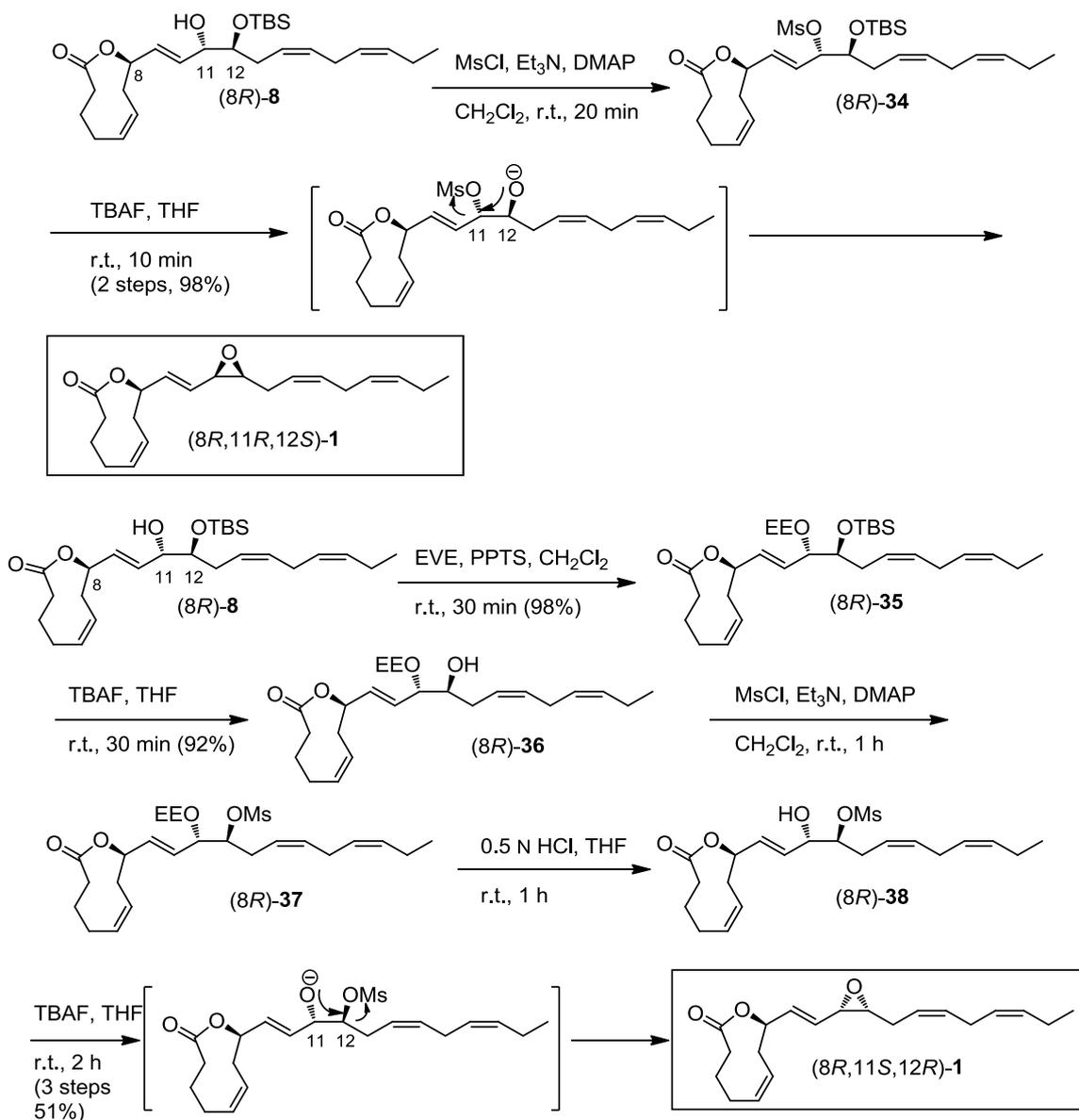


図 28. (8*R*)-体の合成

これで topsentolide A₁ の、考えられる立体化学を有する 4 種の立体異性体すべての合成を完了した。

8. 立体化学の決定

考えられる全ての立体異性体が得られたので、天然物の立体化学の決定に取り掛かった。単離文献⁶⁾には、比旋光度、¹H NMR、¹³C NMR の 3 つが示されている。(8*S*,11*R*,12*S*)-1 と(8*R*,11*S*,12*R*)-1 は互いに鏡像体の関係にあり、比旋光度は逆の符号を示し、¹H NMR や ¹³C NMR は一致する。(8*S*,11*S*,12*R*)-1 と(8*R*,11*R*,12*S*)-1 も互いに鏡像体である。まずは比旋光度を比較し、絞込みを行った。

8. 1. 比旋光度の比較

合成により得られた 4 異性体の比旋光度は、それぞれ以下の通りとなった(図 29)。鏡像体同士の符号が逆転し、絶対値はそれぞれ近い値を示した。また比旋光度に最も寄与するのは 8 位の立体化学であり、11,12 位のエポキシドの立体化学の寄与は小さいことがわかった。

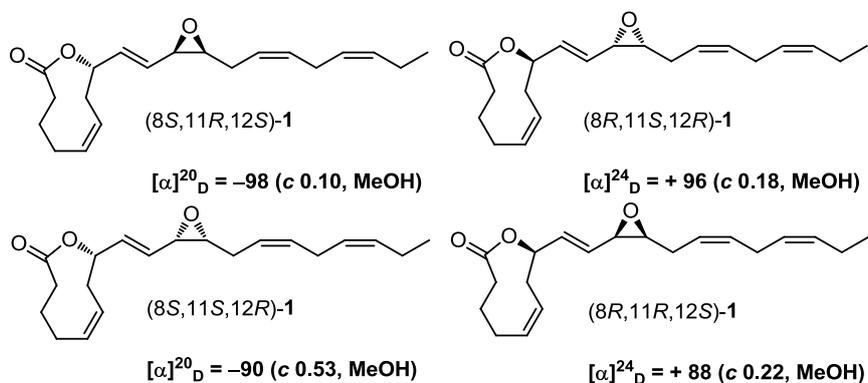


図 29. 4 異性体の旋光度

これに対し天然物の比旋光度は、 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +59.4$ (c 0.11, MeOH) であると単離文献に記載されている。符号が合致したのは(8*R*)-体の 2 異性体であり、天然物は 8*R*であることが判明した。

8. 2. ^{13}C NMR の比較

前節で述べたように、旋光度の比較により天然物は(8*R*,11*R*,12*S*)-**1** もしくは(8*R*,11*S*,12*R*)-**1** であると決定することができた。次に両ジアステレオマーの NMR スペクトルの比較によりどちらが天然型かを決定することとした。 ^{13}C NMR を比較したところ両ジアステレオマー間の差は微小であり、0.1 ppm より大きなケミカルシフトの差異は認められなかった。両スペクトルともに天然物のものと類似したものであることから、 ^{13}C NMR による立体化学の決定は困難であった。以下に実際のスペクトルを記載する(図 30, 31)。

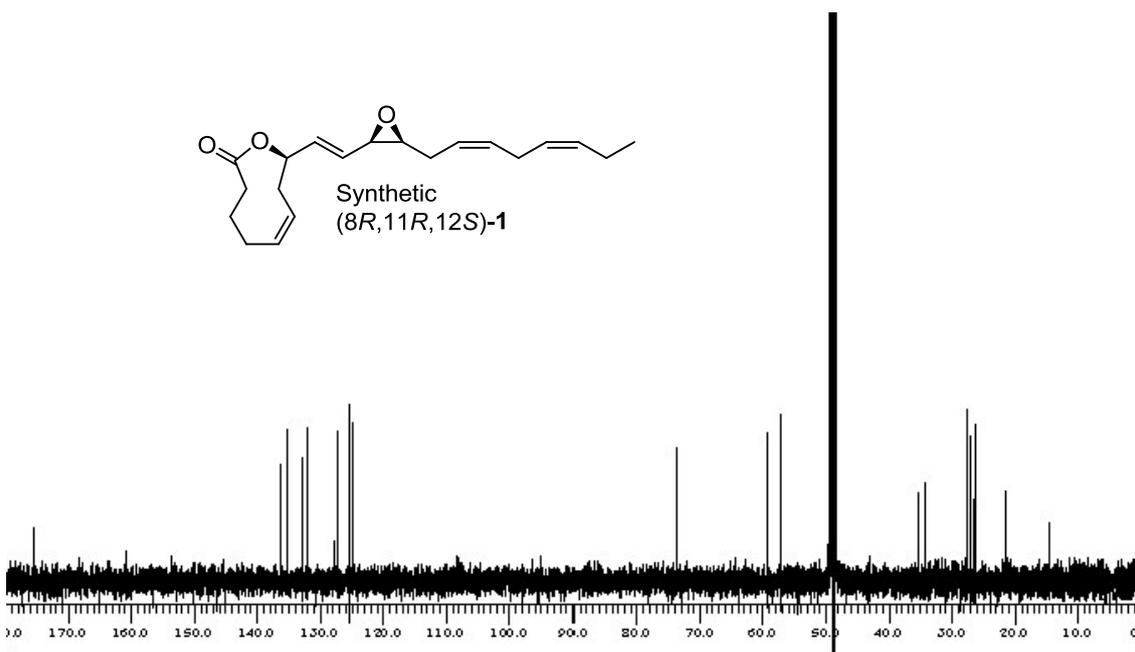
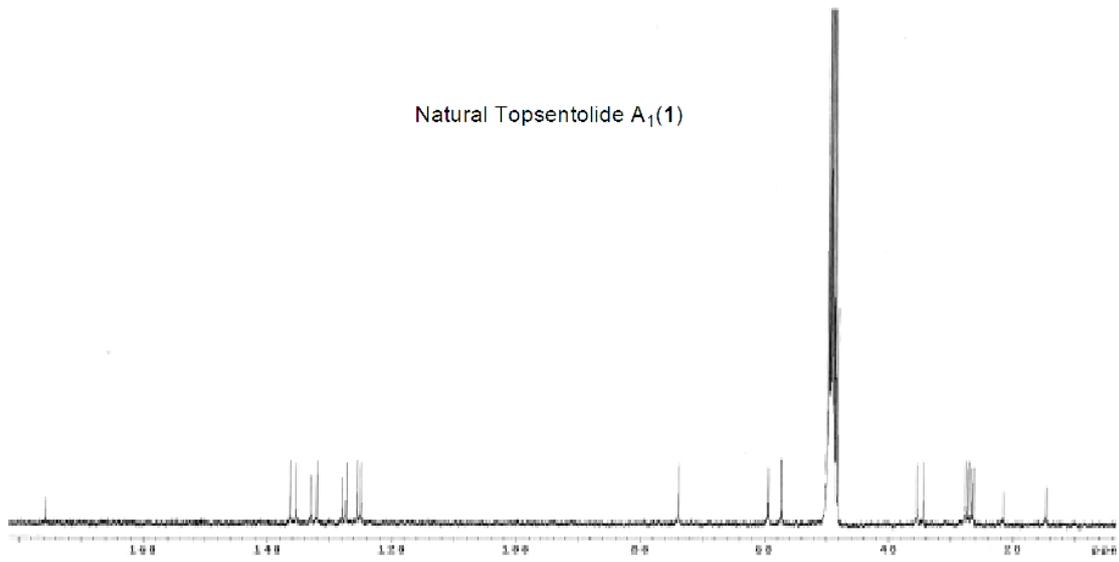


図 30. (8*R*,11*R*,12*S*)-1 と天然物の ¹³C NMR の比較 (125 MHz in CD₃OD)

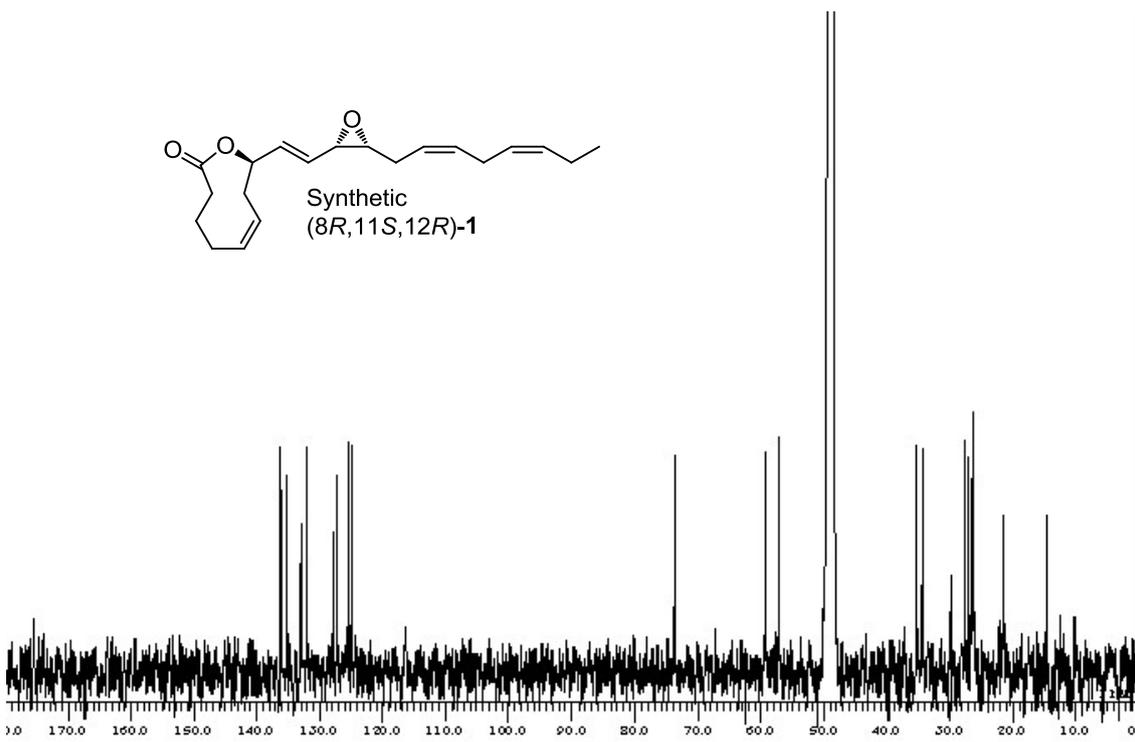
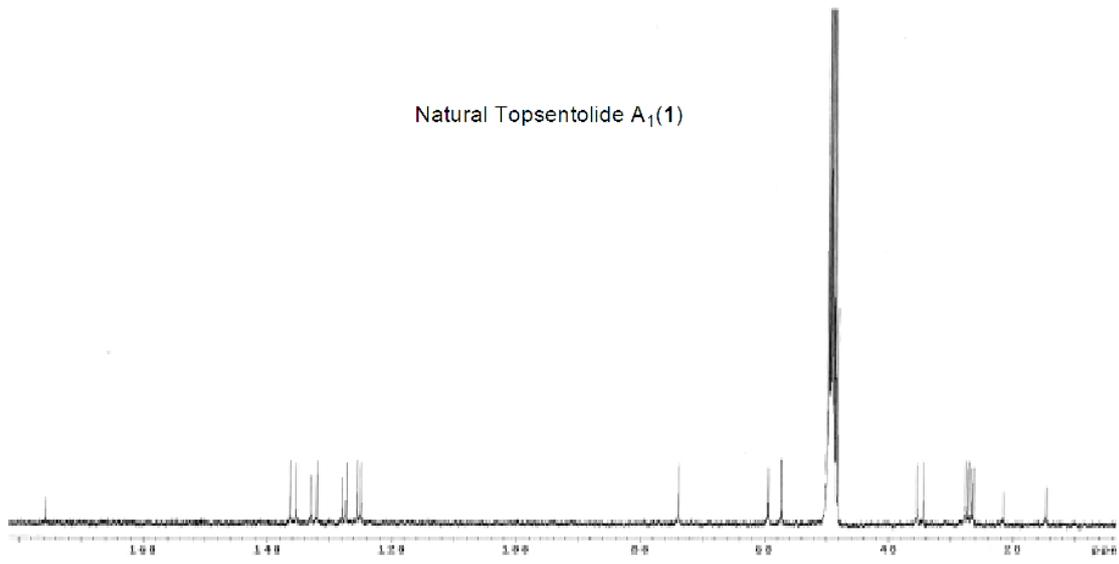


図 31. (8*R*,11*S*,12*R*)-1 と天然物の ¹³C NMR の比較 (125 MHz in CD₃OD)

8. 3. ^1H NMR の比較

^{13}C NMR での判別が困難であったので、次に ^1H NMR スペクトルによる決定を試みた。その結果、 ^{13}C NMR 同様、 ^1H NMR も文献記載のケミカルシフト値による判別は困難であった(図 32, 33)。しかし詳細な比較を行った結果、いくつかの箇所においてピークの位置や形状の差異が見られた。

図 34 に、 ^1H NMR において両ジアステレオマー間に差がみられたメチレンプロトン部分に関する拡大図を示す。両ジアステレオマーを詳細に比較すると、2.8 ppm 付近の 16 位のプロトンのケミカルシフトに若干の違いが見られた。また複数のプロトンが重なっているものの、2.3-2.4 ppm や 2.05-2.1 ppm においてはピークの形状に違いが見られた。これらを天然物と比較すると、いずれの箇所においても(8*R*,11*R*,12*S*)-体が天然物と良い一致を示しているのがわかる。

よって天然の topsentolide A₁ の絶対立体配置は 8*R*,11*R*,12*S* であると決定することができた。

Jung 等は topsentolide C₁ および C₂ において 12 位の水酸基の立体化学を改良 Mosher 法により *S* であることを決定しており、加えてこれらが topsentolide A₁ および A₂ から生じたアーティファクトであると示唆している⁶⁾が、本結果はこれらをよく支持する結果である。また本研究の後に行われた桑原等による topsentolide C₂ の絶対立体配置の決定^{7d)}は、本結果をよく支持する結果であるといえる。

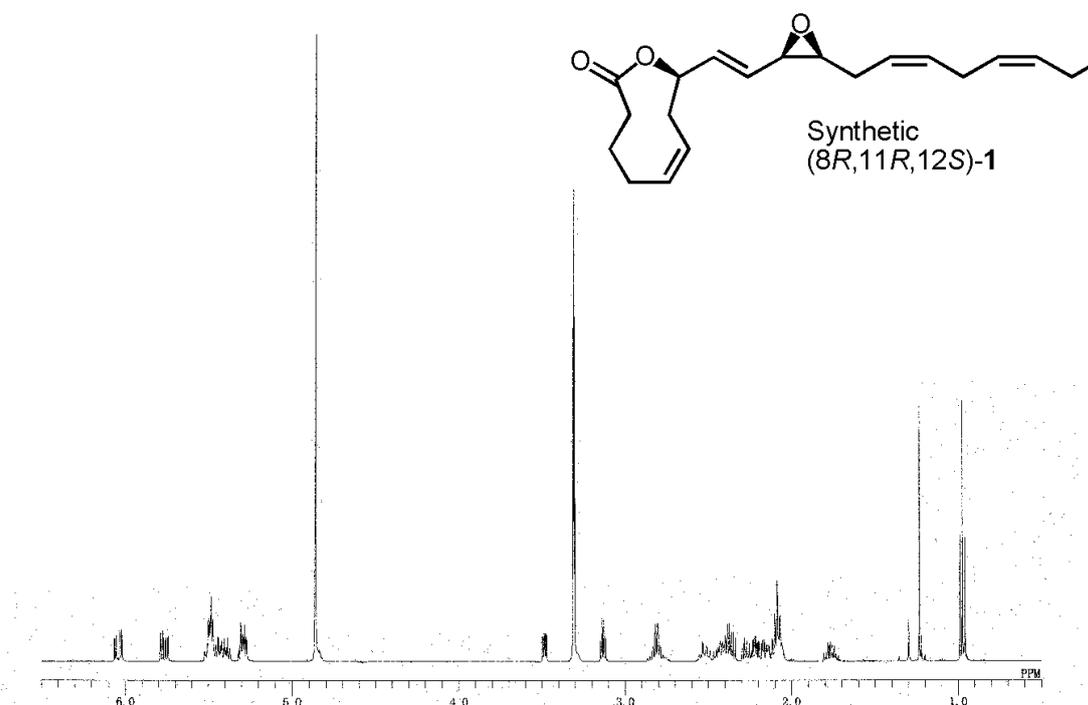
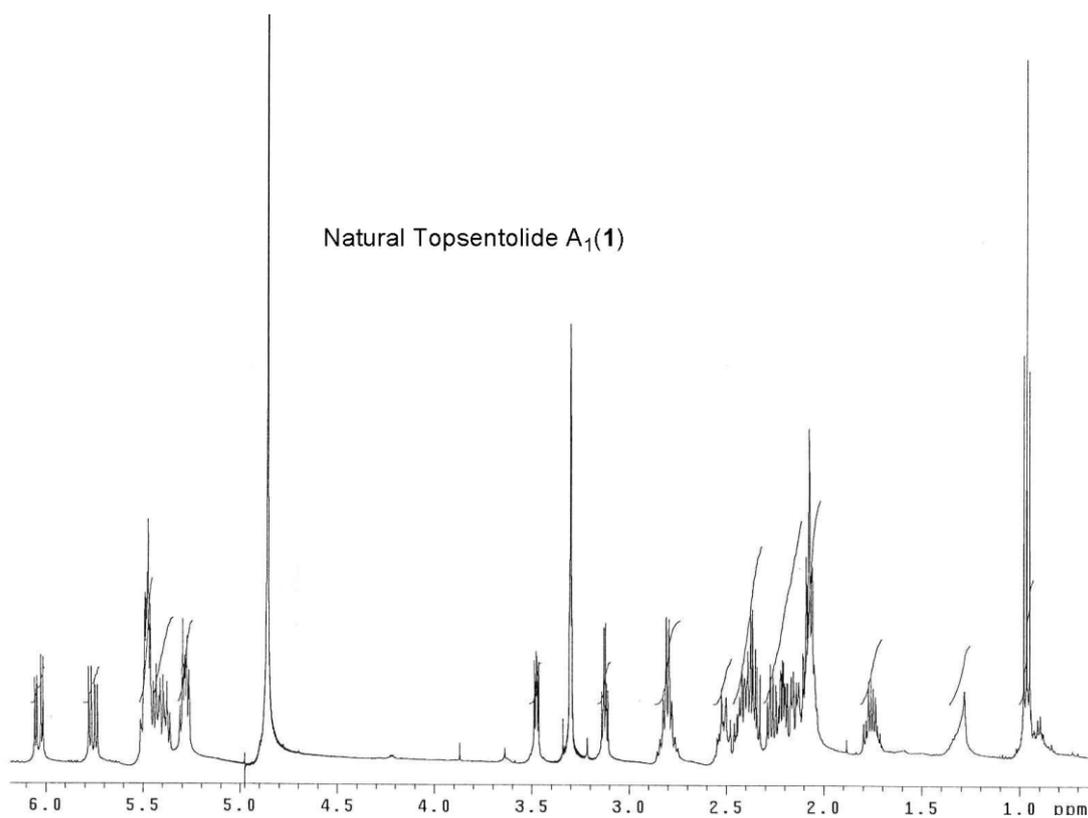


図 32. (8*R*,11*R*,12*S*)-1 と天然物の ¹H NMR の比較 (500 MHz in CD₃OD)

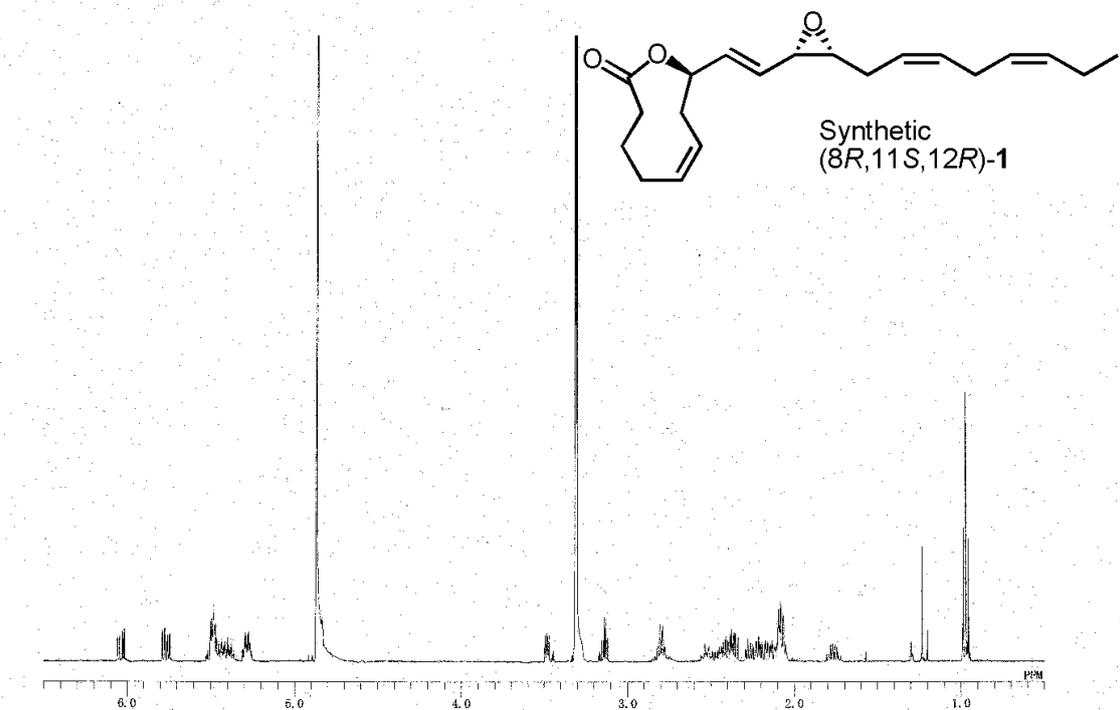
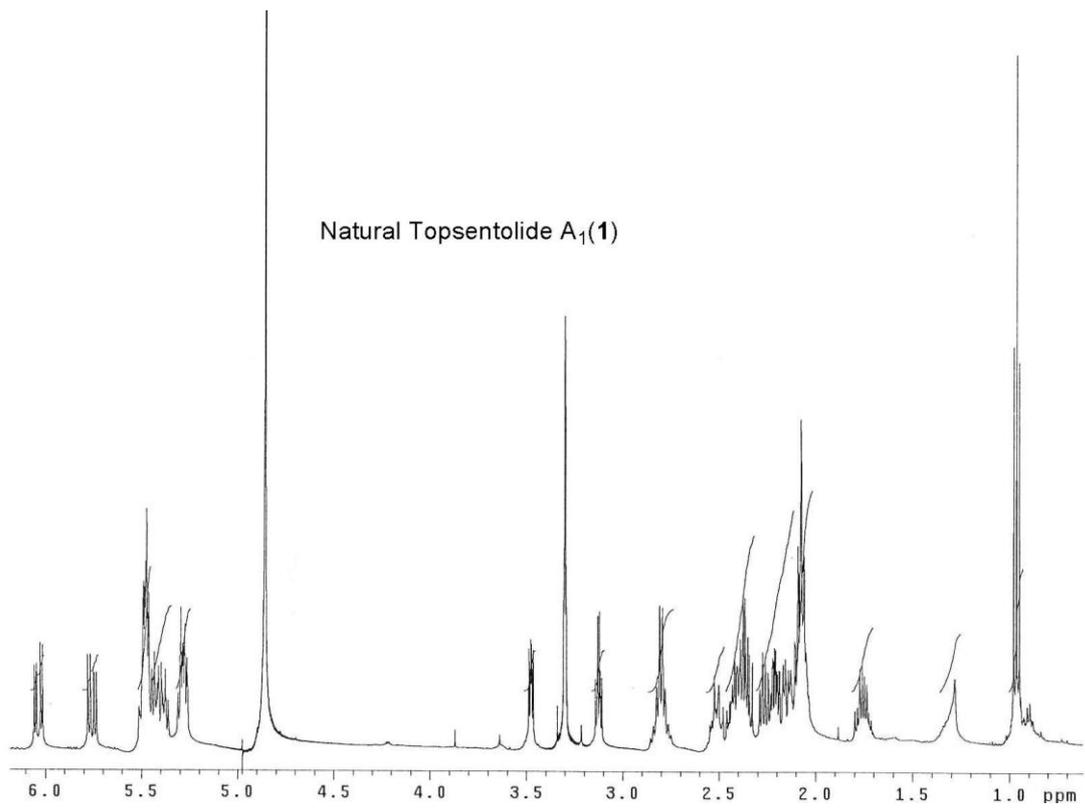


図 33. (8*R*,11*S*,12*R*)-1 と天然物の ¹H NMR の比較 (500 MHz in CD₃OD)

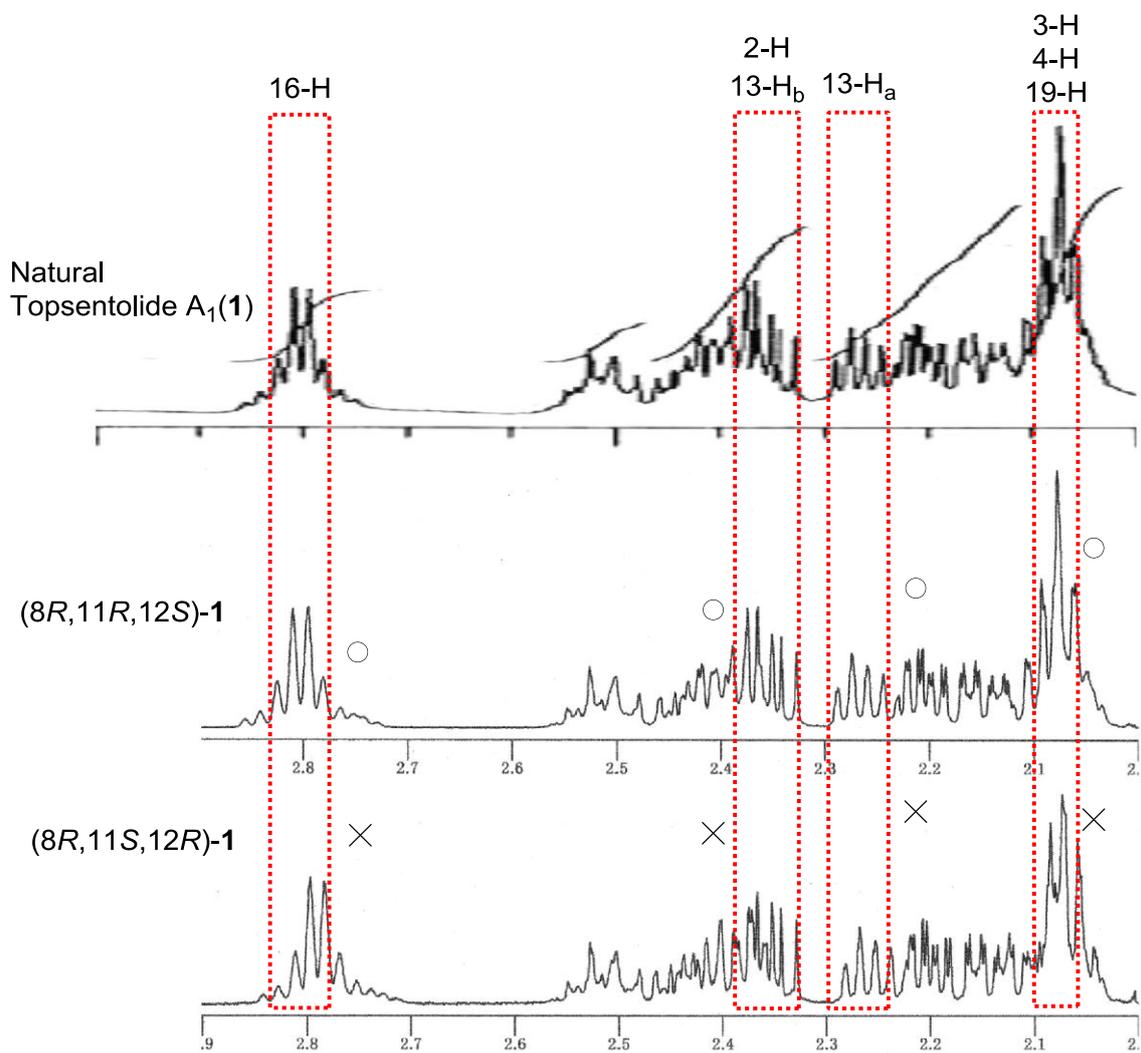


図 34. ¹H NMR のわずかな違いが見られたメチレンプロトン部分

9. 細胞毒性の検定

天然物の絶対立体配置を決定する過程において、天然物の他に 3 つの立体異性体も合成した。Jung 等は topsentolide 類すべてに広汎な種々のがん細胞に対し中程度の毒性を示すことを報告⁶⁾しており、topsentolide A₁ はその中でも広く活性を示している。そこで合成した topsentolide A₁ とその異性体を用いて、ヒト子宮がん細胞(HeLa)およびヒトリンパ芽球様細胞に対する細胞毒性を調べることとした。活性試験に関しては産業技術総合研究所の新家一男、高木基樹両博士に行っていただいた。その結果、topsentolide A₁ はヒト子宮頸がん細胞に対し細胞毒性は示さず、ヒトリンパ芽球様細胞に対してそれぞれ弱い毒性を示した(図 35)。また異性体間の差異はほとんど無かった。

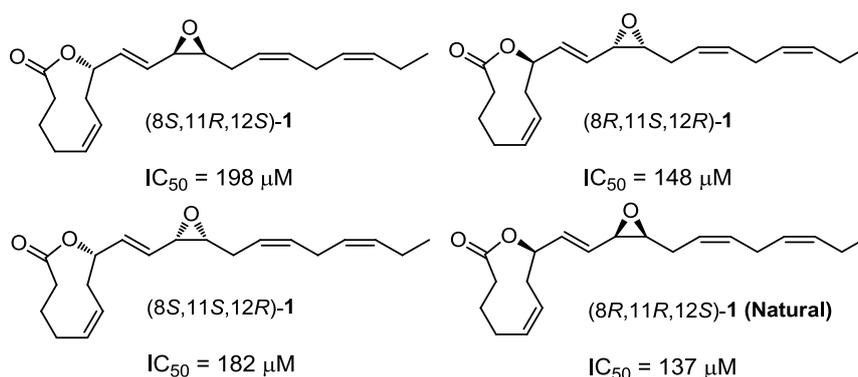
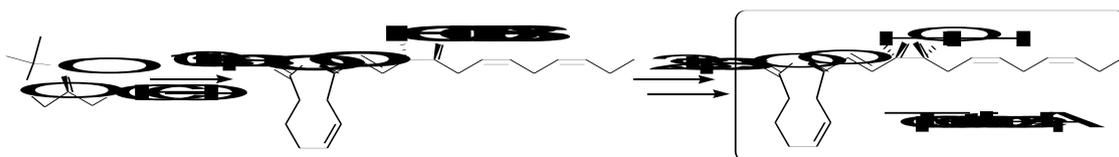


図 35. 細胞毒性の検定

以上の活性試験の結果、細胞はこれら異性体間の構造の差異をほとんど認識せず、これら 4 化合物を受容するものと示唆された。また HeLa 細胞に活性を示さずリンパ芽球様細胞にのみ活性を示したことから、いくつかのがん細胞に特異的に発現する何らかの受容体のみに作用する可能性が存在することも考えられるため、多種の細胞による試験を行うことによりさらなる知見が得られるのではないかと考える。

第2章のまとめ

以上、本研究により、topsentolide A₁ の立体化学の決定を第一の目的とし、考えられる 4 異性体すべての合成を行った。同一の中間体を経る合成経路を立案することによりこれらを効率的に作り分け、すべての異性体の合成を達成した。これら 4 異性体の比旋光度および NMR スペクトルの僅かな差異の比較により、天然物の絶対立体配置は *8R,11R,12S* であることを決定した。本合成経路により、天然型 topsentolide A₁ を 12 工程、13% の収率での合成を達成することができ、効率のよい合成経路を確立できたといえる。また、さらなる活性試験を容易にすることを可能としたと考えている。



また天然物に加え、その構造決定の過程にて立体化学の異なる 3 種の異性体を得た。これらの細胞毒性の検定の結果、天然物とその 3 種の異性体はヒトリンパ芽球様細胞に対して同程度の弱い毒性を示した。立体化学の細胞毒性に対し与える影響は少ないことが示唆されたこと、また細胞の種類により異なる結果を与えたことから、今回使用した細胞とは異なる細胞を利用することによりさらなる知見が得られると考える。このような中員環ラク톤を有するオキシリピンの立体化学の差異を試験した結果は少なく、オキシリピン類の生理活性に関する知見を拡充することができたと考えている。以上の研究結果を基にし、さらなる高活性な化合物の創生の参考になることを期待する。

第3章 Dichrocephone A および B の合成研究

本章の内容は、学術雑誌論文として出版する計画があるため公表できない。5年以内に出版予定である。

第4章 結論

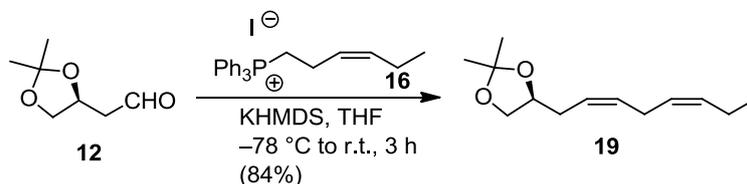
本論において、がん細胞に対して細胞毒性を有する天然有機化合物の合成研究を述べた。第2章において筆者が合成目的物として掲げた **topsentalide A₁** を合成する主要目的のひとつは、立体化学の決定であり、本論を通じてこの目的は達成された。分析機器や試薬の発達に伴い、構造決定の方法や正確さも飛躍的に向上してきた。特に今日の **NMR** の発展は著しく、本化合物の **NMR** を駆使した構造決定は正確なものであった。しかし絶対立体配置の決定までは至らず、今回4つの異性体すべてを合成し、詳細な比較を行うことにより初めてそれが判明した。天然物合成の存在意義が問われる昨今、本論文によりその意義の一端を再確認できたと考えている。また本目的を達成するに際し、4種類の立体化学の異なるオキシリピンを合成することとなった。実際に活性試験を行ったところ、ヒトリンパ芽球様細胞に対する弱い細胞毒性が認められ、その異性体同士の差異は微小であった。このもの自体を新規抗がん剤として使用することは困難であるが、類似のオキシリピン類の作用を考察する上で一定の知見を得たと考えている。第3章において、**dichrocephone** 類の全合成には至らなかったものの、還元的ラジカル反応やニッケルを用いた **[3.3.3]propellane** 骨格の構築法を確立することができた。その後の置換基導入の検討により **[3.3.3]propellane** 骨格に対する反応の選択性に関する様々な知見を得ることができた。同様の **[3.3.3]propellane** 骨格を有する **modhephene** は初期の合成検討が後のグループの参考となり、複数の形式合成が生まれたことを鑑みるに、本研究は今後の研究に対し影響を与えられるものとする。今後 **dichrocephone** 類の合成が達成され、新たな医薬の創出に参考となることを期待する。

実験の部

第2章に関する実験

比旋光度は JASCO DIP-1000 polarimeter を用いて測定した。MS は JEOL JMS SX102 を用いて測定した。 ^1H NMR (300 MHz) は JEOL JNM AL300 により測定し、 ^1H NMR (500 MHz) および ^{13}C NMR (125 MHz) は JEOL JNM GSX500 を用いて測定した。化学シフトは重水素化溶媒中の残存プロトンまたはカーボンによりシグナルを内部標準として補正し、 ^1H NMR はクロロホルム (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$) もしくはメタノール (CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.30$)、 ^{13}C NMR はクロロホルム (CDCl_3 : $\delta_{\text{C}} = 77.23$) もしくはメタノール (CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 49.00$) の値を用いた。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーには Merck silica gel 60 (0.060-0.200 mm) を用いた。薄層クロマトグラフィーには Merck TLC plates silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) を用いた。

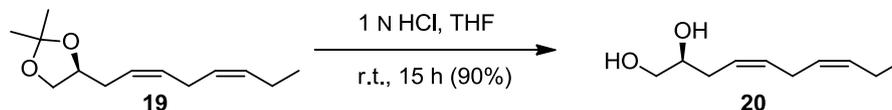
(*S*)-2,2-Dimethyl-4-[(2*Z*,5*Z*)-octa-2,5-dienyl]-1,3-dioxolane(**19**)



アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でホスホニウム塩 **16** (11.84 g, 25.14 mmol) の無水 THF (100 ml) 懸濁液に KHMDS (0.5 M in toluene, 50 ml, 25 mmol) を加え、10 分攪拌した。これに対してアルデヒド(*S*)-**12** (3.60 g, 25.0 mmol) の無水 THF (10 ml) 溶液をキャヌラを経由して加え、30 分攪拌した。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ のアセトン-ドライアイス浴を取外し、30 分をかけて徐々に室温まで加温し、同温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出することにより、オレフィン **19** (4.408 g, 20.99 mmol, 84%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{18} = 1.4591$. $[\alpha]_D^{20} = +25$ (c 1.1, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2965, 2934, 2874, 1369, 1216, 1065\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.97 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.07 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.80 (2H, br t, $J = 6.9$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 7.8, 7.2$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 7.8, 6.0$ Hz), 4.13 (1H, m), 5.26-5.53 (4H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.4, 20.8, 25.8, 25.9, 27.1, 31.7, 69.2, 75.8, 109.1, 124.3, 126.9, 131.3, 132.4. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 233.1512, found 233.1517.

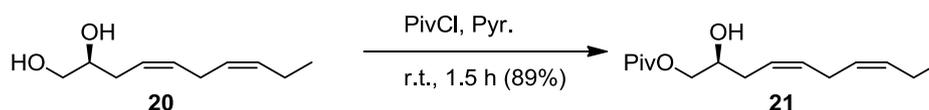
(2*S*,4*Z*,7*Z*)-Deca-4,7-diene-1,2-diol (20)



化合物 **19** (10.49 g, 50.0 mmol) の THF (150 ml) 溶液に対し、1 N の塩酸 (50 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (2 : 1) で溶出することにより、ジオール **20** (7.64 g, 44.9 mmol, 90%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{19} = 1.4868$. $[\alpha]_D^{22} = +14$ (c 0.50, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3333, 2964, 1068 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.97 (3H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.88 (2H, br), 2.02-2.11 (2H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 2.81 (2H, br t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J = 11.1, 6.9 \text{ Hz}$), 3.69 (1H, dd, $J = 11.1, 3.3 \text{ Hz}$), 3.76 (1H, m), 5.27-5.61 (4H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.4, 20.8, 25.8, 31.5, 66.5, 72.0, 124.7, 126.8, 132.0, 132.5. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 193.1199, found 193.1192.

(2*S*,4*Z*,7*Z*)-2-Hydroxydeca-4,7-dienyl pivalate (21)

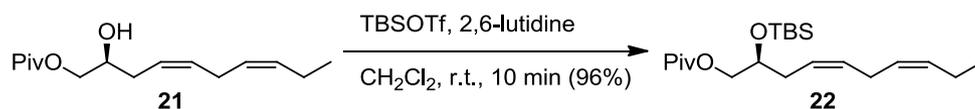


アルゴン雰囲気下、0 °Cでジオール **20** (2.458 g, 14.45 mmol) のピリジン (60 ml) 溶液にピバル酸クロリド (2.1 ml, 17.59 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和硫酸銅水

溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25:1) で溶出することにより、ピバル酸エステル **21** (3.27 g, 12.86 mmol, 89%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{18} = 1.4657$. $[\alpha]_D^{24} = +8.3$ (c 0.61, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3445, 2964, 1732, 1160 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.23 (9H, s), 2.02-2.12 (3H, m), 2.32 (2H, br t, $J = 6.9$ Hz), 2.81 (2H, br t, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 11.1, 2.1$ Hz), 5.27-5.58 (4H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.4, 20.8, 25.8, 27.4, 31.7, 39.1, 68.0, 70.0, 124.3, 126.7, 132.1, 132.5, 178.9. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1774, found 277.1777.

(2*S*,4*Z*,7*Z*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)deca-4,7-dienyl pivalate (22**)**

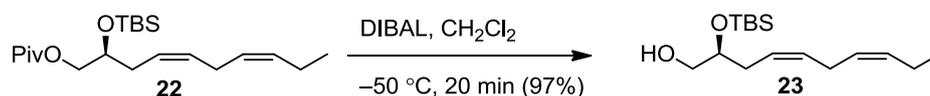


アルゴン雰囲気下、0 °Cでアルコール **21** (2.71 g, 10.66 mmol) の塩化メチレン(100 ml) 溶液に 2,6-ルチジン (3.3 g, 31 mmol) と TBSOTf (4.01 g, 15.2 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル(50:1)で溶出することにより、シリルエーテル **22** (3.78 g, 10.27 mmol, 96%) を無色の油状物質として得た。

$n_D^{18} = 1.4553$. $[\alpha]_D^{23} = +7.9$ (c 0.45, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3011, 2959, 1731,$

1156 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.23 (9H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.24-2.38 (2H, m), 2.78 (2H, br t, J = 6.6 Hz), 3.86-4.03 (3H, m), 5.27-5.47 (4H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.45, -4.4, 14.5, 18.2, 20.8, 25.9, 26.0, 27.4, 32.8, 39.0, 67.8, 70.3, 125.1, 127.1, 130.8, 132.3, 178.7. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.2639, found 391.2628.

(2*S*,4*Z*,7*Z*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)deca-4,7-dien-1-ol (23)

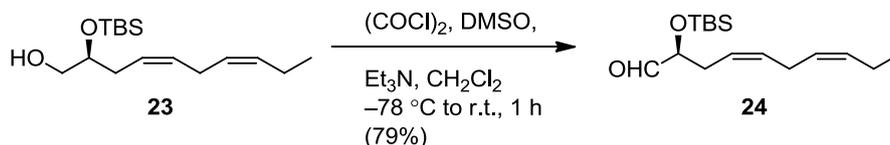


アルゴン雰囲気下、 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ でエステル **22** (3.78 g, 10.27 mmol) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液に DIBAL (1.03 M in Hex, 22 ml, 23 mmol) を滴下し、20 分攪拌した。反応液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (200 ml) と塩化メチレン(100 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。エーテルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫化マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出することにより、アルコール **23** (2.82 g, 9.92 mmol, 97%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{17} = 1.4666$. $[\alpha]_D^{25} = +21$ (c 0.48, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2957, 1255, 1105\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.10 (6H, s), 0.91 (9H, s), 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.65 (1H, br), 2.07 (2H, qui, J = 7.2 Hz), 2.24-2.38 (2H, m), 2.79 (2H, br t, J = 6.9 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 11.1, 5.4 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 11.1, 3.9 Hz), 3.77 (1H, m), 5.27-5.47 (4H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.4, -4.2, 14.5, 18.3, 20.8, 26.0, 26.1, 31.2, 66.2, 72.9, 125.1, 127.0, 130.8, 132.3.

ESI-HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{32}NaO_2Si$ $[M+Na]^+$ 307.2064, found 307.2078.

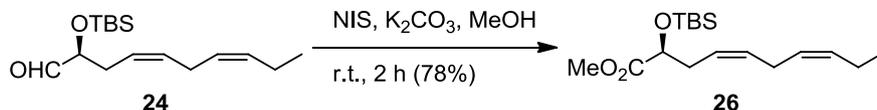
(2*S*,4*Z*,7*Z*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)deca-4,7-dienal (**24**)



アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で塩化オキサリル (1.5 ml, 18 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液に対し、DMSO (2.49 ml, 35.1 mmol) を滴下し 20 分攪拌した。これに対しアルコール **23** (2.49 g, 8.76 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で 20 分攪拌した。続いてトリエチルアミン (7.34 ml, 52.6 mmol) を滴下し 50 分攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (20 : 1) で溶出することによりアルデヒド **24** (2.38 g, 8.42 mmol, 96%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{19} = 1.4646$. $[\alpha]_D^{22} = -19$ (c 1.0, $CHCl_3$). IR (film): $\nu = 3011, 2957, 2931, 1738, 1254, 1112\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.00-2.09 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.78 (2H, br), 4.01 (1H, dt, $J = 1.5, 6.3$ Hz), 5.26-5.53 (4H, m), 9.61 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = $-4.6, -4.5, 14.5, 18.4, 20.8, 25.9, 26.0, 31.1, 77.7, 123.7, 126.8, 131.7, 132.5, 204.1$. ESI-HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{30}NaO_2Si$ $[M+Na]^+$ 305.1907, found 305.1889.

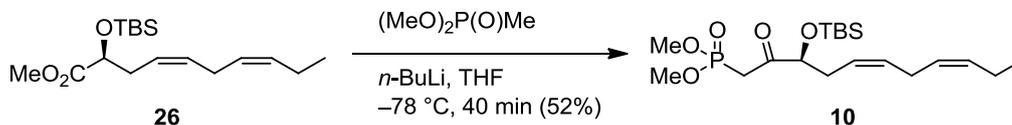
Methyl (2*S*,4*Z*,7*Z*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)deca-4,7-dienoate (**26**)



NIS (3.90 g, 17.3 mmol) のメタノール (90 ml) 溶液に対し、炭酸カリウム (2.67 g, 19.33 mmol) を加え、懸濁液を 20 分攪拌した。アルデヒド **24** (2.44 g, 8.64 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出することによりメチルエステル **26** (2.11 g, 6.76 mmol, 78%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{17} = 1.4618$. $[\alpha]_D^{24} = -1.5$ (c 0.82, CHCl₃). IR (film): $\nu = 3011, 2956, 2858, 1759, 1136$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.01-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.78 (2H, br), 3.72 (3H, s), 4.24 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.26-5.53 (4H, m). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.0, -4.8, 14.5, 18.5, 20.8, 25.8, 25.9, 33.5, 52.0, 72.4, 124.4, 127.1, 131.4, 132.3, 174.0. ESI-HRMS m/z calcd for C₁₇H₃₂NaO₃Si [M+Na]⁺ 335.2013, found 335.1994.

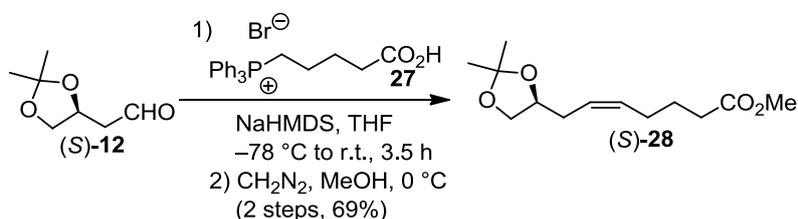
Dimethyl (3*S*,5*Z*,8*Z*)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-oxoundeca-
5,8-dienylphosphonate (10)



アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ でジメチルリン酸メチル (360 mg, 2.90 mmol) の THF (30 ml) 溶液に対し、*n*-BuLi (2.64 M in Hex, 1.1 ml, 2.90 mmol) を加え、15分攪拌した。これにエステル **26** (880 mg, 2.82 mmol) の THF (3 ml) 溶液を加え、40分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1)で溶出することによりホスホネート **10** (0.62 g, 1.48 mmol, 52%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{19} = 1.4728$. $[\alpha]_D^{24} = +13$ (c 1.0, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3445, 3274, 3010, 2957, 2857, 1724, 1257\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.08 (6H, s), 0.92 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.01-2.08 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.76 (2H, br), 3.23 (1H, dd, $J = 19.8, 15.3\text{ Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J = 19.8, 15.3\text{ Hz}$), 3.79 (6H, d, $J = 11.1\text{ Hz}$), 4.17 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 5.23-5.53 (4H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.7, -4.6, 14.5, 18.3, 20.8, 25.8, 26.0, 32.5, 35.5 (d, $J = 135\text{ Hz}$), 53.2 (d, $J = 6\text{ Hz}$), 78.7, 123.7, 126.8, 131.7, 132.5, 204.7. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NaO}_5\text{PSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.2040, found 427.2060.

Methyl (Z)-7-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hept-5-enoate ((S)-28)



アルゴン雰囲気下、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ でホスホニウム塩 **27** (22.3 g, 50.3 mmol) の THF (200 ml) 懸濁液に対し、NaHMDS (1 M in THF, 100 ml, 100 mmol) を 20 分かけて滴下し、そのまま 20 分攪拌した。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ とした後、アルデヒド(**S**)-**12** (7.20 g, 50.0 mmol) の THF (20 ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を室温にし、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に水とエーテルを加え、水で抽出した。水層を硫酸アンモニウムで飽和させ二層とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗精製のカルボン酸を得た。粗精製のカルボン酸をメタノールに溶解し、ジアゾメタンのエーテル溶液 (ニトロソメチルウレアを 50%KOH 水溶液とエーテルの二相系に加えることで調製し、KOH で乾燥したもの) を、TLC で確認しながらカルボン酸が消失するまで加えた。反応液から気泡が出なくなるまで酢酸を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、エーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (4 : 1) で溶出させることによりメチルエステル(**S**)-**28** (8.30 g, 34.3 mmol, 69%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{20} = 1.4558$. $[\alpha]_D^{24} = +23$ (c 0.10, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2958, 2950, 2873, 1739, 1218, 1063\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.35 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.70 (2H, qui, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.09 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.21-2.42 (4H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 7.8, 6.9\text{ Hz}$), 3.67 (3H, s), 4.03 (1H, dd, $J = 7.8, 6.0\text{ Hz}$),

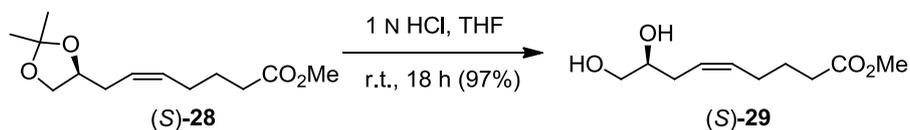
4.11 (1H, m), 5.43 (1H, dt, $J = 10.5, 6.9$ Hz), 5.47 (1H, dt, $J = 10.5, 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.9, 25.8, 26.9, 27.1, 31.7, 33.6, 51.7, 69.2, 75.8, 109.1, 125.3, 131.7, 174.2. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.1410, found 265.1366.

Methyl (*Z*)-7-[(*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hept-5-enoate ((*R*)-28)

上記の(*S*)-20 の合成と同様の方法に従い、(*R*)-12 (10.8 g, 75.0 mmol) より (*R*)-28 (12.24 g, 50.58 mmol, 67%) を無色油状物質として得た。

$m_D^{20} = 1.4557$. $[\alpha]_D^{21} = -24$ (c 0.06, CHCl_3). IR および NMR は(*S*)-28 のものと一致した。ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.1410, found 265.1439.

Methyl (5*Z*,8*S*)-8,9-dihydroxynon-5-enoate ((*S*)-29)

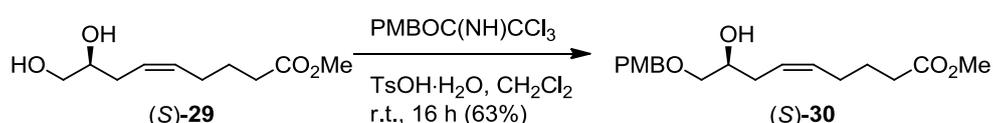


化合物(*S*)-28 (2.634 g, 10.88 mmol) の THF (20 ml) 溶液に対し、1 N 塩酸 (5 ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で溶出することによりジオール(*S*)-29 (2.141 g, 10.60 mmol, 97%) を無色油状物質として得た。

$m_D^{20} = 1.4770$. $[\alpha]_D^{23} = +5.6$ (c 0.02, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3401, 2950, 1738, 1220, 1034 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.71 (2H, qui, $J = 7.2$ Hz), 1.79 (2H, br), 2.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.17-2.31 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J =$

7.2 Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz), 3.75 (1H, m), 5.41-5.57 (2H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.9, 26.8, 31.5, 33.6, 51.8, 66.4, 72.0, 125.9, 132.2, 174.5. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 225.1097, found 225.1104.

Methyl (5*Z*,8*S*)-8-hydroxy-9-(*p*-methoxybenzyloxy)non-5-enoate ((*S*)-30)

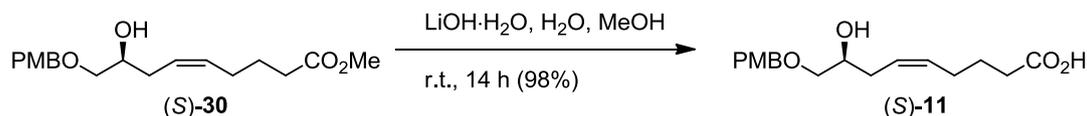


ジオール(*S*)-29 (841 mg, 4.16 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に対し、*p*-メトキシベンジルオキシトリクロロアセトイミデート (1.23 g, 4.36 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液、続いて *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (40.0 mg, 0.21 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (2 : 1) で溶出させることによりエーテル(*S*)-30 (790 mg, 2.62 mmol, 63%) を茶色油状物質として得た。

$m_p^{20} = 1.5162$. $[\alpha]_D^{23} = +2.0$ (c 0.20, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3460, 2950, 1732, 1248, 1035$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.57 (1H, br), 1.69 (2H, qui, $J = 7.2$ Hz), 2.08 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.20-2.25 (2H, m), 2.31 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 9.3, 7.2$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (1H, m), 4.48 (2H, s), 5.42-5.53 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.7$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.9, 26.8, 31.5, 33.6, 51.7, 55.4, 70.4, 73.2, 73.8, 114.0, 126.0, 129.6, 130.2, 131.5, 159.5, 174.2. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.1672,

found 345.1700.

(5*Z*,8*S*)-8-Hydroxy-9-(*p*-methoxybenzyloxy)non-5-enoic acid ((*S*)-11)



エステル(*S*)-30 (790 mg, 2.62 mmol) をメタノール (10 ml) と水 (2 ml) に溶解し、それに対し水酸化リチウム一水和物 (332 mg, 7.92 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に酢酸を加え酸性とし、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を全てまとめ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で溶出することによりヒドロキシカルボン酸(*S*)-11 (742 mg, 2.56 mmol, 98%) を黄色油状物質として得た。

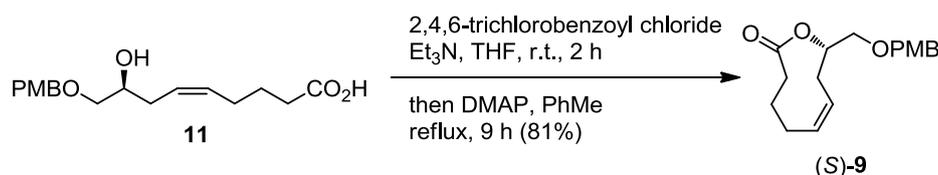
$n_D^{20} = 1.5250$. $[\alpha]_D^{24} = +0.97$ (c 0.40, CHCl₃). IR (film): $\nu = 3420, 2936, 1713, 1248, 1035$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (1H, br), 1.71 (2H, qui, $J = 7.5$ Hz), 2.07-2.14 (2H, m), 2.20-2.27 (2H, m), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.48 (2H, s), 5.45-5.51 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.6, 26.7, 31.4, 33.5, 55.5, 70.5, 73.2, 73.8, 114.0, 126.2, 129.6, 130.2, 131.4, 159.5, 179.2. ESI-HRMS m/z calcd for C₁₇H₂₄NaO₅ [M+Na]⁺ 331.1516, found 331.1541.

(*R,Z*)-8-Hydroxy-9-*p*-Methoxybenzyloxy-5-nonenic acid ((*R*)-11)

上記の(*S*)-11 の合成と同様の方法に従い、(*R*)-28 (12.24 g, 50.58 mmol) より 3 工程を単離せずに(*R*)-11 (6.386 g, 22.02 mmol, 3 steps, 44%) を黄色油状物質として得た。

$m_D^{20} = 1.5246$. $[\alpha]_D^{21} = -0.26$ (c 0.10, CHCl_3). IR および NMR は(*S*)-5 のものと一致した。ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1516, found 331.1507.

(5*Z*,8*S*)-9-(*p*-Methoxybenzyloxy)non-5-en-8-olide ((*S*)-9)



アルゴン雰囲気下、0 °C でヒドロキシカルボン酸(*S*)-11 (2.01 g, 6.91 mmol) の THF (10 ml) 溶液に対し、トリエチルアミン (1.1 ml, 7.88 mmol) と 2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド (1.08 ml, 6.91 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。生じた塩をセライトにより濾過して除去後、トルエンで洗い込んで液量を 60 ml とした。この溶液を還流した DMAP (16.4 g, 134 mmol) のトルエン (2.0 l, 3.5 mM) 溶液に対し、シリンジポンプを用い 8 時間かけて滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。反応液を濃縮しトルエンを留去した後、水を加えエーテルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (9 : 1, then 4 : 1) で溶出することで、ラクトン(*S*)-9 (1.53 g, 5.61 mmol, 81%) を黄色油状物質として得た。

$m_D^{24} = 1.5344$. $[\alpha]_D^{25} = -57$ (c 0.08, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2948, 1740, 1249$,

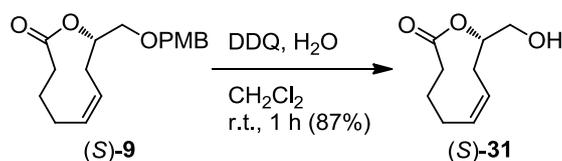
1034 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.78 (1H, m), 2.02-2.09 (3H, m), 2.22-2.55 (4H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.5, 4.8 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.54 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.97 (1H, m), 5.45-5.53 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.5, 26.7, 30.8, 33.7, 55.4, 71.2, 71.9, 73.0, 114.0, 124.6, 129.5, 130.2, 135.0, 159.4, 174.4. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1410, found 313.1441.

(5*Z*,8*R*)-9-(*p*-Methoxybenzyloxy)non-5-en-8-olide ((*R*)-9)

上記の(*S*)-9 の合成と同様の方法に従い、(*R*)-11 (9.0 mg, 0.031 mmol) より (*R*)-9 (6.4 mg, 0.024 mmol, 76%) を黄色油状物質として得た。

$n_D^{24} = 1.5344$. $[\alpha]_D^{21} = +63$ (c 0.15, CHCl_3). IR および NMR は(*S*)-3 のものと一致した。 ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1410, found 313.1407.

(5*Z*,8*S*)-9-Hydroxynon-5-en-8-olide ((*S*)-31)



化合物(*S*)-9 (246 mg, 0.903 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、水 (0.3 ml) と DDQ (0.29 g, 1.28 mmol) を加え、二層を室温で1時間激しく攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸

エチル (2 : 1) で溶出することにより、アルコール(*S*)-**31** (134 mg, 0.787 mmol, 87%) を無色油状物質として得た。

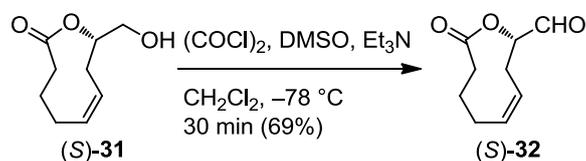
$n_D^{24} = 1.4985$. $[\alpha]_D^{25} = -86$ (c 0.18, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3444, 2948, 1744, 1715 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.61 (1H, br), 1.81 (1H, m), 1.99-2.13 (3H, m), 2.25-2.55 (4H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 4.88 (1H, m), 5.45-5.56 (2H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4, 26.7, 30.2, 33.7, 64.8, 74.1, 124.4, 134.9, 174.6. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 193.0835, found 193.0831.

(5*Z*,8*R*)-9-Hydroxynon-5-en-8-olide ((*R*)-**31**)

上記の(*S*)-**31** の合成と同様の方法に従い、(*R*)-**9** (2.53 g, 9.32 mmol) より (*R*)-**31** (1.22 g, 7.19mmol, 77%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{24} = 1.4985$. $[\alpha]_D^{21} = +84$ (c 0.14, CHCl_3). IR および NMR は(*S*)-**31** のものと一致した。 ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 193.0835, found 193.0793.

(5*Z*,8*S*)-8-Formyloct-5-en-8-olide ((*S*)-**32**)



アルゴン雰囲気下、 -78°C で塩化オキサリル (2.16 g, 17.0 mmol) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液に対し、DMSO (2.4 ml, 33.8 mmol) を滴下し 15 分攪拌した。これに対しアルコール(*S*)-**31** (1.45 g, 8.53 mmol) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液を滴下し、20 分攪拌した。続いてトリエチルアミン (7.0 ml, 50.2

mmol) を滴下し 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (3 : 1) で溶出させることによりアルデヒド(*S*)-**32** (983 mg, 5.85 mmol, 69%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{24} = 1.5056$. $[\alpha]_D^{24} = -163$ (c 0.05, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2946, 1746 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.82 (1H, m), 2.08-2.52 (7H, m), 5.17 (1H, ddd, $J = 9.3, 4.2, 1.2 \text{ Hz}$), 5.46-5.61 (2H, m), 9.74 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4, 26.5, 28.7, 33.3, 76.9, 123.2, 136.1, 173.8, 198.8. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 191.0679, found 191.0667.

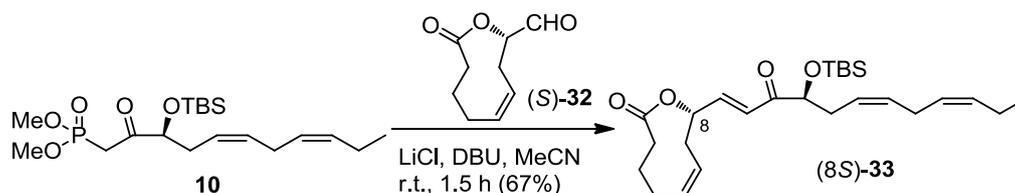
(5*Z*,8*R*)-8-Formyl-5-octen-8-olide ((*R*)-**32**)

上記の(*S*)-**32** の合成と同様の方法に従い、(*R*)-**31** (975 mg, 5.88 mmol) より (*R*)-**32** (889 mg, 5.29 mmol, 90%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{20} = 1.5041$. $[\alpha]_D^{21} = +167$ (c 0.05, CHCl_3). IR および NMR は(*S*)-**32** のものと一致した。 ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 191.0679, found 191.0683.

(5*Z*,8*S*,9*E*,12*S*,14*Z*,17*Z*)-12-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-

11-oxoicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((*S*)-**33**)

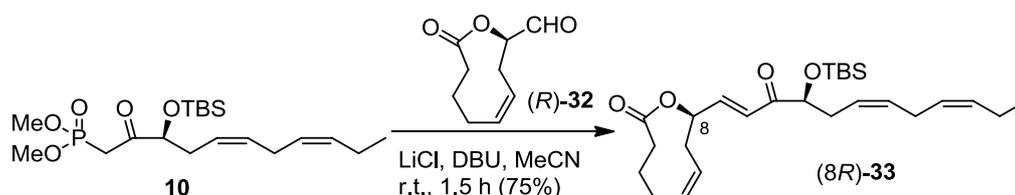


アルゴン雰囲気下、ホスホネート **10** (1.41 g, 3.34 mmol) の無水アセトニトリル (10 ml) 溶液に対し、DBU (0.60 ml, 4.0 mmol)、塩化リチウム (269 mg, 6.3 mmol)、アルデヒド(*S*)-**32** (509 mg, 3.0 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出することにより、オレフィン(*S*)-**33** (900 mg, 2.02 mmol, 67%) を無色油状物質として得た。

$m_p^{19} = 1.4980$. $[\alpha]_D^{22} = -92$ (c 0.16, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2954, 2929, 1748, 1698, 1632 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.04 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.94 (9H, s), 0.96 (3H, t, $J = 7.2\text{H}$), 1.82 (1H, m), 2.01-2.49 (11H, m), 2.76 (2H, br t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.14 (1H, m), 5.22-5.61 (7H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 15.9, 0.9 \text{ Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J = 15.9, 3.3 \text{ Hz}$). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.7, -4.6, 14.4, 18.4, 22.9, 25.5, 26.0, 26.5, 31.8, 33.2, 33.6, 33.9, 71.7, 78.5, 123.8, 124.1, 124.2, 127.0, 131.4, 132.4, 135.8, 144.0, 173.7, 201.5. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2925, found 447.2994.

(5*Z*,8*R*,9*E*,12*S*,14*Z*,17*Z*)-12-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-

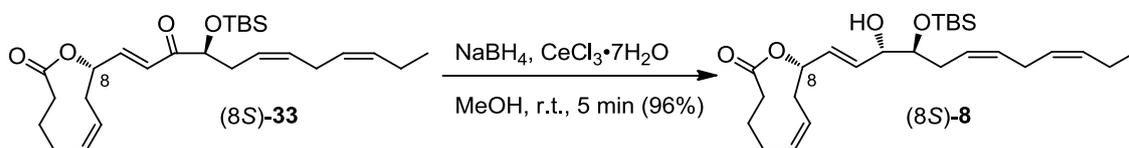
11-oxoicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8*R*)-33**)**



上記の(*S*)-**33** と同様の方法で、**10** (422 mg, 1.00 mmol) と(*R*)-**32** (169 mg, 1.00 mmol) より(*R*)-**33** (336 mg, 0.751 mmol, 75%) を無色油状物質として得た。

$m_D^{18} = 1.4979$. $[\alpha]_D^{22} = +118$ (c 0.03, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2954, 2929, 1747, 1698, 1632 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.02 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.82 (1H, m), 2.01-2.53 (11H, m), 2.77 (2H, br t, $J = 6.3$ Hz, 16-H), 4.14 (1H, dd, $J = 6.9, 5.4$ Hz), 5.21-5.57 (7H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 15.6, 1.5$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.7, -4.6, 14.5, 18.4, 20.8, 25.6, 25.9, 26.6, 29.9, 33.2, 33.4, 33.9, 71.8, 78.5, 123.8, 124.1, 124.2, 127.0, 131.4, 132.4, 135.8, 144.1, 173.6, 201.4. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2925, found 447.2905.

**(5*Z*,8*S*,9*E*,11*S*,12*S*,14*Z*,17*Z*)-12-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-
11-hydroxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8*S*)-8)**

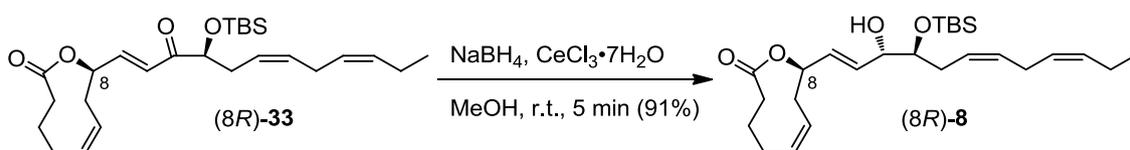


アルゴン雰囲気下、ケトン(*S*)-33 (91.3 mg, 0.205 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に対し、塩化セリウム七水和物 (86.2 mg, 0.231 mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (11.1 mg, 0.293 mmol) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出することによりアルコール(*S*)-8 (88.1 mg, 0.917 mmol, 96%) を無色油状物質として得た。

$m_D^{18} = 1.4982$. $[\alpha]_D^{16} = -72$ (c 0.11, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3469, 2930, 1743 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.07 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.90 (9H, s),

0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.80 (1H, m), 2.02-2.51 (11H, m), 2.80 (2H, br t, $J = 6.9$ Hz), 3.62 (1H, m), 4.02 (1H, br t, $J = 3.6$ Hz), 5.26-5.52 (7H, m), 5.74-5.87 (2H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.4, -4.0, 14.5, 18.3, 20.8, 25.5, 25.9, 26.1, 26.6, 32.0, 33.7, 34.5, 72.5, 72.8, 75.2, 124.7, 124.9, 127.0, 129.6, 131.2, 132.4, 133.0, 135.2, 173.8. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.2901, found 471.2904.

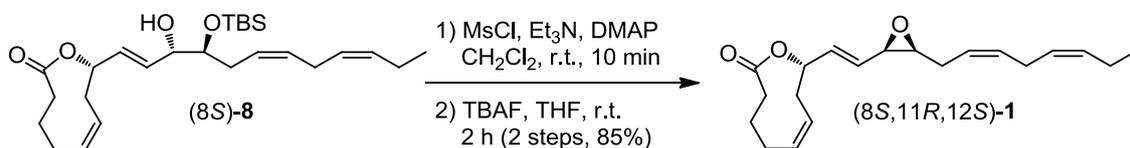
(5*Z*,8*R*,9*E*,11*S*,12*S*,14*Z*,17*Z*)-12-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8*R*)-8)



上記の(8*S*)-8 の合成と同様の方法で、(8*R*)-33 (336 mg, 0.751 mmol) より (8*R*)-8 (305.9 mg, 0.683 mmol, 91%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{18} = 1.4974$. $[\alpha]_D^{18} = +54$ (c 0.09, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3480, 2929, 1743 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.06 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.80 (1H, m), 2.02-2.51 (11H, m), 2.80 (2H, br t, $J = 6.9$ Hz), 3.61 (1H, m), 4.00 (1H, br t, $J = 3.6$ Hz), 5.25-5.52 (7H, m), 5.73-5.87 (2H, m, 9-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.4, -4.0, 14.5, 18.3, 20.8, 25.6, 25.9, 26.1, 26.6, 32.1, 33.7, 34.6, 72.5, 72.7, 75.1, 124.7, 124.9, 127.0, 129.5, 131.2, 132.5, 133.0, 135.2, 173.9. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.3082, found 449.3035.

(5*Z*,8*S*,9*E*,11*R*,12*S*,14*Z*,17*Z*)-11,12-Epoxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide
((8*S*,11*R*,12*S*)-1)

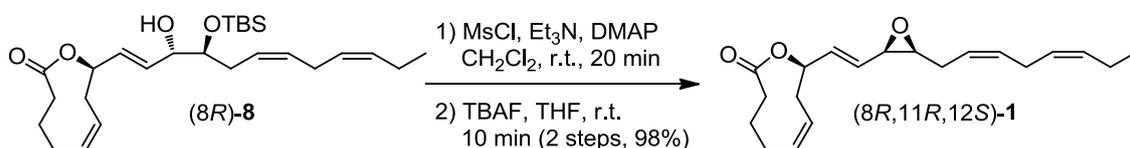


アルゴン雰囲気下、(8*S*)-8 (195 mg, 0.434 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に対し、トリエチルアミン (0.5 ml, 3.58 mmol)、DMAP (284 mg, 2.32 mmol)、塩化メタンスルホニル (155 mg, 1.35 mmol) を順次加え、10分攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を THF (10 ml) に溶解後、TBAF (420 mg) を加え2時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出させることにより、β-エポキシド(8*S*,11*R*,12*S*)-1 (124.8 mg, 0.368 mmol, 85%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{16} = 1.5156$. $[\alpha]_D^{20} = -98$ (c 0.10, MeOH). IR (film): $\nu = 2962, 1742, 1218, 1136, 969$ cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, 20-H), 1.76 (1H, m, 3- H_a), 2.03-2.29 (7H, m, 2- H_a , 3- H_b , 4- H_a , 7- H_a , 13- H_a , 19-H), 2.32-2.55 (4H, m, 2- H_b , 4- H_b , 7- H_b , 13- H_b), 2.73-2.85 (2H, m, 16-H), 3.13 (1H, dt, $J = 4.5, 6.5$ Hz, 12-H), 3.47 (1H, br dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz, 11-H), 5.24-5.31 (2H, m, 8-H, 17-H), 5.35-5.52 (5H, m, 5-H, 6-H, 14-H, 15-H, 18-H), 5.76 (1H, ddd, $J = 15.5, 7.0, 1.5$ Hz, 10-H), 6.03 (1H, ddd, $J = 15.5, 5.5, 1.0$ Hz,

9-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 14.7, 21.5, 26.3, 26.6, 27.1, 27.5, 34.4, 35.4, 57.2, 59.4, 73.9, 124.9, 125.5, 127.2, 127.9, 132.0, 133.0, 135.2, 136.3, 175.6. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1931, found 339.1942.

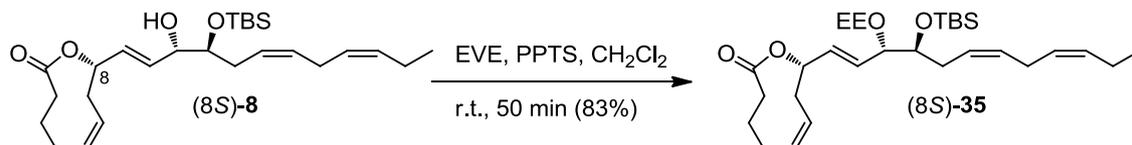
(5Z,8R,9E,11R,12S,14Z,17Z)-11,12-Epoxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide
((8R,11R,12S)-1)



上記の(8*S*,11*R*,12*S*)-1の合成と同様の方法で、(8*R*)-8 (10 mg, 0.0223 mmol) より(8*R*,11*R*,12*S*)-1 (7.4 mg, 0.022 mmol, 98%) を無色油状物質として得た。
 $m_D^{16} = 1.5144$. $[\alpha]_D^{24} = +88$ (c 0.22, MeOH). IR (film): $\nu = 2961, 1743, 1218, 1137, 969 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, 20-H), 1.76 (1H, m, 3- H_a), 2.03-2.30 (7H, m, 2- H_a , 3- H_b , 4- H_a , 7- H_a , 13- H_a , 19-H), 2.32-2.55 (4H, m, 2- H_b , 4- H_b , 7- H_b , 13- H_b), 2.74-2.86 (2H, m, 16-H), 3.12 (1H, dt, $J = 4.5, 6.5$ Hz, 12-H), 3.48 (1H, br dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 11-H), 5.25-5.32 (2H, m, 8-H, 17-H), 5.35-5.52 (5H, m, 5-H, 6-H, 14-H, 15-H, 18-H), 5.76 (1H, ddd, $J = 15.5, 7.0, 1.5$ Hz, 10-H), 6.04 (1H, ddd, $J = 15.5, 5.5, 1.0$ Hz, 9-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 14.7, 21.5, 26.3, 26.7, 27.1, 27.5, 34.4, 35.3, 57.3, 59.4, 73.8, 124.9, 125.5, 127.3, 127.9, 132.0, 133.0, 135.3, 136.3, 175.6. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1931, found 339.1910.

(5Z,8S,9E,11S,12S,14Z,17Z)-12-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-

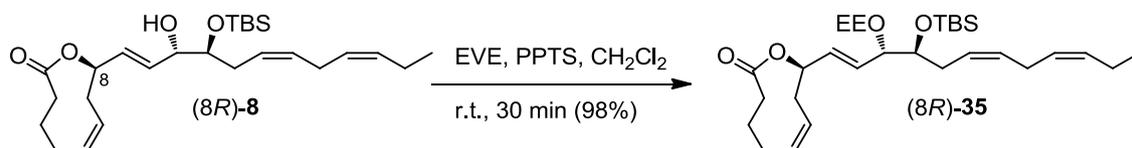
11-(1-ethoxyethoxy)licosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8S)-35)



アルコール(8S)-8 (389 mg, 0.867 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に対し、エチルビニルエーテル (0.86 ml, 8.99 mmol) と PPTS (22.2 mg, 0.883 mmol) を加え、室温で 50 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーを行い、ヘキサン/酢酸エチル (20 : 1) で溶出することで(8S)-35 (373.8 mg, 0.718 mmol, 83%) を無色油状のエトキシエチルに由来するジアステレオマー混合物として得た。

$n_D^{18} = 1.4838$. $[\alpha]_D^{18} = -51$ (c 0.24, CHCl₃). IR (film): $\nu = 2956, 2930, 1746$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.05 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.887, 0.891 (9H, two s), 0.96 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.17, 1.19 (3H, two t, $J = 6.9$ Hz), 1.29, 1.31 (3H, two d, $J = 5.4$ Hz), 1.73-1.87 (1H, m), 2.01-2.53 (11H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 3.40-3.78 (3H, m), 4.00-4.10 (1H, m) 4.69, 4.76 (1H, two q, $J = 5.4$ Hz), 5.25-5.54 (7H, m), 5.73-5.84 (2H, m). ESI-HRMS m/z calcd for C₃₀H₅₂NaO₅Si [M+Na]⁺ 543.3476, found 543.3452.

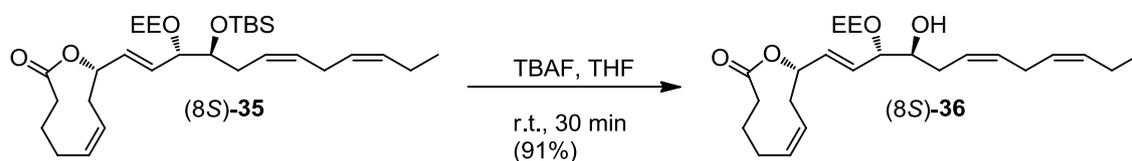
**(5Z,8R,9E,11S,12S,14Z,17Z)-12-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-
11-(1-ethoxyethoxy)licosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8R)-35)**



上記の(8S)-35の合成と同様の方法で、(8R)-8 (7.5 mg, 0.017 mmol) より (8R)-35 (8.5 mg, 0.016 mmol, 98%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{16} = 1.4848$. $[\alpha]_D^{18} = +64$ (c 0.17, CHCl_3). IR (film): $\nu = 2956, 2929, 1746 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.05-0.09 (6H, m), 0.89 (9H, br), 0.96 (3H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.17, 1.19 (3H, two t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.30, 1.33 (3H, two d, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 1.71-1.87 (1H, m), 2.01-2.52 (11H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 3.41-3.80 (3H, m), 3.91-4.08 (1H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 5.25-5.51 (7H, m), 5.72-5.84 (2H, m). ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NaO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.3476, found 543.3452.

**(5Z,8S,9E,11S,12S,14Z,17Z)-11-(1-Ethoxyethoxy)-
12-hydroxylicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8S)-36)**

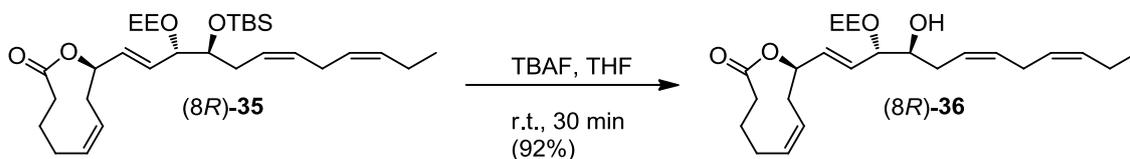


(8S)-35 (364 mg, 0.699 mmol) の THF (4 ml) 溶液に対し、TBAF (620 mg) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢

酸エチル (2 : 1) で溶出することによりアルコール(8*S*)-**36** (260 mg, 0.640 mmol, 91%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{16} = 1.4989$. $[\alpha]_D^{18} = -90$ (c 0.05, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3481, 2971, 2932, 1743 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.96 (3H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.17, 1.21 (3H, two t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.31-1.34 (3H, m), 1.73-1.88 (1H, m), 2.03-2.54 (11H, m), 2.78 (2H, br), 3.37-3.70 (3H, m), 3.78 (0.5H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.96 (0.5H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.67-4.73 (1H, m), 5.28-5.53 (7H, m), 5.62-5.86 (2H, m). ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.2611, found 429.2591.

**(5*Z*,8*R*,9*E*,11*S*,12*S*,14*Z*,17*Z*)-11-(1-Ethoxyethoxy)-
12-hydroxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide ((8*R*)-**36**)**

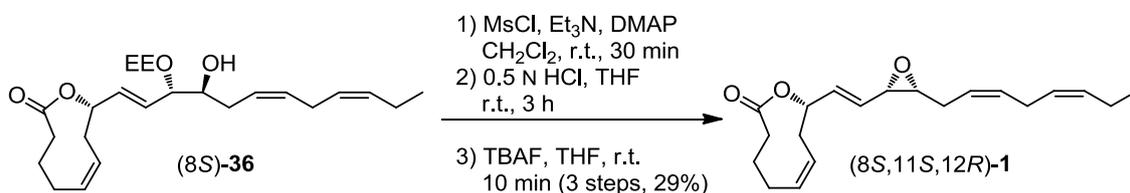


上記の(8*S*)-**36** の合成と同様の方法で、(8*R*)-**35** (8.5 mg, 0.016 mmol) より (8*R*)-**36** (6.1 mg, 0.015 mmol, 92%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{16} = 1.4989$. $[\alpha]_D^{18} = +99$ (c 0.03, CHCl_3). IR (film): $\nu = 3482, 2973, 1743 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.97 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.18, 1.21 (3H, two t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.32-1.34 (3H, m), 1.72-1.87 (1H, m), 2.01-2.54 (11H, m), 2.78 (2H, br t, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.37-3.71 (3H, m), 3.78 (0.5H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.96 (0.5H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 4.69-4.74 (1H, m), 5.27-5.53 (7H, m), 5.62-5.87 (2H, m). ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 429.2611, found 429.2655.

(5*Z*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,14*Z*,17*Z*)-11,12-Epoxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide

((8*S*,11*S*,12*R*)-1)

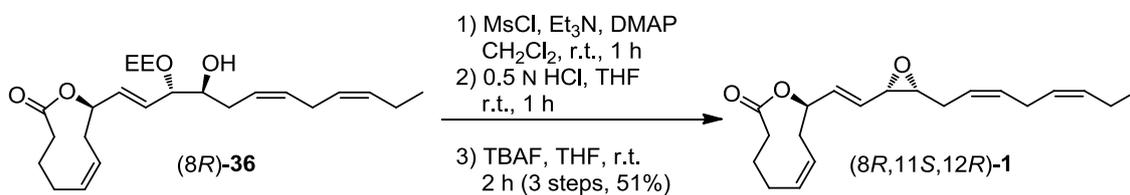


アルゴン雰囲気下、アルコール(8*S*)-36 (256 mg, 0.630 mmol) の塩化メチレン溶液に対し、トリエチルアミン (0.53 ml, 3.80 mmol) 、 DMAP (231 mg, 1.89 mmol) 、 塩化メタンスルホニル (220 mg, 1.92 mmol) を順次加え、30分攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を精製することなく、THF (6 ml) に溶解し、0.5 N の塩酸 (6 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を THF (6 ml) に溶解後、TBAF (615 mg) を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/酢酸エチル (25 : 1) で溶出することにより、 α -エポキシド (8*S*,11*S*,12*R*)-1 (140 mg, 0.182 mmol, 29%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{16} = 1.5151$. $[\alpha]_D^{20} = -88$ (c 0.11, MeOH). IR および NMR は (8*R*,11*R*,12*S*)-1 のものと一致した。ESI-HRMS m/z calcd for C₂₀H₂₈NaO₃ [M+Na]⁺ 339.1931, found 339.1933.

(5*Z*,8*R*,9*E*,11*S*,12*R*,14*Z*,17*Z*)-11,12-Epoxyicosa-5,9,14,17-tetraen-8-olide

((8*R*,11*S*,12*R*)-1)



上記の方法に従い、(8*R*)-**36** (6.1 mg, 0.015 mmol) より (8*R*,11*S*,12*R*)-**1** (2.6 mg, 0.0077 mol, 51%) を無色油状物質として得た。

$n_D^{16} = 1.5153$. $[\alpha]_D^{24} = +96$ (c 0.18, MeOH). IR および NMR は (8*S*,11*R*,12*S*)-**1** のものと一致した。ESI-HRMS m/z calcd for C₂₀H₂₈NaO₃ [M+Na]⁺ 339.1931, found 339.1925.

第3章に関する実験

本章の内容は、学術雑誌論文として出版する計画があるため公表できない。5年以内に出版予定である。

参考文献

- 1) David J. Newman and Gordon M. Cragg *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- 2) 高橋順太郎・猪子吉人「河豚之毒」明治 22 (1889) 年『帝国大学紀要医科』
第 1 冊第 5 号
- 3) a) D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura and Y. Hirata *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796-4798.
b) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710.
- 4) Haruki Niwa, Kazumasa Wakamatsu, and Kiyoyuki Yamada *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4543-4546.
- 5) Papendorf O., König G. M., Wright A. D., Chorus I., Oberemm A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1298-1300.
- 6) Xuan Luo, Famei Li, Jongki Hong, Chong-O. Lee, Chung Ja Sim, Kwang Sik Im, and Jee H. Jung *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 567-571.
- 7) a) Rodney A. Fernandes and Pullaiah Kattanguru *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1788-1790. b) Rodney A. Fernandes and Pullaiah Kattanguru *Tetrahedron Assymetry* **2011**, *22*, 1930-1935. c) Eppakayala Sreedhar, Arramshetti Venkanna, Nagula Chandramouli, K. Suresh Babu and Janaswamy Madhusudana Rao *Eur J. Org. Chem.* **2011**, *6*, 1078-1083. d) Ryo Towada, Yusuke Kurashina and Shigefumi Kuwahara *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6878-6881. e) Ryo Towada and Shigefumi Kuwahara *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3774-3781.
- 8) Junji Inanaga, Kuniko Hirata, Hiroko Saeki, Tsutomu Katsuki and Masaru Yamaguchi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- 9) Oyo Mitsunobu, Masaaki Yamada and Teruaki Mukaiyama *Bull. Chem.*

- Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.
- 10) a) K. Mori, T. Takigawa and T. Matsuo *Tetrahedron* **1979**, *35*, 933-948. b) Seiki Saito, Takashi Hasegawa, Masami Inaba, Ryosuke Nishida, Toshikazu Fujii, Seiya Nomizu, and Toshio Moriwake *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392. c) Seiki Saito, Teruhiko Ishikawa, Akiyoshi Kuroda, Kazuya Koga, and Toshio Moriwake *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4067-4086.
- 11) Koichi. Kojima, Kazuo Koyama and Shigeo Amemiya *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4449-4462.
- 12) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318.
- 13) Chriss McDonald, Harald Holcomb, Kenneth Kennedy, Elijah Kirkpatrick, Todd Leathers, and Penny Vanemon *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1213-1215.
- 14) Mary A. Blanchette, William Choy, Jeffery T. Davis, Amy P. Essinfeld, Satoru Masamune, William R. Roush, Toshiya Sakai *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- 15) Ikuko Ohtani, Takenori Kusumi, Yoel Kashman and Hiroshi Kakisawa *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- 16) Anne Mengel and Oliver Reiser *Chem. Rev.* **1999**, 1191-1224.
- 17) Xinhui Tian, Li Li, Yanbao Hu, Hongwu Zhang, Yuetao Liu, Hong Chen, Gang Ding and Zhongmei Zou, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 7880-7883.
- 18) a) L. H. Zalkow, R. N. Harris and D. Van Derveer *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 420-421. b) Anne Gauvin, Jacques Susperregui, Patrick Barth, Rémy Louis, Gérard Déléris and Jacqueline Smadja *Phytochemistry* **2004**, *65*, 897-901. c) Neil Comey, Alexander I Grey,

- Ingrid L Hook, Paraic James and Helen Sheridan *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1057-1060. d) Ferdinand Bohlmann, Christa Zdero, Rolf Bohlmann, Robert M. King and Harold Robinson *Phytochemistry* **1980**, *19*, 579-582. e) Benito Reyes-Trejo and Pedro Joseph-Nathan *Phytochemistry* **1999**, *51*, 75-78. f) A. San Feliciano, M. Medarde, M. Gordaliza, E. Del Olmo and J. M. Miguel Del Corral *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1153-1160.
- 19) a) Martin Karpf and André S. Dreiding *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 4569-4570. b) Amos B. Smith III and Paula J. Jerris *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 194-195. c) Amos B. Smith III and Paula J. Jerris *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1845-1855. d) Heinrich Schostarez and Leo A. Paquette *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 722-724. e) Wolfgang Oppolzer and Fabrizio Marazza *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1575-1578. f) Paul A. Wender and Geoffrey B. Dreyer *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5805-5807. g) J. Wrobel, K. Takahashi, V. Honkan, G. Lannoye, J. M. Cook and Steven H. Bertz *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 139-141. h) Yoshito Tobe, Shinya Yamashita, Toshiro Yamashita, Kiyomi Kakiuchi and Yoshinobu Odaira *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1259-1260. i) Bradford P. Mundy, David Wilkening and Kenneth B. Lipkowitz *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5727-5731. j) David Wilkening and Bradford P Mundy *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 4619-4622. k) Eugene A. Mash, Shivanand K. Math and Christopher J. Flann *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 2147-2150. l) Craig P. Jasperse and Dennis P. Curran *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5601-5609. m) Lutz Fitjer, Andreas Kanschik and Marita Majewski *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 5525-5528. n) George A. Kraus and Jianmin Shi *J. Org. Chem.* **1991**, *56*,

- 4147-4151. o) Sha Chin-Kang, Jean Tsong-Shin and Wang Deh-Chi *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3745-3748. p) Suresh Chander Suri *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 8321-8324. q) Hee-Yoon Lee, Deog-Il Kim and Sunggak Kim *Chem. Commun.* **1996**, 1539-1540. r) Curt A. Dvorak and Viresh H. Rawal *Chem. Commun.* **1997**, 2381-2382. s) Benoît De Boeck and Gerald Pattenden *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6975-6978. t) Hee-Yoon Lee, Deuk Kyu Moon and Jong Soo Bahn *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1455-1458.
- 20) a) Kenji Otsubo, Junji Inanaga, Masaru Yamaguchi *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5763-5764. b) Shin-ichi Fukuzawa, Masahiro Iida, Akira Nakanishi, Tatsuo Fujinami, Shizuyoshi Sakai *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 920-921.
- 21) Daniel Sol, Yolanda Cancho, Amadeu Llebaria, Josep M. Moret and Antonio Delgado *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12133-12134.
- 22) a) Ihsan U. Khand, Graham R. Knox, Peter L. Pauson and William E. Watts *Chem. Commun.*, **1971**, 36. b) Ihsan U. Khand, Graham R. Knox, Peter L. Pauson and William E. Watts *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 975-977. c) Ihsan U. Khand, Graham R. Knox, Peter L. Pauson and William E. Watts *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977-981.
- 23) Mark E. Duggan, James J. Perkins, Robert S. Meissner WO1999030713 A1
- 24) James R. Frost, Choon Boon Cheong, Wasim M. Akhtar, Dimitri F. J. Caputo, Neil G. Stevenson, and Timothy J. Donohoe *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 15664–15667.

- 25) a) B. V. Subba Reddy, S. Gopal Reddy, M. Ramana Reddy, Manika Pal Bhadra and A. V. S. Sarma *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7257-7260. b) Virginie Mouriès, Bénédicte Delouvrié, Emmanuel Lacôte, Louis Fensterbank and Max Malacria *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *11*, 1776-1787.
- 26) Narayana Murthy Y.V.S., Narayana Pillai *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6067-6070.
- 27) Jose A. Cabral, Theodore Cohen, Wendel W. Doubleday, Ellen Francis Duchelle, Gideon Fraenkel, Bao Shan Guo and Simon H. Yu *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3680-3684.
- 28) a) A. C. Day¹ and M. C. Whiting *Org. Synth.* **1970**, *50*, 3. b) S. D. Andrews¹, A. C. Day¹, P. Raymond¹, and M. C. Whiting *Org. Synth.* **1970**, *50*, 27.

謝辞

本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室において行ったものであり、本研究を遂行するにあたり、お世話になった方々に感謝の言葉を申し上げます。

適切なお指導と有機化学の面白さについてご教授くださいました東京大学大学院農学生命科学研究科有機化学研究室の渡邊秀典教授に深く御礼申し上げます。

細かに実験の方策をご教授くださりました東京大学大学院農学生命科学研究科有機化学研究室の石神健准教授に深く御礼申し上げます。

常に実験を気にかけて、適切に間違いを指摘し正していただいた東京大学大学院農学生命科学研究科有機化学研究室の森直紀助教に深く感謝を申し上げます。

Topsentolide A₁ の各種チャートをご供与くださり、絶対立体配置の決定を可能にしてくださいました Pusan National University の Jee H. Jung 教授に深く感謝を申し上げます。

Topsentolide A₁ の生物活性の測定を行って頂きました福島県立医科大学の高木基樹教授、産業総合技術研究所の新家一男研究長に深く感謝を申し上げます。

実験に必要な試薬や器具を迅速に届けていただきました山本薬品商会の山本良文氏、オオウチサイエンスの故・大内清海氏、大内基義氏に深く感謝を申し上げます。

社会人大学院生として研究を行うにあたり、快く派遣を許してくださった長谷川香料株式会社元総合研究所所長の故・南木昂氏をはじめとし、元技術研究所所長藤田明博士、総合研究所所長斉藤司博士、技術研究所所長駒井強博士に

深く感謝を申し上げます。

同じく快く送り出してくださった長谷川香料株式会社技術研究所第一部部長の渡辺広幸博士をはじめ、技術研究所第一部および関係部署の一同様に深く感謝を申し上げます。

最後に日常生活などのサポートを行いながら時に相談相手となり、時に叱咤激励し、研究生活を続けるに当たり精神的支えとなりました、妻由樹と息子明史に深く感謝を申し上げます。