

真菌由来のピロン環型天然物の
立体化学の決定と合成研究

2004 年

秋 山 幸 生

真菌由来のピロン環型天然物の
立体化学の決定と合成研究

2004 年

秋 山 幸 生

目次

序論	3
第一章 フラグメント B の立体化学	7
第一節 フラグメント B の合成	7
第二節 フラグメント B の絶対立体配置の決定	12
第二章 フラグメント A の立体化学	19
第一節 フラグメント A の合成計画	19
第二節 フラグメント A の合成戦略〔1〕	21
第三節 フラグメント A の合成戦略〔2〕	22
第四節 リパーゼを用いた立体異性体の分割について	29
第五節 フラグメント A の 1,3-ジメチル基の相対立体配置の推定	31
第六節 フラグメント A の合成	35
第七節 フラグメント A の相対立体配置の決定	42
第八節 フラグメント A の絶対立体配置の決定	44
第九節 TT-1 の絶対立体配置	45
第三章 全合成を目指した 6 員環ラクトンの合成	46
第一節 6 員環ラクトンの合成計画	46
第二節 6 員環ラクトンの合成	47
第四章 TT-1 の全合成について	52
第五章 結語	53
謝辞	55

実験の部	56
第一章に関する実験	56
第二章の第二節，第三節に関する実験	65
第二章の第六節に関する実験	72
第三章に関する実験	82
参考文献	89
主論文目録	90
論文審査委員	91

序論

【第一節 はじめに】

薬剤の開発は、多くの有機合成化合物、天然物のスクリーニングを出発点とし、そこから得られた活性化合物について作用機序を解析し、最近では標的蛋白質を同定するという方法で行われてきた (Fig. 1)。医薬品のリード化合物として天然化合物が、薬剤を作る手段として有機合成化学が新しい医薬品の研究開発の際に非常に重要な部分を占めている。一方、10年間で進められたヒトゲノムの解明により、今後はゲノム情報から疾患関連遺伝子の探索、標的蛋白質の特定を行い、その蛋白質分子に結合するリード化合物を探索し、得られたリード化合物を最適化して臨床実験に用いるという創薬戦略が盛んに謳われている (Fig. 2)。しかしながら、最先端の創薬技術においても標的蛋白質に結合する低分子リード化合物の探索とその最適化は依然として重要であることは従来の方法と同様であり、この点において有機化学は必要不可欠である。

天然物には未知の化学構造と、それに伴う新規の生物活性を有するものもあり、ヒトゲノムが解明された今日でもその重要性は変わらず、薬剤の開発や創生に多くの可能性を秘めている。一方、天然物の探索研究において、これまでに探索研究の材料として手がけられたものは、約25万種の植物のうちの10%に程度であると言われている。また、約100万種存在する虫のうちの僅か数千種、そして土壌の菌類や海洋生物にいたっては、全体の数%にも満たないというのが実状である。研究が手がけられていない大多数の生物種と、いかにアクセスするかが天然物探索研究の今後の課題となっている。

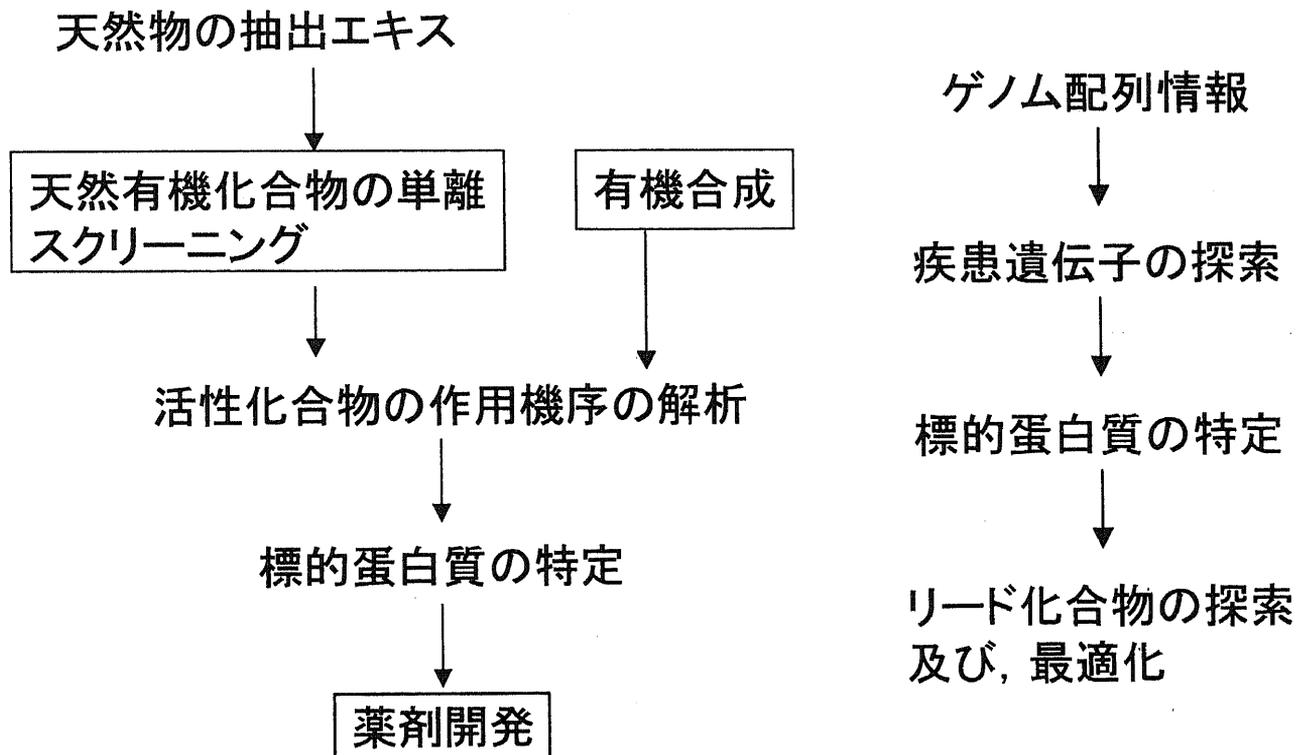


Fig. 1

Fig. 2

当研究室では“標的蛋白質へのリード化合物の探索と最適化”という問題について有機化学的立場から取り組んでいる。その中の1つとして、免疫抑制活性成分の探索研究を行ってきた。その一環として α -ピロン環構造を有するTT-1からTT-6と仮称する新成分が不完全菌 *Trichurus terreophilus* より単離された(Fig. 3)¹⁾。

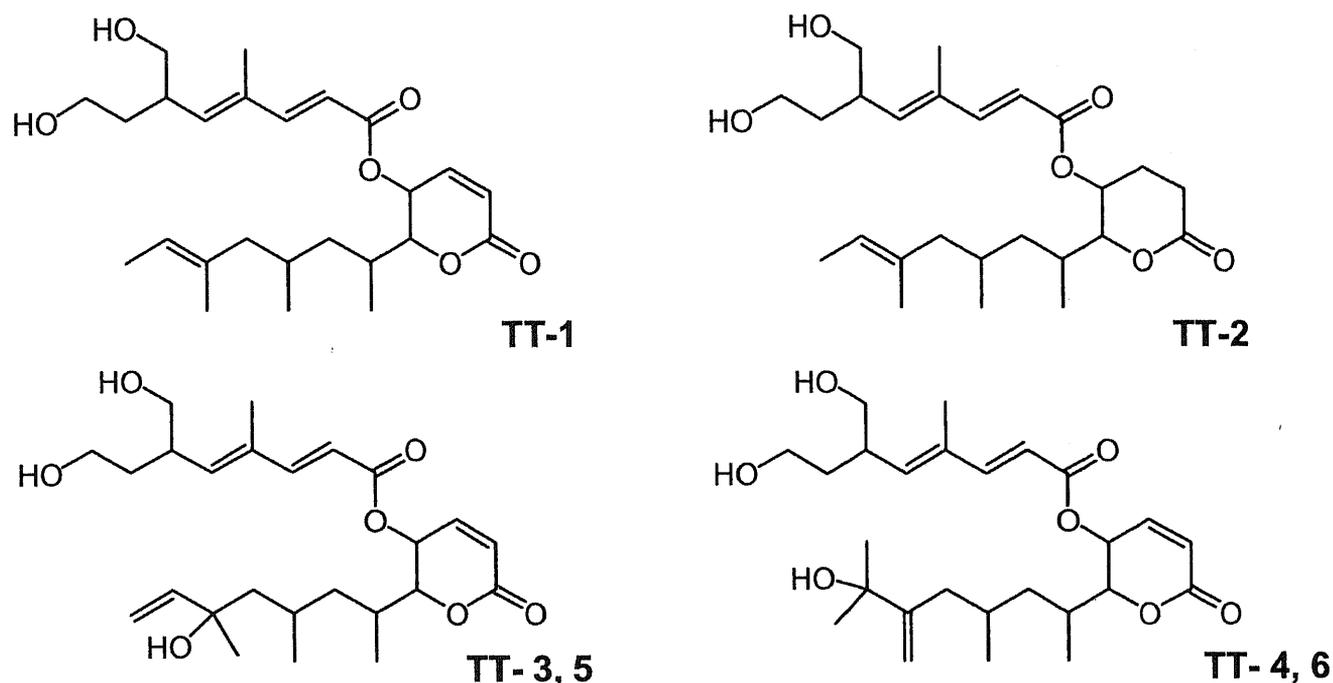


Fig. 3

合成的手法による構造決定は、岸(ハーバード大学)らや佐々木(東京大学)らが合成により maitotoxin の絶対立体配置を決定しているのをはじめとし、主に日米で盛んに行われている(Fig. 4)²⁻⁸⁾。

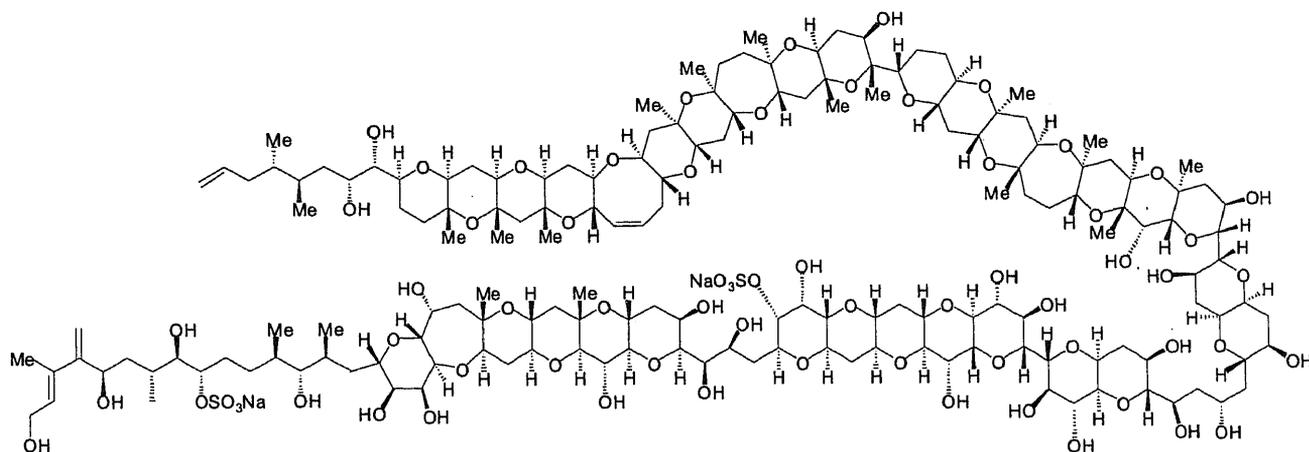


Fig. 4: maitotoxin

一方、本研究で着目している α -ピロン環型天然物としては、クマリン類やイソクマリン類(Fig. 5)などの芳香族化合物が、様々な生物活性を示すものとして多く知られているが、TT-1 から TT-6 のような直鎖状化合物の報告例は比較的少なく、有機合成化学を用いた構造決定の例も少ない。

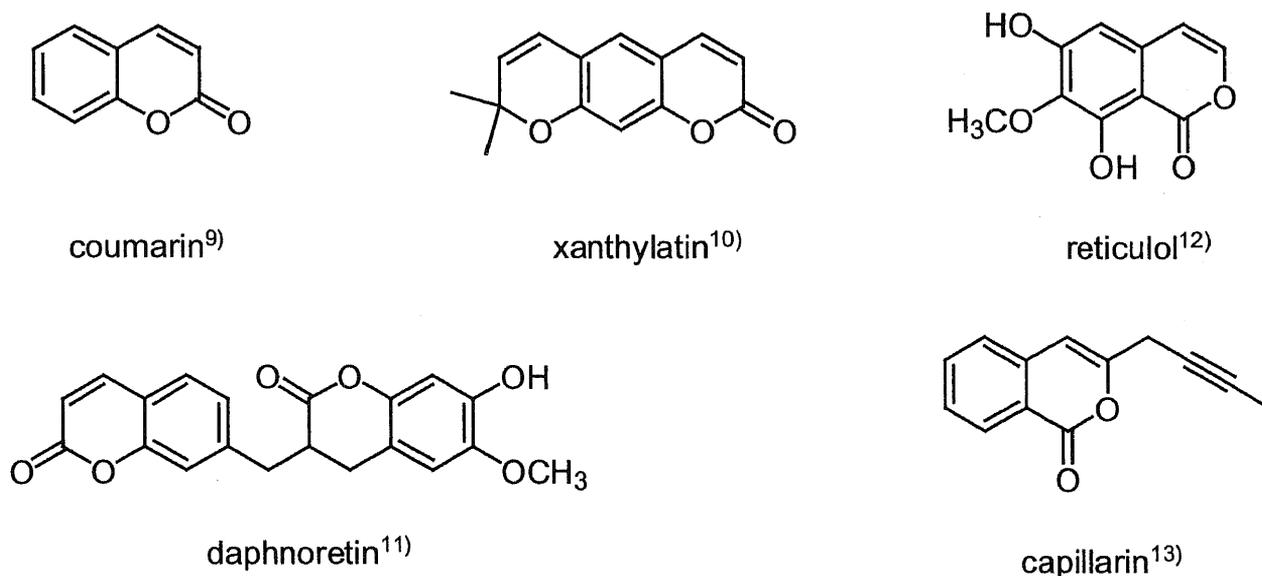


Fig. 5

本研究では主成分である TT-1 に目標を絞り、有機合成化学を基盤として TT-1 に含まれる 5 個全ての不斉炭素の絶対立体配置を含めた構造決定を行うことを第一の目的とする。各々の不斉炭素の絶対立体化学が解明されれば、その構造活性相関を調べることや、活性発現構造の解明などの展開が期待される。

また、TT-1 を有機合成的手法で得ることで量的な確保が可能となるだけでなく、立体異性体および、その誘導体の入手も可能となり、それらの活性相関の解析による活性メカニズムの解明も期待される。そして、この手法は TT-1 類縁体の少量成分の TT-2 から TT-6 の絶対立体配置の決定や全合成などへも応用できると考えられる。

【第二節 TT-1 について】

本研究のテーマである TT-1 は、免疫抑制活性成分の探索研究の一環として不完全菌 *Trichurus terrophilus* の培養菌体抽出物よりマウス脾臓リンパ球幼若化抑制活性を示す主成分として単離され、ConA, LPS 刺激マウス T, B 細胞増殖に対し各々 0.7, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ の IC_{50} 値を示した^{14,15)}。TT-1 は分子式 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$ を有する光学活性体であり、各種スペクトルデータの解析から下記のような α -ピロン環型平面構造(1)をもつ新規化合物であることが明らかとなった(Fig. 6)¹⁾。TT-1(1)には 5 個の不斉炭素が含まれるが、これらの立体化学に関しては不明のままであった。一方、本化合物はほぼ同時期に早川らによっても *Talaromyces* 属から rasfonin という名前で新規アポトーシス誘導物質として分離され、同一の平面構造(1)が報告された¹⁶⁾。

本論文では、TT-1 のフラグメント A と B の立体異性体を光学活性体として合成し、天然物と合成品とのスペクトルデータ、比旋光度等の比較により、本化合物に含まれる全不斉炭素の絶対立体配置を明らかにした。

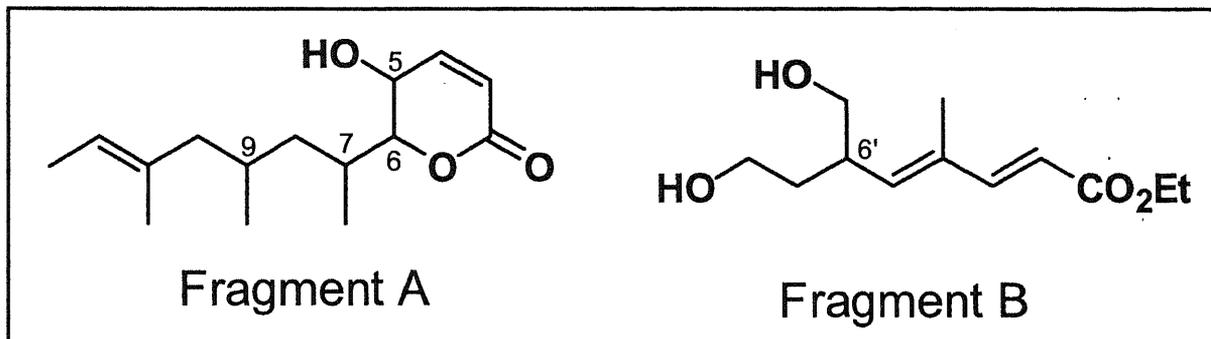
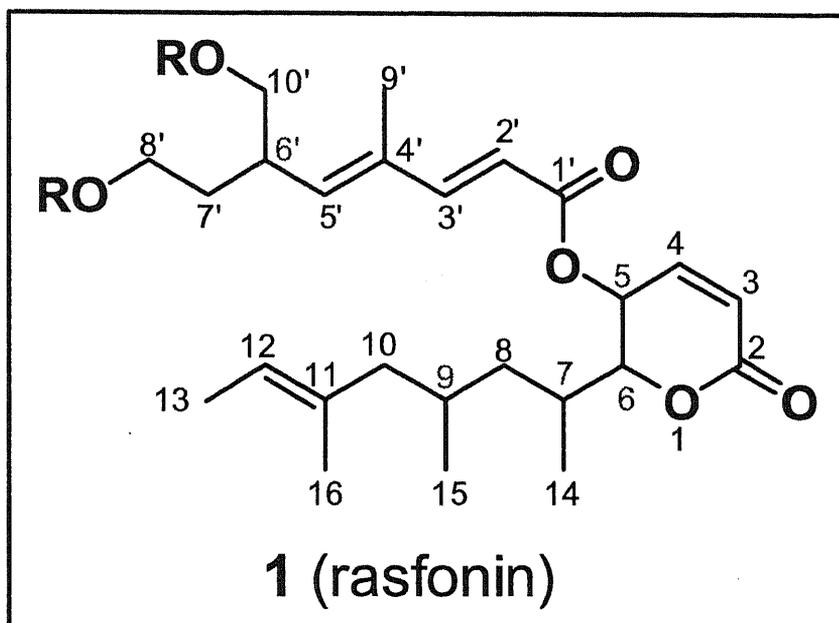


Fig. 6

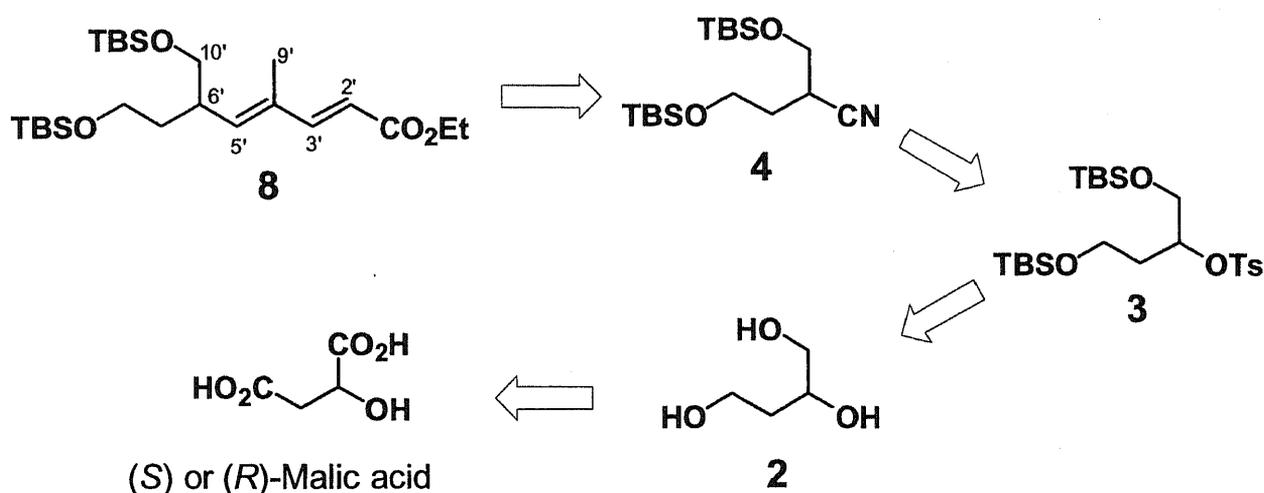
本論

第一章 フラグメント B の立体化学

【第一節 フラグメント B の合成】

(1) フラグメント B の合成計画

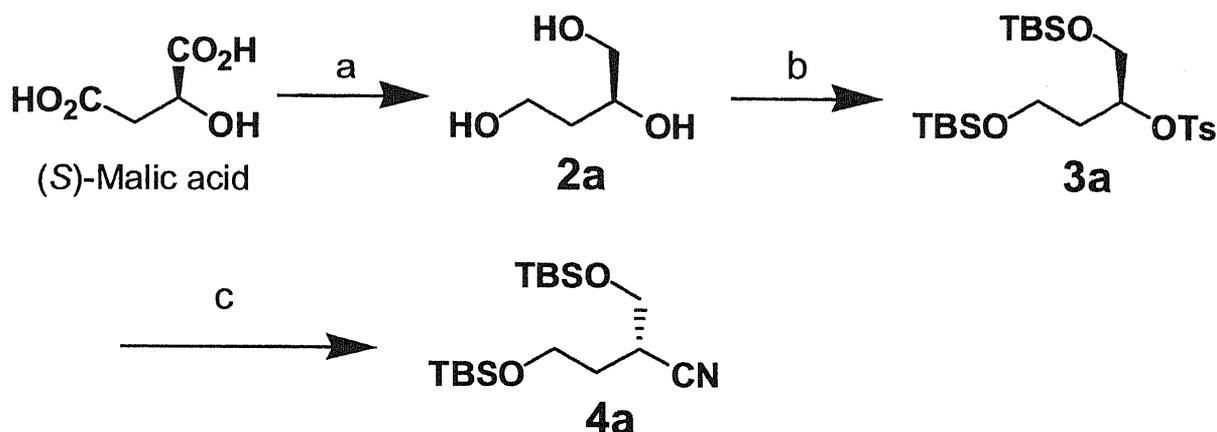
フラグメント B には C-6' 位に不斉炭素を 1 つもつことから C-6' 位に関して 2 つのエナンチオマー (6'R および 6'S) が存在する。この 2 つを光学活性体として得るには、Scheme 1 のように光学活性なトリオール 2 を出発物質として合成を進めていくことで達成が可能であると考えた。この逆合成スキームにおいて、トシル化物 3 からニトリル 4 を誘導して炭素鎖を伸長させる反応を用いている。この反応は一般的に立体反転を伴って進行することがよく知られているが、本研究では天然物の絶対立体配置の決定を目的としているので、この段階でもラセミ化が起こってしまうようなら立体化学について議論することができない。この問題点に関してはニトリル 4 を既知物質に誘導し、比旋光度を比較することで解決可能であると考えた。この逆合成スキームに基づいて (S)-トリオール 2 を出発物質として合成を行えば 6'S フラグメント 8 が得られることになる。一方、(R)-トリオール 2 を出発物質として同様に合成すればエナンチオマーに相当する 6'R フラグメント (ent-8) の入手も可能であると思われる。(S)-トリオール 2 は (S)-リンゴ酸を還元することで容易に入手可能である。



Scheme 1

(2) (S)-ニトリル体 4a の調製

ニトリル体 4a の調製は以下のようにして行った (Scheme 2). (S)-リンゴ酸の還元により得られるトリオール 2a¹⁷⁾に対して、シリル化、トシル化を行い、化合物 3a とした後、シアノ化を行いニトリル体 4a へと変換した。



Scheme 2: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, $\text{B}(\text{OMe})_3$, THF, 0°C , 17h (>99%) b) (i) TBSCl, imidazole, DMF, 0°C , 2 h (73%); (ii) TsCl, pyridine, rt, 72 h (82%). c) NaCN, DMSO, 90°C , 3 h (54%).

化合物 3a の、シアノ化反応について温度、溶媒を変化させて条件検討を行った (Table 1). 検討の結果、DMF 溶媒 (run 1-3) では反応が全く進行しなかったが、溶媒を DMSO に変えたところ (run 4-7) 反応が進行し、目的のニトリル 4a がある程度の収率で得られた。DMF 中でシアニ化ナトリウムが全く溶媒に溶解しなかったことが、反応が進行しなかった原因と考えられた。尚、DMSO 中でも室温で反応を行ったとき (run 4) には反応が全く進行しなかった。これについてもシアニ化ナトリウムの溶解性の問題であると思われる (シアニ化ナトリウムは常温では DMSO 中にも溶解しなかった)。

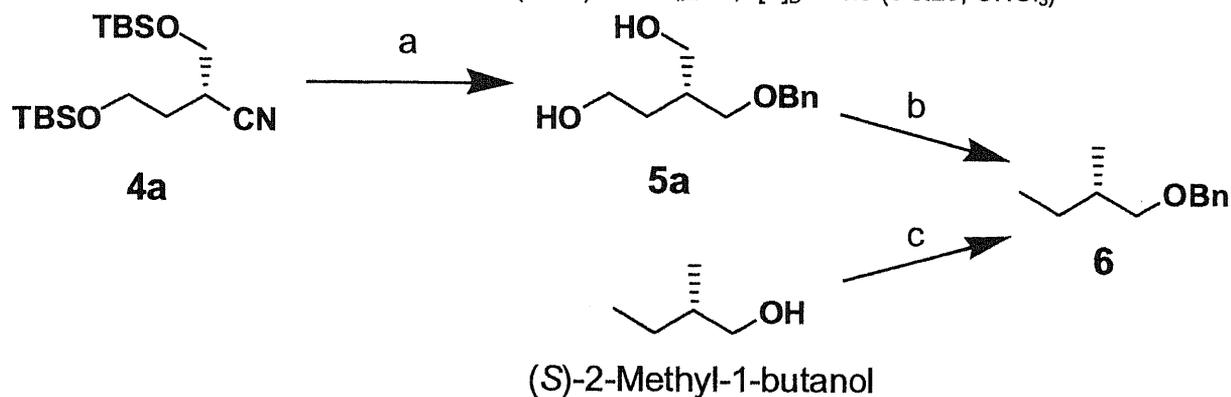
Table 1

run	NaCN (eq.)	solvent	temp.	time	yield
1	4.0	DMF	rt	12h	no reaction
2	4.0	DMF	60°C	4h	no reaction
3	4.0	DMF	90°C	4h	no reaction
4	4.0	DMSO	rt	13h	no reaction
5	4.0	DMSO	60°C	3h	no reaction
6	4.0	DMSO	90°C	3h	48%
7	2.0	DMSO	90°C	3h	54%

(3) ニトリル体 4a の絶対立体配置

シアノ化によるニトリル体 4a への変換の際に立体反転が起こっていることを確認するためにニトリル体 4a を(2S)-1-ベンジロキシ-2-メチルブタン 6 へと誘導し市販品の(2S)-2-メチル-1-ブタノールより得た 6 と比旋光度を比較した(Scheme 4). その結果, 各々の比旋光度は次の通りであった.

- 合成したニトリル体 4a より誘導した 6, $[\alpha]_D^{27} +4.2$ (c 0.21, CHCl₃)
- (2S)-2-メチル-1-ブタノールより得た 6, $[\alpha]_D^{27} +4.3$ (c 2.1, CHCl₃)
- (2R)-1-ベンジロキシ-2-メチルブタン (*ent*-6)の文献値¹⁸⁾, $[\alpha]_D^{27} -4.5$ (c 3.23, CHCl₃)

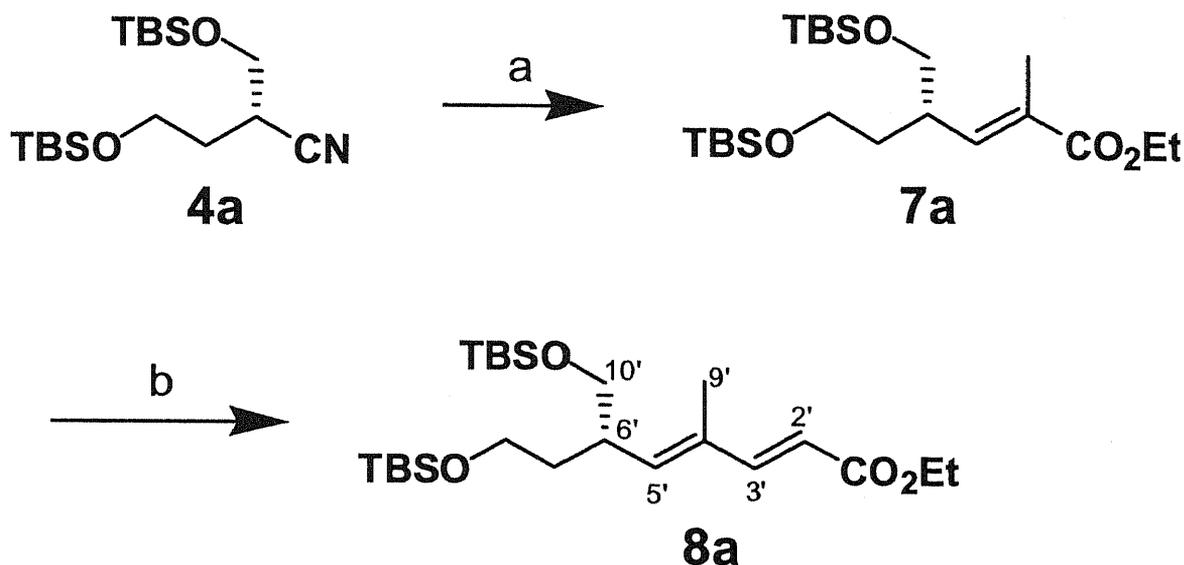


Scheme 3: a) (i) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 2h; (ii) NaBH₄, EtOH, rt, 1h (67% for 2 steps); (iii) BnBr, NaH, DMF, 0°C, 3h (66%); (iv) TBAF, THF, rt, 1h (98%); b) (i) MsCl, pyridine, rt, 4h (72%); (ii) LiAlH₄, THF, rt, 1h (87%); c) BnBr, NaH, DMF, 0°C, 3h (72%).

ニトリル 4a より誘導した 6 と(2S)-2-メチル-1-ブタノールより得た 6 で, 比旋光度が一致した. また, そのエナンチオマーである(2R)-1-ベンジルオキシ-2-メチルブタンの文献値¹⁸⁾と符号が逆の値になった. これらの結果により, このシアノ化は反応の際に立体反転が起こっていることが裏付けられた.

(4) フラグメント B の合成

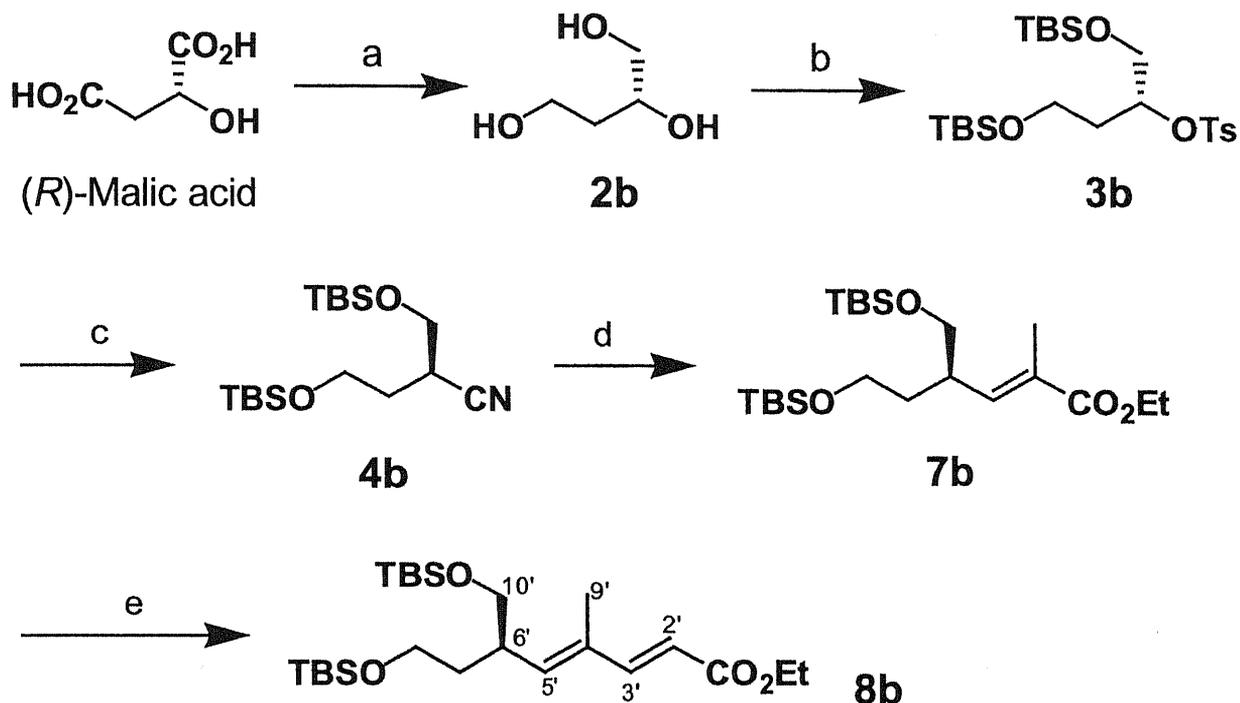
次に, DIBAL 還元, Wittig 反応により三置換型の不飽和エステル **7a** とし, 引き続き DIBAL 還元, マンガン酸化, Horner-Emmons 反応を行うことで 6'S-体のフラグメント B の di-TBS エーテル(**8**)を得た(Scheme 4). 化合物 **8a** の 2 つの二重結合に関する立体化学は H-2' と H₃-9'; H₃-9' と H₂-10'; H-3' と H-5' 間で, それぞれ NOE が観察されたこと, H-2' と H-3' の水素のカップリング定数が ($J_{2,3}=15.6$ Hz)であったこと, そして C-9' 位のメチル基の炭素の化学シフトが高磁場に観測された(δ_c 12.7)ことから, いずれも *E* 配置であることが確認された.



Scheme 4: a) (i) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 2h; (ii) Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et, CH₂Cl₂, rt, 73 h (47% for 2 steps). b) (i) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h; (ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt, 14h; (iii) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, DME, 0°C, 2h (81% for 2 steps).

(5) 6'R のフラグメント B(8b)の合成

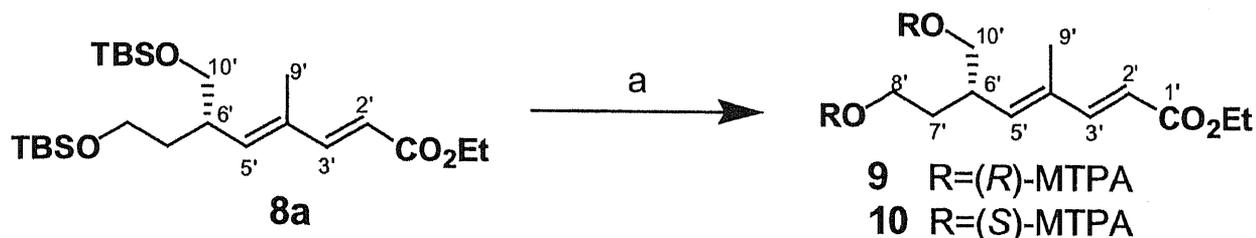
8a のエナンチオマー-8b の合成は(R)-リンゴ酸の還元によって得られる(R)-トリオール 2b を出発物質とし同様の方法により(R)-ニトリル 4b を経て 8a のエナンチオマー-8b を得た(Scheme 5).



Scheme 5: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_3$, $\text{B}(\text{OMe})_3$, THF, 0°C , 18.5h (>99%). b) (i) TBSCl , imidazole, DMF, 0°C , 2h (88%); (ii) TsCl , pyridine, rt, 72h (89%). c) (i) NaCN , DMSO, 90°C , 3h (54%). d) (i) DIBAL , CH_2Cl_2 , -78°C , 2h; (ii) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , rt, 73h (46% for 2 steps). e) (i) DIBAL , CH_2Cl_2 , -78°C , 1h; (ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt, 14h; (iii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH , DME, 0°C , 2h (69% for 2 steps).

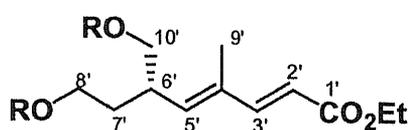
【第二節 フラグメント B の絶対立体配置の決定】

次にフラグメント B の絶対立体配置を決定するために、フラグメント B の di-TBS エーテル **8a** を脱シリル化後、ピリジン中(S)-および(R)-MTPACl で処理してフラグメント B の(R)-および(S)-MTPA エステル (**9** および **10**) を得た(Scheme 6).



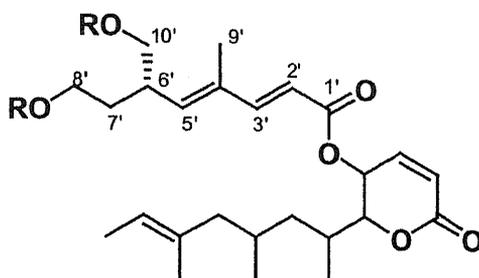
Scheme 6: a) (i) TBAF, THF, rt, 2 h (99%); (ii) (S)- or (R)- MTPACl, pyridine, rt, 14 h (71-72%).

合成した(R)-および(S)-MTPA エステル (**9** および **10**) の ^1H NMR 化学シフトを、天然物 **1** の(R)-および(S)-MTPA エステル (**11** および **12**) の ^1H NMR 化学シフトと比較した (Table 2). 合成品 (**9** および **10**) と天然物由来品 (**11** および **12**) では C-1'位エステルアルコール部 (合成品ではエチル基、天然品由来のものではフラグメント A) の構造は異なるものの、C-6'位周辺の化学シフトはきわめてよく類似したシグナルパターンが観察されたことから、C-1'位に結合したアルコール部の構造が異なっても C-6'位の立体化学の議論には影響がないことは明白であった。Table 2 の比較の結果、天然物の(R)-MTPA エステル **11** は合成品の(R)-MTPA エステル **9** とよく一致しており、天然物の(S)-MTPA エステル **12** は合成品の(S)-MTPA エステル **10** とよく一致した。とくに C-10'位のメチレン水素 2 個については、(R)-MTPA エステルでは磁氣的に等価であった [**9** および **11**: δ_{H} 4.20 (2H)] が、(S)-MTPA エステルでは非等価に観測された [**10**: δ_{H} 4.12 (1H) および 4.26 (1H); **12**: δ_{H} 4.11 (1H) および 4.25 (1H)] (Fig. 8, 10). これらの結果から天然品と合成品は C-6'位について同じ絶対立体配置を有することが示唆される。合成品は 6'S 配置をもつので天然物 **1** の C-6'位の絶対立体配置は S であると決定した。仮に、天然品が合成品と逆の絶対立体配置、すなわち 6'R 配置をもつとすれば、合成品の(R)-MTPA エステルは天然品の(S)-MTPA エステルと一致し、合成品の(S)-MTPA エステルは天然品の(R)-MTPA エステルと一致することになる。Table 2 は **9-12** の ^1H NMR チャート (Fig. 7, 9) を、 ^1H - ^1H COSY を用いて帰属した。



9 R=(R)-MTPA

10 R=(S)-MTPA



11 R=(R)-MTPA

12 R=(S)-MTPA

Table 2

position	Synthetic di-(R)-MTPA ester (9)	Natural di-(R)-MTPA ester (11)	Synthetic di-(S)-MTPA ester (10)	Natural di-(S)-MTPA ester (12)
2'	5.80 (d, $J=15.6$)	5.78 (d, $J=15.7$)	5.80 (d, $J=15.9$)	5.78 (d, $J=15.7$)
3'	7.20 (d, $J=15.6$)	7.23 (d, $J=15.7$)	7.20 (d, $J=15.9$)	7.23 (d, $J=15.7$)
5'	5.48 (d, $J=10.1$)	5.53 (d, $J=10.2$)	5.50 (d, $J=10.1$)	5.55 (d, $J=9.0$)
6'	2.95 (m)	2.95 (m)	2.91 (m)	2.90 (m)
7'	1.62 (m) and 1.93 (m)	1.62 (m) and 1.93 (m)	1.61 (m) and 1.91 (m)	1.60 (m) and 1.91 (m)
8'	4.11 (m) 4.33 (quint, $J=5.4$)	4.09 (m) 4.33 (quint, $J=5.4$)	4.06 (m) 4.41 (quint, $J=5.4$)	4.04 (m) 4.40 (quint, $J=5.4$)
9'	1.58 (3H, s)	1.57 (3H, s)	1.58 (3H, s)	1.57 (3H, s)
10'	4.20 (2H, d, $J=6.1$)	4.20 (2H, m)	4.12 (dd, $J=10.6, 5.6$) 4.26 (dd, $J=10.6, 6.8$)	4.11 (dd, $J=10.9, 5.6$) 4.25 (dd, $J=10.9, 6.5$)

山口らは MTPA エステル部の α -メチレン基が不斉中心に隣接する場合(C-10'位に相当), この α -メチレン基の 2つの水素の ^1H NMR 化学シフトについて Fig.11 に示すように, (R)-配置のアルコールの(S)-MTPA エステル[(R), (S)], (S)-配置のアルコールの(R)-MTPA エステル[(S), (R)]では等価に, (R)-配置のアルコールの(R)-MTPA エステル[(R), (R)], (S)-配置のアルコールの(S)-MTPA エステル[(S), (S)]では非等価に現れることを報告している¹⁹⁾. 9 [(S), (R)]では該当するメチレン水素(C-10'位)が等価に, 10 [(S), (S)]では非等価に現れ, この報告と一致した. TT-1 の MTPA エステル 11, 12 でも 9, 10 と同様の結果が得られ, このことから TT-1 が 6'S であることが確認された.

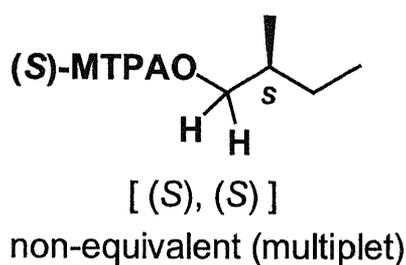
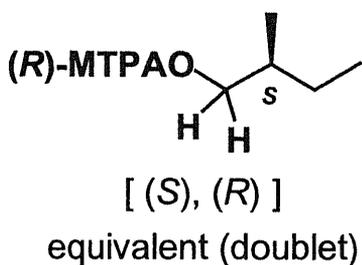
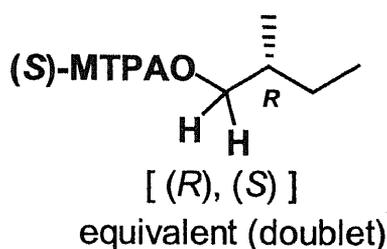
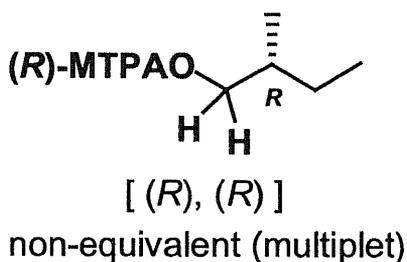
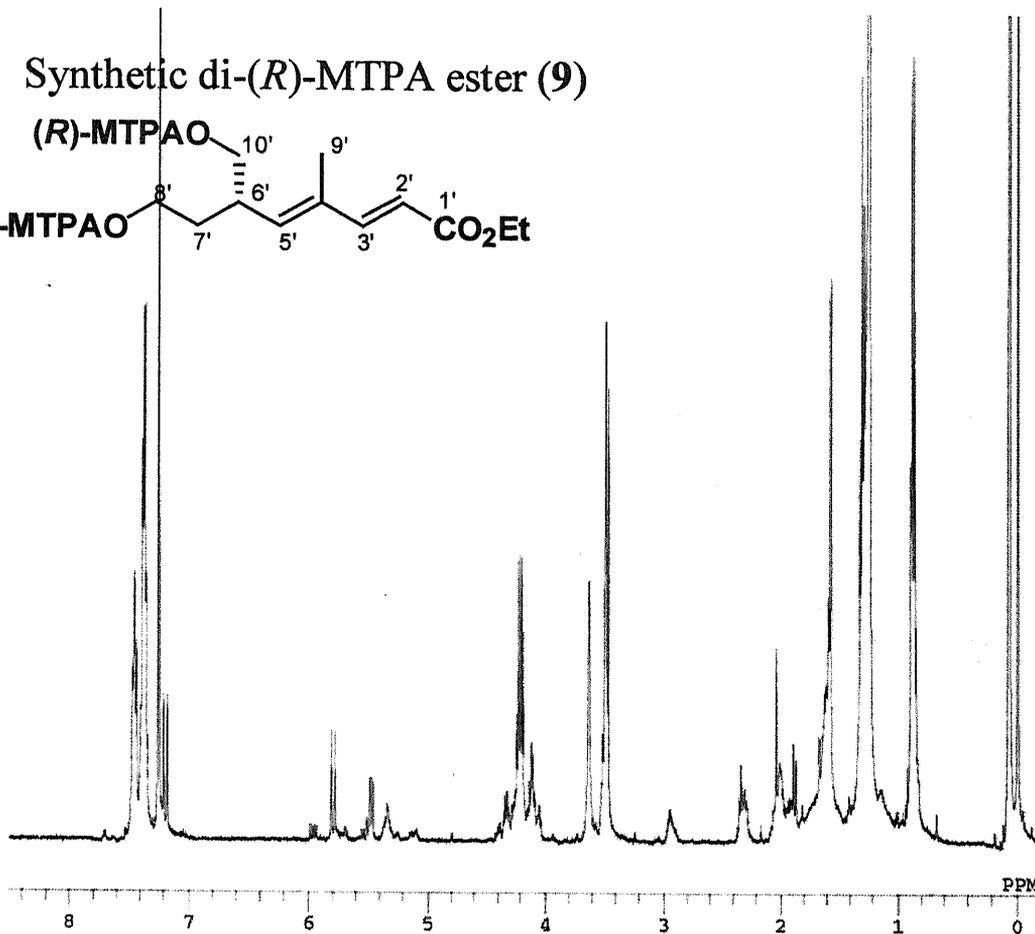
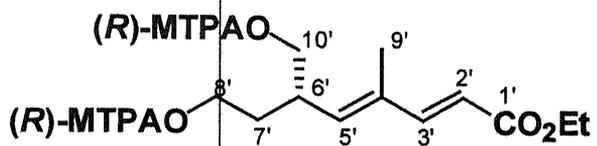


Fig. 11

[1] Synthetic di-(*R*)-MTPA ester (**9**)



[2] Natural di-(*R*)-MTPA ester (**11**)

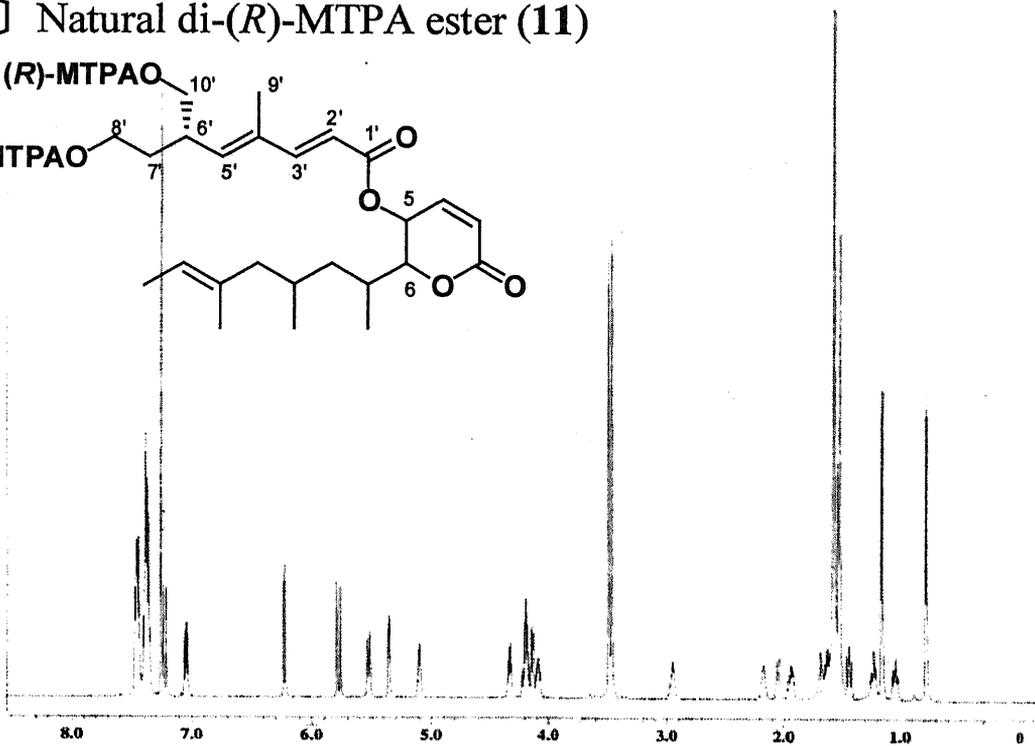
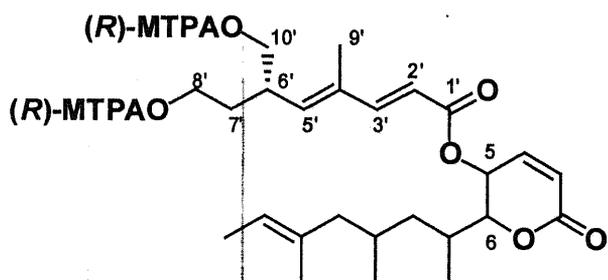
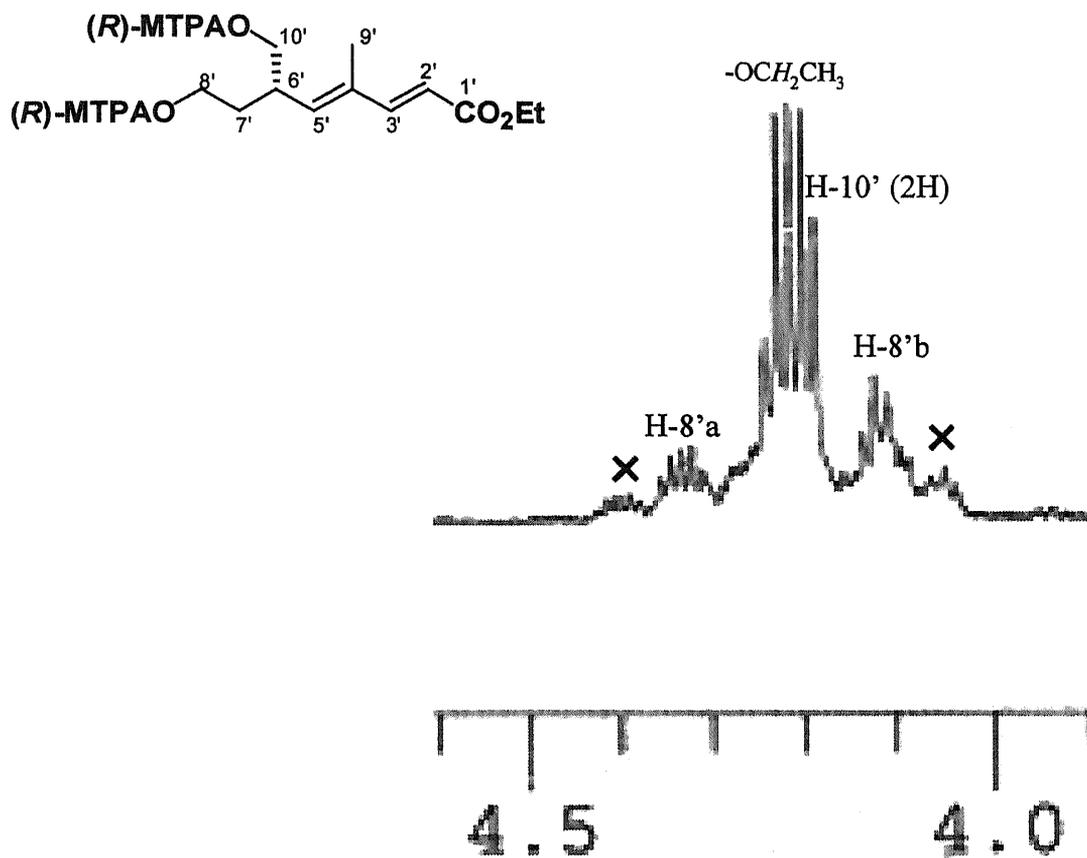


Fig. 7

[3] Synthetic di-(*R*)-MTPA ester (9)



[4] Natural di-(*R*)-MTPA ester (11)

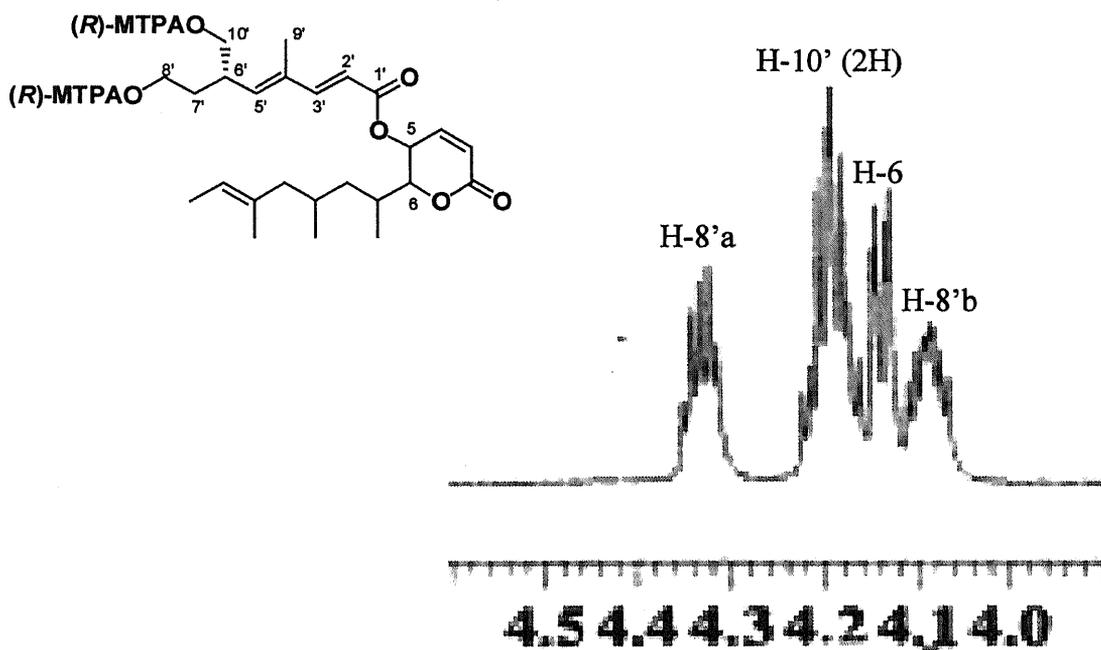
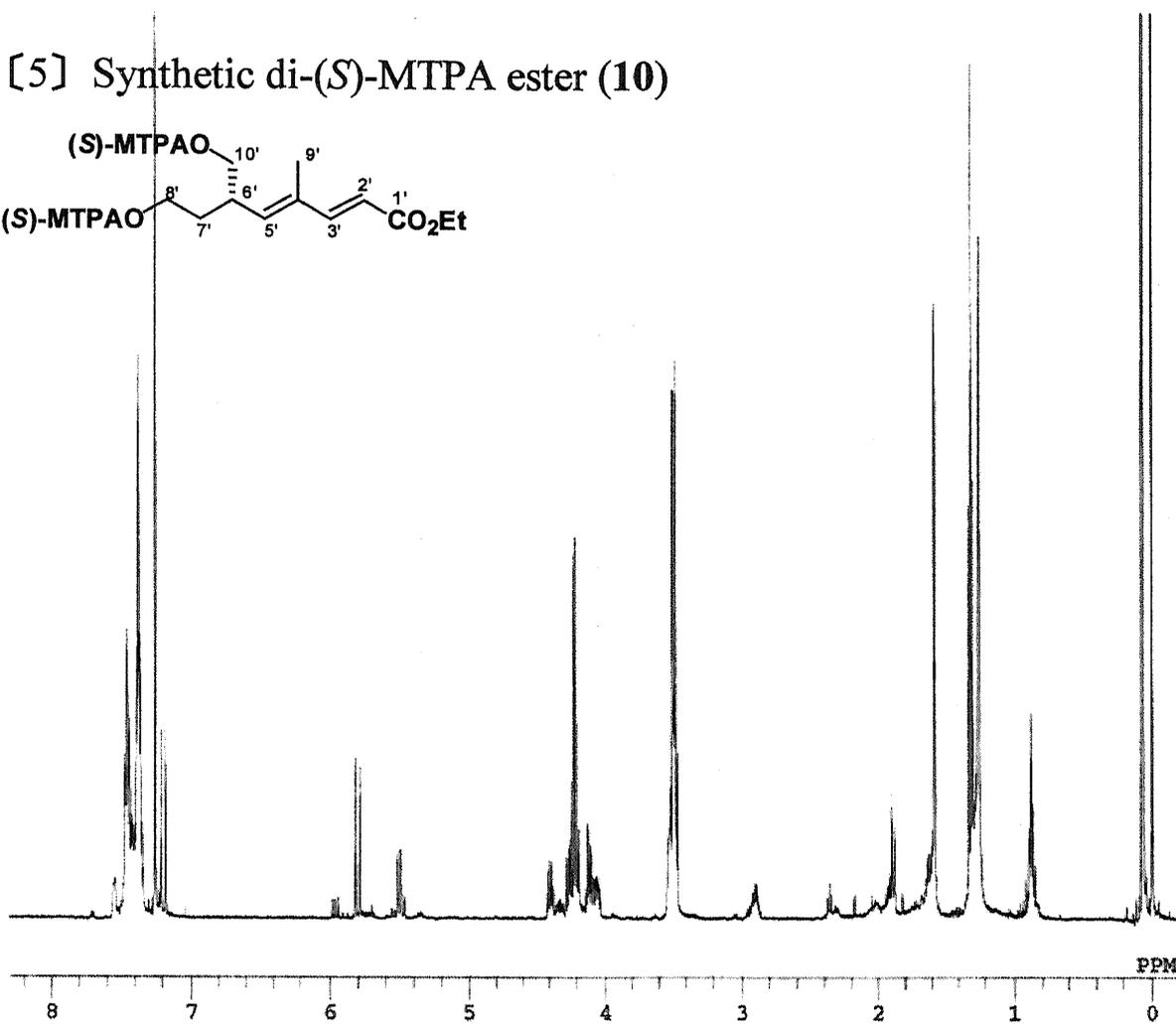
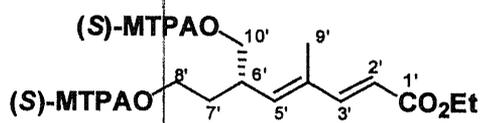


Fig. 8

[5] Synthetic di-(*S*)-MTPA ester (10)



[6] Natural di-(*S*)-MTPA ester (12)

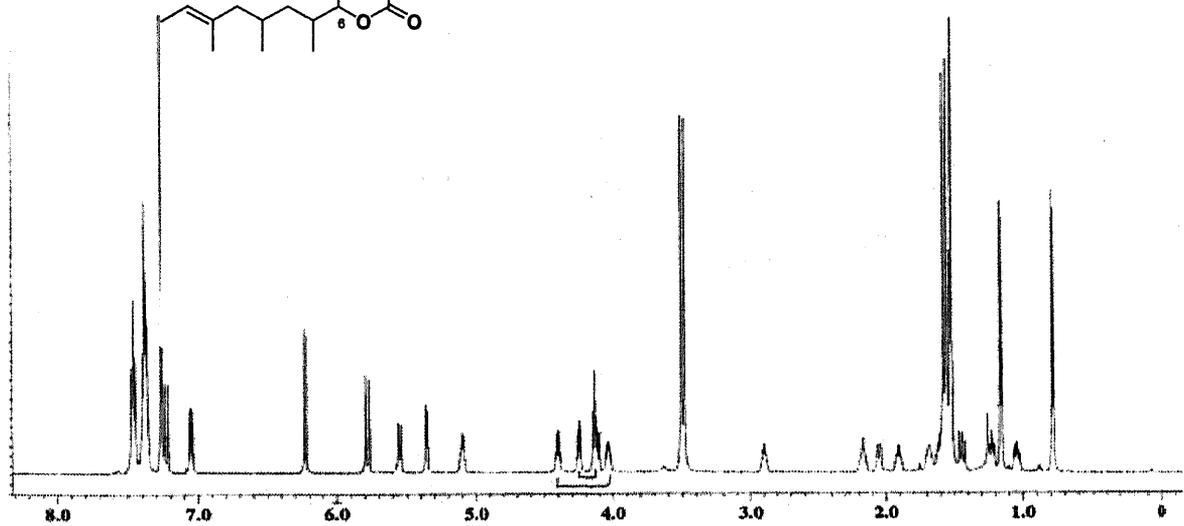
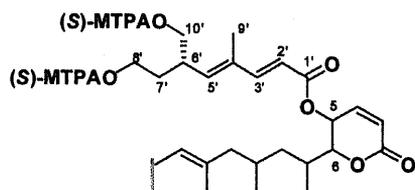
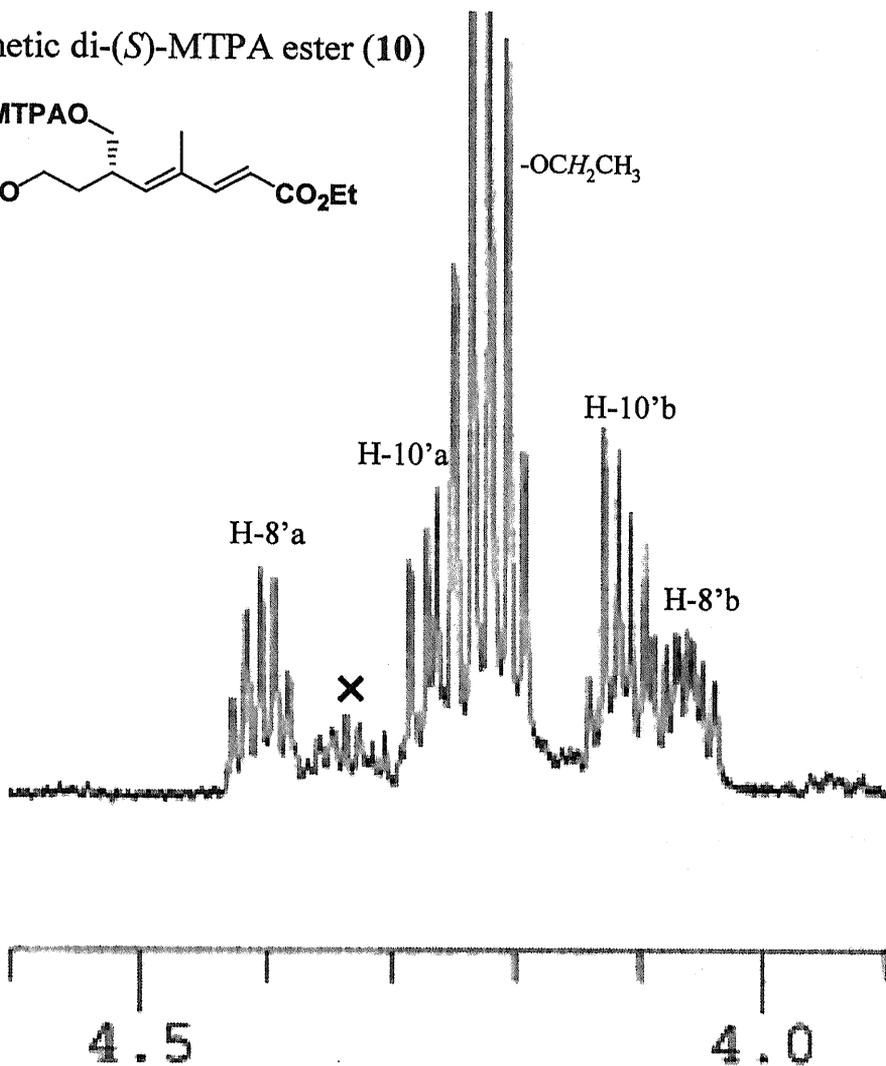
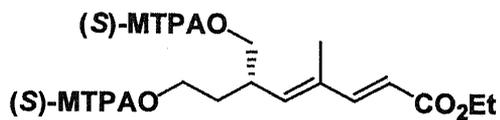


Fig. 9

[7] Synthetic di-(*S*)-MTPA ester (10)



[8] Natural di-(*S*)-MTPA ester (12)

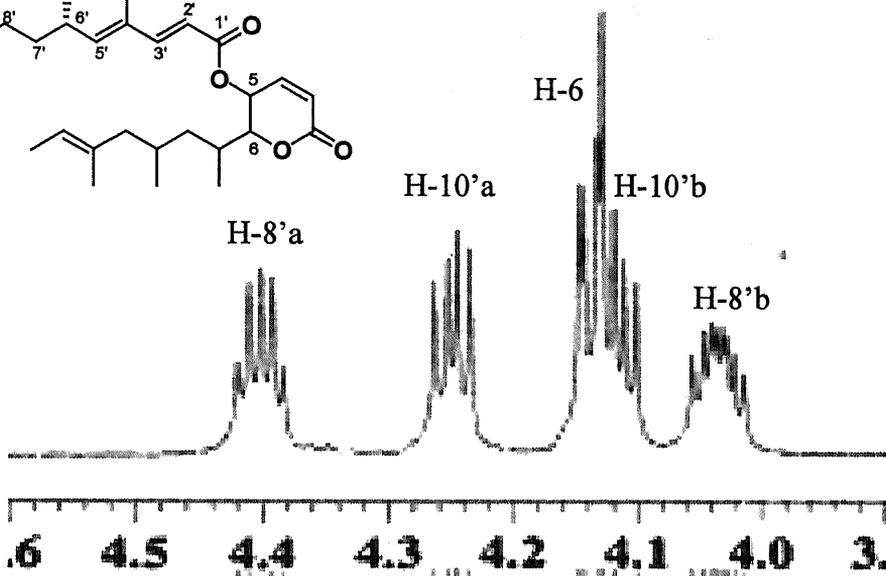
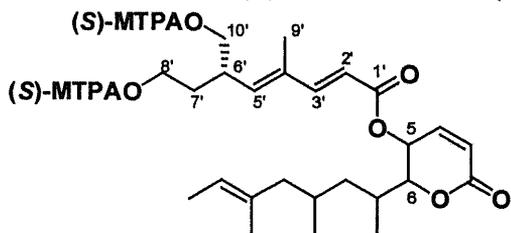
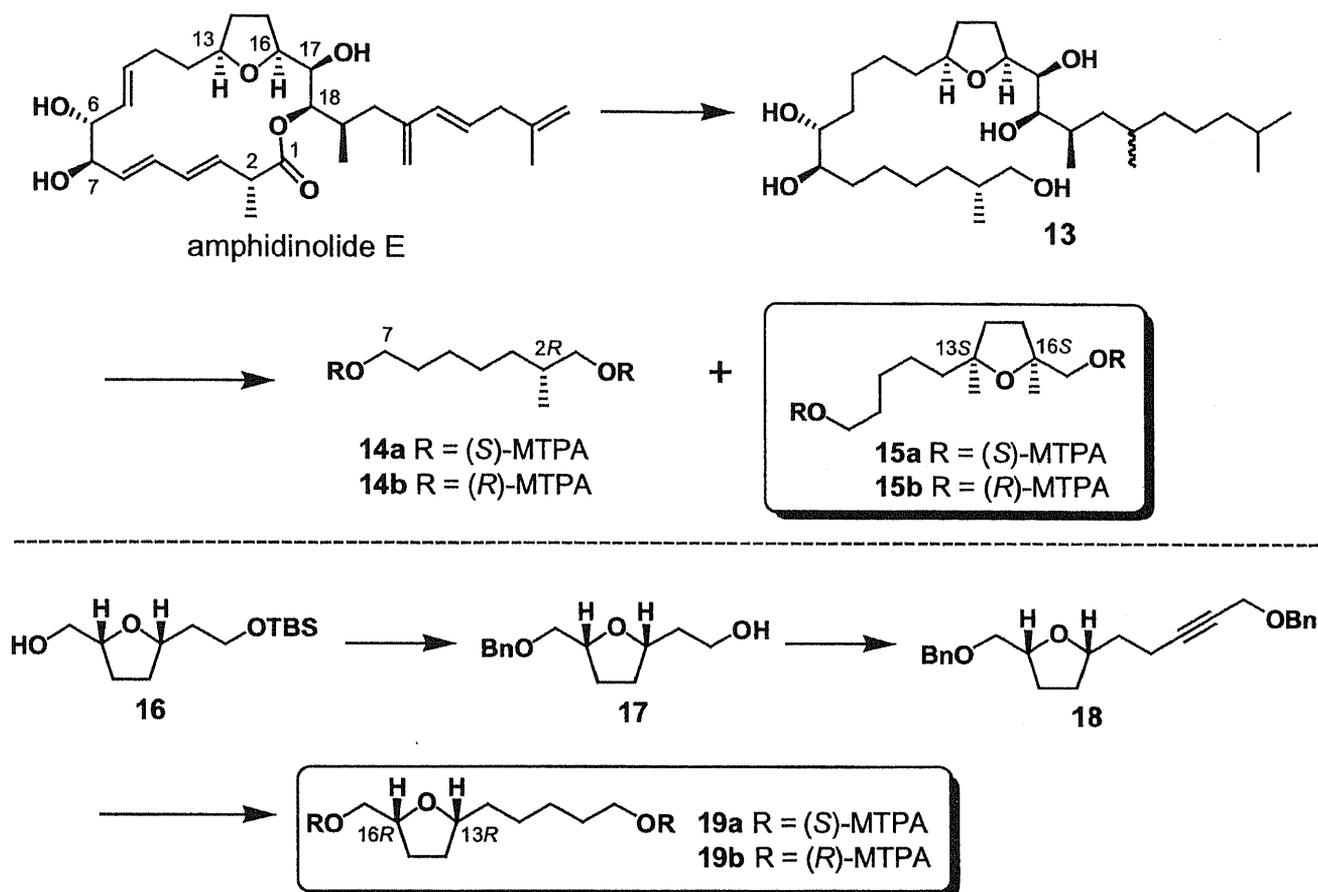


Fig. 10

また、合成品の(*R*)-および(*S*)-MTPA エステルと天然物由来の(*R*)-および(*S*)-MTPA エステルの ^1H NMR 化学シフトを比較して絶対立体配置を決定する方法は他の研究グループからも幾つか報告があり、2002年に小林らは amphidinolide E より誘導した(*R*)-および(*S*)-MTPA エステル **15a**, **15b** と合成品の **16** より得た(*R*)-および(*S*)-MTPA エステル **19a**, **19b** の ^1H NMR 化学シフトを比較し、合成品の(*S*)-MTPA エステル **19a** と天然品由来の(*R*)-MTPA エステル **15b** が、合成品の(*R*)-MTPA エステル **19b** と天然品由来の(*S*)-MTPA エステル **15a** が、それぞれ一致したことでその絶対立体配置を決定し、報告している(Scheme 7)²⁰。



Scheme 7

第二章 フラグメント A の立体化学

【第一節 フラグメント A の合成計画】

(1) フラグメント A の相対立体配置

天然物 1 のフラグメント A には四つの不斉炭素 (C-5, 6, 7, および 9) が含まれており, その立体異性体は全部で 16 種が考えられる. しかしながら, その半分の 8 つの異性体に関しては残りの 8 つのエナンチオマーに相当するので実質的に 8 種の異性体を合成すれば相対立体配置を決定でき, 比旋光度を比較すれば絶対立体配置の決定も可能であることがわかる. このことにより合成目標を, 相対立体配置の異なる 8 つのジアステレオマーに絞り込むことができる. また, 天然物 TT-1 で ^1H NMR の結合定数 ($J_{5,6}=2.5\text{ Hz}$) および H-5 と H-6 間に NOE が観察されたことから, α -ピロン環上の 5,6-位の相対立体配置は *cis* 配置であることが明らかであった^{1,2)}. これにより合成目標が Fig. 7 に示す 5,6-*cis* 配置を有するジアステレオマー, すなわち **a**(6,7-*anti*, 7,9-*anti*), **b**(6,7-*syn*, 7,9-*syn*), **c**(6,7-*syn*, 7,9-*anti*), **d**(6,7-*anti*, 7,9-*syn*) の 4 つに絞られた. つまり, この 4 つを合成すれば相対立体配置の決定が可能であると考え合成を計画した(Fig. 12).

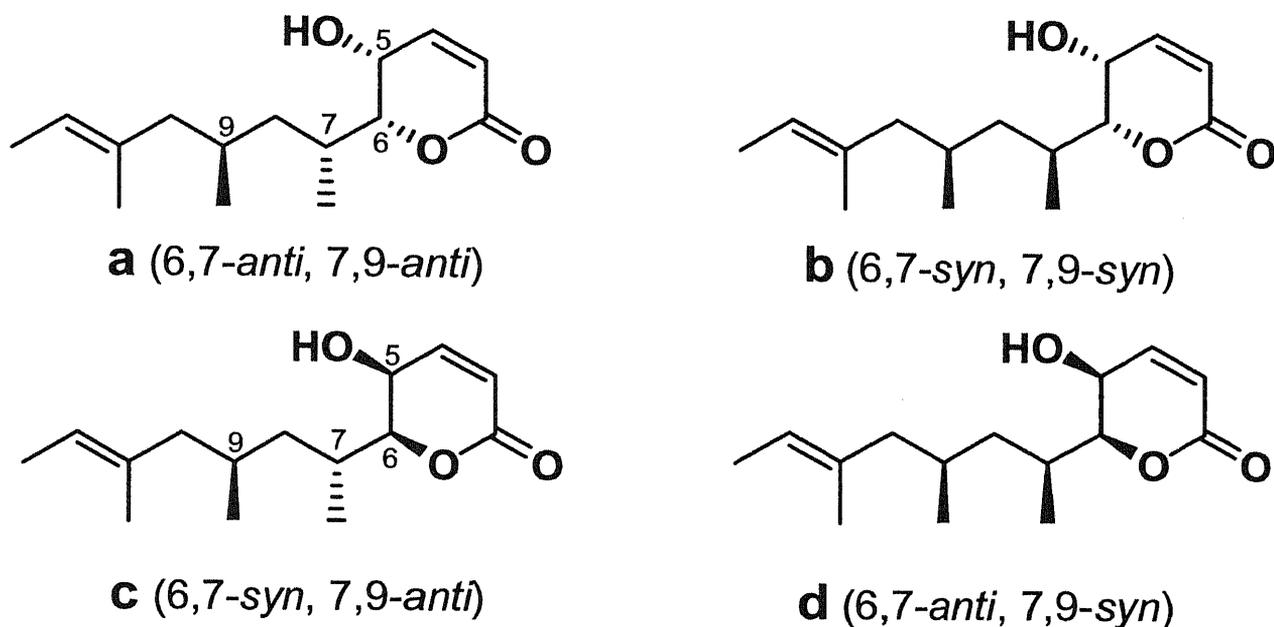
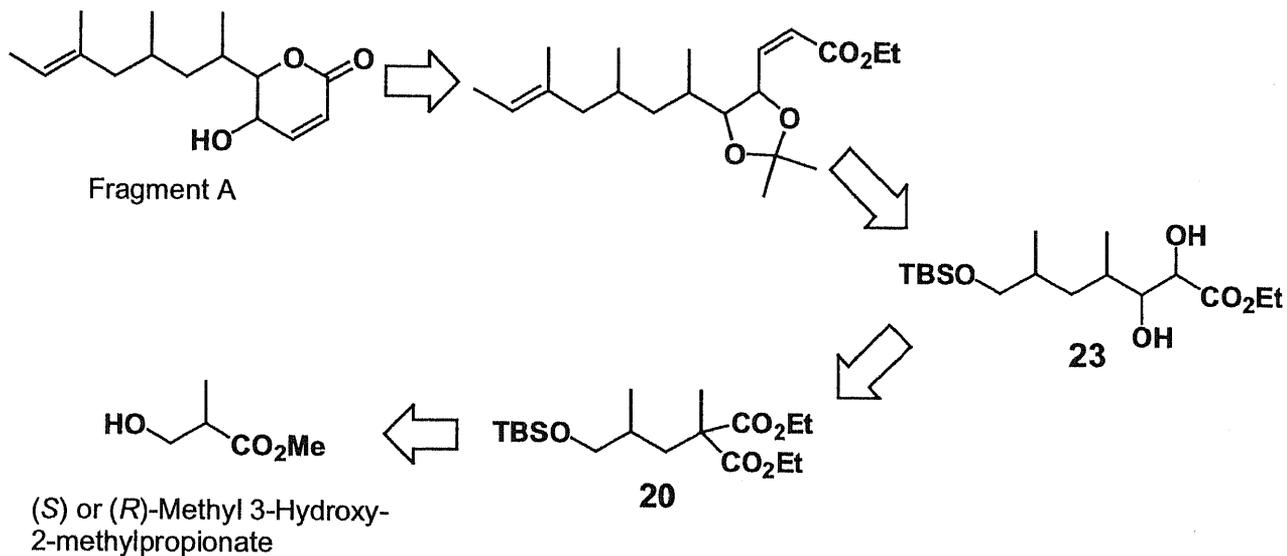


Fig. 12

(2) フラグメント A の合成ルートの計画

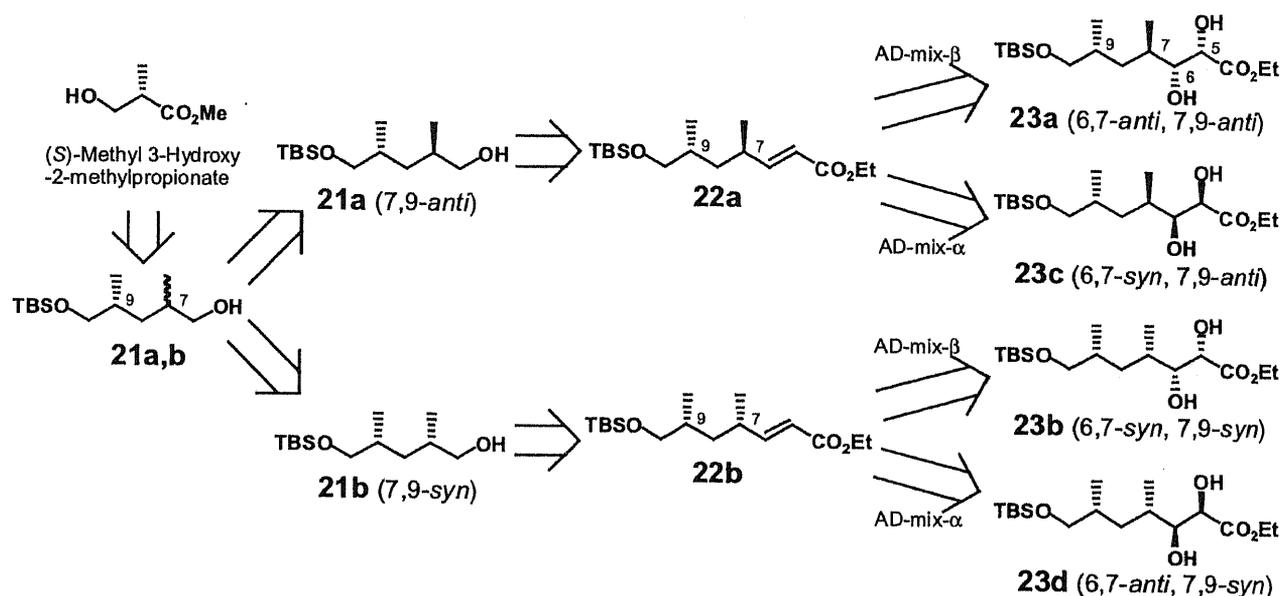
フラグメント A の合成ルートは以下の逆合成スキームによって考えた (Scheme 8). すなわちフラグメント A は不飽和エステルより、不飽和エステルはジオール **23** より誘導し、ジオール **23** はジエステル **20** から、そしてジエステル **20** は容易に入手可能な、光学活性体の (S) または (R)-2-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルを出発物質として得ることにした. 今回の合成では出発物質として (S)-2-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルを用いた.



Scheme 8

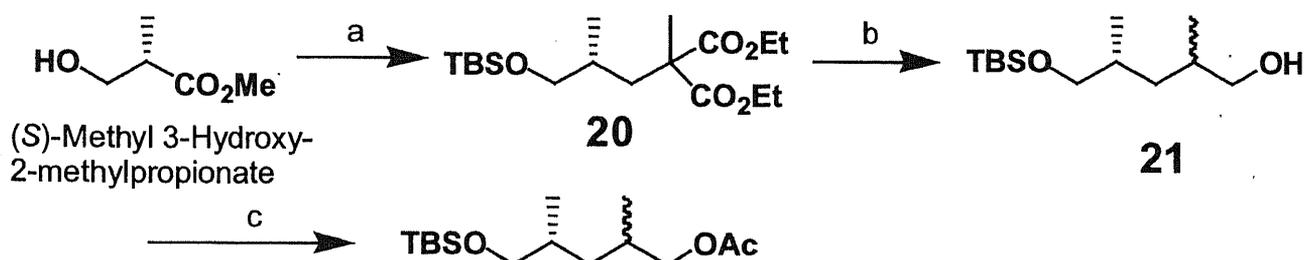
【第二節 フラグメント A の合成戦略 [1]】

フラグメント A の 4 つの不斉中心の構築法としてまず、以下の方法を考えた(Scheme 9). 光学活性体の(S)-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルを出発物質として、これをアルコール 21a,b(7,9-*syn* と 7,9-*anti* の混合物)とした後、これをリパーゼによる不斉アセチル化反応を用いたジアステレオマーの分割^{20,21)}により 21a (7,9-*anti*), 21b (7,9-*syn*) を得る. 次にこの 2 つを 22a, 22b 変換し, AD-mix- α および β を用いた不斉ジヒドロキシル化反応²³⁾を行うことで, それぞれ 23a, 23c および 23b, 23d をそれぞれ単一物質として得る.



Scheme 9

この計画に基づき実際に合成を試みた (Scheme 10). 出発物質の(S)-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルに TBS 化, 還元, 沃素化し, 続いてメチルマロン酸ジエチルを用いたアルキル化反応を行うことでジエステル 20 を得た. ジエステル 20 を脱炭酸反応, 還元によりアルコール 21 とした. アルコール 21 は, 1,3-ジメチル基に関して *syn-anti* = 1:1 のジアステレオマー混合物であることが ¹H NMR スペクトルにより確認された. このアルコール 21 をリパーゼ AK を用いた不斉アセチル化反応 (リパーゼについては第四節を参照) でジアステレオマー(*syn*, *anti*)を相互に分離しようとしたが, ほぼ定量的にアセチル化されてしまい分離が成功せず, このルートによる合成を断念し合成ルートの再検討を行った.

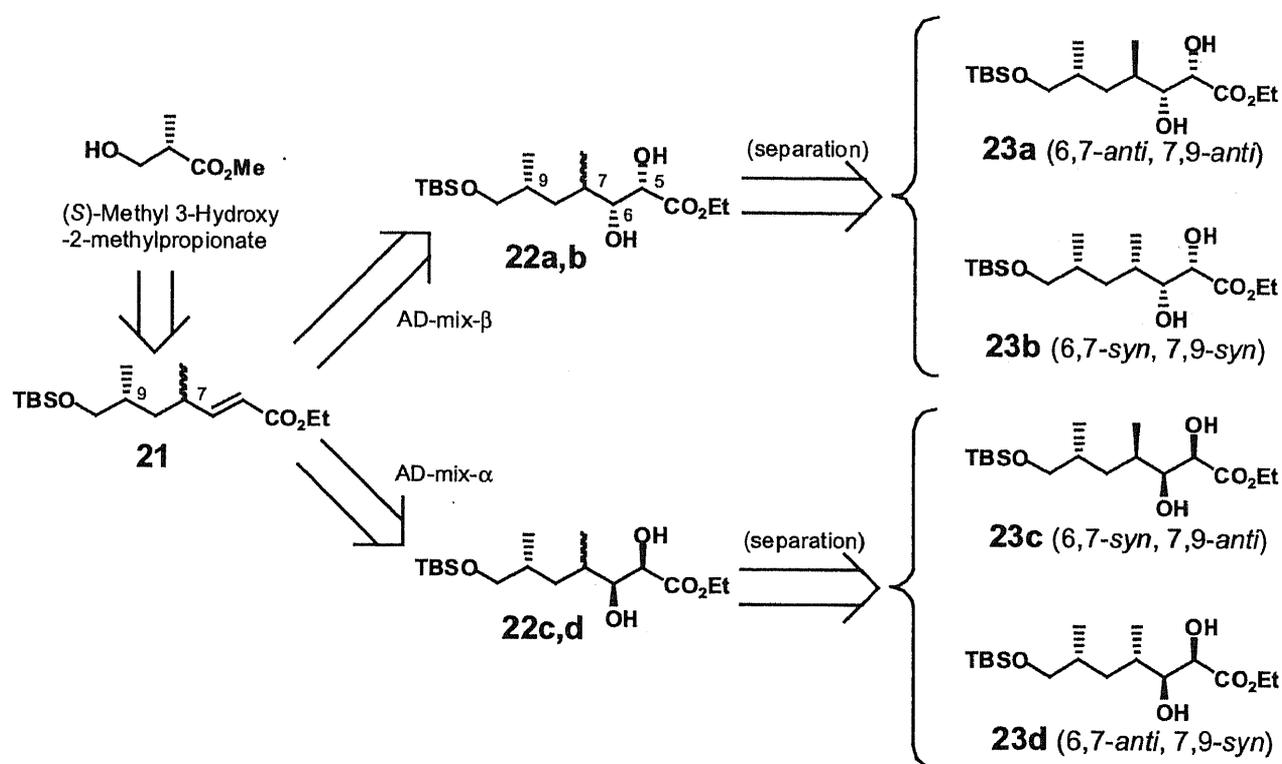


Scheme 10: a) (i) TBSCl, imidazole, DMF, 0°C, 4h (97%); (ii) DIBAL, CH₂Cl₂, 0°C, 1h (88%); (iii) Ph₃P, I₂, imidazole, benzene, rt, 3h (88%); (iv) diethyl methylmalonate, EtONa, EtOH, 80°C, 4h (84%). b) (i) LiCl, H₂O, DMSO, 190°C, 6h (73%); (ii) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 1h (86%). c) lipase AK 20, vinyl acetate, THF, rt, 52h (93%).

【第三節 フラグメント A の合成戦略 [2]】

(1) 合成計画

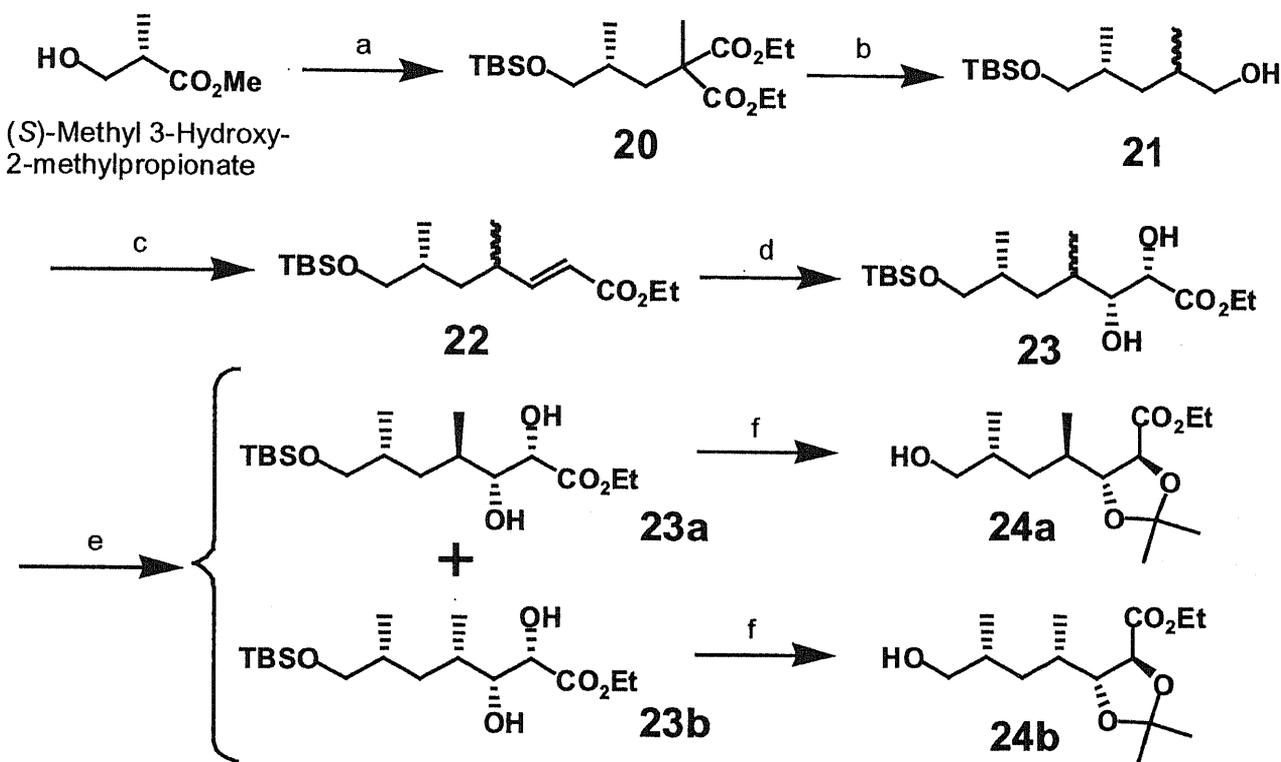
次に、新たな合成戦略として以下の方法を検討した(Scheme 11). (S)-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルを出発物質として 9 位に相当する不斉中心を S 配置に固定し、これを先程と同様に 21 へと誘導する. 先程の合成ルートではこの段階で *syn*, *anti* の分離を試みたが、今回はこの段階では分離を行わず、*syn*, *anti* の混合物のまま反応を進め、AD-mix- α および β を用いて不斉ジヒドロキシル化反応²⁰⁾を行うことにより、それぞれ 23a,b および 23c,d へと変換し C-5,6 位に相当する不斉中心をそれぞれ選択的に構築する. そして、この段階で 23a,b と 23c,d をそれぞれカラムクロマトグラフィー等で分離し 23a,b から 23a (6,7-*anti*, 7,9-*anti*)と 23b (6,7-*syn*, 7,9-*syn*)を、23c,d から 23c (6,7-*syn*, 7,9-*anti*)と 23d (6,7-*anti*, 7,9-*syn*)とすることで 4 つのジアステレオマーをそれぞれ単一物質として得る(Scheme 11).



Scheme 11

(2) ジオール 23a, 23b の調製

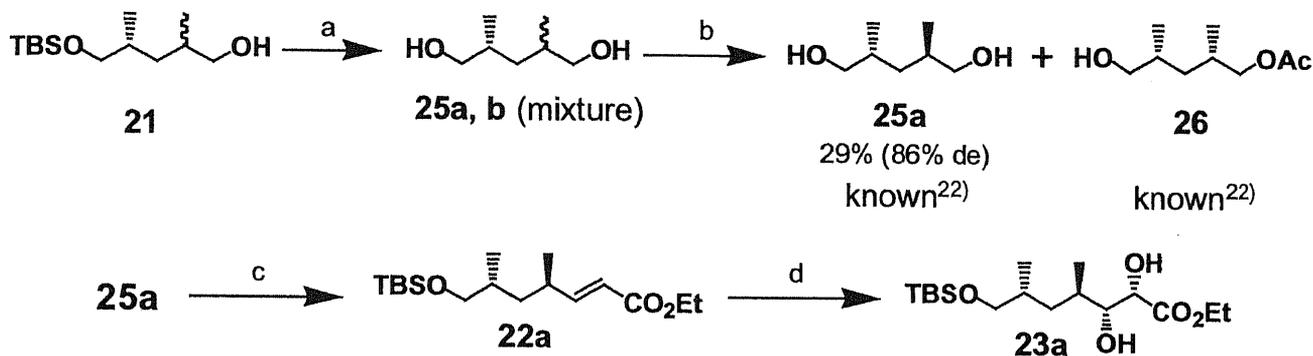
まず 23a と 23b を目標として実際に合成を行った (Scheme 12). 出発物質の (S)-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルに TBS 化, 還元, 沃素化し, 続いてメチルマロン酸ジエチルを用いたアルキル化反応を行うことでジエステル 20 を得た. ジエステル 20 を脱炭酸反応, 還元によりアルコール 21 とした. アルコール 21 は, 1,3-ジメチル基が *syn-anti* = 1:1 のジアステレオマー混合物であった. 次にこのアルコール 21 を分離せずに Swern 酸化, Horner-Emmons 反応により α,β -不飽和エステル 22 へと変換した後, AD-mix- β を用いた不斉ジヒドロキシル化を行うことでジオール 23 へ誘導した. このジオール 23 を, MPLC により相互に分離することで, 7,9-*anti* の 23a と 7,9-*syn* の 23b がそれぞれ得られた. そしてジオール部の保護, 脱 TBS 化を行い 23a および 23b をそれぞれ 24a および 24b とした.



Scheme 12: a) (i) TBSCl, imidazole, DMF, 0°C, 4h (97%); (ii) DIBAL, CH₂Cl₂, 0°C, 1h (88%); (iii) Ph₃P, I₂, imidazole, benzene, rt, 3h (88%); (iv) diethyl methylmalonate, EtONa, EtOH, 80°C, 4h (84%). b) (i) LiCl, H₂O, DMSO, 190°C, 6h (73%); (ii) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 1h (86%). c) (i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C, 2h; (ii) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, DME, 0°C, 2h (90% for 2 steps). d) AD-mix- β , CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O (1:1), rt, 40h (87%). e) Separation with MPLC f) (i) (CH₃)₂C(OCH₃)₂, TsOH, acetone, rt, 1h (89%); (ii) TBAF, THF, rt, 1h (88%).

(3) 標品 23a の調製

23a と 23b の分離の際に、両者を区別するために *anti* の 23a を別途に合成し、それを標品として用いた (Scheme 13). アルコール 21 より得られる *syn*-ジオールと *anti*-ジオールの混合物 25a,b を lipase AK を用いた不斉アセチル化反応により分離を行った. この場合も主成分の *anti* の 25a の中に 25b も少量混入するが、得られたジオールで反応を数回繰り返すことにより、比較的高純度の 25a を得ることができた (詳細は第四節を参照). 一方、26 については、混入する少量の 25a 由来の *anti*-モノアセタートの分離がうまく行われず、高純度のものは得られなかった. この分離の詳細については後の Scheme 17 (詳細は第四節を参照) に示す. この 2 つは文献値と比較を行い 25a, 26 の 1,3-ジメチル基に関する立体化学 (*syn/anti*) をそれぞれ確認した²²⁾. このようにして得られた *anti*-ジオール 25a をモノ TBS 化, Swern 酸化, Horner-Emmons 反応により *anti* 配置をもつ α,β -不飽和エステル 22a へと変換した. そしてエステル 22a に AD-mix- β を用いた不斉ジヒドロキシル化を行うことで *anti*-ジオール 23a を単一物質として得た.



Scheme 13: a) TBAF, THF, rt, 3h (92%). b) lipase AK 20, vinyl acetate, THF, 3 days. c) (i) TBSCl, imidazole, DMF, 0°C, 2h (63%); (ii) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C, 2h; (iii) (EtO)₂P(=O)CH₂CO₂Et, NaH, DME, 0°C, 2h (84% for 2 steps). d) AD-mix- β , CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O (1:1), (61%)

(4) MPLC によるジオール **23a**, **23b** の分離

ジオール **23a**, **23b** の分取を行う前に、まず分析 HPLC により用いる溶媒の検討を行った。その結果、MeOH/H₂O = 85 : 15 の溶媒で流出させたときに、2つの主要なピーク(retention time: peak a, 23 min.; peak b, 24 min.)が観測され、相互に分離可能であることがわかった (Fig. 13)。条件については以下に示す。

- column : Develosil OCS-UG-5 (φ10.0×240 mm) [野村化学]
- solvent : MeOH/H₂O = 85 : 15
- UV : 220nm
- flow : 2.0 ml / min
- chart : 300 mm / h

次に同様の溶媒で分取 MPLC を試みたが、Fig. 12 で観測された2つピークが完全に重なってしまい分離できなかった。しかしながら、溶媒の極性を上げ MeOH/H₂O = 75 : 25 に変更したところ Fig.14 のようになり、それぞれ分取しフラクション a, b を得た。今回行った分取 MPLC の条件は以下の通りである。

- column : Lop-OCS (φ24.0×360 mm) [野村化学]
- solvent : MeOH/H₂O = 75 : 25
- UV : 220nm
- flow : 11.0 ml / min
- chart : 300 mm / h

得られたフラクション a, b をそれぞれ分析 HPLC を行ったところ a, b は相互に分離され、このうちフラクション a が、標品として別途に調製した *anti-23a* と一致した (Fig. 15)。

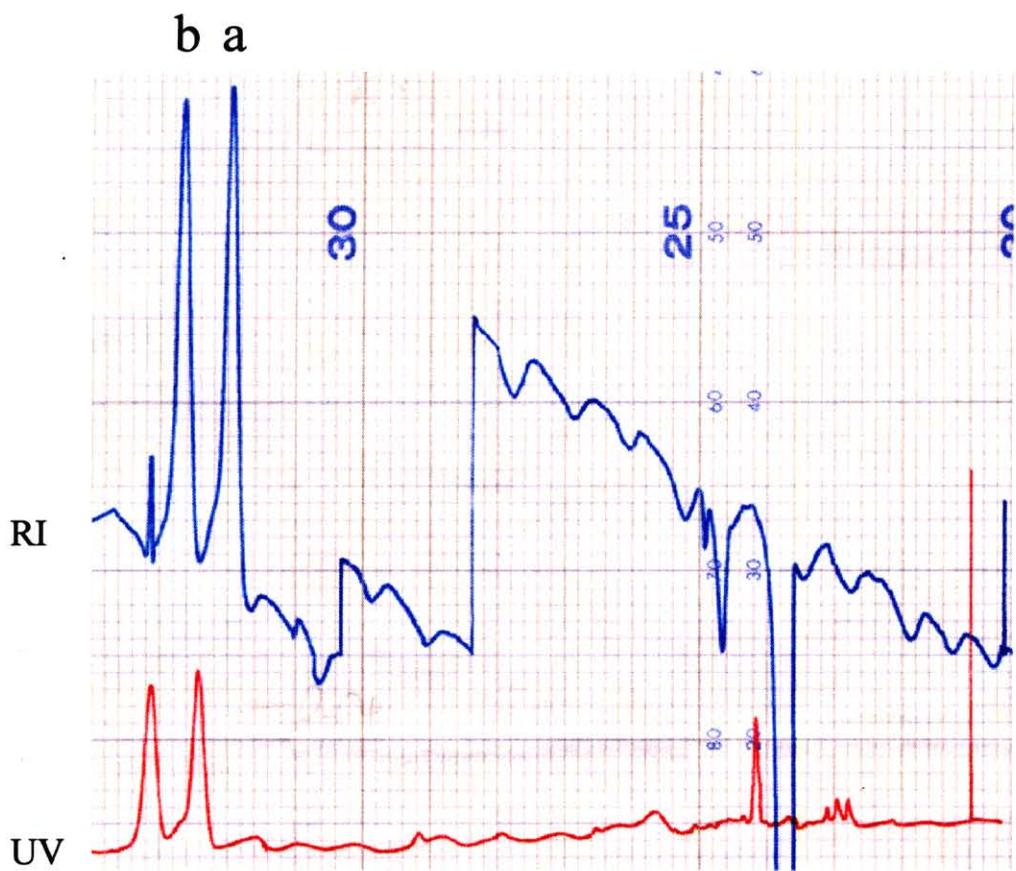


Fig. 13

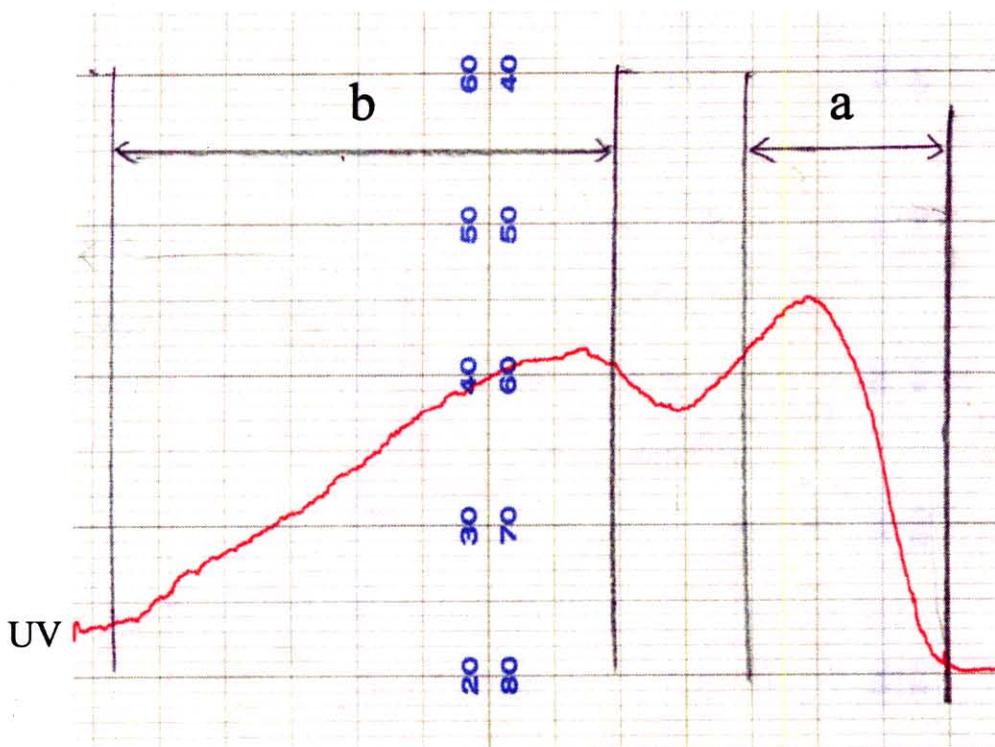
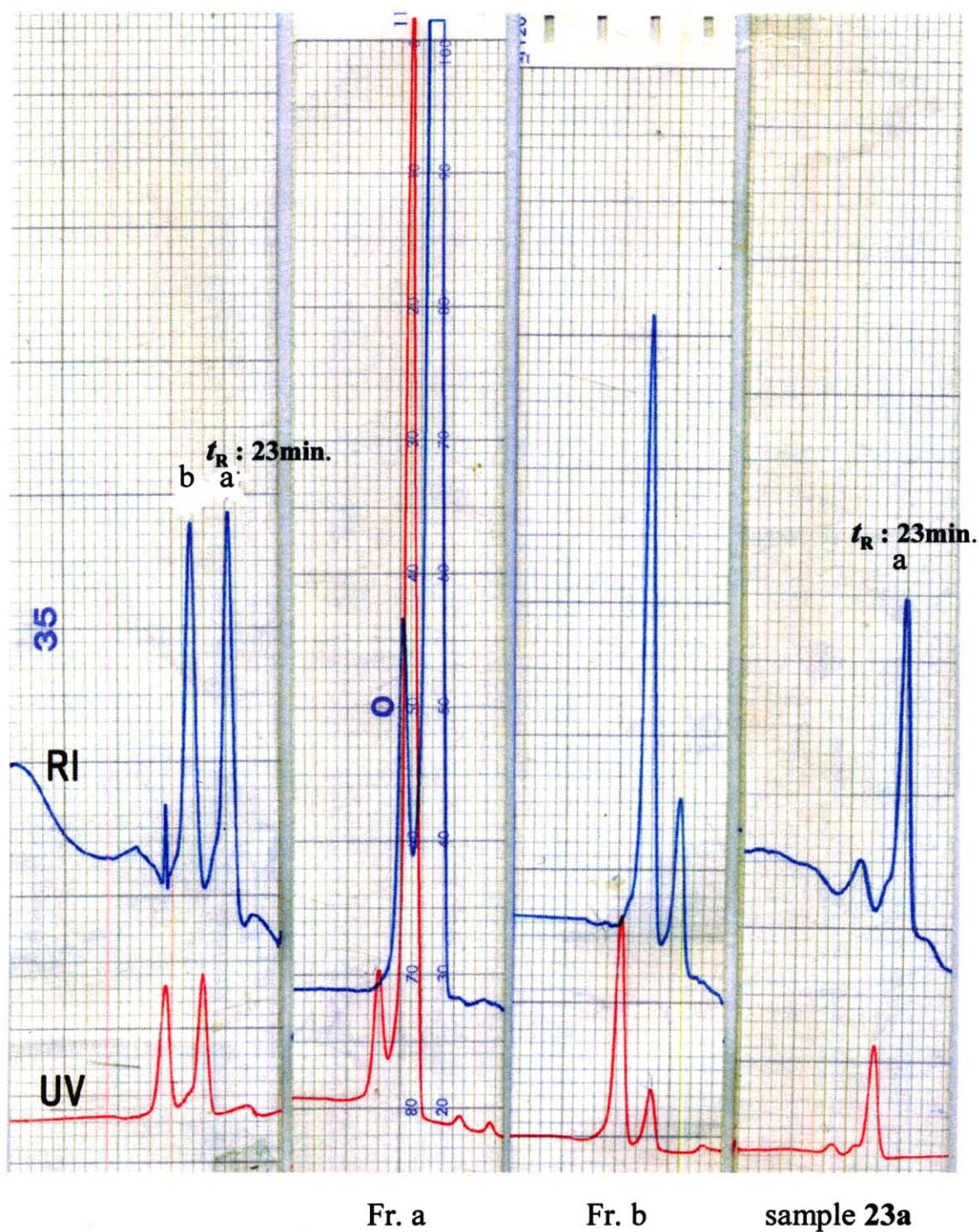


Fig. 14

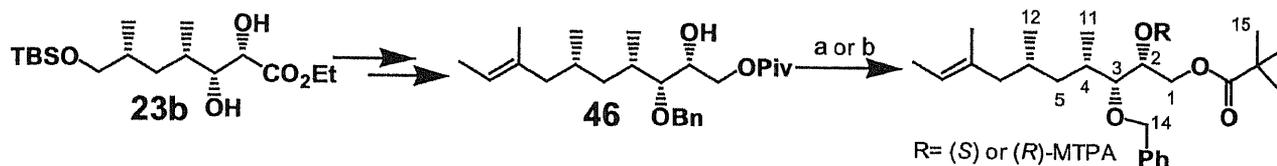


分析HPLCで観測されたピーク2つのピーク(aおよびb)は t_R が、それぞれピークaは23分、ピークbは24分であった。評品として調製したジオール23aの t_R は23分であったことから得られたピークaが23aであることが明らかになった。

Fig. 15

(5) ジオール **23b** のジオール部の立体化学

この合成ルートの途中で、不斉ジヒドロキシル化反応により構築される 5,6-位に相当する不斉中心の絶対立体化学を確認するために **23b** を **49** へ誘導し、次の実験を行った。**49** をピリジン溶媒中、(R)-および(S)-MTPACl で処理して(R)-および(S)-MTPA 化を試みたが、反応が全く進行せず、原料の **49** が回収されるだけであった。しかしながらジクロロメタン、トリエチルアミン、DMAP 中で (R)-および(S)-MTPACl で処理を行ったところ反応が進行し、**49** の(R)-および(S)-MTPA エステルが得られた (Scheme 14)。**49** の(R)-MTPA エステルおよび、(S)-MTPA エステルの 2 位付近の ¹HNMR 化学シフト(δ_S および δ_R)とその差 $\Delta\delta$ ($= \delta_S - \delta_R$)は Table 3 に示すようになった。



Scheme 14: a) (S)-MTPACl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 16h, (91%). b) (R)-MTPACl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 16h (87%).

Table 3

position	δ_S	δ_R	$\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$)
1	4.52 (dd, $J = 3.5, 12.8$)	4.54 (dd, $J = 2.9, 12.7$)	-0.02
	4.16 (dd, $J = 5.9, 12.8$)	4.11 (dd, $J = 4.4, 12.7$)	0.05
2	5.50 (m)	5.43 (m)	0.07
3	3.52 (m)	3.65 (dd, $J = 2.5, 8.0$)	-0.13
4	1.74 (m)	1.81 (m)	-0.07
	0.92 (m)	1.01 (m)	-0.08
5	1.30 (m)	1.44 (m)	-0.14
11	0.94 (d, $J = 7.0$)	1.01 (d, $J = 7.0$)	-0.07
12	0.71 (d, $J = 6.0$)	0.77 (d, $J = 6.1$)	-0.06
14	4.40 (d, $J = 11.8$)	4.61 (d, $J = 11.8$)	-0.21
	4.40 (d, $J = 11.8$)	4.49 (d, $J = 11.8$)	-0.09
15	1.20 (s)	1.17 (s)	0.03

Table 3 の $\Delta\delta$ の値を改良 Mosher 法の理論に基づいて当てはめ、モデルを作成した (Fig. 16)²⁴。この結果、**49** の C-2 位 (TT-1 の C-5 位に相当) の絶対立体配置は R 配置であることが明らかとなり、Sharpless の提唱通りであることを確認した。

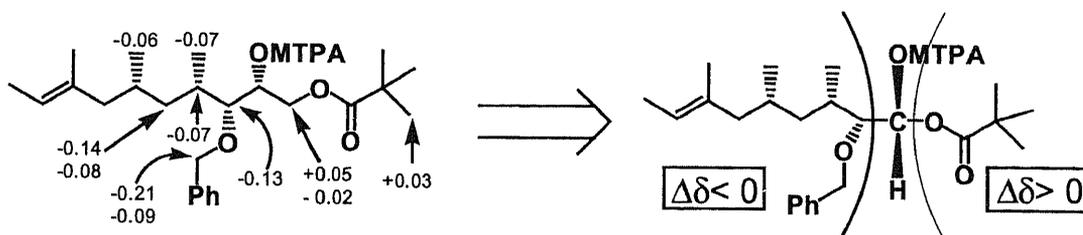
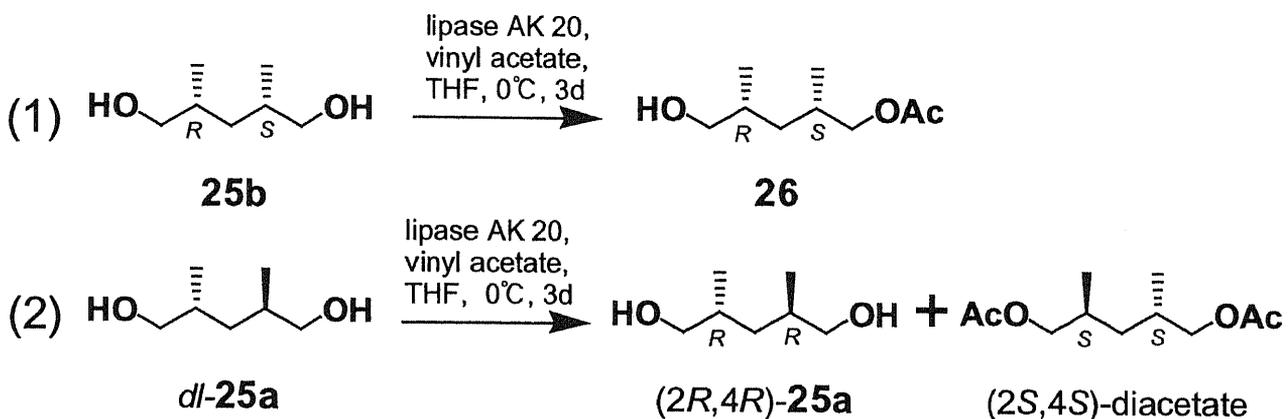


Fig. 16

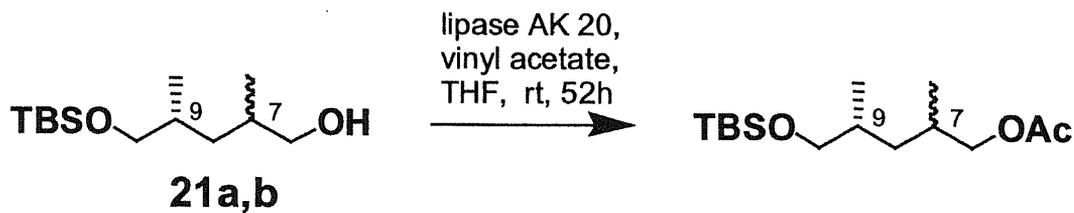
【第四節 リパーゼを用いた立体異性体の分割について】

今回の合成ルートでリパーゼ AK を用いた不斉アセチル化によりジアステレオマーの分離を試みている。リパーゼ AK を用いてアセチル化反応を行うと、S 配置の二級メチル基の隣のヒドロキシル基が選択的にアセチル化されることが知られており、光学活性体を分割する手法として広く用いられている^{21,22}。

今回分離を試みた 2,4-ジメチルブタンジオールに関してリパーゼ AK を用いた不斉アセチル化反応により *syn*-の **25b** からは光学活性体のモノアセタート **26b** を、*anti*-の *dl*-**25a** で同様の反応を行った場合は(2*R*,4*R*)-**25a** と(2*S*,4*S*)-のジアセタートをそれぞれエナンチオ選択的に得たという報告例がある(Scheme 15)。そこで、この方法でジアステレオマー**21a,b**の分離も可能であると考え同様の方法を試みたが *syn*, *anti*-共に完全にアセチル化されてしまい選択性が全く得られず分離を達成できなかった (Scheme 16)。

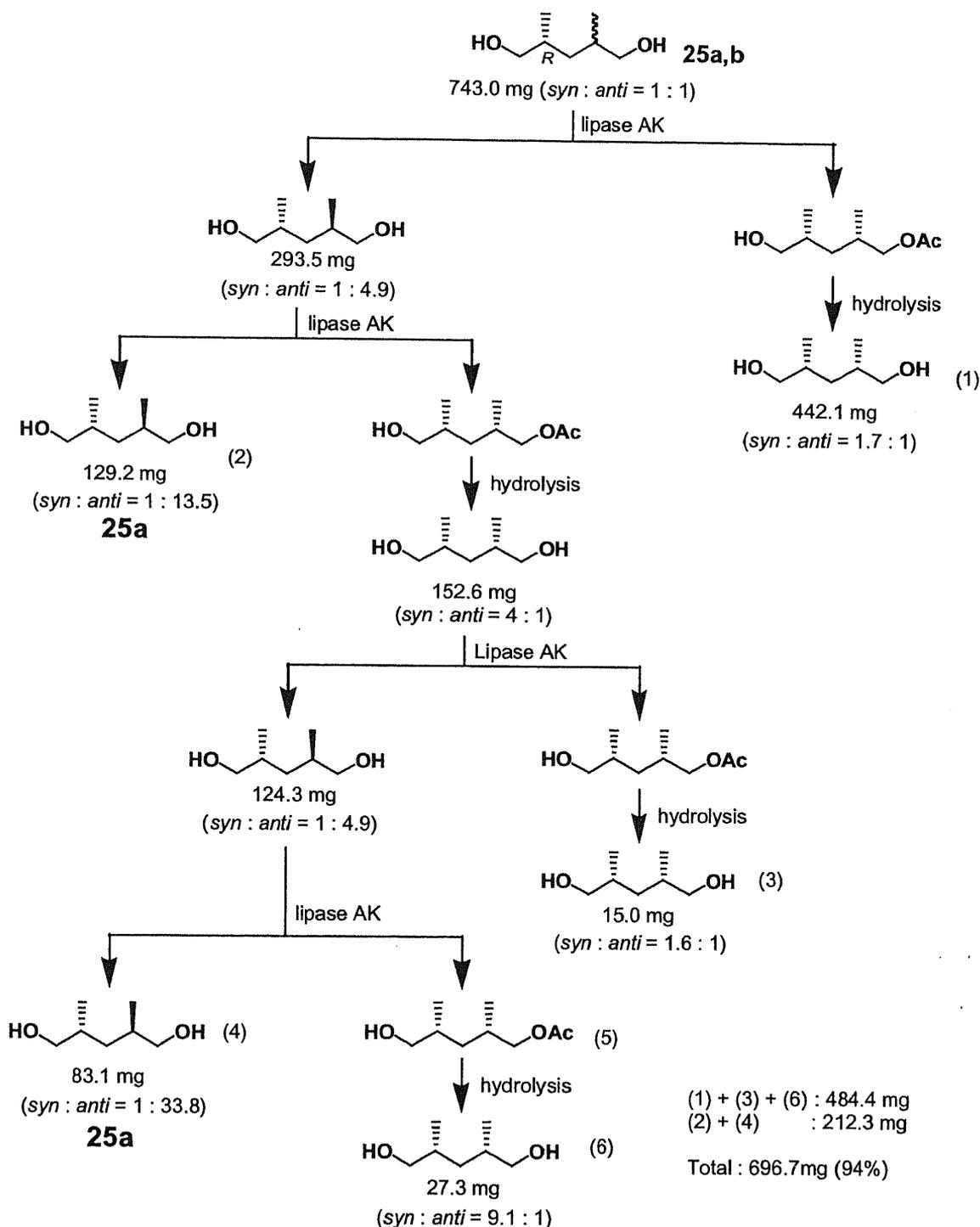


Scheme 15



Scheme 16

次に、**25a,b** を脱シリル化して得られた 2,4-ジメチルブタンジオールのジアステレオマー混合物 **25a,b** について同様に分離を行ってみたところ、あまり高い立体選択性は得られなかった(Scheme 17)。しかしながら、アセチル化されずに回収されたジオールについては、同様の反応を繰り返して行くことで少しずつ純度が上がり、比較的高純度の *anti*-**25a** が得られた。一方、得られたアセチル化体については加水分解してから再度反応を行ったが、高純度のものは得られなかった。尚、*syn*, *anti*-の各ジアステレオマーの立体に関しては Scheme 17 の(4), (5)の 2 つを、¹H NMR スペクトルを文献値と比較し確認した。



(この Scheme ではメジャーなジアステレオマーの構造式を示した)

Scheme 17

【第五節 フラグメント A の 1,3-ジメチル基の相対立体配置の推定】

Scheme 12 で得られた **23a**, **23b** で **24a**, **24b** の 1,3-ジメチル基の間のメチレン水素の ^1H NMR 化学シフトを見たところ, *anti* 配置(**23a** および **24a**)では等価に, *syn* 配置(**23b** および **24b**)では非等価に観察されていた (Fig. 17 に記載). そこでフラグメント A の側鎖上の 1,3-ジメチル基の相対立体配置について, 1,3-ジメチル基に挟まれたメチレン基上水素の ^1H NMR 化学シフトから *syn* または *anti* を判別する方法について検討した.

文献調査^{21,25)}ならびに当研究室で調製した合成化合物の化学シフトデータを検討した結果, 当該メチレン基の二つの水素の化学シフトは, *anti*-1,3 ジメチル基では等価に ($\Delta\delta=0$ ppm), *syn*-1,3 ジメチル基では非等価に ($\Delta\delta=0.2-0.6$ ppm) 観察されるという比較的顕著な傾向があることが明らかとなった (Fig. 17).

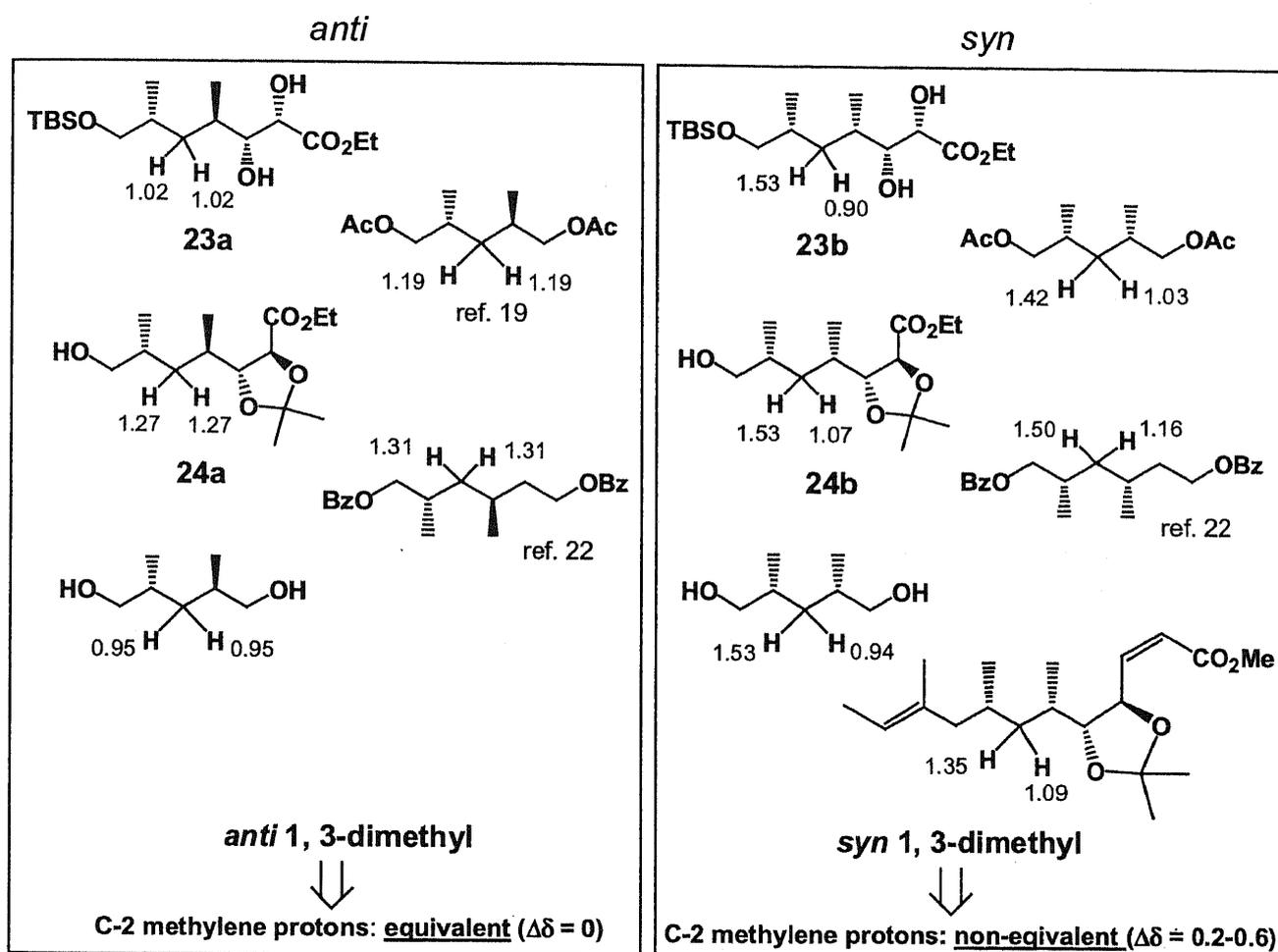
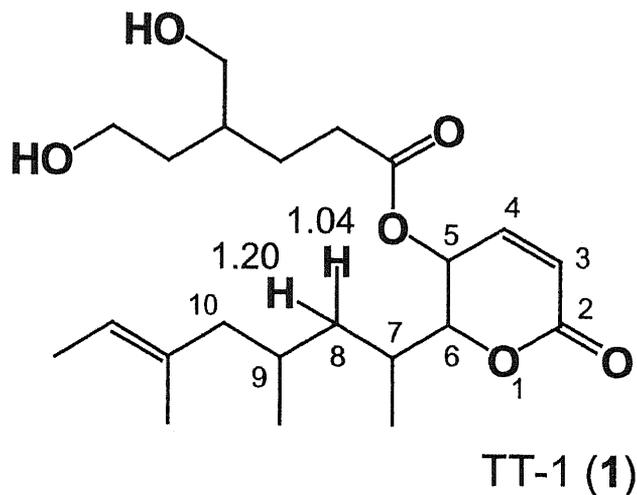


Fig. 17

天然物 1 では、8 位メチレン基の二つの水素は非等価に ($\Delta\delta 1.04$ および 1.20 ; $\Delta\delta=0.16$ ppm) 観察されたことから、作業仮説として天然物 1 の 7 位、9 位の 1,3-ジメチル基の相対配置は *syn* と推定した (Fig. 18).



C-2 methylene: non-equivalent

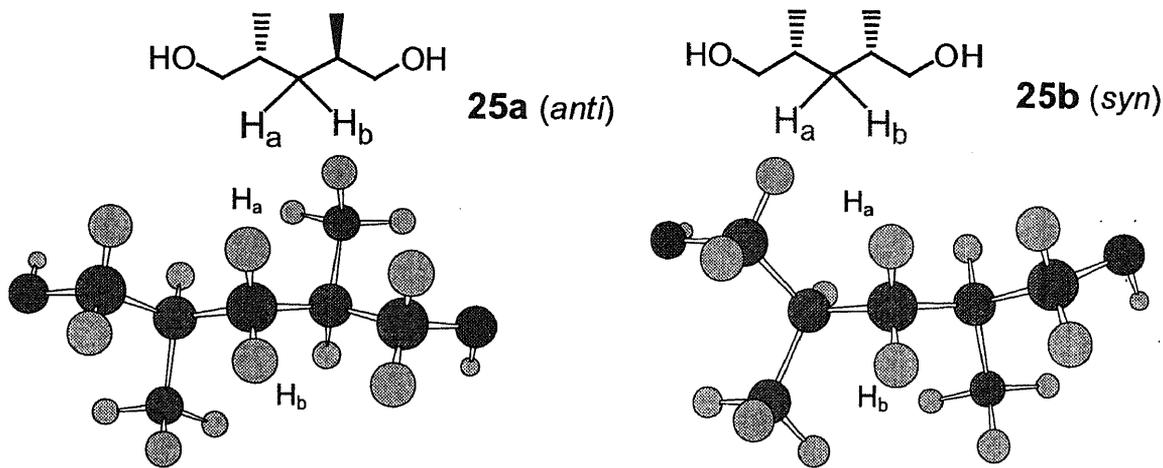


1, 3-dimethyl: *syn*

[our working hypothesis]

Fig. 18

anti の 25a と *syn* の 25b についてモデルを作成したところ、Fig. 19 に示すようになった。*anti*-25a では 2 つのメチレン水素と、隣接する 2 つのメチル基間の距離が同じ、すなわち環境が同じになるので等価になる。一方 *syn*-25b では 2 つのメチレン水素と、隣接する 2 つのメチル基間の距離が異なる、すなわち異なった環境になるので非等価になると推測される。



2 つメチレン水素の、メチル基間の距離が同じ(等価)

2 つメチレン水素の、メチル基間の距離が異なる(非等価)

Fig. 19

従って、5,6-*cis* かつ 7,9-*syn* 配置を有し、6位-7位間の相対配置が異なる2種のジアステロマーすなわち、6,7-*syn* の **b** と 6,7-*anti* 配置をもつ **d** の2つをそれぞれ合成すれば、フラグメントAの相対配置が決定できるものと考え、合成を計画した (Fig. 20).

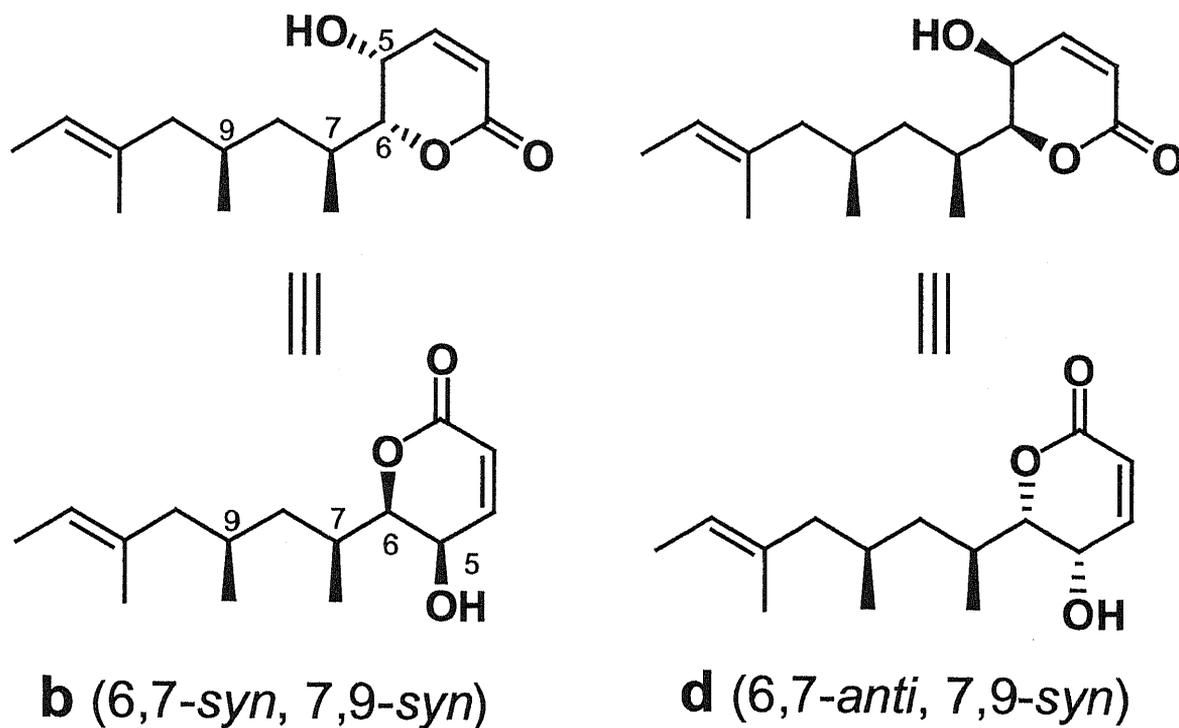


Fig. 20

また、1,3-アセチル基(1)²⁶⁾や1,3-ジメトキシ基(2)²⁷⁾について同様の議論が行われており、間のメチレン基の水素の¹H NMR化学シフトが *syn* 配置では非等価に、*anti* 配置では等価に現れると報告されている(Fig. 21).

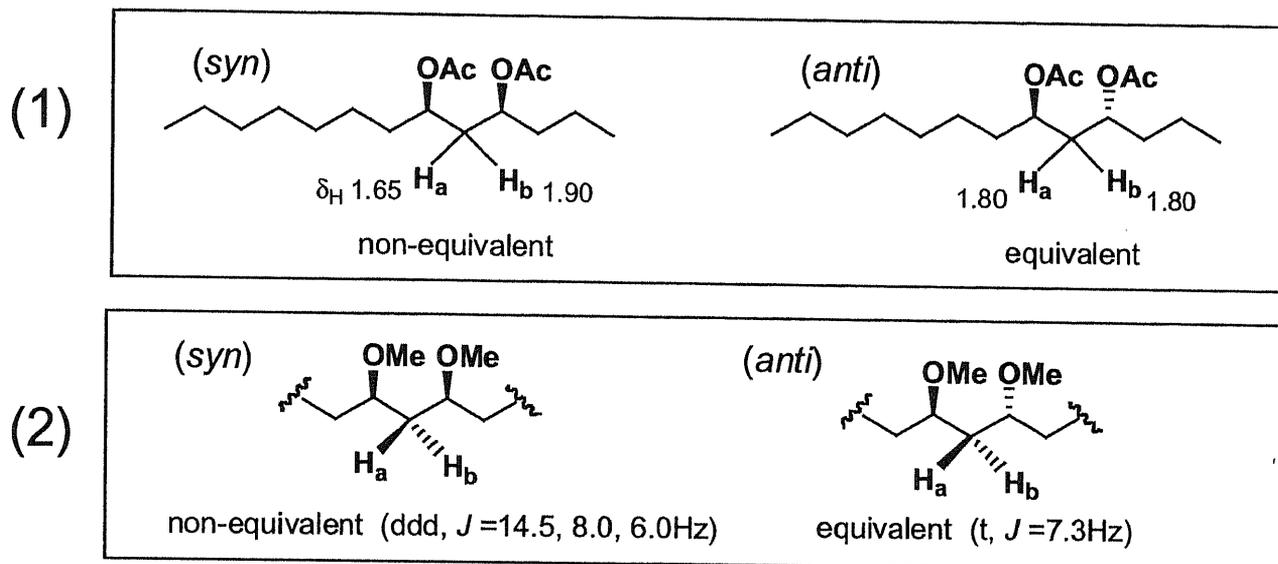
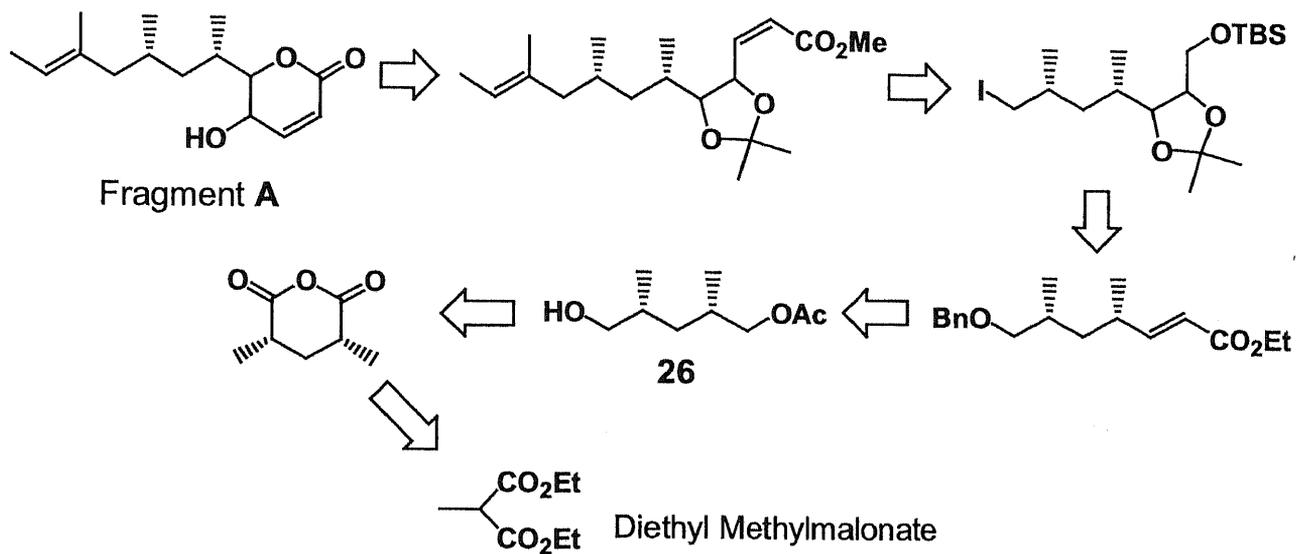


Fig. 21

【第六節 フラグメントAの合成】

(1) 合成計画

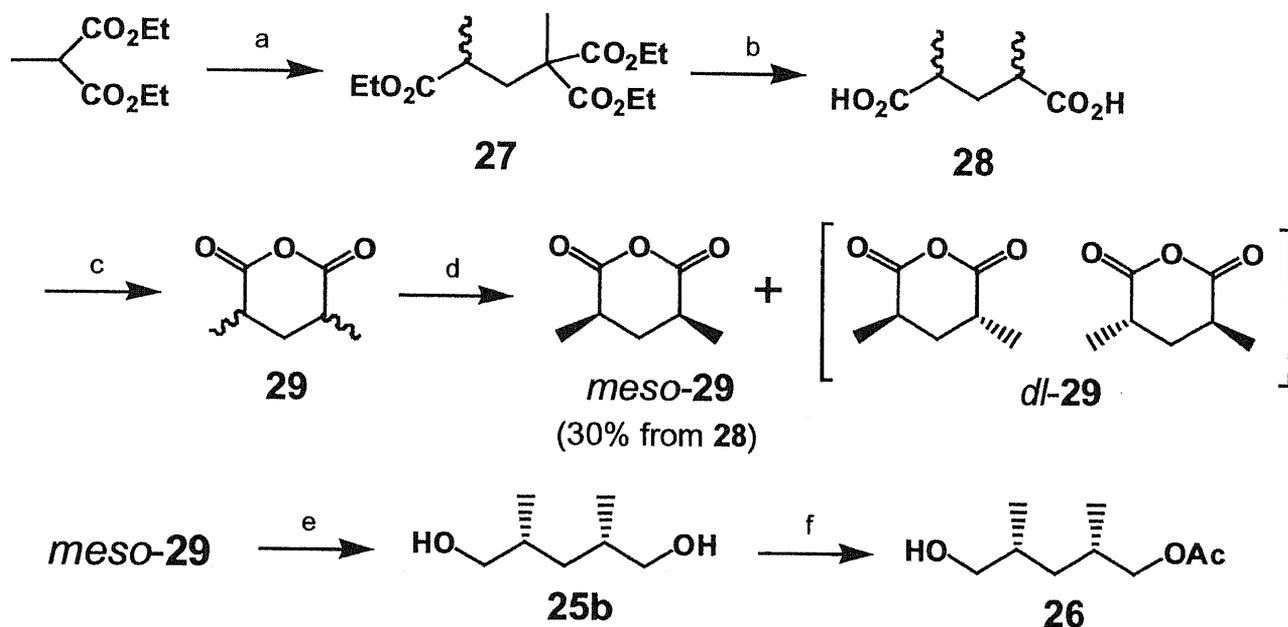
7,9-位の1,3ジメチル基に関して目標を *syn* 配置のものに絞られたのでフラグメントAの合成ルートを再検討を行った (Scheme 18). 以前の合成計画 (Scheme 9, 11)では(S)-2-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルを出発物質として7,9-*anti*と7,9-*syn*の2種をすることを目的としていた. しかし, この計画ではメチルマロン酸ジエチルより誘導される *meso*-2,4ジメチルを用い, これを lipase AK を用いた不斉アセチル化で *syn* 配置を持つモノアセート **26**のみを光学活性体として調製し, これを出発物質として用いることにした.



Scheme 18

(2) 7,9-*syn* 配置のモノアセタート **26** の調製

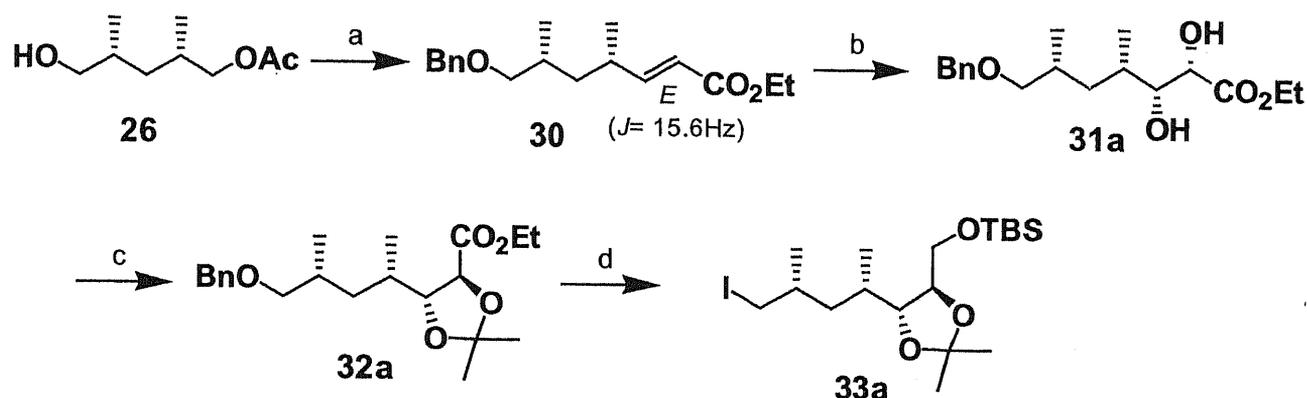
まず、7,9-*syn* 配置のモノアセタート **26** は、文献既知の方法により調製した (Scheme 19). メチルマロン酸ジエチルを Michael 付加反応²⁸⁾, 加水分解, 続いて脱炭酸反応を行うことで 2,4-ジメチルグルタル酸(*meso* + *dl*) **29** へと誘導し²⁹⁾, これを無水酢酸で処理して酸無水物とし, 再結晶により *meso*-2,4-ジメチルグルタル酸 **29** を結晶として得た^{28,29)}. そして *meso*-**29** を還元, lipase AK による不斉アセチル化により *syn* ジメチル配置の光学活性なモノアセタート **26** を得た^{21,22)}. ここで得られたモノアセタート **26** は, 比旋光度を文献値と比較することで [**26**: $[\alpha]_D^{23} +9.76$ (*c* 2.10, CHCl_3), 文献値²²⁾: $[\alpha]_D^{20} +10.4$ (*c* 1.2, CHCl_3)] その立体化学を確認した.



Scheme 19: a) methyl methacrylate, EtONa THF, rt, 76h (99%). b) (i) 2N NaOH, MeOH, rt, 1h; (ii) conc. HCl, reflux, 8h, (96% for 2 steps). c) Ac_2O , reflux, 2h. d) recrystallization. e) LiAlH_4 , THF, rt, 1h (84%). f) lipase AK 20, vinyl acetate, THF, rt, 42h (71%).

(3) 沃素化物 33a の調製

モノアセタート **26** をベンジル化, 脱アセチル化後, Swern 酸化, Horner-Emmons 反応を行い α,β -不飽和エステル **30** へと変換した. 得られた **30** の共役二重結合部の立体化学については $^1\text{H NMR}$ スペクトルのカップリング定数 ($J_{3,4} = 15.6 \text{ Hz}$) により *E* 配置であることが確認された. この **30** を AD-mix- β を用いた不斉ジヒドロキシ化²³⁾によりジオール **31a** (6,7-*syn*) とした後, ジオールの保護を行いエステル **32a** を得た. 次に還元, TBS 化, 脱ベンジル化, 沃素化を行い沃素化物 **33a** へ変換した (Scheme 20).



Scheme 20: a) (i) benzyl-2,2,2-trichloroacetiimidate, TfOH, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (1:1), rt, 4h; (ii) NaOHaq, MeOH, rt, 1h (68% for 2 steps). (iii) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 2h; (iv) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, DME, 0°C , 2h (91% for 2 steps). b) AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH/ H_2O (1:1), rt, 40h (78%). c) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, TsOH, acetone, rt, 1h (96%). d) (i) LiAlH_4 , THF, rt, 0.5h; (ii) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 2h (94% for 2 steps); (iii) H_2 , Pd/C, EtOH, rt, 18h (91%); (iv) I_2 , Ph_3P , imidazole, benzene, rt, 2h (97%).

(4) クロスカップリング反応による末端アルケン部の導入

次に沃素化物 **33a** への、クロスカップリング反応による末端オレフィン部の導入について反応の条件検討を行った (Table 2). 根岸反応^{29,31)}, アルキルリチウム試薬によるクロスカップリング反応³²⁾の2種類の方法についてそれぞれ条件(反応温度, 反応試薬の等量)を変えて反応を試みたところ, 根岸反応の条件 (run 1-5) においては反応が全く進行せず, 原料の沃素化物が回収されるだけであった. 一方, アルキルリチウム試薬を用いた場合 (run 7-10) は反応が進行し, 目的のアルケン **34a** が, ある程度の収率で得られた.

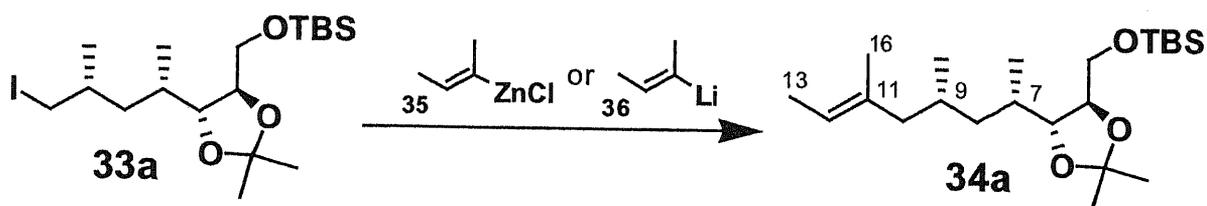


Table 2

run	reagent	solvent	catalyst	temp.	time	yield
1	35 (3.0eq.)	THF	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05eq.)	rt	2h	(no reaction)
2	35 (2.0eq.)	THF	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05eq.)	rt	2h	(no reaction)
3	35 (1.0eq.)	THF	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05eq.)	rt	2h	(no reaction)
4	35 (3.0eq.)	THF	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05eq.)	0		

この反応で得られた **34a** のアルケン部の立体配置については ¹³C NMR 化学シフト [δ_c 13.4 (C-13) と 15.5 (C-16)] を, の3-メチル-2*E*-ヘキセンおよび3-メチル-2*E*-ヘキセンの文献値³³⁾と比較し, **34a** の C-16 位の炭素の ¹³C NMR 化学シフトが高磁場シフトしていたことから *E* アルケンであることを確認した (Fig. 22).

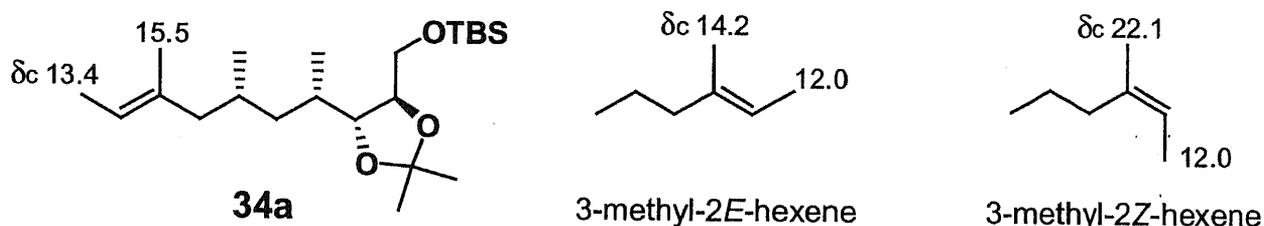
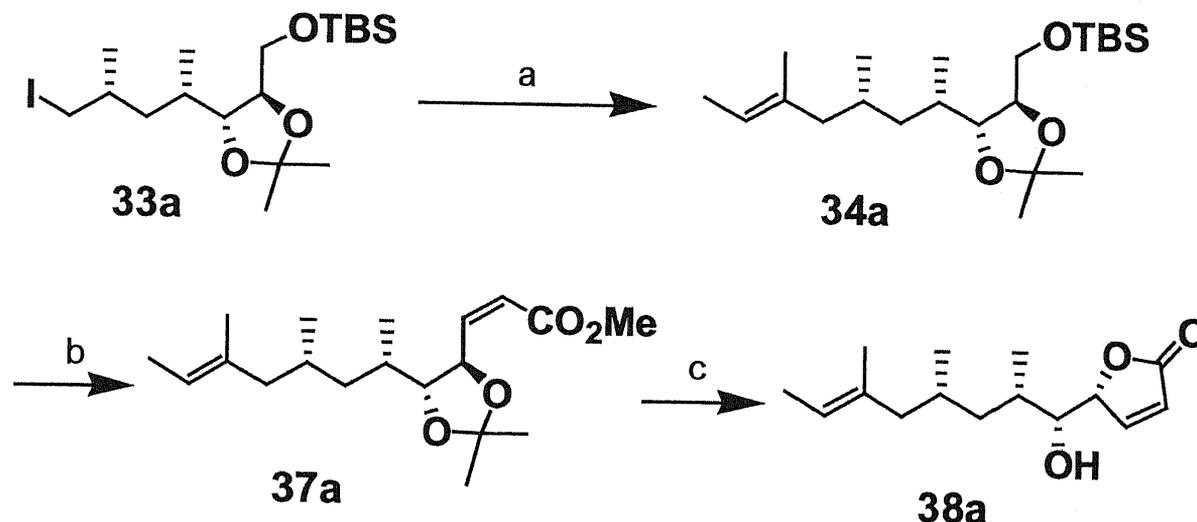


Fig. 22

(5) ラクトン **38a** の調製

アルキルリチウム試薬を用いて末端オレフィンの導入を行い **34a** とした後、続いて脱シリル化、Swern 酸化, Z-選択的 Horner-Emmons 反応を行い Z 体の α,β -不飽和エステル **37a** を得た³⁴⁾. このエステルの共役二重結合部の立体化学については, $^1\text{H NMR}$ スペクトルのカップリング定数 ($J_{3,4} = 11.7 \text{ Hz}$) により確認された. 最後に脱アセトニド化を行ったところ, ラクトン化も同時に進行し, 5員環ラクトン **38a** が得られた (Scheme 21). 脱アセトニド化の際に酸触媒として 2N 塩酸を用いたところ, 末端のオレフィンが異性化したと思われる副生成物を得られたが, その構造については不明であった. 次にメタノール溶媒中 *p*-トルエンスルホン酸で処理したところ, 副反応が起こることなくラクトン化が進行し, ラクトン **38a** が得られた.



Scheme 21: a) 2-bromo-*cis*-2-butene, Li, THF, 0°C to rt, 18h (58%). f) (i) TBAF, THF, rt, 1h; (ii) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C, 2h; (iii) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, KHMDs, 18-crown-6, THF, -78°C, 2h (75% for 3 steps). g) TsOH, MeOH, rt, 19h (87%).

合成した化合物 **38a** が 5員環ラクトンであることを $^{13}\text{C NMR}$ 化学シフトにより確認を行った (Fig. 23). 化合物 **38a** のラクトン部の炭素の $^{13}\text{C NMR}$ 化学シフトは次の通りであった [δ_{C} 172.7 (C-2), 122.9 (C-3), 153.4 (C-4), 85.5 (C-5), and 75.0 (C-6)]. 一方, 下記の 5員環および 6員環ラクトン化合物 (**39** および **40**) の $^{13}\text{C NMR}$ 化学シフトの文献値は次の通りであった³⁵⁾ [**39** (5員環): δ_{C} 172.8 (C-2), 122.3 (C-3), 153.8 (C-4), 85.7 (C-5), and 74.7 (C-6); **40** (6員環): δ_{C} 162.9 (C-2), 123.8 (C-3), 142.6 (C-4), 66.2 (C-5), and 80.6 (C-6)]. 両者の比較により化合物 **38a** は 5員環ラクトンであることが明らかであった. また, **38a** の IR スペクトルでカルボニル基の赤外吸収のピークが 1755.9 cm^{-1} と高波数側に大きくシフトしていたことから 5員環型ラクトンであることが明らかであった.

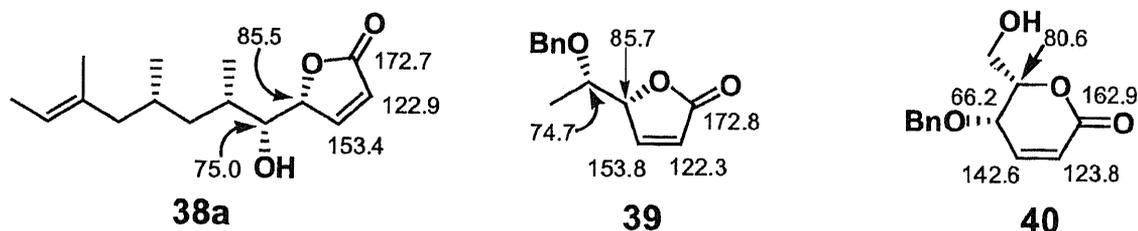
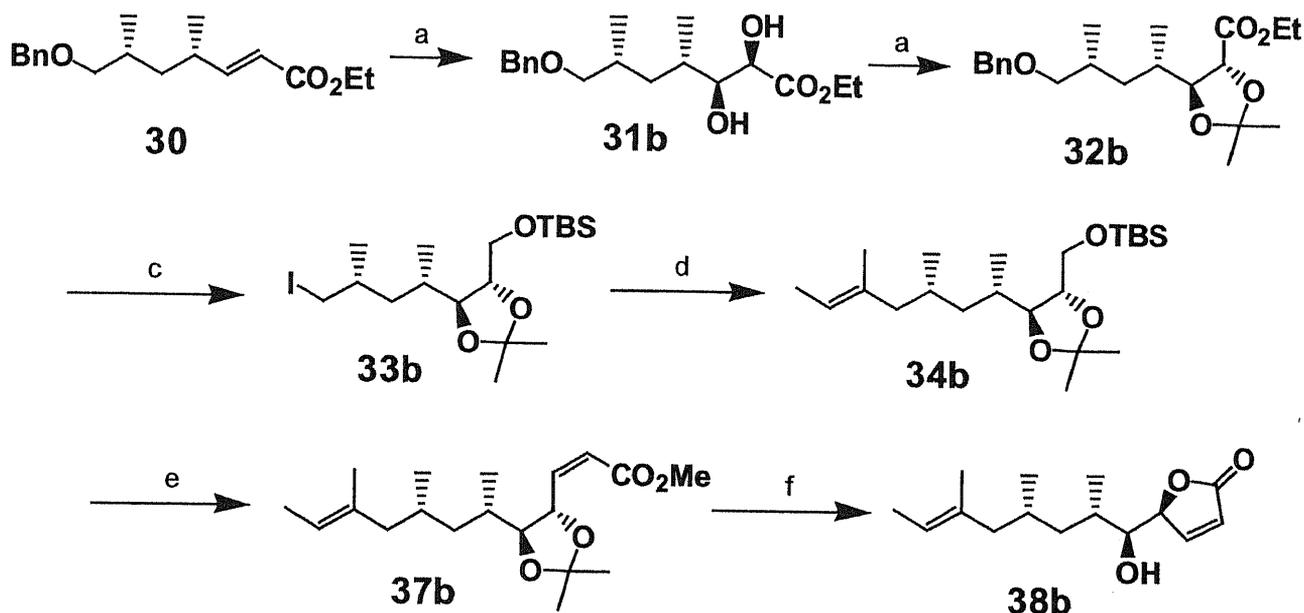


Fig 23

(6) 5員環ラクTONのジアステレオマー**38b**の調製

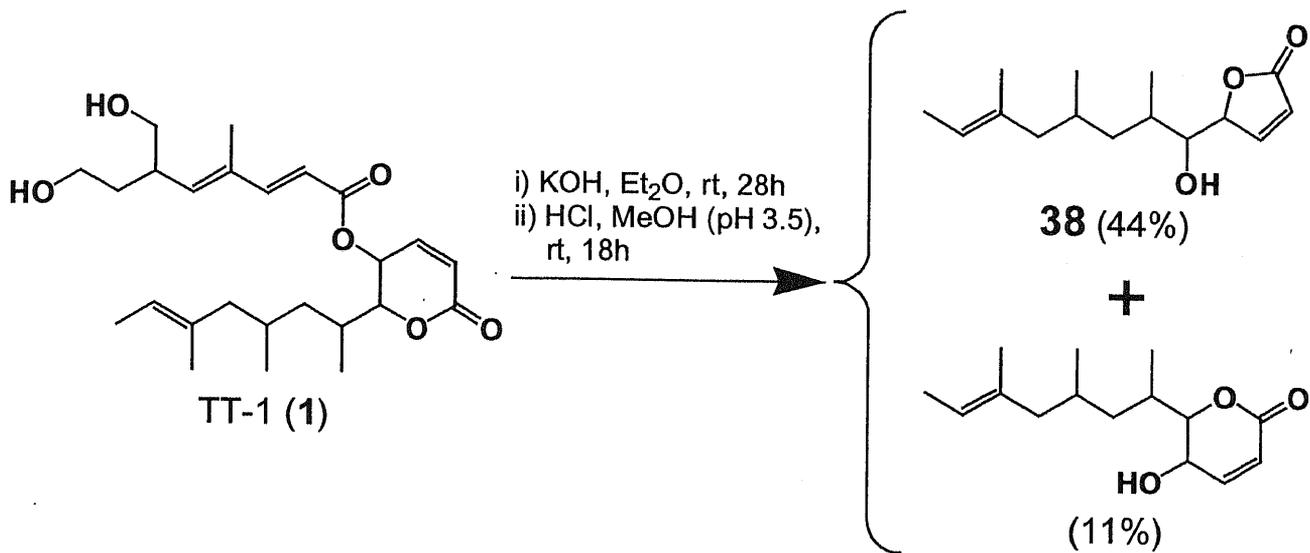
一方、 α,β -不飽和エステル**30**に対して、AD-mix- α を用いた不斉ジヒドロキシ化を行い、ジオール**31b** (6,7-*anti*)とした後²³⁾、以下同様の方法により5員環型ラクTONのもう1つのジアステレオマー**38b**が得られた(Scheme 22).



Scheme 22: a) AD-mix- α , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH/ H_2O (1:1), rt, 43h (82%). b) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, TsOH, acetone, rt, 1h (86%). c) (i) LiAlH_4 , THF, rt, 0.5h; (ii) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 2h (92% for 2 steps); (iii) H_2 , Pd/C, EtOH, rt, 18h (80%); (iv) I_2 , Ph_3P , imidazole, benzene, rt, 2h (99%). d) 2-bromo-*cis*-2-butene, Li, THF, 0°C to rt, 12h (68%). e) (i) TBAF, THF, rt, 1h; (ii) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 2h; (iii) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, KHMDS, 18-crown-6, THF, -78°C , 2h (80% for 3 steps). f) TsOH, MeOH, rt, 14h (79%).

(7) TT-1 由来の 5 員環ラクトンについて

この合成ルート(Scheme 16-18)では最終的に、6 員環ラクトンの代わりに 5 員環ラクトン (38a および 38b) が得られた。しかしながら、天然物 1 のアルカリ加水分解により 5 員環ラクトンが主生成物として得られることが判明したため、フラグメント A の立体化学の決定という我々の目的は達成可能であることが分かった(Scheme 23)。(フラグメント B に相当する化合物の単離については成功に至っていない)



(Dr. H. Fujimoto's Data)

Scheme 23

【第七節 フラグメント A の相対立体配置の決定】

天然物由来の5員環ラクトンと、合成した5員環ラクトンのジアステレオマー**38a**, **38b**の¹Hおよび¹³C NMRスペクトルを比較した (Table 3). この結果, 天然物由来の5員環ラクトンの¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは合成品**38a**と完全に一致し, ジアステレオマー**38b**とは明らかに不一致であった. 特に6位, 7位, 8位, 9位に関して顕著な違いが見られた. ¹H NMRスペクトルについては Fig. 24 に示すチャートを¹H-¹H COSYによって帰属した.

Synthetic **38a** [δ_{H} 3.50 (H-6), 1.82 (H-7), 1.06, 1.47 (H-8), and 1.65 (H-9)].

Natural **38a** [δ_{H} 3.50 (H-6), 1.82 (H-7), 1.06, 1.47 (H-8), and 1.66 (H-9)].

Synthetic **38b** [δ_{H} 3.47 (H-6), 1.86 (H-7), 1.14, 1.50 (H-8), and 1.66 (H-9)]

Synthetic **38a** [δ_{C} 75.1 (C-6), 33.4 (C-7), 41.1 (C-8), and 27.8 (C-9)].

Natural **38a** [δ_{C} 75.1 (C-6), 33.5 (C-7), 41.2 (C-8), and 27.9 (C-9)].

Synthetic **38b** [δ_{C} 76.2 (C-6), 34.7 (C-7), 40.1 (C-8), and 28.5 (C-9)]

以上から天然物由来の5員環ラクトンは合成した5員環ラクトン**38a**と同一の相対立体配置を持つことが明らかとなった.

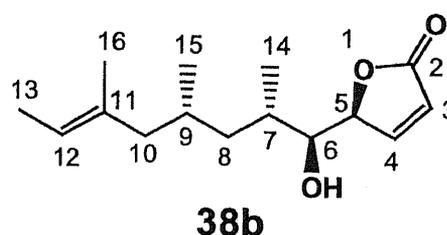
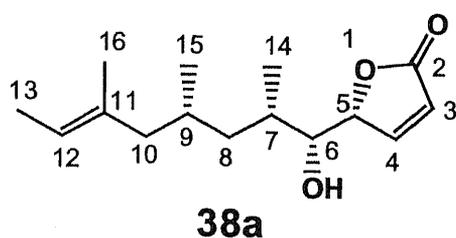


Table 3

Position	Synthetic 38a δ_{H}	Natural 38a ^{a)} δ_{H}	Synthetic 38b δ_{H}	Synthetic 38a δ_{C}	Natural 38a ^{a)} δ_{C}	Synthetic 38b δ_{C}
2	-	-	-	172.7	172.7	172.9
3	6.19 (dd, $J=5.8, 2.1$)	6.19 (dd, $J=5.8, 2.1$)	6.18 (dd, $J=5.8, 2.1$)	122.9	122.9	122.5
4	7.43 (dd, $J=5.8, 1.5$)	7.43 (dd, $J=5.8, 1.4$)	7.46 (dd, $J=5.8, 2.1$)	153.3	153.4	154.2
5	5.11 (dt, $J=5.8, 1.8$)	5.11 (dt, $J=5.8, 1.6$)	5.16 (quint, $J=2.1$)	85.5	85.6	84.1
6	3.50 (brs)	3.50 (brs)	3.47 (brs)	75.1	75.1	76.2
7	1.82 (m)	1.82 (m)	1.86 (m)	33.4	33.5	34.7
8	1.06 (m) 1.47 (m)	1.06 (m) 1.47 (m)	1.14 (m) 1.50 (m)	41.1	41.2	40.1
9	1.65 (m)	1.66 (m)	1.66 (m)	27.8	27.9	28.5
10	1.69 (m) 2.00 (dd, $J=12.8, 4.1$)	1.70 (m) 2.00 (dd, $J=12.9, 4.1$)	1.69 (m) 2.06 (dd, $J=12.7, 4.2$)	47.5	47.5	47.0
11	-	-	-	134.2	134.3	134.4
12	5.18 (q, $J=6.7$)	5.18 (q, $J=6.7$)	5.18 (d, $J=6.7$)	120.2	120.2	120.2
13	1.57 (d, $J=6.7$)	1.57 (d, $J=6.7$)	1.58 (d, $J=6.7$)	13.3	13.4	13.3
14	1.03 (d, $J=6.7$)	1.03 (d, $J=6.6$)	1.05 (d, $J=6.6$)	14.7	14.8	16.6
15	0.79 (d, $J=6.3$)	0.79 (d, $J=6.3$)	0.85 (d, $J=6.3$)	20.0	20.1	20.9
16	1.55 (s)	1.55 (s)	1.56 (s)	15.5	15.6	15.6

a) Dr. H. Fujimoto's data

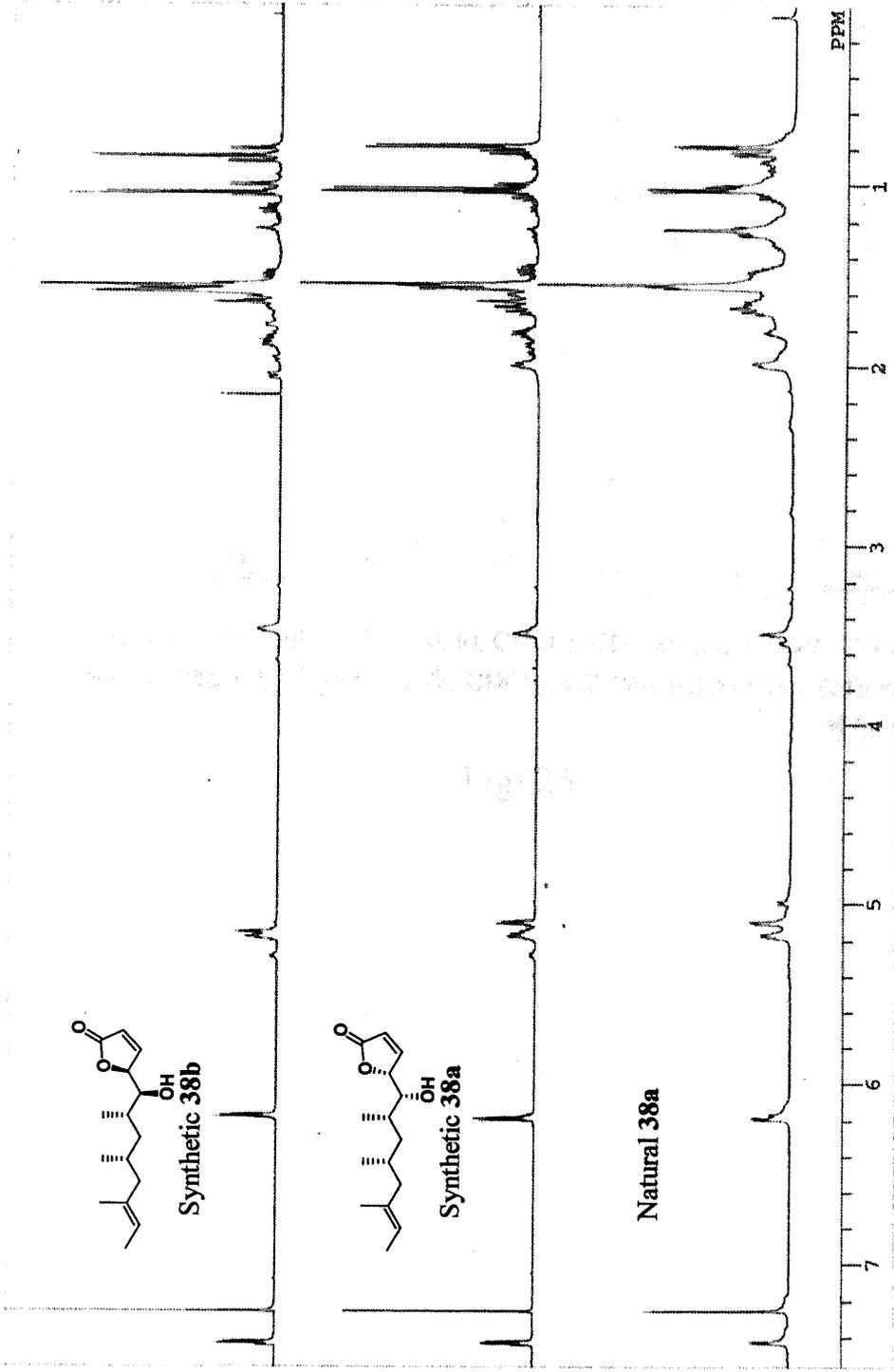
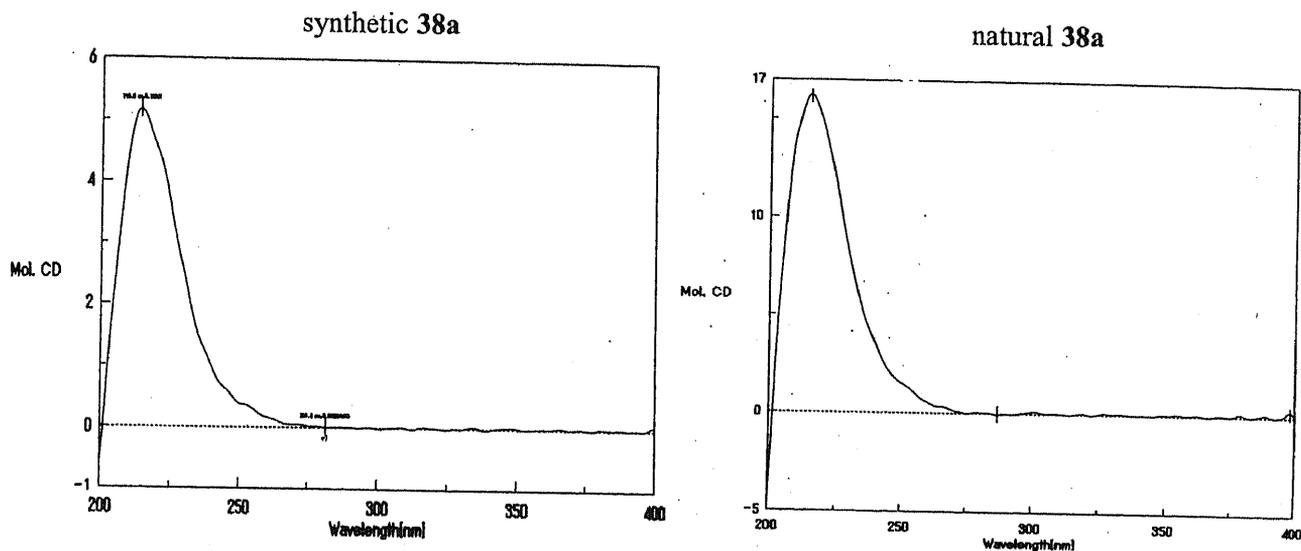


Fig. 24

【第八節 フラグメント A の絶対立体配置の決定】

さらに、天然物由来の5員環ラクトンと、合成した5員環ラクトンの**38a**についてCDスペクトル、比旋光度の比較を行った。天然物由来の5員環ラクトンおよび合成品**38a**はいずれも右旋性であり、CDスペクトルではいずれも正の Cotton 効果を示し(Fig. 25)、比旋光度は、いずれも十に観測された。本結果より天然物由来5員環ラクトンは、絶対立体配置を含めて合成品**38a**と同一物質、すなわち5*R*, 6*R*, 7*S*, 9*R*配置をもつことが明らかとなった。



Synthetic **38a**: $[\alpha]_D^{24} +31$ (c 0.30, CHCl_3); CD (MeOH) $\Delta\epsilon +5.2$ (214 nm)
Natural **38a**: $[\alpha]_D^{24.5} +87$ (c 0.76, CHCl_3); CD (MeOH) $\Delta\epsilon +16.2$ (215 nm)^{a)}

a) Dr. H. Fujimoto's data

Fig. 25

【第九節 TT-1 の絶対立体配置】

以上の結果から、TT-1 の絶対立体配置を、5R, 6R, 7S, 9R, 6'S と結論した (Fig. 26).

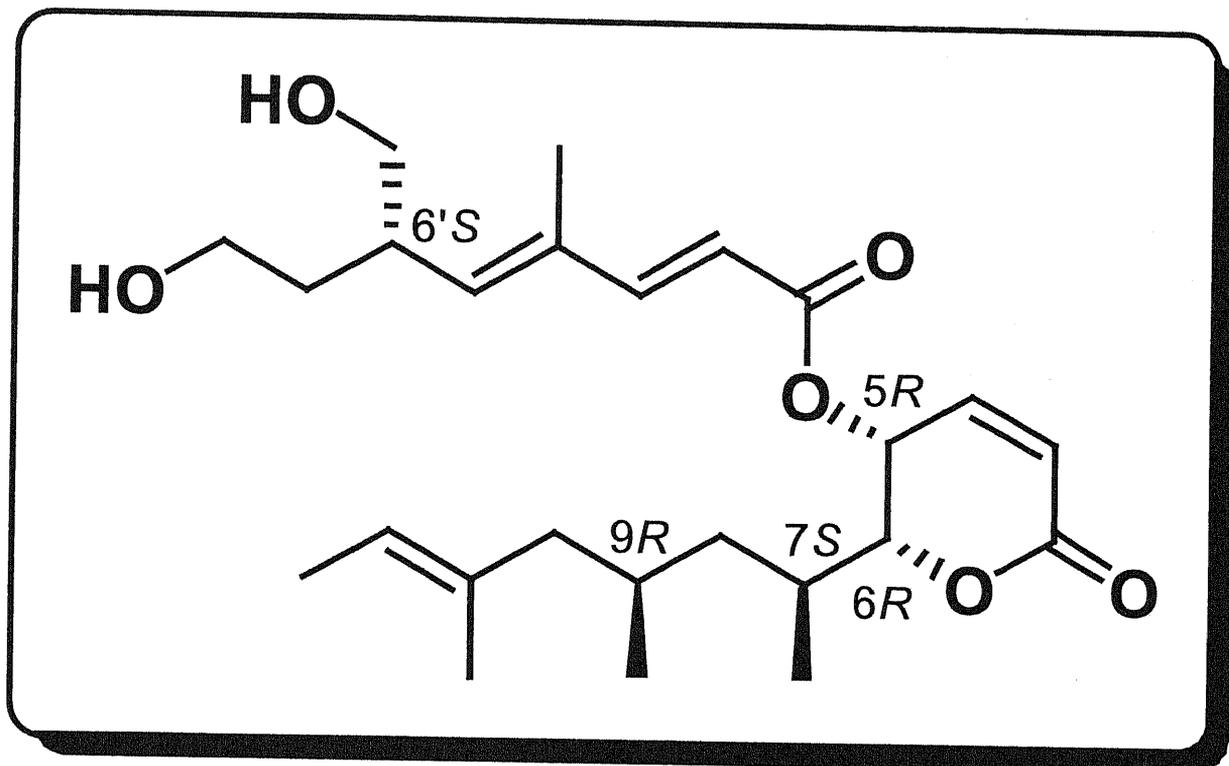


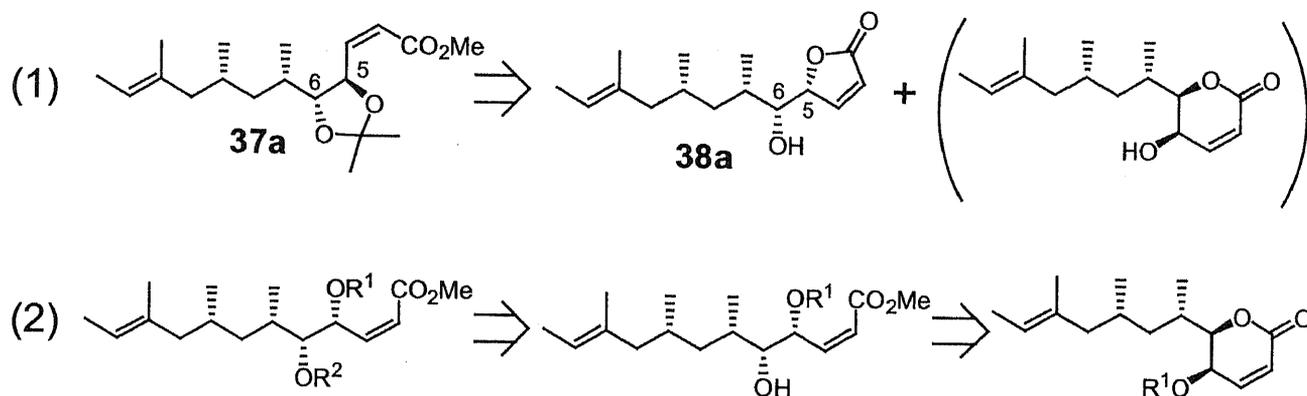
Fig. 26

第三章 全合成を目指した6員環ラクTONの合成

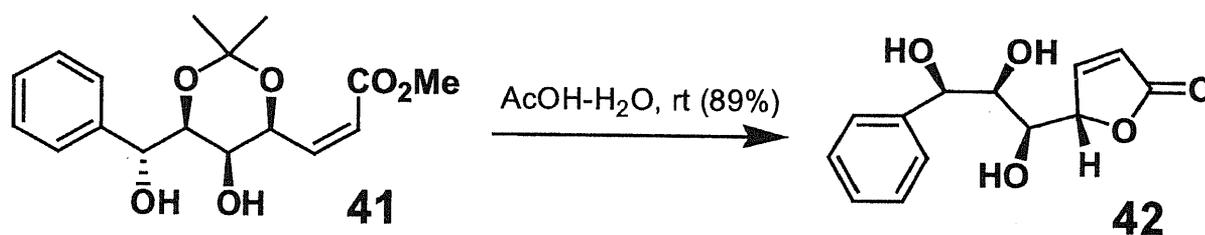
【第一節 6員環ラクTONの合成計画】

天然物 TT-1 (1)の全絶対立体配置を決定したので、次に TT-1 の全合成を目的とした6員環ラクTONの合成を達成するために合成ルートを再検討した。

今までの合成ルート(Scheme 20-22)では環化前駆体のエステル **37a** へ誘導して脱保護して環化させる方法で行っていた。エステル **37a** は C-5,6 位に相当するヒドロキシル基をアセトニド化することで両方も一度に保護されている。そのため、これを脱保護すると5位と6位の両方が一度に保護基が脱離するために、精製するラクTONとして5員環ラクTONと6員環ラクTONの2つの可能性がある (Scheme 24-(1))。今回行った合成では目的の6員環ラクTONの代わりに5員環ラクTONが選択的に得られたが、このような例は他にも存在し、化合物 **41** の酸処理により5員環ラクTON **42** が選択的に得られたという報告がある(Scheme 25)³⁶⁾。そこで、C-5,6 位をそれぞれ異なる保護基で保護し、C-6 位に相当する部位を選択的に脱保護し、ラクTON化を行えば副生成物の5員環ラクTONが生成することなく目的の6員環ラクTONの構築が可能であると考え、新たな合成ルートを計画した(Scheme 24-(2))。



Scheme 24

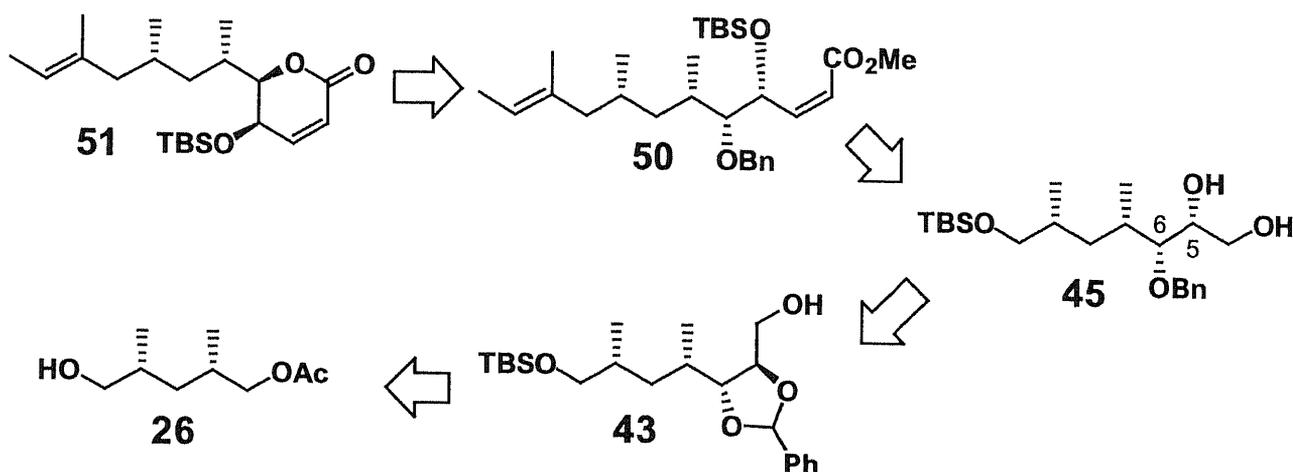


Scheme 25

【第二節 6員環ラクTONの合成】

(1) 合成ルートの計画

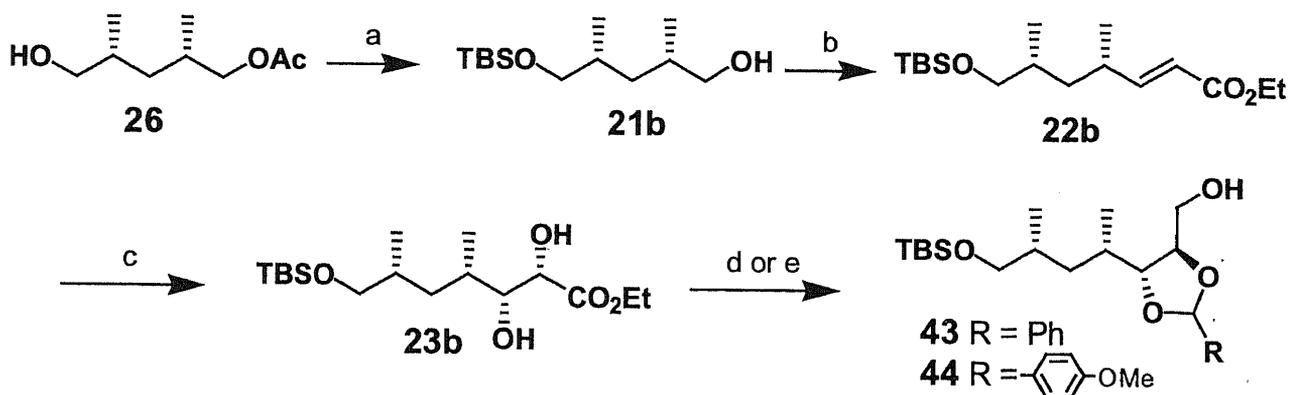
新たな合成ルートは以下の逆合成スキームにより考えた(Scheme 26). すなわち6員環ラクTONはC-5,6位を異なる保護基で保護した前駆体 **50** から誘導し, 化合物 **50** はジオール **42** より, ジオール **33** はアルコール **32** の還元的な環開裂反応より合成し³⁷⁾, アルコール **43** の合成は光学活性なモノアセタート **26** より行うことにした.



Scheme 26

(2) アルコール **43** の調製

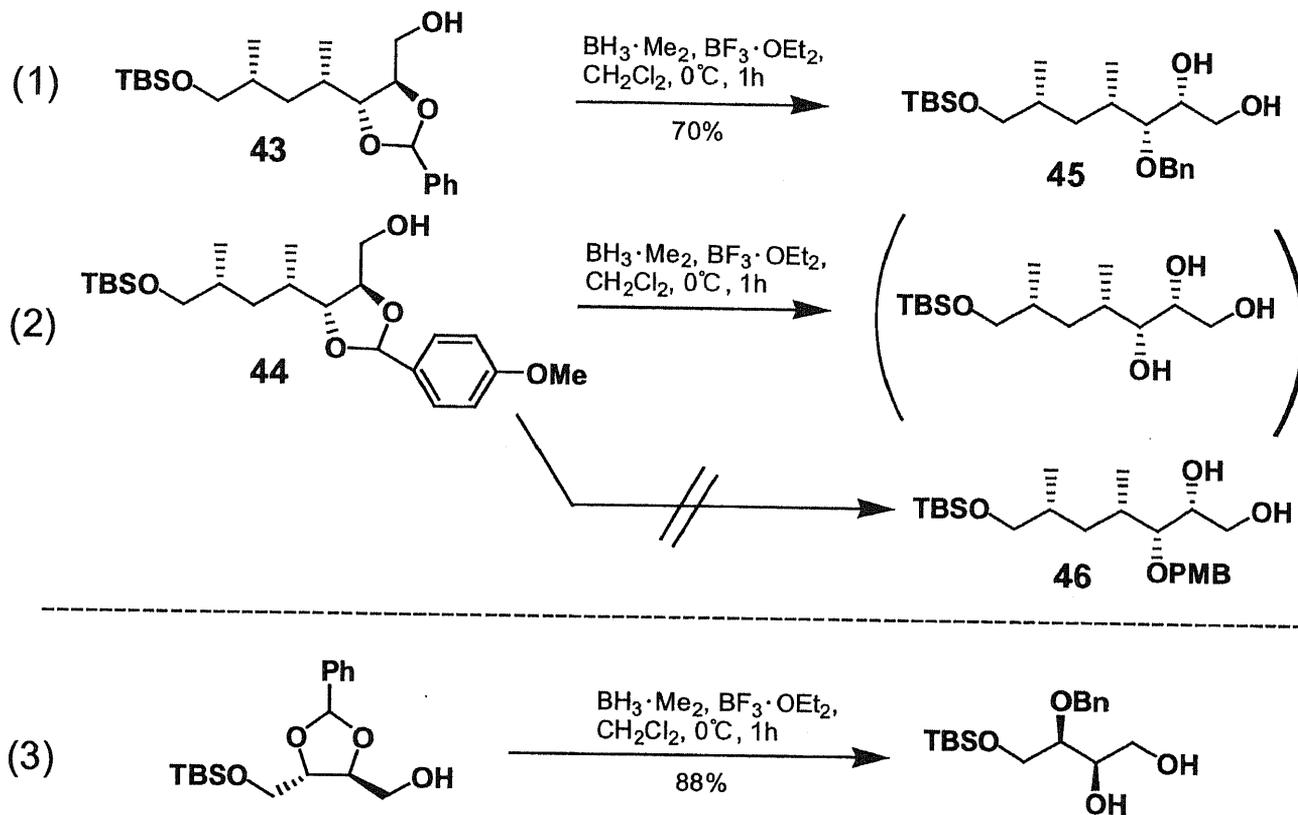
まず, モノアセタート **26** を TBS 化, 脱アセチル化しアルコール **21b** とした後, Swern 酸化, Horner-Emmons 反応を行い α,β -不飽和エステル **22b** へと変換した. このエステル **22b** を AD-mix- β を用いた不斉ジヒドロキシル化によりジオール **23b** とした後²²⁾, ベンズアルデヒドジメチルアセタール, アニスアルデヒドジメチルアセタールを用いてジオールを保護, 続いて還元を行いそれぞれアルコール **43**, **44** を得た(Scheme 27).



Scheme 27: a) (i) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 2h; (ii) NaOHaq, MeOH, rt, 14h (98% for 2 steps). b) (i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 2h; (ii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, DME, 0°C 2h (80% for 2 steps). c) AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, *t*-BuOH/ H_2O (1:1), 0°C -rt, 19h (89%). d) (i) $\text{PhCH}(\text{OCH}_3)_2$, TsOH, CH_2Cl_2 , rt, 1h; (ii) LiAlH_4 , THF, 0°C , 0.5h (85% for 2 steps). e) (i) $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, TsOH, CH_2Cl_2 , rt, 2h; (ii) LiAlH_4 , THF, 0°C , 0.5h (87% for 2 steps).

(3) アセタールの還元的環開裂反応

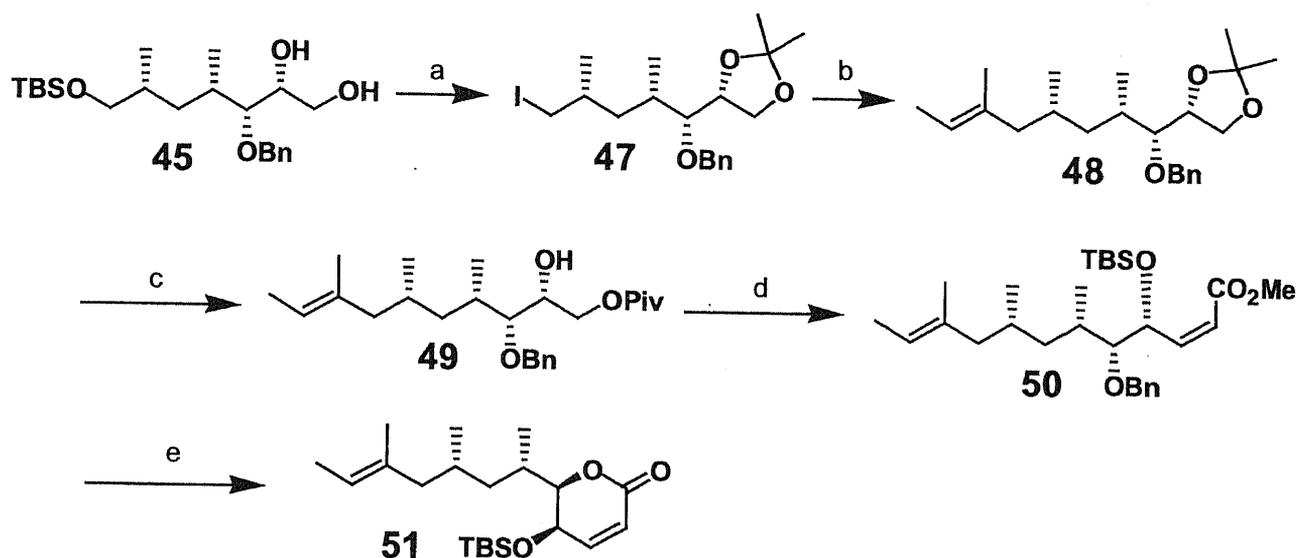
調製したアルコール **43** および **44** でアセタールの還元的開裂反応を試みた (Scheme 28). アルコール **44** を反応基質として用いると予想される生成物は *p*-メトキシベンジル基で保護された 1,2-ジオール **46** となる. *p*-メトキシベンジル基は DDQ で容易に脱保護でき好都合であることから, まずアルコール **44** での検討を行った. しかしながら, この反応では (2) に示すように, 目的の **46** は得られず, 更に脱保護されて生成したトリオールと思われる化合物が得られただけであった. 一方, 文献の方法 (3)³⁷⁾ と同じくベンジルアセタールで保護した **43** を用いた場合は (1) に示すように予想通りの反応が進行し, 目的とする 1,2-ジオール **45**, ある程度の収率で得られた.



Scheme 28

(4) 6員環ラク톤の合成

得られた 1,2-ジオール **45** を、ジオールの保護、脱 TBS 化、続いて沃素化を行い沃素化物 **47** を得た。次に沃素化物 **47** に末端オレフィンの導入し化合物 **48** へ変換し³²⁾、脱アセトニド化、続いて一級ヒドロキシル基の保護を行い二級アルコール **49** を得た。次にアルコール **49** の二級ヒドロキシル基を TBS で保護した後、一級ヒドロキシル基の脱保護を行い、続いて Dess-Martin 酸化³⁸⁾、Z-選択的 Horner-Emmons 反応を行い³⁴⁾ Z 体の α,β -不飽和エステル **50** を得た。この段階で Dess-Martin 酸化ではなく、従来通り Swern 酸化を行った場合は複雑な混合物になってしまい反応が成功しなかった。次に、DDQ を用いて二重結合を保持したまま脱ベンジル化を進行させ³⁹⁾、最後にエステルの還元、二酸化マンガンによるアリル位のヒドロキシル基の酸化を行ったところ同時にラクトン化が進行し目的の 6 員環ラク톤の TBS エーテル **51** が得られた(Scheme 29)⁴⁰⁾。

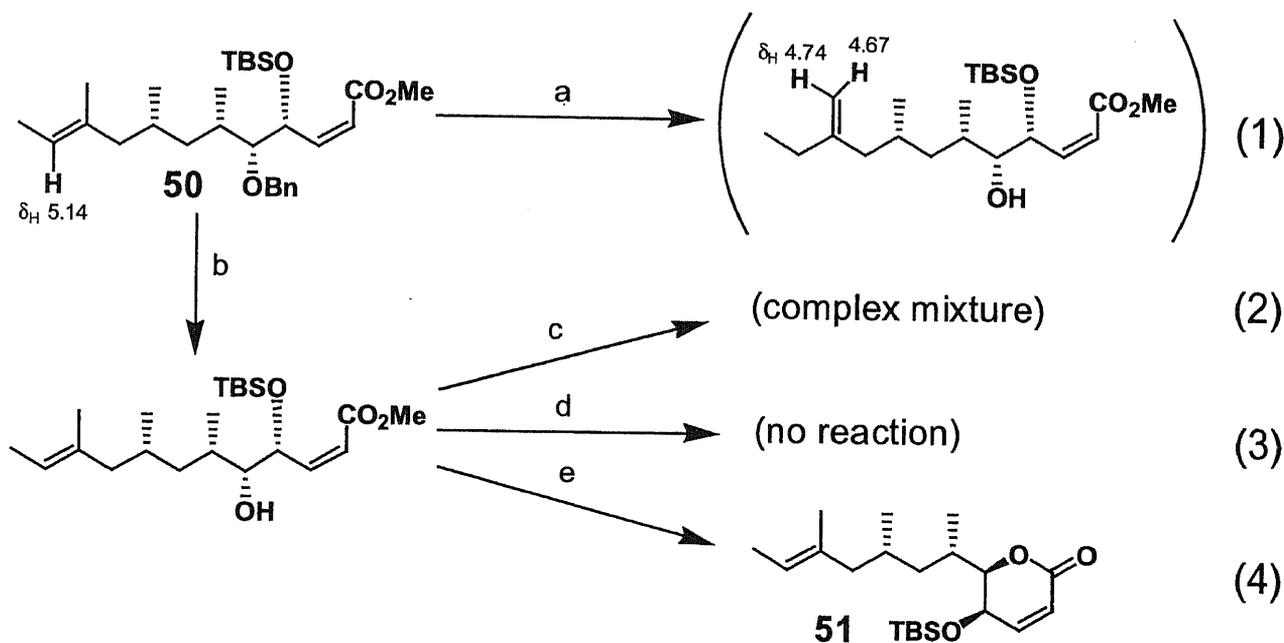


Scheme 29: a) (i) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, TsOH, acetone, rt, 2h; (ii) TBAF, THF, rt, 2h (64% for 2 steps); (iii) I_2 , Ph_3P , imidazole, benzene, rt, 2h (90%). b) 2-bromo-*cis*-2-butene, Li, THF, 0°C -rt, 2h (69%). c) (i) TsOH, MeOH, rt, 2h (67%); (ii) PivCl, pyridine, 0°C -rt, 16h (94%). d) (i) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 15h (83%); (ii) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C , 2h (94%); (iii) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , rt, 0.5h; (iv) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, KHMDS, 18-crown-6, THF, -78°C , 1h (82% for 2 steps). e) (i) DDQ, H_2O , CH_2Cl_2 , rt, 2h (78%); (ii) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C , 2h; (iii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt, 23h (68% for 2 steps).

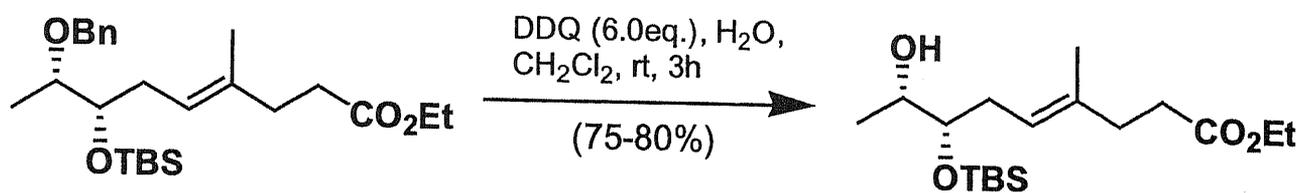
(5) ラクトン化の反応条件について

化合物 **50** を脱ベンジル化、ラクトン化し、**51** へ誘導する反応については、以下のように幾つかの条件で検討を行った (Scheme 30). まず、文献で行われていた条件 (Scheme 31)³⁹⁾ に従い、DDQ を 6 当量用いて反応を試みたところ、脱ベンジル化と共に末端のアルケン部が異性化したと思われる化合物が得られただけであった (Scheme 30-(1)). この異性化については ¹H NMR スペクトルにおいて **50** の δ_H 5.14 のピークが消失し、新たに δ_H 4.74, 4.67 のピークが現れたことからアルケン部の二重結合が異性化して exo-メチレンが生成したものと予想されたが、詳しい構造についてはまだわかっていない。次に、DDQ の等量を 1.1 当量に減らして反応を行ったところ、異性化などの副反応が起こらずに、比較的効率良く脱ベンジル化が進行した。

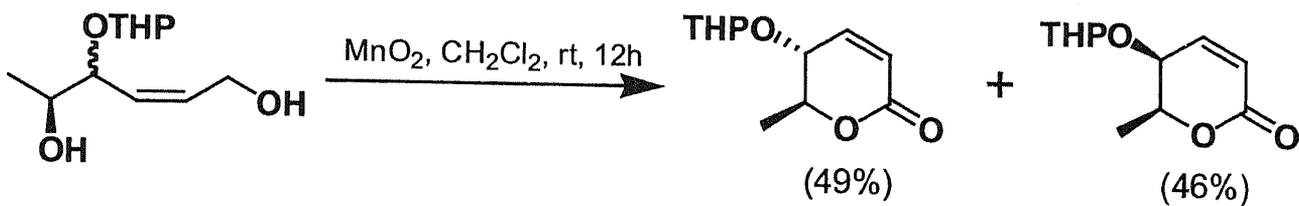
脱ベンジル化に成功したので、幾つかの条件でラクトン化を試みた。メタノール溶媒中でアルカリ加水分解を行ったが、複雑な混合物が得られるだけであった (Scheme 30-(2)). また、KOH 水溶液とエーテル溶媒を用いた 2 層系で同様に加水分解を行ったが、この場合は反応が全く進行せず、反応基質が回収されるだけであった (Scheme 30-(3)). 次に、エステルを還元し、Scheme 32 の反応の報告例⁴⁰⁾ に従ってマンガン酸化を行ったところ、ラクトン化が進行し目的の 6 員環ラクトンが得られた (Scheme 30-(4)).



Scheme 30: a) DDQ (6.0eq.), H₂O, CH₂Cl₂, rt, 3h. b) DDQ (1.1eq.), H₂O, CH₂Cl₂, rt, 3h. c) 2.0N NaOH aq, MeOH, rt, 2h. d) 0.5N KOH, Et₂O, rt, 23h. e) (i) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 2h; (ii) MnO₂, CH₂Cl₂, rt, 23h (68% for 2 steps).



Scheme 31



Scheme 32

第四章 TT-1の全合成について

以上のようにして官能基化されたフラグメントA, B (51 および 8a) が得られたので現在は、それぞれ脱保護し、カップリングを行いTT-1の全合成の達成を目指している (Fig. 27).

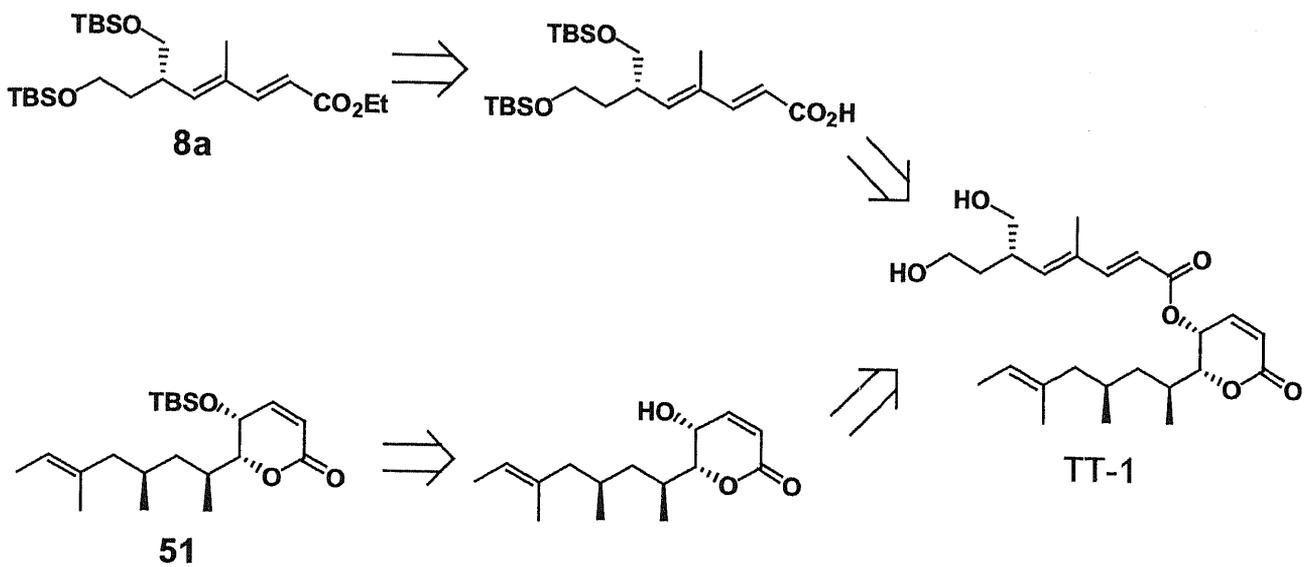
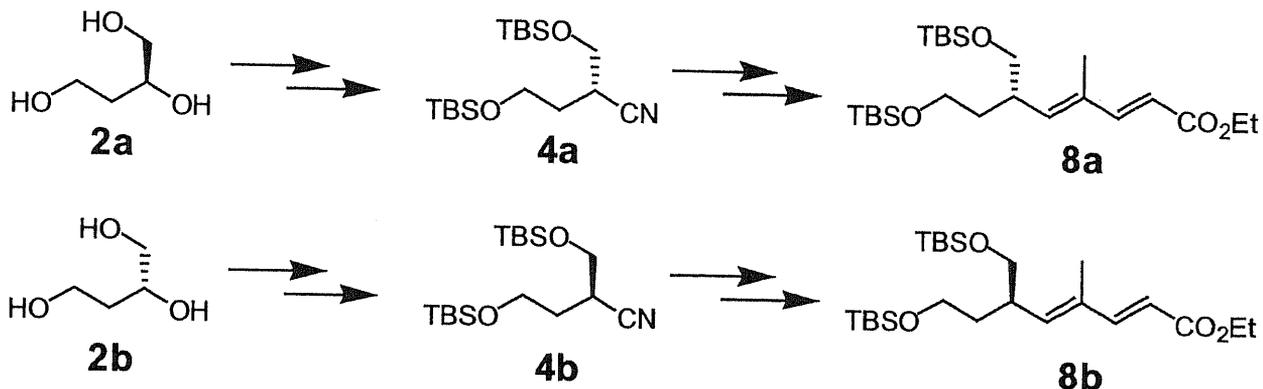


Fig 27

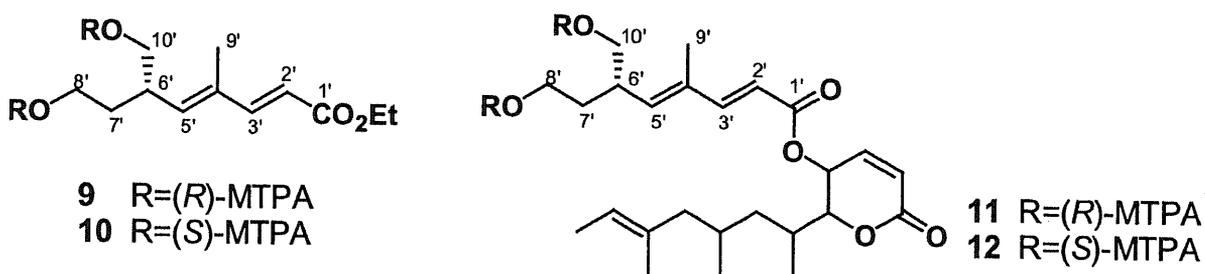
第五章 結語

TT-1 の立体化学の決定と合成研究により得られた結果を以下にまとめる。

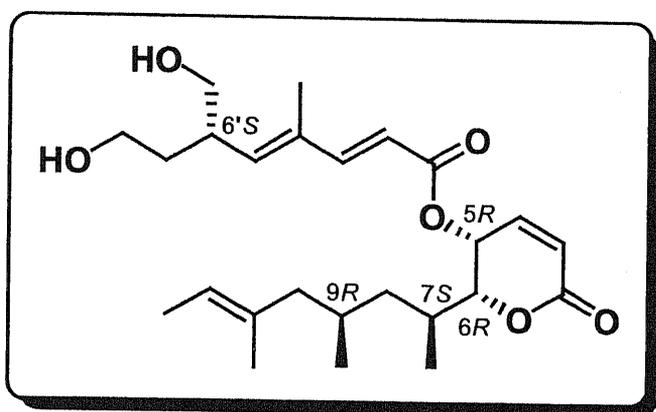
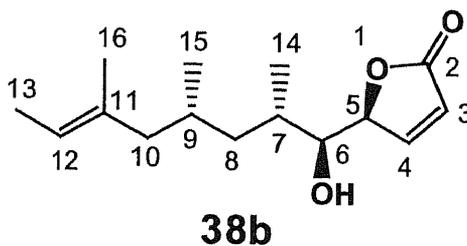
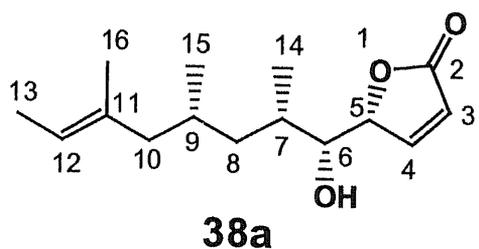
- 1) 光学活性なトリオール **2a** および **2b** を用いて 8 段階の反応を行うことでそれぞれ *S* および *R* 配置を有するフラグメント B (**8a** および **8b**) を合成した。また、シアノにより **4a** へ変換する際に立体反転が伴っていることを、(2*S*)-1-ベンジロキシ-2-メチルブタンへ誘導し評品と比旋光度を比較を行うことで確認した。



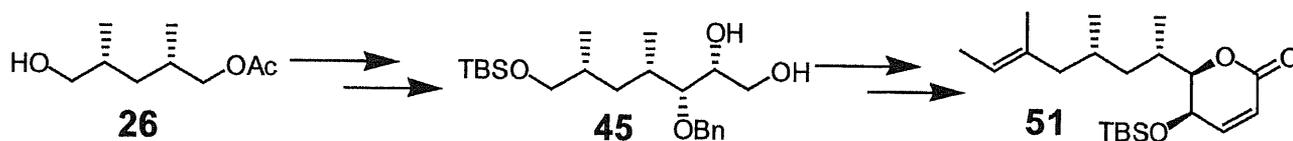
- 2) 6'*S* 配置を有する合成品のフラグメント B を di-MTPA 化し TT-1 の di-MTPA エステルと C-6' 位付近の ¹H NMR スペクトルの比較を行った。比較の結果、天然物の (*R*)-MTPA エステル **11** は合成品の (*R*)-MTPA エステル **9** とよく一致しており、天然物の (*S*)-MTPA エステル **12** は合成品の (*S*)-MTPA エステル **10** とよく一致した。この結果により、天然品は合成品と C-6' 位について同じ絶対立体配置、すなわち 6'*S* 配置を有することを明らかにした。



3) 5員環ラクトン **38a**, **38b** を合成し, TT-1 の加水分解産物とのスペクトルデータ, 比旋光度, CD スペクトルの比較によりフラグメント A の絶対立体配置を $5R, 6R, 7S, 9R$ と決定した。これにより TT-1 の全絶対立体配置を決定した。この過程で 1, 3-ジメチル基の相対立体配置について, 1, 3-ジメチル基間のメチレン水素(H-8 位に該当)の $^1\text{H NMR}$ 化学シフトに基づいて *syn/anti* の絞り込みを行った。



4) モノアセタート **26** からジオール **45** を経由して合成を行うことで目的の 6 員環ラクトン **51** を合成した。



謝 辞

本研究に際し、終始ご鞭達を賜りました、千葉大学大学院薬学研究院、活性構造化学研究室、石橋正己教授に心より感謝申し上げます。

本研究の詳細に関し、多くのご指導とを賜りました、千葉大学大学院薬学研究院、活性構造化学研究室、藤本治宏助教授、奥山恵美助教授に厚く御礼申し上げます。

また、本研究を行うに際しリパーゼ AK20 を賜りました、天野エンザイム株式会社 広瀬芳彦博士に深く感謝致します。

根岸反応の実験に関する多くのご助言を頂きました、広島大学 大方勝男教授に感謝致します。

質量分析スペクトルを測定して頂きました、千葉大学分析センター関宏子博士に深く感謝致します。

最後に多くのご助言やご討論を頂きました、千葉大学大学院薬学研究院、活性構造化学研究室の皆様心から感謝申し上げます。

実験の部

【測定機器】

<分析機器>

NMR JEOL JNM-A400 spectrometer
JEOL JNM-A500 spectrometer

化学シフトは溶媒の CDCl₃ を基準ピーク(δ 7.26)としたときの δ 値を用いて表示し、シグナルの多重度は、s : singlet, d : doublet, t : triplet, q : quartet, quint : quintet, m : multiplet, br : broad の略号を用いて示した。また、スピン結合定数は J 値で示した。

IR JASCO FT/IR-230

Mass Hitachi JMS AX-500 (FAB)
Hitachi JMS HX-110A (FAB)

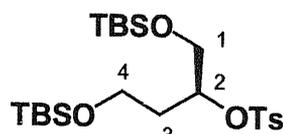
測定には NBA をマトリックスとして用いた。また、HR-FABMS の測定は NBA をマトリックスとして、PEG (polyethyleneglycol) を標準物質として用いた。

$[\alpha]_D$ JASCO P-1020 polarometer
JASCO J-20 polarimeter

Na ランプ(λ 589 nm)を光源として測定を行った。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには富士シリシア化学の PSQ 100B(球状)を用い、TLC のプレートには Merck 社製の Silica gel 60 F₂₅₄ を用いた。

【第一章に関する実験】



(S)-1,4-*di-t*-butildimethylsilyloxybutyl 2-tosylate (**3a**)

i) シリル化反応

アルゴン雰囲気下、トリオール (**2a**) 2968.1mg (27.94mmol)の DMF 溶液 30ml にイミダゾール 9532.5mg (140.01mmol)と TBSCl 9697.8mg (61.65mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止めクロロホルムで抽出(100ml×5)し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:1) により精製し TBS エーテルを得た(7954.3 mg, 85%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s), 0.90 (18H, s), 1.64 (1H, m), 1.68 (1H, m), 3.51 (1H, dd, *J*=6.6, 10.2Hz), 3.58 (1H, dd, *J*=4.8, 10.2Hz), 3.77-3.84 (3H, m)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.5, -5.4, 21.6, 18.3, 25.9(3C), 35.5, 61.2, 67.3, 70.9

ii) トシル化反応

(i)で得られた TBS エーテル 2011.1mg (6.00mmol) をピリジン 12 ml に溶かした溶液に *p*-トルエンスルホニルクロリド 1711.2mg (8.97mmol) を加え、室温で72時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止め硫酸水素カリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出 (100ml×5)、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル-*n*-ヘキサン = 1:19) により精製し **3a** を得た (2336.5mg, 80%)。

<トシル化物 **3a**>

[α]_D²² -16.8 (c 0.20, CHCl₃)

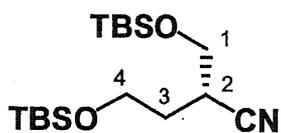
IR v (neat) 2955, 2929, 2885, 2857, 1598, 1471, 1462, 1362, 1256, 1177, 1098cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.01(3H, s, SiCH₃), 0.00 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (6H, s, SiCH₃), 0.85 (18H, s, SiC(CH₃)₃), 1.80 (1H, m, H-3), 1.90 (1H, m, H-3), 2.44 (3H, s, ArCH₃), 3.48 (1H, ddd, *J*=6.0, 7.1, 10.5Hz, H-4), 3.56 (1H, dt, *J*=10.5, 6.0Hz, H-4), 3.72 (2H, d, *J*=8.0Hz, H-1), 7.31 (2H, d, *J*=8.0 Hz, Ar), 7.80 (2H, d, *J*=8.0Hz, Ar)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.5, -5.4, 21.6, 25.7(2C), 25.9(2C), 25.9, 34.3, 58.7, 64.3, 81.0, 127.8(2C), 129.7(2C), 144.8

FABMS *m/z* 489 [M + H]⁺

HRFABMS *m/z* found 489.2490 (calcd. for 489.2526, C₂₃H₄₅O₅Si)



(S)-1,4-*di-t*-butildimethylsilyloxybutyl-2-nitrile (**4a**)

シアン化ナトリウム 517.8 mg (10.52mmol) の DMSO 溶液 52ml にトシラート **3a** 2336.5 mg (4.78mmol) を加え 90°C に加熱して 3.5 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、水を加えクロロホルムで抽出 (50ml ×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル-*n*-ヘキサン = 1:4) により精製しニトリル **4a** を得た (887.0 mg, 54%)。

<ニトリル **4a**>

[α]_D²² +15.6 (c 0.50, CHCl₃)

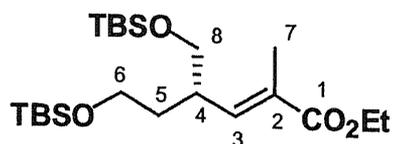
IR v (neat) 2955, 2930, 2885, 2858, 1472, 1256, 1103cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.08 (6H, s, SiCH₃), 0.10 (6H, s, SiCH₃), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.83 (2H, m, H-3), 2.95 (1H, dq, *J*=8.5, 5.8 Hz, H-2), 3.78 (4H, m, H-1, 4)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.4(4C), 18.3, 26.0(6C), 31.8, 59.9, 63.1, 120.9

FABMS (NBA) m/z 334 $[M + H]^+$

HR-FABMS (NBA / PEG) m/z found 344.2416 (calcd. for 344.2416, $C_{17}H_{38}O_2Si_2N$)



Ethyl (4S)-*t*-Butyldimethoxymethyl-6-*t*-Butyldimethoxy-2-methyl-2E-hexanoate (**7a**)

i) DIBAL 還元

-78°C, アルゴン雰囲気下, ニトリル **4a** の 171.8mg (0.50mmol) の CH_2Cl_2 溶液に DIBAL (0.93M in hexane) を加えて 1 時間攪拌, その後に室温に暖めてから 1 時間攪拌した. 水を加えて反応を止めた後, 2N 塩酸を加えてクロロホルムで抽出(30ml×4)し, 有機層を $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去した. この時に得られた油状の物質 (アルデヒド) を反応に用いた.

ii) Wittig 反応

アルゴン雰囲気下, カルベトキシエチリデン (トリフェニツルホスホラン) 364.51mg (362.41 mol) の CH_2Cl_2 溶液 0.5ml に(i)で得られた油状の化合物 (アルデヒド) を加えて室温で 73 時間攪拌した. 次に溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 3 : 97) により精製しエステル **7a** を得た(100.6 mg, 47% for 2 steps).

<エステル **7a**>

$[\alpha]_D^{22} +21.0$ (c 0.11, $CHCl_3$)

IR v (neat) 2954, 2929, 2895, 2858, 1713, 1653, 1472, 1388, 1362, 1255 cm^{-1}

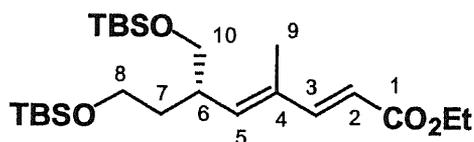
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.08 (6H, s, $SiCH_3$), 0.10 (6H, s, $SiCH_3$), 0.90 (9H, s, $Si(CH_3)_3$), 0.91 (9H, s, $Si(CH_3)_3$), 1.28 (1H, t, $J=7.2Hz$, $-OCH_2CH_3$), 1.45 (1H, m, H-5), 1.81 (1H, m, H-4)

1.86 (3H, d, $J=1.4Hz$, H-7), 2.78 (1H, m, H-4), 3.52 (1H, m, H-8), 3.54 (2H, dd, $J=4.1, 6.1Hz$, H-6), 3.60 (1H, m, H-8), 4.18 (2H, q, $J=7.2Hz$, $-OCH_2CH_3$), 6.57 (1H, dd, $J=1.4, 10.5Hz$, H-3)

^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ -5.4(4C), 12.9, 14.3, 18.3, 25.8(6C), 34.3, 38.4, 60.4, 60.9, 65.9, 129.0, 143.5, 168.2

FABMS m/z 431 $[M + H]^+$

HR-FABMS m/z found 431.2990 (calcd. for 431.2990, $C_{22}H_{47}O_4Si_2$)



Ethyl (6S)-*t*-Butyldimethoxymethyl-8-*t*-Butyldimethoxy-4-methyl-2E, 4E-octadienoate (**8a**)

i) DIBAL 還元

-78°C, アルゴン雰囲気下, 不飽和エステル **7a** 85.7 mg (0.20 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に DIBAL (1.0M in CH_2Cl_2) 0.44 ml を加えて 1 時間攪拌した. その後, 室温に暖めてから酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて反応を止め, クロロホルムで抽出 (30ml×4) し, 有機層を $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去した. この時に得られた油状の物質 (アルコール) を反応に用いた.

ii) マンガン酸化

得られた(i) をジクロロメタン 10.0 ml に溶かした溶液に MnO_2 を 161.2 mg 加えて室温で 13 時間攪拌した. セライトを用いたろ過により MnO_2 を除去した後, 溶媒を留去した. 残った油状の物質(アルデヒド)を反応に用いた.

iii) Horner-Emmons 反応

0°C, アルゴン雰囲気下, DME 2.5 ml に NaH (50% in oil) 21.1mg (0.42mmol) を加えた溶液にジエチルホスホ酢酸エチルを加えて 1 時間攪拌した. この反応溶液に(ii)で得た油状物質を加え更に 1 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め, エーテルで抽出 (20ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 次に溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 49) により精製し **8a** を得た (74.3 mg, 81% for 3 steps).

<エステル **8a**>

$[\alpha]_D^{22} +20.2$ (c 0.60, CHCl₃)

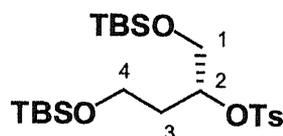
IR v (neat) 2954, 2928, 2857, 1718, 1624, 1471, 1388, 1364, 1300, 1256, 1169cm⁻¹

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.01 (6H, s, SiCH₃), 0.01 (6H, s, SiCH₃), 0.86 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, Si(CH₃)₃), 1.30 (1H, t, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 1.41 (1H, ddt, *J*=8.5, 13.5, 5.3Hz, H-7), 1.80 (3H, d, s, H-9), 1.86 (ddt, *J*=8.5, 13.5, 5.3Hz, H-7), 2.82 (1H, ddt, *J*=4.2, 10.4, 6.2Hz, H-6), 3.50 (1H, ddt, *J*=5.1, 6.4, 10.1Hz, H-8), 3.52 (2H, t, *J*=6.2Hz, H-10), 3.60 (1H, ddt, *J*=5.1, 6.4, 10.1Hz, H-8), 4.52 (2H, q, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 5.74 (1H, d, *J*=10.1Hz, H-5), 5.80 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-2), 7.31 (1H, d, *J*=15.6Hz, H-3)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ -5.3(4C), 12.7, 14.3, 18.2, 25.8(6C), 34.3, 38.3, 60.2, 60.8, 66.1, 115.9, 134.0, 143.5, 149.6, 167.6

FABMS *m/z* 456 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 457.3132 (calcd. for 457.3169, C₂₄H₄₉O₄Si₂)



(*R*)-1,4-*di*-*t*-butildimethylsilyloxybutyl 2-tosylate (**3b**)

i) シリル化反応

トリオール(**2b**) 1084.1mg (10.20mmol) の DMF 溶液 15ml にイミダゾール 3523.4mg (51.75mmol) と TBSCl 3452.8mg (22.91mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止めクロロホルムで抽出 (50ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. そして, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 3 : 97) により精製し TBS エーテルを得た (3005.8mg, 88%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s), 0.90 (18H, s), 1.64 (1H, m), 1.68 (1H, m), 3.51 (1H, dd, *J*=6.6, 10.2Hz), 3.58 (1H, dd, *J*=4.8, 10.2Hz), 3.77-3.84 (3H, m)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.5, -5.4, 21.6, 18.3, 25.9(3C), 35.5, 61.2, 67.3, 70.9

ii) トシル化反応

TBS エーテル (i) 2879.2mg (8.60mmol) をピリジン 18 ml に溶かした溶液に *p*-トルエンスルホンクロリド 2485.4mg (13.04mmol) を加え, 室温で 61.5 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め硫酸水素カリウム水溶液で中和し, クロロホルムで抽出 (80ml×5), 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. そして, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル-*n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製しトシラート **3b** を得た (3755.2mg, 89%).

<トシル化物 **3b**>

$[\alpha]_D^{22} +17.1$ (c 0.03, CHCl₃)

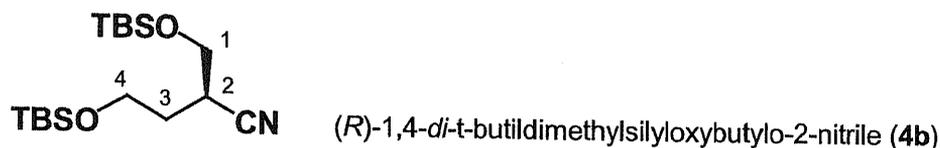
IR v (neat) 2955, 2929, 2884, 2857, 1598, 1471, 1462, 1362, 1256, 1177, 1098, 911, 836, 778cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.01(3H, s, SiCH₃), 0.00 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (6H, s, SiCH₃), 0.85 (18H, s, Si(CH₃)₃), 1.80 (1H, m, H-3), 1.90 (1H, m, H-3), 2.44 (3H, s, ArCH₃), 3.48 (1H, ddd, *J*=6.0, 7.1, 10.5Hz, H-4), 3.56 (1H, dt, *J*=10.5, 6.0Hz, H-4), 3.72 (2H, d, *J*=8.0Hz, H-1), 7.31 (2H, d, *J*=8.0Hz, Ar), 7.80 (2H, d, *J*=8.0Hz, Ar)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.5, -5.4, 21.6, 25.7(2C), 25.9(2C), 25.9, 34.3, 58.7, 64.3, 81.0, 127.8(2C), 129.7(2C), 144.8

FABMS m/z 489 $[M + H]^+$

HRFABMS m/z found 489.2490 (calcd. for 489.2526, $C_{23}H_{45}O_5Si$)



シアン化ナトリウム 850.4mg (17.35mmol)の DMSO 溶液 52ml にトシラート(**3b**) 3755.2mg (7.68 mmol) を加え 90°C に加熱して 3 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、水を加えクロロホルムで抽出(60ml ×5)し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g, 酢酸エチル-*n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製しニトリル **4b** を得た (1425.2mg, 54%)。

<ニトリル **4b**>

$[\alpha]_D^{22}$ -15.8 (c 0.50, $CHCl_3$)

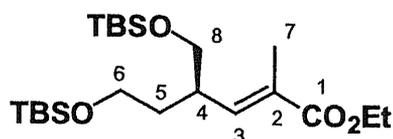
IR ν (neat) 2955, 2930, 2885, 2858, 1472, 1256, 1103, 837, 777 cm^{-1}

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0.08 (6H, s, $SiCH_3$), 0.10 (6H, s, $SiCH_3$), 0.90 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 0.91 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 1.83 (2H, m, H-3), 2.95 (1H, dq, $J=8.5, 5.8Hz$, H-2), 3.78 (4H, m, H-1, 4)

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ -5.4(4C), 18.3, 26.0(6C), 31.8, 59.9, 63.1, 120.9.

FABMS (NBA) m/z 334 $[M + H]^+$

HR-FABMS (NBA / PEG) m/z found 344.2416 (calcd. for 344.2416, $C_{17}H_{38}O_2Si_2N$)



(i) DIBAL 還元

78°C, アルゴン雰囲気下, ニトリル **4b** 1027.7mg (2.99mmol)のジクロロメタン溶液に DIBAL (1.0M ジクロロメタン溶液) 3.5ml を加えて 2 時間攪拌後, 室温に昇温し更に 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止めた後, 2N 塩酸を加えてクロロホルムで抽出(30ml×4)し, 有機層を $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去した。この時に得られた油状の物質 (アルデヒド) を反応に用いた。

(ii) Wittig 反応

アルゴン雰囲気下, カルベトキシエチリデン (トリフェニツルホスホラン) 2167.2mg (5.98 mmol)のジクロロメタン溶液 3.0ml に(i)で得られた油状の化合物 (アルデヒド) を加えて室温で 73 時間攪拌した。次に溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 3 : 97) により精製しエステル **7b** を得た (592.5 mg, 47% for 2 steps)。

<エステル **7b**>

$[\alpha]_D^{26}$ -20.8 (c 0.15, $CHCl_3$)

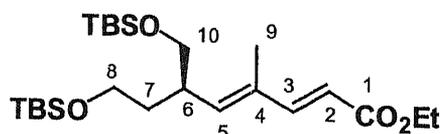
IR ν (neat) 2954, 2929, 2895, 2858, 1713, 1653, 1472, 1388, 1362, 1255, 1099, 836, 775 cm^{-1}

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.08 (6H, s, $SiCH_3$), 0.10 (6H, s, $SiCH_3$), 0.90 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 0.91 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 1.28 (1H, t, $J=7.2Hz$, $-OCH_2CH_3$), 1.45 (1H, m, H-5), 1.81 (1H, m, H-4), 1.86 (3H, d, $J=1.4Hz$, H-7), 2.78 (1H, m, H-4), 3.52 (1H, m, H-8), 3.54 (2H, dd, $J=4.1, 6.1Hz$, H-6), 3.60 (1H, m, H-8), 4.18 (2H, q, $J=7.2Hz$, $-OCH_2CH_3$), 6.57 (1H, dd, $J=1.4, 10.5Hz$, H-3)

^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ -5.4(4C), 12.9, 14.3, 18.3, 25.8(6C), 34.3, 38.4, 60.4, 60.9, 65.9, 129.0, 143.5, 168.2

FABMS m/z 431 $[M + H]^+$

HR-FABMS m/z found 431.3023 (calcd. for 431.2990, $C_{22}H_{47}O_4Si_2$)



Ethyl (6S)-*t*-Butyldimethoxymethyl-8-*t*-Butyldimethoxy-4-methyl-2E, 4E-octadienoate (**8b**)

i) DIBAL 還元

-78°C, アルゴン雰囲気下, 不飽和エステル **7b** 65.7mg (0.15 mmol) のジクロロメタン溶液に DIBAL (1.0M ジクロロメタン溶液) 0.35ml を加えて 1 時間攪拌した。その後, 室温に昇温してから硫酸水素カリウム水溶液を加えて反応を止め, クロロホルムで抽出 (50ml×4) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した。この時に得られた油状の物質 (アルコール) を反応に用いた。

ii) マンガン酸化

(i) の油状物質をジクロロメタン 7.0 ml に溶かした溶液に MnO₂ を 123.2mg 加えて室温で 14 時間攪拌した。セライトを用いたろ過により MnO₂ を除去した後, 溶媒を留去した。残った油状の物質 (アルデヒド) を反応に用いた。

iii) Horner-Emmons 反応

0°C, アルゴン雰囲気下, DME 2.5 ml に NaH (50% in oil) 16.1mg (0.33mmol) を加えた溶液にジエチルホスホ酢酸エチルを加えて 1 時間攪拌した。この反応溶液に (ii) で得た油状物質を加え更に 1 時間攪拌した。その後, 水を加えて反応を止め, エーテルで抽出 (20ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:49) により精製しエステル **8b** を得た (47.3 mg, 69% for 3 steps)。

<エステル **8b**>

$[\alpha]_D^{23}$ -21.0 (c 0.60, CHCl₃)

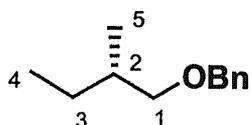
IR ν (neat) 2954, 2928, 2857, 1718, 1624, 1471, 1388, 1364, 1300, 1256, 1169cm⁻¹

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.01 (6H, s, SiCH₃), 0.01 (6H, s, SiCH₃), 0.86 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.30 (3H, t, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 1.41 (1H, ddt, *J*=8.5, 13.5, 5.3Hz, H-7), 1.80 (3H, s, H-9), 1.86 (ddt, *J*=8.5, 13.5, 5.3Hz, H-7), 2.82 (1H, ddt, *J*=4.2, 10.4, 6.2Hz, H-6), 3.50 (1H, ddt, *J*=5.1, 6.4, 10.1Hz, H-8), 3.52 (2H, t, *J*=6.2Hz, H-10), 3.60 (1H, ddt, *J*=5.1, 6.4, 10.1Hz, H-8), 4.52 (2H, q, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 5.74 (1H, d, *J*=10.1Hz, H-5), 5.80 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-2), 7.31 (1H, d, *J*=15.6Hz, H-3)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ -5.3(4C), 12.7, 14.3, 18.2, 25.8(6C), 34.3, 38.3, 60.2, 60.8, 66.1, 115.9, 134.0, 143.5, 149.6, 167.6

FABMS *m/z* 456 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 457.3088 (calcd. for 457.3169, C₂₄H₄₉O₄Si₂)



(2S)-1-Benzyloxy-2-methylbutane (**6**) への誘導 1

i) DIBAL 還元

-78°C, アルゴン雰囲気下, ニトリル **4a** 1117.1mg (3.25mmol) のジクロロメタン溶液に DIBAL (0.93M ヘキサン溶液) 3.90ml を加えて 2 時間攪拌後, 室温に昇温し更に 1 時間攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加えて反応を止めた後, 2N 塩酸を加えてクロロホルムで抽出 (30ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去し, 残渣 (アルデヒド) を回収した。

ii) ヒドリド還元

得られた (i) をエタノール 5.0ml に溶かし, NaBH₄ 189.7mg を加え, 室温で 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出し (20ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:19) により精製しアルコール

を得た (762.2 mg, 67% for 2 steps).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.06 (12H, s), 0.89 (18H, s), 1.53 (2H, m), 1.88 (1H, m), 3.59 (1H, dd, $J=7.2, 10.0\text{Hz}$), 3.60-3.72 (2H, m), and 3.73 (1H, dd, $J=4.9, 10.0\text{Hz}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ -5.5(2C), -5.4(2C), 18.2, 25.9(6C), 31.5, 40.5, 61.5, 65.8, and 66.5.

iii) ベンジル化

0°C, アルゴン雰囲気下, 水素化ナトリウム (60% in oil) 33.7mg (0.85mmol) を DMF 3.0ml 中に加えた後, 得られた (ii) を 267.4mg (0.77mmol) 加え 1 時間攪拌した. この反応溶液にベンジルブロミド 0.10ml (0.85mmol) 加え更に 2 時間攪拌した. 水を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出し (10ml \times 5) し, 有機層を MgSO_4 で乾燥後, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, 酢酸エチル - n -ヘキサン = 1 : 9) により精製し, ベンジルエーテルを得た (225.4 mg, 67%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.06 (12H, s), 0.89 (18H, s), 1.58 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.44-3.70 (6H, m), 7.33 (5H, m)

iv) 脱 TBS 化

得られた (iii) 100.7mg の THF 溶液 1.5ml に TBAF (1.0M THF 溶液) 1.5ml を加えて室温で 1 時間攪拌した. 水を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出し (10ml \times 5) し, 有機層を MgSO_4 で乾燥, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - n -ヘキサン = 1 : 1) により精製し **5a** を得た (44.2 mg, 98%).

v) メタンスルホニル化

得られた **5a** 23.3mg (0.12mmol) をピリジン 1.5ml に溶かした溶液にメタンスルホニルクロリド 0.03ml (0.40mmol) を加え, 室温で 4 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め硫酸水素カリウム水溶液で中和し, 酢酸エチルで抽出 (80ml \times 5) し, 有機層を MgSO_4 で乾燥後, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1g, 酢酸エチル - n -ヘキサン = 1 : 4) により精製しメタンスルホニル化物を得た (28.7mg, 72%).

vi) 還元反応

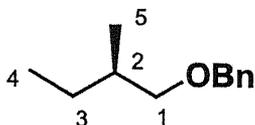
エーテル 1.0ml に LiAlH_4 10.2mg を加え, 続いて, (v) で得られた化合物 24.0mg (0.07mmol) の THF 溶液 1.0ml を滴下し, 室温で 1 時間攪拌した. 水を加えて反応を止め, 2N 塩酸で中和し, エーテルで抽出 (20ml \times 5) し, 有機層を MgSO_4 で乾燥後, 溶媒を留去した. 残渣を回収し, ベンジルエーテル **6** を得た (10.0mg, 87%). 得られた **6** の構造についてはエナンチオマー (*ent*-**6**) の文献値と比較して確認した.

<**6** のデータ >

$[\alpha]_D^{27} +4.2$ (c 0.21, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.15 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.69 (1H, m), 3.25 (1H, dd, $J=6.3, 9.0\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=6.3, 9.0\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 7.27-7.35 (5H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 11.3, 16.6, 26.3, 35.0, 72.9, 75.7, 127.4, 127.5, 128.3, 138.8



(2*R*)-1-Benzyloxy-2-methylbutane (*ent*-**6**) の文献値

$[\alpha]_D^{27} -4.5$ (c 3.23, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.15 (1H, m, $J=5.4, 7.5\text{Hz}$), 1.49 (1H, m, $J=5.4, 7.5\text{Hz}$), 1.69 (1H, m, $J=1.2, 6.6\text{Hz}$), 3.29 (2H, ddd, $J=5.1, 6.3, 15.5\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 7.27-7.35 (5H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ 11.3, 16.6, 26.3, 35.0, 72.9, 75.7, 127.4, 127.5, 128.3, 138.8

(2S)-1-Benzyloxy-2-methylbutane (6) への誘導 2

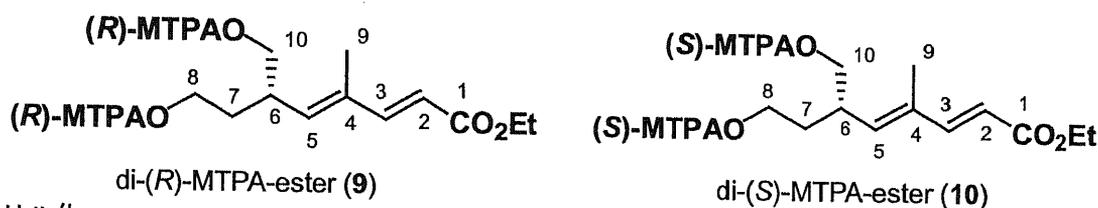
0°C, アルゴン雰囲気下, 水素化ナトリウム (60% in oil) 46.1mg (1.15mmol) を DMF 3.0ml 中に加えた後, (S)-2-メチル-1-ブタノール 89.2mg (1.00mmol) を加え 1 時間攪拌した. この反応溶液にベンジルプロミド 0.14ml (1.16mmol) 加え更に 1 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め, エーテルで抽出し (10ml × 5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 49) により精製し **6** を得た (118.5mg, 72%).

< **6** のデータ >

$[\alpha]_D^{27} +4.3$ (c 2.10, CHCl₃)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, *J*=6.7Hz), 0.91 (3H, d, *J*=6.7Hz), 1.15 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.69 (1H, m), 3.25 (1H, dd, *J*=6.3, 9.0Hz), 3.34 (1H, dd, *J*=6.3, 9.0Hz), 4.50 (2H, s), 7.27-7.35 (5H, m)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 11.3, 16.6, 26.3, 35.0, 72.9, 75.7, 127.4, 127.5, 128.3, 138.8



i) 脱シリル化

8a 10.0mg (0.022mmol) を THF 0.07ml に溶かし, TBAF (1.0M THF 溶液) を 0.07ml 加えて, 室温で 2 時間攪拌した. その後, 反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (30ml × 5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオールを得た (5.1mg, 99%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.30 (3H, t, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 1.41 (1H, m, H-7), 1.80 (1H, m, H-7), 1.88 (3H, s, H-9), 2.82 (1H, m, H-6), 3.59 (2H, d, *J*=6.7Hz, H-10) 3.60 (1H, m, H-8), 3.72 (1H, m, H-8), 4.52 (2H, q, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 5.74 (1H, d, *J*=10.1Hz, H-5), 5.80 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-2), 7.31 (1H, d, *J*=15.6Hz, H-3)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 12.7, 13.6, 14.3, 19.7, 24.0, 28.7, 35.0, 39.3, 58.8, 60.6, 65.8, 116.7, 134.6, 141.8, 149.0, 167.4

ii) (*R*)-MTPA 化

(i) で得られたジオール 2.2mg (0.010mmol) をピリジン 0.008ml に溶かした溶液に (*S*)-MTPACl 0.0076ml (0.40mmol) を加え, 室温で 14 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (10ml × 5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥後, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 9) により精製し (*R*)-MTPA エステル **9** を得た (4.6mg, 72%).

< (*R*)-MTPA エステル **9** >

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.31 (3H, t, *J*=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 1.58 (3H, s, H-9), 1.62 (1H, m, H-7), 1.93 (1H, m, H-7), 2.95 (1H, m, H-6), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, OCH₃), 4.11 (1H, m, H-8), 4.20 (2H, d, *J*=6.1Hz, H-10), 4.33 (1H, quint, *J*=5.4Hz), 5.48 (1H, d, *J*=10.1Hz, H-5), 5.80 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-2), 7.20 (1H, d, *J*=15.6Hz, H-3), 7.35-7.48 (10H, m, Ph)

iii) (*S*)-MTPA 化

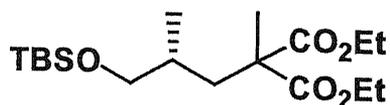
(i) で得られた化合物 2.4mg (0.011mmol) をピリジン 0.10ml に溶かし, (*R*)-MTPACl 0.008ml (0.046mmol) を加え, 室温で 17 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (10ml × 5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥後, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 9) により精製し (*S*)-MTPA エステル **10** を得た (4.5mg, 71%).

<(S)-MTPA エステル 10>

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.57 (3H, s, H-9), 1.61 (1H, m, H-7), 1.91 (1H, m, H-7), 2.91 (1H, m, H-6), 3.49 (3H, s, OCH_3), 3.51 (3H, s, OCH_3), 4.06 (1H, m, H-8), 4.12 (1H, dd, $J=10.6, 5.6\text{Hz}$, H-10), 4.26 (1H, dd, $J=10.6, 5.6\text{Hz}$, H-10), 4.41 (1H, quint, $J=5.4\text{Hz}$), 5.50 (1H, d, $J=10.1\text{Hz}$, H-5), 5.80 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$, H-2) 7.20 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$, H-3), 7.35-7.48 (10H, m, Ph)

【第二章の第二節，第三節に関する実験】

(1) ジオール 23a, 23b の調製



(2S)-Diethyl (3-*t*-butyldimethylsilyloxy-2-methylpropyl)methylmalonate (20)

i) TBS 化

(2S)-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル 4009.1mg (33.90mmol) の DMF 溶液 35 ml にイミダゾール 5116.7mg (75.16mmol) と TBSCl 6148.1mg (40.79mmol) を加えて 0°C で 2 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止めクロロホルムで抽出 (100ml×6) し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:19) により精製し TBS エーテルを得た (7628.6 mg, 97%)。

ii) DIBAL 還元

-78°C、アルゴン雰囲気下、i) で得られた TBS エーテル 3486.1 mg (15.00 mmol) のジクロロメタン溶液 35ml に DIBAL (0.93M ヘキサン溶液) 37.5ml を加えて 1 時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて反応を止め、クロロホルムで抽出(100ml×5)し、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:4) により精製しアルコールを得た (2520.0mg, 89%)。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s), 0.83 (3H, d, *J*=6.7Hz), 0.88 (9H, s), 1.93 (1H, m), 3.54 (1H, dd, *J*=8.1, 10.0Hz), 3.59-3.66 (2H, m), 3.74 (1H, ddd, *J*=1.0, 5.6, 10.0Hz)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ -5.5(2C), 13.1, 18.2, 25.9(3C), 37.0, 68.4, 68.8

iii) 沃素化

ii) で得られたアルコール 513.1mg (2.72mmol) のベンゼン溶液 20ml にイミダゾール 471.5mg (6.92mmol), トリフェニルホスフィン 1791.3mg (6.82mmol), 沃素 1385.7mg (5.45mmol) を加えて室温で 3 時間攪拌した。Na₂SO₃ 水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (50ml×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。次に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:49) により精製し沃素化物を得た (715.4 mg, 88%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.95 (3H, d, *J*=6.7Hz), 1.65 (1H, m), 3.25 (1H, dd, *J*=5.8, 8.5Hz), 3.30 (1H, dd, *J*=5.8, 8.5Hz), 3.39 (1H, dd, *J*=6.9, 10.0Hz), 3.52 (1H, dd, *J*=5.0, 10.0Hz)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.4(2C), 13.9, 17.2, 18.3, 25.9(3C), 37.4, 66.7

iv) アルキル化

アルゴン雰囲気下、EtONa 330.1mg (4.85mmol) のエタノール溶液 3ml を 80°C に加熱し、メチルマロン酸ジエチル 0.88ml (5.14mmol) を約 15 分かけてゆっくり滴下し、その後 1 時間攪拌した。次に iii) で得られた油状の物質 (沃素化物) をエタノール 2ml に溶かし、約 30 分かけて滴下し、更に 4 時間攪拌した。水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出(30ml×5)し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:9) により精製しジエステル 20 を得た (693.4mg, 84%)。

[α]_D²⁶ -4.6 (c 2.00, CHCl₃)

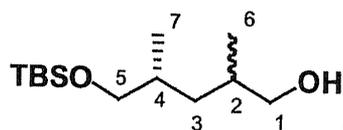
IR v (neat) 2956, 2932, 2901, 1733, 1464, 1388, 1378, 1240, 1208, 1155cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (6H, s, SiCH₃), 0.86 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-4), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.24 (3H, t, *J*=7.0Hz, OCH₂CH₃), 1.25 (3H, t, *J*=7.0Hz, OCH₂CH₃), 1.41 (3H, s, H-6), 1.73 (1H, m, H-3), 1.74 (1H, dd, *J*=7.6, 13.9Hz, H-3), 2.00 (1H, m, H-4), 3.26 (1H, dd, *J*=6.7, 9.5Hz, H-5), 3.28 (1H, dd, *J*=5.7, 9.5Hz, H-5), 4.17 (4H, m, OCH₂CH₃)。)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 14.0, 17.8, 18.3, 20.1, 25.9(3C), 32.0, 38.3, 53.2, 61.1, 61.2, 68.6, 172.7, 172.8

FABMS m/z 361 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HRFABMS m/z found 361.2401 (calcd. for 361.2410, $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$)



(4R)-5-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylpentanol (**21**)

i) 脱炭酸反応

ジエステル **20** 453.4mg (1.32mmol) の DMSO 溶液 3ml に LiCl 125.4mg (2.91mmol) と水 0.03ml を加えて 190°C に加熱し、6 時間攪拌した。この反応溶液を室温まで温度を下げ、水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (30ml×5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 3 : 97) により精製し、モノエステルのジアステレオマー混合物 (1 : 1) を得た。(277.7mg, 73%)

ii) DIBAL 還元

-78°C, アルゴン雰囲気下, i) で得られたエステル 550.2mg (1.91mmol) のジクロロメタン溶液 4ml に DIBAL (0.93M ヘキサン溶液) 4.8ml を加えて 1.5 時間攪拌した。次に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて反応を止め、 CHCl_3 で抽出 (20ml×5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 9) により精製し **21** を得た (313.9mg, 89%)。

<アルコール **21a** (*anti*-ジメチル)>

IR ν (neat) 3336, 2955, 2928, 2857 1471, 1387, 1361, 1255, 1097, 1037 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, SiCH_3), 0.85 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-6), 0.88 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$, H-7), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (1H, m, H-3), 1.73 (2H, m, H-2,4), 3.35-3.51 (4H, m, H-1,5)

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 16.4, 17.7, 25.9(3C), 32.9, 36.8, 68.2

FABMS m/z 247 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HRFABMS m/z found 247.2091 (calcd. for 247.2093, $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$)

<アルコール **21b** (*syn*-ジメチル)>

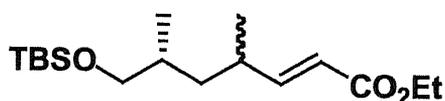
IR ν (neat) 3336, 2955, 2928, 2857 1471, 1387, 1361, 1255, 1097, 1037 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, SiCH_3), 0.87 (1H, m H-3), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$, H-7), 0.94 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$, H-6), 1.43 (1H, m, H-3), 1.73 (2H, m, H-2,4), 3.35-3.51 (4H, m, H-1,5)

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 16.6, 17.8, 25.9(3C), 33.1, 37.3, 69.0

FABMS m/z 247 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HRFABMS m/z found 247.2091 (calcd. for 247.2093, $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$)



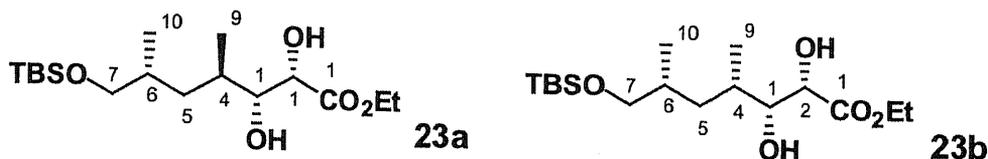
(2E, 6R)-Ethyl 7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethyl-2-heptenoate (**22**)

i) Swern 酸化

-78°C, アルゴン雰囲気下, $(\text{COCl})_2$ 0.90ml (10.3mmol) のジクロロメタン溶液 30ml に DMSO 1.00 ml (13.62mmol) をゆっくり滴下し 10 分攪拌した。続いてアルコール **21** 825.8 mg (3.38mmol) を滴下し 1 時間攪拌後 Et_3N 2.90ml (20.6mmol) を加え、室温に昇温させながら更に 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、 CHCl_3 で抽出 (40ml×4) し、有機層を水で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣を反応に用いた。

ii) Horner-Emmons 反応

0°C, アルゴン雰囲気下, DME 15.0ml に NaH (60% in oil) 278.3mg (6.77mmol) を加えた溶液にジエチルホスホノ酢酸エチル 1.43ml (7.02mmol) をゆっくり滴下して 1 時間攪拌した. この反応溶液に(i)の残渣を加え, 更に 1 時間攪拌した. その後, 水を加えて反応を止め, エーテルで抽出 (30ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 次に溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製しエステル **22** を得た (901.7mg, 84% for 2 steps).



(2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-Ethyl 7-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,3-dihydroxy-4,6-dimethyl-heptanoate (**22a**)

(2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-Ethyl 7-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,3-dihydroxy-4,6-dimethyl-heptanoate (**22b**)

t-ブチルアルコール-水 (1 : 1) の混合溶媒 13ml に AD-mix-β 910.3mg を加え, 室温で 1 時間攪拌した後, CH₃SO₂NH₂ 63.4mg (0.66mmol) を加えて更に 10 分攪拌した. この反応溶液を 0°C に冷却し, エステル **22** 200.0mg (0.64mmol) を滴下し, 室温まで昇温させながら 40 時間攪拌した. 亜硫酸ナトリウム 1013.4mg を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出(25ml×5)し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 次に溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオール **23** を得た(180.2mg, 87%).

この反応を再度行い **23a**, **23b** の混合物を増量し, 591.6mg を得た. これを MPLC (条件は以下に記載) を用いて分離し, **23a** 238.8mg (40%)と **23b** 287.8mg (49%) をそれぞれ得た.

- column: Lop-OCS (φ24.0×360 mm) [野村化学]
- solvent : MeOH/H₂O, 75 : 25
- UV detection : 220nm
- flow rate : 11.0 ml / min
- chart : 300 mm / h

< *anti*-ジオール **23a** >

[α]_D²⁶ +26.9 (c 2.00, CHCl₃)

IR ν (neat) 3385, 2956, 2929, 2857, 1723, 1465, 1387, 1255, 1222, 1136, 1097cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6H, s, SiCH₃), 0.85 (3H, d, *J*=6.4Hz, H-9), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.94 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-8), 1.02 (2H, m, H-5), 1.32 (3H, t, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃), 1.76 (1H, m, H-6), 1.87 (1H, m, H-4), 3.04 (1H, brs, H-3), 3.41 (2H, dd, *J*=1.0, 15.6Hz, H-7), 3.56 (1H, brd, *J*=5.6Hz, H-2), 4.26 (2H, q, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ -5.4(2C), 14.2, 15.3, 16.0, 16.6, 18.4, 25.9(3C), 33.0, 33.5, 36.7, 62.0, 65.8, 69.3, 71.3, 174.2

FABMS *m/z* 349 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 349.2441 (calcd. for 349.2411, C₁₇H₃₇O₅Si)

< *syn*-ジオール **23b** >

[α]_D²⁶ -7.1 (c 2.08, CHCl₃)

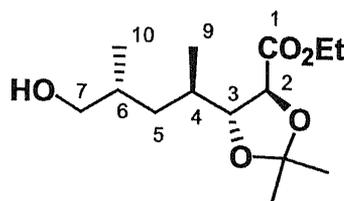
IR ν (neat) 3377, 2957, 2929, 2857, 1723, 1465, 1387, 1255, 1222, 1136, 1097cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (6H, s, SiCH₃), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.90 (1H, m, H-5), 0.91 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-9), 1.02 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-8), 1.31 (3H, t, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃), 1.53 (1H, ddd, *J*=5.2, 7.3, 13.8Hz, H-5), 1.71 (1H, m, H-6), 1.78 (1H, m, H-4), 3.03 (1H, brd, *J*=4.4Hz, H-3), 3.37 (1H, dd, *J*=6.1, 9.7Hz, H-7), 3.45 (1H, dd, *J*=5.4, 9.7Hz, H-7), 3.56 (1H, brd, *J*=5.9Hz, H-2), 4.26 (2H, q, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 14.2, 16.1, 18.1, 25.9(3C), 33.3, 34.0, 37.2, 43.4, 62.1, 67.6, 71.4, 76.2, 174.1

FABMS m/z 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 349.2402 (calcd. for 349.2411, $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$)



(2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-Ethyl 7-hydroxy-2,3-isopropylidendioxy-4,6-dimethyl-heptanoate (**24a**)

i) アセトニド化

ジオール **23a** 332.8mg (0.96mmol) のアセトン溶液 10.0ml に 2,2-ジメトキシプロパン 2.30ml と *p*-トルエンスルホン酸 10.1mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (15ml \times 5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去し、アセトニド化合物を回収した (330.3mg, 89%)。

ii) 脱シリル化

i)の残渣 330.3mg を THF 3.0ml に溶かした溶液に、TBAF (1.0M THF 溶液) を 1.5ml 加えて、室温で 1 時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (10ml \times 5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しアルコール **24a** を得た (240.0mg, 88%)。

<アルコール **24a**>

$[\alpha]_D^{26} +29.2$ (c 3.20, CHCl_3)

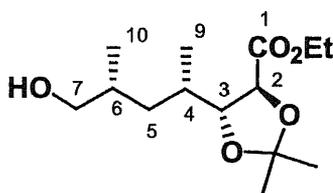
IR ν (neat) 3448, 2964, 2934, 2876, 1735, 1458, 1381, 1263, 1212, 1167, 1094 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-9), 0.95 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-8), 1.27 (2H, m, H-5), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.42 (3H, s, OCCH_3), 1.45 (3H, s, OCCH_3), 1.76 (1H, m, H-6), 1.90 (1H, m, H-4), 3.53 (2H, dd, $J=3.1, 6.3\text{Hz}$, H-7), 4.07 (1H, m, H-3), 4.22 (1H, m, H-2), 4.23 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.1, 15.4, 15.9, 25.7, 27.4, 32.9, 33.3, 35.6, 61.4, 68.9, 77.2, 83.8, 110.9, 171.7

FABMS m/z 275 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 275.1851 (calcd. for 275.1858, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_5$)



(2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-Ethyl 7-hydroxy-2,3-isopropylidendioxy-4,6-dimethyl-heptanoate (**24b**)

i) アセトニド化

ジオール **23b** 134.8mg (0.39mmol) のアセトン溶液 5.0ml に 2,2-ジメトキシプロパン 0.95ml と *p*-トルエンスルホン酸 4.1mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (15ml \times 5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去し、得られた残渣 (アセトニド化合物) を回収した (133.8mg, 89%)。

ii) 脱シリル化

i)の残渣 133.8mg を THF 1.0ml に溶かした溶液に, TBAF (1.0M THF 溶液) を 0.4ml 加えて, 室温で 1 時間攪拌した。その後, 反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出(10ml×5)し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しアルコール **24b** を得た (83.5mg, 88%)。

<アルコール **24b**>

[α]_D²⁶ +9.9 (c 2.00, CHCl₃)

IR v (neat) 3448, 2964, 2934, 2876, 1735, 1458, 1381, 1263, 1212, 1167, 1094cm⁻¹

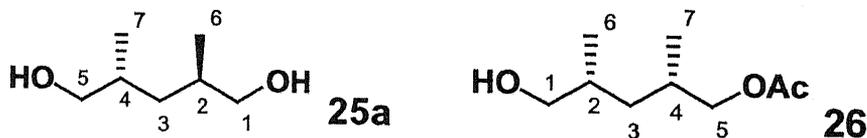
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, d, *J*=6.8Hz, H-9), 0.99 (3H, d, *J*=6.8Hz, H-8), 1.07 (1H, ddd, *J*=6.7, 7.8, 13.7Hz, H-5), 1.29 (3H, t, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃), 1.41 (3H, s, OCCH₃), 1.46 (3H, s, OCCH₃), 1.53 (1H, ddd, 6.2, 7.8, 13.7Hz, H-5), 1.76 (1H, m, H-6), 1.93 (1H, m, H-4), 3.44 (1H, dd, *J*=6.4, 11.5Hz, H-7), 3.54 (1H, dd, *J*=5.0, 11.5Hz, H-7), 4.13 (1H, dd, *J*=3.9, 7.3Hz, H-3), 4.23 (1H, dd, *J*=3.9, 7.9Hz, H-2), 4.24 (2H, q, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.1, 14.8, 17.5, 25.5, 26.8, 32.7, 33.0, 36.9, 61.3, 67.7, 81.9, 110.8, 171.6

FABMS *m/z* 275 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 275.1840 (calcd. for 275.1858, C₁₄H₂₇O₅)

(2) **23a** の標品の調製



(2*R*, 4*R*)-2,4-dimethyl-1,5-pentanediol (**25a**)

(2*S*, 4*R*)-2,4-dimethyl-5-acetoxy-1-pentanol (**26**)

i) 脱 TBS 化

アルコール **21** 1493.6mg (6.11mmol) を THF 8.0ml に溶かした溶液に, TBAF (1.0M THF 溶液) を 6.25ml 加えて, 室温で 1 時間攪拌した。その後, 反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (30ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオールのジアステレオマー混合物 **25a, b** とした (743.0mg, 92%)。

ii) リパーゼを用いた不斉アセチル化

次に得られた **25a, b** 743.0mg を THF 4.0ml に溶かし, lipase AK20 40.0mg と酢酸ビニル 0.14ml を加えて 4°C 条件下で 3 日間攪拌した。この後, セライト 545 で酵素をろ過し, 母液を回収し, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製し **25a** と **26** を得た。1 回の反応では高純度で得られなかったため Scheme 17 のように, 数回反応を繰り返し行うことで, 比較的高純度の **25a** が比較的高純度で得られた。**26** については分離が困難であり純度の高いものは得られなかった (**25a**: 212.3mg, 29%)。

得られた **25a, 26** は文献のデータに基づき同定した。

<ジオール **25a**>

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (6H, d, *J*=6.8Hz, H-6,7), 1.24 (2H, t, *J*=7.0Hz, H-3) 1.77 (2H, sext, *J*=6.6Hz, H-2,4), 3.47 (4H, dd, *J*=1.7, 6.4Hz, H-1,5)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 16.4, 32.8, 36.7, 68.9

<ジオール **25a** の文献値²²⁾>

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (6H, d, *J*=6.8Hz, H-6,7), 1.23 (2H, t, *J*=7.0Hz, H-3) 1.77 (2H, sext, *J*=6.6Hz, H-2,4), 3.47 (4H, d, *J*=6.4Hz, H-1,5)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 16.4, 32.8, 36.7, 68.9

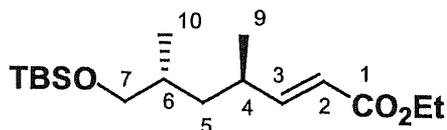
<アセタート 26>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-6), 0.96 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-7), 1.71 (2H, sext, $J=6.9\text{Hz}$, H-4), 1.90 (2H, quint, $J=6.9\text{Hz}$, H-3), 1.90 (2H, sext, $J=6.8\text{Hz}$, H-2), 2.05 (3H, s, OAc), 3.41 (1H, dd, $J=5.4, 10.5\text{Hz}$, H-1), 3.50 (1H, dd, $J=5.4, 10.5\text{Hz}$, H-1), 3.82 (1H, dd, $J=6.6, 10.7\text{Hz}$, H-1), 3.96 (1H, dd, $J=5.4, 10.5\text{Hz}$, H-1)

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 17.2, 17.8, 20.9, 29.9, 33.0, 37.2, 68.0, 69.1, 171.3

<アセタート 26 の文献値²¹⁾>

$^1\text{H NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ 0.95 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$, H-6,7), 1.0-2.0 (5H, m, H-2,3,4), 2.45 (3H, m, OAc) 3.45 (2H, brd, $J=3.9\text{Hz}$, H-1), 3.82 (1H, dd, $J=6.2, 10.6\text{Hz}$, H-5), 3.98 (1H, dd, $J=5.2, 10.6\text{Hz}$, H-1)



(2E, 4R, 6R)-Ethyl 7-*t*-Butyldimethylsilyloxy-4,6-dimethyl-2-heptenoate (**22a**)

i) TBS 化

得られた **25a** のうち 47.2mg (0.36mmol) を DMF 2.0 ml に溶かし、イミダゾール 50.1mg (0.73mmol) と TBSCl 58.3mg (0.39mmol) を加えて 0°C で 2 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止めクロロホルムで抽出 (100ml×6) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製し **21a** を得た (55.6 mg, 63%)。

IR v (neat) 3336, 2955, 2928, 2857 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, SiCH_3), 0.85 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-6), 0.88 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$, H-7), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (1H, m, H-3), 1.73 (2H, m, H-2,4), 3.35-3.51 (4H, m, H-1,5)

$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 16.4, 17.7, 25.9(3C), 32.9, 36.8, 68.2

FABMS m/z 247 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

HRFABMS m/z found 247.2091 (calcd. for 247.2093, $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$)

ii) Swern 酸化, Horner-Emmons 反応

i) で得られたモノアルコール **21a** のうち 35.6mg (0.15mmol) を **21** の時と同様の反応を行うことで *anti*-ジメチルの **22a** を得た (38.3mg, 84% for 2 steps)。

$[\alpha]_D^{26} +4.6$ (c 2.00, CHCl_3)

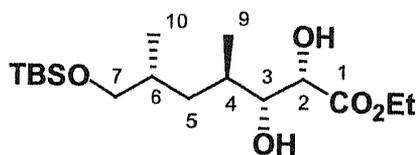
IR v (neat) 2957, 2919, 1703, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.03 (6H, s, SiCH_3), 0.86 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-8), 1.15 (1H, dt, $J=7.5, 14.6\text{Hz}$, H-5), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.41 (1H, ddd, $J=6.4, 7.5, 13.7\text{Hz}$, H-5), 1.65 (1H, m, H-6), 2.42 (1H, m, H-4), 3.40 (2H, dd, $J=4.6, 6.1\text{Hz}$, H-7), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 5.78 (1H, dd, $J=1.0, 15.6\text{Hz}$, H-2), 6.80 (1H, dd, $J=8.3, 15.6\text{Hz}$, H-3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 14.3, 17.0, 18.3, 19.3, 25.9(3C), 33.2, 34.0, 39.7, 60.2, 68.0, 119.3, 155.4, 117.0

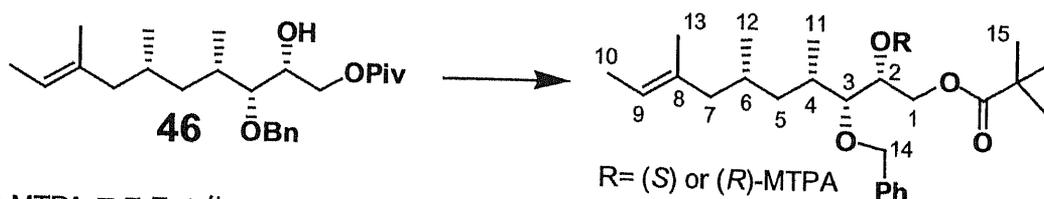
FABMS m/z 315 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

HRFABMS m/z found 315.2363 (calcd. for 315.2355, $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$)



(2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-Ethyl 7-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,3-dihydroxy-4,6-dimethyl-heptanoate (**23a**)
 得られた **22a** を 25.8mg (0.083mmol) を **22** の不斉ジヒドロキシル化反応の時と同様の条件で反応を行い
 MPLC による分離の標品のジオール **23a** を得た (17.5mg, 61%).

(2) **23b** のジオール部の立体化学の確認



i) **46** の(*R*)-MTPA エステル化

二級アルコール **46** 3.0mg (0.007mmol) をジクロロメタン 0.25ml に溶かし、4-DMAP 4.0mg (0.030mmol), Et_3N 0.002ml (0.012mmol) を加えた後に (*S*)-MTPACl 0.003ml (0.015mmol) を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (10ml×5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル-*n*-ヘキサン = 1:49) により精製し(*R*)-MTPA エステルを得た (3.3mg, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.77 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$, H-12), 1.02 (1H, m, H-5), 1.01 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$, H-11), 1.17 (9H, s, H-15), 1.44 (1H, m, H-5), 1.48 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-10), 1.49 (3H, s, H-13), 1.62 (1H, m, H-6), 1.66 (1H, m, H-7), 1.81 (1H, m, H-4), 1.90 (1H, m, H-7), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.65 (1H, dd, $J=2.5, 8.0\text{Hz}$, H-3), 4.11 (1H, dd, $J=4.4, 12.7\text{Hz}$, H-1), 4.54 (1H, dd, $J=2.9, 12.7\text{Hz}$, H-1), 4.49 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$, H-14), 4.61 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$, H-14), 5.16 (1H, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 5.43 (1H, m, H-2), 7.30 (5H, m, Ph)

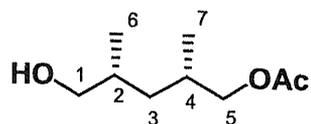
ii) **46** の(*S*)-MTPA エステル化

二級アルコール **46** 2.0mg (0.005mmol) をジクロロメタン 0.20ml に溶かし、4-DMAP 3.0mg (0.022mmol), Et_3N 0.002ml (0.012mmol) を加えた後に (*S*)-MTPACl 0.002ml (0.010mmol) を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (10ml×5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル-*n*-ヘキサン = 1:9) により精製し(*S*)-MTPA エステルを得た (2.1mg, 87%).

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.71 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$, H-12), 0.92 (1H, m, H-5), 0.94 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$, H-11), 1.17 (9H, s, H-15), 1.30 (1H, m, H-5), 1.49 (3H, s, H-13), 1.50 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-10), 1.54 (1H, m, H-6), 1.55 (1H, m, H-7), 1.74 (1H, m, H-4), 1.87 (1H, m, H-7), 3.52 (1H, m, H-3), 3.54 (3H, s, OCH_3), 4.16 (1H, dd, $J=5.9, 12.8\text{Hz}$, H-1), 4.52 (1H, dd, $J=3.5, 12.8\text{Hz}$, H-1), 4.40 (2H, d, $J=11.8\text{Hz}$, H-14), 5.16 (1H, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 5.50 (1H, m, H-2), 7.30 (5H, m, Ph)

【第二章の第六節に関する実験】

(1) 7,9-*syn* 配置のモノアセタート **26** の調製



(2*S*, 4*R*)-2,4-dimethyl-5-acetoxy-1-pentanol (**26**)の調製

i) Michael 付加反応

アルゴン雰囲気下、エタノール 140ml に NaH (60% in oil) 879.1mg (21.98mmol) を加えた溶液にメチルマロン酸ジエチル 7482.2mg (42.95mmol) をゆっくり滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。この反応溶液にメタクリル酸メチル 4.5ml (42.95mmol) を滴下し、室温で更に 76 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出(100ml×5)し、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:4) により精製しトリエステル **27** を得た (12261.2mg, >99%)。

ii) 脱炭酸反応

得られたトリエステル **27** のうち 9720.0mg (33.71mmol) メタノール 30.0ml に溶かし、続いて 4*N* 水酸化ナトリウム溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。次に、この反応溶液に濃塩酸 40ml を加えて 8 時間加熱還流した。その後、反応溶液を室温に冷却し、クロロホルム(80×6)、酢酸エチル(100×3)で抽出、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去し 2,4-ジメチルグルタル酸 **28** を得た (6006.7mg, 97% for 2 steps)。

iii) 脱水反応と再結晶

得られた **28** を無水酢酸 15ml に溶かし、2 時間加熱還流した。その後、反応溶液を室温に冷却してから酢酸エチルを加えて再結晶を 4 回繰り返し *meso*-2,4-ジメチルグルタル酸 *meso*-**29** を得た (1437.7mg, 30%)。

iv) 還元反応

THF 15ml に LiAlH₄ 411.3mg を加え、続いて *meso*-**29** 510.4mg (3.59mmol) の THF 溶液 3.0ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、2*N* 塩酸で中和し、酢酸エチル (100×3) で抽出、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:1) により精製しジオール **25b** を得た (393.9 mg, 84%)。
meso-**29** 706.4mg (4.97mmol) を用いて再度、同様の反応を行い **25b** を増量した (540.1 mg, 82%)。

v) リパーゼを用いた不斉アセチル化反応

得られたジオール **25b** のうち 888.8mg (6.72mmol) の THF 溶液 9.0ml に lipase AK20 45.9mg と酢酸ビニル 0.7ml を加えて室温で 42 時間攪拌した。この後、セライト 545 で溶液をろ過し、母液を回収し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:1) で精製しアセタート **26** を得た (836.6mg, 71%)。

得られた **26** の立体化学は NMR スペクトル、比旋光度を文献値²²⁾と比較することで確認された。

<アセタート **26**>

$[\alpha]_D^{23} +9.76$ (c 2.10, CHCl₃)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (6H, d, *J*=6.6Hz, H-6), 0.96 (6H, d, *J*=6.6Hz, H-7), 1.71 (2H, sext, *J*=6.9Hz, H-4), 1.90 (2H, quint, *J*=6.9Hz, H-3), 1.90 (2H, sext, *J*=6.8Hz, H-2), 2.05 (3H, s, OAc), 3.41 (1H, dd, *J*=5.4, 10.5Hz, H-1), 3.50 (1H, dd, *J*=5.4, 10.5Hz, H-1), 3.82 (1H, dd, *J*=6.6, 10.7Hz, H-1), 3.96 (1H, dd, *J*=5.4, 10.5Hz, H-1)

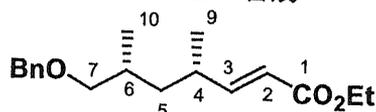
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 17.2, 17.8, 20.9, 29.9, 33.0, 37.2, 68.0, 69.1, 171.3

(アセタート **26** の文献値²²⁾)

$[\alpha]_D^{23} +10.4$ (c 1.2, CHCl₃)

¹H NMR (90MHz, CDCl₃) δ 0.95 (6H, d, $J=6.4$ Hz, H-6,7), 1.0-2.0 (5H, m, H-2,3,4), 2.45 (3H, m, OAc) 3.45 (2H, brd, $J=3.9$ Hz, H-1), 3.82 (1H, dd, $J=6.2, 10.6$ Hz, H-5), 3.98 (1H, dd, $J=5.2, 10.6$ Hz, H-1)

(2) 5員環ラクトン **38a** の合成



(2E, 4S, 6R)-Ethyl 7-benzyloxy-4,6-dimethyl-2-heptenoate (**30**)

i) ベンジル化

光学活性なモノアセタート **26** 406.3mg (2.33mmol)のシクロヘキサン-ジクロロメタン (2:1) 24.0ml 溶液にベンジル-2,2,2-トリクロロアセチミダート 0.58ml (3.14mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 0.11ml を滴下して室温で 13.5 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、酢酸エチル(20ml×5)で抽出、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去し、そのまま次に反応に用いた。

ii) 脱アセチル化

次に得られた残渣をメタノール 20.0ml に溶かし、この溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 20.0ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで (20ml×5)で抽出、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:4) で精製し、アルコールを得た (350.3mg, 68% for 2 steps).

(i)と(ii) の反応を再度行い、増量して 1296.3mg とした)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.95 (1H, m), 1.49 (1H, ddd, $J=6.3, 7.3, 12.6$ Hz), 1.72 (1H, dq, $J=6.3, 7.3, 12.6$ Hz), 1.86 (1H, m), 3.31 (1H, dd, $J=1.2, 6.3$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J=3.2, 5.8$ Hz), 4.52 (2H, s), 7.33-7.38 (5H, m)

iii) Swern 酸化

-78°C, アルゴン雰囲気下, (COCl)₂ 1.55ml (17.94mmol)のジクロロメタン溶液 49.0ml に DMSO 1.70ml (24.02mmol)をゆっくり滴下し 10 分攪拌した。続いてアルコール (ii) 1296.3mg (5.83mmol) を滴下し 1 時間攪拌後 Et₃N 5.0ml (35.01mmol) を加え、室温に昇温させながら更に 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、クロロホルムで抽出 (40ml×4) し、有機層を水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。得られたアルデヒドを精製せずに反応に用いた。

iv) Horner-Emmons 反応

0°C, アルゴン雰囲気下, DME 20.0ml に NaH (60% in oil) 361.3mg (9.05mmol) を加えた溶液にジエチルホスホ酢酸エチル 1.74ml (8.75mmol) をゆっくり滴下して 1 時間攪拌した。この反応溶液に(iii)の残渣を加え、更に 1 時間攪拌した。その後、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (20ml×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:19) により精製し不飽和エステル **30** を得た (1542.4mg, 91% for 2 steps).

<不飽和エステル **30**>

$[\alpha]_D^{25} +14.4$ (c 2.00, CHCl₃)

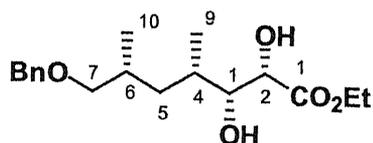
IR v (neat) 2959, 2926, 2852, 1718, 1648, 1454, 1367, 1273, 1220, 1182, 1096cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (3H, d, $J=6.8$ Hz, H-9), 1.05 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-8), 1.16 (1H, ddd, $J=5.1, 9.2, 13.7$ Hz, H-5), 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 1.52 (1H, ddd, $J=5.1, 9.2, 13.7$ Hz, H-5), 1.76 (1H, m, H-6), 2.43 (1H, m, H-4), 3.25 (2H, dd, $J=6.2, 10.9$ Hz, H-7), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 4.48 (3H, s, PhCH₂), 5.78 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-2), 6.80 (1H, dd, $J=8.5, 15.6$ Hz, H-3), 7.33 (5H, m, -Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.3, 16.9, 20.5, 31.2, 34.2, 40.2, 60.2, 73.0, 75.7, 119.9, 127.4(2C), 128.3(2C), 138.6, 154.2, 168.8

FABMS m/z 291 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HRFABMS m/z found 291.1953 (calcd. for 291.1960, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3$)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-Ethyl 7-benzyloxy-2,3-dihydroxy-4,6-dimethylheptanoate (**31a**)

t-ブチルアルコール-水 (1 : 1) の混合溶媒 60.0ml に AD-mix- β 7464.8mg を加え、室温で 1 時間攪拌した後、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 511.3mg (5.37mmol) を加えて更に 10 分攪拌した。この反応溶液を 0°C に冷却し、エステル **30** 1542.4mg (5.31mmol) を滴下し、室温まで昇温させながら 40 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム 8010.4mg を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (50ml \times 5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオール **31a** を得た(1334.8mg, 78%)。

<ジオール **31a**>

$[\alpha]_D^{26}$ -12.9 (c 2.35, CHCl_3)

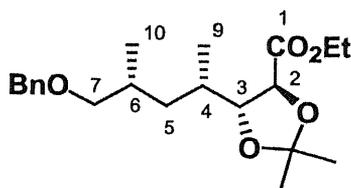
IR v (neat) 3441, 2961, 2931, 2875, 1731, 1454, 1376, 1274, 1138, 1098, 1046 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-8), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 1.24 (2H, m, H-5), 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.55 (1H, ddd, $J=5.1, 7.9, 13.8\text{Hz}$, H-5), 1.80 (1H, m, H-6), 2.05 (1H, m, H-4), 3.03 (1H, brd, $J=3.9\text{Hz}$, H-3), 3.25 (1H, dd, $J=6.3, 9.1\text{Hz}$, H-7), 3.36 (1H, dd, $J=5.3, 9.1\text{Hz}$, H-7), 3.57 (1H, brd, $J=5.6\text{Hz}$, H-2), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 4.49 (1H, s, PhCH_2), 4.50 (1H, s, PhCH_2), 7.33 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.2, 15.9, 18.7, 31.1, 34.0, 37.6, 62.1, 74.4, 73.1, 75.2, 76.0, 127.5(2C), 128.3(2C), 138.6, and 174.0

FABMS m/z 325 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 325.2017 (calcd. for 325.2015, $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5$)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-Ethyl 7-benzyloxy-2,3-isopropylidendioxy-4,6-dimethylheptanoate (**32a**)

ジオール **31a** 1334.8mg (4.11mmol) のアセトン溶液 30.0ml に 2,2-ジメトキシプロパン 5.0ml と *p*-トルエンスルホン酸 40.5mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (30ml \times 5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去してエステル **32a** を得た。(1439.1mg, 96%)

<エステル **32a**>

$[\alpha]_D^{26}$ -13.4 (c 2.00, CHCl_3)

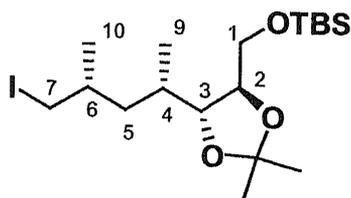
IR v (neat) 2961, 2934, 1734, 1457, 1380, 1264, 1211, 1097 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$, H-8,9), 1.09 (1H, d, $J=6.8, 8.3, 13.8\text{Hz}$, H-5), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.41 (3H, s, OCCH_3), 1.45 (3H, s, OCCH_3), 1.53 (1H, m, H-5), 1.92 (2H, m, H-4,6), 3.24 (1H, dd, $J=6.8, 9.0\text{Hz}$, H-7), 3.36 (1H, dd, $J=4.9, 9.0\text{Hz}$, H-7), 4.08 (1H, dd, $J=4.0, 7.2$, H-3), 4.21 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$, H-2), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 4.49 (2H, d, $J=3.4\text{Hz}$, PhCH_2), 7.33 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.2, 14.5, 18.2, 25.6, 26.9, 30.8, 32.5, 37.7, 61.3, 73.0, 75.5, 76.8, 82.1, 110.8, 127.5(2C), 128.3(2C), 138.7, 171.7

FABMS m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 365.2326 (calcd. for 365.2328, $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_5$)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,3-isopropylidendioxy-7-iodo-4,6-dimethylheptane(**33a**)

i) 還元

THF 3.0ml に LiAlH_4 91.3mg を加え、続いて **32a** 396.6mg (1.09mmol) の THF 溶液 2.0ml を滴下し、室温で 0.5 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、2N 塩酸で中和し、酢酸エチル (20×5) で抽出、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去し、残渣 (アルコール) を回収した。

ii) シリル化

(i) の DMF 溶液 3.0ml にイミダゾール 145.3mg (2.13mmol) と TBSCl 191.5mg (1.27mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出(20ml×5)し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 3 : 97) により精製 TBS エーテルを得た (441.7mg, 93% for 2 steps).

iii) 脱ベンジル化

(ii) で得た油状の物質 285.2mg (0.65mmol) のエタノール溶液 7.0ml にパラジウム活性炭 (10%) 201.3mg を加え、反応容器を水素で置換し、室温で 18 時間攪拌した。次にセライト 545 を用いてろ過し、母液を回収して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製しアルコールを得た (211.8mg, 91%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 0.95 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.05 (1H, m, H-5), 1.52 (1H, m), 1.79 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J=6.3, 10.3\text{Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J=4.8, 10.3\text{Hz}$), 3.65-3.77 (2H, m), 3.84 (2H, m)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.5, -5.4, 14.9, 17.7, 18.3, 25.9(3C), 27.1, 27.2, 32.0, 33.0, 37.5, 64.4, 67.8, 78.6, 81.4, 108.4

iv) 沃素化

(iii) で得られた油状の物質 (アルコール) 211.8mg (0.61mmol) のベンゼン溶液 6.5ml にイミダゾール 108.6mg (1.60mmol), トリフェニルホスフィン 410.6mg (1.57mmol), 沃素 316.4mg (1.25mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。 Na_2SO_3 水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出(20ml×5)し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製し沃素化物 **33a** を得た (290.2 mg, 97%).

<沃素化物 **33a**>

$[\alpha]_D^{26}$ -6.7 (c 2.00, CHCl_3)

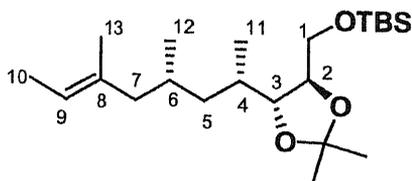
IR v (neat) 2961, 2934, 2852, 1457, 1380, 1264, 1211, 1097 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.07 (6H, s, SiCH_3), 0.90 (9H, s, SiCCH_3), 0.96 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 0.98 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$, H-8), 1.15 (1H, m, H-5), 1.37 (3H, s, OCCH_3), 1.39 (3H, s, OCCH_3), 1.44 (1H, m, H-5), 1.52 (1H, m, H-6), 1.71 (1H, m, H-4), 3.13 (1H, dd, $J=5.6, 9.7\text{Hz}$, H-7), 3.29 (1H, dd, $J=3.3, 5.6\text{Hz}$, H-7), 3.66-3.90 (4H, m, H-1, 2, 3)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.4, -5.3, 14.3, 17.7, 18.3, 21.7, 25.9(3C), 27.2, 27.3, 31.3, 40.6, 64.4, 78.9, 81.8, 108.5

FABMS m/z 457 $[M + H]^+$

HR-FABMS m/z found 457.1625 (calcd. for 457.1635, $C_{18}H_{38}O_3Si$)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*, 8*E*)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,3-isopropylidendioxy-4,6,8-trimethyl-8-decene (**34a**)

アルゴン雰囲気下、エーテル 3.0ml に金属リチウム 27.1mg (3.90mmol) を加え、続いて 2-メチル-*cis*-2-ブテン 261.3mg (1.92mmol) を 30 分かけて滴下し室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を 0°C に冷却し、沃素化物 **33a** 293.2mg (0.64mmol) の THF 溶液 2.0ml を滴下し、室温に戻しながら 18 時間攪拌した。この溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (20ml×5) し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製しアルケン **33a** を得た (142.6 mg, 58%)。

<アルケン **33a**>

$[\alpha]_D^{26}$ -3.9 (c 2.30, $CHCl_3$)

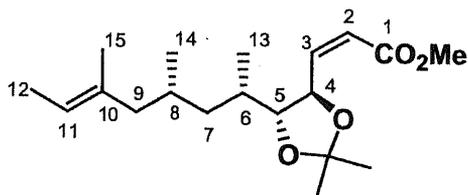
IR ν (neat) 2956, 2929, 2858, 1654, 1459, 1377, 1253, 1215, 1140, 1084, 1005 cm^{-1}

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.07 (6H, s, $SiCH_3$), 0.80 (3H, d, $J=6.3Hz$, H-12), 0.90 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 0.96 (3H, d, $J=6.6Hz$, H-11), 1.05 (1H, m, H-5), 1.25 (1H, m, H-5), 1.37 (3H, s, $OCCH_3$), 1.40 (3H, s, $OCCH_3$), 1.56 (3H, s, H-13), 1.57 (3H, d, $J=5.8Hz$, H-10), 1.64 (1H, m, H-6), 1.69 (1H, m, H-7), 1.76 (1H, m, H-4), 2.06 (1H, brdd, $J=4.7, 13.0Hz$, H-7), 3.70 (1H, m, H-1), 3.82 (1H, m, H-1), 5.13 (1H, q, $J=5.8Hz$, H-9)

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ -5.3(2C), 13.4, 14.7, 15.5, 18.3, 20.3, 25.9(3C), 27.2, 27.3, 28.0, 32.2, 41.7, 47.1, 64.4, 78.8, 81.7, 108.3, 119.8, 134.6

FABMS m/z 385 $[M + H]^+$

HR-FABMS m/z found 385.3105 (calcd. for 385.3138, $C_{22}H_{45}O_3Si$)



(2*E*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 8*R*, 10*E*)-Methyl 2,3-isopropylidendioxy-6,8,10-trimethyl-2,10-dodecadienoate (**37a**)

i) 脱シリル化

アルケン **33a** 142.6mg (0.37mmol) を THF 1.0ml に溶かし、この溶液に TBAF (1.0M THF 溶液) 1.0ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (10ml×5) し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣 (アルコール) を回収し反応に用いた。

ii) Swern 酸化

-78°C、アルゴン雰囲気下、 $(COCl)_2$ 0.20ml (2.32mmol) のジクロロメタン溶液 7.0ml に DMSO 0.22ml (3.08mmol) をゆっくり滴下し 10 分攪拌した。続いて(i) の残渣ジクロロメタン 1.0ml に溶かした溶液を滴下し 1 時間攪拌後、 Et_3N 0.63ml (4.47mmol) を加え、室温に昇温させながら更に 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、クロロホルムで抽出 (40ml×5) し、有機層を水で洗浄後、 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を留去した。得られたアルデヒドを回収し、そのまま反応に用いた。

iii) Z-選択的 Hoerner-Emmons 反応

-78°C, アルゴン雰囲気下, 18-クラウン-6 490.6mg (1.86mmol) の THF 溶液 4.0ml に KHMDS (0.5M トルエン溶液) 0.090ml と (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂CO₂Me 0.085ml (0.41mmol) を加え, 1時間攪拌した. この溶液に(ii)で得られた残渣の THF 溶液 2.0ml を滴下し, 更に1時間攪拌した. この反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後, エーテルで抽出 (10ml×5), 有機層を MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 49) により精製し不飽和エステル **37a** を得た (87.0mg, 75% for 3steps).

<不飽和エステル **37a**>

[α]_D²⁶ -31.8 (c 2.00, CHCl₃)

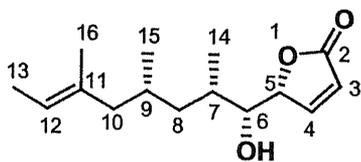
IR v (neat) 2983, 2956, 2930, 1726, 1655, 1457, 1438, 1407, 1378, 1201, 1179, 1049cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.75 (3H, d, *J*=6.4Hz, H-14), 1.01 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-13), 1.09 (1H, m, H-7), 1.35 (1H, m, H-7), 1.42 (6H, s, OCCCH₃), 1.56 (3H, s, H-15), 1.57 (3H, d, *J*=5.8Hz, H-12), 1.62 (1H, m, H-9), 1.68 (1H, m, H-8), 1.78 (1H, m, H-6), 2.02 (1H, dd, *J*=4.1, 12.0Hz, H-9), 3.66 (1H, dd, *J*=3.2, 8.3Hz, H-5), 3.73 (3H, s, OCH₃), 5.16 (1H, q, *J*=5.8Hz, H-11), 5.40 (1H, t, *J*=9.0Hz, H-4), 5.94 (1H, dd, *J*=1.0, 11.7Hz, H-2), 6.13 (1H, dd, *J*=1.0, 11.7Hz, H-3)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 13.3, 14.3, 15.5, 20.1, 27.0, 27.1, 30.6, 41.6, 47.1, 51.5, 73.3, 83.9, 109.1, 119.7, 122.5, 134.5, 146.3, 165.8

FABMS *m/z* 325 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 325.2355 (calcd. for 325.2379, C₁₉H₃₃O₄)



Lactone (**38a**)

エステル **37a** 15.2mg (0.046mmol) を, メタノール 1.0ml に溶かし, 続いて *p*-トルエンスルホン酸 50.2mg を加えて室温で 19 時間攪拌した. この反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (10ml×5) した後, 有機層を MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 49) により精製後, HPLC により精製しラクトン **38a** を得た (10.3mg, 87%). [column: Divelosil ODS-UG-5(野村化学); solvent: MeOH/H₂O, 85 : 15; flow rate: 2.0ml /min., UV detection: 220nm; *t*_R=10min.]

<ラクトン **38a**>

[α]_D²⁶ +29.3 (c 1.00, CHCl₃)

IR v (neat) 3444, 3055, 2964, 2928, 1755, 1651, 1456, 1381, 1266, 1164, 1125, 1102, 1060, 1035cm⁻¹

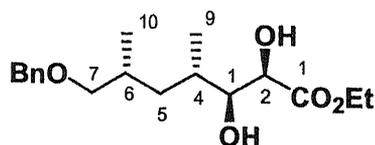
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.79 (3H, d, *J*=6.3Hz, H-15), 1.03 (3H, d, *J*=6.7Hz, H-14), 1.06 (1H, m, H-8), 1.47 (1H, m, H-8), 1.55 (3H, s, H-16), 1.57 (3H, d, *J*=6.3Hz, H-13), 1.65 (1H, m, H-9), 1.69 (1H, m, H-10), 1.82 (1H, m, H-7), 2.00 (1H, m, H-10), 3.50 (1H, brs, H-6), 5.11 (1H, dt, *J*=5.8, 1.8Hz, H-5), 5.18 (1H, q, *J*=6.7Hz, H-12), 6.19 (1H, dd, *J*=5.8, 2.1Hz, H-3), and 7.43 (1H, dd, *J*=5.8, 1.5Hz, H-4)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 13.3, 14.7, 15.6, 20.0, 27.8, 33.4, 41.1, 47.5, 75.0, 85.5, 120.2, 122.9, 134.2, 153.4, and 172.7

FABMS *m/z* 253 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 253.1786 (calcd. for 253.1810, C₁₅H₂₅O₃)

(2) 5員環ラクトン **38b** の合成



(2S, 3S, 4S, 6R)-Ethyl 7-benzyloxy-2,3-dihydroxy-4,6-dimethylheptanoate (**31b**)

t-ブチルアルコール-水 (1 : 1) の混合溶媒 66.0ml に AD-mix- α 6700.0mg を加え、室温で 1 時間攪拌した後、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 460.0mg (48.4mmol) を加えて更に 10 分攪拌した。この反応溶液を 0°C に冷却し、エステル **30** 1370.4mg (5.31mmol) を滴下し、室温まで昇温させながら 43 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム 9010.8mg を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (50ml \times 6) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオール **31b** を得た (1249.7mg, 82%)。

<ジオール **31b**>

$[\alpha]_D^{26}$ -4.8 (c 2.00, CHCl_3)

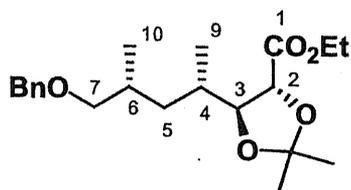
IR v (neat) 3424, 2961, 2930, 2875, 1732, 1453, 1376, 1274, 1138, 1098, 1046, 1027 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$, H-8), 0.99 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$, H-9), 1.02 (1H, m, H-5), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.54 (1H, m, H-5), 1.82 (1H, m, H-6), 1.91 (1H, m, H-4), 3.00 (1H, brs, H-3), 3.28 (1H, dd, $J=6.4, 8.8\text{Hz}$, H-7), 3.36 (1H, dd, $J=5.5, 8.8\text{Hz}$, H-7), 3.56 (1H, m, H-2), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 4.50 (2H, s, PhCH_2), 7.33 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 14.2, 16.8, 19.1, 31.5, 34.3, 38.0, 62.1, 71.5, 73.1, 75.4, 126.2, 127.6(2C), 128.3(2C), 138.5, 174.1

FABMS m/z 325 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 325.2017 (calcd. for 325.2015, $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5$)



(2S, 3S, 4S, 6R)-Ethyl 7-benzyloxy-2,3-isopropylidendioxy-4,6-dimethylheptanoate (**32b**)

ジオール **31b** 1249.7mg (4.22mmol) のアセトン溶液 30.0ml に 2,2-ジメトキシプロパン 6.5ml と *p*-トルエンスルホン酸 40.0mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (20ml \times 6) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去してエステル **32b** を得た。(1202.8mg, 86%)

<エステル **32b**>

$[\alpha]_D^{26}$ -19.4 (c 2.00, CHCl_3)

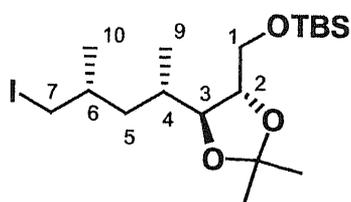
IR v (neat) 2965, 2934, 1734, 1457, 1380, 1264, 1211, 1097 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-8), 1.05 (1H, m, H-5), 1.08 (3H, d, $J=6.8$, H-9), 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.42 (3H, s, OCCH_3), 1.46 (3H, s, OCCH_3), 1.58 (1H, m, H-5), 1.76 (1H, m, H-6), 1.91 (1H, m, H-4), 3.23 (1H, dd, $J=6.7, 9.1\text{Hz}$, H-7), 3.37 (1H, dd, $J=4.8, 9.1\text{Hz}$, H-7), 4.09 (1H, m, H-3), 4.21 (3H, m, OCH_2CH_3 , H-2), 4.49 (2H, s, PhCH_2), 7.42 - 7.56 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.1, 16.0, 18.9, 25.6, 26.7, 36.3, 36.6, 61.4, 75.4, 85.5, 110.9, 127.5(2C), 128.4(2C), 137.2, 179.9

FABMS m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 365.2326 (calcd. for 365.2328, $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_5$)



(2S, 3S, 4S, 6R)-1-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,3-isopropylidendioxy-7-iodo-4,6-dimethylheptane (**33b**)

i) 還元

THF 15.0ml に LiAlH_4 255.2mg (3.36mmol) を加え、続いて **32b** 1202.8mg (3.30mmol) の THF 溶液 2.0ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、2N 塩酸で中和し、酢酸エチル(30×5)で抽出、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られたアルコールを精製せずに反応に使用した。

ii) シリル化

アルコール(i) の DMF 溶液 8.0ml にイミダゾール 596.0mg (8.75mmol) と TBSCl 449.2mg (2.98mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (20ml×6) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製し TBS エーテルを得た (1327.8mg, 93% for 2 steps).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.15 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.44 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.71 (1H, m, H-4), 3.13 (1H, dd, $J=5.7$, 9.6Hz, H-7), 3.28 (1H, dd, $J=3.7$, 9.6Hz, H-7), 3.66-3.90 (4H, m, H-1, 2, 3)

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ -5.5, -5.4, 16.3, 18.4, 18.8, 25.9(3C), 27.3, 27.4, 31.0, 33.6, 37.2, 64.6, 73.0, 75.4, 79.4, 82.2, 108.3, 126.7, 127.4(2C), 128.3(3C), 138.8

iii) 脱ベンジル化

(ii) で得 TBS エーテル 1327.8mg (3.07mmol) のエタノール溶液 10.0ml にパラジウム活性炭 (10%) 642.4mg を加え、反応容器を水素で置換し、室温で 18 時間攪拌した。次にセライト 545 を用いてろ過し、母液を回収して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製しアルコールを得た (846.5mg, 80%).

iv) 沃素化

(iii) で得られた油状の物質 (アルコール) 300.4mg (0.87mmol) のベンゼン溶液 8.0ml にイミダゾール 151.4mg (2.22mmol), トリフェニルホスフィン 583.5mg (2.22mmol), 沃素 445.9mg (1.76mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。 Na_2SO_3 水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (30ml×5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製し、沃素化物 **33b** を得た (392.1mg, >99%).

<沃素化物 **33b**>

$[\alpha]_D^{26}$ -14.4 (c 2.00, CHCl_3)

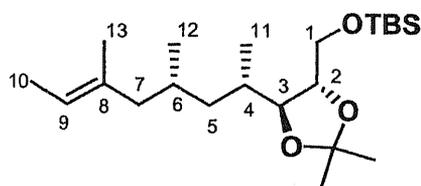
IR ν (neat) 2961, 2934, 2852, 1457, 1380, 1264, 1211, 1097 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.07 (6H, s, SiCH_3), 0.90 (9H, s, SiCCH_3), 0.98 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 0.99 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$, H-8), 1.15 (1H, ddd, $J=5.5$, 9.1, 13.4Hz, H-5), 1.37 (3H, s, OCCH_3), 1.39 (3H, s, OCCH_3), 1.44 (1H, m, H-5), 1.51 (1H, m, H-6), 1.71 (1H, m, H-4), 3.13 (1H, dd, $J=5.7$, 9.6Hz, H-7), 3.28 (1H, dd, $J=3.7$, 9.6Hz, H-7), 3.66-3.90 (4H, m, H-1, 2, 3)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.5, -5.4, 14.3, 17.7, 21.6, 25.9(3C), 27.2, 27.3, 31.3, 32.4, 40.6, 64.4, 78.9, 81.8, 108.5

FABMS m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 457.1667 (calcd. for 457.1635, $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$)



(2*S*, 3*S*, 4*S*, 6*R*, 8*E*)-1-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,3-isopropylidendioxy-4,6,8-trimethyl-8-decene (**34b**)

アルゴン雰囲気下、エーテル 2.0ml に金属リチウム 25.1mg (3.62mmol) を加え、続いて 2-メチル-*cis*-2-ブテン 236.8mg (1.75mmol) を 30 分かけて滴下し室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ に冷却し、沃素化合物 **33b** 255.7mg (0.56mmol) の THF 溶液 3.0ml を滴下し、室温に戻しながら 12 時間攪拌した。この溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (20ml×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製しアルケン **34b** を得た (145.3 mg, 68%)。

<アルケン **34b**>

$[\alpha]_D^{26} -14.7$ (c 2.00, CHCl₃)

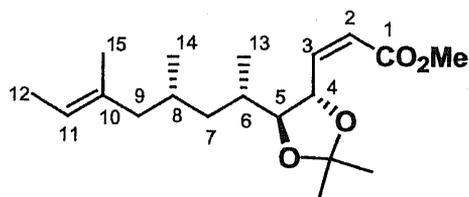
IR v (neat) 2956, 2929, 2858, 1654, 1460, 1377, 1368, 1253, 1215, 1169, 1140, 1084, 1005cm⁻¹

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.07 (6H, s, SiCH₃), 0.81 (3H, d, *J*=6.7Hz, H-12), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.94 (3H, d, *J*=6.8Hz, H-11), 1.03 (1H, m, H-5), 1.37 (3H, s, OCCH₃), 1.39 (3H, s, OCCH₃), 1.44 (1H, m, H-5), 1.56 (3H, s, H-13), 1.57 (3H, d, *J*=6.7Hz, H-10), 1.61 (1H, m, H-7), 1.68 (1H, m, H-6), 1.80 (1H, m, H-4), 2.06 (1H, brdd, *J*=4.3, 13.5Hz, H-7), 3.25-3.80 (3H, m, H-1, 3), 3.84 (1H, m, H-2), and 5.16 (1H, q, *J*=6.7Hz, H-9)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ -5.4, -5.3, 13.4, 15.9, 16.3, 18.4, 20.7, 25.9(3C), 27.3, 27.4, 33.4, 40.4, 46.8, 64.8, 79.3, 79.9, 108.3, 119.8, 134.6

FABMS *m/z* 385 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 385.3118 (calcd. for 385.3138, C₂₂H₄₅O₃Si)



(2*E*, 4*S*, 5*S*, 6*S*, 8*R*, 10*E*)-Methyl 2,3-isopropylidendioxy-6,8,10-trimethyl-2,10-dodecadienoate (**37b**)

i) 脱シリル化

アルケン **34b** 37.1mg (0.10mmol) を THF 2.0ml に溶かし、この溶液に TBAF (1.0M THF 溶液) 1.0ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (10ml×5) し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。得られたアルコールを回収し反応に用いた。

ii) Swern 酸化

-78℃、アルゴン雰囲気下、(COCl)₂ 0.08ml (0.90mmol) のジクロロメタン溶液 4.0ml に DMSO 0.08ml (1.17mmol) をゆっくり滴下し 10 分攪拌した。続いて(i) の残渣のジクロロメタン溶液 1.0ml を滴下し 1 時間攪拌後、Et₃N 0.26ml (1.76mmol) を加え、室温に昇温させながら更に 1 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、クロロホルムで抽出 (10ml×4) し、有機層を水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。得られたアルデヒドを回収し、そのまま反応に用いた。

iii) Z-選択的 Hoerner-Emmons 反応

-78°C, アルゴン雰囲気下, 18-クラウン-6 128.1mg (0.48mmol) の THF 溶液 1.0ml に KHMDS (0.5M トルエン溶液) 0.023ml と (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂CO₂Me 0.021ml (0.13mmol) を加え, 0.5 時間攪拌した. この溶液に(ii)で得られた残渣の THF 溶液 0.5ml を滴下し, 更に 1 時間攪拌した. この反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後, 酢酸エチルで抽出 (10ml×5), 有機層を MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製し不飽和エステル **37b** を得た (25.1mg, 80% for 3steps).

<不飽和エステル **37b**>

[α]_D²⁶ +4.6 (c 1.50, CHCl₃)

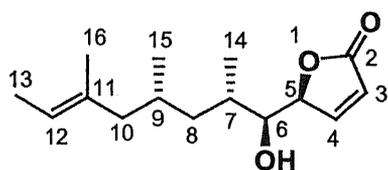
IR v (neat) 2983, 2956, 2930, 2871, 1726, 1655, 1457, 1438, 1407, 1378, 1201, 1179, 1049cm⁻¹

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.80 (3H, d, *J*=6.4Hz, H-14), 0.95 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-13), 1.00 (1H, m, H-7), 1.38 (1H, m, H-7), 1.42 (6H, s, OCCH₃), 1.55 (3H, s, H-15), 1.56 (3H, d, *J*=6.4Hz, H-12), 1.60 (1H, m, H-9), 1.67 (1H, m, H-8), 1.94 (1H, m, H-6), 2.00 (1H, m, H-9), 3.64 (1H, m, H-5), 3.73 (3H, s, OCH₃), 5.16 (1H, q, *J*=6.4Hz, H-11), 5.46 (1H, m, H-4), 5.93 (1H, d, *J*=11.6Hz, H-2), 6.12 (1H, dd, *J*=9.5, 11.6Hz, H-3)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 13.3, 15.5, 15.6, 20.3, 26.0, 27.0, 27.1, 28.1, 32.4, 40.4, 46.9, 51.5, 72.6, 85.1, 107.1, 119.8, 122.6, 134.6, 146.1, 165.8

FABMS *m/z* 325 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 325.2389 (calcd. for 325.2379, C₁₉H₃₃O₄)



Lactone (**38b**)

エステル **38b** 9.0mg (0.028mmol) を、メタノール 1.0ml に溶かし, 続いて *p*-トルエンスルホン酸 10.2mg を加えて室温で 14 時間攪拌した. この反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (10ml×5) した後, 有機層を MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製後, HPLC により更に精製しラクトン **38b** を得た(5.5mg, 79%).

[column: Divelosisil ODS-UG-5(野村化学); solvent: MeOH/H₂O, 85 : 15; flow rate: 2.0ml /min., UV detection: 220nm; *t*_R=11min.]

<ラクトン **38b**>

[α]_D²⁶ -72.2 (c 1.00, CHCl₃)

IR v (neat) 3444, 3054, 2985, 2928, 1757, 1646, 1421, 1382, 1265, 1162, 1101, 1035cm⁻¹

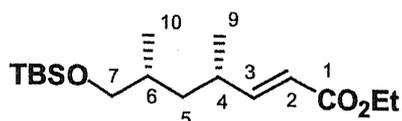
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.85 (3H, d, *J*=6.3Hz, H-15), 1.05 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-14), 1.14 (1H, m, H-8), 1.50 (1H, m, H-8), 1.56 (3H, s, H-16), 1.58 (3H, d, *J*=6.7Hz, H-13), 1.66 (1H, m, H-9), 1.69 (1H, m, H-10), 1.86 (1H, m, H-7), 2.06 (1H, dd, *J*=12.7, 4.2Hz, H-10), 3.47 (1H, brs, H-6), 5.16 (1H, quint, *J*= 2.1Hz, H-5), 5.18 (1H, q, *J*=6.7Hz, H-12), 6.19 (1H, dd, *J*=5.8, 2.1Hz, H-3), 7.46 (1H, dd, *J*=5.8, 2.1Hz, H-4)

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 13.3, 14.7, 15.6, 20.0, 27.8, 33.4, 41.1, 47.5, 75.0, 85.5, 120.2, 122.9, 134.2, 153.4, 172.7

FABMS *m/z* 253 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 253.1786 (calcd. for 253.1810, C₁₅H₂₅O₃)

【第三章に関する実験】



(2E, 4S, 6R)-Ethyl 7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethyl-2-heptenoate (**22b**)

i) Swern 酸化

-78°C, アルゴン雰囲気下, (COCl)₂ 1.30ml (14.90mmol) のジクロロメタン溶液 40.0ml に DMSO 1.40ml (19.85mmol) をゆっくり滴下し 10 分攪拌した. 続いてアルコール **21b** 1213.8mg (4.96mmol) を滴下し 1 時間攪拌後 Et₃N 4.3ml (30.50mmol) を加え, 室温に昇温させながら更に 1 時間攪拌した. 水を加えて反応を止め, クロロホルムで抽出 (30ml×5) し, 有機層を水で洗浄後, Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 得られたアルデヒドを精製せずに反応に用いた.

ii) Horner-Emmons 反応

0°C, アルゴン雰囲気下, DME 10.0ml に NaH (60% in oil) 246.0mg (5.98mmol) を加えた溶液にジエチルホスホノ酢酸エチル 1.20ml (6.02mol) をゆっくり滴下して 1 時間攪拌した. この反応溶液に(iii)の残渣を加え, 更に 1 時間攪拌した. その後, 塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出 (20ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥後, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製し不飽和エステル **22b** を得た(1244.9mg, 80% for 2 steps).

<エステル **22b**>

[α]_D²⁶ -0.7 (c 2.00, CHCl₃)

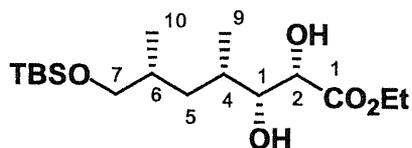
IR ν (neat) 2957, 2919, 2857, 1703, 1652, 1462, 1369, 1259, 1181, 1094, 1037cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (6H, s, SiCH₃), 0.85 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-9), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.05 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-8), 1.09 (1H, m, H-5), 1.28 (3H, t, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃), 1.50 (1H, ddd, *J*=4.6, 9.1, 13.9Hz, H-5), 1.60 (1H, m, H-6), 2.43 (1H, m, H-4), 3.38 (2H, dd, *J*=4.6, 6.1Hz, H-7), 4.18 (2H, q, *J*=7.1Hz, OCH₂CH₃), 5.78 (1H, dd, *J*=1.0, 15.6Hz, H-2), 6.80 (1H, dd, *J*=8.3, 15.6Hz, H-3)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.4(2C), 14.3, 16.6, 18.3, 20.5, 25.9(3C), 33.4, 34.2, 39.9, 60.1, 68.4, 119.8, 154.4, 116.9

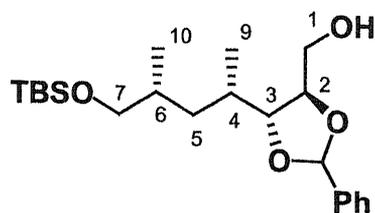
FABMS *m/z* 315 [M + H]⁺

HRFABMS *m/z* found 315.2382 (calcd. for 315.2355, C₁₇H₃₅O₃Si)



(2R, 3R, 4S, 6R)-Ethyl 7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,3-dihydroxy-4,6-dimethylheptanoate (**23b**)

t-ブチルアルコール-水 (1 : 1) の混合溶媒 60.0ml に AD-mix-β 9221.4mg を加え, 室温で 1 時間攪拌した後, CH₃SO₂NH₂ 648.4mg (6.82mmol) を加えて更に 10 分攪拌した. この反応溶液を 0°C に冷却し, エステル **22b** 2040.3mg (6.53mmol) を滴下し, 室温まで昇温させながら 40 時間攪拌した. 亜硫酸ナトリウム 12186.6mg を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出 (50ml×4) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 1) により精製しジオール **23b** を得た(2024.9mg, 89%).



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,3-benzylidendioxy-4,6-dimethylheptanol (**43**)

i) ベンジルアセタール化

ジオール **31a** 2024.9mg (5.84mmol) のジクロロメタン溶液 12.0ml にベンズアルデヒドジメチルアセタール 1.80ml と *p*-トルエンスルホン酸 58.9mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (30ml×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去し、残渣を回収し、反応に用いた。

ii) 還元反応

THF50.0ml に LiAlH₄ 341.8mg (9.00mmol) を加え、続いて(i) の残渣の THF 溶液 20.0ml を滴下し、0℃ で 0.5 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、2N塩酸で中和し、酢酸エチル (30×5) で抽出、有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:4) により精製しアルコール **43** を得た (1951.8mg, 85% for 2 steps).

<アルコール **43**>

$[\alpha]_D^{26} +2.5$ (c 2.00, CHCl₃)

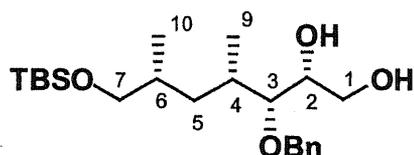
IR v (neat) δ 3414, 2954, 2928, 2884, 2856, 1459, 1406, 1387, 1219, 1093, 1067cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (6H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, SiCCH₃), 0.92 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-9), 1.06 (3H, d, *J*=6.8Hz, H-8), 1.07 (1H, m, H-5), 1.51 (1H, m, H-5), 1.76 (1H, m, H-6), 1.87 (1H, m, H-4), 3.37 (1H, dd, *J*=6.1, 9.8Hz, H-7), 3.48 (1H, dd, *J*=4.9, 9.8Hz, H-7), 3.76 (2H, t, *J*=4.8Hz, H-1), 3.81 (1H, dd, *J*=5.1, 6.8Hz, H-3), 4.09 (1H, dt, *J*=6.8, 4.8Hz, H-2), 5.97 (1H, s, OCHPh), 7.38-7.49 (5H, m, Ph)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -5.4(2C), 15.4, 18.2, 25.9(3C), 32.8, 33.1, 37.2, 63.4, 65.4, 67.4, 79.8, 82.2, 103.1, 127.0, 128.4(2C), 129.5(2C), 137.3

FABMS *m/z* 395 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 395.2618 (calcd. for 395.2618, C₂₂H₃₉O₄Si)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-3-benzyloxy-4,6-dimethyl-1,2-heptanediol (**45**)

0℃, アルゴン雰囲気下, アルコール **43** 1951.8mg (4.97mmol) のジクロロメタン溶液 20.0ml にボラン・ジメチルスルフィド錯体 0.55ml (5.68mmol) をゆっくり滴下し, 室温に昇温しながら 1 時間攪拌した。この反応溶液を再びに 0℃ に冷却し, トリフルオロボラン・エーテル錯体 0.65ml (5.13mmol) を滴下し, 更に 0.5 時間攪拌した。その後, 水を加えて反応を止め, 酢酸エチル (30ml×3) で抽出, 有機層を MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:1) により精製し 1,2-ジオール **45** を得た (1373.3mg, 70%)。

<1,2-ジオール **45**>

$[\alpha]_D^{27} -22.9$ (c 2.00, CHCl₃)

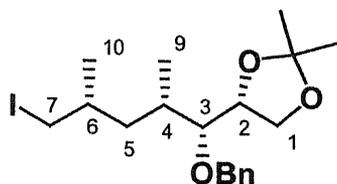
IR v (neat) 3448, 2956, 2928, 2857, 1462, 1421, 1388, 1265, 1091, 1027cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (6H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, SiCCH₃), 0.90 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-9), 0.98 (3H, d, *J*=6.9Hz, H-8), 1.04 (1H, m, H-5), 1.65 (1H, m, H-5), 1.75 (1H, m, H-6), 1.86 (1H, m, H-4), 3.35 (1H, dd, *J*=4.8, 5.7Hz, H-3), 3.41 (2H, dd, *J*=5.3, 7.8Hz, H-7), 3.54 (1H, m, H-1), 3.63 (1H, m, H-1), 3.74 (1H, m, H-2), 4.55 (1H, d, *J*=11.2Hz, OCH₂Ph), 4.74 (1H, s, OCH₂Ph), 7.30-7.37 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -5.4(2C), 15.5, 17.8, 18.3, 25.9(3C), 32.7, 33.2, 37.7, 64.5, 68.0, 72.0, 74.6, 82.2, 127.8(2C), 127.9, 128.5(2C), 138.2

FABMS m/z 397 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 397.2747 (calcd. for 397.2774, $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$)



(2R, 3R, 4S, 6R)-3-Benzyloxy-7-iodo-1,2-isopropylidendioxo-4,6-dimethylheptane (47)

i) アセトニド化

ジオール **45** 1373.3mg (3.48mmol) のジクロロメタン溶液 2.0ml に 2,2-ジメトキシプロパン 2.3ml と *p*-トルエンスルホン酸 40.1mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (20ml \times 3) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去して残渣を回収し、そのまま反応に用いた。

ii) 脱シリル化

回収した(i) を THF 6.0ml に溶かし、この溶液に TBAF (1.0M THF 溶液) 4.0ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (20ml \times 3) し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製し、アルコールを得た (650.3mg, 64% for 2 steps)。

iii) 沃素化

得られた残渣(ii) のうち 288.7mg (0.90mmol) をベンゼン 6.5ml に溶かし、続いてイミダゾール 162.5mg (2.39mmol)、トリフェニルホスフィン 608.2mg (2.32mmol)、沃素 463.9mg (1.82mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。 Na_2SO_3 水溶液を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (20ml \times 5) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製し、沃素化物 **47** を得た(350.0 mg, 90%)。

<沃素化物 **47**>

$[\alpha]_D^{27} +32.8$ (c 2.00, CHCl_3)

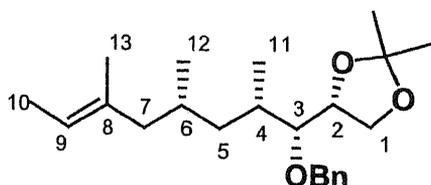
IR v (neat) 2956, 2928, 2857, 1462, 1421, 1388, 1265, 1091, 1027 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 0.93 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$, H-8), 1.09 (1H, m, H-5), 1.30 (1H, m, H-5), 1.42 (3H, s, OCCH_3), 1.43 (2H, m, H-4,6), 1.46 (3H, s, OCCH_3), 3.00 (1H, dd, $J=5.9$, 9.6Hz, H-7), 3.08 (1H, dd, $J=4.1$, 9.6Hz, H-7), 3.29 (1H, dd, $J=1.0$, 7.8Hz, H-3), 3.52 (1H, dt, $J=1.0$, 7.8Hz, H-1), 4.00 (1H, dt, $J=1.0$, 7.8, H-1), 4.33 (1H, q, $J=7.8\text{Hz}$, H-2), 4.64 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$, OCH_2Ph), 4.86 (1H, s, OCH_2Ph), 7.33-7.39 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.4, 17.9, 20.8, 25.8, 26.8, 31.3, 32.6, 40.9, 66.5, 73.7, 79.1, 81.8, 109.3, 127.5(2C), 128.0, 128.2(2C), 139.1

FABMS m/z 433 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 433.1224 (calcd. for 433.1224, $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{IO}_3$)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*, 8*E*)-3-Benzyloxy-1,2-isopropylidendioxy-4,6,8-trimethyl-8-heptene (**48**)

アルゴン雰囲気下、エーテル 1.3ml に金属リチウム 14.2mg (2.05mmol) を加え、続いて 2-メチル-*cis*-2-ブテン 145.1mg (1.07mmol) を 30 分かけて滴下し室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を 0°C に冷却し、沃素化物 47.924mg (0.21mmol) の THF 溶液 1.0ml を滴下し、室温に戻しながら 2 時間攪拌した。この溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (20ml×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製しアルケン **48** を得た (52.9mg, 69%)。

<アルケン **48**>

$[\alpha]_D^{27} +20.8$ (c 2.00, CHCl₃)

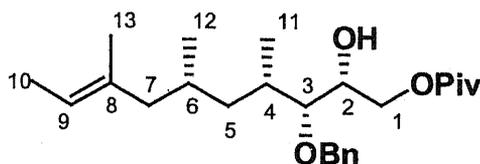
IR v (neat) 2958, 2930, 1654, 1455, 1378, 1250, 1214, 1159, 1068cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (3H, d, *J*=6.3Hz, H-12), 0.93 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-11), 0.95 (1H, m, H-5), 1.38 (3H, s, OCCH₃), 1.39 (1H, m, H-5), 1.45 (2H, m, H-4,6), 1.54 (3H, d, *J*=6.4Hz, H-10), 1.55 (3H, s, H-13), 1.57 (1H, m, H-7), 1.61 (1H, m, H-6), 1.70 (1H, m, H-4), 1.90 (1H, brdd, *J*=5.5, 13.0Hz, H-7), 3.32 (1H, dd, *J*=1.8, 8.1Hz, H-3), 3.50 (1H, t, *J*=8.1Hz, H-1), 4.00 (1H, dd, *J*=6.2, 8.1Hz, H-1), 4.29 (1H, m, H-2), 4.55 (1H, d, *J*=11.7Hz, OCH₂Ph), 5.15 (1H, d, *J*=11.7Hz, OCH₂Ph), 5.14 (1H, q, *J*=6.4Hz, H-9), 7.30-7.38 (5H, m, Ph)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 13.3, 14.9, 15.7, 25.8, 26.9, 27.9, 32.7, 41.8, 47.9, 66.5, 73.9, 77.2, 79.4, 120.1, 127.2, 127.6(2C), 128.1(2C), 134.4, 139.4

FABMS *m/z* 361 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 361.2736 (calcd. for 361.2743, C₂₃H₃₇O₃)



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*, 8*E*)-3-Benzyloxy-2-hydroxy-4,6,8-trimethyl-dec-8-enyl pivalate (**49**)

i) 脱アセトニド化

アルケン **48** 142.8mg (0.028mmol) を、メタノール 1.3ml に溶かし、続いて *p*-トルエンスルホン酸 10.3mg を加えて室温で 2 時間攪拌した。この反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出 (10ml×4) した後、有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製しジオールを得た (85.4mg, 67%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.81 (3H, d, *J*=6.1Hz), 0.97 (3H, d, *J*=6.9Hz), 1.07 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.52 (3H, d, *J*=6.4Hz), 1.53 (3H, s), 1.66 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 3.34 (1H, dd, *J*=3.4, 5.3Hz), 3.53 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.55 (1H, d, *J*=11.2Hz), 4.70 (1H, d, *J*=11.2Hz), 5.19 (1H, q, *J*=6.4Hz, H-9), 7.31-7.35 (5H, m, Ph)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 13.3, 15.4, 15.7, 20.4, 28.4, 32.7, 41.5, 47.4, 64.5, 72.1, 74.7, 82.3, 120.1, 127.7(2C), 127.9, 128.5(2C), 134.4, 138.2

ii) 一級アルコールの保護

0°C 条件下、得られた (i) 85.4mg (0.27mmol) のピリジン溶液 1.0ml にピバリン酸クロリド 0.05ml (0.40mmol) を滴下し、室温に戻しながら 16 時間攪拌した。水を加え、2N 塩酸で中和し、クロロホルム (20ml×5) し、有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製しアルコール **49** を得た (101.0mg, 94%)。

<アルコール 49>

$[\alpha]_D^{27} -16.0$ (c 2.00, CHCl_3)

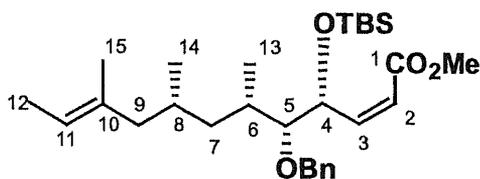
IR v (neat) 3448, 2962, 2929, 1730, 1654, 1480, 1457, 1397, 1375, 1283, 1160, 1095, 1068 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$, H-12), 0.98 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$, H-11), 1.06 (1H, m, H-5), 1.24 (9H, s, OCCH_3), 1.49 (1H, m, H-5), 1.54 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-10), 1.55 (3H, s, H-13), 1.66 (1H, m, H-7), 1.73 (1H, m, H-6), 1.84 (1H, m, H-4), 2.04 (1H, m, H-7), 3.32 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$, H-3), 3.88 (1H, dt, $J=5.8, 4.4\text{Hz}$, H-2), 4.09 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$, H-1), 4.59 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$, CH_2Ph), 4.67 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$, CH_2Ph), 5.17 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$, H-9), 7.30-7.36 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 13.3, 15.6, 20.4, 27.2(3C), 28.4, 32.6, 38.8, 42.3, 47.3, 65.6, 70.3, 74.7, 81.8, 120.1, 127.3(2C), 127.8, 128.5(2C), 134.3, 138.1, 178.3

FABMS m/z 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 405.2979 (calcd. for 405.3005, $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_4$)



(2Z, 4R, 5R, 6S, 8R, 10E)-Methyl 3-benzyloxy-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6,8,10-trimethyl-dodecadienate (50)

i) シリル化

アルケン 49 96.7 (0.24mmol) の DMF 溶液 1.0ml にイミダゾール 166.1mg (2.44mmol) と TBSCl 109.3mg (0.72mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。その後、水を加えて反応を止め酢酸エチルで抽出 (10ml \times 3) し、有機層を MgSO_4 で乾燥、溶媒を留去した。そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 19) により精製し TBS エーテルを得た (102.3mg, 83%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.02 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.77 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.90 (9H, s), 0.94 (1H, m), 0.95 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.47 (1H, m), 1.51 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.92 (1H, m), 3.40 (1H, dd, $J=2.5, 6.9\text{Hz}$), 3.70 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.90 (1H, dt, $J=4.2, 7.0\text{Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 5.16 (1H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 7.30-7.33 (5H, m)

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ -4.4, -4.3, 13.3, 15.2, 15.6, 18.1, 20.0, 25.9(3C), 28.1, 31.2, 42.6, 47.6, 64.2, 73.9, 74.3, 82.6, 119.9, 127.3(2C), 127.4, 128.2(2C), 134.4, 139.1

ii) DIBAL 還元

-78 $^\circ\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、(i)で得られた TBS エーテル 102.3mg (0.20mmol) のジクロロメタン溶液 2.0ml に DIBAL (0.93M ヘキサン溶液) 0.45ml を加えて 1 時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出 (10ml \times 4) し、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1 : 4) により精製しアルコールを得た (80.4mg, 94%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.03 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.77 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.89 (9H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.95 (1H, m), 1.24 (9H, s), 1.44 (1H, m, H-5), 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J=2.7, 6.4\text{Hz}$), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 5.14 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 7.30-7.35 (5H, m, Ph)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.5, 13.3, 15.3, 17.9, 20.1, 25.8(3C), 27.3(3C), 28.2, 29.7, 31.2, 38.8, 42.6, 47.6, 66.4, 72.4, 74.4, 82.8, 120.0, 127.2(2C), 127.3, 128.2(2C), 134.4, 139.3, 178.5

iii) Dess-Martin 酸化

得られたアルコール (ii) のジクロロメタン溶液 0.3ml に Dess-Martin 試薬 31.2mg (0.073mmol) を加え、室温で 0.5 h 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、エーテルで抽出 (10ml×5) し、有機層を炭酸水素ナトリウム/チオ硫酸ナトリウム (1:1) 水溶液で洗浄後、MgSO₄ で乾燥、溶媒を留去した。得られたアルデヒドを回収し精製せずに反応に用いた。

iv) Z 選択的 Horner-Emmons 反応

-78°C, アルゴン雰囲気下, 18-クラウン-6 64.2mg (0.24mmol) の THF 溶液 0.6ml に KHMDS (0.5M トルエン溶液) 0.12ml と (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂CO₂Me 0.011ml (0.053mmol) を加え, 1 時間攪拌した。この溶液に (iii) で得られた残渣の THF 溶液 0.6ml を滴下し, 更に 1 時間攪拌した。この反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後, 酢酸エチルで抽出 (10ml×5) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥し, 溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:9) により精製し不飽和エステル **37a** を得た (19.2mg, 82% for 2 steps).

$[\alpha]_D^{26} +19.4$ (c 2.20, CHCl₃)

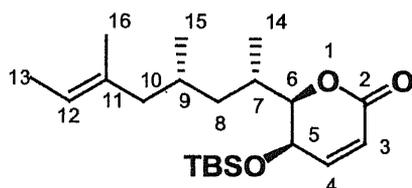
IR v (neat) 2954, 2928, 2857, 1726, 1653, 1459, 1437, 1254, 1197, 1179, 1096cm⁻¹

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃), 0.75 (3H, d, *J*=6.1Hz, H-14), 0.88 (9H, s, SiCCH₃), 0.95 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-13), 0.96 (1H, m, H-7), 1.40 (1H, m, H-7), 1.51 (3H, s, H-15), 1.52 (3H, d, *J*=6.6Hz, H-12), 1.57 (1H, m, H-9), 1.62 (1H, m, H-8), 1.77 (1H, m, H-6), 1.89 (1H, m, H-9), 3.27 (1H, dd, *J*=3.0, 6.3Hz, H-5), 3.69 (3H, s, OCH₃), 4.52 (1H, d, *J*=11.7, CH₂Ph), 4.58 (1H, d, *J*=11.7, CH₂Ph), 5.14 (1H, q, *J*=6.6Hz, H-11), 5.58 (1H, dd, *J*=6.3, 9.5Hz, H-4), 5.80 (1H, d, *J*=11.8Hz, H-2), 6.15 (1H, dd, *J*=9.5, 11.8Hz, H-3), 7.29-7.35 (5H, m, Ph)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ -4.5(2C), 13.3, 15.5, 15.6, 19.9, 25.86(3C), 28.1, 31.4, 42.2, 47.6, 51.3, 69.9, 74.4, 84.9, 119.4, 119.8, 127.3(2C), 128.0(2C), 134.5, 139.4, 149.6, 166.2

FABMS *m/z* 489 [M + H]⁺

HR-FABMS *m/z* found 489.3423 (calcd. for 489.3400, C₂₉H₄₉O₄Si)



6-membered-lactone (51)

i) 脱ベンジル化

エステル **50** 5.0mg (0.013mmol) のジクロロメタン溶液 0.2ml に水 0.013ml と DDQ 4.5mg (0.014mmol) を加え, 室温で 3 時間攪拌した。水溶液を加えて反応を止め, クロロホルムで抽出 (50ml×4) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1g, 酢酸エチル - *n*-ヘキサン = 1:9) により精製した (3.0mg, 78%)。

ii) DIBAL 還元

-78°C, アルゴン雰囲気下, 得られた (i) 3.0mg のジクロロメタン溶液 0.2ml に DIBAL (0.93M ジクロロメタン溶液) 0.01ml を加えて 1 時間攪拌した。その後, 室温に昇温してから酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて反応を止め, 酢酸エチルで抽出 (10ml×4) し, 有機層を MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去し, 残渣を回収した。

iii) マンガン酸化によるラクトン化

得られたアルコール (ii) のジクロロメタン溶液 0.3 ml に MnO_2 を 4.2mg 加えて室温で 23 時間攪拌した。セライトを用いたろ過により MnO_2 を除去した後、溶媒を留去した。得られた残渣を分取 TLC (シリカゲル) により精製し、6 員環ラクトン **51** を得た (2.0mg, 68%)。

IR ν (neat) 3053, 2986, 2958, 2929, 2857, 1723, 1654, 1458, 1421, 1380.8, 1159, 1126. 1053cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.03 (3H, s, SiCH_3), 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.76 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-15), 0.88 (9H, s, SiCCH_3), 0.98 (1H, m, H-8), 1.11 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-14), 1.37 (1H, m, H-8), 1.53 (1H, m, H-10), 1.55 (3H, s, H-16), 1.56 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, H-13), 1.75 (1H, m, H-9), 2.10 (1H, m, H-10), 2.14 (1H, m, H-7), 3.87 (1H, ddd, $J=2.4, 8.5, 16.1\text{Hz}$, H-6), 4.26 (1H, dt, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$, H-5), 5.17 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$, H-12), 6.08 (1H, dd, $J=1.0, 9.7\text{Hz}$, H-3), 6.87 (1H, dd, $J=5.6, 9.7\text{Hz}$)

FABMS m/z 367 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-FABMS m/z found 367.2644 (calcd. for 367.2668, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$)

【参考文献】

- 1) 藤本治宏, 曾根絵里子, 奥山恵美, 石橋正己, 日本薬学会第120年会講演要旨集2, 68 (2000).
- 2) Cook, Laura, R.; Oinuma, H.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *34*, 7928-7937.
- 3) Zhenrg, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, Laura, R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *34*, 7946-7968.
- 4) Sasaki, M.; Matsumori, N.; Maruyama, T.; Nonomura, T.; Murata, M.; Tachibana, K.; Yasumoto, T. *Ang. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1672-1675.
- 5) Nonomura, T.; Sasaki, M.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, Kazuo; Yasumoto, T. *Ang. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1675-1678.
- 6) Sasaki, M.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9011-9014.
- 7) Sasaki, M.; Nonomura, T.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9007-9010.
- 8) Sasaki, M.; Nonomura, T.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5023-5026.
- 9) van de Koppel, C.; van Duuren, A. J. *Ber. Akad. Handelmuseum Koninkl. Ver. Koloniaal inst.* **1940**, *149*, 33.
- 10) (a) Braz, F. R.; Magalhaes, A. F.; Gottlieb, O. R. *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 3307-3310. (b) Calderon, V. R.; Casinovi, C. G.; Gradolini, G.; Marini-Bettolo, G. B. *Ann. Chim. Roma*, **1964**, *54*, 343.
- 11) Baba, K.; Takeuchi, K.; Hamasaki, F.; Kozawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 595-602.
- 12) Eaton, M. A. W.; Hutchinson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *18*, 1337-1340.
- 13) Greger, H. *Phytochemistry*, **1979**, *18*, 1319-1322.
- 14) 曾根 絵里子 卒業論文 (2000年卒業)
- 15) 岡本 佳恵 修士論文 (2003年修了)
- 16) Tomikawa, T.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Kinoshita, T.; Miyajima, A.; Seto, H.; Hayakawa, Y. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 848-850.
- 17) Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dube, D.; Glamyan, A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2146-2147.
- 18) White, J. D.; Johnson, A. T., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347-3358.
- 19) Yasuhara, F.; Yamaguchi, S.; Kasai, R.; Tanaka, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4033-4044.
- 20) Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1651-1656.
- 21) Wang, Y. F.; Chen, C.-S.; Gridaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695-3696
- 22) Fujita, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 493-502.
- 23) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lubben, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588.
- 24) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- 25) Ikeda, H.; Matsumori, N.; Ono, M.; Suzuki, A.; Isogai, A.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 438-444.
- 26) Kobayashi, J.; Yonezawa, M.; Takeuchi, S.; Ishibashi, M. *Heterocycles* **1998**, *49*, 39-42.
- 27) Mynderse, J. S.; Moore, R. E. *Phytochemistry*, **1979**, *18*, 1181-1183.
- 28) Atta-ur-Rahman; Beisler, L. A.; Harlet-Mason, J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1063-1070.
- 29) 宮永渉, 露峯信二郎, 西谷由紀子, 高木隆吉, 大方勝男, 天然有機化合物討論会講演要旨集, **2002**, *40*, 551-556.
- 30) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 232-236.
- 31) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298-3299.
- 32) Nivelet, A.; Dechoux, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3251-3256.
- 33) Dorman, D. E.; Jautelat, M.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2757-2766.
- 34) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- 35) Sánchez-Sancho, F.; Valverde S.; Herradón, B. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 3209-3246.
- 36) Shing, T. K. M.; Tsui, H.-C.; Zhou, Z.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121-3130
- 37) Saito, S.; Kuroda, A.; Tanaka, K.; Kimura, R. *Synlett.* **1996**, 231-233
- 38) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *48*, 4155-4156
- 39) Mulzer, J.; Martin, H. PTC Int. Appl. (2001)
- 40) Murayama, T.; Sugiyama, T.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50* (9), 2374-2351

主論文目録

本学位論文は、下記の論文発表による。

Akiyama, K.; Kawamoto, S.; Fujimoto, H.; Ishibashi M.; “Absolute stereochemistry of TT-1 (rasfonin),
an α -pyrone-containing natural product from a fungus, *Trichurus Terrophilus*”,
Tetrahedron Lett. **2003**, *44*, 8427-8431.

論文審査

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記審査委員により行われた。

主査：千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	相見則郎
副査：千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	西田篤司
千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	濱田康正