

# 効率的な骨格構築に基づく 生物活性有機化合物の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科  
応用生命化学専攻 博士後期課程

平成 21 年度進学

小倉由資

指導教員 東京大学大学院

農学生命科学研究科教授

渡邊秀典

# 効率的な骨格構築に基づく生物活性有機化合物の合成研究

## 目次

略語表	1
序論	4
本論	
第一章 (±)-Lysidicin A の合成研究	
第一節 背景	7
1.1 序	7
1.2 Lysidicin 類の単離	10
1.3 Lysidicin 類の生合成	11
1.4 Lysidicin A の合成目的	15
第二節 合成研究	16
2.1 逆合成解析	16
2.2 アリルアリールエーテル <b>24</b> の合成	18
2.3 連続的 Claisen 転位の検討	20
2.4 基本骨格の構築	21
2.5 イソバレリル基の導入段階、導入方法と保護基の検討	23
2.5.1 連続的 Claisen 転位の前に導入する検討 (①)	25
2.5.2 連続的 Claisen 転位の後に導入する検討 (②)	27
2.5.3 オゾン酸化の後に導入する検討 (③)	33
2.6 Lysidicin A の全合成	34
第三節 まとめ	42

<b>第二章 抗マラリア原虫活性を有する Anthecularin の不斉合成研究</b>	
第一節 背景	44
1.1 序	44
1.2 Anthecularin の単離	47
1.3 セスキテルペンラクトンの生合成・分類と Anthecularin の生合成	48
1.4 Anthecularin の構造的特徴と合成目的	52
第二節 他のグループの全合成研究	53
第三節 合成研究	55
3.1 逆合成解析	55
3.2 二環性ラクトンの合成	57
3.3 ジビニル化の検討（ルート A）	61
3.4 段階的にビニル基を導入する検討（ルート B）	63
3.5 ダブルアリリック四級不斉炭素の構築	64
3.6 (+)-Anthecularin の全合成と絶対立体配置の決定	66
3.7 今後の展望	69
第四節 まとめ	70
 <b>第三章 癌細胞遊走阻害物質である UTKO1 に関する研究</b>	
第一節 背景	72
1.1 序	72
1.2 Moevarastin の単離・構造決定とその作用機構の解明	75

1.3 UTKO1 の開発	77
第二節 UTKO1 に関する研究目的	80
第三節 UTKO1 のビオチン標識体合成と標的タンパク質の同定	83
3.1 UTKO1 のビオチン標識体のデザイン	83
3.2 UTKO1 (ジアステレオマー混合物) の合成	84
3.3 UTKO1 のビオチン標識体合成	86
3.4 UTKO1 の標的タンパク質の同定と UTKO1 の作用機構の解明	87
第四節 UTKO1 の四異性体合成とそれらの生物活性	90
4.1 光学的に純粋な UTKO1 の合成戦略	91
4.2 光学的に純粋なジヒドロ- $\alpha$ -イオノンの両鏡像体合成	92
4.3 光学的に純粋な UTKO1 の四異性体合成	93
4.4 UTKO1 の四異性体の生物活性	99
4.5 今後の展望	100
第五節 まとめ	100
総括	103
実験の部	107
第一章	108
第二章	123
第三章	140
参考文献一覧	154
謝辞	161

## 略語表

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
Ar	aryl
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Bn	benzyl
BOP	benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bu	butyl
CBB	coomassie brilliant blue
d.	day(s)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DNB	dinitrobenzoyl
EDCl	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
EGF	epidermal growth factor
eq.	equivalent
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
HMBC	heteronuclear multiple-bond coherence
HMPA	hexamethylphosphoramide
<i>i</i>	iso
Imid.	imidazole

KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MEM	(2-methoxyethoxy)methyl
MOE	2-methoxyethyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl
<i>n</i>	normal
NOE	nuclear Overhauser effect
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
O.N.	over night
Pent.	pentane
Piv	pivaloyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Ph	phenyl
Py	pyridine
RCM	ring closing metathesis
rt	room temperature
SDS	sodium dodecyl sulfate
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate poly acrylamide gel electrophoresis
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammmonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography

TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
tol.	toluene
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

## 序論

動物、植物、昆虫、微生物などの生体の中には、極めて多くの低分子有機化合物が存在している。これらの低分子有機化合物の数は確認されているだけでも膨大な数であるが、現在に至っても多くの報告が相次いでおり、生物が進化を続けていく限り、その数もまた増えていくことであろう。生体内における低分子有機化合物は、一次代謝産物に含まれるものと二次代謝産物に含まれるものの二種類に分類できる。前者は生物個体の維持、増殖、再生産に必須で生物界に普遍的に存在している糖や核酸などであり、これらはいわゆる生命活動を維持するのに何らかの役割を果たしている。後者は、生物個体の生育には直接的な影響を与えないものであり、数としては一次代謝産物よりも圧倒的に多い。しかし、このような低分子有機化合物は他の生物個体や細胞に対して何らかの生物活性を有している場合も少なくない。すなわち、天然に存在する低分子有機化合物の多くは、生命現象をつかさどる担い手として深くそれに関与しているのである。

このように、生命現象と低分子有機化合物の間には深い関係があるが、近代科学が発展を始めた当初から、多くの有機化学者が興味深い生命現象に惹かれてきた。そして彼らは、生命現象をつかさどる化合物が何であるのかを明らかにする研究に力を入れた。その一例が、植物ホルモンや昆虫フェロモンなどの生物活性を有する天然物を単離・構造決定し、全合成によって構造等の確認を行う研究であり、この研究は現在でも盛んに行われている。そしてこのような研究が精力的に行われるのと並行して分析化学や有機合成化学などの関係領域が著しく発展し、極めて複雑な構造を有する天然物の構造決定や全合成ができるようになった。そしてそれらの研究成果は、有用な天然物を大量に合成したり遺伝子組み換え技術を利用して微生物発酵させたりすることによって、医薬や農薬、または香料として我々の生活の質を向上させることにも

つながった。

さらに天然物そのものを利用するだけでなく、その天然物の構造を手がかりとしてそれを改良し、人工的に開発したより有用な化合物を利用できるようにもなった。天然物を由来とする医薬や農薬が多く開発されて来たのは、これらの発展的な研究成果と言える。

現代では、この領域が更に発展してケミカルバイオロジーと呼ばれる領域を築くようになっている。ケミカルバイオロジーとは、有機化学的手法を用いて生命現象のメカニズムを分子レベルから明らかにしようとする学問領域である。そして生命現象のメカニズムや生物活性天然物の作用機構を明らかにすることによって、医薬等を効率的に開発できるようにすることが期待されている。ケミカルバイオロジーは最初に生物活性天然物を利用する場合が多く、まずはその生物活性物質を「持っていること」が非常に重要である。よって、迅速にかつ充分量の生物活性物質を作ることができる有機合成化学者の存在は不可欠であろう。そしてこの領域において、有機合成化学者は十分な量の試料を合成することに加え、化学修飾による最適化を行ってより活性の強い化合物を合成することも求められている。

生物活性天然物は生体内のタンパク質と三次元的な相互作用をすることによって、その生物活性を発現していることが多い。つまり、タンパク質のある空間に化合物がおさまリ、化学結合や親和性相互作用が形成されることが生命現象の発端となる。この、空間におさまって結合が形成される時に必要となる化合物の条件は、化合物の骨格が適しているという立体的条件と化学結合や親和性相互作用ができるという電子的条件である。これらの条件に最適な化合物を合成する研究が構造活性相関研究であるが、最適な化合物の骨格構築法を確立し化学修飾を施すという研究は、天然物の全合成研究に基づいている。

天然物の全合成研究は R. B. Woodward や E. J. Corey らの功績によって大きく発展し、提唱構造の確認や訂正、絶対立体配置の決定などに大きく貢献してきた。勿論、一世代前の有機合

成化学者たちも生物活性試験や医薬の開発研究への試料供給に貢献してきたが、ケミカルバイオロジーが台頭した現在の方がそれを強く求められている。つまり現在では、全合成した生物活性天然物を実際に利用するということをあらかじめ念頭に置いた合成研究を行うことが、我々有機合成化学者に求められているのである。

以上のような背景を踏まえると、我々有機合成化学者は生物活性天然物を効率的に合成する必要がある。そのためには、できるだけ短工程で全合成を達成することが第一に考えられるが、高度に立体化学を制御したり各反応の収率を向上させたりすることによって、高い総収率で全合成を達成することも重要である。更に、全合成を達成した後の構造活性相関研究を踏まえて、化学修飾を施しやすい合成経路で全合成を行うことも忘れてはならない。筆者は、これらの要素を可能な限り包括して行う全合成が、いわゆる「効率的な全合成」であると考えている。

以上のような考えに基づき、筆者は 3 つの生物活性有機化合物について合成研究を行った。第一章では新規骨格を有する **Lysidicin A** の全合成研究について、第二章では抗マラリア原虫活性を有する **Anthecularin** の不斉全合成研究について、第三章では癌細胞遊走阻害活性を有する **UTKO1** に関する研究について、その詳細を述べることにする。

## 第一章 (±)-Lysidicin A の合成研究

### 第一節 背景

#### 1.1 序

古代から世界各地の文化圏で見出され伝承されて来た医学体系や治療法は、伝統医学や民間療法と呼ばれる。これらは現代医学が発達するよりもずっと昔から存在しており、中でも中国の民間薬においては相当な数の生薬が知られている。これら中国の伝統医学や生薬そのものは日本にも数多く伝わり、日本独自の文化の中で漢方医学や漢方薬が発展したという経緯もあり、我々日本人にとっても中国の生薬は馴染み深いものと言える。

中国の生薬として使われる物は植物を起源にするものが多いが、薬草に限らず多くの植物は興味深い生物活性を有する低分子有機化合物を生産しているため、多くの研究者が薬草に含まれる生物活性天然物を単離する研究を行っている。そして、有機化学、分析化学、薬理学などの発展にともなって更に多くの研究者の興味を惹き、その薬効成分や薬理を科学的に明らかにする研究が現在までに数多く進められて来ている。このような研究の過程では、我々有機合成化学者の目をいっそう惹く化合物がしばしば単離・構造決定される。それは特異な構造を有する天然物であり、有用な生物活性を有している場合は尚更である。中国の伝統的な薬草から単離・構造決定された天然物の中から、そのような興味深い化合物の例を Fig. 1 に示す。

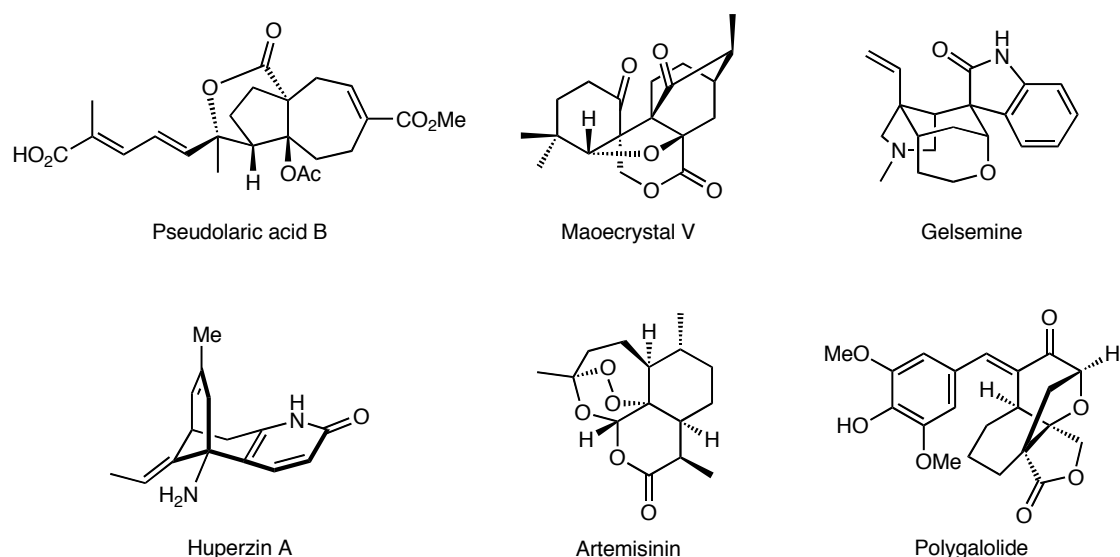


Fig. 1 中国の伝統的生薬から単離・構造決定された特異な構造を有する天然物

Pseudolaric acid B<sup>1), 2)</sup>は皮膚や爪における菌の感染症に効くとされる土槿皮(Tujinpi)と呼ばれるマツ科植物、*Pseudolarix kaempferi* Gordon から単離・構造決定された化合物である。本化合物は抗真菌活性、避妊作用があると報告されていたが、単離から 20 年以上たった 2005 年に多剤耐性癌細胞に対する顕著な抗癌活性が報告され<sup>3)</sup>、多くの有機合成化学者の注目を集めた<sup>4)</sup>。

Maoecrystal V<sup>5)</sup>は中国南西部の薬用ハーブ *Isodon ericalyx* から単離・構造決定されたジテルペノイドであり、極めて特異な構造をしていること、並びに K562, A549, HeLa 細胞などに対して強力な細胞毒性を示すことから多くの合成化学者がその全合成研究を行っている<sup>6)</sup>。

Gelsemine<sup>7)</sup>は元々北米のマチン科植物 *Gelsemium sempervirens* から単離・構造決定されたアルカロイドであるが、東大寺の正倉院に、約 1200 年前の聖武天皇によって中国(唐)から輸入されて納められた薬物(正倉院薬物)のうち、60 番目の薬草である *Gelsemium elagans* (正倉院薬物名は「治葛(やかつ)」)からも再単離された<sup>8)</sup>。なお、この治葛は中国の生薬である「胡満強(こうまんきょう)」と同じものである。Gelsemine の構造的な複雑さはもちろんであるが、

Gelsemine 自体がとても毒性の強い化合物であるにも関わらず生薬として用いられていたことに興味を抱く研究者も少なくない。Huperzine A<sup>9)</sup>はヒカゲノカズラ科の *Lycopodium serratum* から単離・構造決定された lycopodium アルカロイドであり、構造的の特異性と強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有することから新規アルツハイマー治療薬の候補として多くの研究が成されている<sup>10)</sup>。Artemisinin<sup>11)</sup>は「青蒿素(qinghaosu)」と呼ばれるキク科ヨモギ属植物 *Artemisia annua* (和名：クソニンジン) から単離・構造決定された抗マラリア活性を有するセスキテルペンラクトンである。天然物としては珍しい過酸化物であり、関連する多くの研究が行われているが、これについては第二部でも述べる事とする。Polygalolide<sup>12)</sup>も中国の強壮薬、抗肝炎薬として使われている薬草の *Polygala fallax* から単離された化合物であり、未だ生物活性についての報告が無いながらも、そのユニークな構造から複数の合成研究報告がなされており、今後の生物活性に関する研究が期待されている<sup>13)</sup>。

このように、中国の薬草からは特異な構造を有する天然生理活性物質が数多く単離・構造決定されており、多くの有機合成化学者によって精力的な全合成研究が進められている。

## 1.2 Lysidicin 類の単離



Fig.2 *Lysidice rhodostegia*

2006 年、中国で骨折や打撲の痛みに対して伝統的に用いられてきた薬草である *Lysidice rhodostegia* から、フロログルシノール誘導体としては大変珍しい構造を有する Lysidicin A, B, C の 3 つの Lysidicin 類が単離された<sup>14)</sup>。その後も *Lysidice rhodostegia* に関する単離・構造決定研究が進められ、2007 年には Lysidicin D と E が<sup>15)</sup>、2009 年には Lysidicin F, G, H が単離され<sup>16)</sup>、現在までに 8 つの Lysidicin 類が単離構造決定されている。これらの Lysidicin 類の構造は Fig.3 に示した。

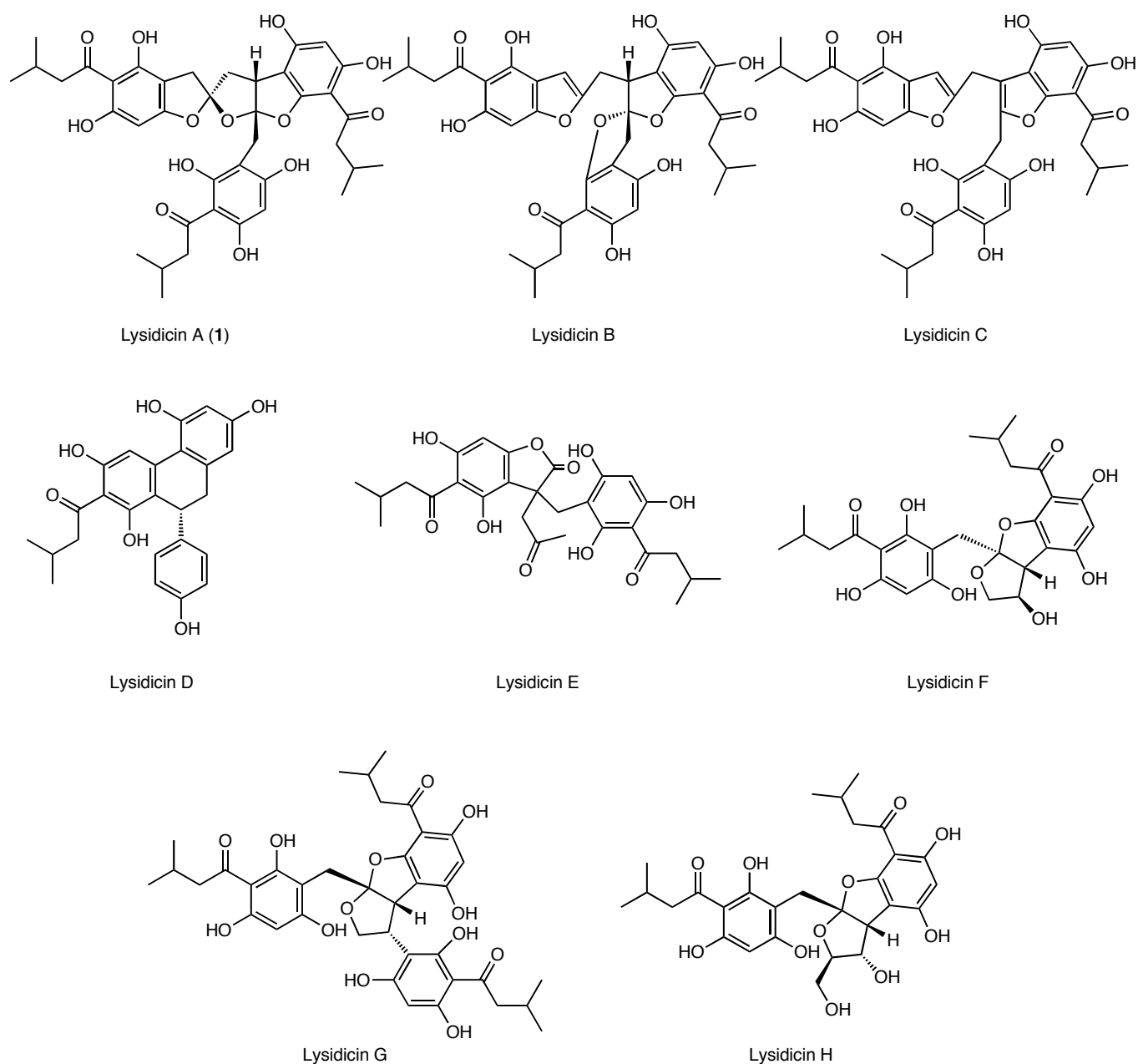
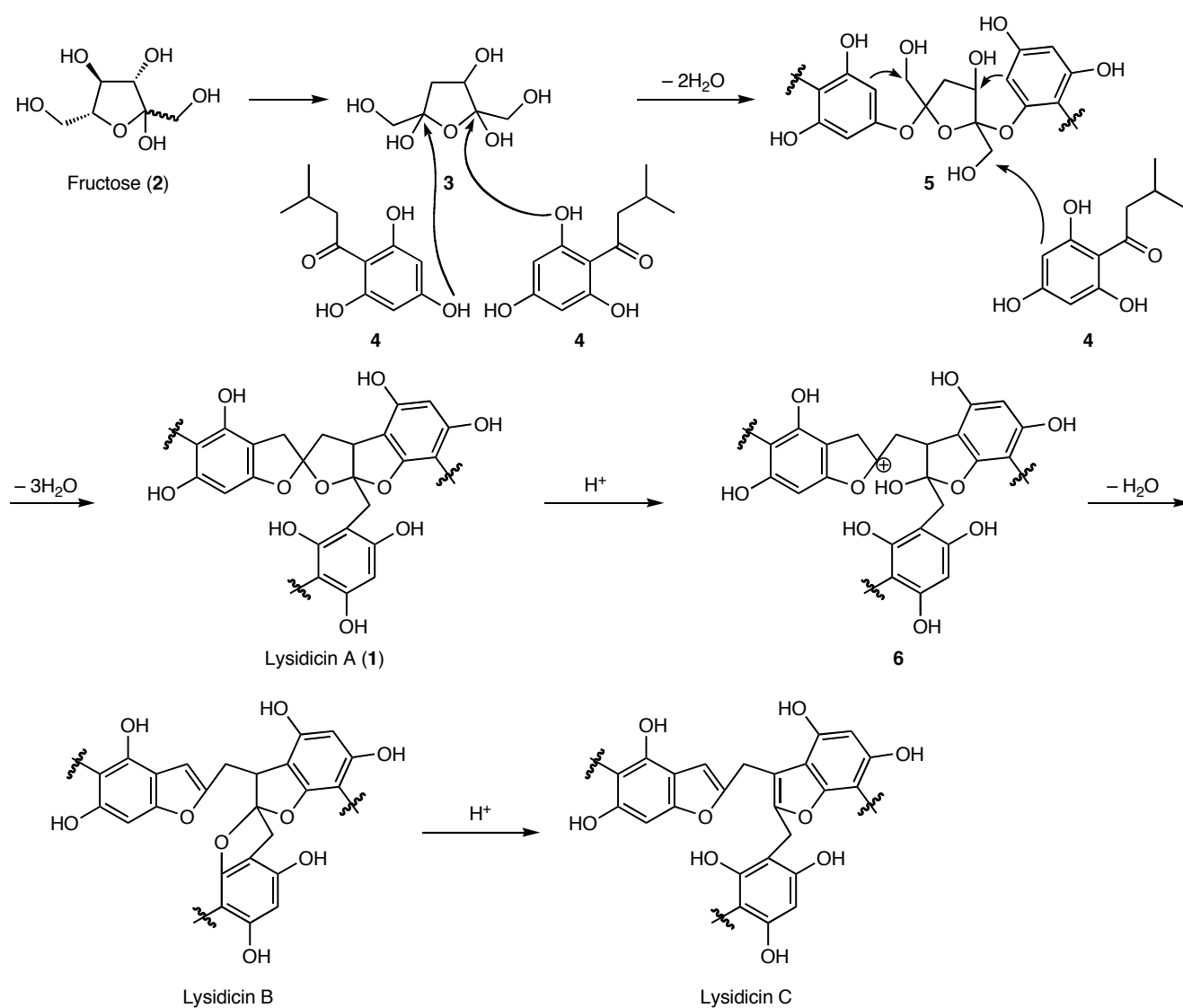


Fig. 3 Lysidicin 類の構造

### 1.3 Lysidicin 類の生合成

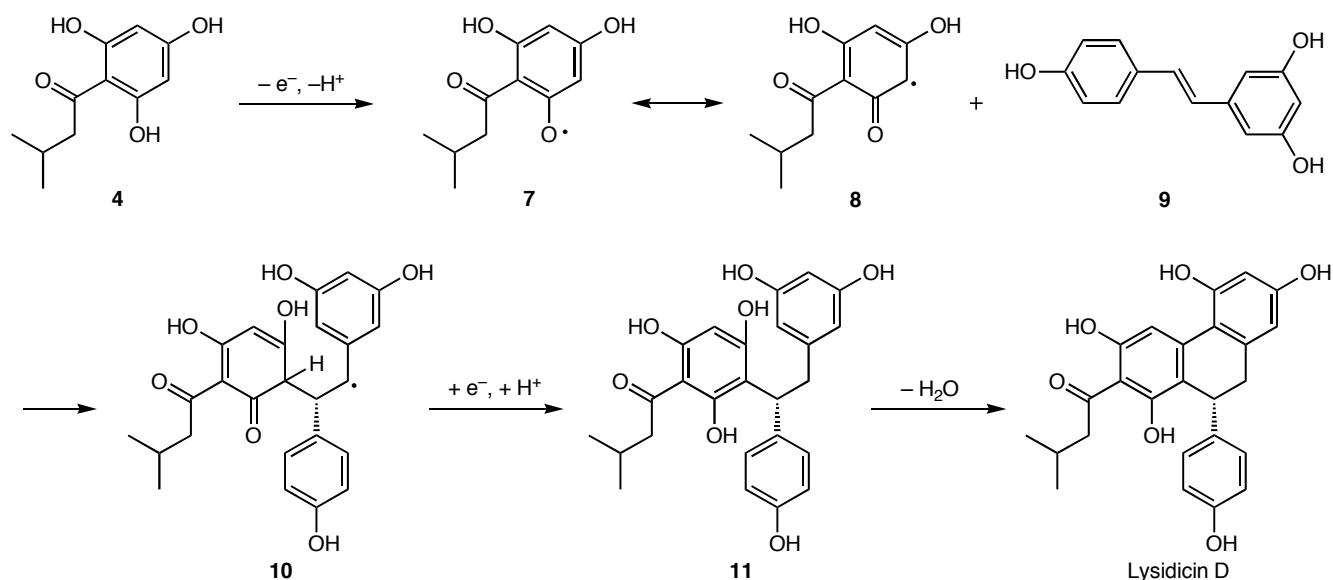
Lysidicin 類の生合成は以下のように考えられている。単離グループによって提唱されている生合成経路を Scheme 1 ,2, 3, 4 に示す。Lysidicin A, B, C はそれぞれフルクトース (2) から生

合成される **3** と三分子のイソバレリルフログルシノール **4** から生合成される。まず、二分子の **4** のフェノール性水酸基が **3** のフラン環上の炭素を攻撃して **5** ができ、続く分子内アルキル化によってベンゾフランが形成する。その後もう一分子の **4** が **5** の1級水酸基の付け根の炭素を攻撃して Lysidicin A が合成され、Lysidicin A から Lysidicin B ができ、更にこれから Lysidicin C ができる (Scheme 1)<sup>14)</sup>。



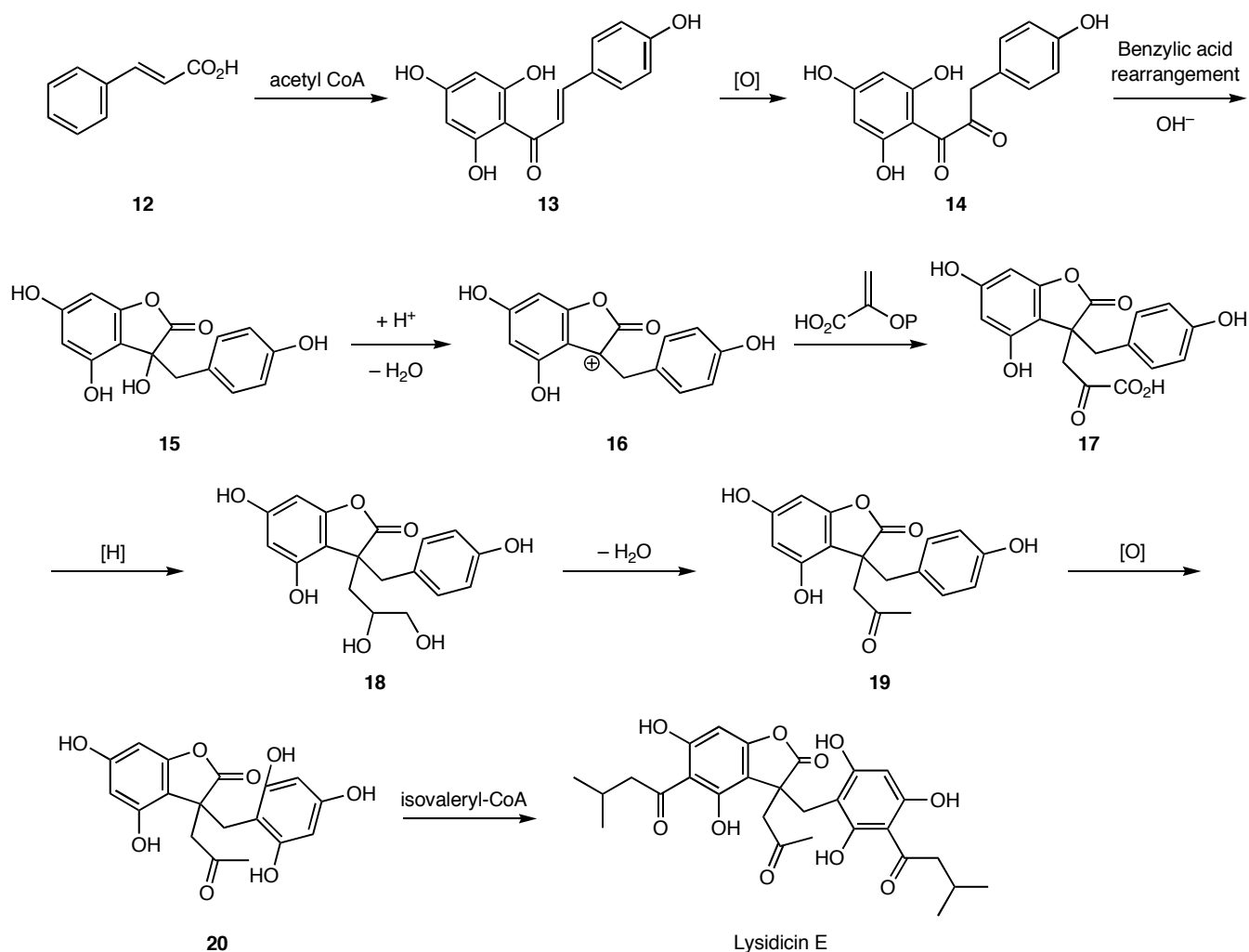
Scheme 1 Lysidicin A, B, C の推定生合成経路

Lysidicin D は **4** が一電子酸化をうけて **7** となった後に、そのラジカルがレスベラトロール **9** のオレフィンを攻撃して **10** となり、これが一電子還元を受け続いて脱水を伴う分子内環化反応によって生合成される (Scheme 2)<sup>15)</sup>。



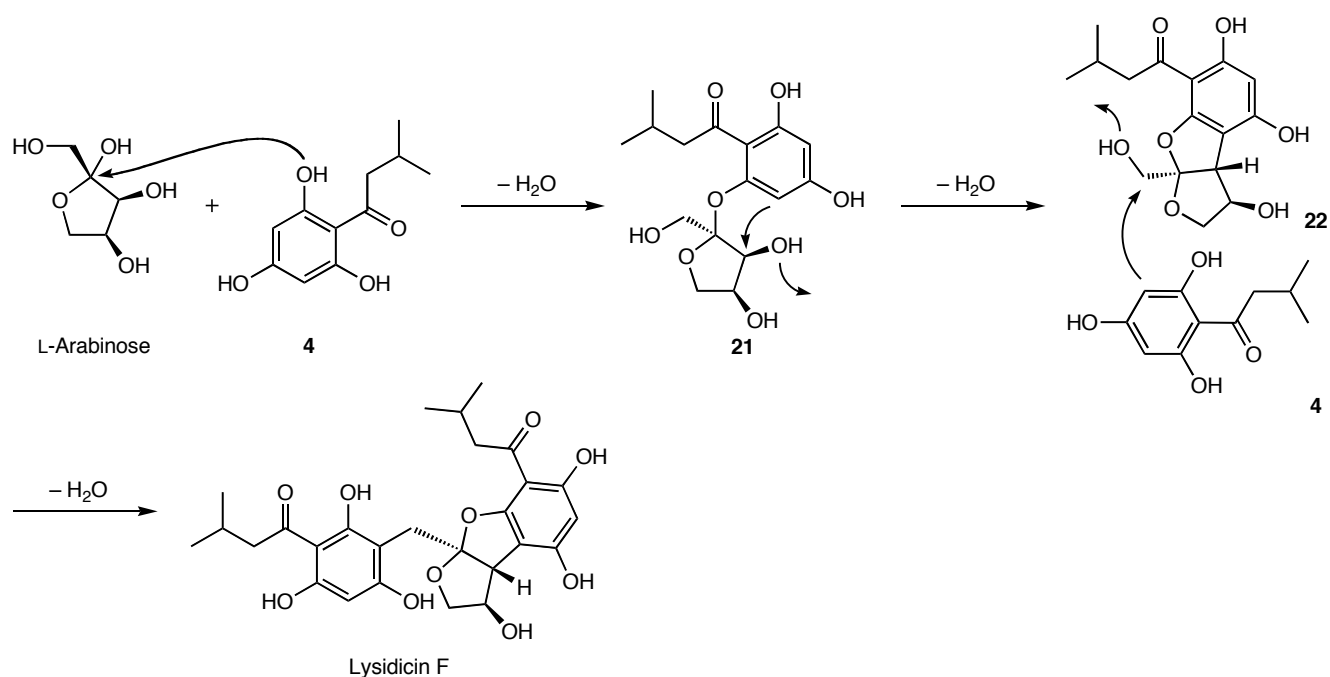
Scheme 2 Lysidicin D の推定生合成経路

Lysidicin E はけい皮酸 (**12**)とアセチル CoA からイソフラボノイド前駆体 **13** が生合成された後にオレフィンが酸化されて **14** となり、これがベンジル酸転位を起こすことによって **15** が合成される。続いて **15** の水酸基の脱離によって生じた **16** のカチオンにホスホエノールピルビン酸が攻撃し、カルボン酸とケトンの還元によって **18** ができる。このジオール **18** の脱水によってケトンができ、けい皮酸由来のベンゼン環が酸化を受けて **20** となった後にアシル基が導入されて Lysidicin E となると考えられている (Scheme 3)<sup>15)</sup>。



Scheme 3 Lysidicin E の推定生成経路

Lysidicin F は **4** と L-アラビノースが縮合して **21** となり、脱水を伴う分子内環化反応によってベンゾフランが形成し、もう一分子の **4** が一級アルコールの付けの炭素を攻撃して生合成される。この Lysidicin F の二級水酸基の付け根の炭素が S<sub>N</sub>2 反応によって **4** からの攻撃を受けて、アセタールが *cis* 縮環へと異性化すれば Lysidicin G が合成される。また、L-アラビノースの代わりに D-フルクトースが用いられて Lysidicin F と同様の経路で生合成が行われると Lysidicin H ができる (Scheme 4)<sup>16)</sup>。



Scheme 4 Lysidicin F の推定生合成経路

以上が Lysidicin 類の提唱されている生合成経路である。

#### 1.4 Lysidicin A の合成目的

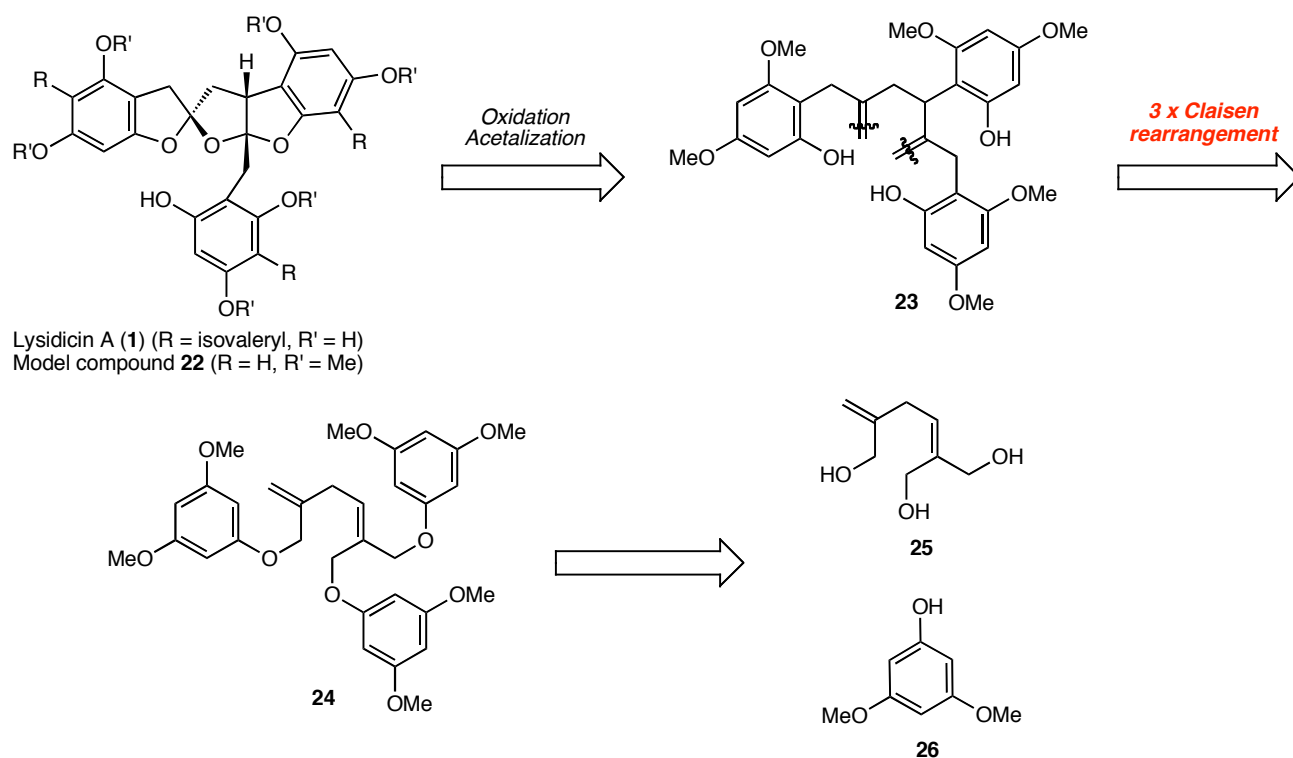
先にも述べたように、Lysidicin 類はフロログルシノール誘導体としては大変珍しい構造を有している。植物由来の天然物でフロログルシノール誘導体であるものはフラボノイドやリグナンである場合が多く、Lysidicin 類のような基本骨格を有している天然物はこれまでに報告されていない。特に最も複雑な骨格を有する Lysidicin 類として注目されるのが、Lysidicin A であろう。Lysidicin A は2つのアセタールがスピロフランフロフラン骨格を形成しており、フロログルシノール誘導体に限らず、他の天然物には類を見ない構造をしている。このような新規骨格を有する Lysidicin A を効率的に合成することは、有機合成化学的に興味を持たれること

である。残念ながら Lysidicin A の生物活性は報告されていないが、本化合物が単離された *Lysidice rhodostegia* からは血管拡張作用を有する化合物が単離されていると共に、Lysidicin E, F, G, H は強力な抗酸化作用を有している<sup>15), 16)</sup>。*Lysidice rhodostegia* が伝統的な生薬であること、また、前述した Pseudolalic acid B のように、後から重要な生物活性が見つかった例もあることから、Lysidicin A の今後の活性試験に期待して、合成研究を開始することにした。

## 第二節 合成研究

### 2.1 逆合成解析

Lysidicin A を全合成するにあたり、筆者は効率的な合成戦略を考案した。そのためには基本骨格であるスピロフランフロフラン骨格を効率的に合成する必要がある。筆者はまず、骨格構築法の確立を目的として、より単純なモデル化合物 **22** を合成することにした。このモデル化合物 **22** の逆合成解析を Scheme 5 に示す。このモデル化合物 **22** は、ジエン **23** の二つのエキソオレフィンを経過的に開裂させた後にアセタール化して得られるものとした。すなわちジエン **23** は、単純な 2,5-ヘキサジエンの 1 位、3 位、6 位に三つのアリール基が結合したものと合成上等価であると考えられる。**23** は三つのアリルアリルエーテルを有する **24** の連続的な Claisen 転位によって、**23** の三つのアリール基を正しい位置に一気に導入すると共に、二つのエキソオレフィンも同時に導入して構築しようと考えた。トリエーテル **24** はトリオール **25** とフロログルシノール誘導体 **26** から合成できるものと考えた。



Scheme 5 逆合成解析

1912 年、Claisen はアリルフェニルエーテルが加熱によってオルトアリルフェノールを与えることを発見したが<sup>17)</sup>、後にこの転位反応はアリルビニルエーテル、アリルアリールエーテルを有する多くの脂肪族、芳香族化合物においても[3,3]-シグマトロピー転位で進行することが明らかとなり、その汎用性が認められた (Fig. 4)。

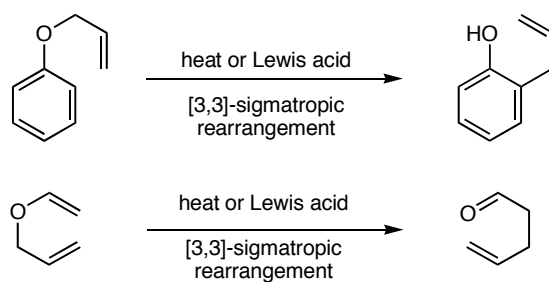


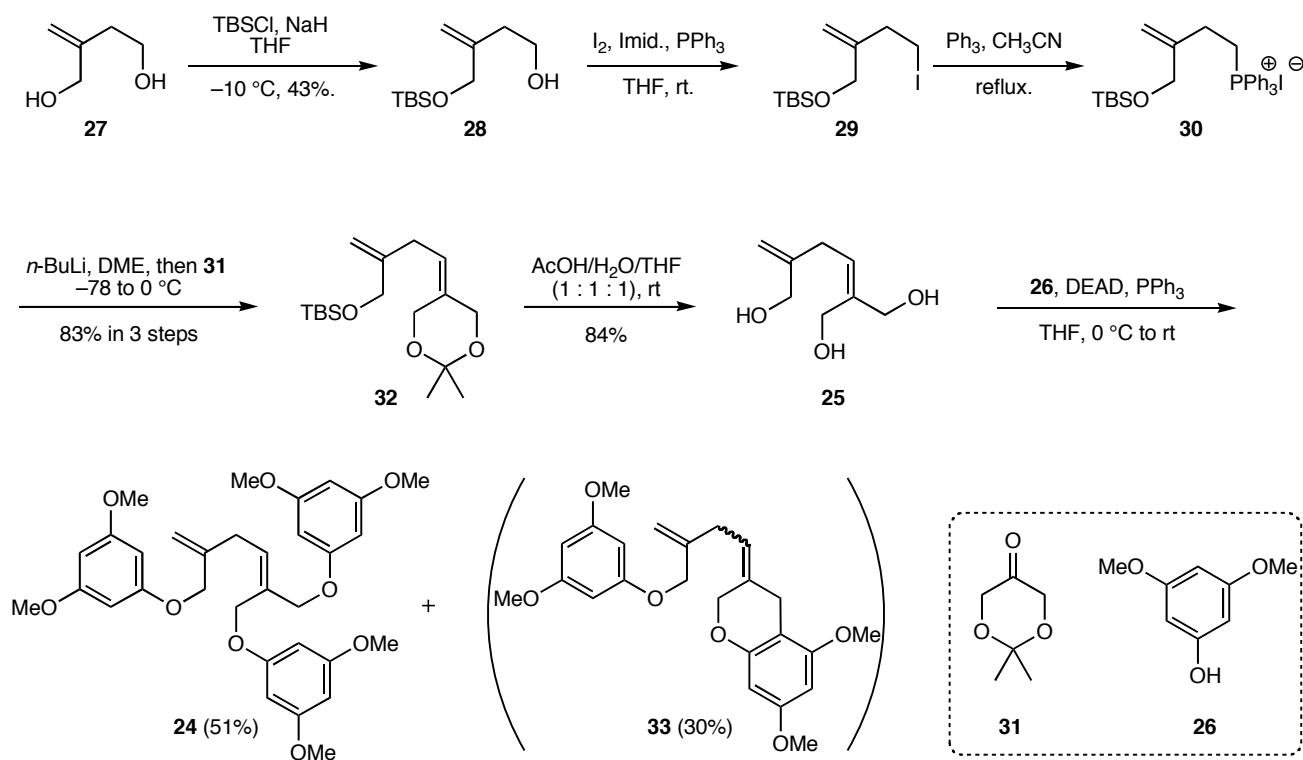
Fig. 4 一般的な Claisen 転位

本合成戦略における鍵反応はトリエーテル **24** からジエン **23** への連続的 Claisen 転位であり、本反応が上手く進行するかに興味を持たれる。天然物合成において、一回の反応で二つの Claisen 転位が進行するという例はごく少数ながら見られるが<sup>18)</sup>、一回の反応で三つの Claisen 転位を進行させて全合成を達成したという例は、未だ報告が無い。ゆえに本鍵反応を進行させて全合成を達成することは挑戦的である。仮に本反応が進行したとすると、Lysidicin A の全合成の成否は、実際のところ連続的 Claisen 転位、及び、その後に複数の反応点を同時に変換する反応の収率にかかっている。一般的に連続的な反応や反応点が複数存在する場合は、一つの反応に比べて収率が低下することが多く、予想以上に著しい収率の低下が起こることも少なくない。Claisen はアリルフェニルエーテルの転位が 75% で進行すると報告したが<sup>17)</sup>、単純にその収率で 3 つの連続的クライゼン転位が進行した場合の収率は  $0.75^3 \times 100 = 42\%$  にまで低下してしまう。このように連続的な反応や反応点が複数存在することによって反応が複雑化しがちな工程を、如何にして最適な反応条件を設定することによって上手く切り抜けるのかということも、本合成の課題であり、有機合成化学的に挑戦的であると言える。

## 2.2 アリルアリールエーテル **24** の合成

Claisen 転位前駆体である **24** の合成について Scheme 6 に示す。まず始めに、安価で大量入手が可能なイタコン酸ジメチルを還元して得られる、文献既知のジオール **27**<sup>19)</sup> のアリルアルコールを保護して **28** とした。この時、目的物でないアリルアルコールも得られてきたが (43%)、様々な条件検討を試みても反応選択性を改善することは出来なかった。続いて **28** の水酸基をヨウ素化した後にトリフェニルホスフィンで処理してホスホニウム塩 **30** とし、別途調製したケトン **31**<sup>20)</sup> との Wittig 反応<sup>21)</sup> を行って **32** を得た。この Wittig 反応では過剰量のブチルリチウム

が存在すると、ケトン **31** 同士がアルドール反応を起こして収率の低下につながった。次に酢酸を使った穏和な条件で保護基を除去してトリオール **25** を合成し、フロログルシノールジメチルエーテル (**26**) との光延反応<sup>22)</sup>を行って、Claisen 転位前駆体であるトリアリルアリールエーテル **24** を中程度の収率で得た。この光延反応の際、分子内でアルキル化が進行した **33** も得られた。



Scheme 6 アリルアリールエーテル **24** の合成

## 2.3 連続的 Claisen 転位の検討

Claisen 転位前駆体が得られたので、続いて鍵反応である連続的 Claisen 転位の検討を行った。その結果を Table 1 に示す。まずは加熱による検討を行ったが、転位反応は全く進行せずに基質が分解するのみであった (entry 1, 2)。そこでルイス酸を用いて検討を行うことにした。ルイス酸は Claisen 転位の触媒になり、転位反応が円滑に進行する場合が知られている<sup>23)</sup>。代表的なルイス酸は塩化アルミニウムなどのアルミニウム系化合物や三フッ化ホウ素などのホウ素系化合物である。また、近年では遷移金属のトリフルオロメタンスルホン酸塩などの新しい触媒による報告例も出てきている<sup>23)</sup>。トリエーテル **24** の場合は分子内にオレフィンが存在することから、強烈なルイス酸を用いることは好ましくないと考え、まずは塩化ジエチルアルミニウムを用いた (entry 3, 4)<sup>24)</sup>。この場合、転位反応はある程度進行したが、反応は途中で止まり全ての Claisen 転位が進行することではなく、長時間反応させると基質の分解が起こってしまった。次にトリイソブチルアルミニウム<sup>20)</sup>を用いたところ、全ての Claisen 転位が進行した目的物質を TLC 上で確認できたが、この場合も反応を完結させることはできず (entry 5)、長時間の反応によって基質は分解した。しかし、反応の様子を TLC で観察した結果、基質の分解は塩化ジエチルアルミニウムを用いた時よりも遅いことがわかった。この観察結果から、ハロゲン化アルミニウムよりもトリアルキルアルミニウムを用いる方が適当であると判断し、続いてトリメチルアルミニウムを用いて検討した。この反応においては原料に対して 16 当量のトリメチルアルミニウムと 4 当量の水を加えた<sup>25)</sup>。文献に従った低温、または室温では反応を完全に進行させることはできなかったが (entry 6)、塩化メチレン中で加熱環流することによって、ほぼ完全に転位反応を進行させることができ、83%という高収率にて目的の Claisen 転位体 **23** を得ることに成功した (entry 7)。

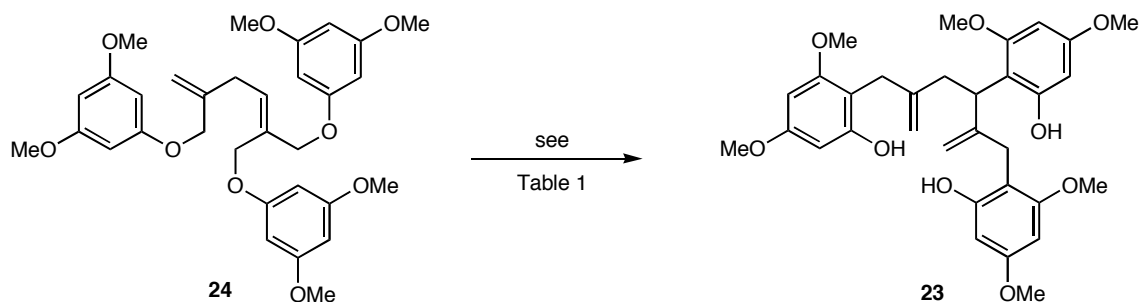


Table 1

entry	catalyst	solvent	temperature	time	result
1	-	Decalin	reflux	17 h	Decomposition
2	-	<i>N,N</i> -dimethylaniline	160 °C	24 h	Decomposition
3	Et <sub>2</sub> AlCl	DCM	-78 °C	3 h	Incompletion
4	Et <sub>2</sub> AlCl	DCM	0 °C	3 h	Incompletion
5	( <i>i</i> -Bu) <sub>3</sub> Al	DCM	0 °C to rt	2.5 h	Incompletion
6	Me <sub>3</sub> Al/H <sub>2</sub> O*	DCM	0 °C to rt	12 h	Incompletion
7	Me <sub>3</sub> Al/H <sub>2</sub> O*	DCM	reflux	4 h	83%

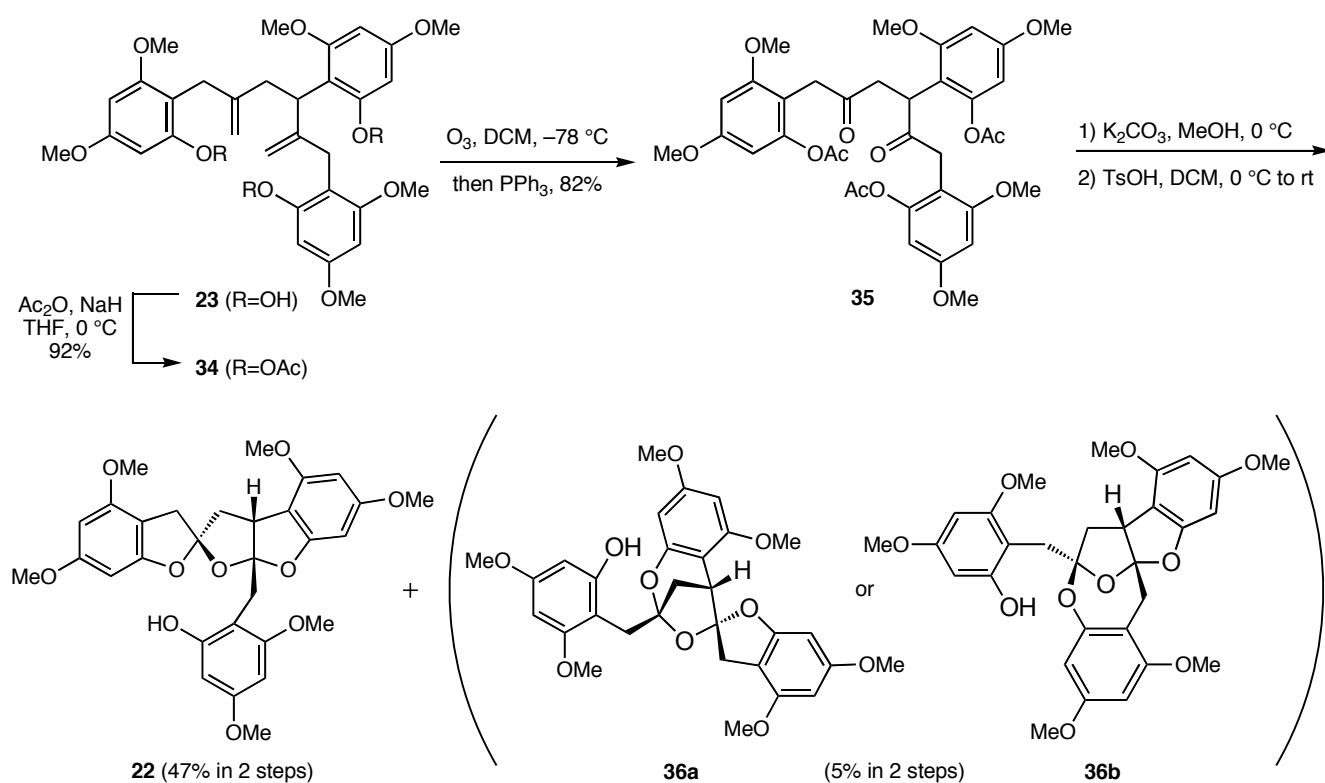
\* Me<sub>3</sub>Al (16 eq.), H<sub>2</sub>O (4 eq.)

Table 1 連続的 Claisen 転位の検討 1

## 2.4 基本骨格の構築

鍵反応である連続的 Claisen 転位に成功したので、続いて基本骨格を構築することにした (Scheme 7)。始めに転位体 **23** を直接オゾン酸化に付したところ、原料が分解してしまった。これは原料の芳香環の電子密度が高いからであると考え、三つの水酸基をアセチル基で保護した後、オゾン酸化を行ったところ、ジケトン **35** を収率良く得ることができた。続いてアセチル基を除去しトリル酸で処理したところ、Lysidicin A の基本骨格であるスピロフランフロフラン骨格を有する **22** を得ることができた。なお、**22** が望む立体化学を有していることは X 線結晶構造解析によって確認している (Fig. 5)。また、この際に **22** の異性体と考えられるものも 5% 得られたが、その構造は **36a** または **36b** であると考えられた。なお、この副生成物の構造に関して

は後で詳しく述べることにする。



Scheme 7 基本骨格の構築

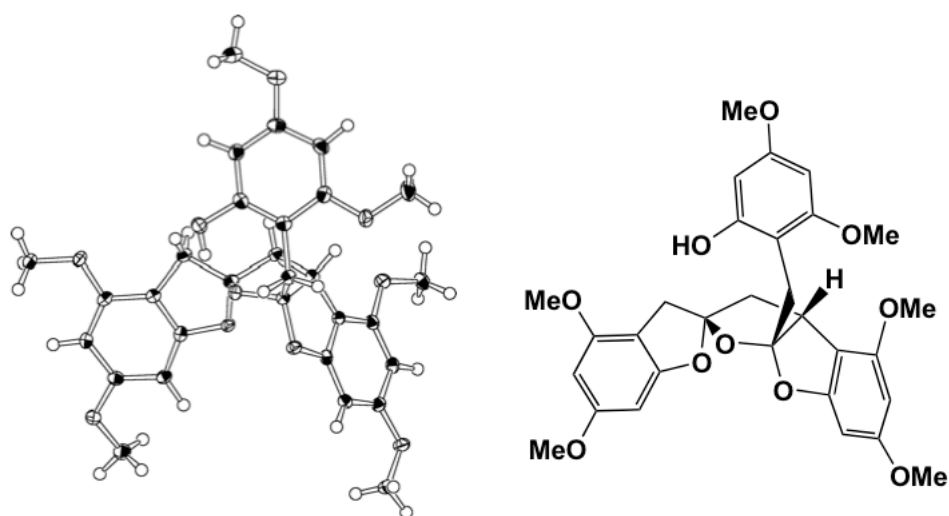


Fig. 5 **22** の X 線結晶構造解析

## 2.5 イソバレリル基の導入段階、導入方法と保護基の検討

先ほど合成したスピロフランフロフラン **22** に3つのイソバレリル基を導入すれば Lysidicin A の全合成が達成できるわけであるが、イソバレリル基の導入のタイミングとしては四つ考えられた。すなわち、Scheme 8 に示すように導入時期の早い順に

- ① 連続的 Claisen 転位の前 (**37** のようににあらかじめ導入しておく)
- ② 連続的 Claisen 転位の後 (ジエン **39** へのアシル化)
- ③ オゾン酸化の後 (ジケトン **40** へのアシル化)
- ④ 基本骨格構築の後 (スピロフランフロフラン **41** へのアシル化)

の四つである (scheme 8)。

結果的にはイソバレリル基は合成の最終段階 (④) において導入することにしたが、ここでは④で導入することへと至った①から③での検討結果についてまとめることにする。



イソバレリル基の導入方法について最適条件の探索や最良の保護基の選択を経て、イソバレリル基の導入段階を決定することにした。

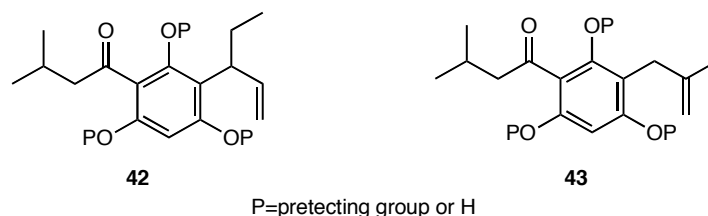
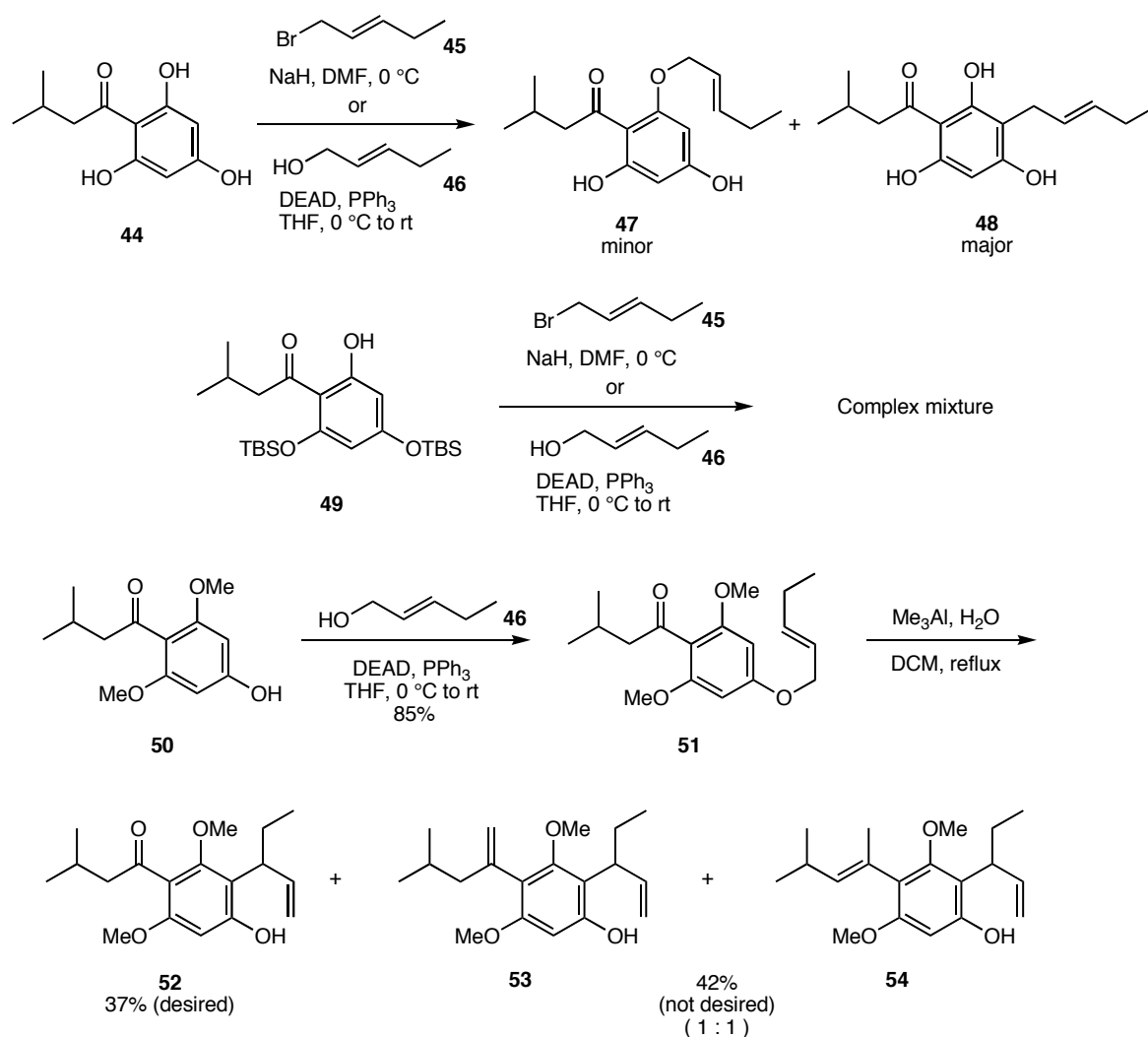


Fig. 6 モデル化合物の構造

### 2.5.1 連続的 Claisen 転位の前に導入する検討 (①)

まず、光延反応の段階で、あらかじめイソバレリル基を導入したフロログルシノール誘導体を導入する方法が最も簡単であると考えた。一般的な反応条件を考えると、芳香環をアシル化する反応条件（例えば **Friedel-Crafts** 反応）よりも、アルキル鎖上の水酸基をエーテル化する反応条件（例えば光延反応）の方が穏和な条件で行えるからである。検討結果を **Scheme 9** に示す。まずは保護基を用いていない **44** で検討を行った。まず **44** に対して臭化物の **45** を用いてエーテル化を行ったが、C-アルキル化された **48** が主生成物として得られてきてしまった。次に **44** を **46** との光延反応に付したが、同様の結果だった。そこで二つの水酸基を **TBS** 基で保護した **49** で検討を行ったが複雑な混合物を与えてしまった。次により強固な保護基であるメチル基で保護した **50** を用いて光延反応を行ったところ、収率良くアリルアリアルエーテル **51** を与えることがわかった。続いてこれを **Claisen** 転位の条件に付したが、目的とする転位体 **52** の他に

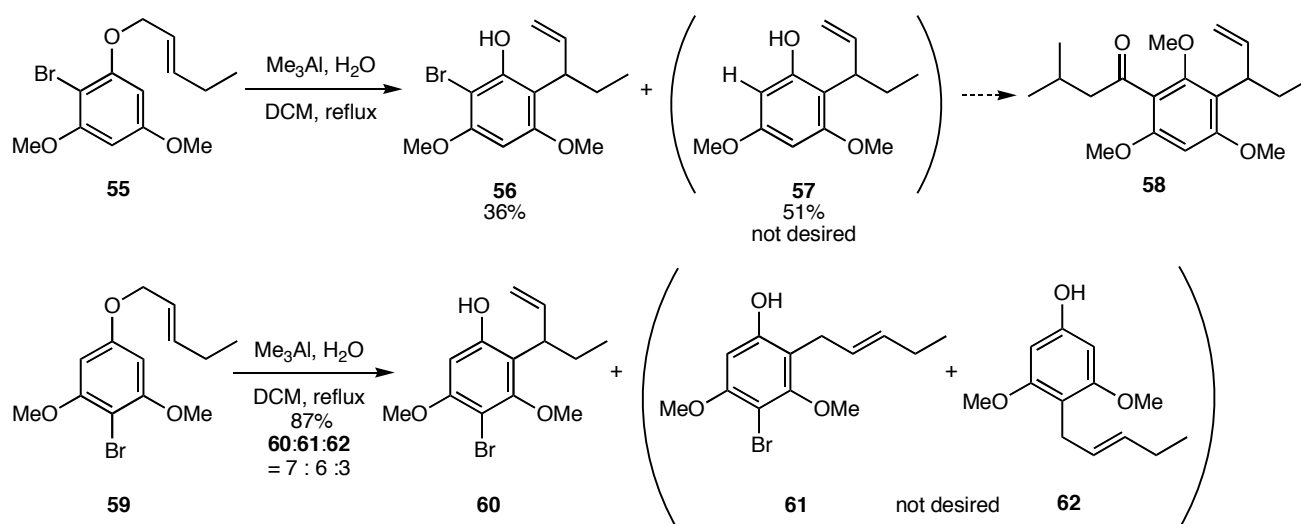
トリメチルアルミニウムのメチル基がケトンを攻撃後に脱水した **53** や **54** が多く得られてきてしまった。以上の検討結果から Claisen 転位の前にイソバレリル基を導入することは得策ではないと判断した。



Scheme 9 連続的 Claisen 転位の前に導入する検討

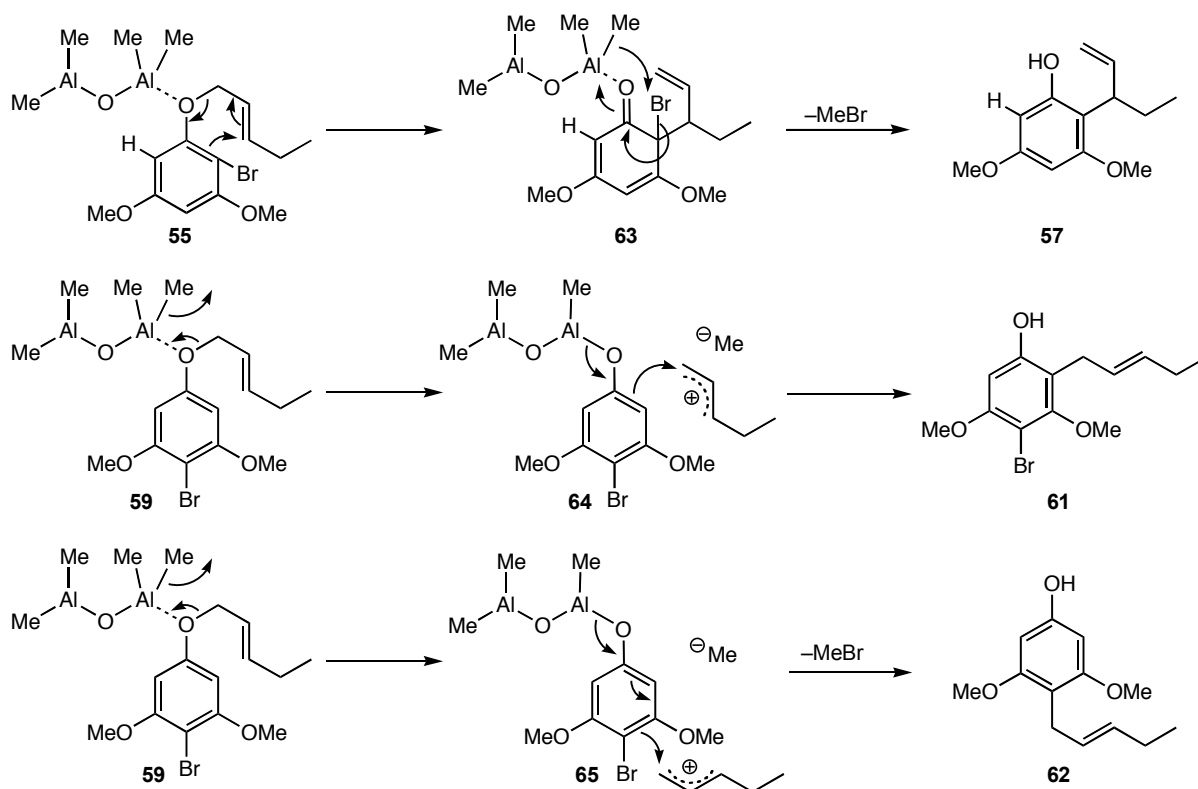
## 2.5.2 連続的 Claisen 転位の後に導入する検討 (②)

続いて連続的 Claisen 転位の後に導入する検討を行った。初めに臭素を足がかりにイソバレリル基を導入することを考え、臭化物 **56** や **60** を合成しようとした (Scheme 10)。 **55** や **59** を調製して Claisen 転位の条件に付したところ、予想外に臭素が還元された Claisen 転位体 **57** や 1,2-シフトが起きた **61** や **62** が得られてしまったため、この方法は断念した。



Scheme 11 臭化物を用いた検討

この副生成物である **57** や **61**、**62** ができる反応機構は以下のように考えられる (Scheme 12)。 **57** は Claisen 転位が臭素のついた側で起こり、臭素がトリメチルアルミニウムのメチルアニオンに攻撃されてハロゲン金属交換を起こしたからであると考えている。 **61** は Claisen 転位の際にアリルカチオンが生じてしまい、水酸基のオルト位から押し出された電子がアリルカチオンの末端側を攻撃し、その後に芳香環化したものと考えられる。 **62** は **61** と同様にアリルカチオンが生じた際に、水酸基から押し出された電子がパラ位で反応してできたものと考えている。

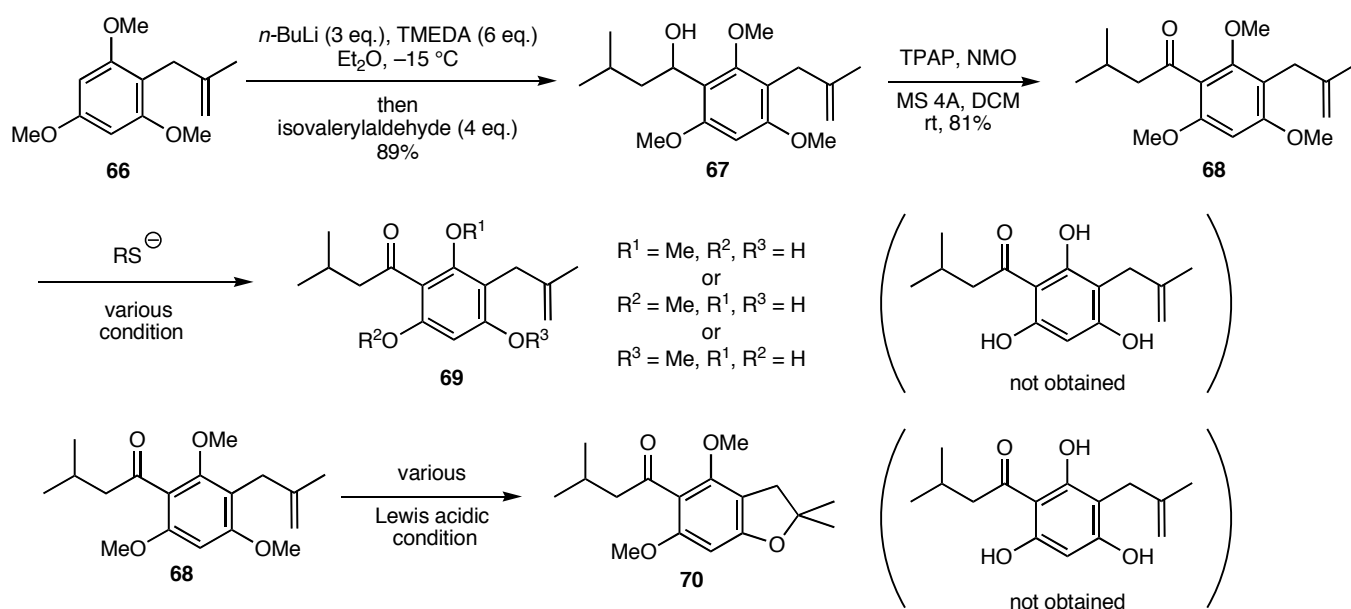


Scheme 11 副生成物の生成メカニズムの考察

そこで臭素をベンゼン環上に置くことはやめて脱プロトン化によるオルトリチオ化によって、イソバレリル基を導入することを考えた(Scheme 12)。まず **66** を調製し、これに対してオルトリチオ化の検討を行った結果、TMEDA 存在下ジエチルエーテル中で、3 当量の *n*-ブチルリチウムを $-15^{\circ}\text{C}$  で作用させてオルトリチオ化を行い、生じたアニオンをイソ吉草アルデヒドに求核攻撃させると **67** が収率良く得られることがわかった。続いて **67** を TPAP<sup>26)</sup> で酸化したところ、イソバレリル基を導入することに成功した。なお、この酸化を Dess-Martin 試薬<sup>27)</sup>で行うと水酸基の脱水のみが進行した。

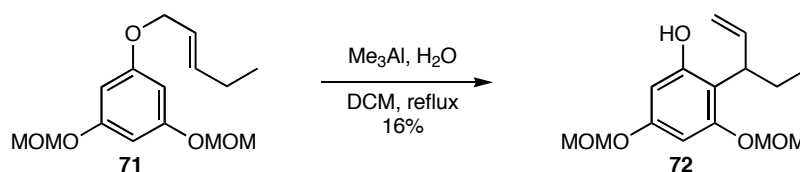
モデル化合物の合成が完了したが、保護基であるメチル基は非常に強固であり、三つのユニットが存在する実際の化合物において九個のメチル基が全て除去できるかは問題である。そこ

でメチル基を除去する検討を行ったが、様々な条件を用いても、メチル基を全て除去することは出来なかった。スルフィドアニオンを用いると部分的に脱保護が起こった段階で反応が停止し、それ以上反応させると基質の分解が進行した。**Lewis** 酸性条件では全ての条件で望まないベンゾフラン **70** かその異性体と考えられるものが得られてきてしまった。以上の検討結果からメチル基を除去することを断念し、新たな保護基を検討することにした。



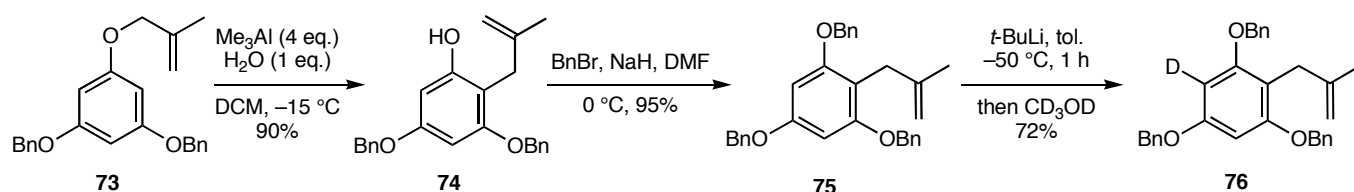
Scheme 12 オルトリチオ化によるアシル基導入と脱保護の検討

次にメチル基よりも除去しやすいメトキシメチル基を保護基として用いたが、予想外にこの場合は **Claisen** 転位の収率が極端に低下してしまった。



Scheme 13 メトキシメチル基を用いた **Claisen** 転位

そこでベンジル基を保護基に用いることにした。この場合、Claisen 転位は 4 当量のトリメチルアルミニウムと 1 当量の水の存在下、より低温の $-15^{\circ}\text{C}$  で進行し、生じた水酸基をベンジル基で保護して **75** を得た。次に **75** に対してオルトリチオ化の効率を確認するため重水素化実験を行ったが、最も良い結果でも 72%の収率であり、これでは実際の合成に対しては不十分と判断し、オルトリチオ化によるイソバレリル基の導入は断念した。

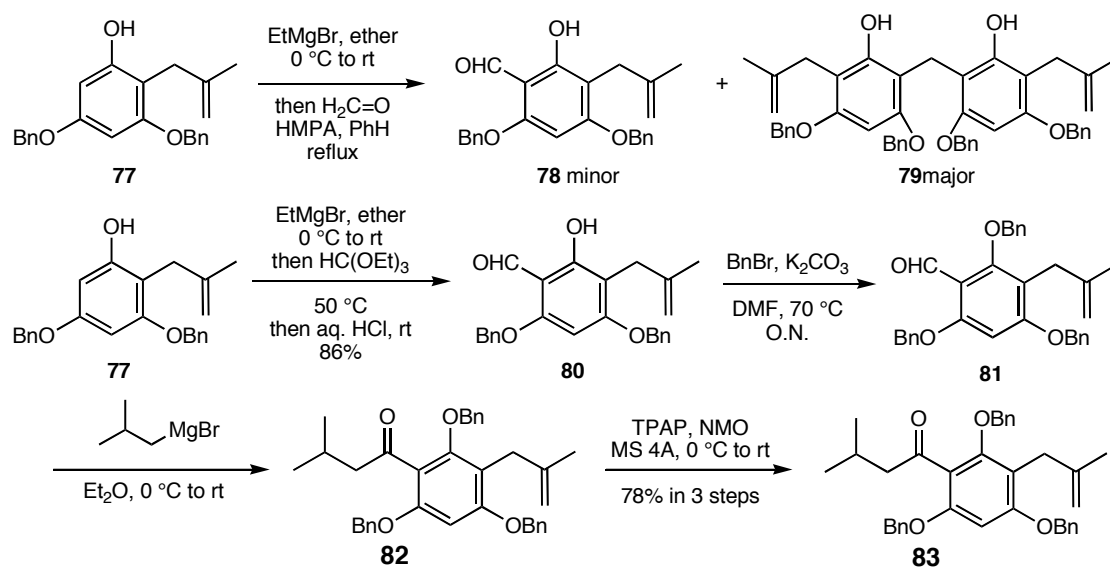


Scheme 14 ベンジル基を用いたオルトリチオ化の検討結果

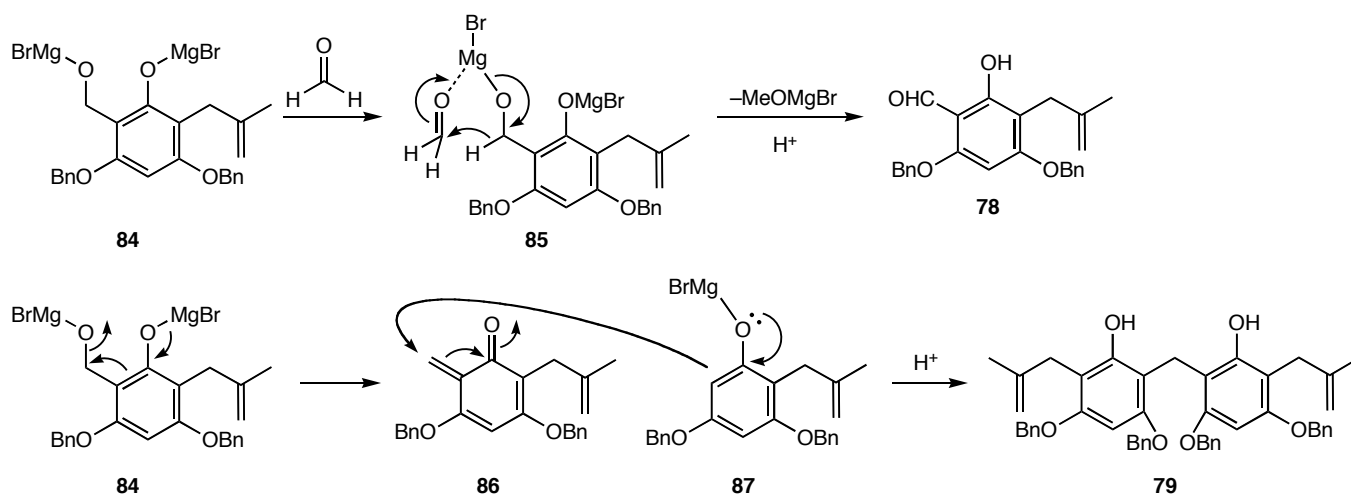
次にホルミル化を経由する方法を考案した(Scheme 15)。まず **77** に対してホルムアルデヒドを用いてホルミル化を行ったところ<sup>28)</sup>、予想外なことに二量体 **79** が主生成物として得られた。二量体の生成は中間体であるベンジルアルコールの脱水から生じたものと考え、脱水反応が起こらないオルトギ酸エチルを用いればホルミル化ができると考えた<sup>29)</sup>。予想通り **77** に対して室温でホルミル化を行うと **80** が収率良く得られた。この反応においては、文献に従った通り $100^{\circ}\text{C}$  で反応を行うと 40%と低収率にとどまった。続いて **80** に対してイソブチルマグネシウムブロミドを攻撃させた後に TPAP で酸化すると、イソバレリル基へと変換できた。しかし、**77** からの総収率が 67%と低く、実際の合成に用いるには不十分であると判断し、ホルミル化を経由する方法を断念した。

なお、この **79** ができるメカニズムについては Scheme 16 のように考えている。望む反応では、**77** に対して C-アルキル化が起きた後に芳香化して **84** となり、これに対してもう一つのホ

ルムアルデヒドによる **Oppenauer** 酸化<sup>30)</sup>によってアルデヒドができる。しかし今回の場合は、**84** のように生じたベンジルアルコールが脱水して **86** ができて、そこにもう一分子の **87** が 1,4-付加してしまったと考えている。

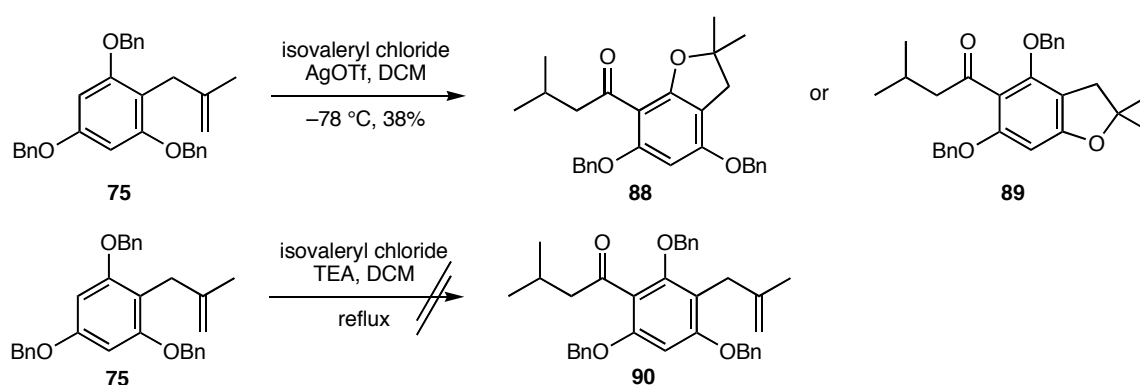


Scheme15 ホルミル化を経由する導入の検討



Scheme 16 二量体が生成する反応機構の考察

続いて **Friedel-Crafts** のアシル化によって、イソバレリル基を直接導入しようとした(**Scheme 17**)。一般的な条件での **Friedel-Crafts** のアシル化は高温を必要とするが、酸塩化物と銀を共存させる条件<sup>31)</sup>で反応性が極めて高いアシリウムカチオンを発生させて用いれば、低温でも反応は進行するものと考えて検討を行った。しかし、イソバレリル基は導入されるものの、ベンゾフラン環が形成した **88** または **89** と考えられるものが多く得られてくる結果となり、この方法は諦めることにした。また、ベンゾフラン環の形成を避けるべく、ケテンを用いた **Friedel-Crafts** 型の反応を試みたが、反応が進行しなかった。

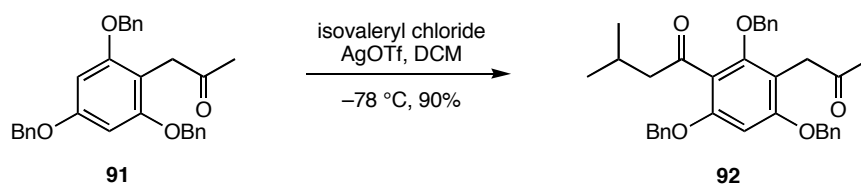


**Scheme 17** Friedel-Crafts のアシル化によるイソバレリル基導入の検討

以上 7 つの方法を検討したがいずれも満足できる結果は得られず、**Claisen** 転位の直後 (②) にイソバレリル基を導入することは困難であると判断した。

### 2.5.3 オゾン酸化の後に導入する検討 (③)

次にオゾン酸化の後に導入する検討を行った。まず、**91** に対して先ほどの銀を用いて Friedel-Crafts のアシル化を行ったところ、 $-78^{\circ}\text{C}$  において高収率でアシル化が進行することを見出した(Scheme 18)。そこでこの条件を採用することにしたが、実際の基質で本条件を試みたところ、部分的にアシル化された化合物が痕跡量得られたのみで、イソバレリル基が三つ導入された目的物を得ることができなかった。



Scheme 23 オゾン酸化後にイソバレリル基を導入するモデル化合物での検討

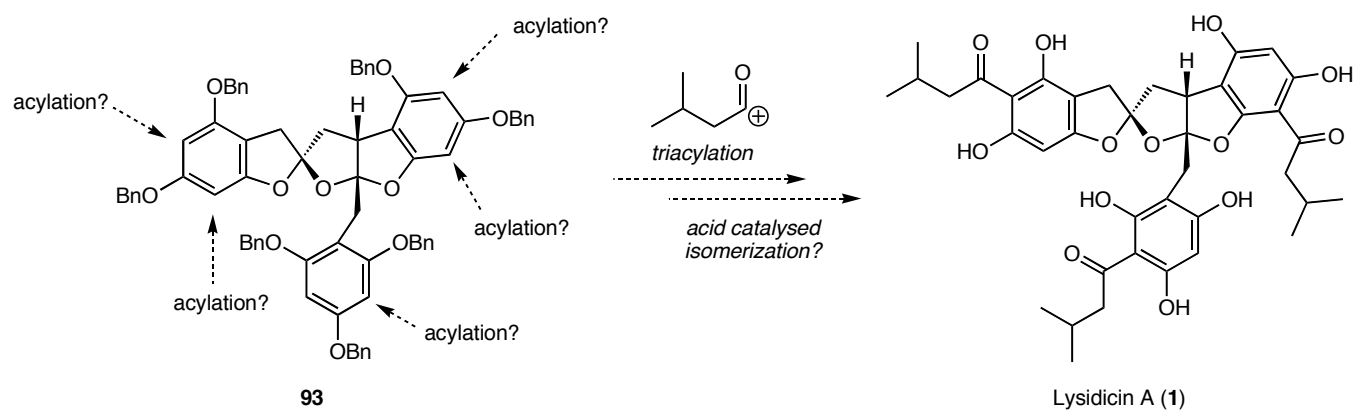
以上の検討結果から、①～③のいずれの段階においてもイソバレリル基を導入することは困難であると判断し、最終的に基本骨格のスピロフランフロフラン骨格を合成した後の最終段階 (④) にてイソバレリル基を導入することにした。

## 2.6 Lysidcin A の全合成

前項で述べたように、イソバレリル基は基本骨格を構築する前に導入する事は出来なかった。よって最終段階のスピロフランフロフラン **93** に対して導入することにした。この基本骨格を有する化合物の保護基として、前節の検討結果を参考にして、除去が容易で、かつ、Claisen 転位も円滑に進行すると予想されるベンジル基を用いることにした。このスピロフランフロフラン **93** に対してイソバレリル基を導入する方法は、Friedel-Crafts のアシル化が第一に考えられる。しかし一般的な Friedel-Crafts のアシル化は過激な条件で行う場合が多く、高熱条件や強烈なルイス酸を用いる条件がほとんどである。このような条件下で反応を行った場合、スピロフランフロフラン **93** のアセタール骨格は強固な結合を有する安定な骨格ではないため、その過激な条件によって容易に分解してしまうと予想される。よって、この最終段階でイソバレリル基を導入する戦略は、一般的には非常に難しいと考えられた。

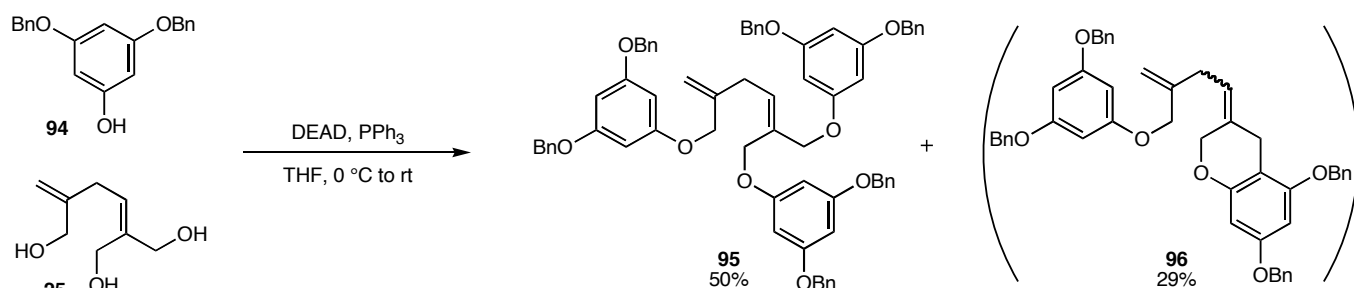
しかし、前項の Friedel-Crafts で用いた、銀塩と酸塩化物によってアシリウムカチオンを発生させる条件を用いると、低温でアシル化が進行することがわかった。これはアシリウムカチオンの反応性が非常に高いからである。しかし、その反応性の高さゆえに副反応も起こりやすい。前項の検討においてはその望まない副反応が起こった結果、目的の化合物を得ることができなかったものと考察した。よって、低温条件でアシリウムカチオンを反応させた時にスピロフランフロフラン **93** の基本骨格が維持できれば、**93** に対するアシル化は成功するのではないかと筆者は期待した。この場合、アシル化される位置の選択性を誘起することは難しいと考えられるが、アシル化される位置が目的の位置でなかった場合でも、酸処理によってアセタール

の巻き直しを行えば Lysidicin A へと導けるとはずである(Scheme 19)。



Scheme 19 スピロフランフロフランにアシル基を導入する合成戦略

以上の考察を基に、まずはベンジル基を保護基に用いてスピロフランフロフラン骨格を構築することにした。まずトリオール **25** とフロログルシノールジベンジルエーテル **94** との光延反応を行ったところ、トリアリルアリールエーテル **95** を良好な収率で与えた。この時、メチルエーテルの時と同様に、分子内アルキル化が起こった **96** も 29%得られた(Scheme 20)。



Scheme 20 ベンジル基を保護基に用いたトリエーテルの合成

続いて、トリアリルアリールエーテルの連続的 Claisen 転位の検討を行った(Table 2)。前項のモデル化合物での検討では、一回の Claisen 転位に対して 4 当量のトリメチルアルミニウムと 1 当量の水を用いて-15°Cで行っても転位反応は進行していたので(Scheme 14)、まず始めに

12 当量のトリメチルアルミニウムと 3 当量の水を用いて氷冷下で反応を行った(entry 1)。しかし、収率は 39%と低かった。そこで反応温度を加熱還流まで上昇させたが、収率の改善は見られなかった(entry 2)。次に水の当量を増やして 6 当量用いたところ、今度は原料と転位体の両方が分解してしまった(entry 3)。続いて水の当量が多すぎるのではないかと考え、水を 1 当量に減らしたところ、中程度の収率にまで改善できた(entry 4)。続いて水の当量を 1 当量に固定してトリメチルアルミニウムの当量についても検討を行ったところ、4 当量のトリメチルアルミニウムを用いた場合は反応が進行しなかったが(entry 5)、6 当量のトリメチルアルミニウムを用いた場合は中程度の収率で目的物が得られた(entry 6)。更に 8 当量のトリメチルアルミニウムを用いたところ 65%の収率で目的の Claisen 転位体を得ることができた(entry 7)。これ以上トリメチルアルミニウムの当量を増やしても収率の改善はできなかったのも更に水の当量を減らしたところ、水を加えずにトリメチルアルミニウムのみを用いた時に 84%という高収率で目的の Claisen 転位体を与えられることを見出した(entry 8)。なお、本反応の場合は水を添加する必要が無かったが、TLC で反応を観察していると徐々に反応速度が速くなるように見えることから、反応系内にわずかずつ入る水か、もしくは転位後のフェノールから生じたアルミニウムフェノキシド、またはその両方によって反応が加速されていると考えている。

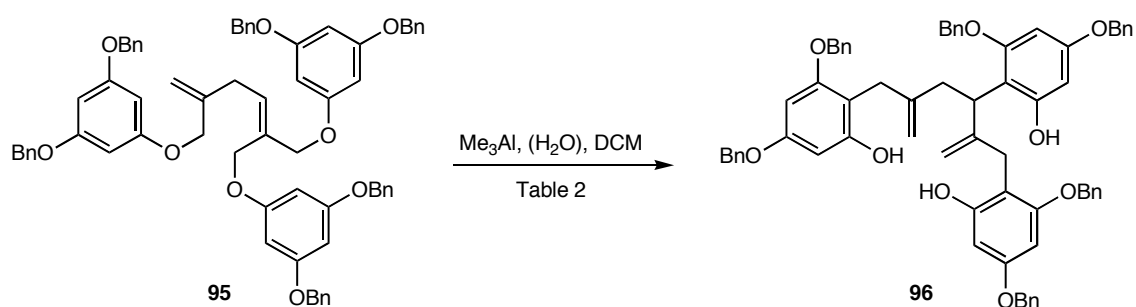


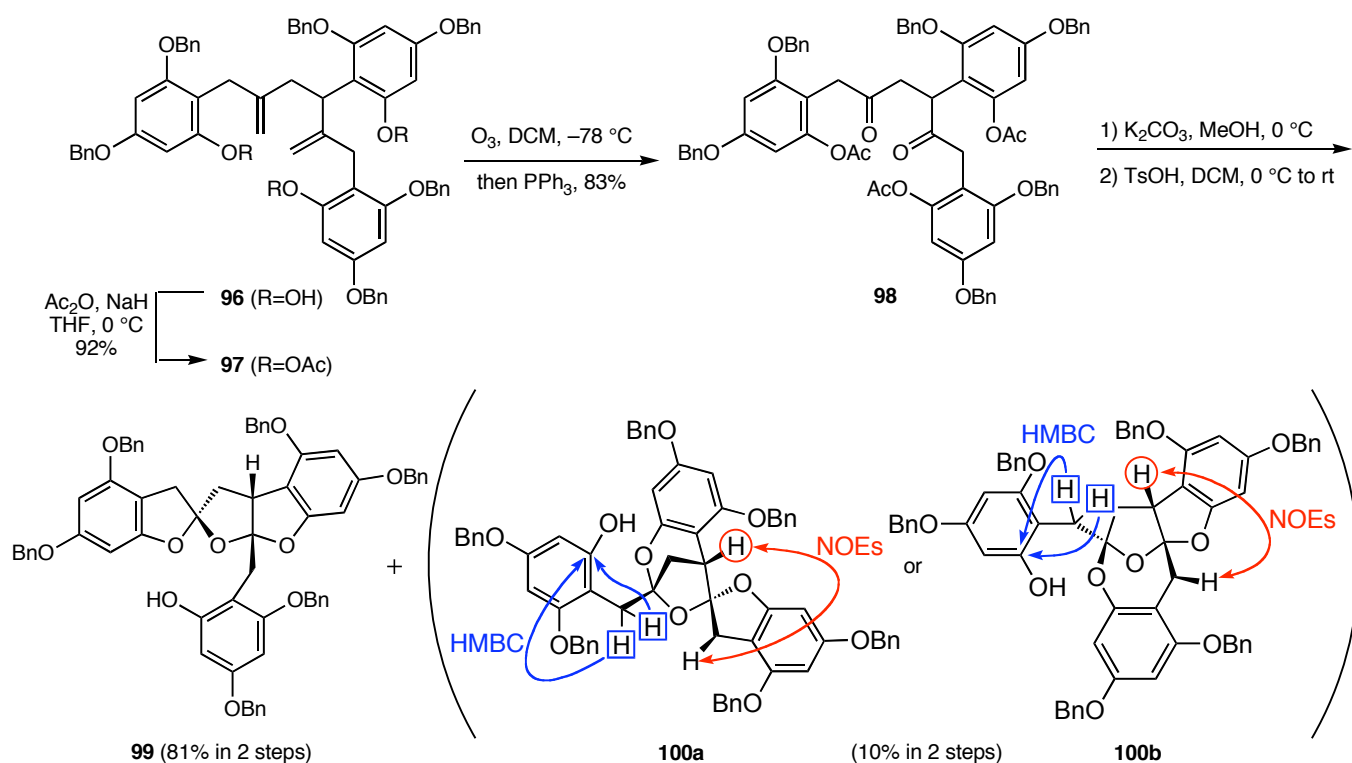
Table 2

entry	Me <sub>3</sub> Al (eq.)	H <sub>2</sub> O (eq.)	temperature	time	result
1	12	3	0 °C to rt	2 h	39%
2	12	3	reflux	2 h	36%
3	12	6	0 °C to rt	1.3 h	Decomposition
4	12	1	0 °C to rt	1.5 h	46%
5	4	1	0 °C to rt	O.N.	N. R.
6	6	1	0 °C to rt	1.3 h	42%
7	8	1	0 °C to rt	1 h	65%
8	8	0	0 °C to rt	4 h	84%

Table 2 ベンジル基での連続的 Claisen 転位の検討

連続的 Claisen 転位に成功したので、続いてメチルエーテルの時と同様の条件を用いてスピロフランフロフラン **99** を合成することにした(Scheme 21)。まず、**96** の三つのフェノール性水酸基をアセチル基で保護した後に、オゾン酸化を行って二つのエキソオレフィンを経過的に開裂させ、目的のジケトン **98** を良好な収率で得た。続いて三つのアセチル基を除去し、トシル酸で処理したところ目的のスピロフランフロフラン骨格の構築に成功した。この **99** が目的の立体化学を有していることは、X 線結晶構造解析を行ったメチルエーテルのスピロフランフロフラン **22** との <sup>1</sup>H NMR の類似性から推定している。なお、この際もメチルエーテルの時と同様に **99** の構造異性体と考えられるものが 10%得られたので、この異性体の構造を決定することを目的に NOESY 測定と HMBC 測定を行った。その結果、アセタール骨格上のメチンプロトン(Scheme 21、○印)と NOE 相関が観測できない方のメチレンプロトン(Scheme 21、□印)と遊離のフェノ

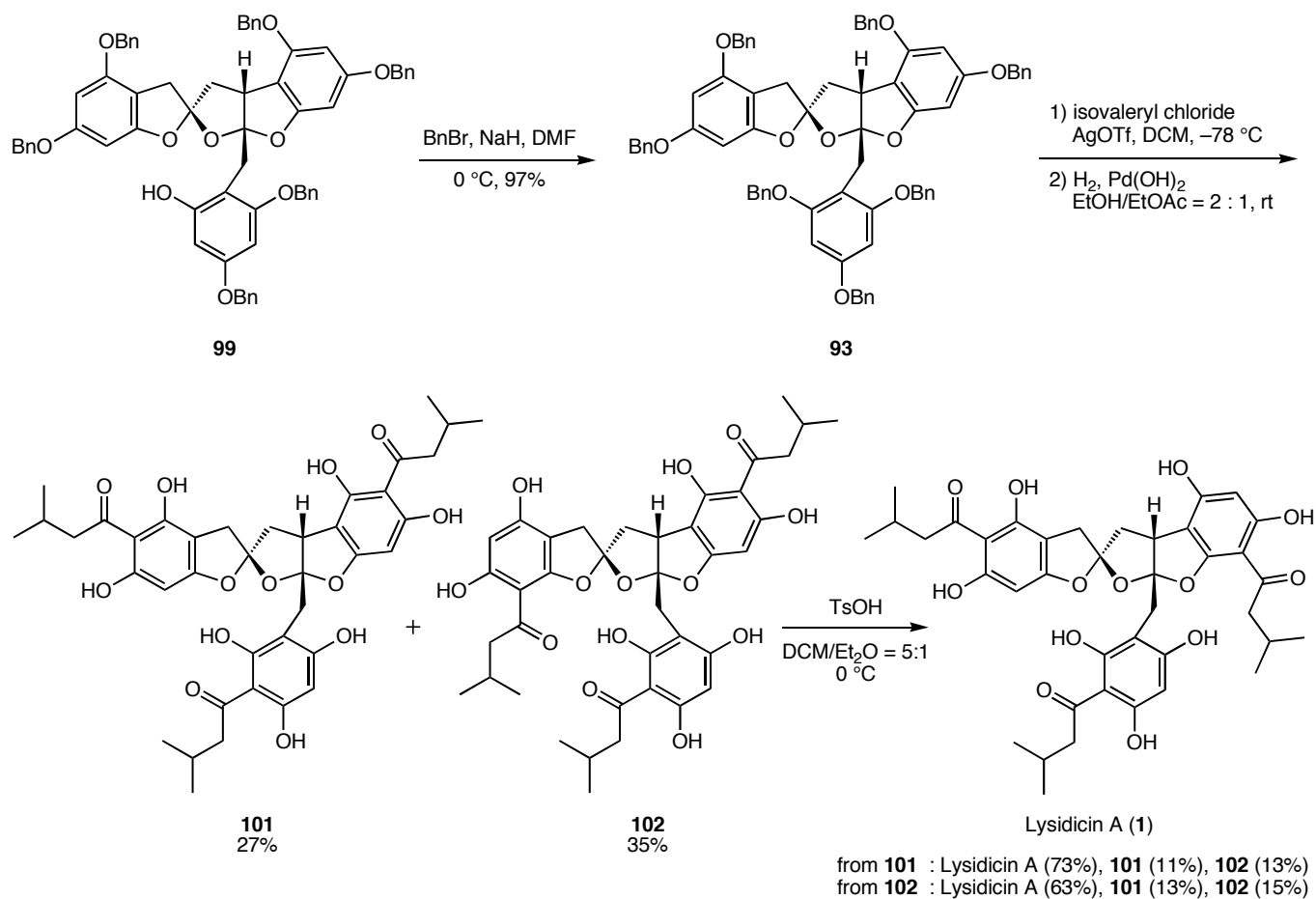
ールの付け根の炭素の間に HMBC が観測された。これらの測定結果によって異性体の構造は **100a** または **100b** であることが示唆された。しかし、この異性体がどちらの構造であるのかを NMR を用いてこれ以上決定することはできなかった。現在はこの異性体またはその誘導体の結晶化を種々試みており、X 線結晶構造解析によってこの異性体の構造を決定することを検討している。なお、前述したモデル化合物 **22** の合成において生成した異性体 **36a** または **36b** の構造は、この **100a** または **100b** との  $^1\text{H}$ NMR の類似性に基づいて考察している。



Scheme 21 スピロフランフロフラン骨格の構築

最後にスピロフランフロフラン **99** にイソバレリル基を導入する検討を行った。まず、スピロフランフロフラン **99** の水酸基をベンジル基で保護して **93** とした。これに対してイソバレリル

酸塩化物とトリフルオロメタンスルホン酸銀を $-78^{\circ}\text{C}$ で作用させたところ、反応は円滑に進行して三つのイソバレリル基が導入され、分離することが困難な位置異性体混合物が得られた。次にこの位置異性体混合物を加水素分解したところ、位置異性体はシリカゲルクロマトグラフィーによって分離することができ、Lysidicin A の位置異性体である **101** と **102** を 27%と 35%の収率で得ることに成功した。**101** と **102** の収率は合わせて 62%であり、良好な収率でイソバレリル基を導入することができた。それぞれの位置異性体は HMBC 測定によってそれぞれの構造を決定した(Fig. 7)。この時点で Lysidicin A (**1**)の生成は確認することができなかったが、得られた異性体のそれぞれを酸処理に付してアセタールの異性化を行えば Lysidicin A (**1**)へと導けるはずである。そこで最後に、位置異性体 **101** と **102** それぞれを別々にトシル酸で異性化を行ったところ、スピロフランフロフラン環の巻き直しが良好な収率でおこり、それぞれの異性体から Lysidicin A を得ることに成功した。合成した Lysidicin A の  $^1\text{H}$  NMR および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルをはじめとする全てのスペクトルは、文献値と非常に良い一致を示した。ここにおいて、筆者は Lysidicin A の全合成を達成したことを確認した。なお、合成品と天然物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを Fig. 8 に示す。



Scheme 25 Lysidicin A の完成

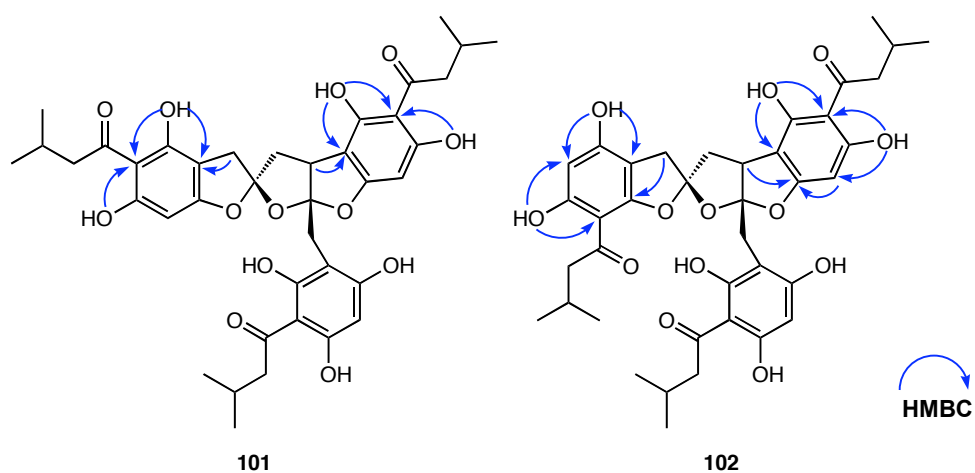
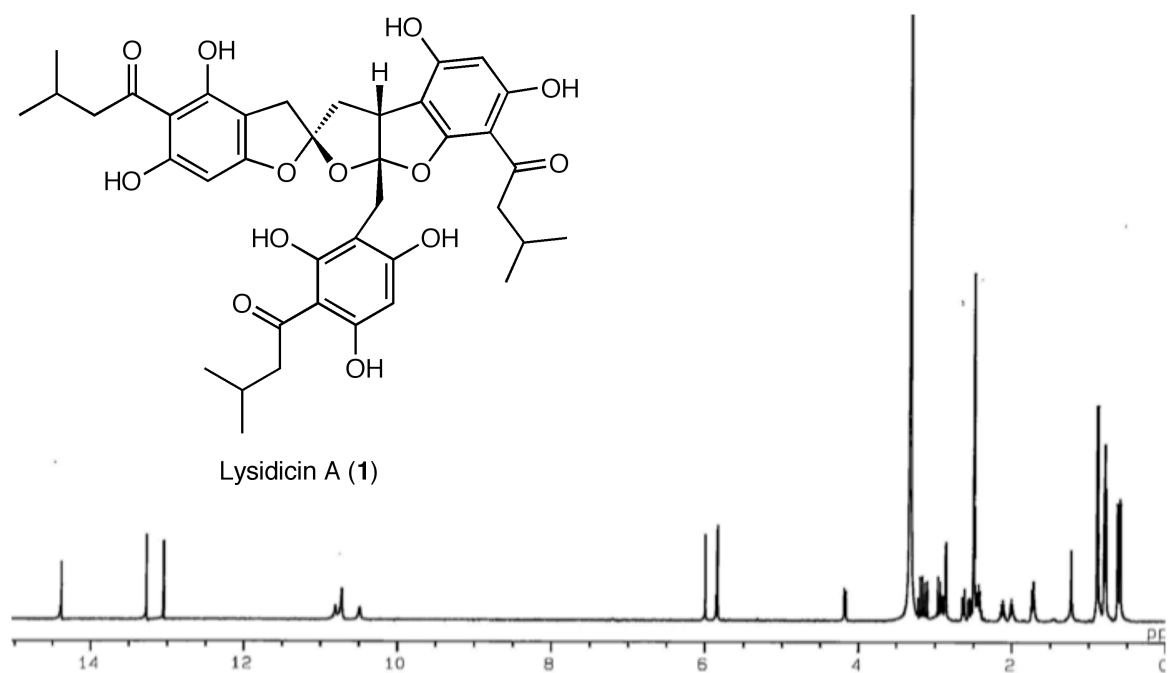


Fig. 7 HMBC 測定による **101** と **102** の構造決定

## Synthetic



## Natural

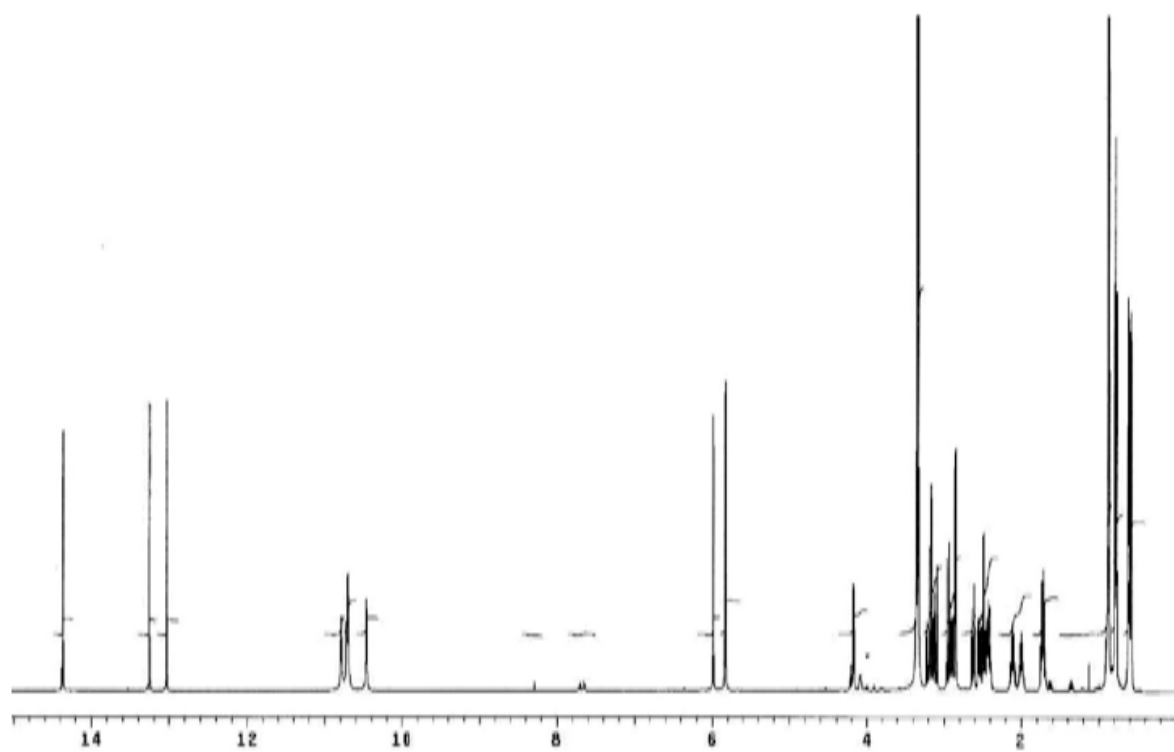
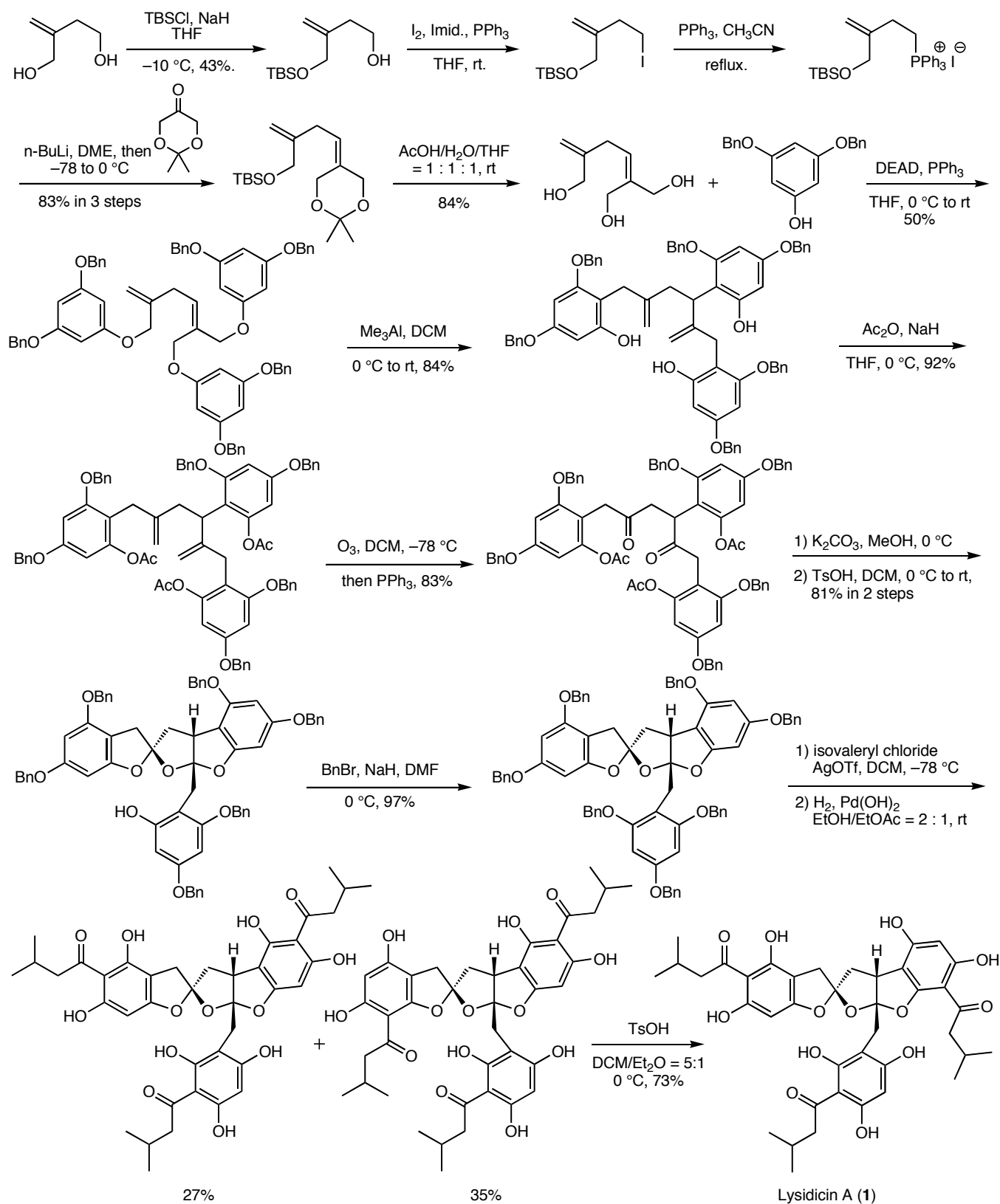


Fig. 8 Lysidicin A の<sup>1</sup>H-NMR チャート(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

### 第三節 まとめ

以上第一章、Lysidicin A の全合成研究について総括する。安価で大量入手が可能なイタコン酸ジメチルから得られる、文献既知のジオールを出発原料に、総工程数 15、総収率 3.5%にて (±)-Lysidicin A の初の全合成を達成した。全合成に要した全工程を Scheme 23 に示す。鍵反応である三つの連続的な Claisen 転位は 84%という高収率で進行させることに成功し、一回の反応でアルキル鎖の正しい位置に芳香環を導入する、効率的な合成をすることができた。本全合成は一回の反応で三つの Claisen 転位を成功させた初めての例である。また、トリフルオロメタンスルホン酸銀を用いたアシル化反応によって三つのイソバレリル基を同時に導入することにも成功した。本合成戦略を応用すれば、イソバレリル基を他のアシル基に変換することも可能であり、本合成は構造活性相関研究にも適した効率的な合成であると考えている。また、試料供給も充分可能であり、詳細な生物活性試験が行われて新たな生物活性が発見されることにも興味を持たれる。



Scheme 23 Lysidicin A の全合成

## 第二章 抗マラリア原虫活性を有する Anthecularin の不斉合成研究

### 第一節 背景

#### 1.1 序

世界三大感染症と呼ばれるものの中にマラリアがある。WHO の World Malaria Report 2009 によれば、世界 100 カ国以上でマラリアの感染が見られ、毎年世界で 2.4 億人がマラリアに感染して約 86 万人の死者が出ていると推計されている<sup>1)</sup>。戦後しばらくして土着マラリアが減少して以降、日本ではマラリアは熱帯地方特有の感染症という認識があったようであるが、地球温暖化にともない流行地域は著しく拡大している。現在その勢いは中国南部まで達しているが、更に地球温暖化が進めば我が国もマラリアの危険にさらされる可能性は高い。

一般的な感染症を防ぐ効果的な予防法としてはワクチンが挙げられるが、現在までにマラリアに有効なワクチンは開発されていない。マラリアはハマダラカ (*Anopheles*) によって媒介されるマラリア原虫 (*Plasmodium* spp.) がヒトに寄生することによって発症するため、ハマダラカの駆除も行われている。しかし、長年使用されていた殺虫剤である DDT はその残留性に加えて内分泌攪乱物質かつ発癌性物質であることがわかり、原則使用禁止、また国によっては使用制限がかかれてしまっている。このような現状に即してマラリアを征圧する場合、感染者に対して有効な薬物を投与する方法が第一に考えられる。しかし、現在までに開発されている抗マラリア薬は 10 種類程度であり、決して満足できない。以下に代表的な抗マラリア薬を挙げる (Fig. 1)。

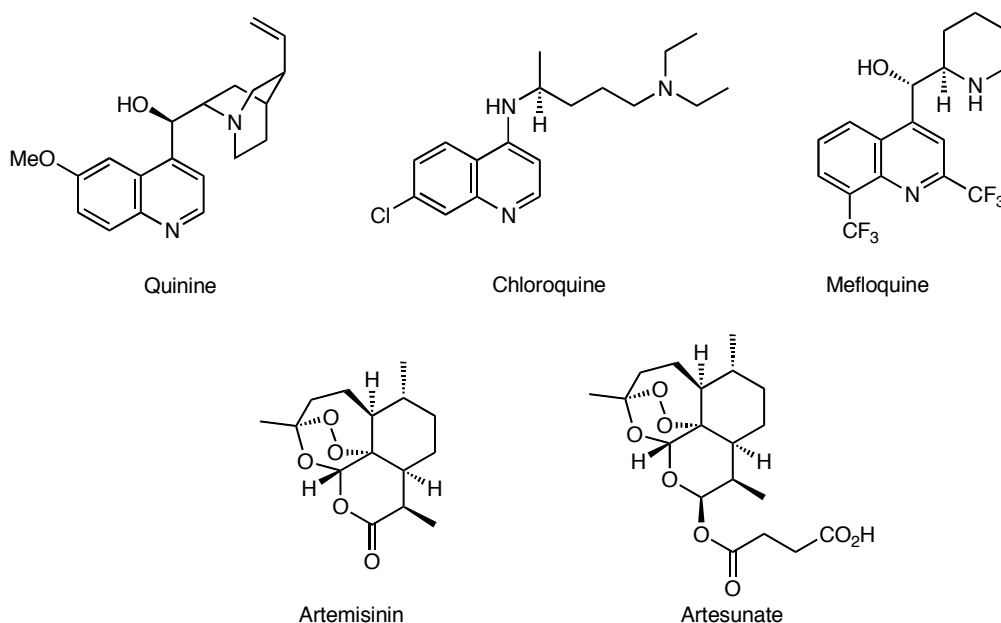


Fig 1 代表的なマラリア薬

Quinine<sup>2)</sup>はキナ（機那）の樹皮に含まれるアルカロイドであり、古くからマラリアの特効薬として用いられてきた。そのため Woodward を始めとする多くの有機合成化学者がその全合成研究を行っている。しかしながら Quinine は副作用が強いため、現在では Quinine の構造を元に開発された代替の抗マラリア薬に置き換えられている。その Quinine の代替薬が Chloroquine や Mefloquine である。Chloroquine は Quinine よりも副作用は軽減されたものの、網膜症を引き起こす重篤な副作用がある。それよりも問題なのは、Chloroquine や Mefloquine に耐性なマラリア原虫が出現してしまったことである。現在マラリアの流行地域のほとんどで Chloroquine 、 Mefloquine の耐性株が確認されており、これらの抗マラリア薬の効果は減少してしまっている<sup>3)</sup>。なお、Quinine、Chloroquine、Mefloquine の作用機構は現在明らかにされていない。

その後大きく注目されたのが、Artemisinin<sup>4)</sup>である。第一章でも紹介したように、Artemisinin は「青蒿素(qinghaosu)」と呼ばれるキク科ヨモギ属植物 *Artemisia annua*（和名：クソニンジン）から単離・構造決定されたセスキテルペンラクトンである。Artemisinin はその

複雑な骨格から多くの合成研究がなされた上に、Chloroquin、Mefloquine に耐性なマラリア原虫に対して顕著な効果があったため、実用化に向けた研究が進められ、Artemisinin そのものや Artemisinin をより安定な誘導体へと導いた Artesunate などの Artemisinin 類が実用化されている。また、Artemisinin に関する生物学的な研究も進められ、2003 年には Artemisinin 類の標的タンパク質が同定された<sup>5)</sup>。しかしながら、残念なことに 2008 年にこの Artemisinin 耐性マラリア原虫の出現が確認されてしまった<sup>6)</sup>。

以上のような現状から、近年では新たな抗マラリア薬を開発する研究が盛んに行われており、抗マラリア原虫活性を有する天然物が数多く単離・構造決定されている。それらの例を Fig. 2 に示す。

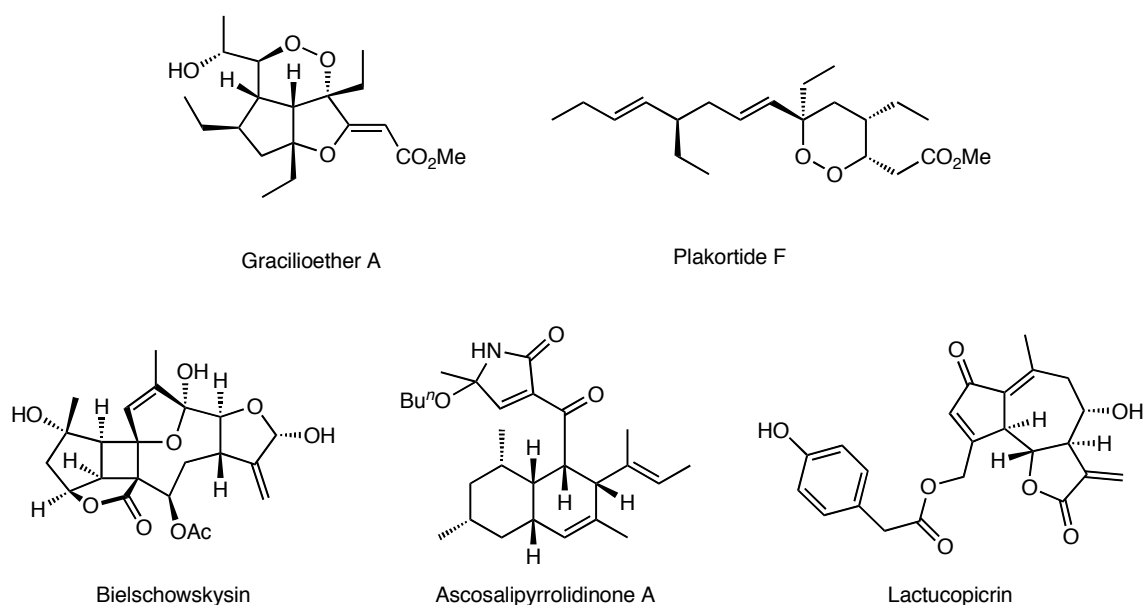


Fig. 2 抗マラリア原虫活性を有する天然物

Artemisinin がそうであるように、抗マラリア原虫活性を有する化合物には過酸化物が多く知られている。日本の南海の海綿、*Agelas gracilis* から単離・構造決定された Gracilioether A<sup>7)</sup>

や、カリブ海のスポンジ、*Plakortis simplex* から単離・構造決定された Plakortide F<sup>8)</sup>がそれである。一方、過酸化水素でない抗マラリア原虫活性天然物も多数報告されている。カリブ海のサンゴ、*Pseudopterogorgia kallos* から単離・構造決定された Bielschowskysin<sup>9)</sup>や、海生真菌、*Ascochyta salicorniae* から単離・構造決定された Ascosalipyrrolidinone A<sup>10)</sup>がその一例である。Lactucopicrin<sup>11)</sup>はワイルドレタス（キク科：*Lactuca virosa*）から単離・構造決定された苦味成分であるが、後に抗マラリア原虫活性を有することがわかった<sup>12)</sup>。Lactucopicrin は普段我々が食するレタスや春菊にも含まれる物質であるという点で興味深い。

## 1.2 Anthecularin の単離

上述のように、抗マラリア原虫活性を有する天然生物活性物質の探索は盛んに行われている。2007 年、ギリシャのキク科ローマカミツレ属の *Anthemis auriculata* (Fig.3)からセスキテルペンラクトンである Anthecularin (1)が単離・構造決定された(Fig. 4)<sup>13)</sup>。Anthecularin (1)はマラリア原虫の脂肪酸合成経路の酵素である *pffFabI* や *pffFabG* を阻害することによって、その生物活性を発現していると報告されている。

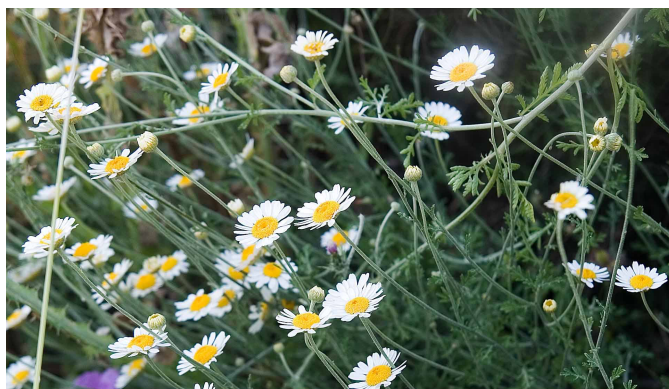


Fig. 3 *Anthemis auriculata*

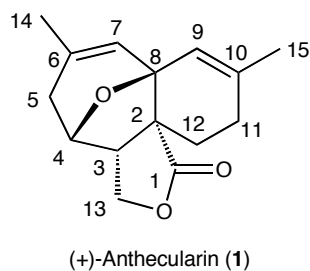


Fig 4 Anthecularin の構造

カミツレ、すなわちカモミールは欧州で最も歴史のある民間薬であるとされ、紀元前 500 年頃から既に使われていた薬草とされる<sup>14)</sup>。現代でもハーブティーとして飲まれることも多く、我々の生活に馴染み深い。カモミールには非常に多くの種類のモノテルペンやセスキテルペンが含まれており、これらの生物活性に関する研究も盛んに行われている<sup>14)</sup>。Anthecularin (1) はバルカン半島やトルコの南部に自生しているギリシャカモミールに含まれる化学物質について、継続的に研究を行って来たグループによって単離された化合物である。

### 1.3 セスキテルペンラクトンの生合成・分類と Anthecularin の生合成

カモミールを含むキク科植物からは、セスキテルペンラクトンも非常に多く単離されており、Anthecularin もその一種である。ここでは一般的なセスキテルペンラクトンの生合成と分類について述べるとともに、Anthecularin の生合成についても述べる。

まず、一般的なセスキテルペンラクトンについて Fig 5 に示す<sup>15)</sup>。一般的なセスキテルペンラクトンの生合成において基本になるのは、germacranolides (4)である。germacranolides は trans-ファルネシルピロリン酸 (2)が C-1 位と C-10 位で環化して、germacrane 骨格 (3)が構築された後に酸化を受けてできる。続いて germacranolides (4)の C-1 位と C-5 位が結合して環化

が起きると guaianolides (5)ができる。1.1 で述べた Lactucopicrin はこの guaianolides (5)に分類される。次に C-15 位の炭素が C-5 位に Wagner-Meerwein 転位して pseudoguaianolides (6)となる。一方 germacranolides (4)の 2 つのオレフィンが Cope 転位を起こした場合は elemanolides (8)ができる。また、germacranolides (4)の C-15 位が酸化され、その位置でラクトンが形成され、C-7,8,11,13 位の炭素でフラン環が形成されると germafuranolides (7)となる。更に germacranolides (4)の C-5 位と C-10 位が結合して環化すると eudesmanolides (9)ができる。eudesmanolides (9)の C-14 位の炭素が C-5 位へと Wagner-Meerwein 転位すると eremophilenolides (10)となり、そこから C-7 位と C-9 位が結合して 3 員環ができた後に C-8 位と C-9 位の結合が切断されスピロ環が形成されると fukinanolides (11)となる。さらに germacranolides (4)からは cadinanolides (12)もでき、guaianolides (5)からはシクロプロパンタイプ (13)や C-4,C-5 位が開裂した xanthanolides (14)が、pseudoguaianolides (6)からは C-4,C-5 位が Baeyer-Villiger 酸化された psilostachyanolides (15)ができる。このように germacranolides (4)を起点として非常に多くのセスキテルペンラクトンが生合成されている。

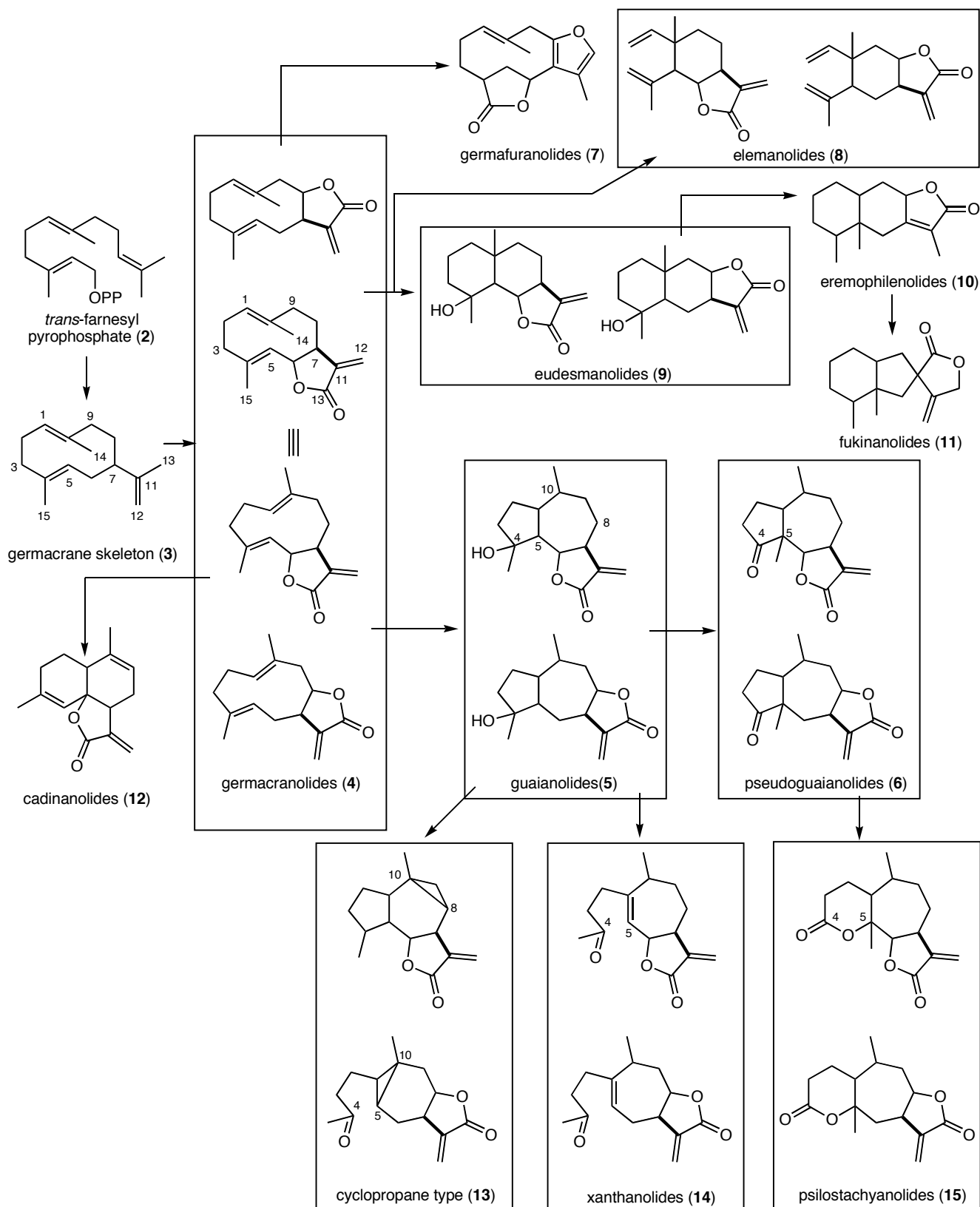
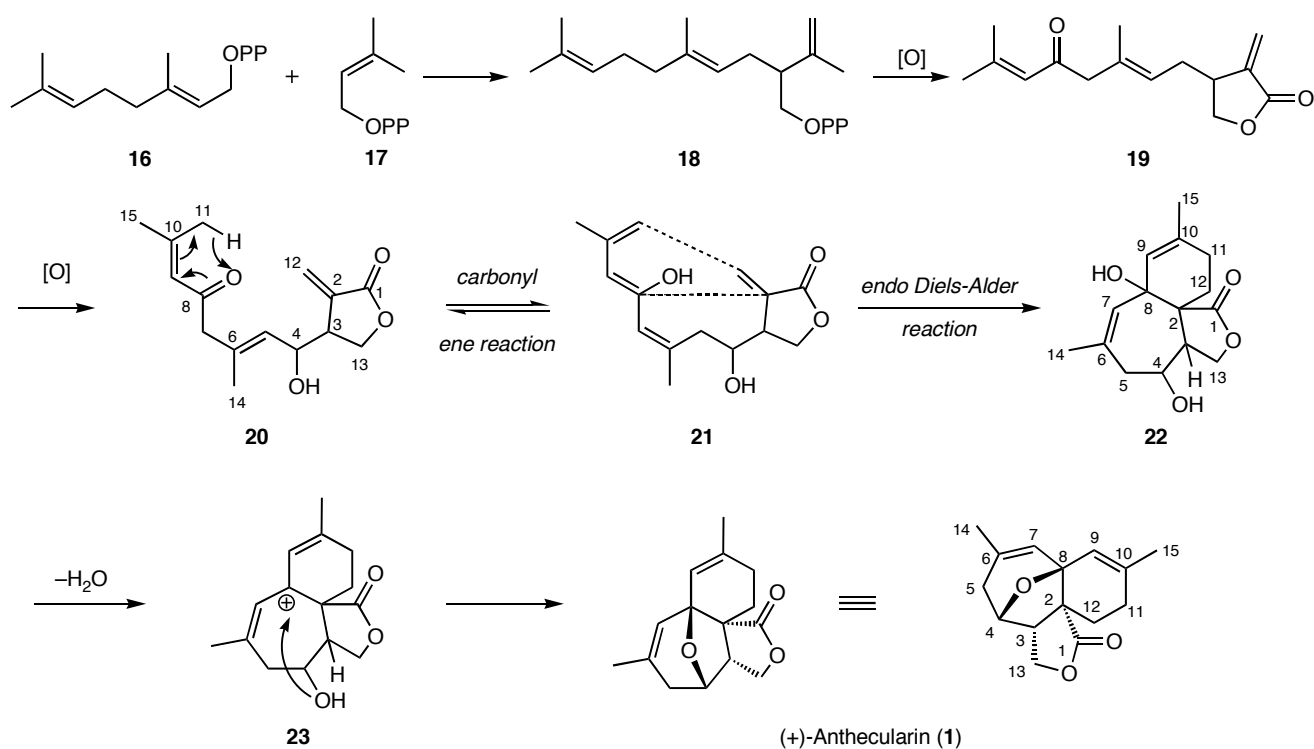


Fig. 5 一般的なセスキテルペンラクトンの生合成経路

ここまでが一般的なセスキテルペンラクトンの生合成と分類であるが、**Anthecularin** の構造を見ると、本化合物はこのいずれの分類にも属さないセスキテルペンラクトンであることがわかる。すなわち、**Anthecularin** はゲルマクラノリドから生合成されるセスキテルペンラクトンではない。提唱されている **Anthecularin** の生合成経路を以下に示す (Scheme 1)<sup>13)</sup>。まず、ゲラニルピロリン酸(**16**)とジメチルアリルピロリン酸 (**17**)が 1'-2 カップリングした **18** ができ、酸化をうけて **anthecotulide (19)**となる。この **Anthecotulide (19)**は天然物として単離されている。そして **19** の 4 位が更に酸化されて 4-Hydroxyanthecotulide (**20**)となる。次に 8 位のカルボニル炭素と C-11 位メチル基プロトンとの間でカルボニルエン反応がおこり **21** となり、続いて *endo*-Diels-Alder 反応によって基本骨格が構築されて **22** となる。最後に脱水とともに架橋エーテルが形成されて **Anthecularin** が生合成される。以上が **Anthecularin** の推定生合成経路である。このような生合成経路の報告は現在までに報告が無く、この特徴的な生合成経路によって **Anthecularin** の特異な骨格が形成されているものと考えられる。



Scheme 1 Anthecularin の推定生合成経路

#### 1.4 Anthecularin の構造的特徴と合成目的

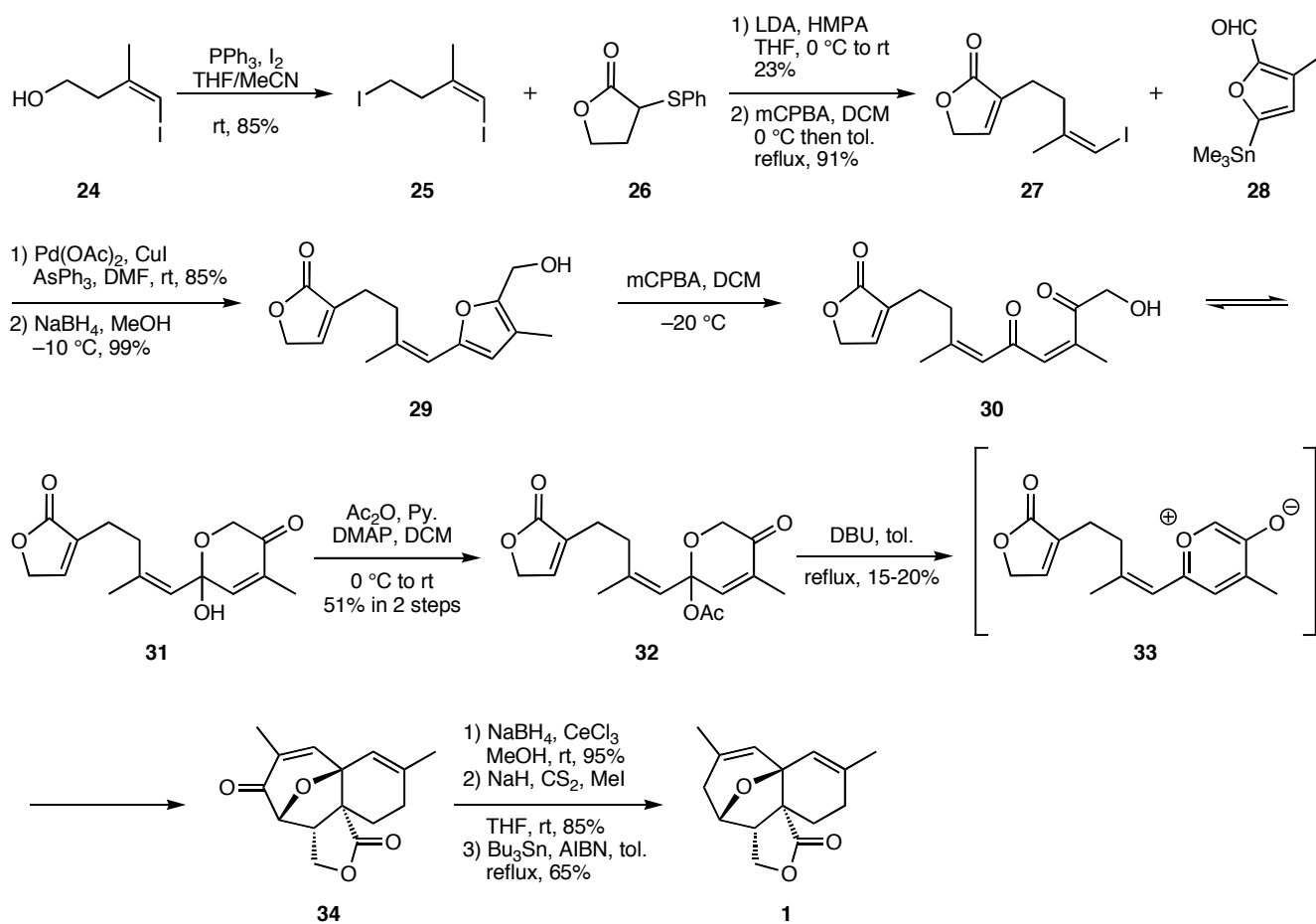
前章でも述べたように、Anthecularin は一般的なセスキテルペンラクトンには分類されない。これまでに Anthecularin ような骨格を有しているセスキテルペンラクトンは報告例が無く、新規骨格である。Anthecularin はオキサビシクロ[3.2.1]オクテン環にシクロヘキセン環とブチロラクトン環が縮環しており、四連続不斉炭素を有する特徴的な構造をしている。これらの不斉炭素をいかにして無駄なく構築しながら Anthecularin の不斉合成を達成するかには、有機合成化学的な興味を持たれる。また、Anthecularin は絶対立体配置が決定されていないため、全合成研究によってその絶対立体配置を明らかにすることも、有機合成化学者の役目である。

更に、Anthecularin の生物活性に関しても興味深い知見がある。すなわち、Anthecularin は

タイプ II の脂肪酸合成経路における *pfFabG* と *pfFabI* を阻害することによってマラリア原虫の成育を阻害すると報告されている。このタイプ II の脂肪酸合成経路はマラリア原虫の他に植物やバクテリアで保存されているが、ほ乳類では存在しない。よって、**Anthecularin** は有効な抗マラリア薬になりうると考えられる。筆者は全合成の先の構造活性相関研究やそれに関わる生物学的な研究までを視野に入れ、**Anthecularin** の誘導体化にも応用できる合成戦略を考案し、立体化学を制御しながら本化合物の効率的な合成ルートを確立することを目的とし、全合成研究に取り組むことにした。

## 第二節 他のグループの全合成研究

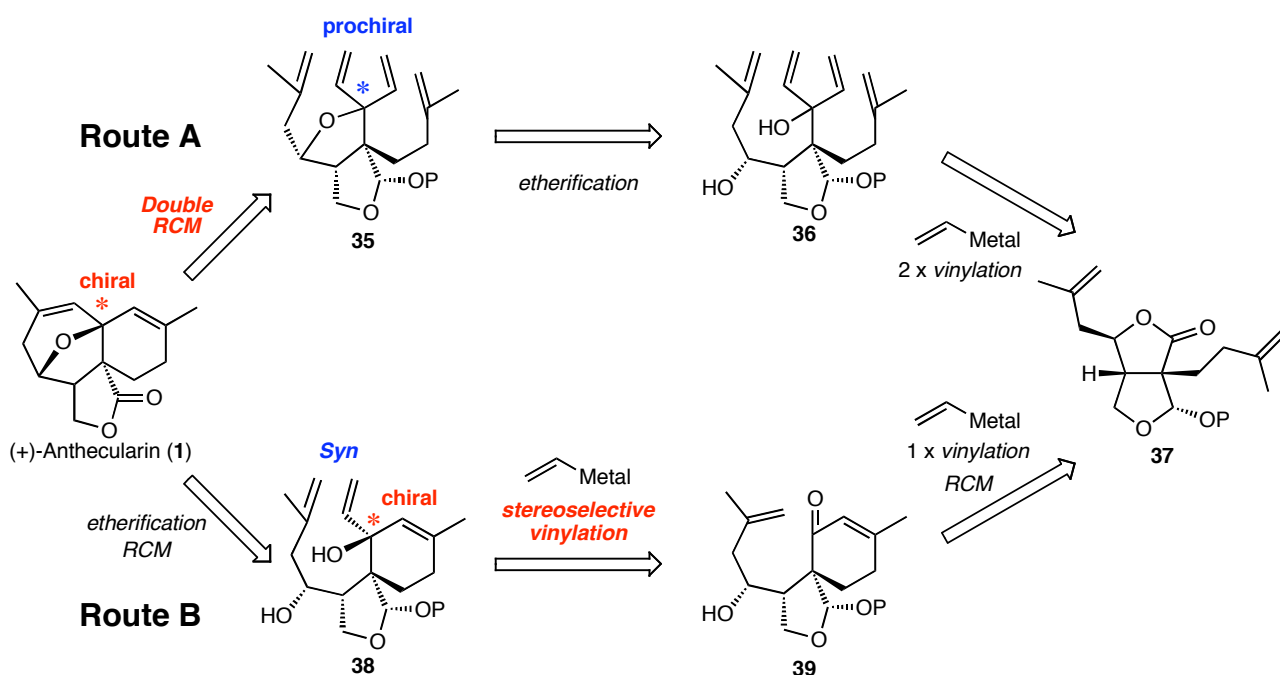
**Anthecularin** の全合成研究の報告例は 1 例存在する (Scheme 2)。Pattenden らは 2008 年に本化合物のラセミ体合成を報告している<sup>16)</sup>。その合成戦略は文献既知のアルコール **24** から 7 工程を経て調製したアセトキシピラノン **32** に対して、オキシドピリリウムイオン中間体を経た分子内[5+2]環化付加反応を行って基本骨格を構築するというものである。総工程数が 11 と短工程ながら、鍵反応と序盤のカップリングの収率が低収率にとどまっているせいで総収率が 0.9%と低く、効率的な全合成とは言えない。今後の改良合成が期待される。



Scheme 2 Pattenden らによる(±)-Antheclarin の全合成

### 第三節 合成研究

#### 3.1 逆合成解析



Scheme 3 逆合成解析 1

Anthecularin の逆合成解析を Scheme 3 に示す。Anthecularin の環内の二つのオレフィンはいずれも閉環メタセシス(RCM)<sup>17)</sup>によって構築することにした。Anthecularin を合成するにあたっては、四連続不斉炭素の内、エーテル環の付け根のダブルアリリックな四級不斉炭素をいかに立体選択的に構築するかが最も重要である。筆者はこれを構築する方法として、二つのルートを考案したので、それらをルート A とルート B と呼ぶことにする。まずはルート A について述べる。環内の二つのオレフィンと問題の四級不斉炭素は、**35** の二つのビニル基を左右の側鎖のオレフィンとダブル閉環メタセシスさせることによって合成の最終段階で構築し、Anthecularin を得るものとした。閉環メタセシス前駆体 **35** のダブルアリリックな四級炭素は不斉炭素ではないが、閉環メタセシスの際に側鎖とシンの位置関係にあるオレフィン同士が環

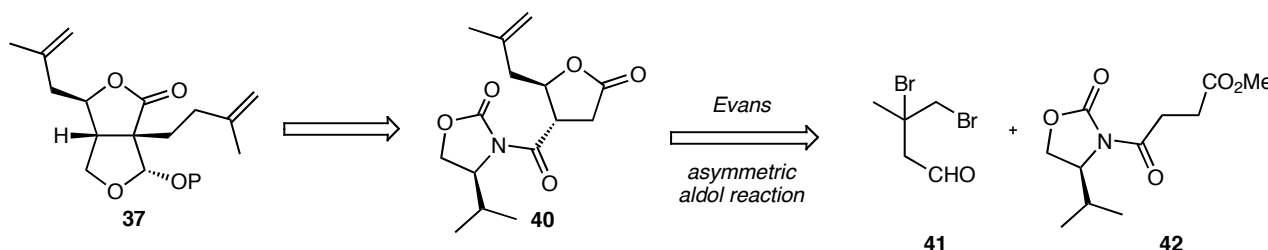
化することによって、目的の四級不斉炭素を構築できると考えた。閉環メタセシス前駆体 **35** は **36** をエーテル化して得るものとし、**36** は二環性ラクトン **37** に対してジビニル化を行って合成することにした。

続いてルート **B** について述べる。ルート **A** ではダブルアリリック四級不斉炭素を、ダブル閉環メタセシスによって構築しようと考えたが、段階的な閉環メタセシスを用いても可能である。すなわち、右側の環を先に閉環メタセシスで構築した不飽和ケトン **39** に対して、ビニル基の導入と二回目の閉環メタセシスを行えば *Anthecularin* を合成できると考えた。つまり **39** に対するビニル基の導入を立体選択的に行えば、目的の四級不斉炭素の立体制御が可能であると考えた。**39** はルート **A** の中間体である二環性ラクトン **37** から合成しようと考えた。

閉環メタセシスは環状化合物を合成する上で極めて有効な手段であるが、閉環メタセシスによって不斉炭素を選択的に構築するという例はない。この点でルート **A** は有機合成化学的に興味を持たれる。しかしルート **A** では **37** に対して二つのビニル基を同時に導入し、立体的に非常に混み合った **36** を合成する工程に困難が予想される。また、最後のダブル閉環メタセシスにおいて、一つ目の閉環メタセシスが右のイソペンテニル基のオレフィンとアンチ（ダウン）のビニル基と起り、二つ目の閉環が進行しないという懸念もなくはない。一方ルート **B** では、**38** のビニル基の立体化学さえ制御できればルート **A** で述べたような懸念は生じない。また、中間体の調製においてはルート **B** の方が立体的な障害は少ないだろう。唯一の課題は、二つ目のビニル基をいかに立体選択的に導入するのかということであるが、後述するような配位効果によって解決できるものと考えた。工程数という観点からはルート **A** の方が短工程となるが、筆者は両者のメリットとデメリットを比べながら合成を進めることにした。

ここで両合成戦略の共通中間体である **37** の合成計画を Scheme 4 に示す。二環性ラクトン

**37** は **40** の不斉補助基を除いた後にアルキル鎖を導入して合成するものとし、**40** はアルデヒド **41** と不斉補助基を有するエステル **42** から Evans の不斉アルドール反応<sup>18)</sup>を用いて合成することにした。

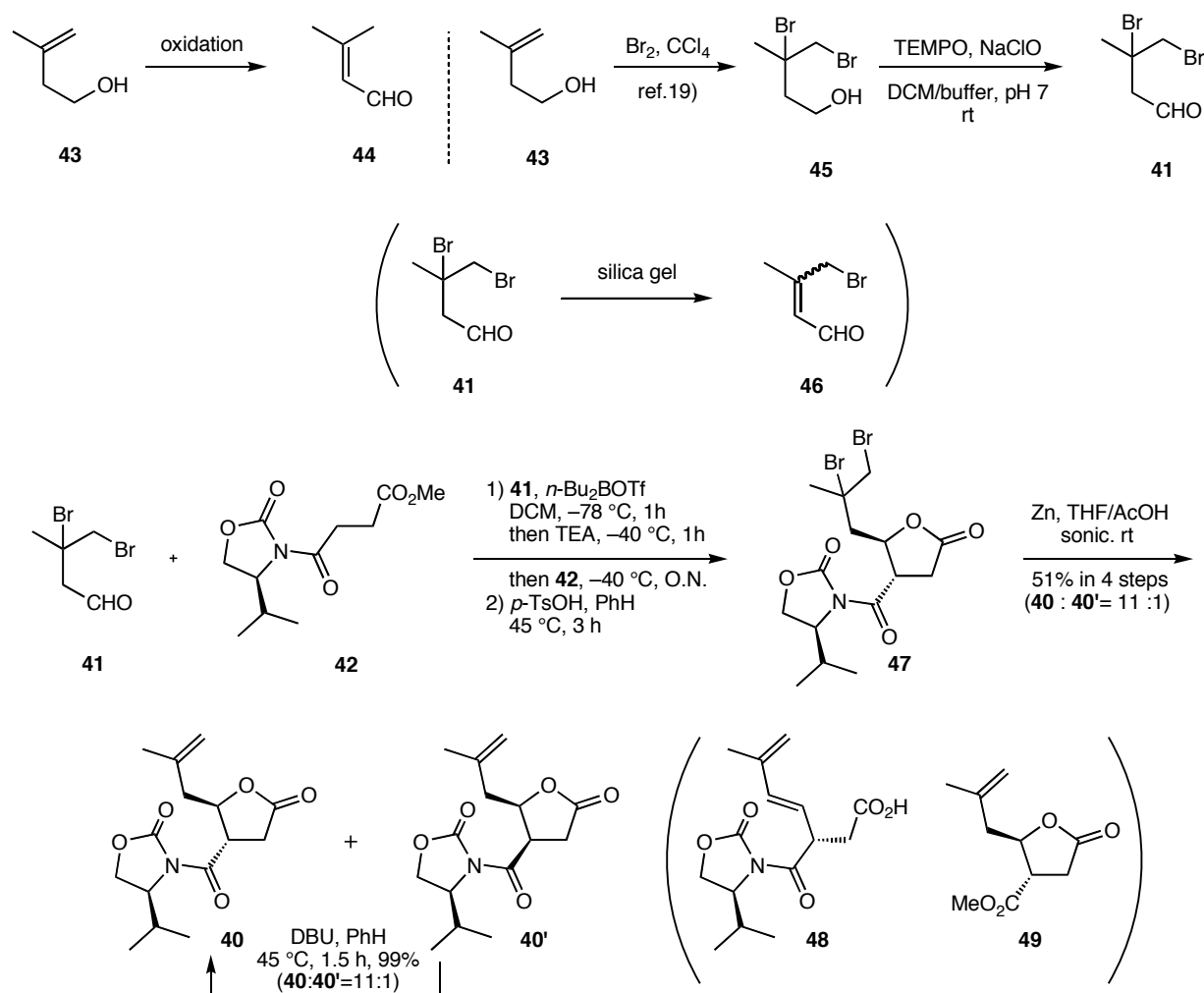


Scheme 4 **37** の逆合成解析

### 3.2 二環性ラクトンの合成

鍵中間体である二環性ラクトン **37** の合成について Scheme 5、Scheme 7 に示した。初めにラクトン **40** の合成を Scheme 5 に示す。まず、アルコール **43** の酸化を検討したが、様々な条件で酸化を行っても酸化直後にオレフィンの異性化が起きて **44** が得られてしまった。そこで **43** のオレフィンを文献に従ってジブロモアルコール **45** へと変換し<sup>19)</sup>、中性条件下で TEMPO を用いて酸化して<sup>20)</sup>アルデヒド **41** とした。このアルデヒド **41** をシリカゲルで精製しようとしたところ **46** へと分解してしまったため、粗生成物のまま次の反応に用いた。続いてアルデヒド **41** と文献既知の不斉補助基を有するエステル **42** との Evans の不斉アルドール反応を検討した。様々な条件で不斉アルドール反応を行ったところ、反応後トリル酸による処理と亜鉛による臭素の還元的脱離を行うと、目的のラクトン **40** とそのジアステレオマー **40'** の他に望まない副生成物である **48** と **49** が得られてくることがわかった。詳細な検討の結果、**48** はアルドール反

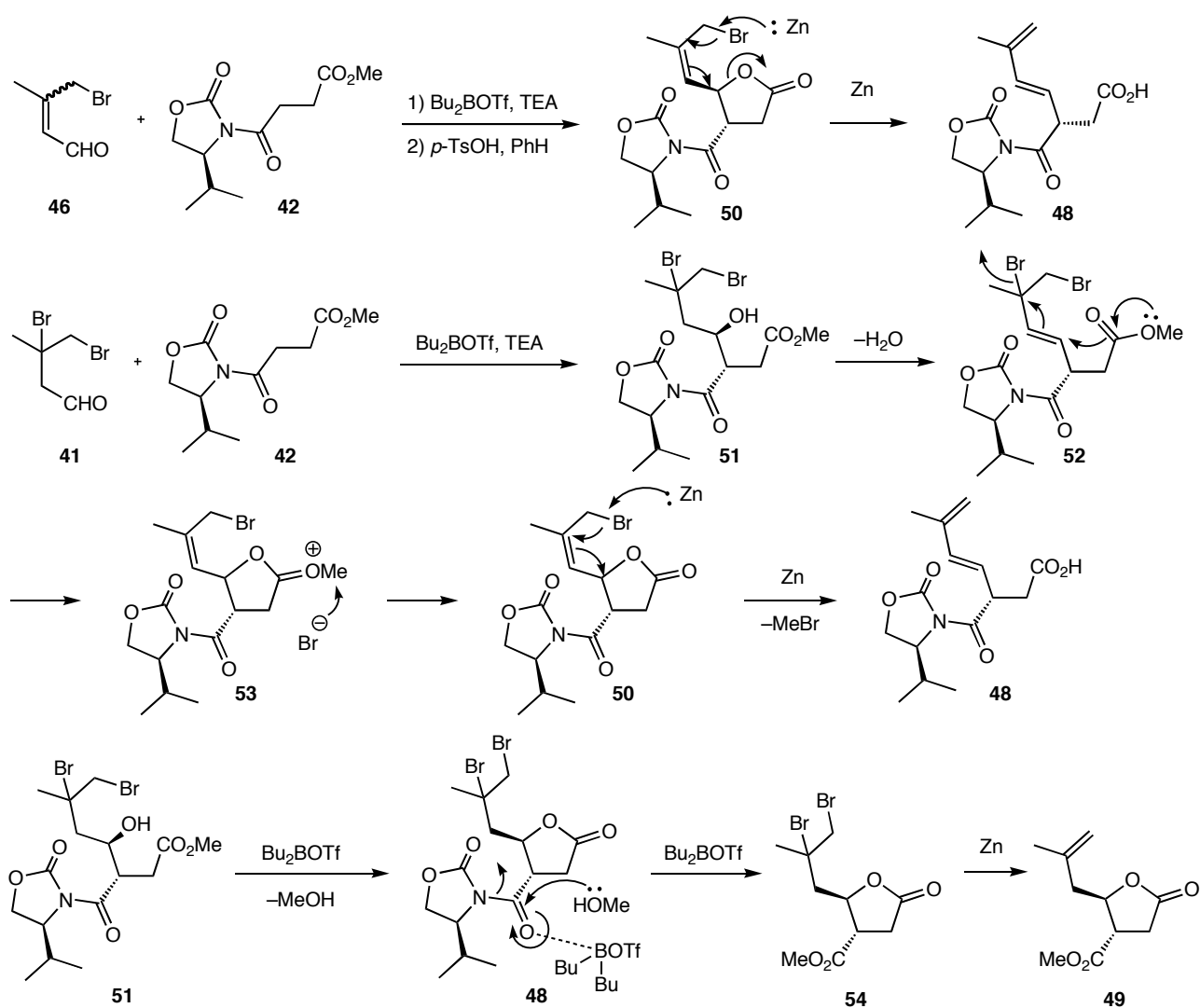
応の後に残存しているアルデヒド **41** を除かずに粗生成物のまま次の反応に用いたり、アルドール反応の温度を $-40^{\circ}\text{C}$ 以上にしてみたりすると生成することがわかった。**49** はルイス酸であるジブチルボロントリフラートを過剰量用いると生成した。そこで、小過剰量(1.1 当量)のジブチルボロントリフラートを用いて $-40^{\circ}\text{C}$ で不斉アルドール反応を行った後に、粗生成物のアルドール付加体を短いシリカゲルパッドに通して残存している未反応のアルデヒド **41** を除き、トリシル酸で処理してジブプロモラクトン **47** をジアステレオマー混合物として得て、それらの臭素を還元的に脱離させたところ、**48** や **49** の生成を抑えることに成功し収率良くラクトン **40** と **40'** を得ることができた。この時のジアステレオマー比は 11:1 であり、望まないジアステレオマー **40'** はシリカゲルクロマトグラフィーによって分離可能であるとともに、塩基で処理することによって望む **40** へと異性化することができた。



Scheme 5 ラクトン **40** の合成

なお、**48** や **49** が得られる時の反応機構は以下のように考察している(Scheme6)。**48** は、**41** が脱臭化水素して生成した不飽和アルデヒド **46** が **42** とアルドール反応して **50** が生成し、この **50** が亜鉛から電子を受け取ることによって生成していると考えられる。また **41** と **42** のアルドール付加体 **51** の水酸基が脱水して **52** が中間体として生成し、これから **50** が生成して **48** が得られたとも考えられる。**49** は、アルドール反応中に一部ラクトン化が進行し、その際に生じたメタノールが過剰量のジブチルボロントリフラートの存在によって再度アミドに攻撃する

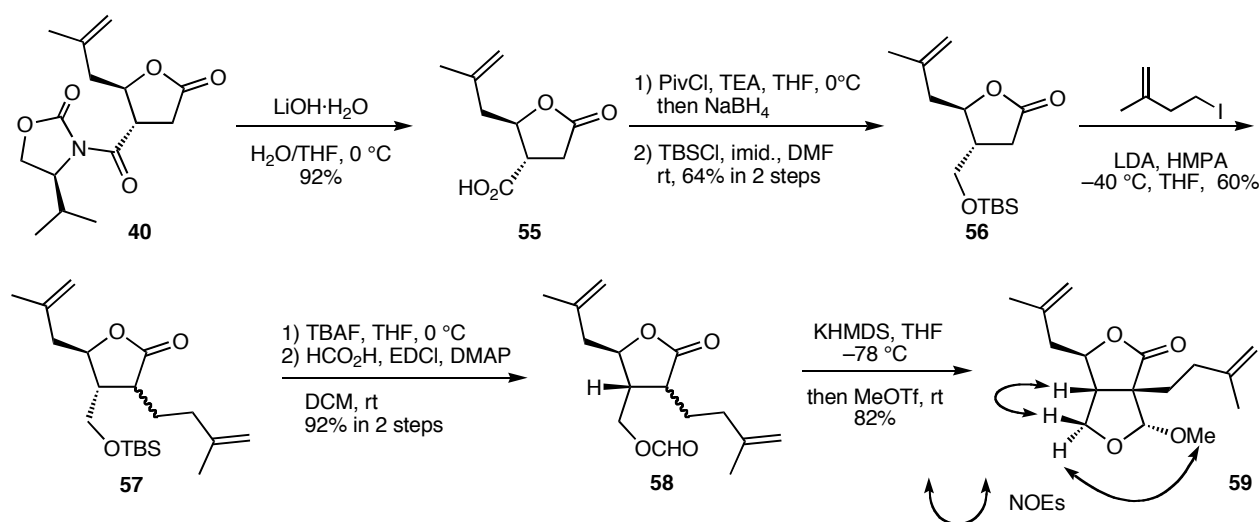
ことにより生成したものだと考えている。



Scheme 6 副生成物 **48**、**49** の生成機構

続いて二環性ラクトン **59** の合成について Scheme 7 に示す。前述のようにして収率良く得られたラクトン **40** の不斉補助基を、水酸化リチウムで除去した。除去した不斉補助基は目的のカルボン酸 **55** とシリカゲルクロマトグラフィーで分離が困難であったため、ベンゼンと水との向流分配によって分離した。次にカルボン酸 **55** の還元と生じた水酸基の保護により **56** へと変換し、別途調製したヨウ化物を用いてアルキル化を行った。生成物の **57** は単一のジアステレオマ

一であったが、立体化学については決定していない。そして **57** をホルメート **58** へと導いた後に、分子内 Claisen 縮合を行って鍵中間体である二環性ラクトン **59** を得た。アセタールの立体化学は  $\alpha:\beta=13:1$  であり、シリカゲルクロマトグラフィーによって分離可能であった。**59** の立体化学は Scheme 7 に示す通り、メチルエーテルのメチル基とフラン環の酸素の付け根の  $\alpha$  プロトンとの間に NOESY が観測されたことによって確認している。以下の検討では分離した  $\alpha$ -体のみを用いることにした。鍵中間体 **59** が調製できたので、逆合成解析に従ってまずはルート A での検討を行うことにした。

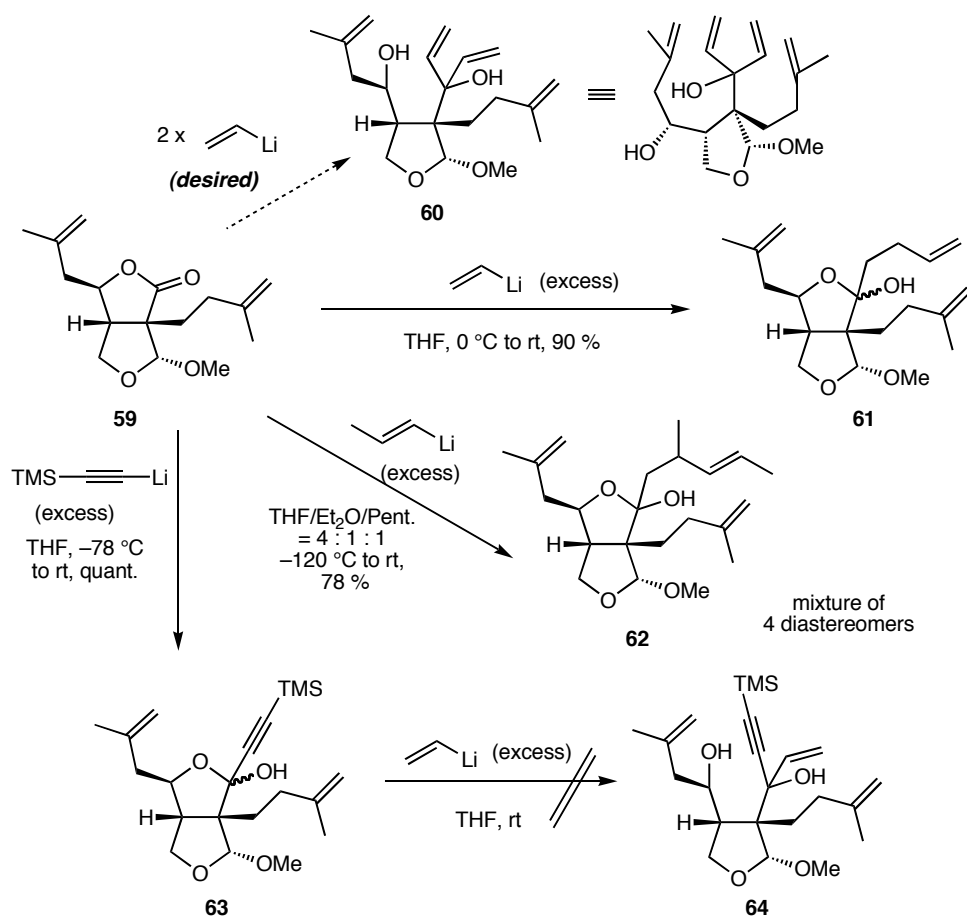


Scheme 7 二環性ラクトン **59** の調製

### 3.3 ジビニル化の検討 (ルート A)

鍵中間体である二環性ラクトン **59** に対してジビニル化する検討を行った (Scheme 8)。まず **59** に対して過剰量のビニルリチウムを加えたところ、望む **60** は得られず、二つ目のビニルリチウムが 1,4 付加した **61** のみが得られる結果となった。HMPA や TMEDA を加えた場合も同

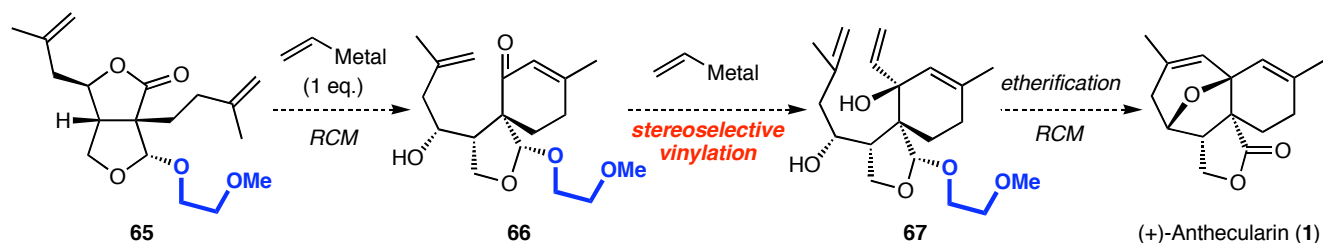
様の結果になった。次にメチルの立体障害によって1,4付加を妨げられることを期待して、*trans*-プロペニルリチウムを用いたが、この場合も1,4付加を防ぐことが出来ずに **62** をジアステレオマー混合物として与えるのみだった。続いて同様の目的で TMS アセチリチリドを用いたが、アセチレンの導入は一つにとどまり、また、得られた **63** に対してビニル基を導入することも検討したが、**64** を得ることは出来なかった。これらの条件に加えて、温度や試薬の当量、溶媒などを変更したりグリニャール試薬やセリウム試薬で検討を行ったりしたが、いずれの条件でも二つ目のビニル基が1,2-付加体した目的の化合物を得ることはできなかった。そこでルート A は断念することとし、ビニル基を段階的に導入するルート B での合成に移ることにした。



Scheme 8 ジビニル化の検討

### 3.4 段階的にビニル基を導入する検討 (ルート B)

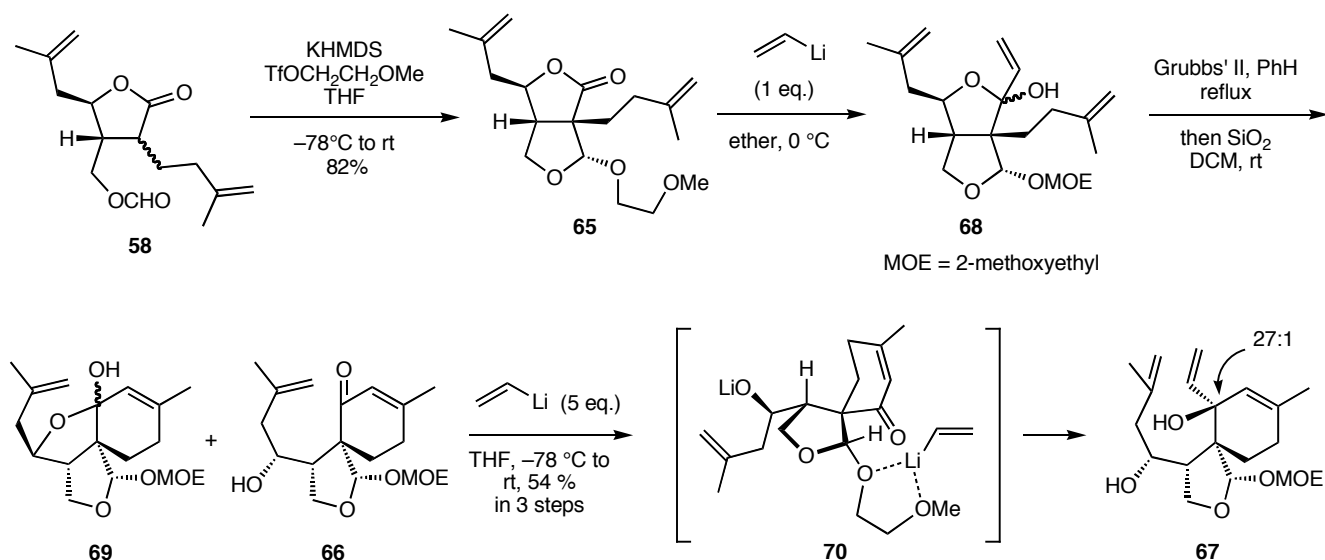
続いてルート B に従って合成することにした (Scheme 9)。このルート B は二環性ラクトン **65** に対してビニル基をまず一つ導入して、一旦閉環メタセシスを行って **66** を得た後に、もう一つのビニル基を導入して **67** を得ようというものである。ルート A での合成では、結果的に一つ目に導入したビニル基の自由度が高かったことによって立体的な障害が非常に大きくなり、二つ目のビニル基の攻撃が妨げられたものと考察できる。ルート B の場合はビニル基を一つ導入した後に一旦閉環メタセシスを行ってオレフィンで固定してしまうため、分子の自由度は下がり、立体障害も軽減され、もう一つのビニル基の導入は容易になると予想した。また、不飽和ケトンの  $\beta$  位は二置換であるため、1,4-付加も起こりにくいと考えた。**67** は架橋エーテルを構築した後に再度閉環メタセシスを行い、Anthecularin へと導くことにした。逆合成解析の項で述べたように、この合成戦略での課題は二つ目のビニル基をいかにして立体選択的に導入するかということである。筆者はアセタールの保護基としてメトキシエチル基を用い、メトキシエトキシ基の配位効果を利用することによってこの問題を解決しようと考えた。



Scheme 9 メトキシメチル基を保護基に用いたルート B の合成戦略

### 3.5 ダブルアリリック四級不斉炭素の構築

ルート B での検討結果を Scheme 10 に示す。まずホルメート **58** に対して塩基を低温下作用させて分子内 Claisen 縮合を行い、生じたヘミアセタール性水酸基をメトキシエチル基で保護して二環性ラクトン **65** を得た。次に、**65** に対してエーテル中で 1 当量のビニルリチウムを作用させてケタール **68** とした。続いて、Grubbs の第二世代触媒を用いて閉環メタセシスを行い **69** と **66** を平衡混合物として得た。この平衡混合物(**69**+**66**)に対して過剰量のビニルリチウムを作用させたところ、期待通り高立体選択的にビニル基が導入されたジオール **67** を得ることに成功した。この反応における高い立体選択性の発現は、筆者が予想した通り、アセタールの保護基であるメトキシエトキシ基の配位効果によるものと考えられる。すなわち、メトキシエトキシ基の二つの酸素がリチウムに強く配位することによって *Re* 面からの攻撃が優先したからである (**70**)。そして **67** の NOESY 測定を行ったところ、新しく導入したビニル基のプロトンとアセタールの  $\beta$ -プロトンとの間に NOESY が観測できたことから、**67** は目的の立体化学を有していることを確認できた(Fig. 6)。



Scheme 10 ダブルアリリック四級不斉炭素の構築

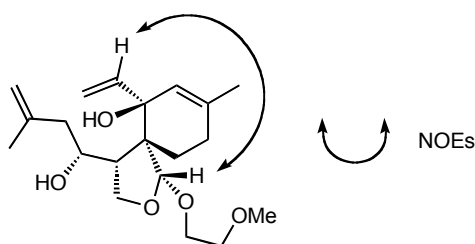
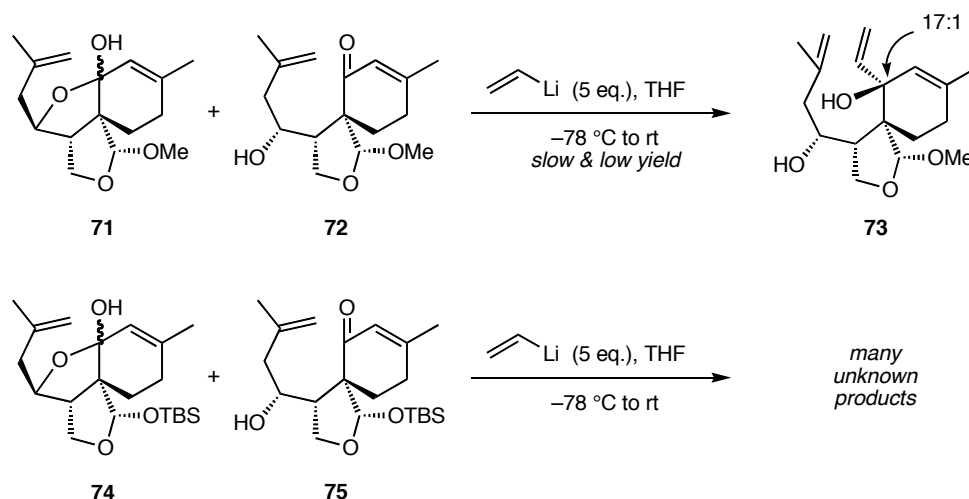


Fig. 6 ジオール **67** の NOESY 測定による立体化学の確認

続いて、このメトキシエトキシ基の効果について保護基を変更して確認した(Scheme 11)。まず保護基をメトキエチル基よりも立体障害の小さなメチル基に変更した(**71+72**)。メトキシエトキシ基の配位効果がこの高立体選択的なビニル基の導入に対して何ら影響を及ぼさないならば、立体障害が小さなメチル基を用いた方が反応速度や立体選択性が向上するはずである。しかし、メチル基を用いた場合、反応速度は極端に遅くなると共に立体選択性と収率の低下が観察された。一方、メトキシエチル基よりも立体障害の大きい TBS 基を用いると(**74+75**)、反応速度が極度に遅くなる上に、複雑な混合物を多数与えた。立体障害が大きい上にリチウムに対する配位効果も低下し、カルボニル炭素への攻撃ができないビニルリチウムが、望まない多数の副反応を起こしたからだと考えられる。よって以上の検討結果は、メトキシエトキシ基の配位効果を支持する結果であると言える。以上のように配位効果を巧みに用いた方法によって、高立体選択的な **67** の合成に成功したので、これを用いて Anthetcularin へと導くことにした。

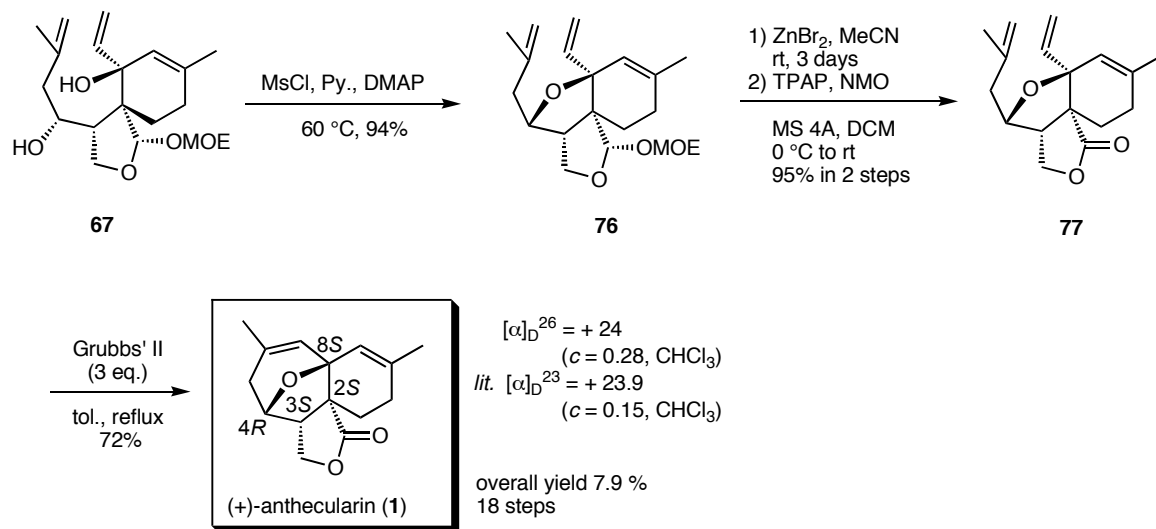


Scheme 11 メトキシエチル基の効果を裏付ける実験結果

### 3.6 (+)-Anthecularin の全合成と絶対立体配置の決定

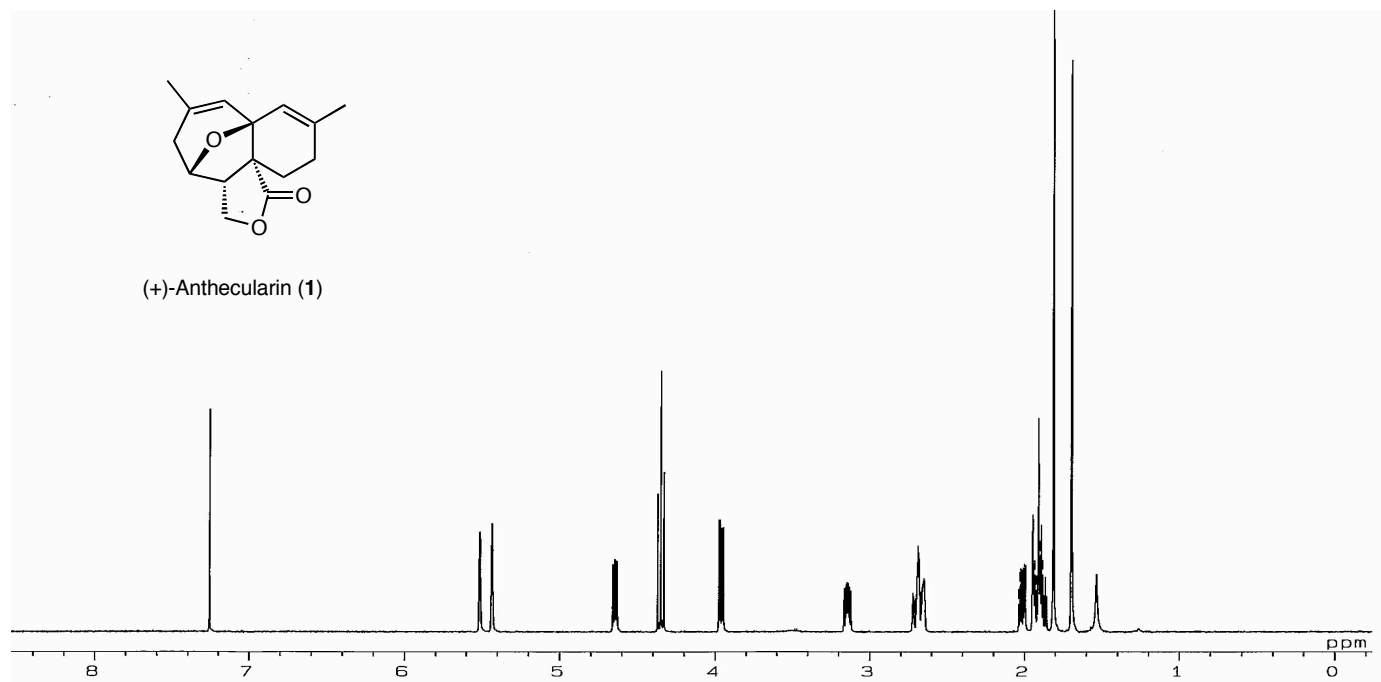
最後に高立体選択的に得たジオール **67** を用いて Anthecularin への変換を検討した (Scheme 12)。まずジオール **67** をエーテル化することによって、四連続不斉炭素の構築を完了した (**76**)。この時点で閉環メタセシスを試みたが、環化体を得ることはできず、原料 **76** が回収されるのみであった。そこでメトキシエチル基の除去を行い、ラクトールの酸化を行ってラクトン **77** へと導いた。このメトキシエチル基の除去の際、一般的なメトキシエチルアセタールの脱保護条件である塩化メチレン中で臭化亜鉛を作用させたところ、エーテル環の付け根のダブルアリリックな四級炭素の異性化がおこってしまった。そこで極性溶媒であるアセトニトリル中で反応を行うことによって臭化亜鉛のルイス酸性を弱めたところ、長い反応時間を要するが、非常に穏和な条件で脱保護が進行し、高収率で **77** を得ることに成功した。そして最後に Grubbs の第二世代触媒を用いて閉環メタセシスを行い、Anthecularin の不斉全合成を達成した。合成した Anthecularin の  $^1\text{H}$  NMR および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルをはじめとする全てのスペクトルは、文

献値と非常に良い一致を示した。また、合成品の比旋光度は文献値<sup>13)</sup>と良い一致を示したため、ここで天然物の絶対立体配置は **2*S*,3*S*,4*R*,8*S*** であると決定した。合成品と天然物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを Fig. 7 に示す。



Scheme 12 (+)-Anthecularin の完成

Synthetic (500 MHz)



Natural (600 MHz)

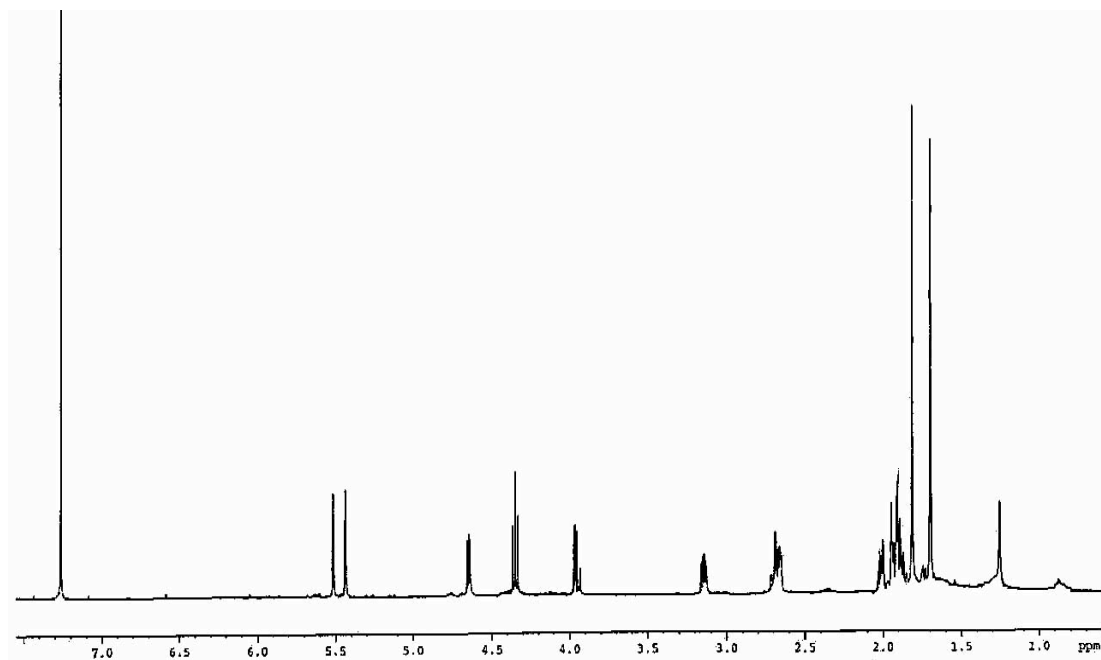
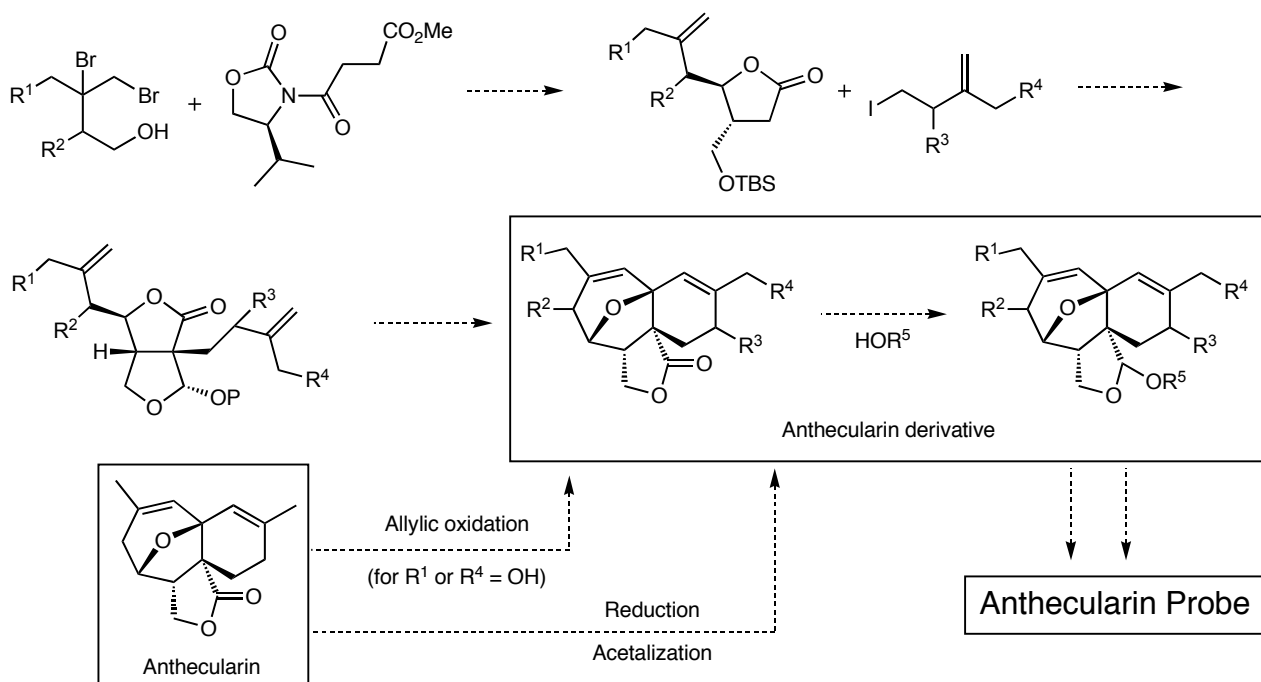


Fig. 7 (+)-Anthecularin の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (in  $\text{CDCl}_3$ )

### 3.7 今後の展望

**Anthecularin** の全合成を達成することができ、本化合物に関する発展的な研究を行う基礎が整ったと言える。今後の研究の展望について **Fig. 8** に示す。筆者が確立した合成ルートは、出発原料 **43** の炭素鎖を変更したり途中で導入したアルキル鎖を変更したりすれば、様々な炭素ユニットや官能基の導入が可能である。また、総収率も良いため(7.9% 18 steps)、**Anthecularin** 自体を誘導体へと導くことも可能であろう。すなわち、天然物そのものに対してアリル位酸化やオレフィンの酸化を行えば、新たな炭素数を増やさずに酸素官能基を導入することも可能である。更に、上述したような類縁体を用いた構造活性相関研究の結果を利用すれば、**Anthecularin** にビオチンなどの標識体を導入することも可能であろう。**Anthecularin** は *pfFabI* や *pfFabG* を阻害するが、直接それらに結合するのか、それとも別のタンパク質に結合することによってそれらの酵素が阻害されるのかを明らかにすることには興味を持たれる。ビオチン標識体などを用いることによって、標的タンパク質の同定研究を行うことを考えている。

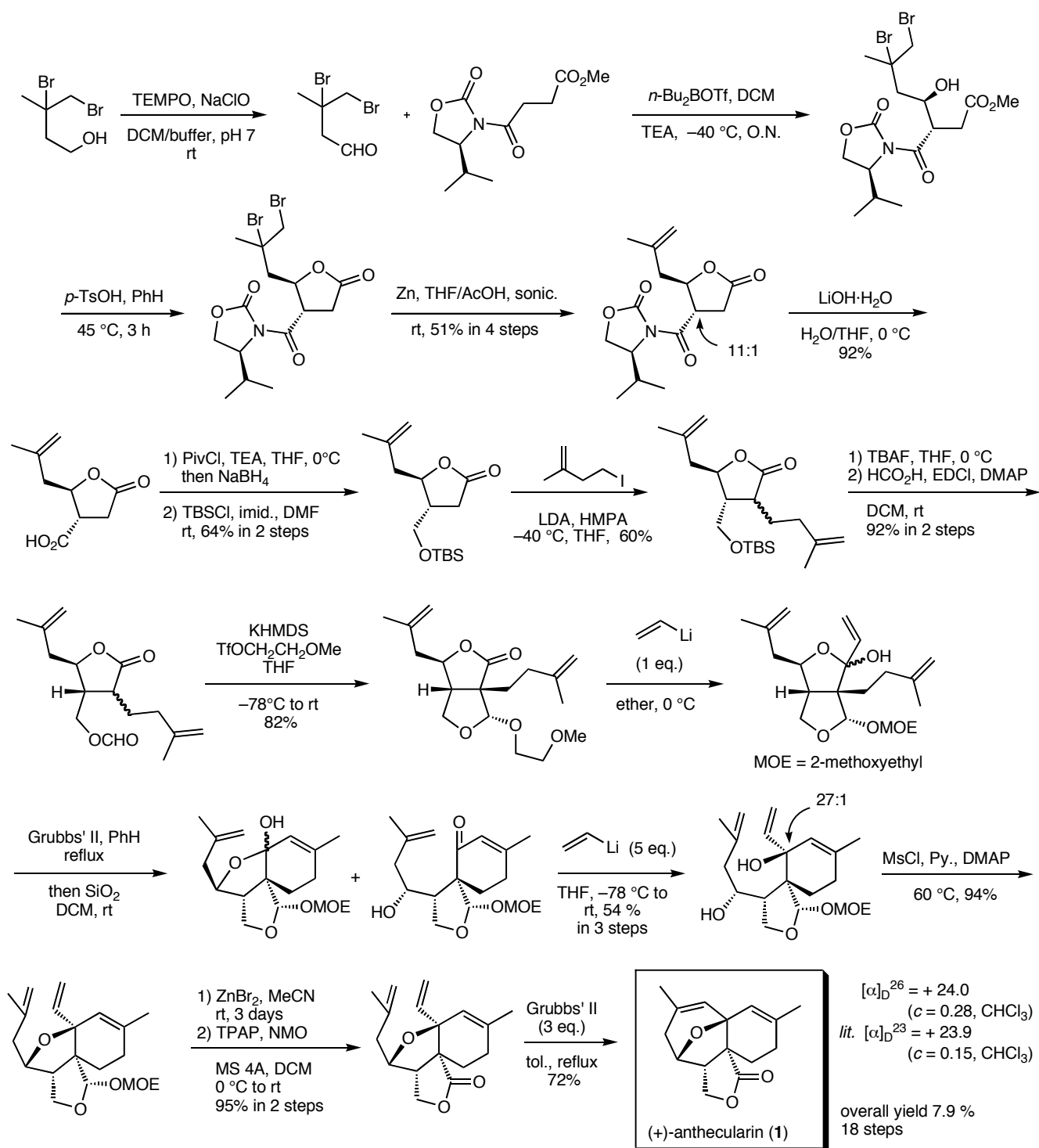


**Fig. 8** 今後の展望

#### 第四節 まとめ

以上第二章、**Anthecularin** の全合成研究について総括する。筆者は大量合成可能な文献既知のジブロモアルコール **41** を出発原料として **Evans** の不斉アルドール反応と分子内クライゼン縮合を用いてラクトン **67** を得た後に、保護基としてのメトキシエチル基の配位効果を巧みに利用して高立体選択的にビニル基を導入し、四連続不斉炭素を効率的に構築しながら、総工程数 18、総収率 7.9%で **Anthecularin** の初の不斉全合成を達成した。また、比旋光度の値が一致したことから、**Anthecularin** の絶対立体配置を **2*S*,3*S*,4*R*,8*S*** であると決定した。全合成に要した全工程を **Scheme 13** に示す。

今後はこの全合成ルートを基礎として、新たな官能基や炭素ユニットを導入する構造活性相関研究や、ビオチンなどを導入した標識体を用いた標的タンパク質の同定など、生物学的な応用研究を行っていく予定である。



Scheme 13 (+)-Antheclarin の全合成

### 第三章 癌細胞遊走阻害物質である UTKO1 に関する研究

#### 第一節 背景

##### 1.1 序

癌は人類にとっての脅威であり、癌の患者数および死亡者数は増加の一途をたどっている。WHO の World Cancer Report によれば、年間 1200 万人が癌であると診断され、年間 800 万人近くが癌によって死亡している<sup>1)</sup>。日本においても癌はここ 30 年間続けて死因の第一位であり、毎年 30 万人以上が亡くなっている<sup>2)</sup>。

このような危惧すべき現状に際して、ここ数十年来多くの科学者が癌研究に多大な努力、時間、資金をつぎ込んできている。諸分野における研究成果は治療、予防の両側面に見て取れ、癌患者には大きな延命効果を与えてきた。しかしながら、我々人類が完全に癌を克服したと言える状況ではない。癌を完治させる唯一の方法は今の技術をもってしても「早期発見早期切除」であり、これは昔から変わっていないのだ。癌が一定レベル以上進行してしまった場合、切除を主とした治療を諦めなければならず、延命治療へと方向転換を余儀なくされてしまう。残念ながら、「癌になっても大丈夫だ」と思える程の治療方法は未だに確立されていない。

筆者ら有機化学を研究する者が癌を克服するという課題に関して貢献できることは、化学療法すなわち抗癌剤の開発である。これまでに多くの優れた抗癌剤が開発されてきており、多くの癌患者の延命に貢献してきた。このような優れた抗癌剤は、植物や海綿などから単離される天然物が開発の原石である場合も多く、また、天然物そのものが抗癌剤となることもある。ここでは天然物由来の抗癌剤を紹介する (Fig. 1)。

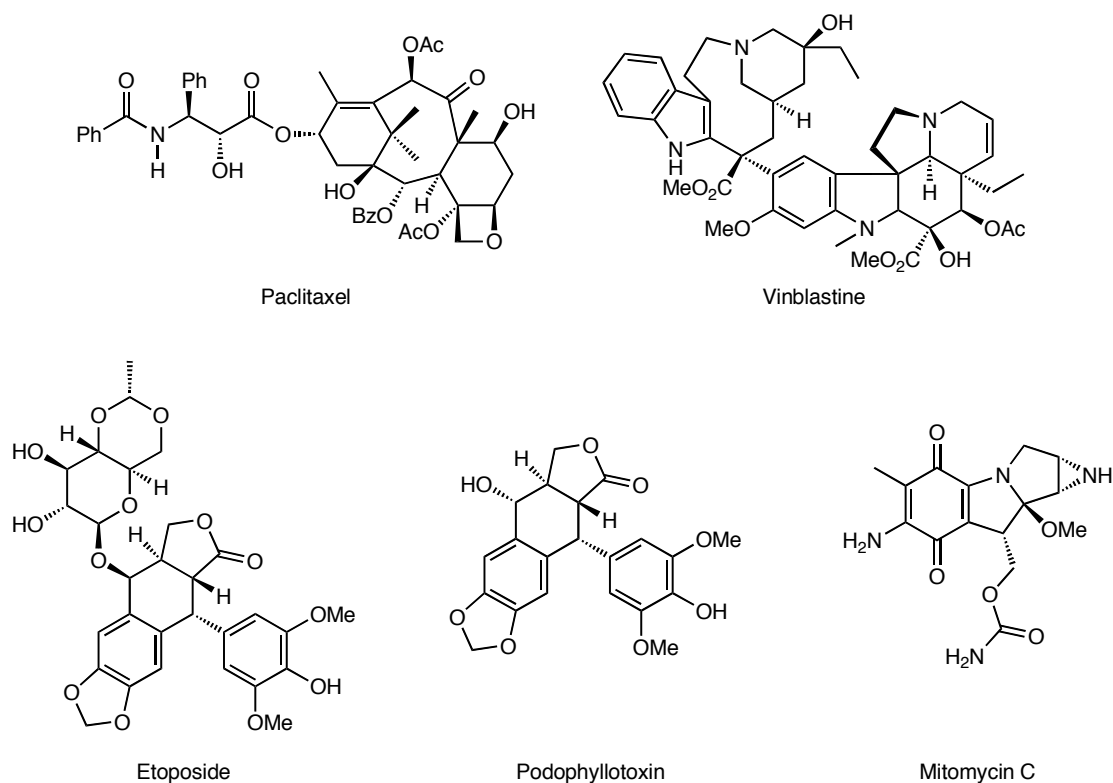


Fig. 1 天然物が由来の抗癌剤

Paclitaxel (商品名 : Taxol) はタイヘイヨウイチイ (*Taxus brevifolia*) の樹皮から単離されたタキサン骨格を有する抗癌剤である<sup>3)</sup>。この化合物は微小管に結合して安定化させ、微小管の脱重合を阻害することによって癌細胞の細胞分裂を抑制する。Paclitaxel は複雑な分子構造をしていることから、多くの有機合成化学者の興味を引き、現在までに非常に多くの研究者がその合成研究を行っている化合物である。Vinblastine はキョウチクトウ科の日々草 (*Catharanthus roseus*) から単離・構造決定されたアルカロイドである<sup>4)</sup>。Vinblastine はチューブリンに結合してチューブリンの重合を阻害することによって癌細胞の細胞分裂を抑制する。Etoposide<sup>5)</sup> (商品名 : Lastet) はメギ科の植物、*Podophyllum peltatum* から単離・構造決定されたリグナン、Podophyllotoxin<sup>6)</sup>から誘導されて開発された。この化合物は DNA を切断した後、トポイソメラーゼ II と複合体を形成し、DNA の再結合を阻害する。Mitomycin C は *Streptomyces*

*caespitosus* の培養濾液から単離・構造決定された<sup>7)</sup>。この化合物は DNA への架橋形成、アルキル化、フリーラジカルによる切断などによって DNA の複製を阻害し、抗腫瘍効果を示すと考えられている。

このように天然物由来のものをはじめ抗癌剤は非常に多く開発されているが、癌を根治できない場合が多々あり、またそれぞれの抗癌剤には副作用という問題が必ずと言ってよいほど付随している。しかしそれ以上に問題であるのは、癌細胞が抗癌剤の投与の最中に耐性を獲得してしまうことである。ほとんどの抗癌剤は長期間使用すると癌細胞が耐性を獲得し、やがて効力を失う。そのため次から次へと抗癌剤の種類を変えて治療を行わなければならない。

このような問題が大きくなるにつれて、違った観点での抗癌剤開発が行われるようになっていく。注目されたのは癌細胞の特徴でもある、遊走、転移である。「*Metastases are the major cause of death from cancer*」と WHO が表現しているように、癌の転移は癌治療における大きな障壁となっている。癌は進行すると転移をし、それによって同時に複数の臓器が癌になり、結果として外科的治療を不可能にしてしまう。癌治療において、転移を防ぐということは極めて重要なのである。

この点に注目した抗癌剤の開発研究が近年報告されるようになった。2000 年、井本らは癌細胞の遊走を阻害する物質として *Streptomyces* sp. MK929-43F-1 株、*Streptomyces platensis* から Migrastatin (**1**)を単離・構造決定した<sup>8)</sup>。その後、Danishefsky らによって精力的な合成研究がなされ、2003 年に本化合物の初の全合成が報告された<sup>9)</sup>。その後も彼らは構造活性相関研究を行い、Migrastatin よりも 100 倍程度活性の強い誘導体 **2** を開発した<sup>10)</sup>。そして、開発した誘導体 **2** のケトンを利用してビオチン誘導体 **3** へと導き、これを用いて標的タンパク質の同定を行った結果、アクチン結束タンパク質である fascin が標的タンパク質として同定された<sup>11)</sup>。アクチンは細胞が骨格を形成するのに中心を担うタンパク質であり、Migrastatin は直接的に細胞

遊走を阻害しているものと考えられ、今後の更なる応用研究に興味を持たれる。

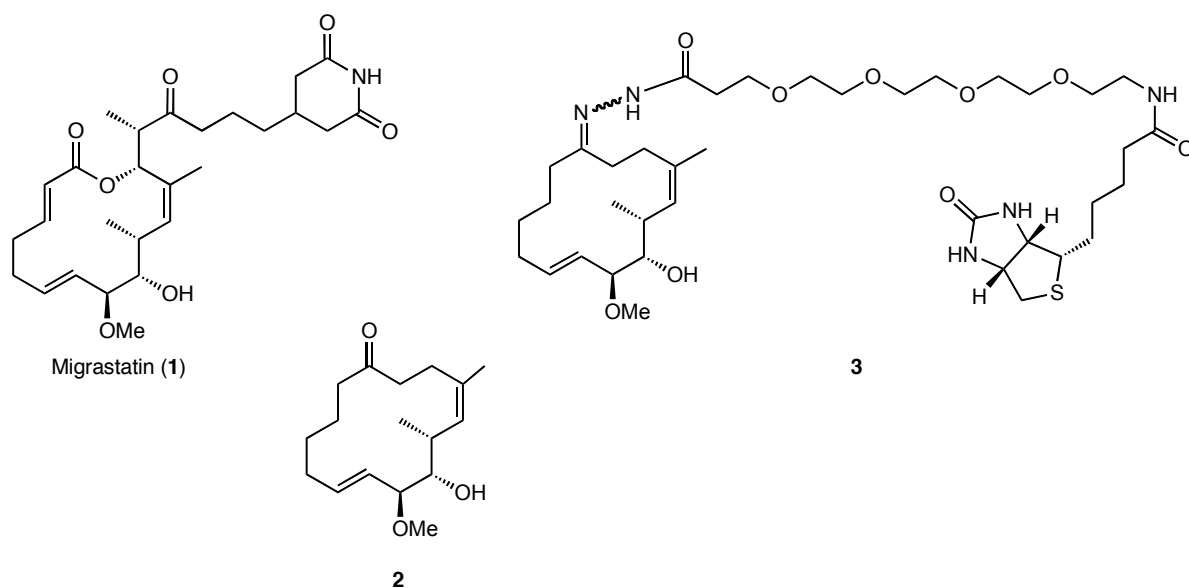


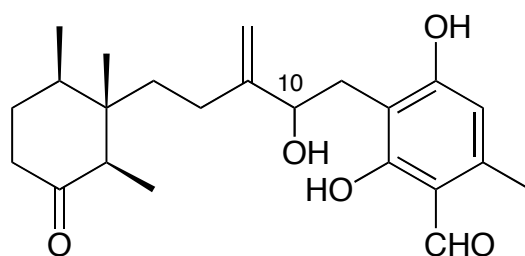
Fig 2 Migrastatin とその誘導体

## 1.2 Moverastin の単離・構造決定とその作用機構の解明

癌の転移は細胞自身が原発巣から血管やリンパ管、果ては臓器へと能動的に移動すること（細胞遊走）によって引き起こされ<sup>12)</sup>、そのシグナル伝達は低分子 G タンパク質によって厳密に制御されている<sup>13)</sup>。従って、細胞遊走に関わるシグナル伝達経路の阻害剤もまた、癌の転移を抑制するという新たな癌治療の開発に大きく貢献できるものと考えられる。

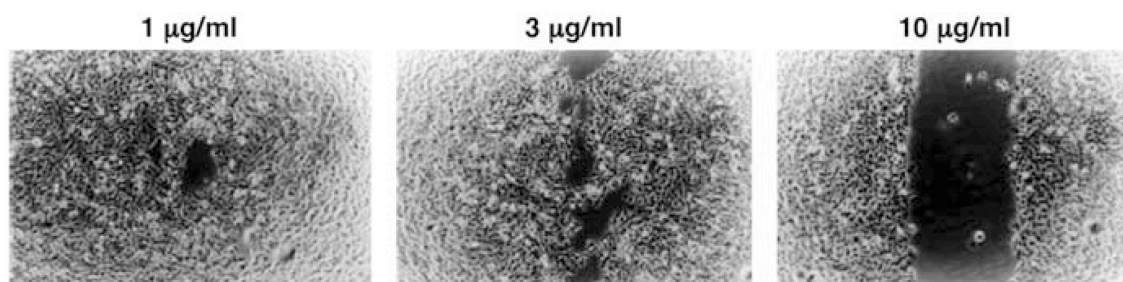
2005 年、井本らはヒト食道癌 EC17 細胞を用いた wound healing assay による癌細胞遊走阻害物質の探索の結果、Migrastatin と同じく癌細胞遊走阻害活性を有する化合物として Moverastin を *Aspergillus* sp. F7720 株の培養液から単離した<sup>14)</sup>。種々のスペクトルの解析から、Moverastin は C-10 位の水酸基における異性体混合物であることが示唆された。しかし、

単離された天然物は高速液体クロマトグラフィーなどでは分離不可能であり、また、生産菌が **Moverastin** を生産しなくなったため、それ以上の分析は行われなかった。そこで当研究室の松村らは **Moverastin** の両異性体を合成し、天然物が両ジアステレオマーの混合物であることを明らかにした<sup>14)</sup>。作り分けられた異性体は双方ともに癌細胞遊走阻害活性を有し、その活性強度に差異はなかった。また井本らは、**Moverastin** の両ジアステレオマーはともに低分子 G タンパク質 **H-Ras** の膜移行に必須である farnesyltransferase (FTase) を非競合的に阻害することによって、癌細胞遊走阻害活性を発現することを明らかにしている<sup>14)</sup>。



**Moverastin (4)**

Migration inhibition : 7.22 [IC<sub>50</sub> : mM]  
FTase inhibition : 14.7 [IC<sub>50</sub> : mM]



**Fig. 3 Moverastin の構造と wound healing assay**

(データ提供: 慶應義塾大学井本正哉教授)

(方法: ヒト食道癌 EC17 細胞をプレートにしき、培養した。コンフルエント状態になったところで、チップで幅約 1 mm の傷をつけ、培地を交換した後、サンプルを添加した。24 時間培養後の傷の修復を顕微鏡で観察した。)

### 1.3 UTKO1 の開発

Moverastin の報告の後、更に強力な癌細胞遊走阻害剤の開発を目的に、当研究室の松村、久保、筆者らによって構造活性相関研究が行われた (Fig. 4)。化合物の合成は右側ユニットと左側ユニットとを合成の最終段階で野崎-檜山-岸(NHK)反応を用いてカップリングするという収束的で効率的なものである。この構造活性相関研究によって合成された化合物は UTKO 化合物と命名され、16 個の化合物が合成後の生物活性試験に付された<sup>15)</sup>。その結果、まず始めに合成した UTKO1 は Moverasitn よりも 3 倍程度活性が強いことがわかった (Table 1)。なお、筆者は UTKO16 を合成したが、残念ながら UTKO16 は低活性だった。

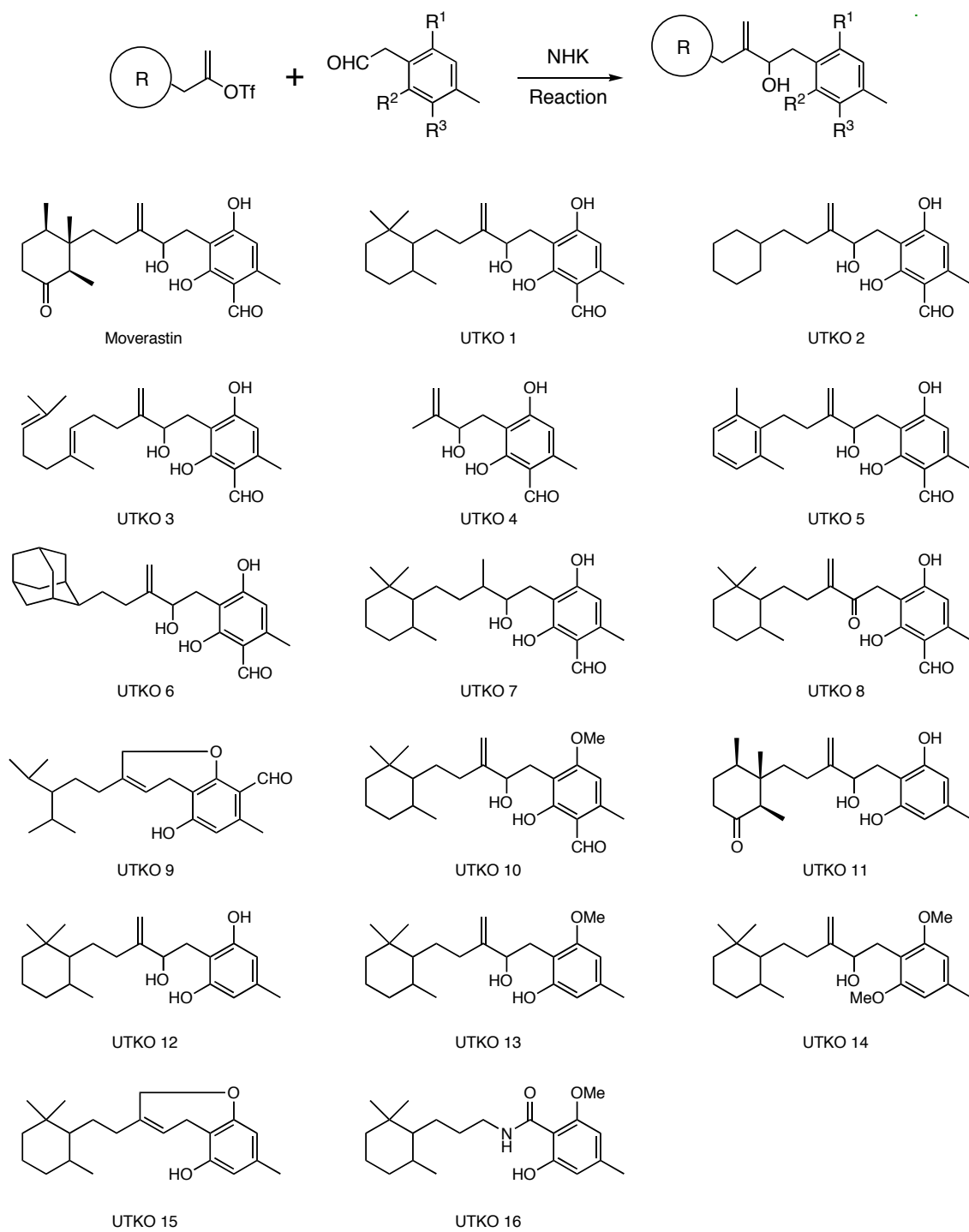


Fig. 4 UTKO 化合物の構造

**Effects of UTKO compounds on cell migration, cell proliferation,  
cytotoxicity and *in vitro* FTase activity in EC17 cells.**

compound	migration	proliferation	cytotoxicity	<i>in vitro</i> FTase
moverastin	7.22	56.7	>77	14.7
UTKO1	1.98	13.4	45.5	>267
UTKO2	8.43	45	87	>300
UTKO3	7.53	48.3	>80	>269
UTKO4	30.0	>127	>127	>424
UTKO5	10.6	26.8	45.2	>283
UTKO6	6.52	17.9	54.5	>260
UTKO7	2.12	7.16	16.4	>133
UTKO8	4.41	15.3	17.7	>135
UTKO9	2.00	14.6	18.3	>28
UTKO10	4.57	6.67	17.7	>26
UTKO11	21.4	>28	>28	>28
UTKO12	2.17	6.65	17.1	>29
UTKO13	4.78	15.6	23.3	>139
UTKO14	7.42	20.0	>27	>133
UTKO15	-	-	-	-
UTKO16	18.1	39.2	53.4	>139

[IC<sub>50</sub> :  $\mu$ M]

Table 1 UTKO 化合物の生物活性試験結果

(データ提供:慶應義塾大学井本正哉教授)

(方法：細胞遊走阻害活性；EC17 細胞を UTKO1 を添加したチェンバーの上層に播き、EGF の刺激を加え、フィルターを通過して下層に遊走した細胞の数を数えた。細胞増殖阻害活性；細胞に UTKO1 を添加してから 72 時間後、MTT を添加した。フォルマザン沈殿を DMSO に溶解させ、波長 570nm の吸光度を測定した。細胞毒性；細胞に UTKO1 を添加してから 72 時間後に細胞をはがし回収した上清で懸濁した。細胞懸濁液にトリパンブルー溶液を加え、血球計算板により顕微鏡下で染色された細胞数を測定した。FTase 阻害活性：反応緩衝液に EC17 細胞より粗精製した FTase、大腸菌より粗精製した GST-H-Ras、<sup>3</sup>H]-FPP を混合し、37℃で 1 時間保温した後、SDS、メタノール、TCA を添加して反応を停止させた。酸不溶画分を捕集し、酸不溶画分に含まれる放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定し、FTase 活性とした。)

## 第二節 UTKO1 に関する研究目的

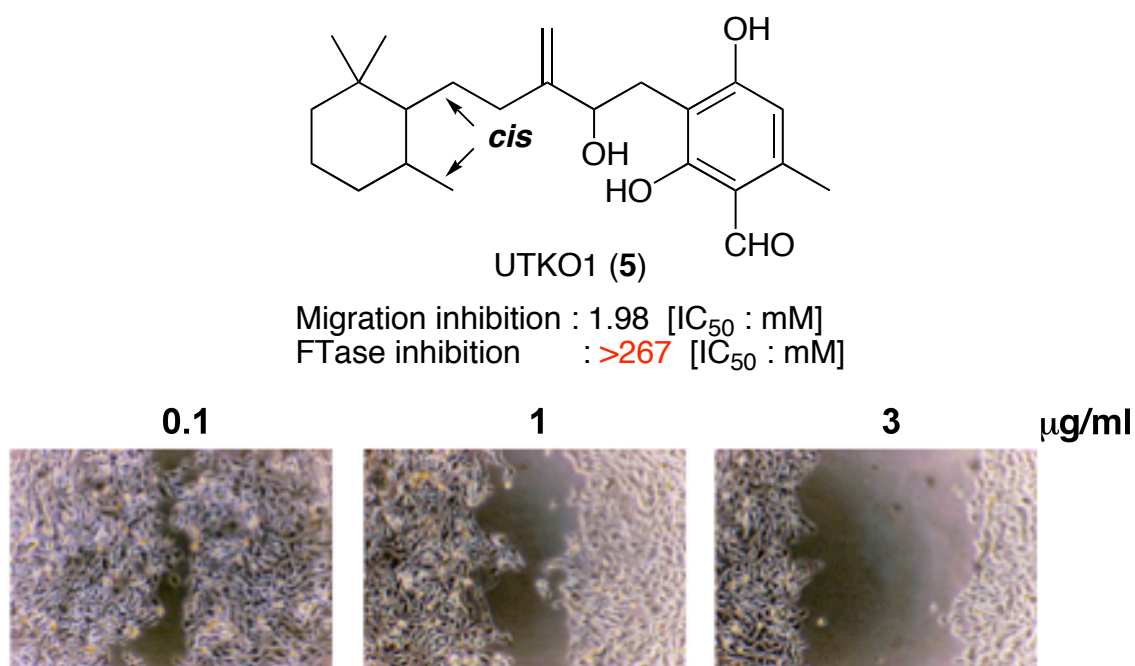


Fig. 5 UTKO1 の構造と wound healing assay

(データ提供: 慶應義塾大学井本正哉教授)

(方法: ヒト食道癌 EC17 細胞をプレートにしき、培養した。コンフルエント状態になったところで、チップで幅約 1 mm の傷をつけ、培地を交換した後、サンプルを添加する。24 時間培養後の傷の修復を顕微鏡で観察した。)

合成した UTKO 化合物の中では UTKO1 (5) が最も癌細胞遊走阻害活性が強かったが、活性の強弱以外にこれらの化合物に関して非常に興味深い結果が得られた。それは、全ての UTKO 化合物が Moverastin の標的タンパク質である FTase を阻害しなかったことである (Table 1)。この点に関して、最も癌細胞遊走阻害活性が強く、増殖や細胞毒性への影響が最も小さい UTKO1 (5) についてより詳しい解析が行われた。その結果、UTKO1 (5) は H-Ras の膜移行を阻害せず、Moverastin では様々な癌細胞株の H-Ras 発現量と遊走阻害とに正の相関が見られたのに対して、UTKO1 (5) にはそれが観測できなかった。以上の結果から、UTKO1 は Moverastin とは全

く別の作用機構で細胞遊走を阻害することが示唆された<sup>15)</sup>。細胞遊走のシグナル伝達に関するメカニズムは現在まで詳細が明らかにされていない。癌細胞の遊走メカニズムを明らかにすることは、癌の転移を抑制することを考える上でも、より強力な癌細胞阻害物質を作る上でも極めて重要である。そこで、筆者はこの UTKO1 を利用して本化合物の標的タンパク質の同定を行い、この細胞遊走のメカニズムを明らかにしようと考えた。なお、UTKO1 の作用機構を解析するにあたり、これまで用いたヒト食道癌 EC17 細胞に変わってヒト扁平上皮癌 A431 細胞を用いることが考案された。ヒト扁平上皮癌 A431 細胞は EGFR を過剰発現しており、EGF の刺激により濃度依存的に細胞遊走が亢進し、UTKO1 はこの EGF の刺激が誘導する細胞遊走を細胞毒性ではない形で阻害した(Fig. 6)。よって、これ以降は UTKO1 の作用機構の解析にはヒト扁平上皮癌 A431 細胞が用いられることになった。筆者はこの EGF の刺激が誘導する A431 細胞の遊走メカニズムを UTKO1 とその誘導体を用いて明らかにしようと考えた。

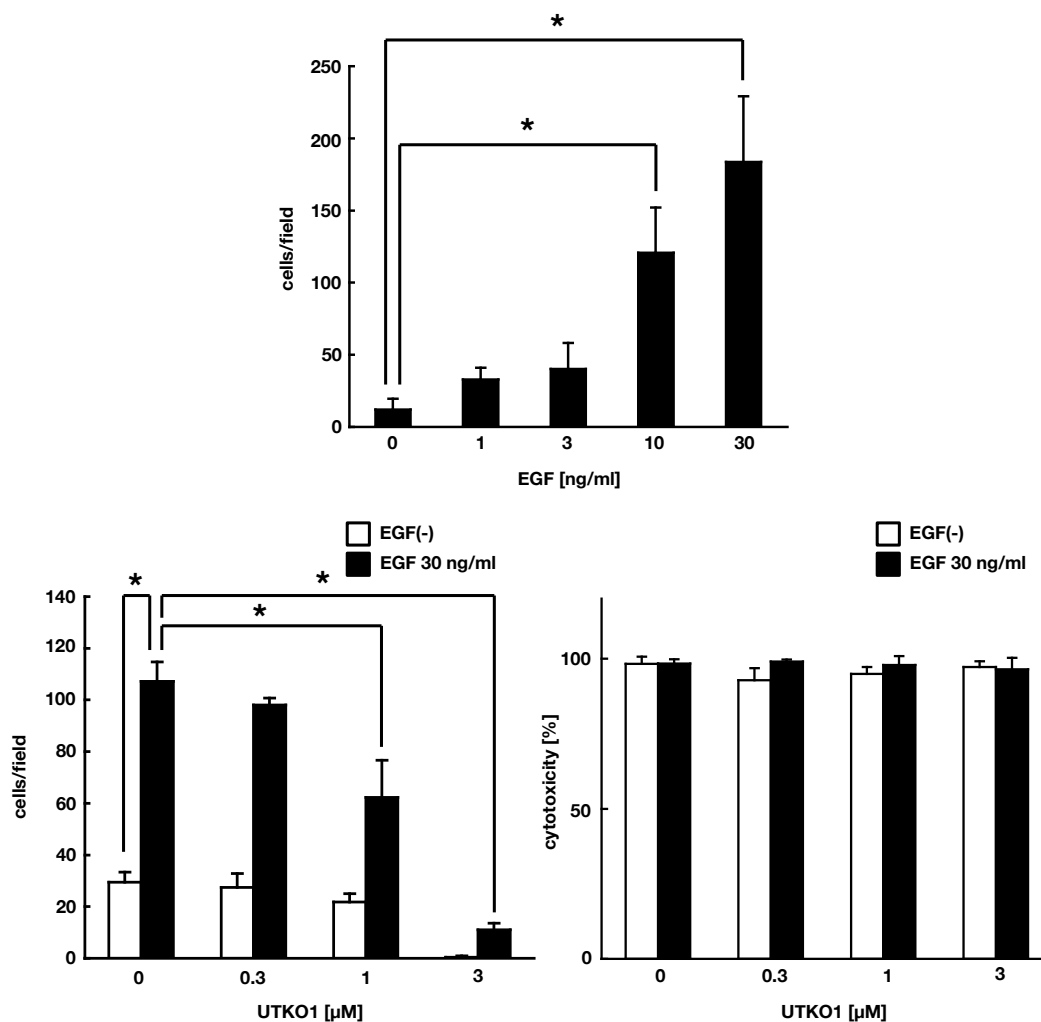


Fig. 6 上:EGF 刺激による A431 細胞の遊走、左下:UTKO1 による A431 細胞の輸送阻害活性、右下:UTKO1 の A431 細胞に対する毒性

(データ提供:慶應義塾大学井本正哉教授)

(方法：上；細胞をチェンバーの上層に播き、EGF の刺激を加えた。フィルターを通過して下層に遊走した細胞の数を数えた。左下；UTKO1 を添加したチェンバーの上層に細胞を播き、EGF の刺激を加えた。フィルターを通過して下層に遊走した細胞の数を数えた。右下；細胞を培養し、UTKO1 と EGF または UTKO1 のみを血清を除いた条件で添加した後、トリパンプルー細胞外排出試験を行った。)

また、UTKO1 の構造に着目すると、UTKO1 はその合成方法から考えて左側ユニットがシスであることだけしか決まっておらず、四種のジアステレオマー混合物となっている。よって、UTKO1 の有する立体化学と癌細胞遊走阻害活性との関係を明らかにする必要もある。筆者は UTKO1 の四つ全ての異性体を光学的に純粋に、かつ効率的に作り分けることによって、それを明らかにしようと考えた。

### 第三節 UTKO1 のビオチン標識体合成と標的タンパク質の同定

#### 3.1 UTKO1 のビオチン標識体のデザイン

UTKO1 (5)の標的タンパク質は、UTKO1 にビオチンを結合させてビオチン-アビジン相互作用<sup>16)</sup>を用いることによって同定しようと考えた。はじめに UTKO1 にビオチンを結合させる際に、UTKO1 のどの部分をビオチン化するべきかを考える必要がある。活性試験の結果を見ると(Table 1 参照)、UTKO1 の芳香環上の水酸基を修飾しても細胞遊走阻害活性が認められるものが多い(UTKO10,13,14)。また、UTKO1 と 12 を比べると、ホルミル基が無くても細胞遊走阻害活性は認められている。以上の結果を考慮し、UTKO1 (5)の C-4 位の水酸基、並びに、ホルミル基の部分にビオチンを結合させることにし、6 (B-UTKO1p)や 7 (B-UTKO1ox)を合成することにした。

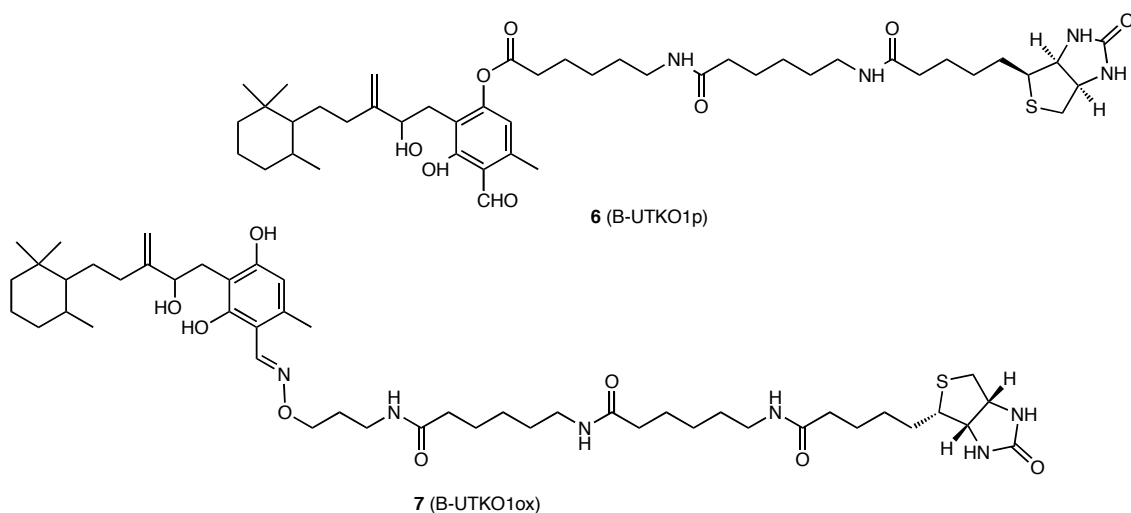


Fig. 7 UTKO1 のビオチン標識体

### 3.2 UTKO1（ジアステレオマー混合物）の合成

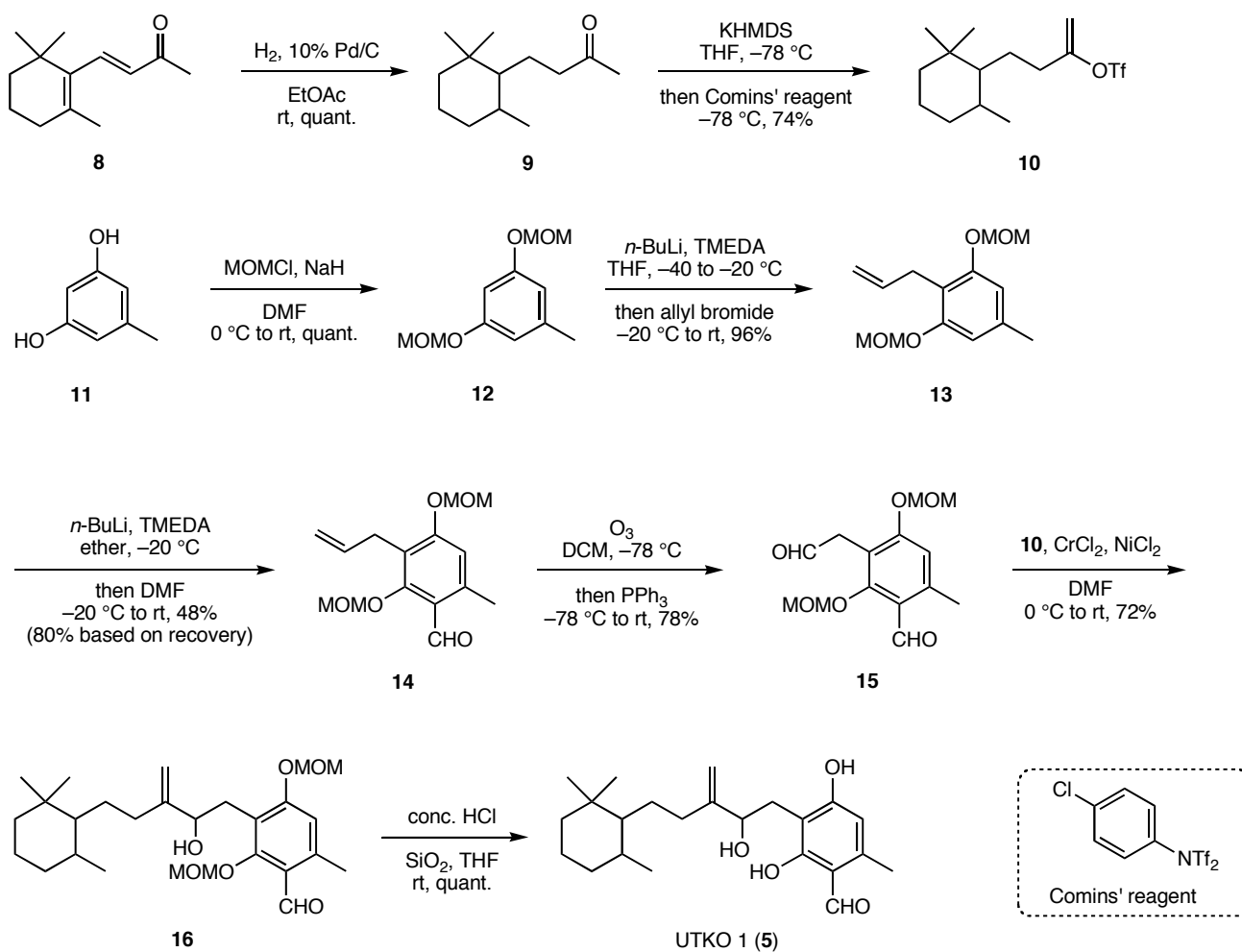
UTKO1 (**5**)のビオチン標識体を合成するにあたり、松村らの方法に準じて UTKO1 (**5**)をジアステレオマー混合物として再合成した<sup>17)</sup>。各工程のうち一部の条件を改良して行い収率を改善した。

実際の合成について以下に記す(Scheme 1)。初めに、 $\beta$ -イオノン (**8**)を接触水素化によって還元してテトラヒドロイオノン **9** とし、これに対して KHMDS を作用させてエノラートとした後に、市販の Comins 試薬(2-[*N,N*-Bis(trifluoro-methane-sulfonyl)aminol]-5-chloropyridine)<sup>18)</sup>を反応させてエノールトリフラート **10** を得た。この反応では KHMDS を作用させる時に $-70^{\circ}\text{C}$  よりも温度が高いと収率が低下した。

次にカップリング相手となるジアルデヒド **15** を合成した。初めに、オルシノール (**11**) を MOM 化した **12** に対してオルトリチオ化<sup>19)</sup>を行い、蒸留直後の臭化アリルを作用させて高収率にてアリルベンゼン **13** を得た。続いて再度オルトリチオ化して、今度は DMF を作用させてホル

ミル基を導入し、続くオゾン酸化によりジアルデヒド **15** を得ることができた。この時ホルミル化剤として使う DMF はエーテルなどの溶媒で薄めることなく、直接加えることによって収率を安定させることができた。

最後に UTKO1 (**5**)へと導いた。先のジアルデヒド **15** とエノールトリフラート **10** とを野崎-檜山-岸(NHK)反応<sup>20)</sup>に付すことにより、カップリング体 **16** を得ることに成功した。続いてカップリング **16** の MOM 基を塩酸にて除去し、UTKO1 (**5**)を 4 種類のジアステレオマー混合物として合成した。この反応では系内にシリカゲルを加えると、安定した収率で脱保護を行うことができた。また、合成した UTKO1 の種々のスペクトルは文献と良い一致を示した<sup>17)</sup>。

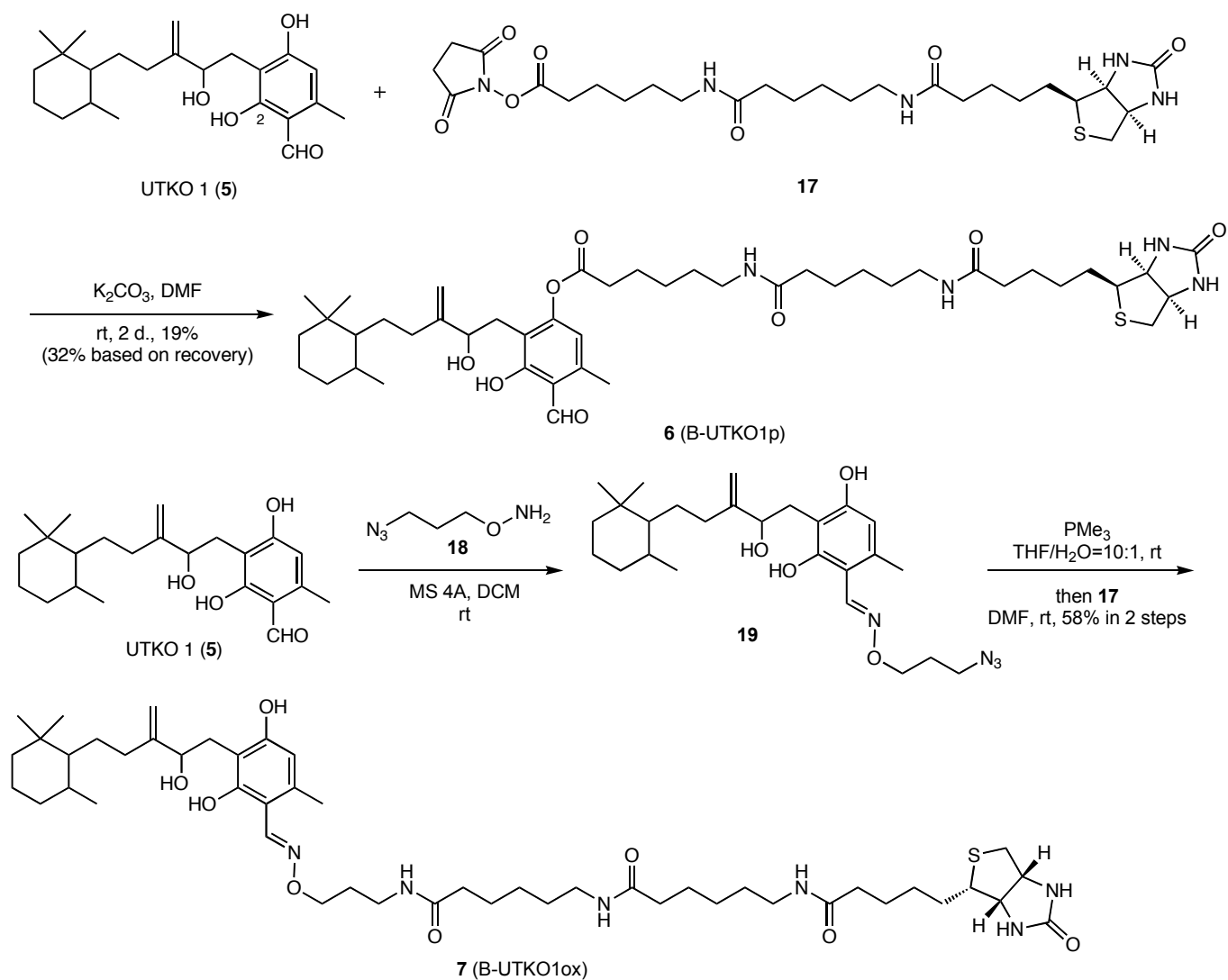


Scheme 1 UTKO1(ジアステレオマー混合物)の合成

### 3.3 UTKO1 のビオチン標識体合成

UTKO1 の合成が達成されたので続いてビオチン標識体の合成を検討した。まずは水酸基への修飾を試みた(Scheme 2)。DMF 中で炭酸カリウムを塩基として用いて、UTKO1 (**5**)の C-4 位の水酸基をビオチン化試薬 **17** と縮合させ、ビオチン化 UTKO1 フェノールエステル体 **6** (B-UTKO1p)を合成した。この際、C-2 位の水酸基の水素はアルデヒド基の酸素との水素結合のために反応しなかった。

続いてホルミル基をビオチン化した。この場合は、ホルミル基をオキシムに変換することにより、UTKO1 (**5**)とビオチンとを結合させることにした。まず、UTKO1 (**5**)とヒドロキシアミン誘導体 **18**<sup>21)</sup>とを反応させることでオキシム **19** へと導いた。続いて、オキシム **19** のアジドを還元してアミンとし、ビオチン化試薬 **17** との反応によりビオチン化 UTKO1 オキシム体 **7** (B-UTKO1ox)を合成した。



Scheme 2 ビオチン標識体の合成

### 3.4 UTKO1 の標的タンパク質の同定と UTKO1 の作用機構の解明

続いて筆者が合成した 2 種類の UTKO1 ビオチン標識体を用いて、UTKO1 の標的タンパク質の同定を慶應義塾大学の井本教授に行っていただいた。まず、合成した 2 種類の UTKO1 ビオチン標識体、B-UTKO1p と B-UTKO1ox の生物活性試験を行ったところ、両者共に UTKO1 と同等の活性強度を有していた (Fig. 8)。

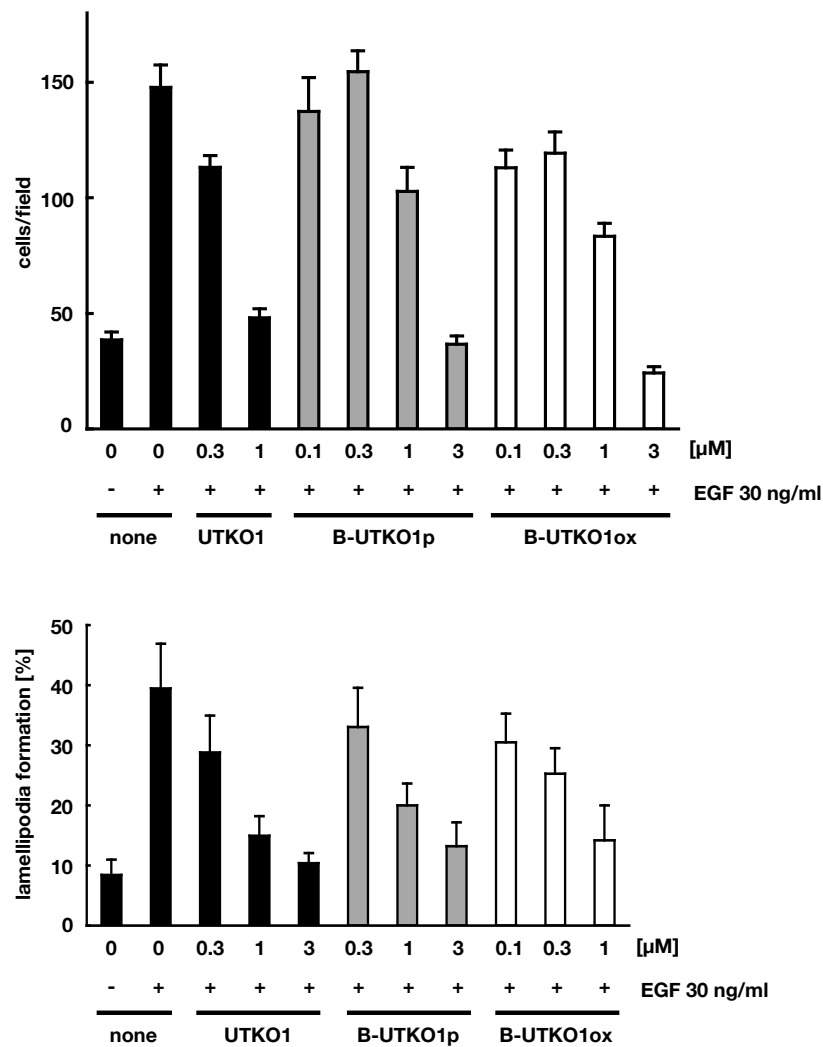


Fig. 8 上: B-UTKO1p と B-UTKO1ox の細胞遊走阻害活性

下: B-UTKO1p と B-UTKO1ox の葉状仮足形成阻害活性

(データ提供: 慶應義塾大学井本正哉教授)

(方法 : 上 ; A431 細胞を B-UTKO1p/ox を添加したチェンバーの上層に播き、EGF の刺激を加え、フィルターを通り下層に遊走した細胞数を数えた。下 ; A431 細胞を B-UTKO1p/ox で前処理した後、EGF 刺激を与えた。葉状仮足を形成した細胞数をレーザー顕微鏡で数えた。)

続いてこの二種類の標識体を用いて、標的タンパク質の探索を行っていただいた結果、二種類の標識体の SDS-PAGE で得られた両方のバンドから共に 14-3-3ζ が検出された。その後、siRNA を用いた 14-3-3ζ のノックダウン実験等が行われ、結果として UTKO1 の標的タンパク

質はアダプタータンパク質 14-3-3 $\zeta$ であると同定された。そして現在までに明らかにされている UTKO1 の作用機序について以下の Fig. 9 に示す。UTKO1 (5)は 14-3-3 $\zeta$ に直接結合することによって、14-3-3 $\zeta$ が GEF タンパク質である Tiam1 と結合するのを阻害している。そして Tiam1 による Rac1 の活性化が抑制される結果として、葉状仮足の形成が妨げられ UTKO1 の癌細胞遊走阻害活性が発現していると考えられている。

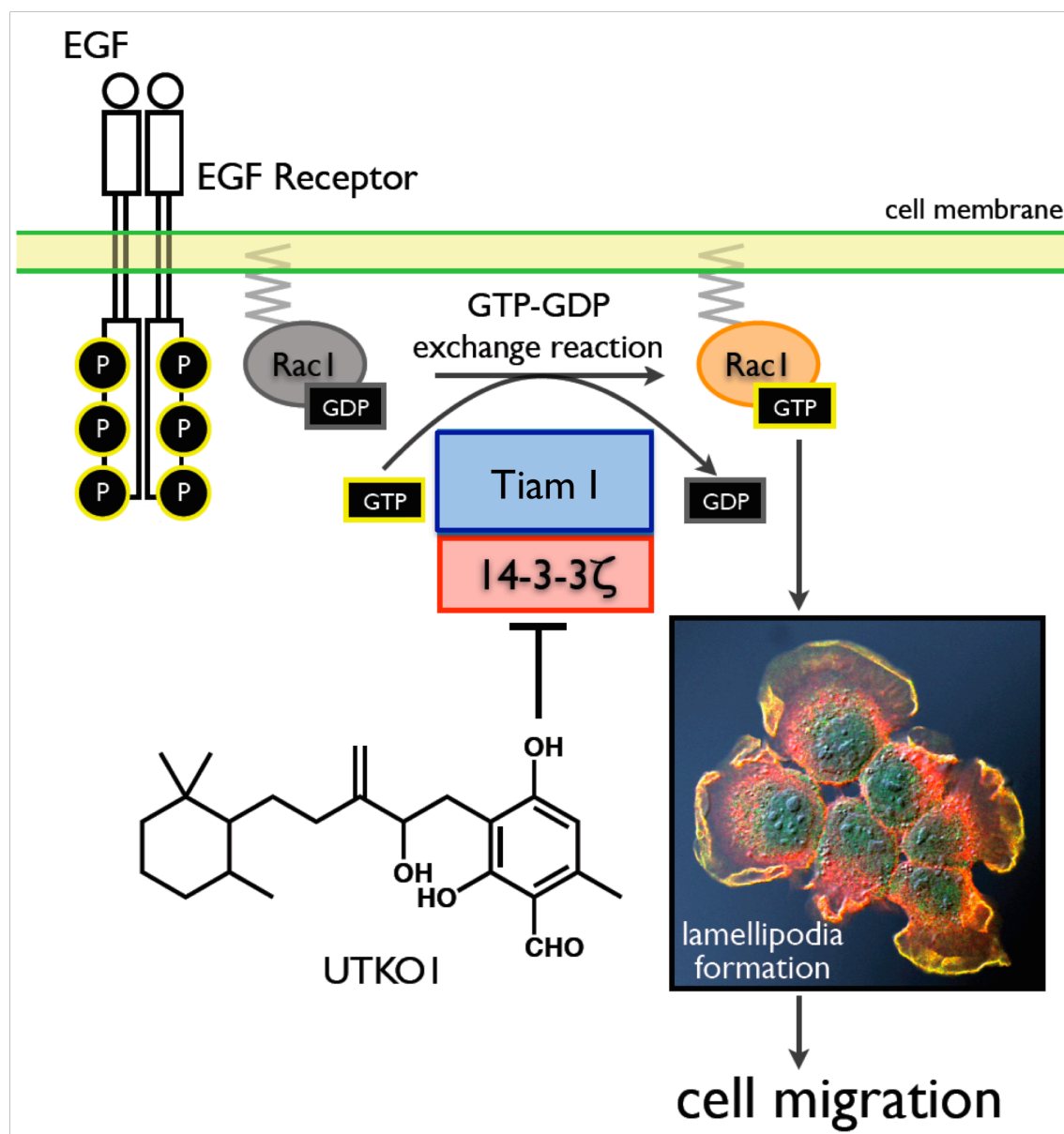


Fig. 9 UTKO1 の作用機構

#### 第四節 UTKO1 の四異性体合成とそれらの生物活性

UTKO1 (5)の標的タンパク質は 14-3-3 $\zeta$ であり、UTKO1 は 14-3-3 $\zeta$ の阻害剤として働くことが明らかとなったが、その次に興味を持たれることは、UTKO1 (5)の立体化学と生物活性との関係である。第三節で示した合成法から考えると、ジアステレオマー混合物としての UTKO1 の各異性体の立体化学は、以下に示すように、(2'*R*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 とその鏡像体、ならびに (2'*S*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 とその鏡像体の 4 種類である (Fig. 10 参照)。筆者は、これら四つの異性体を光学的に純粋に、かつ効率的に作り分けることにより、UTKO1 の立体化学と生物活性との関係を明らかにしようと考えた。

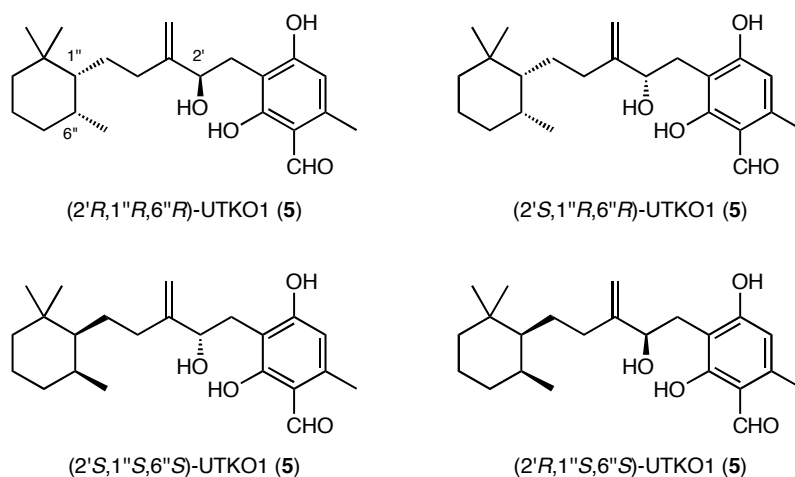
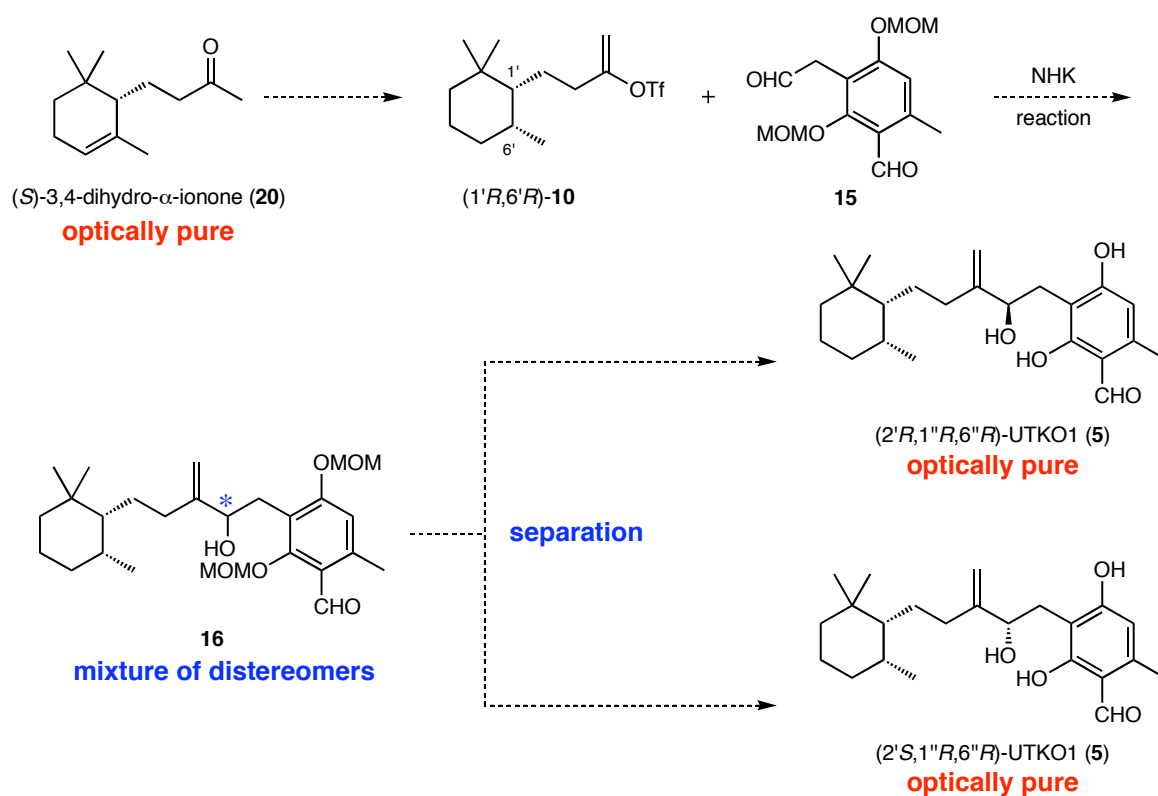


Fig. 10 UTKO1 の四種のジアステレオマー

#### 4.1 光学的に純粋な UTKO1 の合成戦略

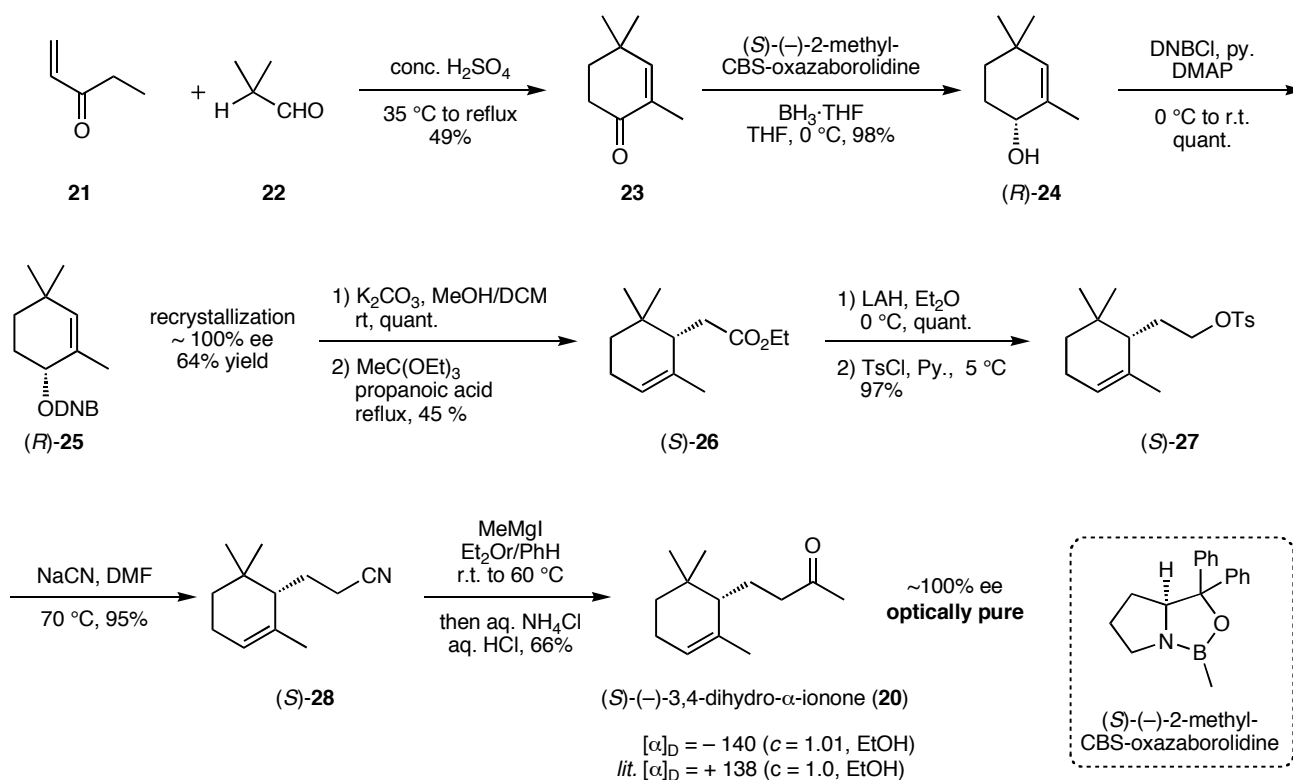
合成戦略を Scheme 3 に示す。光学的に純粋な UTKO1 は光学的に純粋なジヒドロ- $\alpha$ -イオノン (20) の両鏡像体から合成しようと考え、水酸基に関する立体異性体は合成の後半で分離することによって効率的に合成しようと考えた。20 の両鏡像体は当研究室で森らによって確立された方法<sup>22)</sup>に従い合成することにした。



Scheme 3 光学的に純粋な UTKO1 の合成戦略

## 4.2 光学的に純粋なジヒドロ- $\alpha$ -イオノンの両鏡像体合成

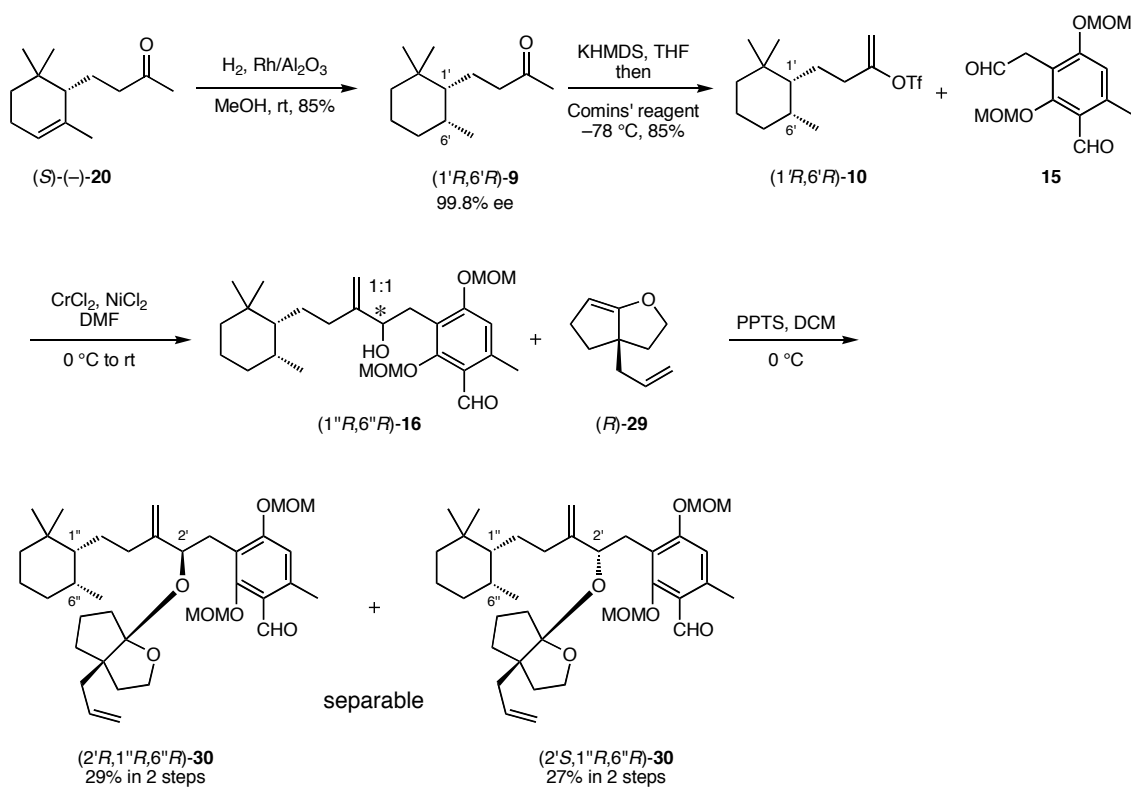
光学的に純粋なジヒドロ- $\alpha$ -イオノンの合成について Shcme 4 に示す。まず、エチルビニルケトン (**21**) とイソブチルアルデヒド (**22**) の Robinson 環化反応を行って不飽和ケトン **23** を得た後に、**23** の CBS 不斉還元<sup>23)</sup>を行い **24** へと導いた。続いてジニトロベンゾエート **25** へと変換して再結晶を行うことにより、光学的に純粋な **25** を得た。次に Johnson-Claisen 転位<sup>24)</sup>によって立体選択的に側鎖を導入し、生じたエステルを LAH で還元してアルコールを得て、そのアルコールをトシル基へと変換して **27** とした。最後にこのトシラート **27** をニトリルへと変換し、ヨウ化メチルマグネシウムを用いて一炭素増炭し、光学的に純粋な (*S*)-(-)-ジヒドロ- $\alpha$ -イオノン[(*S*)-**20**]を合成した。また CBS 不斉還元の際に先の (*S*)-**20** の合成の時と立体化学が反対の *R*体の CBS 触媒を用いることによって、(*R*)-(+)-ジヒドロ- $\alpha$ -イオノン[(*R*)-**20**]も合成した。



Scheme 4 光学的に純粋なジヒドロ- $\alpha$ -イオノンの合成

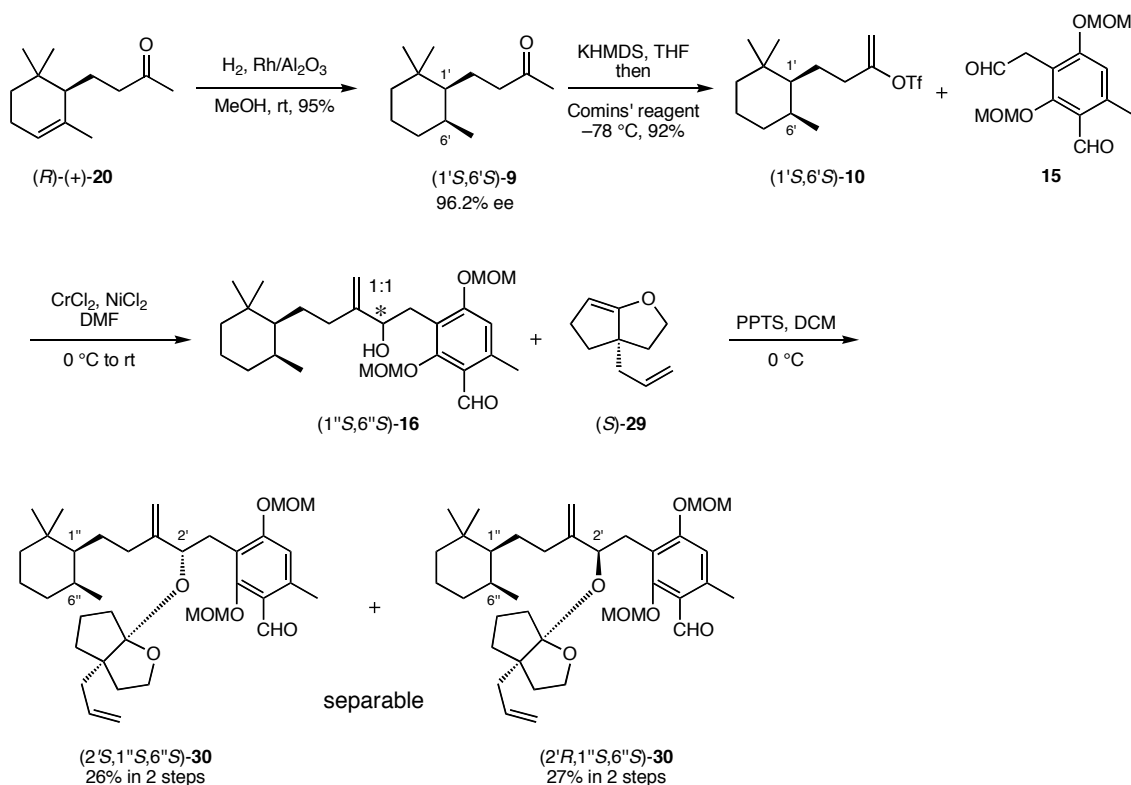
### 4.3 光学的に純粋な UTKO1 の四異性体合成

以上のように合成したジヒドロ- $\alpha$ -イオノンの両鏡像体を用いて、光学的に純粋な UTKO1 を合成することにした。まずは *S* 体の **20** を使って合成した (Scheme 5)。ロジウムアルミナを触媒に用いた **20** の接触還元により、テトラヒドロイオノン (**9**) を得た。接触還元はオレフィンが炭素鎖を移動しながら還元される場合も多いため<sup>25)</sup>光学純度の低下が懸念されたが、この反応の場合は幸運にも高い光学純度でテトラヒドロイオノン (**9**) を得ることができた。キラルガスクロマトグラフィーによる分析結果で **9** の鏡像体過剰率は 99.8% ee であることを確認している。次に、ジアステレオマー混合物の合成と同様にエノールトリフラート **10** へと導き、**15** とカップリングして **16** を得た。新たに生じた水酸基の立体化学は 1:1 であり、この時点でこれらの異性体を分離することはできなかった。そこで、光学分割剤として用いて用いられる **29**<sup>26)</sup> と反応させて二級水酸基におけるジアステレオマーの分離を試みた結果、シリカゲルクロマトグラフィーで容易に分離できることがわかり、(*2'R,1''R,6''R*)-**30** と (*2'S,1''R,6''R*)-**30** を得ることに成功した。なお、MTPA エステルなどを光学分割剤に用いた時は分離することができなかった。



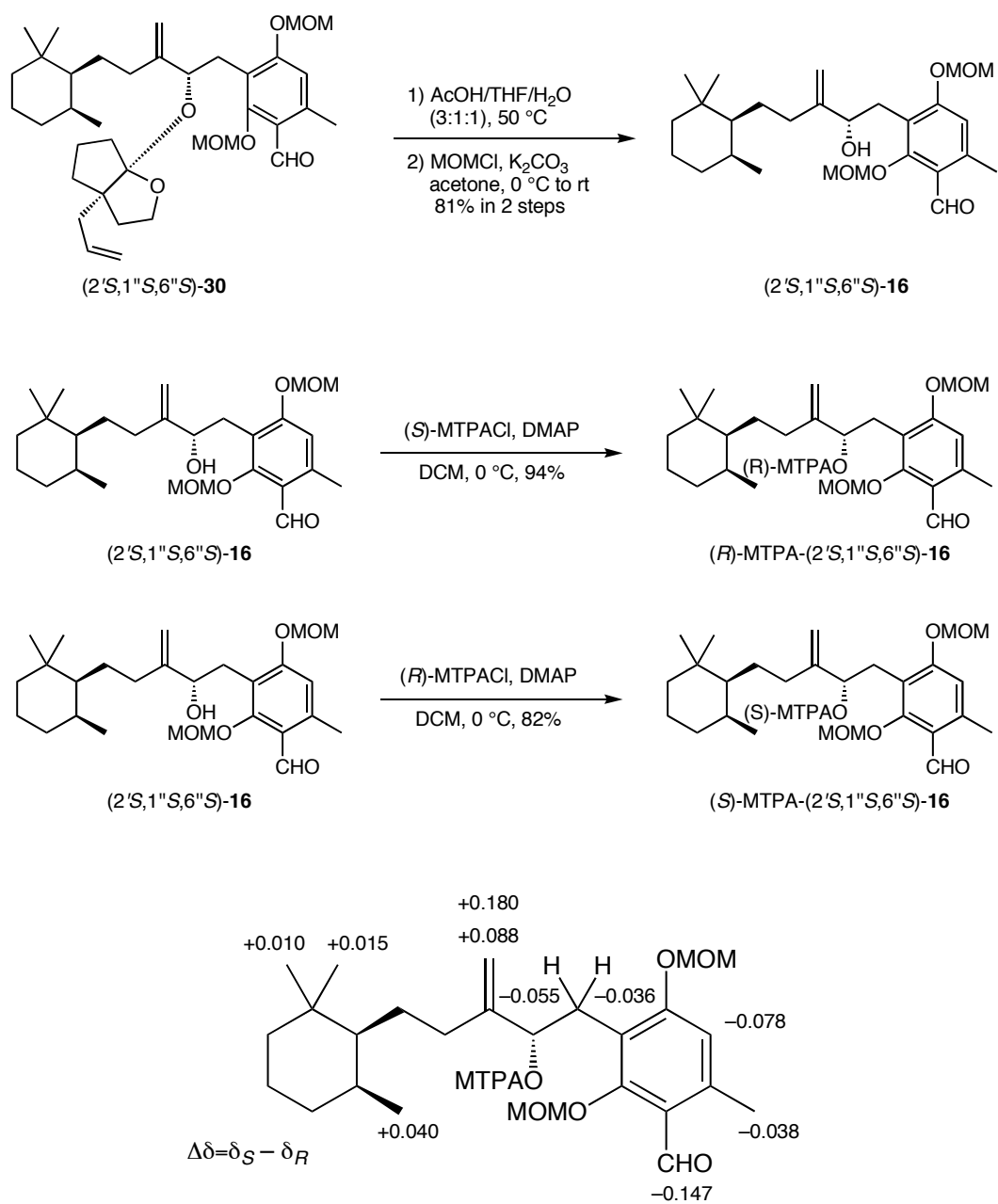
Scheme 5 光学的に純粋な UTKO1 の四異性体合成 1

続いて、もう一組の立体異性体の合成を行った (Scheme 6)。逆の立体化学を有する *R* 体の **20** を用いて合成を行った。今回のロジウムアルミナを用いた接触水素化で得られたテトラヒドロイオノン (**9**) の鏡像体過剰率は若干低下したもののキラルガスクロマトグラフィーで 96.2 % ee であることを確認している。その後は先と同様の工程を経て **16** まで導き、先とは逆の立体化学を有する **29** を光学分割剤に用いてジアステレオマーの分離を行い、(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-**30** と (2'*R*,1''*S*,6''*S*)-**30** を得ることができた。



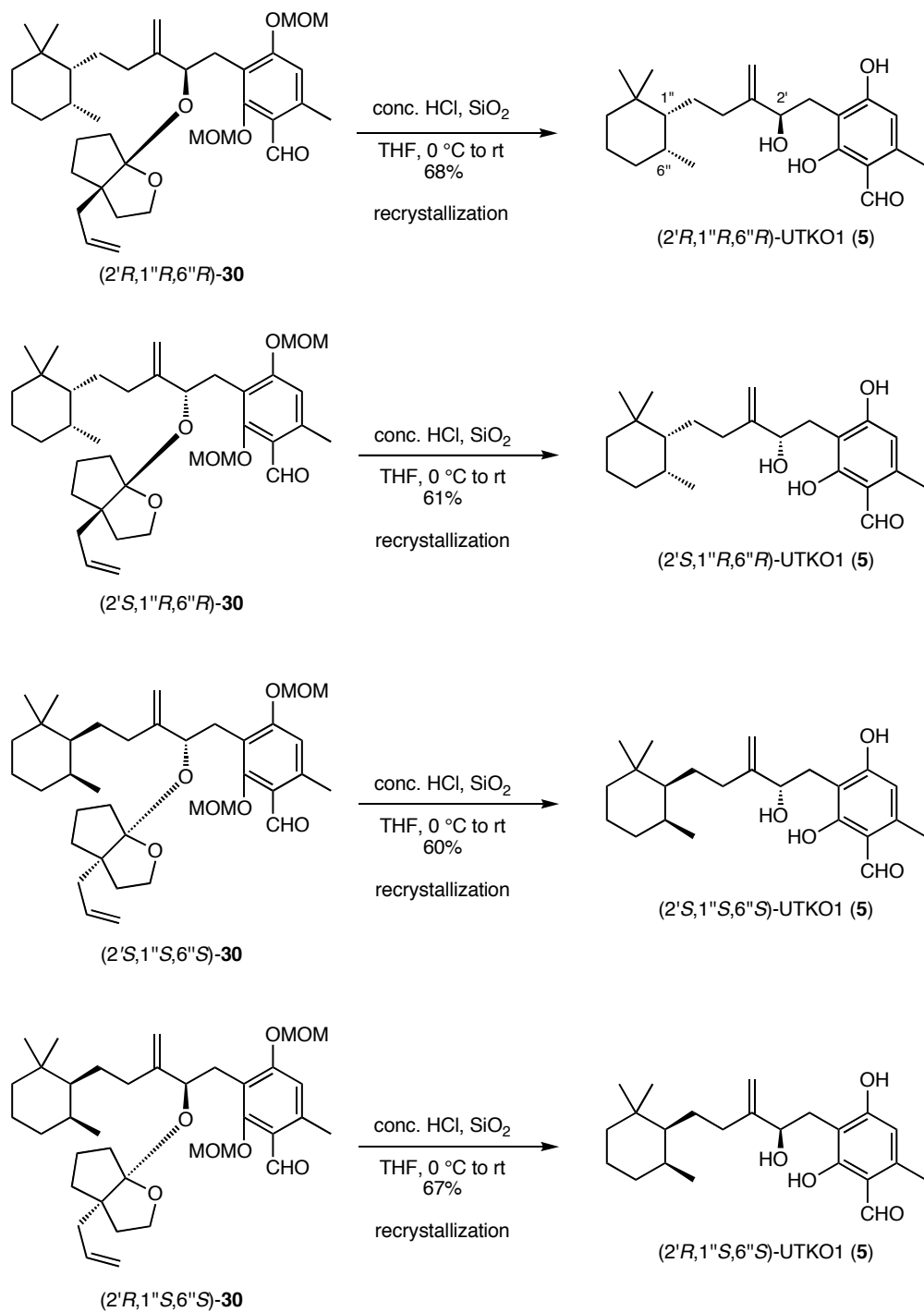
Scheme 6 光学的に純粋な UTKO1 の四異性体合成 2

続いて、分離した水酸基の立体化学を決めるため、 $(2'S,1'S,6'S)\text{-30}$  から導いたアルコールを MTPA エステルへと導いた(Scheme 7)。まず $(2'S,1'S,6'S)\text{-30}$  の光学分割剤を除去したが、保護基の MOM 基の一つが同時に外れてしまったため、再度水酸基を MOM 基で保護して $(2'S,1'S,6'S)\text{-16}$  とし、これを  $R$  体と  $S$  体の MTPA エステル $(R)\text{-MTPA}\text{-}(2'S,1'S,6'S)\text{-16}$ 、 $(S)\text{-MTPA}\text{-}(2'S,1'S,6'S)\text{-16}$  へと変換した。この時の両者の  $^1\text{H}$  NMR のスペクトルは単一のジアステレオマーであることを示し、いずれも水酸基の異性化が起きていないことが確認された。そして水酸基の立体化学は楠見らによる改良 Mosher 法<sup>27)</sup>により **16** の水酸基の立体化学を  $S$  と決定した。そして、これにより分離した四種全ての異性体の水酸基の立体化学を明らかにした。



Scheme 7 改良 Mosher 法による水酸基の立体化学の決定

以上のように四種全ての異性体の合成・分離に成功したので、最後に全ての異性体に関して光学分割剤と保護基を同時に除去し、光学的に純粋な四種の異性体それぞれの合成を完了した (Scheme 8)。



Scheme 8 UTKO1 の四異性体合成

続いて、合成したそれぞれの異性体に対して再結晶を行うことによって、わずかに混在していると考えられる望まない異性体を除いた。その結果、合成した四つの異性体はそれぞれの鏡像体間で、旋光度の絶対値、ならびに融点がほぼ一致し、光学的に純粋な UTKO1 が合成できていることを確認した(Fig. 11)。

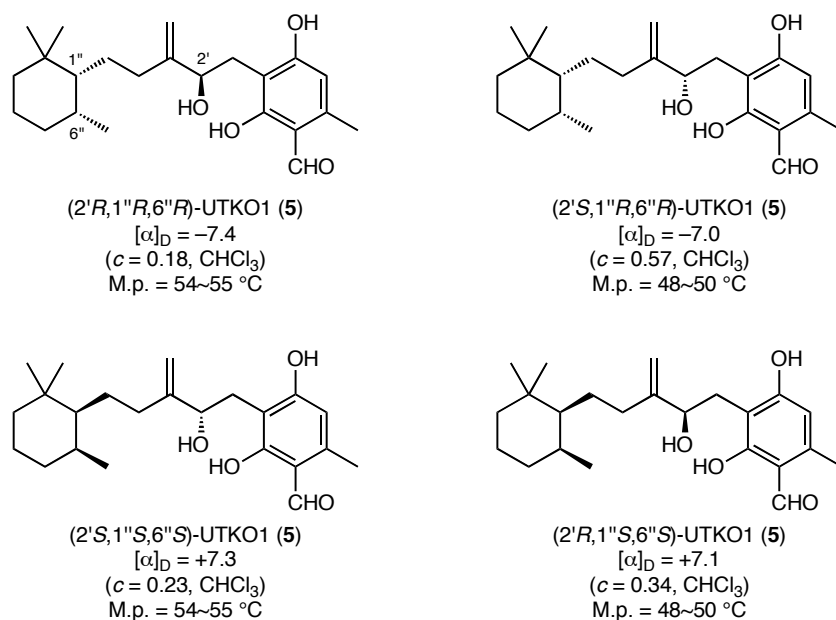


Fig. 11 合成した 4 種の UTKO1 の異性体の比旋光度と融点

#### 4.4 UTKO1 の四異性体の生物活性

UTKO1 の四種の異性体が合成できたので、これらの生物活性試験を井本教授に行っていただいた。その結果、これら全ての異性体はそれぞれ癌細胞遊走阻害活性を有していることが明らかとなり、異性体間での活性強度の差はなく、二級水酸基やシクロヘキサン上のメチル基および側鎖の立体化学は、UTKO1 の癌細胞遊走阻害活性に大きく影響しないことがわかった。(Fig. 12)。

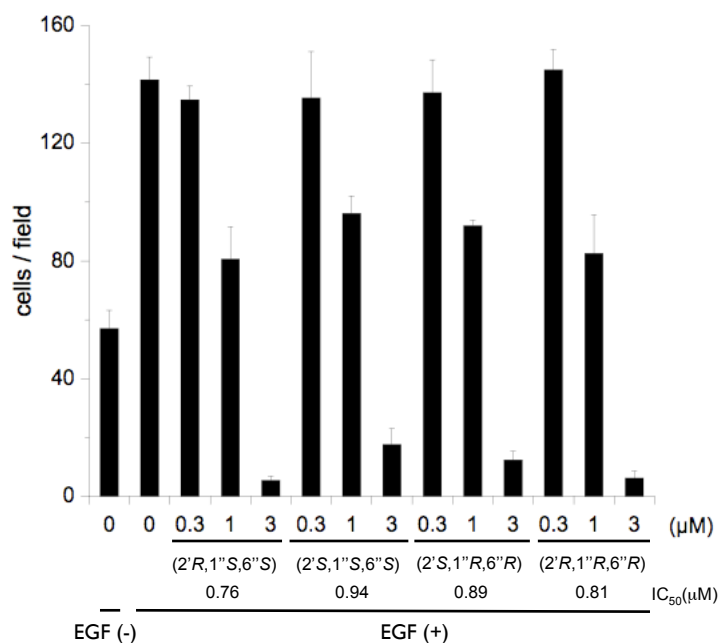


Fig. 12 UTKO1 の異性体の癌細胞遊走阻害活性

(データ提供: 慶應義塾大学井本正哉教授)

(方法 : A431 細胞を B-UTKO1p/ox を添加したチェンバーの上層に播き、EGF の刺激を加え、フィルターを通り下層に遊走した細胞数を数えた。)

## 4.5 今後の展望

UTKO1 はその立体化学に関係無く、標的タンパク質である 14-3-3 $\zeta$  に結合することが明らかとなったが、これは UTKO1 が最適の化合物ではないとも考えられる。今後、UTKO1 と 14-3-3 $\zeta$  との結合様式や結合部位を明らかにすれば、更に強力な癌細胞阻害物質を作ることも可能であろう。そのためには共結晶を取ることが有効な手段であり、UTKO1 のフォトアフィニティープローブなどを合成することも必要であると考えている。

また、14-3-3 $\zeta$  の生体内での役割はほとんど明らかにされていないことから、この UTKO1 を用いた解析によって、生体内における 14-3-3 $\zeta$  の役割が次々に明らかになって行く可能性もあり、興味を持たれる。

## 第五節 まとめ

以上第三章、癌細胞遊走阻害物質である UTKO1 (5) に関する研究について総括する。筆者は安価な  $\beta$ -イオノン (8) とオルシノール (11) からジアステレオマー混合物の UTKO1 とそのビオチン標識体を効率的に合成した。この標識体を用いた生物学的な実験が行われた結果、UTKO1 の標的タンパク質は 14-3-3 $\zeta$  であると同定された。そして UTKO1 は 14-3-3 $\zeta$  に直接結合することによって、GEF タンパク質の Tiam1 と 14-3-3 $\zeta$  との結合を阻害し、Rac1 の活性化を抑制することによって癌細胞遊走阻害活性を発現していることが明らかになった。

また、筆者は UTKO1 (5) の四種のジアステレオマー全てを、光学的に純粋なジヒドロ- $\alpha$ -イオノンから光学的に純粋に合成した。合成の終盤で水酸基の立体異性体を分離することにも成功し、効率的に四種の異性体を作り分けられたと考えている。そしてそれら四種のジアステレ

オマーの間には癌細胞阻害活性の差異は無く、いずれの異性体も癌細胞阻害活性を有することを明らかにした。

今後、UTKO1 やその標識体を用いた研究が進展することにより、14-3-3ζ の生体内での役割が明らかになることが期待される。最後に本研究についてまとめた図を Fig. 13 に示す。

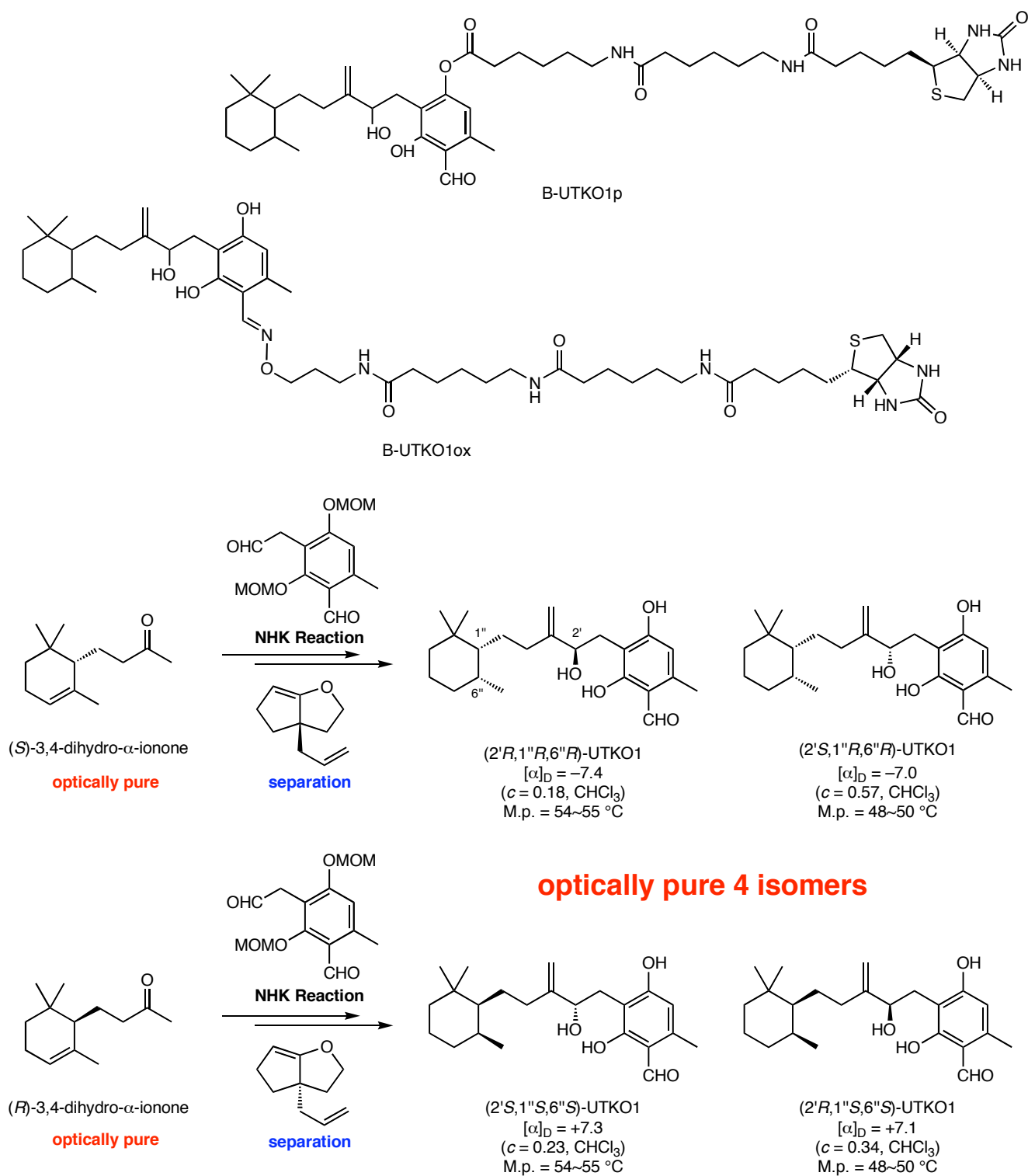


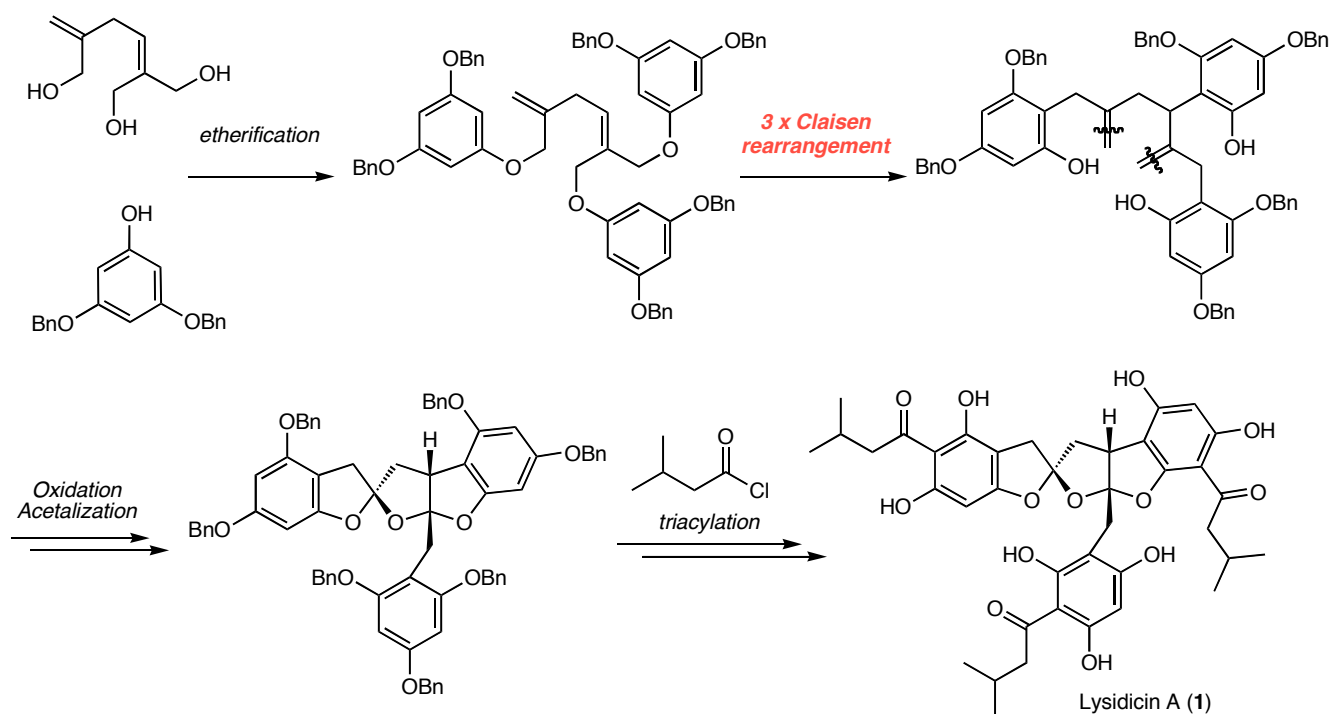
Fig. 13 合成した UTKO1 の標識体と光学的に純粋な四種の UTKO1

## 総括

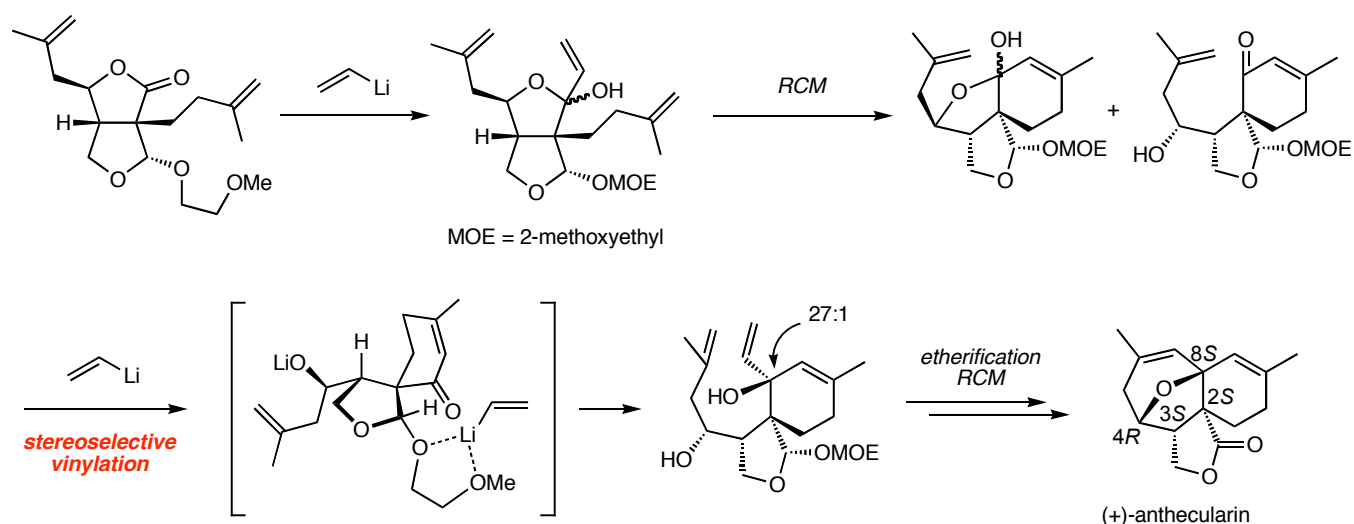
以上本研究を総括する。

筆者は効率的な骨格構築に基づく生物活性有機化合物の合成研究を行った。

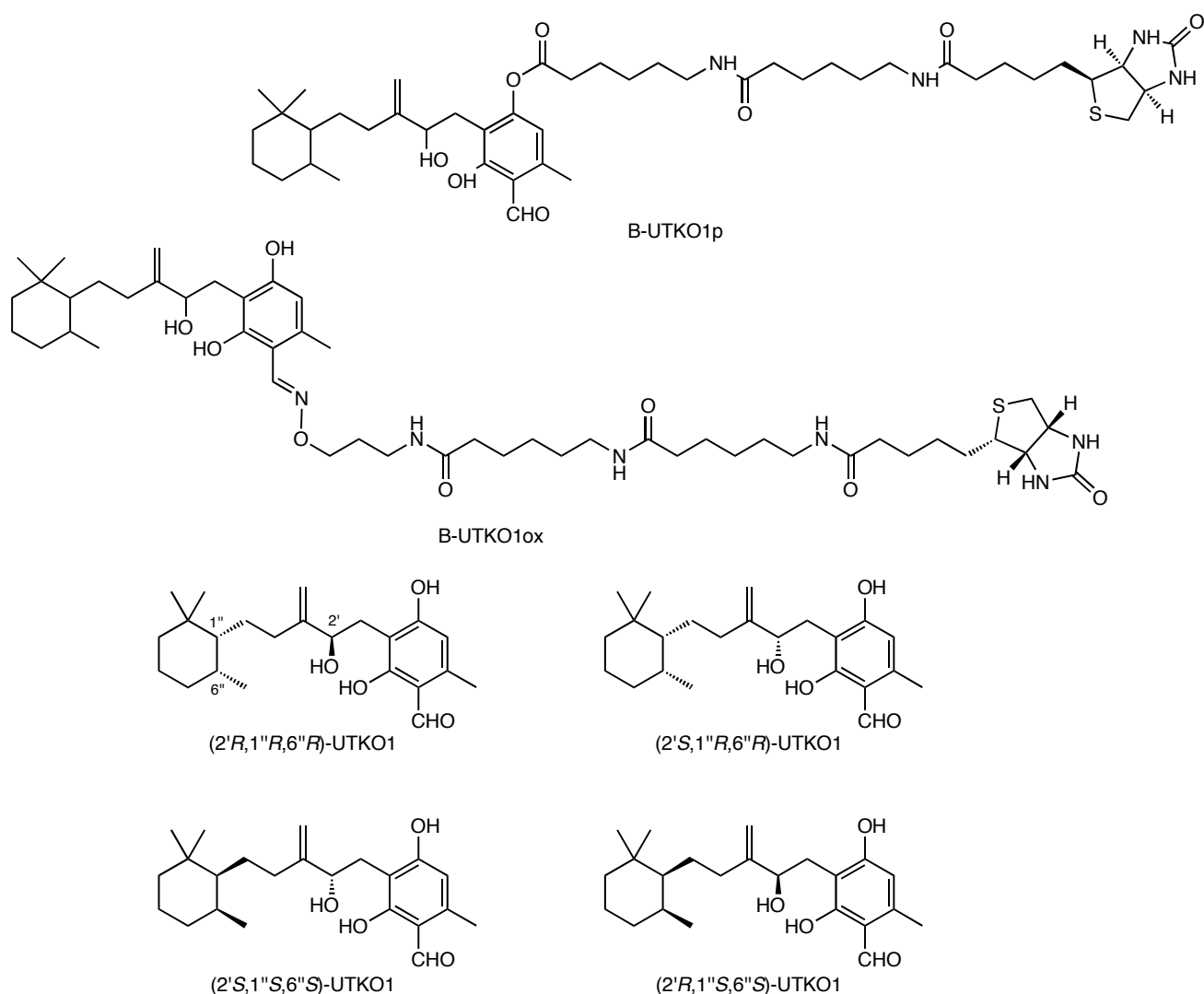
第一章では、特徴的なアセタール骨格を有する **Lysidicin A** の全合成研究について述べた。文献既知のジオールを出発原料に、天然物の全合成研究としては初めての例となる連続的な三つの **Claisen** 転位を成功させ、**Friedel-Crafts** のアシル化によってイソバレリル基を三つ同時に導入して、総工程数 15、総収率 3.5%にて(±)-**Lysidicin A** の初の全合成を達成した。



第二章では、抗マラリア原虫活性を有する Anthecualrin の不斉全合成研究について述べた。文献既知のジブロモアルコールを出発原料に、保護基としてのメトキシエトキシ基の配位効果を巧みに利用して高立体選択的にビニル基を導入することによってダブルアリリック四級不斉炭素を構築し、効率的に(+)-Anthecularin の不斉全合成を達成した。また、比旋光度の値を文献値と比較することにより、Anthecularin の絶対立体配置も明らかにした。



第三章では、癌細胞遊走阻害活性を有する UTKO1 に関する研究について述べた。ジアステレオマー混合物の UTKO1 のビオチン標識体を二種類合成した。そしてそれらを用いた実験により、UTKO1 の標的タンパク質が 14-3-3 $\zeta$ であることが明らかにされ、UTKO1 の作用機序も明らかにされた。また、光学的に純粋な UTKO1 の四種のジアステレオマーを、それぞれ効率的に合成することにも成功した。そして UTKO1 の四種全てのジアステレオマーはそれぞれ癌細胞遊走阻害活性を有することがわかり、UTKO1 の二級水酸基、シクロヘキサン上のメチル基や側鎖の立体化学は、UTKO1 の癌細胞遊走阻害活性に大きく影響しないことが明らかになった。



第一章、および第二章の全合成研究では、連続的な反応を成功させたり高度な立体選択性を実現させたりすることによって、効率的な骨格構築法を確立できた。そしてこれらの合成は様々な化学修飾を施す際にも適用できるため、構造活性相関研究の基礎が確立されたとと言える。Lysidicin A および Anthecularin の全合成は、筆者が序論で述べたところの「効率的な全合成」である。今後、詳細な生物活性試験が行われて新たな生物活性が発見されたり、構造活性相関研究が行われたりすることには興味を持たれる。

第三章では効率的に合成した生物活性有機化合物を用いて、ケミカルバイオロジー的な研究を行った。UTKO1 をビオチン標識体へと誘導する有機合成化学的な手法を用いて、UTKO1 の標的タンパク質を明らかにすると共に、癌細胞遊走阻害活性という興味深い生物活性のメカニズムを分子レベルから明らかにすることができた。そして光学的に純粋な化合物を合成することによって、その生物活性と化合物の立体化学との関係も明らかにした。これらの成果は、有機合成化学的な手法を用いて生命現象のメカニズムを明らかにすることができた一例ある、と筆者は考えている。本研究で明らかになった知見が、癌細胞転移阻害剤の開発等の発展的応用研究に対して貢献できることを期待したい。

以上筆者は、「生物活性有機化合物を効率的に合成すること」を中心に研究を行った。本研究で開発された合成手法が他の天然物を始めとする生物活性有機化合物の合成研究に応用されたり、本研究で合成した化合物が生物学的に新たな事実を明らかにするために用いられたりすることができれば幸いである。

## 実験の部

アルゴン雰囲気下での無水反応には以下のように処理した溶媒を用いた。THF、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、DME はベンゾフェノンケチルから蒸留した。DMF は塩化カルシウムで一晩乾燥させたものを蒸留した。塩化メチレンは五酸化二リンより蒸留した。アセトニトリルはモレキュラーシーブス 4A で一晩以上乾燥させた。

$^1\text{H}$  NMR スペクトルは、重水素化溶媒中の残存プロトンピーク( $\text{CDCl}_3$  :  $\delta$  7.26 ppm,  $\text{CD}_3\text{CN}$  :  $\delta$  1.93 ppm,  $\text{C}_6\text{D}_6$  :  $\delta$  7.15 ppm,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  :  $\delta$  2.49,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$  :  $\delta$  4.33 ppm)を内部標準として用い、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは、重水素化溶媒( $\text{CDCl}_3$  :  $\delta$  77.23 ppm,  $\text{C}_6\text{D}_6$  : 128.00 ppm,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  :  $\delta$  39.50 ppm,  $\text{CD}_3\text{CN}$  :  $\delta$  1.39 ppm,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$  :  $\delta$  60.50 ppm)を内部標準として用い、Jeol JMN AC-300 ( $^1\text{H}$  : 300 MHz)または JEOL JNM GSX500 ( $^1\text{H}$  : 500 MHz,  $^{13}\text{C}$  : 125 MHz)を用いて測定した。

融点は東亜機器製作所製 Yanaco Mp-S3 で測定した。なお、全ての融点は補正されていない。

赤外吸収スペクトルは、Jasco FT/IR-230 で測定した。

比旋光度は Jasco DIP-1000 で測定した。

マススペクトルは JEOL JMS SX102 で測定した。

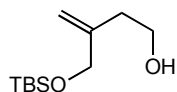
屈折率はアタゴ社製の屈折率計 1T で測定した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N (球状、中性、63-210  $\mu\text{m}$ )を用いて行った。

TLC 分析には Merk Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm, No. 105715)を用いた。

## 第一章

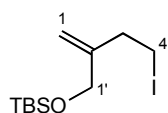
### 4-((*tert*-butyldimethyl)silyloxy)-3-methylenebutan-1-ol (**28**)



アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて、水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 2.17 g, 54.3 mmol) の乾燥 THF (70 ml) 懸濁液にジオール **27** (5.04 g, 49.4 mmol) の乾燥 THF (20 ml) 溶液をゆっくり滴下し、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  に昇温して 1 時間攪拌した。続いて反応溶液に、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (7.81 g, 51.8 mmol) を加え、同温度にて 45 分攪拌した。反応溶液を 10%炭酸カリウム水溶液にあけ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製し、4.68 g (43%) のアルコール **28** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4505$ . IR (film):  $\nu = 3352, 2931, 2857, 1471, 1254, 1082, 836, 776\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.08$  (6H, s),  $0.90$  (9H, s),  $2.32$  (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ),  $2.39$  (1H, br s),  $3.70$  (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ),  $4.09$  (2H, s),  $4.93$  (1H, s),  $5.10$  (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.21, 18.51, 26.06, 37.12, 61.61, 66.66, 113.01, 145.76$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  239.1438, found 239.1414.

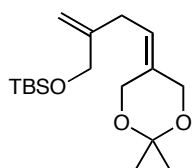
### 2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-4-iodo-but-1-ene (**29**)



アルゴン雰囲気下、0 °C にて、アルコール **28** (5.00 g, 23.1 mmol) の乾燥 THF (200 ml) 溶液にイミダゾール (3.93 g, 57.8 mmol)、トリフェニルホスフィン (7.27 g, 27.7 mmol)、ヨウ素 (7.62 g, 30.0 mmol)、を加え、室温まで昇温しながら 30 分攪拌した。反応溶液にヘキサン (200 ml) を加え、沈殿を濾過した後に濾液を減圧濃縮し、更に残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10：1) で濾過して粗精製物のヨウ化物 **29** を得た。得られた粗精製物のヨウ化物 **29** はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.61 (2H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 3.26 (2H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 4.09 (2H, s), 4.89 (1H, s), 5.12 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.17, 3.64, 18.52, 26.09, 37.50, 65.67, 111.40, 147.26.

2,2,-dimethyl-5-{3-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]but-3-ene-1-ylidene}-  
1,3-dioxane (**32**)

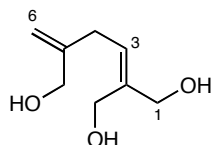


アルゴン雰囲気下、室温にて、ヨウ化物 **29** (3.14 g, 9.62 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (2.52 g, 9.62 mmol) を加え、加熱還流しながら終夜攪拌した。TLC にて反応が終了したのを確認した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をベンゼン、ジエチルエーテルで洗浄し、再度減圧濃縮した。続いて、この残渣を乾燥 1,2-ジメトキシエタン (43 ml) に懸濁させ、-78 °C にて、*n*-ブチルリチウム 1.6 M ヘキサン溶液 (5.8 ml, 8.9 mmol) をゆっくり加え、45 分攪拌した。次に、別途調製したケトン **31** (895 mg, 6.87 mmol) の乾燥 1,2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液をゆっくり滴下し、0 °C に昇温して 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) をゆっくり加えた後、反応溶液を水にあげ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、1.81 g (83% 3 steps) の **32** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4658$ . IR (film):  $\nu = 2955, 2855, 1471, 1370, 1222, 1088, 835, 776 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.04$  (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.38 (6H, s), 2.51 (2H, d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ), 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.82 (1H, br s), 5.06 (1H, m), 5.11 (1H, br s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = -5.29, 18.46, 24.27, 26.03, 30.21, 59.69, 64.24, 65.94, 99.15, 109.83, 119.36, 135.27, 147.12$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  335.2013, found 335.2017.

#### 2-(hydroxymethyl)-5-methylenehex-2-ene-1,6-diol (**25**)

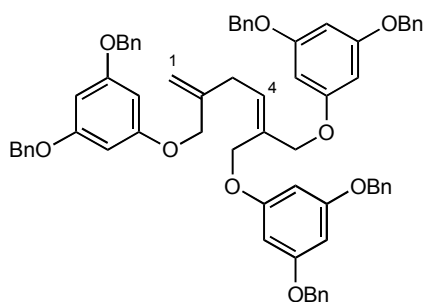


室温にて **32** (905 mg, 2.90 mmol) に THF、水、酢酸混合溶媒 (THF/ $\text{H}_2\text{O}$ /AcOH = 1 : 1 : 1, 15 ml) を加え、同温度にて終夜攪拌した。反応溶液をそのまま減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、385 mg (84 %) のトリオール **25** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.5151$ . IR (film):  $\nu = 3319, 2873, 1652, 1429, 1223, 1011, 902 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 2.46$  (2H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 2.66 (1H, t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 3.56 (2H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 4.44 (1H, s), 4.58 (1H, s), 5.13 (1H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 31.94$ ,

58.92, 65.67, 66.06, 110.32, 126.31, 141.60, 149.93. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $C_8H_{14}NaO_3$  [M+Na] $^+$  181.0835, found 181.0870.

6-[3,5-bis(benzyloxy)phenoxy]-2,5

-**bis[(3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)methyl]hexa-1,4-diene (95)**

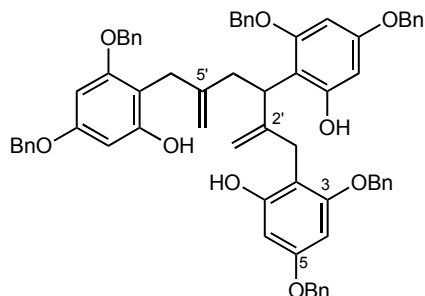
アルゴン雰囲気下、0 °C にて、トリオール **25** (500 mg, 3.16 mmol)、トリフェニルホスフィン (4.15 g, 15.8 mmol) とフロログルシノールジベンジルエーテル (**94**) (4.84 g, 15.8 mmol) の THF (15 ml) 溶液に、アゾジカルボンサンジエチル 2.2 M トルエン溶液 (7.20 ml, 15.8 mmol) を滴下し、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。反応溶液を水にあげ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、1 N の水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、1.62 g (50%) の **95** を無定型固体として得た。

IR (film):  $\nu$  = 3031, 1597, 1452, 1375, 1151, 1058, 736, 696  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.04 (2H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 4.41 (2H, s), 4.60 (4H, s), 4.85-5.00 (12H, m), 5.04 (1H, s), 5.17 (1H, s), 5.93 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 6.18-6.28 (9H, m), 7.22-7.46 (30H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.66, 63.67, 70.24, 70.86, 94.92, 95.14, 114.23, 127.76, 128.16, 128.75, 130.57, 132.98, 137.00, 142.70, 160.62, 160.68, 160.79. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for

$C_{68}H_{62}NaO_9$   $[M+Na]^+$  1045.4286, found 1045.4283.

3,5-bisbenzyloxy-2-[3-(4,6-bisbenzyloxy-2-hydroxyphenyl)-5

-{(4,6-bisbenzyloxy-2-hydroxy)benzyl}-2-methylenehex-5-enyl]phenol (**96**)



アルゴン雰囲気下、0 °C にて、トリメチルアルミニウム 1.08 M ヘキサン溶液 (40.7 ml, 44 mmol)の乾燥塩化メチレン (270 ml) 溶液に、トリエーテル **95** (5.45 g, 5.33 mmol)の乾燥塩化メチレン溶液 (20 ml) を加えて、同温度にて 3 時間攪拌した。反応溶液にメタノール (50 ml) をゆっくり加えた後に室温へと昇温し、飽和ロッシェル塩水溶液 (500 ml) を加えて同温度にて終夜攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで 3 回抽出した後に、有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:ジエチルエーテル = 20 : 1) にて精製し、4.61 g (84 %) のクライゼン転移体 **96** を無定形固体として得た。

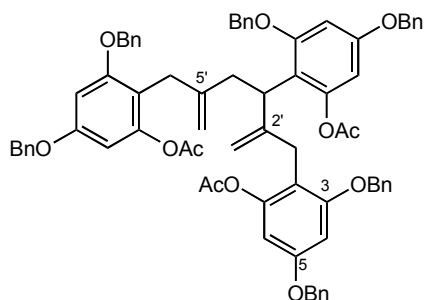
IR (film):  $\nu$  = 3432, 3031, 1617, 1498, 1437, 1146, 1074, 736, 696  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 2.80 (1H, dd,  $J$  = 6.0, 13.5 Hz), 2.92 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 13.5 Hz), 3.51 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz), 3.56 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz), 3.61 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz), 3.74 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz), 4.61-4.73 (11H, m), 4.79 (1H, br s), 4.80 (1H, br s), 4.83 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz), 5.08 (1H, br s), 5.14 (1H, br s), 5.31 (1H, br s), 5.65 (1H, br s), 6.15 (1H, br s), 6.16 (1H, br d,  $J$  = 1.5 Hz), 6.19 (1H, br d,  $J$  = 1.5 Hz), 6.27 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.29 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.33 (1H, d,  $J$  = 2.5

Hz), 6.38 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.01-7.29 (30H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , at 70 °C):  $\delta =$  30.64, 30.94, 39.53, 40.54, 94.25, 95.41, 97.13, 97.19, 97.81, 109.72, 109.81, 109.95, 111.06, 112.72, 128.90, 129.03, 129.21, 129.31, 129.51, 130.06, 130.18, 139.34, 139.47, 148.97, 152.52, 158.00, 158.71, 160.09, 160.29, 160.38, 160.56. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{68}\text{H}_{62}\text{NaO}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1045.4286, found 1045.4305.

2-[3-(2-acetoxy-4,6-bisbenzyloxyphenyl)-5

-{(2-acetoxy-4,6-bisbenzyloxyphenyl)methyl}-3,5-bis(benzyloxy)

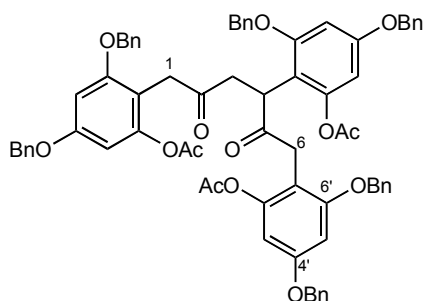
-2-methylenehex-5-enyl]phenyl acetate (**97**)



アルゴン雰囲気下、0 °C にて、水素化ナトリウム (55% in mineral oil, 1.04 g, 23.9 mmol) の DMF (150 ml) 懸濁液にクライゼン転移体 **96** (7.40 g, 7.24 mmol) の DMF (30 ml) 溶液をゆっくり滴下し、5 分攪拌した。無水酢酸 (2.33 ml, 24.6 mmol) をゆっくり加えた後に同温度にて 30 分攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : ジエチルエーテル = 20 : 1) にて精製し、7.65 g (92%) のフェノールトリアセテート **97** を無定型固体として得た。

IR (film):  $\nu = 3031, 1763, 1617, 1586, 1497, 1209, 1141, 1071, 735, 696 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , at  $70^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.98$  (3H, s),  $2.06$  (3H, s),  $2.07$  (3H, s),  $2.66$  (1H, br dd,  $J = 7.2, 15.0$  Hz),  $2.72$  (1H, br dd,  $J = 6.9, 15.0$  Hz),  $3.05$  (1H, br d,  $J = 16.5$  Hz),  $3.09$  (1H, br d,  $J = 16.5$  Hz),  $3.14$  (1H, br d,  $J = 15.9$  Hz),  $3.17$  (1H, br d,  $J = 15.9$  Hz),  $4.22$  (1H, br),  $4.36$  (1H, br s),  $4.38$  (1H, br s),  $4.61$  (1H, br s),  $4.77$  (1H, br s),  $4.90\text{--}5.03$  (12H, m),  $6.32$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  $6.34$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  $6.35$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  $6.49$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  $6.50$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  $6.51$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  $7.21\text{--}7.42$  (30H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , at  $90^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 18.82, 18.91, 19.15, 28.97, 29.72, 37.34, 38.59, 69.59, 69.71, 69.81, 69.99, 97.85, 97.94, 97.94, 100.91, 101.08, 101.71, 107.65, 108.93, 113.99, 114.11, 116.44, 126.49, 126.64, 126.91, 127.18, 127.66, 127.74, 136.71, 136.77, 146.00, 147.80, 150.27, 150.37, 150.43, 157.50, 157.59, 157.65, 157.70, 157.81, 158.22, 168.31, 168.50, 168.58$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{68}\text{NaO}_{12}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1171.4603, found 1171.4645.

1,4,6-tris[2-acetoxy-4,6-bis(benzyloxy)phenyl]hexan-2,5-dione (**98**)

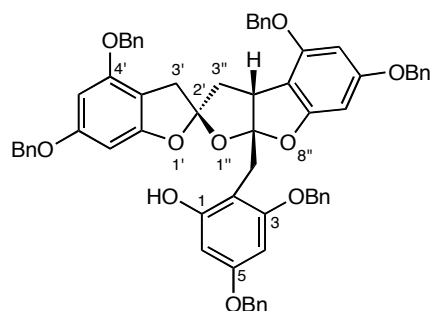


$-78^\circ\text{C}$  にて、トリアセテート **97** (7.64 g, 6.51 mmol) の塩化メチレン (300 ml) 溶液に、TLC で反応の経過を注意深く確認しながら、原料が無くなるまで、オゾン-酸素ガスを吹き込んだ。続いて、反応溶液にトリフェニルホスフィン (4.75 g, 18.1 mmol) を加え、室温までゆっくり昇温しながら終夜時間攪拌した。反応溶液をそのまま減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラム

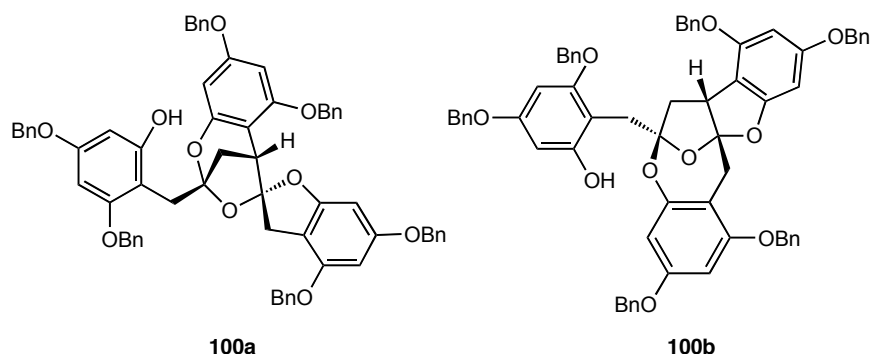
クロマトグラフィー（ベンゼン：ジエチルエーテル = 20：1）にて精製し、6.35 g (83%) のジケトン **98** を無定形固体として得た。

IR (KBr):  $\nu$  = 3031, 1768, 1716, 1617, 1498, 1371, 1206, 1144, 1072, 737, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , at 70  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.22 (1H, dd,  $J$  = 4.2, 17.4 Hz), 3.30 (1H, d,  $J$  = 17.4 Hz), 3.36 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 17.4 Hz), 3.49 (1H, d,  $J$  = 17.4 Hz), 3.51 (1H, d,  $J$  = 18.0 Hz), 3.58 (1H, d,  $J$  = 18.0 Hz), 4.54 (1H, br), 4.89-5.08 (12H, m), 6.34 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.36 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.40 (1H, d,  $J$  = 2.7 Hz), 6.43 (1H, d,  $J$  = 2.7 Hz), 6.49 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.54 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.26-7.42 (30H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , at 70  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 21.63, 37.36, 39.67, 42.86, 44.94, 71.93, 71.98, 72.16, 72.28, 99.85, 100.22, 100.32, 103.04, 103.38, 103.65, 111.82, 111.94, 115.32, 128.91, 128.97, 129.03, 129.44, 129.68, 129.76, 130.22, 138.74, 138.78, 138.88, 152.38, 152.71, 159.60, 159.78, 159.88, 160.49, 160.59, 160.93, 170.32, 170.49, 170.63, 206.86, 207.02. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{72}\text{H}_{64}\text{NaO}_{14}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1175.4188, found 1175.4206.

3,5-bisbenzyloxy-[[[(2*R*\*,3*a'**R*\*,8*a'**R*\*)-4,4',6,6'-tetrakisbenzyloxy  
-3*a'*, 8*a'*- dihydro-3*H*, 3'*H*-spiro[1-benzofuran-2,2'-  
furo[2,3-*b*][1]benzofuran]-8'*a*-yl]methyl]phenol (**99**)



isomer **100a** or **100b**



氷冷下、ジケトン **98** (1.45 g, 1.26 mmol) のメタノールと塩化メチレンの混合溶液 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:1, 140 ml) に無水炭酸カリウム (1.74 g, 12.6 mmol) を加え、同温度にて 45 分攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml) にあけ、3 N 塩酸を用いて溶液の pH を 7 へと調製し、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。粗精製物のトリフェノールはこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

氷冷下、粗トリフェノールの塩化メチレン (300 ml) 溶液に、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (235 mg, 1.23 mmol) を加えて、同温度にて、3 時間反応させた。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : ヘキサン = 5 : 1) にて精製し、1.03 g (81% 2 steps) のフロフラン **99** と、124 mg (10% 2 steps) の異性体 (**100a** or **100b**) を無定型固体として得た。

**99** : IR (KBr):  $\nu$  = 3420, 3030, 1624, 1500, 1454, 1149, 1098, 1027, 736, 696 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.98 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 13.5 Hz), 2.57 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 3.02 (1H, d,  $J$

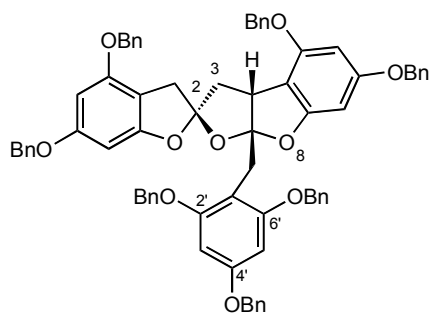
= 16.5 Hz), 3.20 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 3.23 (1H, d,  $J$  = 14.7 Hz), 3.38 (1H, d,  $J$  = 14.7 Hz), 4.02 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 4.79-4.98 (12H, m), 5.87 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.06 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.16 (3H, m), 6.20 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 7.05 (1H, br s), 7.08-7.39 (30H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.32, 37.01, 41.98, 45.45, 69.99, 70.23, 70.28, 70.42, 70.60, 89.98, 90.48, 93.72, 93.95, 94.08, 94.22, 96.22, 102.94, 104.79, 109.00, 120.23, 124.28, 127.41, 127.51, 127.63, 127.81, 127.89, 128.14, 128.23, 128.56, 128.75, 137.10, 155.48, 155.57, 157.63, 158.37, 159.37, 159.79, 160.87, 161.16. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{66}\text{H}_{56}\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1031.3766, found 1031.3728.

**100a or 100b** : IR (KBr):  $\nu$  = 3420, 3030, 1617, 1590, 1499, 1455, 1139, 1098, 1027, 734, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.97 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz), 2.69 (1H, dd,  $J$  = 4.0, 12.0 Hz), 2.98 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 3.24 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 3.39 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz), 3.46 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz), 3.75 (1H, d,  $J$  = 4.0 Hz), 4.93-5.07 (12H, m), 6.02 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.16 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.17 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.23 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.25 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.28 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.24-7.43 (31H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.47, 32.74, 34.01, 70.22, 70.27, 70.44, 70.58, 90.99, 93.64, 93.95, 94.29, 95.04, 96.50, 104.00, 105.08, 105.78, 110.79, 123.56, 127.32, 127.36, 127.72, 127.79, 127.85, 128.17, 128.31, 128.79, 136.75, 136.79, 136.97, 137.10, 137.29, 153.54, 155.67, 156.29, 157.73, 158.57, 159.32, 159.75, 160.19, 160.73. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{66}\text{H}_{56}\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1031.3766, found 1031.3728.

(2*R*\*,3*a'**R*\*,8*a'**R*\*)-4,4',6,6'-tetrakis(benzyloxy)-8*a'*

-[ (2,4,6-tris(benzyloxy)phenyl)methyl ]-3*a'*,8*a'*-dihydro

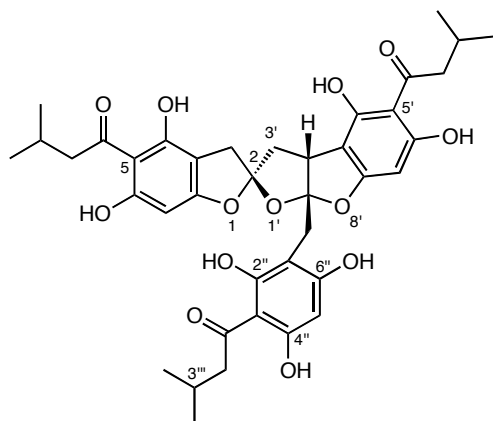
-3*H*, 3'*H*-spiro[1-benzofuran-2,2'-furo[2,3-*b*][1]benzofuran] (**93**)



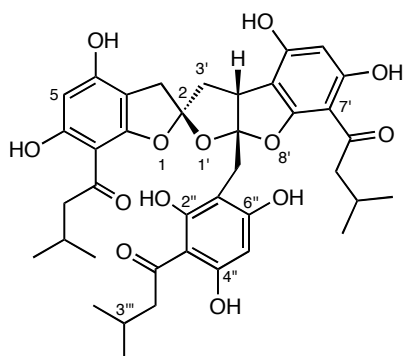
アルゴン雰囲気下、0 °C にて、水素化ナトリウム (55% in mineral oil, 38 mg, 0.89 mmol) の DMF (20 ml) 懸濁溶液に、フロフラン **99** (600 mg, 0.59 mmol) の DMF (10 ml) 溶液を滴下し、5 分攪拌した。臭化ベンジル (105 ml, 0.89 mmol) を同温度にて加えた後に、更に 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた後に反応溶液を水にあげ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : ヘキサン = 5 : 1) にて精製し、633 mg (97%) の **93** を無定形固体として得た。

IR (KBr):  $\nu$  = 3031, 1607, 1504, 1437, 1375, 1150, 736, 696  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.95 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 13.5 Hz), 2.61 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 2.90 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 3.08 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 3.43 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 3.52 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 4.22 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 4.82-5.06 (14H, m), 5.96 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.08 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.18 (2H, s), 6.26 (2H, s), 7.19-7.46 (35H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.79, 37.20, 41.91, 45.81, 69.86, 70.02, 70.39, 70.51, 70.60, 90.03, 90.17, 90.55, 93.13, 93.26, 93.58, 105.32, 105.79, 109.57, 119.97, 124.46, 127.35, 127.50, 127.56, 127.81, 128.00, 128.09, 128.28, 128.69, 136.98, 137.20, 137.26, 155.37, 155.51, 159.12, 159.37, 160.17, 160.57, 160.85. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{73}\text{H}_{62}\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1121.4235, found 1121.4282.

[(2*R*\*,3*a*'*R*\*,8*a*'*R*\*)-4,4',6,6'-tetrahydroxy-8*a*'-{2,4,6-trihydroxy-3-(3-methylbutanoyl)phenyl}methyl]-3*a*',8*a*'-dihydro-3*H*,3'*H*-spiro[1-benzofuran-2,2'-furo[2,3-*b*][1]benzofuran]-5,5'-diyl]bis(3-methylbutan-1-one) (**101**)



[(2*R*\*,3*a*'*R*\*,8*a*'*R*\*)-4,4',6,6'-tetrahydroxy-8*a*'-{2,4,6-trihydroxy-3-(3-methyl)butanoylphenyl}methyl}-3*a*', 8*a*'- dihydro-3*H*, 3'*H*-spiro[1-benzofuran-2,2'-furo[2,3-*b*][1]benzofuran]-7,7'-diyl]bis(3-methylbutan-1-one) (**102**)



アルゴン雰囲気下、フロフラン **93** (116 mg, 0.10 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸銀 (147 mg, 0.57 mmol) の乾燥塩化メチレン (5.8 ml) 溶液に、イソバレル酸塩化物 (39.9 ml, 0.57 mmol) を−78 °C にて滴下した。同温度にて 2 時間攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (26 mg, 0.10 mmol) とイソバレル酸塩化物 (13.3 ml, 0.10 mmol) を加えて同温度に

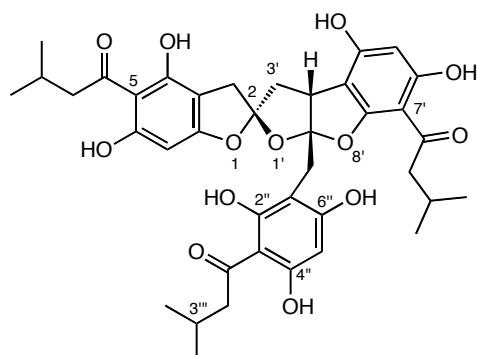
て更に 2 時間攪拌した。更にイソバレル酸塩化物 (13.3 mg, 0.10 mmol) とトリフルオロメタン  
スルホン酸銀 (26 mg, 0.10 mmol) を加えて 1 時間攪拌した後に、反応溶液を飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液 (30 ml) にあけて塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、  
濾過、減圧濃縮した。残渣を短い中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : ジエチ  
ルエーテル = 20 : 1) で濾過した。粗精製物はそれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

水素雰囲気下、粗精製物のエタノールと酢酸エチルの混合溶液 (EtOH/AcOEt=2:1, 15 ml) に  
Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 mg) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後、減圧濃縮して  
残渣を残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) にて  
精製し、18 mg (27% 2 steps) の **101** と 22 mg (35% 2 steps) の **102** を淡黄色の固体として  
得た。

**101** : IR (KBr):  $\nu$  = 3379, 2924, 1622, 1440, 1369, 1303, 1242, 1159, 1119, 817 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H  
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.55 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 0.64 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 0.88-0.92  
(12H, m), 1.726 (1H, m), 1.85 (1H, dd,  $J$  = 7.5, 15 Hz), 2.09-2.20 (2H, m), 2.21 (1H, dd,  $J$  = 9.3,  
13.8 Hz), 2.44 (1H, dd,  $J$  = 5.4, 15 Hz), 2.60 (1H, d,  $J$  = 13.8 Hz), 2.76-2.96 (5H, m), 3.01 (1H,  
d,  $J$  = 16.2 Hz), 3.05 (1H, d,  $J$  = 13.8 Hz), 3.17 (1H, d,  $J$  = 13.8 Hz), 4.20 (1H, d,  $J$  = 9.3 Hz),  
5.83 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.01 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.70 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.32 (1H, s),  
12.99 (1H, s), 13.65 (1H, s), 14.34 (1H, s). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 21.81, 21.94,  
22.63, 22.69, 24.42, 24.94, 25.21, 29.63, 35.32, 40.44, 44.50, 49.21, 52.00, 52.14, 89.22, 94.12,  
95.78, 99.40, 100.98, 102.71, 103.62, 105.37, 105.73, 120.71, 124.71, 159.93, 160.15, 160.27,  
160.94, 163.46, 163.76, 164.01, 164.08, 164.79, 203.76, 205.05, 205.43. ESI-TOFMS  $m/z$   
calcd for C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>13</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 743.2674, found 743.2696.

**102** : IR (KBr):  $\nu$  = 3353, 2925, 1622, 1436, 1303, 1241, 1211, 1157, 1117, 822  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.87-0.97 (18H, m), 2.05-2.20 (4H, m), 2.47 (1H, d,  $J$  = 9.9 Hz), 2.81-2.92 (7H, m), 3.02 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 3.05 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 3.16 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 4.16 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 5.58 (1H, s), 5.88 (1H, s), 6.01 (1H, s), 10.48 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.34 (1H, s), 11.36 (1H, s), 13.29 (1H, s), 13.48 (1H, s), 14.34 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 22.64, 24.67, 24.89, 24.93, 29.03, 35.15, 40.62, 44.32, 52.00, 52.14, 89.28, 89.51, 94.10, 94.44, 101.88, 103.59, 104.99, 105.05, 106.05, 120.58, 124.54, 159.17, 159.66, 160.89, 163.32, 163.45, 163.54, 163.81, 164.22, 164.78, 205.04, 205.52, 205.57. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NaO}_{13}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  743.2674, found 743.2690.

[(2*R*\*,3*a*'*R*\*,8*a*'*R*\*)--4,4',6,6'-tetrahydroxy-8*a*'-{[2,4,6-trihydroxy-3-(3'-methyl)butanoylphenyl]methyl}-3*a*',8*a*'-dihydro-3*H*, 3'*H*-spiro[1-benzofuran-2,2'-furo[2,3-*b*][1]benzofuran] -5,7'-diyl]bis(3-methylbutan-1-one) (**1**) (Lysidicin A)



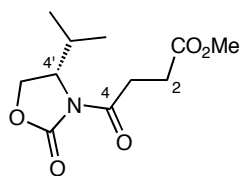
**101** の塩化メチレンとジエチルエーテルの混合溶液 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ether}=5:1$ , 1.2 ml) に *p*-トルエンスルホン酸 (1 mg, 5.3 mmol) を 0 °C にて加えて、同温度にて 2 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけてジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、

水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1：1）にて精製し、5.8 mg (73%) の Lysidicin A (**1**)と位置異性体の **101** (0.9 mg, 11%) と **102** (1.0 mg, 13 %)を淡黄色の固体として得た。

IR (KBr):  $\nu$  = 3262, 2925, 2853, 1707, 1621, 1509, 1433, 1369, 1307, 1165, 1009, 976, 823, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.55 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.62 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 0.79 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 0.80 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 0.89 (6H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 1.68-1.76 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.35-2.48 (2H, m), 2.55 (1H, dd,  $J$  = 6.5, 15.5 Hz), 2.63 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 2.86 (2H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 2.92 (1H, dd,  $J$  = 6.5, 15.5 Hz), 2.95 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 3.12 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 3.15 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 3.21 (1H, d,  $J$  = 13.5 Hz), 4.17 (1H, d,  $J$  = 9.5 Hz), 5.84 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.00 (1H, s), 10.49 (1H, br s), 10.73 (2H, br s), 10.81 (1H, br s), 13.05 (1H, s), 13.27 (1H, s), 14.39 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 21.82, 22.02, 22.16, 22.61, 24.83, 24.86, 25.16, 29.94, 35.45, 40.70, 44.54, 48.92, 50.42, 51.97, 94.10, 95.76, 96.09, 99.63, 100.37, 100.92, 102.70, 103.62, 106.31, 120.59, 124.10, 159.85, 160.23, 160.34, 160.50, 160.81, 163.29, 164.09, 164.81, 164.96, 203.54, 203.60, 204.99. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NaO}_{13}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  743.2674, found 743.2690.

## 第二章

### Methyl 4-[(*S*)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl]-4-oxobutanoate (**42**)



アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて、(*S*)-4-isopropylloxazolidin-2-one (70 g, 542 mmol) の乾燥THF (2.8 l) 溶液に*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.76 M, 295 ml, 813 mmol) をゆっくり滴下した。 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温して1時間攪拌した後に無水コハク酸 (81.4 g, 813 mmol) を加えて室温へと昇温し、更に5.5時間攪拌した。反応溶液に水 (500 ml) を加えた後に減圧濃縮してTHFを留去し、1N 塩酸 (3 l) を加えて塩化メチレンで4回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

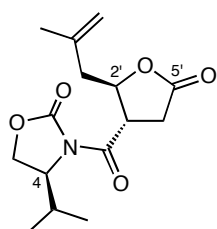
室温にて粗精製物のメタノール (1.5 l) 溶液に

*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (10.3 g, 54.2 mmol) を加え、終夜加熱環流した。反応溶液を室温に戻し、炭酸水素ナトリウム (5.5 g, 65 mmol) を加えた後に減圧濃縮してメタノールを留去し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、81 g (61%) の**42**を無色油状物質として得た。

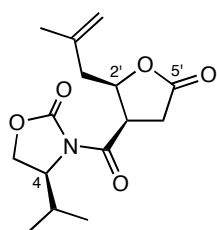
$n_D = 1.4687$ .  $[\alpha]_D^{25} +60.9$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3629, 3550, 3384, 2963, 2877, 1781, 1737, 1701, 1389, 1210\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ),  $0.91$  (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ),  $2.37$  (1H, dsep,  $J = 6.9, 3.8\text{ Hz}$ ),  $2.67\text{--}2.70$  (2H, m),  $3.23\text{--}3.25$  (2H, m),  $3.70$  (3H, s),  $4.22$  (1H, dd,  $J = 3.3, 9.0\text{ Hz}$ ),  $4.29$  (1H, dd,  $J = 8.1, 9.0\text{ Hz}$ ),  $4.43$  (1H, ddd,  $J =$

3.3, 3.8, 8.1 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.80, 18.05, 28.30, 28.52, 30.95, 51.96, 58.63, 63.76, 154.28, 171.98, 173.01. ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  266.0999, found 266.0972.

(*S*)-4-isopropyl-3-[(2*R*,3*S*)-2-isobutenyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carbonyl]oxazolidin-2-one (**40**)



(*S*)-4-isopropyl-3-[(2*R*,3*R*)-2-isobutenyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carbonyl]oxazolidin-2-one (**40'**)



アルゴン雰囲気下、ジブロモアルコール **45** (35.4 g, 145 mmol) の塩化メチレンとリン酸緩衝液の混合溶媒 (DCM/phosphate buffer pH=7.0 = 1:1, 400 ml) に TEMPO (645 mg, 4.13 mmol)、臭化カリウム (34.3 g, 288 mmol)、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (available chlorine 5%, 205 ml, 288 mmol) を 0 °C で加えた。同温度で 30 分攪拌後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えて反応溶液を飽和硫酸アンモニウム水溶液にあけた。塩化メチレンで 5 回抽出した後、有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣の粗ジブロモアルデヒドはこれ

以上の精製をせずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、0 °C にて、オキサゾリジノン **42** の乾燥塩化メチレン (150 ml) 溶液に Bu<sub>2</sub>BOTf (1.0 M in DCM, 100 ml, 100 mmol) をゆっくり滴下した。同温度にて 1 時間攪拌した後、-78 °C にてトリエチルアミン (14.5 ml, 115 mmol) を加えて 1 時間かけて反応溶液を -40 °C に昇温した。反応溶液を -78 °C に冷却し、ジブロモアルデヒド **41** の塩化メチレン溶液 (150 ml) をゆっくり滴下し、同温度にて 3 時間攪拌し、-40 °C で終夜攪拌した。反応溶液を氷冷した 1 N 塩酸にあけた後に、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を短い中性シリカゲルパッドに通して (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) 再度、減圧濃縮した。残渣はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、室温にて、粗アルコールのベンゼン (300 ml) 溶液に、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (865 mg, 4.5 mmol) を加えて 45 °C に昇温してから同温度にて 3 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけてジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣の粗ジブロモラク톤はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

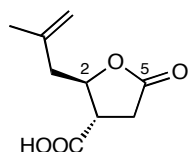
粗ジブロモラク톤の THF と酢酸の混合溶液 (THF/AcOH=20:1, 400 ml) に、亜鉛粉末 (60 g, 918 mmol) を加えて超音波照射を行いながら 30 分攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注意深くあけてジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 20 : 1) にて精製し、13.8 g (51% 4 steps) のラク

トン **40** と 1.25 g (5% 4 steps)のジアステレオマー**40'**を無色針状結晶として得た。

**40**: M.p. = 76-77 °C.  $[\alpha]_D^{24} +136$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 2970, 1792, 1770, 1744, 1692, 1389, 1204, 1025, 886 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 0.93 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.77 (3H, s), 2.30-2.41 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J = 7.0, 14.0 \text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, dd,  $J = 8.4, 17.4 \text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, dd,  $J = 9.6, 17.4 \text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, ddd,  $J = 6.3, 8.4, 9.6 \text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, dd,  $J = 3.6, 9.0 \text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, dd,  $J = 7.8, 9.0 \text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, dt,  $J = 3.6, 7.8 \text{ Hz}$ ), 4.82 (1H, s), 4.85 (1H, s), 5.02 (1H, dt,  $J = 6.3, 7.0 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.88, 18.11, 22.86, 28.51, 33.30, 43.29, 45.02, 58.89, 63.95, 79.57, 114.67, 140.50, 153.81, 171.06, 174.07$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  318.1312, found 318.1321.

**40'**: M.p. = 141-142 °C.  $[\alpha]_D^{24} +205.0$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3078, 2995, 2965, 1792, 1770, 1688, 1482, 1389, 1301, 1248, 1209, 1050 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 0.94 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 1.75 (3H, s), 2.32-2.43 (3H, m), 2.61 (1H, dd,  $J = 8.7, 17.7 \text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, dd,  $J = 6.9, 17.7 \text{ Hz}$ ), 4.23-4.46 (3H, m), 4.64 (1H, dd,  $J = 7.8, 15.9 \text{ Hz}$ ), 4.79 (1H, s), 4.86 (1H, s), 5.13 (1H, ddd,  $J = 4.5, 7.8, 9.3 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.86, 18.36, 22.66, 28.67, 31.51, 39.70, 43.19, 59.32, 63.97, 78.47, 114.32, 140.13, 154.10, 169.73, 174.91$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  318.1312, found 318.1353.

(2*R*,3*S*)-tetrahydro-2-(2-methylprop-2-enyl)-5-oxofuran-3-carboxylic acid (**55**)

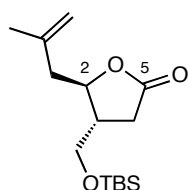


氷冷下、ラクトン **40** の THF と水の混合溶液 (THF/ $\text{H}_2\text{O}$ =1:1, 700 ml) に過酸化水素水 (35%

in H<sub>2</sub>O, 9.9 ml, 114 mmol) と水酸化リチウム一水和物 (5.6 g, 135 mmol) を加えて 30 分攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml) と炭酸ナトリウム (35 g, 330 mmol) を加えた後に、ベンゼンで向流分配を行った(ベンゼン : 8 フラクション、水層 : 2 フラクション)。水層を合わせて濃塩酸 (12 N) を加えて pH=1 に調整し、硫酸アンモニウムを飽和させ、THF で 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮し、残渣をヘキサンとクロロホルムの混合溶媒から再結晶することにより、17.2 g (92%) のカルボン酸 **55** を無色針状結晶として得た。

M.p. = 92-93 °C.  $[\alpha]_D^{25} +31.5$  ( $c = 1.21$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (film):  $\nu = 3082, 2966, 1748, 1655, 1426, 1356, 1231, 988, 896 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.80$  (3H, s), 2.47 (1H, dd,  $J = 6.3, 15.0$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J = 6.3, 15.0$  Hz), 2.83 (1H, dd,  $J = 9.6, 18.0$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J = 8.1, 18.0$  Hz), 3.18 (1H, ddd,  $J = 6.6, 8.1, 9.6$  Hz), 4.83 (1H, dt,  $J = 6.6, 6.3$  Hz), 4.86 (1H, s), 4.94 (1H, s). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.98, 31.79, 43.20, 44.64, 80.08, 115.20, 140.01, 174.20, 175.45$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 207.0628, found 207.0578.

(4*R*,5*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxymethyl-5-(2-methylprop-2-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**56**)



アルゴン雰囲気下、0 °C にて、カルボン酸 **55** (16.6 g, 90 mmol) の乾燥 THF (300 ml) 溶液にトリエチルアミン (21.4 ml, 153 mmol) とピバリン酸塩化物 (22.2 ml, 180 mmol) を加えた後に、1.5 時間かけて昇温しながら攪拌した。反応溶液を−40 °C に冷却した後に、水素化ホウ素

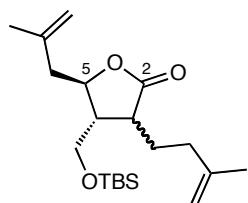
ナトリウム (8.5 g, 224 mmol) のジグリム (150 ml) 溶液をキャヌラで滴下した。一時間かけて反応溶液を 0 °C に昇温しながら攪拌し、1 N 塩酸 (50 ml) と水 (200 ml) をゆっくり加え、30 分かけて室温に昇温しながら攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、0 °C にて、粗アルコールの DMF (300 ml) 溶液にイミダゾール (18.4 g, 267 mmol) と TBSCl (20.4 g, 135 mmol) を加えて 40 分同温度で攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけた後、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、16.4 g (64% 2 steps) のラクトン **56** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4580$ .  $[\alpha]_D^{28} +14.4$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 2953, 2930, 2886, 2857, 1780, 1650, 1471, 1254, 1110, 837 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.06$  (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.78 (3H, s), 2.33-2.64 (5H, m), 3.60 (1H, dd,  $J = 5.4, 10.5 \text{ Hz}$ ), 3.63 (1H, dd,  $J = 4.5, 10.5 \text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, dt,  $J = 6.9, 6.0 \text{ Hz}$ ), 4.82 (1H, s), 4.87 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.32, 18.41, 22.97, 25.99, 31.23, 42.52, 43.32, 63.14, 81.06, 114.12, 140.98, 176.58$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  307.1700, found 307.1672.

(4*R*,5*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxymethyl-3-(3-methylbut-3-enyl)-5-

(2-methylprop-2-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**57**)

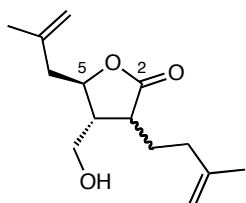


アルゴン雰囲気下、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて、ジイソプロピルアミン (11.5 ml, 82 mmol) の乾燥 THF (300 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.65 M in hexane 49.7 ml, 82 mmol) を滴下して、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  に昇温して 30 分攪拌した。反応溶液を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、HMPA (28.5 ml, 164 mmol) を加えて同温度でラクトン **56** (15.5 g, 54.6 mmol) の乾燥 THF (50 ml) 溶液をキャヌラで滴下した。同温度で 30 分攪拌した後に、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけてジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、11.6 g (60%) の **57** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4755$ .  $[\alpha]_D^{28} -3.30$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3075, 2930, 2857, 1772, 1649, 1471, 1361, 1254, 1101, 1004, 837\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.06$  (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.78 (1H, ddt,  $J = 9.6, 12.9, 6.6\text{ Hz}$ ), 1.74 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.91 (1H, ddt,  $J = 9.3, 12.9, 6.6\text{ Hz}$ ), 2.05 (1H, m), 2.12-2.47 (4H, m), 2.58 (1H, dt,  $J = 9.6, 6.6\text{ Hz}$ ), 3.65 (1H, dd,  $J = 4.5, 10.5\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, dd,  $J = 3.6, 10.5\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, dt,  $J = 5.7, 7.5\text{ Hz}$ ), 4.72 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.86 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.35, 18.41, 22.65, 22.97, 26.01, 27.99, 34.91, 41.27, 43.52, 48.99, 61.76, 78.83, 110.91, 114.01, 141.25, 144.90, 178.60$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.2326, found 375.2362.

(4*R*,5*R*)-4-hydroxymethyl-3-

(3-methylbut-3-enyl)-5-(2-methylprop-2-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**A**)

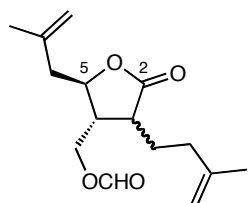


アルゴン雰囲気下、0 °C にて、**57** (3.1 g, 8.8 mmol) の THF (120 ml) 溶液に TBAF (1.0 M in THF, 10.5 ml, 10.56 mmol) を加えて、同温度で 30 分攪拌した。反応溶液を水にあけた後に酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、2.1 g (quant.) の **A** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4805$ .  $[\alpha]_D^{26} +3.5$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3463, 3075, 2968, 2936, 1762, 1649, 1448, 1375, 1175, 1044, 990, 891 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72$  (1H, ddt,  $J = 9.3, 14.1, 6.3 \text{ Hz}$ ), 1.73 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.95 (1H, ddt,  $J = 9.3, 14.1, 6.3 \text{ Hz}$ ), 2.04-2.49 (5H, m), 2.57 (1H, dt,  $J = 9.3, 6.3 \text{ Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J = 5.1, 10.8 \text{ Hz}$ ), 3.78 (1H, dd,  $J = 4.2, 10.8 \text{ Hz}$ ), 4.46 (1H, dt,  $J = 5.1, 7.8 \text{ Hz}$ ), 4.72 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.57, 22.99, 28.11, 34.83, 41.38, 43.54, 48.63, 61.72, 79.00, 110.98, 114.08, 141.17, 144.95, 178.57$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  261.1461, found 261.1502.

[(4*R*,5*R*)-3-(3-methylbut-3-enyl)-5-(2-methylprop-2-enyl)-

2-oxotetrahydrofuran-3-yl]methyl formate (**58**)

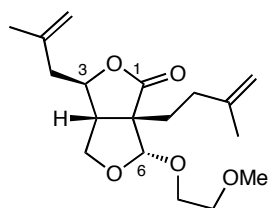


アルゴン雰囲気下、0 °C にて、ギ酸 (884 ml, 25 mmol)、EDCl (5.3 g, 27.6 mmol)、トリエチルアミン (3.9 ml, 27.6 mmol)、DMAP (516 ml, 4.2 mmol) の乾燥塩化メチレン (80 ml) 溶液に、アルコール **A** (2.25 g, 8.4 mmol) の乾燥塩化メチレン (20 ml) 溶液を滴下した。反応溶液を室温へと昇温し、終夜攪拌した。反応溶液を水にあげて塩化メチレンで 3 回抽出した後、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、2.49 g (92%) のホルメート **58** を淡黄色油状物質として得た。

$n_D = 1.4759$ .  $[\alpha]_D^{24} 0.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3463, 3075, 2968, 2936, 1762, 1649, 1448, 1375, 1175, 1044, 990, 891 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.74$  (3H, s), 1.77 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.97 (1H, ddt,  $J = 9.0, 11.7, 6.6 \text{ Hz}$ ), 2.12-2.48 (5H, m), 2.52 (1H, dt,  $J = 9.6, 6.6 \text{ Hz}$ ), 4.23 (1H, dd,  $J = 5.7, 11.7 \text{ Hz}$ ), 4.31 (1H, dd,  $J = 4.8, 11.7 \text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, dt,  $J = 7.5, 6.6 \text{ Hz}$ ), 4.72 (1H, s), 4.77 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.91 (1H, s), 8.10 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.54, 22.99, 27.98, 34.70, 41.99, 43.29, 45.58, 62.73, 78.66, 111.31, 114.64, 140.57, 144.45, 160.57, 177.26$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  289.1410, found 289.1398.

(3*R*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-(2-methoxyethoxy)-6*a*-(3-methylbut-3-enyl)-

3-(2-methylprop-2-enyl)tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1(3*H*)-one (**65**)

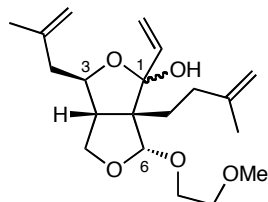


アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて、ホルメート **58** (100 mg, 0.37 mmol) の乾燥 THF (5 ml) 溶液に KHMDS (0.5 M in toluene, 3.0 ml, 0.74 mmol) を滴下した。5 分攪拌した後に、TfOCH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>OMe (164 mg, 0.76 mmol) の乾燥 THF (2 ml) を同温度にて滴下し、15 分攪拌した後に 30 分かけて室温に昇温した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけた後に、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）にて精製し、103 mg (82%) の **65** 淡黄色油状物質として得た。

$n_D = 1.4780$ .  $[\alpha]_D^{24} -77.5$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (film):  $\nu = 3075, 2932, 2890, 1769, 1737, 1649, 1449, 1197, 1046, 890\text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.73$  (3H, s), 1.74 (1H, m), 1.76 (3H, s), 1.89-2.12 (3H, m), 2.22 (1H, dd,  $J = 6.9, 13.8\text{ Hz}$ ), 2.51 (1H, dd,  $J = 6.9, 13.8\text{ Hz}$ ), 2.69 (1H, ddd,  $J = 3.6, 7.2, 7.5\text{ Hz}$ ), 3.34 (3H, s), 3.47-3.62 (3H m), 3.79 (1H ddd,  $J = 4.5, 6.0, 10.8\text{ Hz}$ ), 3.94 (1H, dd,  $J = 3.6, 9.0\text{ Hz}$ ), 4.16 (1H, dd,  $J = 7.5, 9.0\text{ Hz}$ ), 4.49 (1H, dt,  $J = 7.2, 6.9\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, s), 4.74 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.94 (1H, s). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.75, 22.97, 30.75, 32.62, 44.08, 49.88, 59.19, 63.58, 66.75, 71.81, 72.47, 82.25, 107.79, 110.77, 114.50, 140.29, 144.69, 174.92$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 347.1829, found 347.1839.

(3*R*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-(2-methoxyethoxy)-6*a*-(3-methylbut-3-enyl)-

3-(2-methyl-2-propenyl)-1-vinyltetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1-ol (**68**)

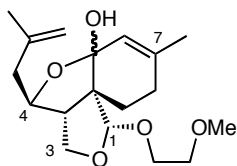


アルゴン雰囲気下、0 °C にて、ラクトン **65** (184 mg, 0.58 mmol) の乾燥ジエチルエーテル溶液 (10 ml) にビニルリチウム (1.44 M in ether, 409 ml, 0.58 mmol) を滴下し、30 分同温度にて攪拌した。反応溶液を水にあけた後にジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を短い中性シリカゲルパッド (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) に通した。粗生成物のケタール **68** (ジアステレオマー比 5:3) はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

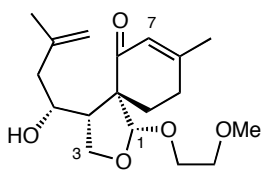
IR (film):  $\nu$  = 3457, 3073, 2933, 2890, 1648, 1451, 1375, 1198, 1132, 1024, 889  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 1.58-1.71 (1H, m), 1.63 (9/8H, s), 1.65 (15/8H, s), 1.67 (15/8H, s), 1.71 (9/8H, s), 1.80-2.56 (6H, m), 2.97 (5/8H, m), 2.98 (15/8H, s), 3.13 (3/8H, m), 3.10 (9/8H, s), 3.26-3.44 (2H, m), 3.68-3.96 (3H, m), 4.37 (3/8H, q,  $J$  = 7.5 Hz), 4.49 (5/8H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 4.78-4.79 (4H, m), 4.88 (3/8H, s), 5.03 (5/8H, s), 5.12 (3/8H, dd,  $J$  = 1.8, 10.5 Hz), 5.14 (5/8H, dd,  $J$  = 2.4, 10.2 Hz), 5.43 (3/8H, dd,  $J$  = 1.8, 17.4 Hz), 5.83 (5/8H, s), 5.87 (5/8H, dd,  $J$  = 2.4, 18.0 Hz), 6.05 (5/8H, dd,  $J$  = 10.2, 16.8 Hz), 6.68 (3/8H, dd,  $J$  = 10.5, 17.4 Hz). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.2142, found 375.2136.

(1*S*,3*aR*,4*R*,5*aSR*,9*aS*)-1-(2-methoxyethoxy)-7-methyl-4-

(2-methylprop-2-enyl)-3,3*a*,4,5*a*,8,9-hexahydro-1*H*-furo[3,4-*c*]benzofuran-5*a*-ol (**69**)



(1*S*,4*R*,5*S*)-4-{[(*R*)-1-hydroxy-3-methyl]but-3-enyl}-1-(2-methoxyethoxy)-8-methyl-2-oxaspiro[4.5]-7-decen-6-one (**66**)

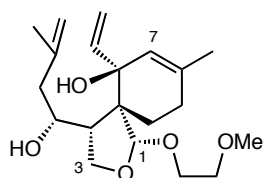


アルゴン雰囲気下、室温にて、粗ケタール **68** のベンゼン (60 ml) 溶液にグラブスの第二世代触媒 (96 mg, 0.12 mmol) を加えて 30 分加熱環流した。反応溶液を室温まで戻した後に塩化メチレン (100 ml) を加え、続いてシリカゲル (約 2 g) を加えて同温度で 8 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後に減圧濃縮し、残渣を短いシリカゲルパッド (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) に通して、粗生成物の **69** と **66** を平衡混合物 (3 : 1) として得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応へと用いた。

IR (film):  $\nu$  = 3390, 2931, 2879, 1650, 1454, 1379, 1312, 1285, 1221, 1100, 1018, 949  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 1.45 (9/4H, s), 1.48 (9/4H, s), 1.49 (3/4H, s), 1.52-1.97 (19/4H, m), 1.65 (3/4H, s), 2.02 (1/4H, dd,  $J$  = 6.6, 13.5 Hz), 2.16-2.30 (1H, m), 2.34 (1/4H, dd,  $J$  = 6.6, 13.8 Hz), 2.79 (3/4H, dt,  $J$  = 5.1, 13.2 Hz), 2.98 (1/4H, m), 3.00 (3/4H, s), 3.03 (9/4H, s), 3.13 (1/4H, m), 3.15 (3/4H, ddd,  $J$  = 4.2, 4.5, 11.1 Hz), 3.26 (3/4H, ddd,  $J$  = 4.2, 7.8, 11.1 Hz), 3.34 (1/4H, ddd,  $J$  = 3.0, 7.8, 10.8 Hz), 3.55 (3/4H, ddd,  $J$  = 3.6, 7.8, 11.1 Hz), 3.72 (1/4H, ddd,  $J$  =

3.0, 4.2, 10.5 Hz), 3.81 (3/4H, ddd,  $J = 3.6, 4.5, 11.1$  Hz), 3.83 (3/4H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.89 (1/4H, dd,  $J = 8.7, 9.0$  Hz), 3.94 (1/4H, dd,  $J = 3.9, 8.7$  Hz), 4.35 (3/4H, dd,  $J = 7.5, 10.8$  Hz), 4.41 (1/4H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.50 (3/4H, m), 4.65-4.70 (6/4H, m), 4.74 (1/4H, s), 4.75-4.78 (2/4H, br), 5.05 (3/4H, s), 5.52 (1/4H, s), 5.85 (1/4H, s), 6.02 (3/4H, brs). ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{28}NaO_5$   $[M+Na]^+$  347.1829, found 347.1838.

(1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-{[(*R*)-1-hydroxy-3-methyl]but-3-enyl}-1-(2-methoxyethoxy)-8-methyl-6-vinyl-2-oxaspiro[4.5]-7-decen-6-ol (**67**)

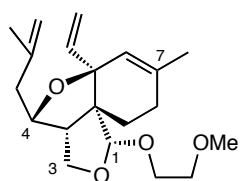


アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて、**69** と **66** の平衡混合物 (90 mg, 0.28 mmol) の乾燥 THF (18 ml) 溶液に、ビニルリチウム (1.41 M in ether, 984 ml, 1.39 mmol) を滴下した。反応溶液を攪拌しながら 15 分かけて室温へと昇温した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応溶液を水にあけた後に酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、81 mg (54% 3 steps) のジオール **67** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4988$ .  $[\alpha]_D^{23} -204$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3464, 3073, 3019, 2936, 2884, 1644, 1454, 1389, 1301, 1178, 1084, 989, 923, 884\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.31$  (1H, dd,  $J = 7.2, 13.5$  Hz), 1.52 (3H, s), 1.53-1.61 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.03-2.21 (4H, m), 2.96 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.08 (1H, ddd,  $J = 3.0, 7.8, 10.8$  Hz), 3.23 (1H, ddd,  $J = 3.0, 7.8, 10.5$  Hz), 3.54

(1H, ddd,  $J = 3.0, 4.5, 10.5$  Hz), 3.69 (1H, dd,  $J = 5.4, 8.7$  Hz), 4.02 (1H, t,  $J = 8.7$  Hz), 4.25 (1H, m), 4.50 (1H, s), 4.96 (2H, brs), 5.06 (1H, dd,  $J = 1.5, 10.2$  Hz), 5.32 (1H, dd,  $J = 1.5, 17.1$  Hz), 5.33 (1H, brs), 5.39 (1H, brs), 6.06 (1H, dd,  $J = 10.2, 17.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 22.44, 23.49, 26.51, 29.69, 44.79, 48.34, 53.56, 58.07, 65.56, 69.40, 71.14, 71.74, 75.68, 110.07, 112.12, 114.06, 126.56, 133.67, 143.16, 144.56$  ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  375.2142, found 375.2145.

(1*S*,3*aR*,4*S*,5*aS*,9*aR*)-1-(2-methoxyethoxy)-7-methyl-4-(2-methylprop-2-enyl)-5*a*-vinyl-3,3*a*,4,5*a*,8,9-hexahydro-1*H*-furo[3,4-*c*]benzofuran (**76**)

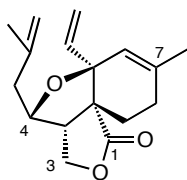


アルゴン雰囲気下、室温にて、ジオール **67** (170 mg, 0.48 mmol) のピリジン (17 ml) 溶液に、DMAP (59 mg, 0.48 mmol) と  $\text{MsCl}$  (112 ml, 1.45 mmol) を加えた後に、60 °C に昇温して 4 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にあげてジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせて、飽和硫酸銅水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、162 mg (94%) の **76** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.4962$ .  $[\alpha]_D^{20} -170$  ( $c = 1.10$ , PhH). IR (film):  $\nu = 3464, 3073, 3019, 2936, 2884, 1644, 1454, 1389, 1301, 1178, 1084, 989, 923, 884\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.53$  (3H, s),

1.55-1.90 (4H, m), 1.73 (3H, s) 2.37 (1H, dd,  $J = 6.9, 15.3$  Hz), 2.56 (1H, dt,  $J = 6.3, 8.4$  Hz), 2.66 (1H, dd,  $J = 7.2, 15.3$  Hz), 3.17 (3H, s), 3.35-3.45 (3H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 4.12 (1H, dd,  $J = 6.3, 9.0$  Hz), 4.20 (1H, q,  $J = 8.4$  Hz), 4.52 (1H, s), 4.80 (1H, s), 4.82 (1H, s), 5.18 (1H, dd,  $J = 2.1, 10.8$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J = 2.1, 17.4$  Hz), 5.23 (1H, s), 6.82 (1H, dd,  $J = 10.8, 17.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 22.89, 23.61, 26.38, 27.14, 38.91, 46.41, 58.65, 62.40, 66.29, 67.17, 72.06, 75.51, 82.84, 109.65, 11.37, 114.41, 128.00, 135.75, 142.40, 143.96$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  357.2036, found 357.2048.

(3a*R*,4*S*,5a*S*,9a*R*)-7-methyl-4-(2-methylprop-2-enyl)-5a-vinyl  
-3,3a,4,5a,8,9-hexahydro-1*H*-furo[3,4-*c*]benzofuran-1-one (77)



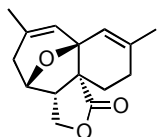
アルゴン雰囲気下、室温にて、**76** (105 mg, 0.31 mmol) のアセトニトリル (90 ml) 溶液に臭化亜鉛 (700 mg, 3.1 mmol) を加えて同温度で 3 日間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣のラクトールはこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、0 °C にて、モレキュラーシーブス 4A (1.0 g)、NMO (51 mg, 0.43 mmol)、ラクトールの乾燥塩化メチレン (10 ml) 溶液に、TPAP (10.2 mg, 0.03 mmol) を加えた。反応溶液を室温まで 30 分かけて昇温した後に、フロリジルで濾過した。濾液を減圧濃縮した後に、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、

82 mg (95% 2 steps) の **77** を無色油状物質として得た。

$n_D = 1.5162$ .  $[\alpha]_D^{21} -94$  ( $c = 0.69$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3082, 2968, 2917, 1768, 1650, 1448, 1379, 1174, 1142, 1033, 994, 891 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.77$  (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.83 (1H, m), 2.04-2.19 (3H, m), 2.24 (1H, dd,  $J = 7.5, 15.0 \text{ Hz}$ ), 2.46 (1H, dd,  $J = 6.9, 15.0 \text{ Hz}$ ), 2.89 (1H, ddd,  $J = 4.5, 5.4, 7.8 \text{ Hz}$ ), 4.17 (1H, dd,  $J = 7.8, 9.9 \text{ Hz}$ ), 4.19 (1H, m), 4.30 (1H, dd,  $J = 4.5, 9.9 \text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, s), 4.82 (1H, s), 5.12 (1H, brs), 5.21 (1H, dd,  $J = 1.5, 10.5 \text{ Hz}$ ), 5.30 (1H, dd,  $J = 1.5, 18.5 \text{ Hz}$ ), 5.94 (1H, dd,  $J = 10.5, 18.5 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.34, 23.62, 26.21, 27.10, 38.38, 47.15, 56.54, 65.52, 76.07, 83.69, 112.52, 115.45, 124.28, 138.24, 139.04, 142.15, 178.90$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  297.1461, found 297.1502.

### Anthecularin (1)



アルゴン雰囲気下、室温にて、ラクトン **77** (68 mg, 0.25 mmol) の脱気処理したトルエン (20 ml) 溶液にグラブスの第二世代触媒 (631 mg, 0.75 mmol) を加えた後に 30 分間加熱環流した。反応溶液をフロリジルで濾過した後に濾液を減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) にて精製し、47 mg (72%) の Anthecularin (**1**) を無色針状結晶として得た。

M.p. = 150-151 °C.  $[\alpha]_D^{21} +24$  ( $c = 0.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film):  $\nu = 3026, 3008, 2974, 2918, 2856, 1768, 1483, 1443, 1382, 1215, 1168, 1075, 1012, 986, 896 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.69$  (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.83-2.05 (4H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 3.14 (1H, ddd,  $J = 4.8, 7.8,$

9.9 Hz), 3.95 (1H, dd,  $J = 4.8, 9.9$  Hz), 4.35 (1H, t,  $J = 9.9$  Hz), 4.64 (1H, dd,  $J = 5.1, 7.8$  Hz), 5.43 (1H, brs), 5.51 (1H, brs).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.35, 24.04, 27.61, 30.17, 32.45, 52.79, 60.24, 66.48, 76.17, 77.66, 117.75, 127.47, 133.97, 142.31, 176.76$ . ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  269.1148, found 269.1172.

### 第三章

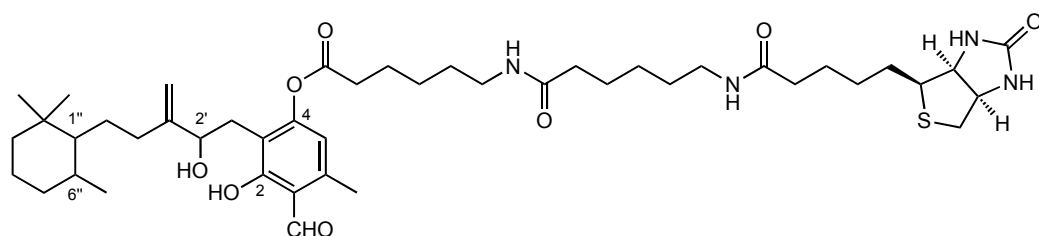
4-Formyl-3-hydroxy-2-[2-hydroxy-3-methylene-5

-(2,2,6-trimethylcyclohexyl)-pentyl]-5-methylphenyl-6-{{6-{{5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)

-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol

-4-yl]pentanoyl]amino}hexanoyl]amino}hexanoate

(6 B-UTKO1ph)



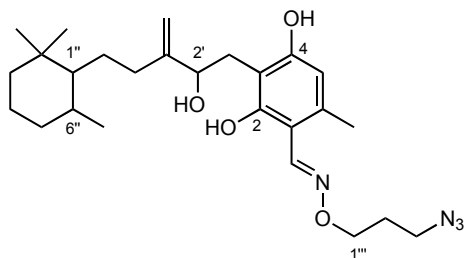
室温にて、Biotinamideohexanoyl-6-aminohexanoic acid *N*-hydroxysuccinimide ester (**17**) (28 mg, 0.049 mmol) を DMF (3 ml) に溶かし、UTKO 1 (**5**) (25 mg, 0.067 mmol)、無水炭酸カリウム (13 mg, 0.33 mmol) を加え、同温度にて 2 日間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製し、10.2 mg (19%, 原料回収考慮 32%) のビオチン化 UTKO 1 フェノールエステル体 **6(B-UTKO1ph)**を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  : MeOD = 10 : 1):  $\delta$  = 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 0.89 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.03-1.75 (29H, m), 1.94 (1H, m), 2.08-2.27 (6H, m), 2.45 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.11-3.33 (6H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.88 (1H, s), 5.01 (1H, s), 5.24 (1H, br), 5.51 (1H, br), 6.06-6.17 (2H, br), 6.29 (1H, br), 6.34 (1H, s), 10.01 (1H, s),

12.67 (1H, s). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{45}H_{70}N_4NaO_8S$   $[M+Na]^+$  849.4807, found 849.4769.

2,4-Dihydroxy-3-[2-hydroxy-3-methylene-5-(2,2,6,trimethylcyclohexyl)

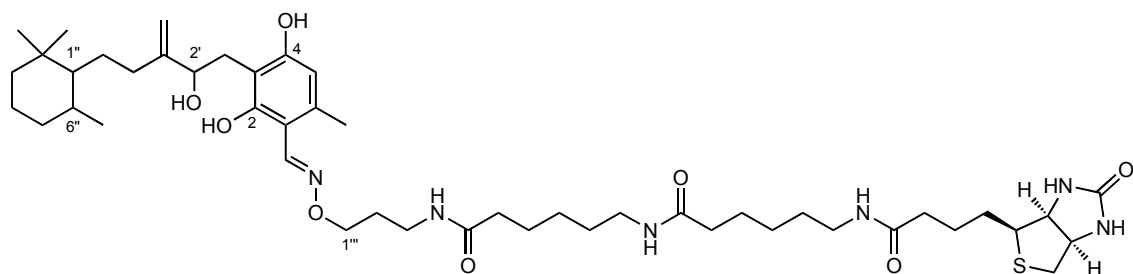
-pentyl]-6-methylbenzaldehyde *O*-(3-azidopropyl)oxime (**19**)



室温にて、ヒドロシキアミン **18** (20 mg, 0.17mmol) の 99%エタノール (5 ml) 溶液に UTKO **1** (**5**) (50 mg, 0.13 mmol) を加え、60 °C に昇温して 1 時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮した。粗生成物のオキシム **19** はこれ以上の精製を行わず、次の反応に用いた。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (1.5H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 0.89 (1.5H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 0.91 (3H, s), 0.93-1.48 (9H, m), 0.96 (3H, s), 1.97 (2H, m), 1.99 (2H, quint,  $J$  = 6.3, 6.3 Hz), 2.12 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.77 (0.5H, dd,  $J$  = 7.8, 11.1Hz), 2.78 (0.5H, dd,  $J$  = 7.8, 11.1 Hz), 3.18 (0.5H, dd,  $J$  = 8.4, 11.1 Hz), 3.19 (0.5H, dd,  $J$  = 8.4, 11.1 Hz), 3.45 (2H, t,  $J$  = 6.3 Hz), 4.21 (2H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 4.38 (0.5H, dd,  $J$  = 7.8, 8.4 Hz), 4.39 (0.5H, dd,  $J$  = 7.8, 8.4 Hz), 4.91 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.37 (1H, s), 8.33 (0.5H, s), 8.34 (0.5H, s), 8.44 (1H, s), 10.60 (1H, s). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{26}H_{40}N_4NaO_4$   $[M+Na]^+$  495.2942, found 495.2988.

6-{{6-{{5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol  
 -4-yl]pentanoyl]amino}-*N*-[6-[3-[[[2,4-dihydroxy-3-[2-hydroxy-3-methylene  
 -5-(2,2,6,trimethylcyclohexyl)-pentyl]-6  
 -methylphenyl]methlene]amino]oxy]propyl]amino-6-oxohexyl]hexanamide  
 (7 B-UTKO1ox)

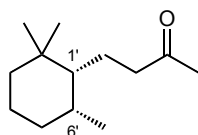


室温にて、オキシム **19** (48 mg, 0.098 mmol) の THF、水混合溶媒 (THF : H<sub>2</sub>O = 10 : 1, 4 ml) にトリメチルホスフィン 1.0 M THF 溶液 (0.688 ml, 0.688 mmol) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を DMF (3 ml) に溶かし、Biotinamideohexanoyl-6-aminohexanoic acid *N*-hydroxysuccinimide ester (**17**) (28 mg, 0.049 mmol) を加え、同温度に終夜攪拌した。続いて、反応溶液を減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製し、25.4 mg (58% 2 steps) のビオチン化 UTKO 1 オキシム体 **7** (B-UTKO1ox) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> : MeOD = 10 : 1): δ = 0.81 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.83 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.97-1.89 (32H, m), 2.03-2.14 (6H, m), 2.22 (3H, s), 2.64 (1H, bd), 2.73 (1H, dd, *J* = 8.4, 12.9 Hz), 2.84 (1H, dd, *J* = 4.5, 12.9 Hz), 3.02-3.16 (7H, brm), 3.30 (1H, m), 4.13 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.22-4.24 (2H, m), 4.42 (1H, dd, *J* = 4.5, 8.4 Hz), 4.80 (1H, s), 5.02 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.84-6.91 (2H, br), 8.36 (1 H, s). ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>8</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>

921.5494, found 921.5503.

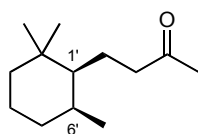
4-[(1*R*,6*R*)-2,2,6-Trimethylcyclohexyl]butan-2-one [(1'*R*,6'*R*)-**9**]



水素雰囲気下、室温にて、(*S*)-ジヒドロ α イオノン [(*S*)-**20**] (1.40 g, 7.21 mmol) のメタノール (140 ml) 溶液にアルミナ担持ロジウム (210 mg) を加えて 4.5 時間攪拌した。反応溶液をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペンタン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製し、1.21 g (85%) の(*R,R*)-テトラヒドロイオノン [(1'*R*,6'*R*)-**9**]を無色油状物質として得た。

B.p. 89-90 °C (2 mmHg).  $n_D = 1.4651$ .  $[\alpha]_D^{21} -17.3$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\nu = 2925$ , 2858, 1715, 1457, 1416, 1356, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.84$  (3H, d,  $J = 5.1$  Hz), 0.85 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.94-1.61 (9H, m), 1.88 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.49$ , 19.58, 20.98, 27.71, 28.10, 30.02, 30.49, 34.45, 36.42, 45.80, 49.29, 209.62. ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  219.1719, found 219.1734.

4-[(1*S*,6*S*)-2,2,6-Trimethylcyclohexyl]butan-2-one [(1'*S*,6'*S*)-**9**]



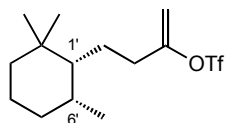
(1'*S*,6'*S*)-**9** は(1'*R*,6'*R*)-**9** の調製と同様の手法を用いて合成した。

水素雰囲気下、室温にて、(*R*)-ジヒドロ- $\alpha$ -イオノン [(*R*)-**20**] (1.20 g, 6.18 mmol) のメタノール (140 ml) 溶液にアルミナ担持ロジウム (180 mg) を加えて 4.5 時間攪拌した。反応溶液をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペンタン : ジエチルエーテル = 10 : 1) にて精製し、1.14 g (95%) の(*S,S*)-テトラヒドロイオノン[(1'*S*,6'*S*)-**9**]を無色油状物質として得た。

B.p. 98 °C (3 mmHg).  $n_D = 1.4649$ .  $[\alpha]_D^{25} +15.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  219.1719, found 219.1702.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR の各スペクトルは(1'*R*,6'*R*)-**9** と完全に一致した。

1-methylene -4-[(1*R*,6*R*)-(2,2,6-trimethylcyclohexyl)]-propyl trifluoromethanesulfonate  
[(1'*R*,6'*R*)-**10**]



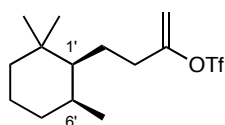
アルゴン雰囲気下、-78 °C にて、(*R,R*)-テトラヒドロイオノン [(1'*R*,6'*R*)-**9**] (908 mg, 4.63 mmol) のテトラヒドロフラン (65 ml) 溶液に KHMDs (0.5 M in toluene, 12.0 ml) をゆっくり滴下し、同温度にて 1 時間攪拌した。続いてコミンズ試薬 (2.36 g 6.02 mmol) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、1.28 g (85%) の(*R,R*)-エノールトリフレート(1'*R*,6'*R*)-**10** を無

色油状物質として得た。

$n_D = 1.4390$ .  $[\alpha]_D^{21} -10.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\nu = 2955, 2927, 2869, 2853, 1670, 1419, 1213, 1144, 912 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (3H, d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ),  $0.88$  (3H, s),  $0.96$  (3H, s),  $0.99$ - $1.54$  (9H, m),  $1.92$  (1H, m),  $2.30$  (2H, t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ),  $4.94$  (1H, d,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ ),  $5.08$  (1H, d,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.55, 21.13, 22.17, 27.91, 28.60, 30.45, 34.41, 35.71, 36.17, 49.10, 104.16, 118.72$  (q,  $J = 318 \text{ Hz}$ ),  $157.54$ . ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NaO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $351.1212$ , found  $351.1210$ .

1-methylene -4-[(1*S*,6*S*)-(2,2,6-trimethylcyclohexyl)]-propyl

trifluoromethanesulfonate [(1'*S*,6'*S*)-10]



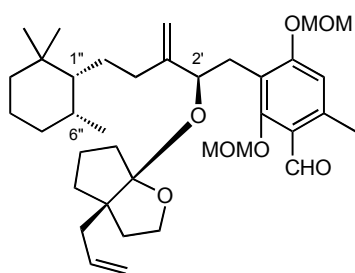
(1'*S*,6'*S*)-10 は(1'*R*,6'*R*)-10 の調製と同様の手法を用いて合成した。

アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて、(*S,S*)-テトラヒドロイオノン [(1'*S*,6'*S*)-9] (700 mg, 3.57 mmol) のテトラヒドロフラン (65 ml) 溶液に KHMDs 0.5 M トルエン溶液 (9.3 ml) をゆっくり滴下し、同温度にて 1 時間攪拌した。続いてコミンズ試薬 (1.82 g 4.64 mmol) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、1.20 g (92%) の(*S,S*)-エノールトリフレート(1'*S*,6'*S*)-10 を無色油状物質として得た。

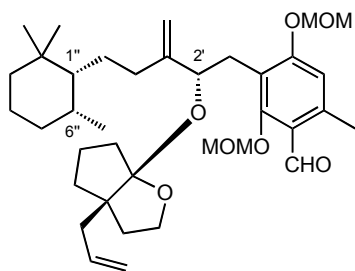
$n_D = 1.4388$ .  $[\alpha]_D^{24} +9.6$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NaO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  351.1212, found 251.1183.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR の各スペクトルは(1'*R*,6'*R*)-**10** と完全に一致した。

3-[(*R*)-2-[(1*R*,5*R*)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octanyloxy]-3-methylene-5-[(1*R*,6*R*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]pentyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)-6-methylbenzaldehyde [(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-**30**]



3-[(*S*)-2-[(1*R*,5*R*)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octanyloxy]-3-methylene-5-[(1*R*,6*R*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]pentyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)-6-methylbenzaldehyde [(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-**30**]



アルゴン雰囲気下、0 °C にて、塩化クロム (420 mg, 2.76 mmol)、塩化ニッケル (21mg, 0.16 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にトリフラート(1'*R*,6'*R*)-**10** (218 mg, 0.67 mmol) 及び、ジアルデヒド **15** (116 mg, 0.66 mmol) のジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液を滴下し、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、ジエチルエーテルで 3 回抽出し

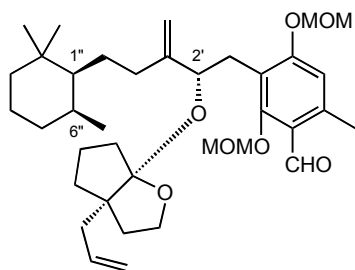
た。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を短い中性シリカゲルパッドに通して（ヘキサン：酢酸エチル = 6：1）、再度、減圧濃縮した。残渣のカップリング体はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

室温にて、粗カップリング体の塩化メチレン（7 ml）溶液に、PPTS（10 mg, 0.04 mmol）と [(S)-**29**]（81 ml, 0.86 mmol）を加えて、同温度にて 3 時間攪拌した。反応溶液を水にあけて、塩化メチレンで 3 回抽出した後に、有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：ヘキサン：酢酸エチル = 10：4：1）にて精製し、73 mg (29% 2 steps) の (2'*R*,1''*R*,6''*R*)-**30** と 70 mg (27% 2 steps) の (2'*S*,1''*R*,6''*R*)-**30** を無色無定型固体として得た。

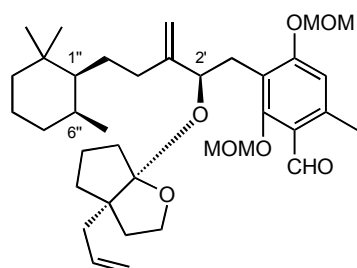
(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-**30** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +35.2$  ( $c = 0.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\nu = 2949, 1681, 1639, 1596, 1563, 1452, 1375, 1314, 1288, 1224, 1156, 1114, 1044 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.82\text{-}1.23$  (3H, m), 0.89 (3H, d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 0.93 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.24-1.62 (13H, m), 1.84 (1H, m), 1.90-2.17 (4H, m), 2.25 (1H, dd,  $J = 7.5, 14.7 \text{ Hz}$ ), 2.57 (3H, s), 2.67-2.72 (2H, m), 2.98 (1H, dd,  $J = 9.9, 13.2 \text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, dt,  $J = 5.4, 7.8 \text{ Hz}$ ), 3.52 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.66 (1H, dd,  $J = 4.5, 9.9 \text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, brs), 4.97-5.06 (3H, m), 5.05 (1H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 5.12 (1H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 5.25 (2H, s), 5.81 (1H, ddt,  $J = 10.2, 16.8, 7.5 \text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 10.37 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.80, 21.32, 21.70, 22.05, 24.16, 28.16, 28.73, 30.51, 30.68, 31.36, 33.32, 34.49, 34.73, 35.96, 36.26, 37.88, 40.46, 50.30, 54.61, 56.63, 58.14, 65.48, 75.67, 94.55, 101.78, 109.88, 113.11, 116.72, 117.67, 120.39, 122.82, 137.10, 141.48, 153.53, 160.81, 162.63, 192.23$ . ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  635.3918, found 635.3952

(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-**30** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -15.3$  ( $c = 0.93$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film)  $\nu = 2946, 1681, 1641, 1596, 1564, 1453, 1375, 1314, 1287, 1224, 1156, 1113, 1045 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.81\text{-}0.98$  (1H, m), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, s), 1.01-1.20 (3H, m), 1.25-1.49 (9H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.80-1.99 (4H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.22 (1H, dd,  $J = 7.5, 14.1 \text{ Hz}$ ), 2.57 (3H, s), 2.75 (1H, dd,  $J = 4.8, 13.2 \text{ Hz}$ ), 2.97 (1H, dd,  $J = 9.0, 13.2 \text{ Hz}$ ), 3.50 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.62-3.75 (2H, m), 4.46 (1H, dd,  $J = 4.8, 9.0 \text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, brs), 4.91 (1H, brs), 4.94-5.05 (4H, m), 5.22 (1H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 5.25 (1H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 5.76 (1H, ddt,  $J = 7.5, 10.2, 16.8 \text{ Hz}$ ), 6.74 (1H, s), 10.34 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 19.23, 21.89, 21.99, 22.31, 24.67, 28.55, 29.09, 31.05, 31.23, 31.99, 34.86, 35.06, 35.23, 36.76, 36.89, 39.01, 41.30, 50.67, 55.20, 56.55, 57.87, 66.79, 77.17, 94.80, 102.25, 109.04, 113.65, 117.10, 118.77, 120.77, 123.91, 137.00, 141.92, 154.36, 160.72, 163.13, 191.22$ . ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ 635.3918$ , found 635.3897

3-[(*S*)-2-{(1*S*,5*S*)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octanyloxy}-3-methylene-5-{(1*S*,6*S*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl}pentyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)-6-methylbenzaldehyde [(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-**30**]



3-[(*R*)-2-{(1*R*,5*R*)-5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octanyloxy}-3-methylene-5-{(1*R*,6*R*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl}pentyl]-2,4-bis(methoxymethoxy)-6-methylbenzaldehyde [(2'*R*,1''*S*,6''*S*)-**30**]



(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-**30** および(2'*R*,1''*S*,6''*S*)-**30** は(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-**30** および(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-**30** の調製と同様の手法を用いて合成した。

アルゴン雰囲気下、0 °C にて、塩化クロム (420 mg, 2.76 mmol) 、塩化ニッケル (21mg, 0.16 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にトリフラート(1'*S*,6'*S*)-**10** (218 mg, 0.67 mmol) 及び、ジアルデヒド **15** (116 mg, 0.66 mmol) のジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液を滴下し、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を短い中性シリカゲルパッドに通して (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) 、再度、減圧濃縮した。残渣のカップリング体はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

室温にて、粗カップリング体の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、PPTS (10 mg, 0.04 mmol) と (*S*)-**29** (81 ml, 0.86 mmol) を加えて、同温度にて 3 時間攪拌した。反応溶液を水にあげて、塩化メチレンで 3 回抽出した後に、有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 4 : 1) にて精製し、67 mg (26% 2 steps)

の (2'*S*,1''*S*,6''*S*)-**30** と 70 mg (27% 2 steps) の (2'*R*,1''*S*,6''*S*)-**30** を無色無定型固体として得た。

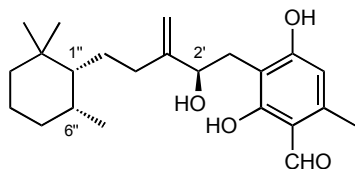
(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-**30**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -41.6$  ( $c = 0.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  635.3918, found 635.3967.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR の各スペクトルは(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-**30** と完全に一致した。

(2'*R*,1''*S*,6''*S*)-**30**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +18.1$  ( $c = 0.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  635.3918, found 635.3963.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR の各スペクトルは(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-**30** と完全に一致した。

2,4-dihydroxy-3-[(*R*)-2-hydroxy-3-methylene-5-{(1*R*,6*R*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl}pentyl]-6-methylbenzaldehyde [(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)]

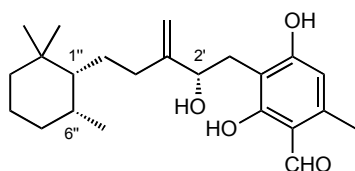


氷冷下、(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-**30** (40 mg, 0.065 mmol) の乾燥 THF (4 ml) 溶液にシリカゲル (800 mg) と濃塩酸 (0.8 ml) を加えた後に、室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後に濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、17 mg (68%)の (2'*R*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**) を無色固体として得た。

M.p. 48-50 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -7.0$  ( $c = 0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr)  $\nu = 3167, 2924, 2867, 1624, 1482, 1456$ ,

1384, 1371, 1292, 1251, 1198, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80-1.20 (2H, m), 0.86 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 0.90 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.22-1.61 (7H, m), 1.94 (1H, m), 2.10 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.80 (1H, dd,  $J$  = 7.5, 14.7 Hz), 3.13 (1H, d,  $J$  = 14.7 Hz), 4.41 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 4.90 (1H, s), 5.04 (1H, s), 6.32 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.05 (1H, s), 12.78 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.29, 18.77, 21.38, 24.11, 28.16, 28.58, 28.74, 30.42, 30.64, 34.49, 34.58, 36.10, 49.86, 76.91, 108.86, 110.78, 112.17, 113.08, 142.75, 152.13, 164.37, 164.44, 193.03. ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.2349, found 397.2302

2,4-dihydroxy-3-[(*S*)-2-hydroxy-3-methylene-5-[(1*R*,6*R*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]pentyl]-6-methylbenzaldehyde [(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)]



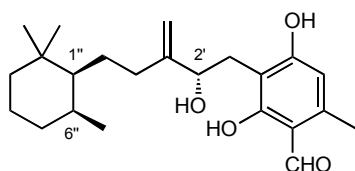
(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)は(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)の調製と同様の手法を用いて合成した。

氷冷下、(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-**30** (40 mg, 0.065 mmol) の乾燥 THF (4 ml) 溶液にシリカゲル (800 mg) と濃塩酸 (0.8 ml) を加えた後に、室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後に濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、15 mg (61%)の (2'*S*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**) を無色固体として得た。

M.p. 54-55 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -7.4 ( $c$  = 0.17,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr)  $\nu$  = 3176, 2924, 2858, 1622, 1521, 1456,

1372, 1277, 1248, 1198, 1109, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.79-1.18 (2H, m), 0.87 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 0.89 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.23-1.56 (7H, m), 1.94 (1H, m), 2.09 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.79 (1H, dd,  $J$  = 7.8, 15.0 Hz), 3.13 (1H, d,  $J$  = 15.0 Hz), 4.41 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 4.90 (1H, s), 5.05 (1H, s), 6.31 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.05 (1H, s), 12.79 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.29, 18.70, 20.20, 21.21, 22.32, 24.11, 27.91, 28.76, 30.52, 30.83, 34.43, 36.35, 49.79, 76.88, 108.86, 110.81, 112.17, 113.08, 142.75, 152.14, 164.35, 164.44, 193.03. ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.2349, found 397.2335

2,4-dihydroxy-3-[(*S*)-2-hydroxy-3-methylene-5-[(1*S*,6*S*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]pentyl]-6-methylbenzaldehyde [(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 (**5**)]



(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 (**5**)は(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)の調製と同様の手法を用いて合成した。

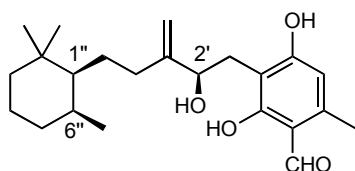
氷冷下、(2'*S*,1''*S*,6''*S*)-**30** (40 mg, 0.065 mmol) の乾燥 THF (4 ml) 溶液にシリカゲル (800 mg) と濃塩酸 (0.8 ml) を加えた後に、室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後に濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) にて精製し、15 mg (60%)の (2'*S*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 (**5**) を無色固体として得た。

M.p. 54-55 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +7.3 ( $c$  = 0.23,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

397.2349, found 397.2341.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR の各スペクトルは(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)と完全に一致した。

2,4-dihydroxy-3-[(*R*)-2-hydroxy-3-methylene-5-[(1*S*,6*S*)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]pentyl]-6-methylbenzaldehyde [(2'*R*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 (**5**)]



(2'*R*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 (**5**)は(2'*R*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)の調製と同様の手法を用いて合成した。

氷冷下、2'*R*,1''*S*,6''*S*)-**30** (40 mg, 0.065 mmol) の乾燥 THF (4 ml) 溶液にシリカゲル (800 mg) と濃塩酸 (0.8 ml) を加えた後に、室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応溶液を濾過した後に濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけて、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) にて精製し、16 mg (67%)の (2'*R*,1''*S*,6''*S*)-UTKO1 (**5**)を無色固体として得た。

M.p. 48-50 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +7.1$  ( $c = 0.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.2349, found 397.2334.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR の各スペクトルは(2'*S*,1''*R*,6''*R*)-UTKO1 (**5**)と完全に一致した。

## 参考文献

### 第一部

- 1) (a) Z. L. Li, D. J. Pan, C. Q. Hu, Q. L. Wu, S. S. Yang and G. Y. Xu, *Acta Chim. Sin.* **1982**, *40*, 447. (b) Z. L. Li, D. J. Pan, Q. L. Wu and Y. G. Xu, *Acta Chim. Sin.* **1982**, *40*, 757. (c) B. N. Zhou, B. P. Ying, G. Q. Song, Z. X. Chen, J. Han and Y. F. Yan, *Planta Med.* **1983**, *47*, 35. (d) M. Hamburger, H. Shieh, J. Pezzuto, G. A. Cordell and B. N. Zhou, *Planta Med.* **1988**, *54*, 579. (e) M. O. Hamburger, H. L. Shieh, B. N. Zhou, M. J. Pezzuto and G. A. Cordell, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 1025.
- 2) (a) E. G. Li, A. M. Clark and C. D. Hufford, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 57. (b) W. C. Wang, R. F. Lu, S. X. Zhao and Z. P. Gu, *Acta Pharmacol. Sin.* **1988**, *9*, 445. (c) Y. L. Zhang, R. Z. Lu and A. L. Yan, *Acta Pharmacol. Sin.* **1990**, *11*, 60. (d) D. J. Pan, Z. L. Li, C. Q. Hu, K. Chen, J. J. Chang and K. H. Lee, *Planta Med.* **1990**, *56*, 383.
- 3) (a) M. H. Li, Z. H. Miao, W. F. Tan, J. M. Yue, Z. Chao, P. L. Lin, X. W. Zhang and D. Jian, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 8266. (b) W. F. Tan, X. F. Zhang, M. H. Li, J. M. Yue, Y. Chen, L. P. Lin and J. Ding, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *499*, 219. (c) X. F. Gong, M. W. Wang, S. Tashiro, S. Onodera and T. Ikejima, *Arch. Pharm. Res.* **2005**, *28*, 68. (d) X. F. Gong, M. W. Wang, Z. Wu, S. Tashiro, S. Onodera and T. Ikejima, *Exp. Mol. Med.* **2004**, *36*, 551. (e) X. F. Gong, M. W. Wang, S. Tashiro, S. Onodera and T. Ikejima, *Exp. Mol. Med.* **2006**, *38*, 428. (f) W. Y. Wu, H. Z. Guo, G. Q. Qu, J. Han and D. A. Guo, *Am. J. Chin. Med.* **2006**, *34*, 887. (g) J. K. S. Ko, W. C. Leung, W. K. Ho and P. Chiu *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *559*, 1. (h) V. K. W. Wong, P. Chiu, S. S. M. Chung, L. M. C. Chow, Y. Z. Zhao, B. B. Yang and B. C. B. Ko, *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 6002. (i) B. Liu, H. Chen, Z. Y. Lei, P. F. Yu and B. Xiong, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2006**, *8*, 241.
- 4) (a) B. C. Pan, H. Y. Chang, G. L. Cai and Y. S. Guo, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 389. (b) P. Chiu, B. Chen and K. F. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9229. (c) Y. H. Hu, L. G. Ou, X. L. Wang and D. L. Bai, *Chin. Chem. Lett.* **1999**, *10*, 281. (d) X. T. Jiang, L. G. Ou, D. M. Han, Y. F. Zhai and D. L. Bai, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 113. (e) P. Chiu, B. Chen and K. F. Cheng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1721. (f) B. Chen, R. Y. Y. Ko, M. S. M. Yuen, K. F. Cheng and P. Chiu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4195. (g) B. G. Wu, J. M. Karle, E. B. Watkins and M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4095. (h) Z. Geng, B. Chen and P. Chiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6197. (i) B. M. Trost, W. Jerome and A.

- Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424.
- 5) S.-H. Li, J. Wang, X.-M. Niu, Y.-H. Shen, H.-J. Zhang, H.-D. Sun, M.-L. Li, Q.-E. Tian, Y. Lu, P. Cao and Q.-T. Zheng, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327.
  - 6) Synthetic studies: (a) J. Gong, G. Lin, C.-C. Li and Z. Yang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4770. (b) P. J. Krawczuk, N. Schöne and P. S. Baran, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4774. (c) F. Peng, M. Yu and S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6586. (d) K. C. Nicolaou, L. Dong, L. Deng, A. C. Talbot and D. Y.-K. Chen., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 70. (e) K. E. Lazarski, D. X. Hu, C. L. Stern and R. J. Thomson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3010. (f) I. Baitinger, P. Mayer and D. Trauner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5656. (g) Z. Gu and A. Zakarian, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1080. : Total synthesis: (h) J. Gong, G. Lin, W. Sun, C.-C. Li and Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16745.
  - 7) F. M. Lovell, R. Pepinsky and A. J. C. Wilson, *Tetrahedron Lett* **1959**, *4*, 1.
  - 8) M. Kitajima, Y. Arai, H. Takayama and N. Aimi, *Proc. Japan. Acta.* **1998**, *74*, 159.
  - 9) (a) J.-S. Liu, Y.-L. Zhu, C.-M. Yu, Y.-Z. Zhou, Y.-Y. Han, F.-W. Wu and B.-F. Qi, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837. (b) W. A. Ayer, L. M. Browne, H. Orszanska Z. Valenta and J.-S. Liu, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1538.
  - 10) Biological activity: (a) Y. Peng, L. Jiang, D.-Y. W. Lee, S.-C. Schachter, Z. Ma and C. A. Lemere, *J. Neurosci. Res.* **2006**, *84*, 903. (b) R. Wang and X. C. Tang, *Neurosignals* **2005**, *14*, 71. (c) H. Y. Zhang, H. Yan and X. C. Tang, *Neurosci. Lett.* **2004**, *360*, 21. (d) H. Y. Zhang, Y. Q. Liang, X. C. Tang, X. C. He and D. L. Bai, *Neurosci. Lett.* **2002**, *317*, 143. (e) R. K. Gordon, S. V. Nigam, J. A. Weitz, J. R. Dave, B. P. Doctor and H. S. Ved, *J. Appl. Toxicol.* **2001**, *21*, S47. Total synthesis: (f) Xia, Y.; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4116. (g) A. P. Kozikowski, G. Campiani, P. Aagaard and M. McKinney, *J. Chem.Soc. Chem. Commun.* **1993**, 860. (h) T. Koshiba, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5354.
  - 11) (a) C. Shen and L. Zhuang, *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 58. (b) X. Luo and C. Shen, *Med. Res. Reo.* **1987**, *7*, 29.
  - 12) W. Ma, X. Wei, T. Ling, H. Xie and W. Zhou, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 441.
  - 13) (a) S. Nakamura, Y. Sugano, F. Kikuchi and S. Hashimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6532. (b) B. B. Snider, X. Wu, S. Nakamura and S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2007**, *8*, 873. (c) 山田ひと美、安立昌篤、磯部稔、西川俊夫 第 52 回天然有機化合物討論会要旨集、**2010**, 103.
  - 14) Y. Hu, X. Wu, S. Gao, S. Yu, Y. Liu, J. Qu, J. Liu and Y. Liu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2269.

- 15) X. F. Wu, Y. C. Hu, S. Gao, S. S. Yu, Y. H. Pei, W. Z. Tang and X. Z. Huang, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 471.
- 16) X.-F. Wu, Y.-C. Hu, S.-S. Yu, N. Jiang, J. Ma, R.-X. Tan, Y. Li, H.-N. Lv, J. Liu and S.-G. Ma, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2390.
- 17) (a) L. Claisen, *Ber.* **1913**, *45*, 3157. (b) L. Claisen and O. Eisleb, *Ann.* **1914**, *401*, 21.
- 18) (a) K. C. Nicolaou and Jim Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4264. (b) K. C. Nicolaou and Jim Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4394. (c) H. Tanimoto, T. Kato and N. Chida, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6267. (d) L. Guillonneau, D. Taddei and C. J. Moody, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4505.
- 19) P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzicchi, E. Santaniello, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 691.
- 20) (a) D. Hoppe, H. Schmincke and H. Kleemann, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 667. (b) D. C. Forbes, D. G. Ene and M. P. Doyle, *Synthesis*, **1998**, 879.
- 21) (a) G. Wittig and G. Geissler, *Ann.* **1953**, *580*, 44. (b) G. Wittig and U. Schollkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318. (c) G. Wittig and W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654.
- 22) (a) O. Mitsunobu and M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380. (b) O. Mitsunobu, M. Yamada and T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935.
- 23) K. C. Majumdar, S. Alam and B. Chattopadhyay, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 597.
- 24) B. F. Marcune, M. C. Hillier, J. Marcoux and G. R. Humphrey, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7823.
- 25) P. Wipf and S. Ribe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1503.
- 26) (a) A. C. Dengel, R. A. Hudson and W. P. Griffith, *Transition Metal Chemistry*, **1985**, *10*, 98. (b) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe and A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.
- 27) D. B. Dess and J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- 28) G. Casiragi, G. Casnati, M. Cornia, A. Pochini, G. Puglia, G. Sartori and R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin. 1*, **1978**, 318
- 29) G. Casnati, M. Crisaflli and A. Riooa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 243.
- 30) R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1937**, *56*, 137.
- 31) F. Effenberger, D. Steegmueller, V. Null and T. Ziegler, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 125.

## 第二部

- 1) World malaria report 2009; WHO press, Wold Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland
- 2) (a) R. B. Turner and R. B. Woodward, The Chemistry of the Cinchona Alkaloids. In *The Alkaloids*; R. H. F. Manske, Ed.; Academic Press: New York, **1953**; Vol. 3, Chapter 16.  
(b) M. R. Uskokovic' and G. Grethe, The Cinchona Alkaloids. In *The Alkaloids*; R. H. F. Manske, Ed.; Academic Press: New York, **1973**; Vol. 14, p 181. (c) G. Grethe, M. R. Uskokovic', In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; J. E. Sexton, Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1983**; Vol. 23, Part 4, p 279.
- 3) W. Perters, *Parasitology*, **1985**, *90*, 705.
- 4) (a) C. Shen and L. Zhuang, *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 58. (b) X. Luo and C. Shen, *Med. Res. Reo.* **1987**, *7*, 29.
- 5) U. Eckstein-Ludwig, R. J. Webb, I. D. A. van Goethem, J. M. East, A. G. Lee, M. Kimura, P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. A. Ward and S. Krishna, *Nature*, **2003**, *424*, 957.
- 6) A. M. Dondorp, F. Nosten, P. Yi, D. Das, A. P. Phyto, J. Tarning, K. M. Lwin, F. Arie, W. Hanpithakpong, S. J. Lee, P. Ringwald, K. Silamut, M. Imwong, K. Chotivanich, P. Lim, T. Herdman, S. S. An, S. Yeung, P. Singhasivanon, N. P. J. Day, N. Lindegardh, D. Socheat, and N. J. White, *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 455.
- 7) R. Ueoka, Y. Nakao, S. Kawatsu, J. Yaegashi, Y. Matsumoto, S. Matsunaga, K. Furihata, R. W. M. van Soest and N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4203.
- 8) M. S. Jiménez, S. P. Garzón and A. D. Rodríguez, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 655.
- 9) J. Marrero, A. D. Rodríguez, P. Baran, R. G. Raptis, J. A. Sánchez, E. Ortega-Barria and T. L. Capson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1661.
- 10) C. Osterhage, R. Kaminsky, G. M. König, and A. D. Wright, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6412.
- 11) G. Scheenck, H. Graf and W. Schreber, *Arch. Pharm. Deutsch.* **1939**, *277*, 137.
- 12) T. A. Bischoff, C. J. Kelley, Y. Karchesy, M. Laurantos, P. Nguyen-Dinh and A. G. Arefi, *J. Ethnopharmacology*, **2004**, *95*, 455.
- 13) A. Karioti, H. Skaltsa, A. Linden, R. Perozzo, R. Brun and D. Tasdemir, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8103.
- 14) R. Franke and H. Schilcher, 'Chamomile: Industrial Profiles (Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles)', CRC Press, **2005**.

- 15) H. Yoshioka, T. J. Marbry and B. N. Timmermann, 'Sesquiterpene lactones', University of Tokyo Press, **1973**.
- 16) L. Yi, C. C. Nawrat, G. Pattenden and J. M. Winne, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 639.
- 17) (a) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan and R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. (b) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee and R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- 18) (a) D. A. Evans, J. Bartroli, and T. L. Shih *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) S. Hajra, A. K. Giri, A. Karmakar, and S. Khatua *Chem. Commun.* **2007**, 2408.
- 19) D. E. Cane and S. W. Weiner, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 118.
- 20) S. Hajra, A. K. Giri, A. Karmakar and S. Khatua, *Chem. Commun.* **2007**, 2408.

### 第三部

- 1) World cancer report 2008; WHO press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland
- 2) 厚生労働省人口動態統計年報 平成 21 年版 主要統計表; 厚生労働省
- 3) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon and A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
- 4) (a) R. L. Noble, C. T. Beer and J. H. Cutts, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882. (b) R. L. Noble, *Lloydia*, **1964**, *27*, 280. (c) G. H. Svoboda, N. Nuess and M. Gorman, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **1959**, *48*, 659.
- 5) (a) T. F. Imbert, *Biochimie*, **1998**, *80*, 207. (b) Y. Damayanthi and J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205. (c) Etoposide (VP-16). Current Status and New Developments; B. F. Issell, F. M. Muggia and S. K. Carter, Eds.; Academic Press: New York, **1984**.
- 6) (a) L. King and M. Sullivan, *Science* **1946**, *104*, 244. (b) S. Tying, L. Edwards, L. K. Cherry, W. M. Ramsdell, S. Kotner, M. D. Greenberg, J. C. Vance, G. Barnum, S. H. Dromgoole, F. P. Killey and T. Toter, *Arch. Dermatol.* **1998**, *134*, 33. (c) U. Claesson, A. Lassus, H. Happonen, L. Hogström and A. Siboulet, *Int. J. STD AIDS* **1996**, *7*, 429. (d) K. R. Beutner, *Curr. Probl. Dermatol.* **1996**, *24*, 227.
- 7) (a) W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, **1979**. (b) S. K. Carter and S. T. Crooke, *Mitomycin C: Current Status and New Developments*; Academic Press: New York, **1979**.

- 8) (a) K. Nakae, Y. Yoshimoto, T. Sawa, Y. Homma, M. Hamada, T. Takeuchi and M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130. (b) K. Nakae, Y. Yoshimoto, M. Ueda, T. Sawa, Y. Takahashi, H. Naganawa, T. Takeuchi and M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1228.
- 9) C. Gaul, J. T. Njardarson and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042.
- 10) C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K.-D. Wu, W. P. Tong, X.-Y. Huang, M. A. S. Moore and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326.
- 11) L. Chen, S. Yang, J. Jakoncic, J. J. Zhang and X.-Y. Huang, *Nature*, **2010**, *464*, 1062.
- 12) E. Sahai, *Nat. Rev. Cancer*, **2007**, *7*, 737.
- 13) K. Burridge and K. Wennerberg, *Cell*, **2004**, *116*, 167.
- 14) Y. Takemoto, H. Watanabe, K. Uchida, K. Matsumura, K. Nakae, E. Tashiro, K. Shindo, T. Kitahara, and M. Imoto, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1337.
- 15) M. Sawada, S. Kubo, K. Matsumura, Y. Takemoto, H. Kobayashi, E. Tashiro, T. Kitahara, H. Watanabe and M. Imoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1385.
- 16) E. J. Brown, M. W. Albers, T. B. Shin, K. Ichikawa, C. T. Keith, W. S. Lane and S. L. Schreiber, *Nature*, **1994**, *369*, 756.
- 17) 松村宏治 博士論文 2003年 東京大学大学院農学生命科学研究科
- 18) D. L. Comins and A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- 19) M. R. Winkle and R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.
- 20) (a) K. Tani, M. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281. (b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. (c) K. Takai, M. Tagashira T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
- 21) S. W. Ki, K. Ishigami, T. Kitahara, K. Kasahara, M. Yoshida, and S. Horinouchi, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 39231.
- 22) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1053.
- 23) (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi and S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. (b) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209.
- 24) W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner and M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- 25) K. Mori, T. Ohtaki, H. Ohruai, D. R. Berkebile and D. A. Carlson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1089.
- 26) H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7785.
- 27) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman and H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*,

4092.

本論文に関わる著者らの公表論文

- 1) Efficient construction of the core framework of lysidicin A via three Claisen rearrangements including a cascade reaction.  
Y. Ogura and H. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3294.
- 2) Involvement of 14-3-3 proteins in the second epidermal growth factor-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration.  
H. Kobayashi, Y. Ogura, M. Sawada, R. Nakayama, K. Takano, Y. Minato, Y. Takemoto, E. Tashiro, H. Watanabe and M. Imoto, *J. Biol. Chem.*, **2011**, *286*, 39259.
- 3) Total synthesis of (±)-lysidicin A  
Y. Ogura, K. Ishigami and H. Watanabe, *Tetrahedron*, in press.

## 謝辞

本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科教授渡邊秀典先生の御指導の下で行ったものです。日々の実験の細やかな指導、熱いディスカッション等大変お世話になり、また大変勉強になりました。心から深く御礼申し上げます。

有機化学の基礎を教えてくださいました石神健准教授に御礼申し上げます。本論文の執筆におきましても、細部にわたる御指導、ありがとうございました。

日々の実験など多くの助言をいただきました森直紀助教に感謝いたします。

UTKO 化合物類に関する生物学的な研究を進めていただいた、慶應義塾大学理工学部教授井本正哉先生に深く御礼申し上げます。

ガラス器具や実験器具を迅速に修理、用意してくださり、日々の実験を支えてくださった、オオウチサイエンス大内晴海氏並びに大内基義氏に御礼申し上げます。

試薬等を迅速に用意してくださり、日々の実験を支えてくださった、山本薬品商会山本良文氏に感謝申し上げます。

二次元 NMR の測定を行っていただいた、東京大学大学院農学生命科学研究科、降旗一夫助教に深く御礼申し上げます

キラルガスクロマトグラフィーによる光学純度の測定を行っていただいた、長谷川香料株式会社田母神成行博士に深く御礼申し上げます。

X 線結晶構造解析を行っていただいた、大塚製薬株式会社板東政彦氏に深く御礼申し上げます。

有機化学の勉強や、実験へのアドバイス等、日々の生活を有意義で刺激的なものにしてくださいました諸先輩、後輩、同期の皆様に深く感謝申し上げます。

研究生生活を精神的に支えてくれた全ての友人に深く感謝申し上げます。

最後に、いつも私の健康を気遣い、影で研究を支えてくれた父、母、祖父、祖母、兄、に心より深く感謝申し上げます。