



| | |
|------------|---|
| Title | 海産天然物マリノマイシンA及びラジヨラマイシンBの全合成 |
| Author(s) | 西丸, 達也 |
| Citation | Nagasaki University (長崎大学), 博士(薬科学) (2016-03-18) |
| Issue Date | 2016-03-18 |
| URL | http://hdl.handle.net/10069/38758 |
| Right | |

This document is downloaded at: 2019-03-26T04:34:48Z

博士論文

海産天然物マリノマイシン A 及び
ラジヨラマイシン B の全合成

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

生命薬科学専攻

薬品製造化学研究室

西丸 達也

2016 年

本文中の略号は以下のものを使用した。

Ac; acetyl

AIBN; azobisisobutyronitrile

Bn; benzyl

BOM; benzyloxymethyl

BOPCl; bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride

Bu; butyl

Cp; cyclopentadienyl

DBU; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DEAD; diethyl azodicarboxylate

DIBAL-H; diisobutylaluminum hydride

DIPT, diisopropyltartrate

DMAP; 4-(dimethylamino)pyridine

DME; 1,2-dimethoxyethane

DMF; *N, N*-dimethylformamide

DMP; Dess-Martin periodinane

DMSO; dimethyl sulfoxide

dr: diastereomeric ratio

E; *entgegen*

ee; enantiomeric excess

EI; electron ionization

Et; ethyl

FAB; fast atom bombardment

Fmoc; 9-fluorenylmethoxycarbonyl

FT-IR; fourier transform infrared spectroscopy

HATU; *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate

HPLC; high performance liquid chromatography

IC₅₀; inhibitory concentration

Imid; imidazole

KHMDS; potassium bis(trimethylsilyl)amide

LDA; lithium diisopropylamide

LHMDS; lithium bis(trimethylsilyl)amide

Me; methyl

MIC; minimum inhibitory concentration

MOM; methoxymethyl

MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

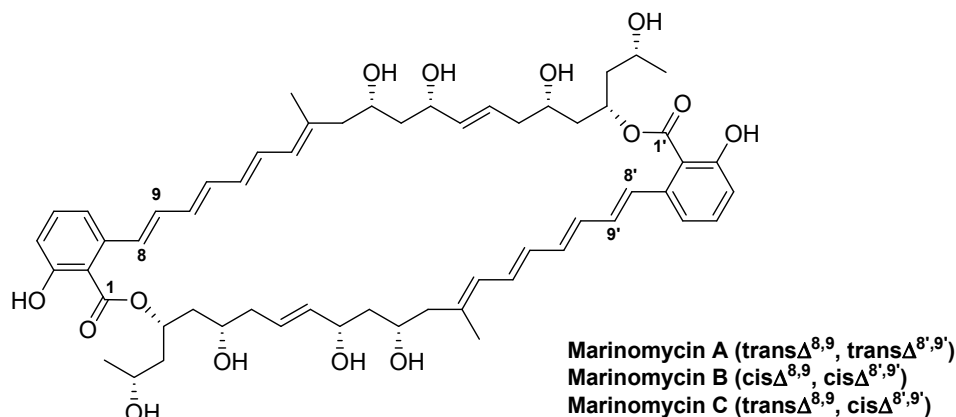
Ms; methanesulfonyl
M.S.; molecular sieves
NBS; *N*-bromosuccinimide
NHMDS; sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMR; nuclear magnetic resonance
NOESY; nuclear overhauser effect spectroscopy
Ph; phenyl
pin; pinacol
PPTS; pyridinium *p*-toluenesulfonate
Pr; propyl
QD; quinidine
Red-Al; sodium bis (2-methoxyethoxy)aluminium hydride
rt; room temperature
TBAF; tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBDPS; *tert*-butyldiphenylsilyl
TBHP; *tert*-butylhydroperoxide
TBS; *tert*-butyldimethylsilyl
TEMPO; 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical
TES; triethylsilyl
Tf; trifluoromethanesulfonyl
THF; tetrahydrofuran
TIPS; triisopropylsilyl
TMS; trimethylsilyl
VREF; vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*
Z; *zusammen*

目次

| | |
|--|----|
| 緒言 | 1 |
| 各論 | |
| 第1章 マリノマイシン A (1)全合成の背景 | |
| 第1節 過去の合成例 | 3 |
| 第2節 合成計画 | 7 |
| 第3節 対称ジアルケニルカルビノールに対する香月-Shapless 不斉エポキシ化 | 8 |
| 第2章 共通 C7 ユニット 26 の合成 | 9 |
| 第3章 アルキンフラグメント 24 の合成 | 10 |
| 第4章 エポキシドフラグメント 25 の合成 | 11 |
| 第5章 芳香環部 23 の合成 | 12 |
| 第6章 マリノマイシン A 単量体保護体の合成と直接的二量化の検討 | 13 |
| 第7章 段階的な骨格構築法によるマリノマイシン A (1)の全合成 | 22 |
| 第8章 直接的な二量化に基づくマリノマイシン A (1)の改良合成 | 25 |
| 結論 | 34 |
| 第9章 ラジョラマイシン B (120)全合成の背景 | 35 |
| 第10章 ラジョラマイシン B (120)の逆合成解析 | 37 |
| 第11章 スタナン 116a の合成 | 38 |
| 第12章 ラジョラマイシン B (120)の全合成 | 41 |
| 結論 | 44 |
| 実験の部 | 45 |
| 参考文献及びノート | 91 |
| 謝辞 | 93 |

緒言

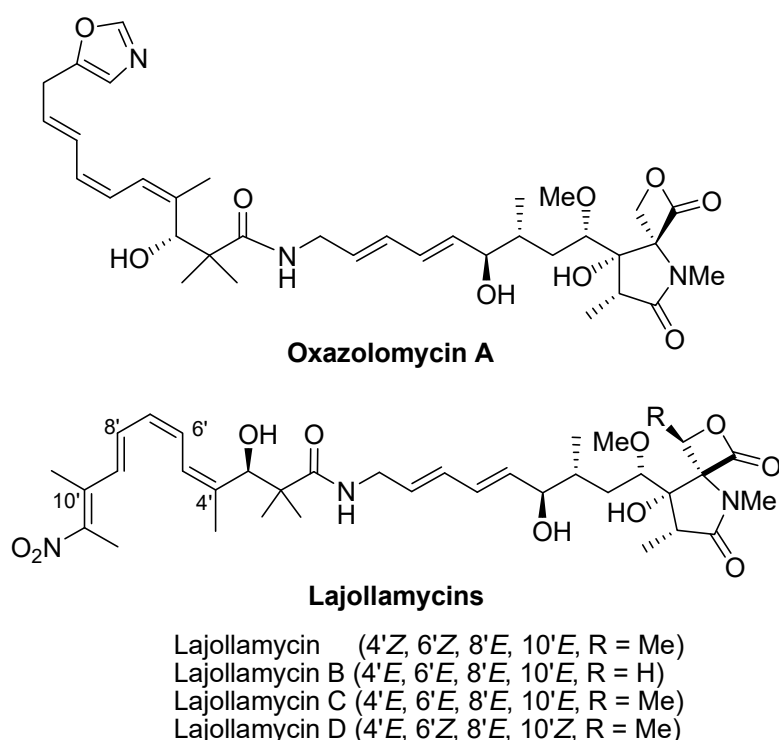
自然界に生息する生物は他の生物から身を守るために防御物質を生産しており、それらの生物活性に期待してこれまでに天然から数多くの化合物が単離されてきた。それらは活性の向上、毒性の軽減等を目的に構造を修飾され、医薬品として人々の健康を支えている。さて、放線菌からは現在までに 10000 種以上の生物活性物質が発見されているが、新規の活性メカニズムを持つ抗生物質に対しても次々と耐性菌が発生してきた。また、放線菌から発見された生物活性物質の 70%以上が抗生物質であるが、1980 年代からは土壌の放線菌からの新規化合物の発見が少なくなってきた。そこで、さらなる新規抗生物質を求めて多くの研究者らは海洋中の放線菌の探索を開始した。放線菌は元々陸生の菌であるが、近年海洋中からも放線菌由来の新規抗生物質が発見されており、陸から海に流れ込んだと考えられている。



本論の前半で述べるマリノマイシン A-C は 2006 年、Fenical ら¹⁾によりカリフォルニアの La Jolla に生息する海産放線菌 *Marinispora* CNQ-140 から単離された。これらの天然物はいずれもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)とバンコマイシン耐性腸球菌(VREF)に対して強力な抗菌活性を示し、なかでもマリノマイシン A が最も強力な活性を示す(MIC₉₀= 0.13 μM)。また、*in vitro* でヒト結腸癌細胞 HCT-116 (IC₅₀=1.2 μM)や黒色素細胞腫に対しても抑制活性を示すことから、新たな抗生物質や抗癌剤のリード天然物として期待されている。マリノマイシン類天然物は新規な構造を持っており、サリチル酸に連結した共役テトラエン部と不斉中心を 5 個持つポリオール部を構成成分とする単量体から成り、44 員環マクロジオリド構造を持つ二量体として存在している。テトラエン部は光感受性が強く、室内光により 8, 9 位および 8', 9'位の二重結合が異性化し、マリノマイシン A-C が平衡状態で存在している。マリノマイシン A に関しては、2006 年に Nicolaou ら²⁾によって初の全合成が達成され、2012 年には Evans ら³⁾により 2 番目の全合成が報告された。

また、本論の後半で述べるラジヨラマイシン類天然物については 2005 年に Potts ら⁴⁾によって海洋微生物の *Streptomyces nodosus* が産生する天然物として初めてラジヨラマイシンが単離された。その後、2014 年に Oh ら⁵⁾によって韓国のチェジュ島でラジヨラマイシン及びその類縁体であるラジヨラマイシン B-D が単離された。本化合物群の構造的特徴として、他のオキサゾロマイシン類天然物と同様スピロ- β -ラクトン- γ -ラクタム構造の他、天然には稀有なニトロ基を含むテトラエン構造を有している点が挙げられる。有機合成反応の過程で不安定な官能基を複数有している点からラジヨラマイシン類天然物は合成的に非常に難易度が高く、全合成も未だ達成されていない。生物活性としては、他のオキサゾロマイシン類天然物と同様に抗グラム陽性菌作用や抗腫瘍活性が知られている。このようにラジヨラマイシン類天然物は有機合成化学的に魅力あるターゲットであるだけでなく、生物活性研究の観点からも非常に興味深い化合物である。

今回、著者はマリノマイシン A 及びラジヨラマイシン類天然物の中で右半分がオキサゾロマイシンと同一なラジヨラマイシン B の合成研究を行い、全合成を達成することができたので報告する。

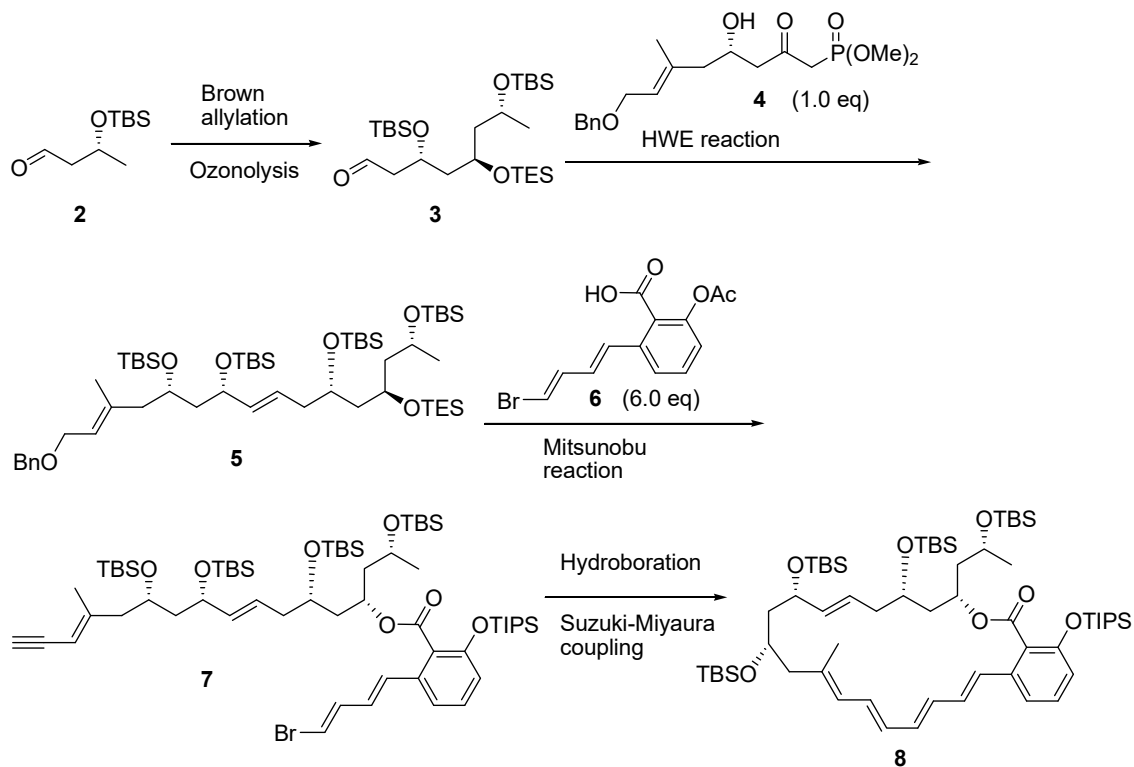


第1章 マリノマイシン A (1) 全合成の背景

第1節 過去の合成例

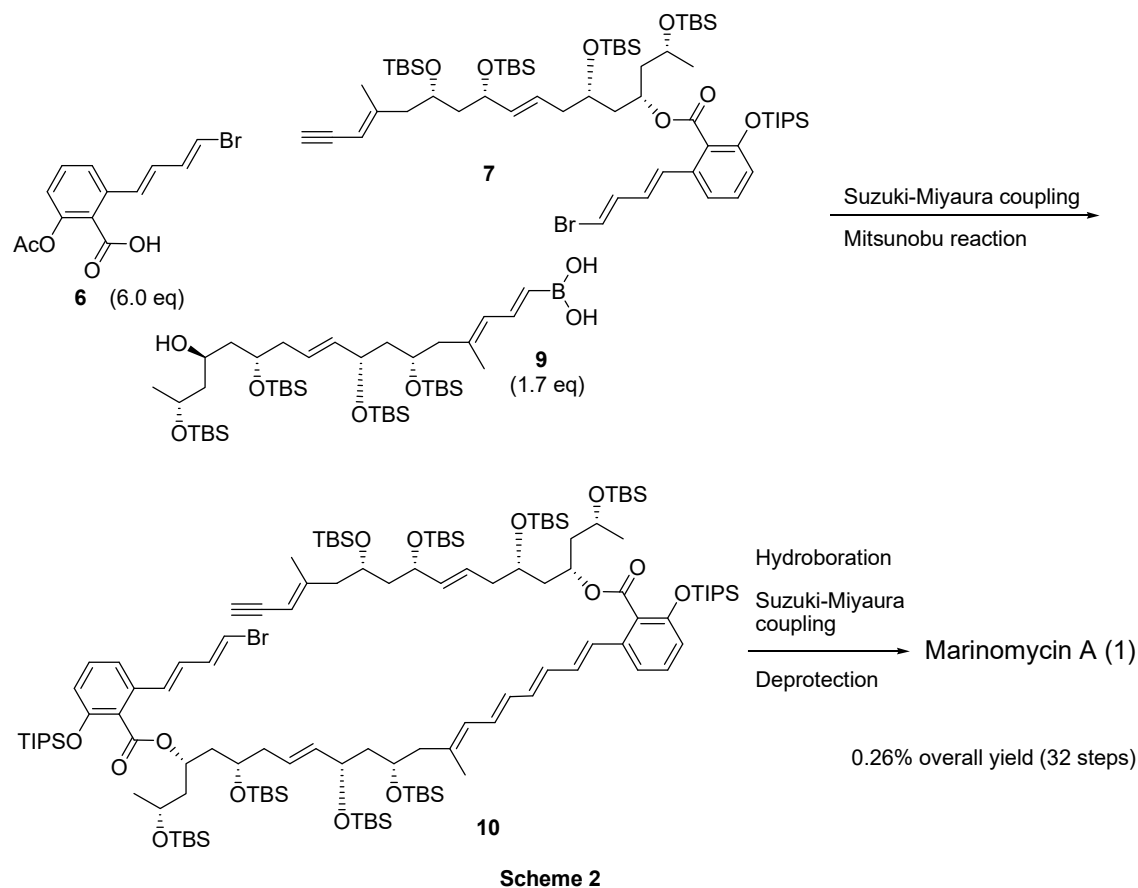
a) Nicolaou らの全合成

天然物の単離後、まもなく Nicolaou らはマリノマイシン A (1) の初の全合成を報告した。Scheme 1 に示すように、彼らはエナンチオ純粋なアルデヒド 2 を出発原料とし、Brown 不斉アリル化とオゾン分解を繰り返すことで段階的に不斉中心を構築し 3 へ導いた。続いて、L-リンゴ酸から別途合成したリン酸エステル 4 との Horner-Wadsworth-Emmonds (HWE) 反応によりカップリング体 5 を合成した。さらに、芳香環フラグメント 6 との Mitsunobu 反応によりマリノマイシン A (1) の単量体ユニット 7 とした。しかしながら、鈴木-宮浦カップリングでの直接的二量化は進行せず、分子内で環化が起こった 22 員環ラクトン 8 が生成した。



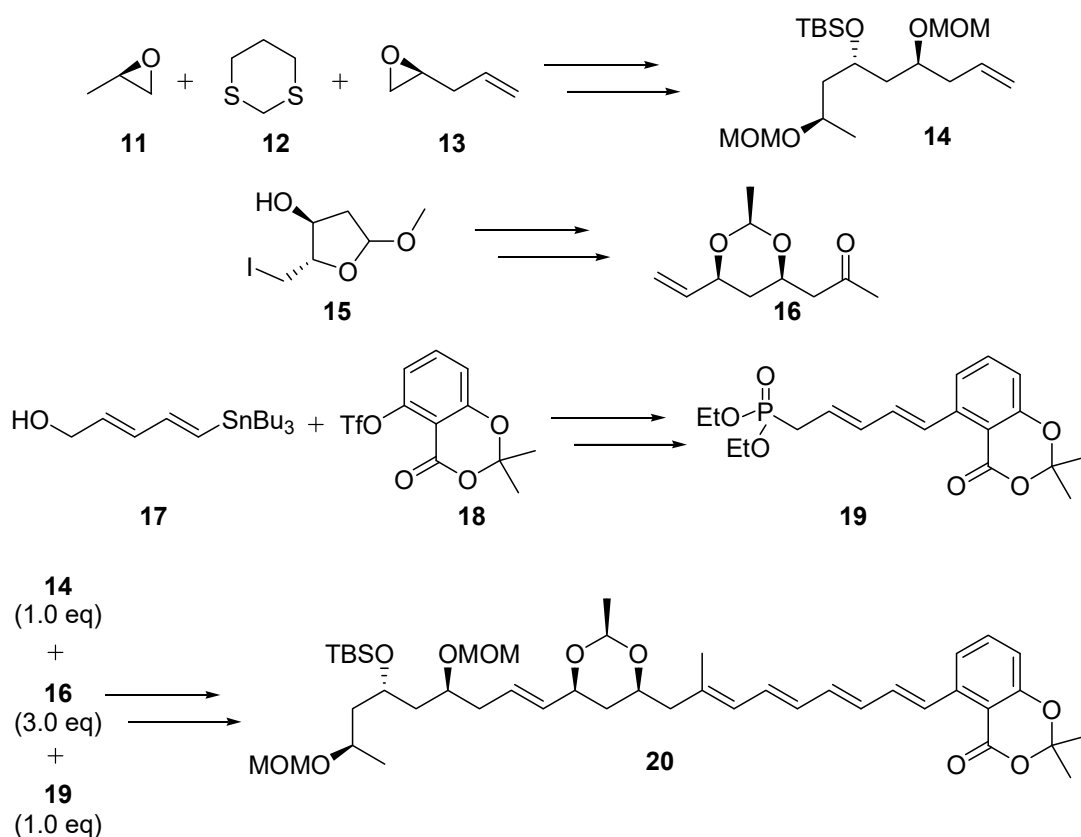
Scheme 1

そこで、**7**をボロン酸**9**、芳香環フラグメント**6**と段階的にカップリングすることで炭素鎖を伸長した。最後に**10**の鈴木-宮浦カップリングによる閉環と脱保護を経てマリノマイシンA(**1**)の初の全合成を達成した(**Scheme 2**)。本合成法は、他のマクロリド天然物の合成に広く使用されている段階的な炭素鎖の伸長法を適用している。従って、不斉中心構築に工程数がかかり、直接的二量化も進行しなかったため最長直線工程32段階、総収率0.3%となっている。



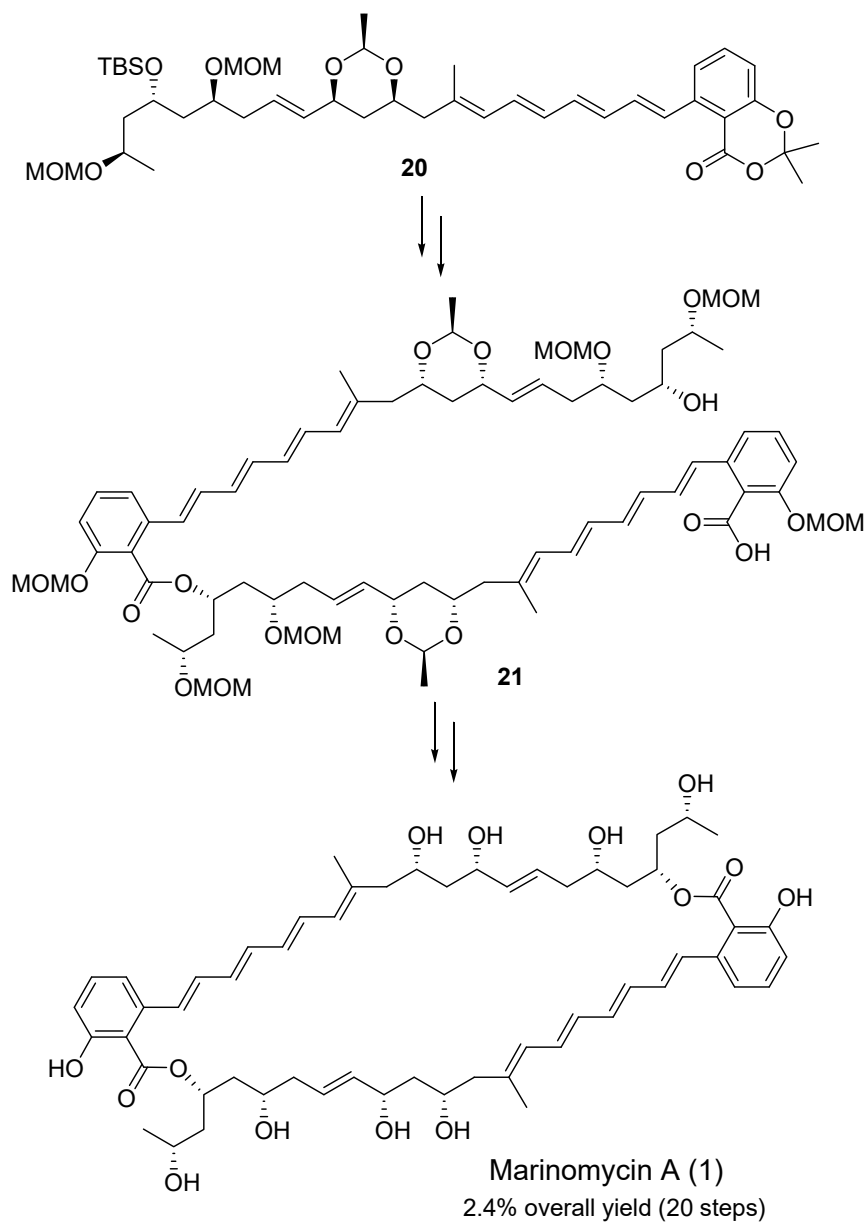
b) Evans らの全合成

Scheme 3 に示すように、Evans らはマリノマイシン A (**1**) の単量体 **20** を 3 つのフラグメント **14**, **16**, **19** に分け合成した。まず、(*R*)-プロピレンオキシド (**11**)、1,3-ジチアン (**12**)、エピクロロヒドリンから合成できるエポキシド **13** を連結し、**14** を合成した。続いて、デオキシリボースから **15** を得、その後の数段階の変換を経て **16** とした。さらに、ジエニルスタナン **17** とトリフラート **18** からホスホネート **19** を合成した。そして、**14** と **16** を第二世代 Grubbs 触媒によるクロスメタセシスに付し、得られたカップリング体のメチルケトン部を伸長した後、**19** との HWE 反応を経て単量体 **20** を合成した。



Scheme 3

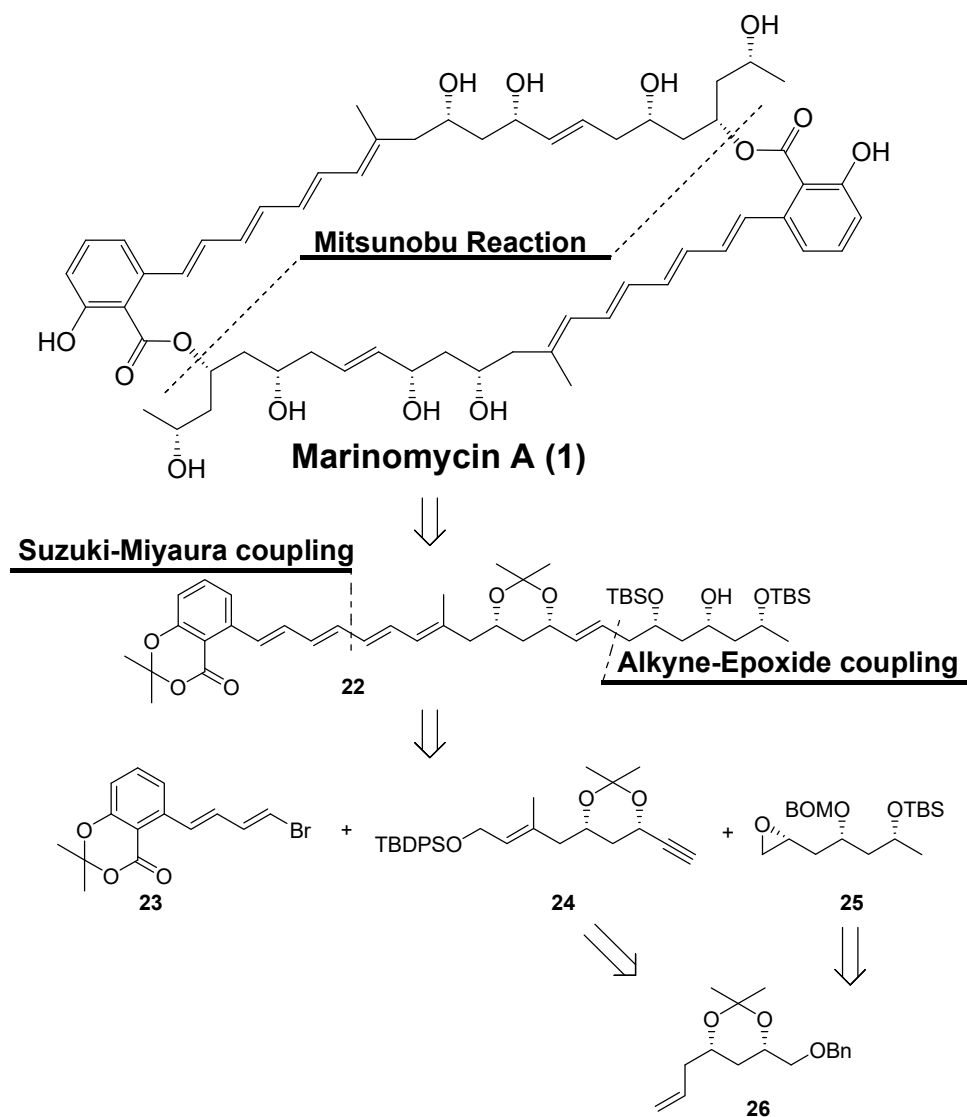
合成した単量体 **20** は段階的にエステル化する方法によってヒドロキシカルボン酸 **21** 経てマリノマイシン A (**1**)へ導かれた(Scheme 4)。本合成法はキラルプール法の有効活用と効率的な炭素鎖の伸長により最長直線工程 20 段階、総収率 2.4%と最初の合成と比べて大幅に改善されたが、クロスメタセシスの際に **16** を過剰に使用している点、ホスホネート **19** の合成が低収率である点、最後の二量化に数段階を要している点には課題が残っている。



Scheme 4

第2節 合成計画

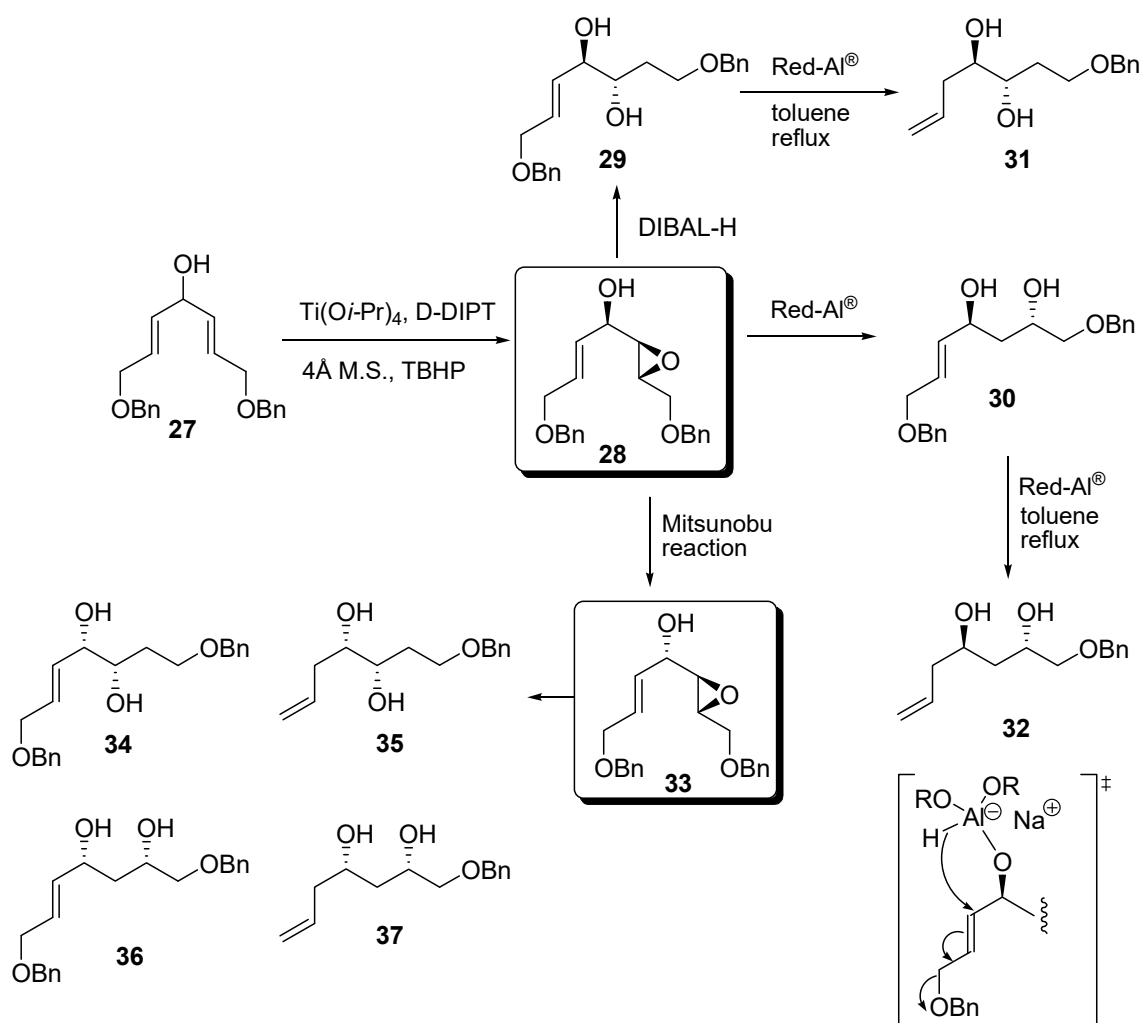
マリノマイシン A (1) の C2 対称な骨格を考慮すると最も効率の良い合成法は単量体を一挙に二量化することである。しかしながら、過去の合成例を振り返るといずれも単量体の合成には成功しているものの、直接的な二量化は達成されていない。そこで、著者はマリノマイシン A (1) の合成にあたり、単量体の直接的な二量化に挑戦することとした(Scheme 5)。すなわち、マリノマイシン A (1) のエステル部は光延反応により構築することとし、対応する単量体 22 をサブターゲットに設定した。単量体 22 は芳香環フラグメント 23、アルキン 24、エポキシド 25 の3つを鈴木-宮浦カップリング及び山口法⁶⁾によるアルキンとエポキシドのカップリングにより連結させることで合成可能と考えた。また、アルキン 24 とエポキシド 25 の合成に関しては、当研究室で開発された手法を用いて合成可能な 26 を共通の中間体とすることで、合成効率が向上できると期待した。



Scheme 5

第3節 対称ジアルケニルカルビノールに対する香月-Sharpless 不斉エポキシ化

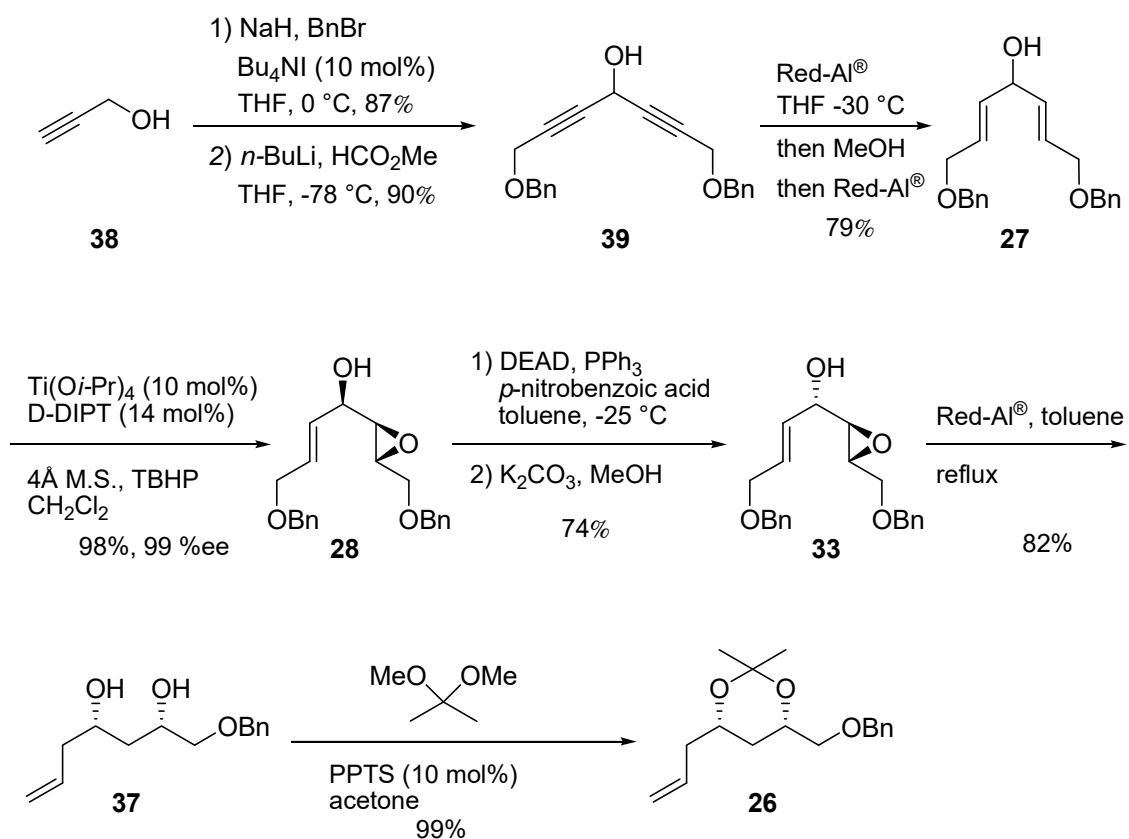
当研究室では対称ジアルケニルカルビノール **27** の香月-Sharpless 不斉エポキシ化⁷⁾から **29-37** の様々なヒドロキシ合成素子が獲得できることを見出している。すなわち、エポキシド **28** を DIBAL-H で還元した場合には *anti*-1,2-ジオール **29** が得られ、Red-Al[®]を用いた場合には *anti*-1,3-ジオール **30** が得られる。さらに、得られたジオール **29** と **30** に対して Red-Al[®]を用い加熱還流を行うとベンジルアルコールの脱離が起こり、合成に有用な末端二重結合を持つ C7 ユニット **31** と **32** がそれぞれ得られる。また、エポキシド **28** のアリルアルコールを光延反応により反転したエポキシド **33**⁸⁾からは *syn*-ジオールを持つ C7 ユニット **34**, **35**, **36**, **37** にそれぞれ高効率に変換することが可能である(Scheme 6)。この内、**37** は後の合成に使用した。



Scheme 6

第2章 共通 C7 ユニット **26** の合成

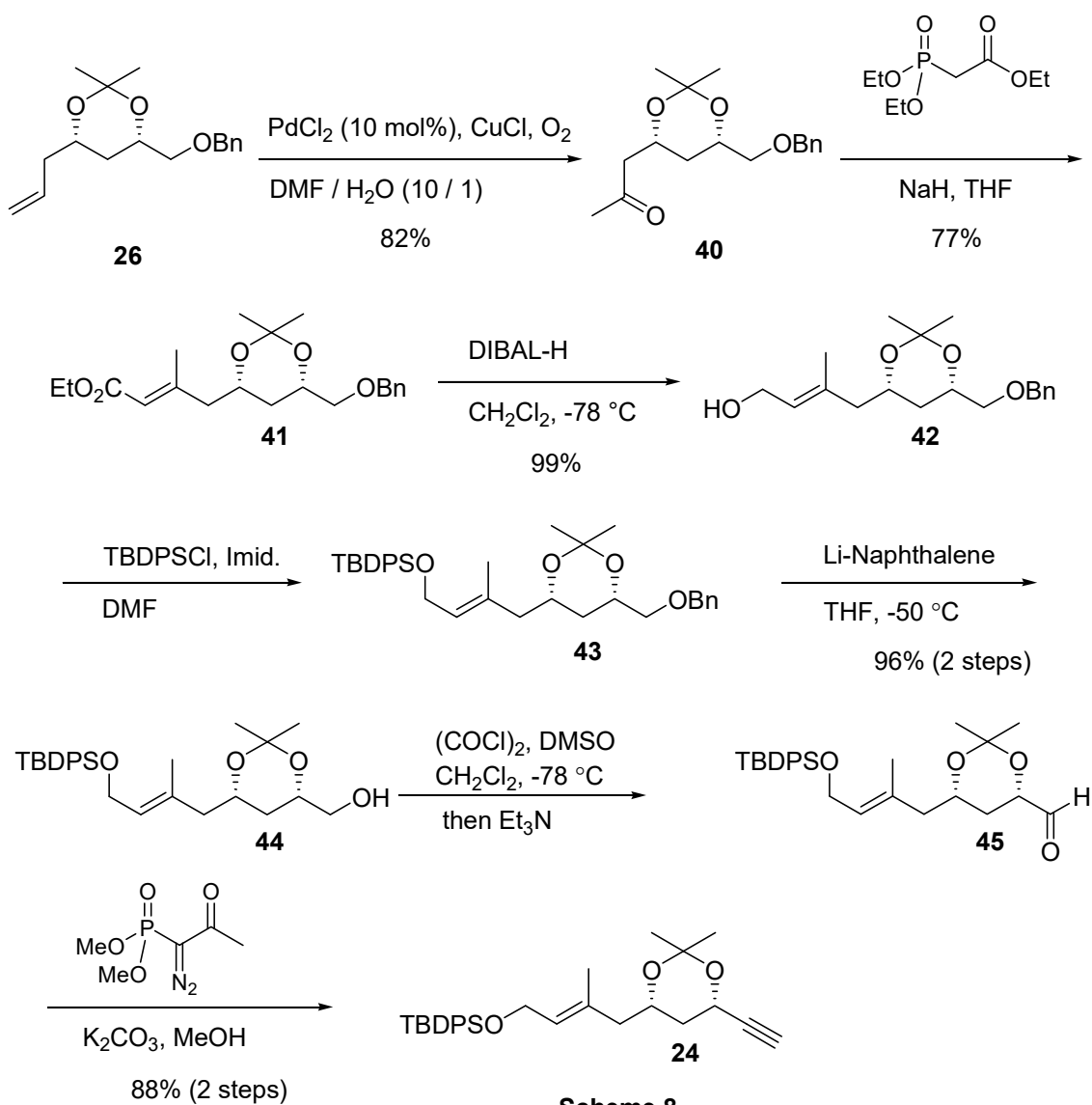
まず、すでに確立された方法に従い⁹⁾、市販の 2-プロピン-1-オール (**38**) をベンジル保護し、末端アルキンを *n*-ブチルリチウムでリチオ化後、ギ酸メチルと反応させ、対称ジアルキン **39** を得た。続いて、Red-Al[®] を用いて **39** のジアルキンを 1 ポットで両方還元し、対称ジアルケニルカルビノール **27** とした。次に、**27** に対して香月-Sharpless 不斉エポキシ化を行いエポキシド **28** とし、Martin らの光延反応の変法でアルコールを反転し、エポキシド **33** を得た。さらに、加熱還流下、Red-Al[®] で処理し、エポキシドの還元的開裂およびベンジルアルコールの脱離を行い、*syn*-1,3-ジオール **37** を得た。最後に、**37** のジオールをアセトニド化し、共通 C7 ユニット **26** を合成した(Scheme 7)。



Scheme 7

第3章 アルキンフラグメント **24** の合成

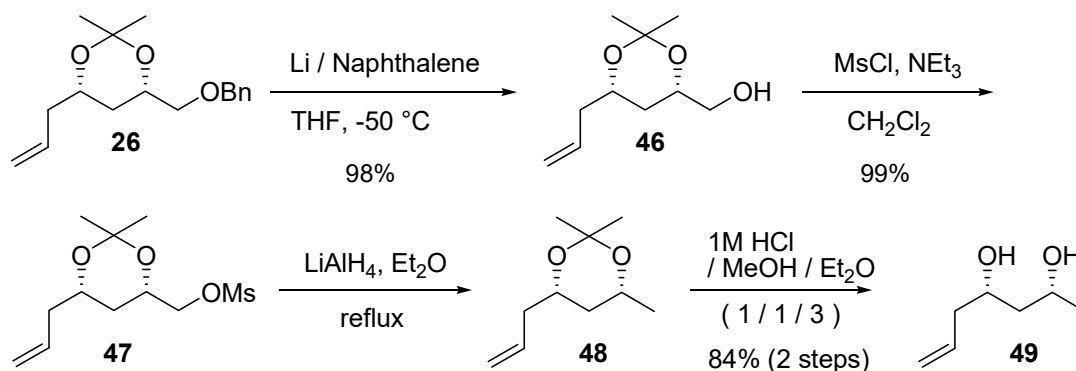
続いて、共通中間体 **26** からアルキンフラグメント **24** の合成を行った。まず、**26** を Wacker 酸化し、得られたメチルケトン **40** を HWE 反応に付し *EZ* 比 6:1 で生成物を得、幾何異性体を分離後 77%収率で α, β 不飽和エステル **41** とした。次に、**41** を DIBAL-H 還元後、生じたアリルアルコール **42** を TBDPS 保護した。さらに、**43** のベンジル基をリチウムナフタレニド¹⁰⁾で除去しアルコール **44** を得、続く Swern 酸化によりアルデヒド **45** とした。最後に、**45** を大平-Bestmann 試薬¹¹⁾と反応させ、アルキンフラグメント **24** を高収率で合成した(Scheme 8)。



Scheme 8

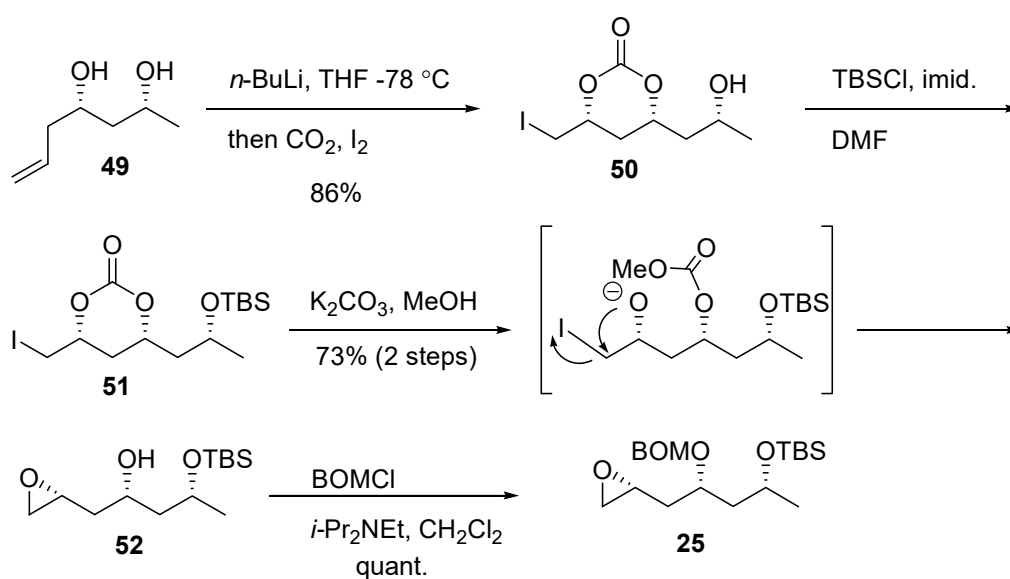
第4章 エポキシドフラグメント **25** の合成

エポキシドフラグメント **25** もアルキンフラグメント **24** と同様に共通中間体 **26** から合成した。まず、**26** のベンジル基を除去し、アルコール **46** を定量的に得た。続いて、**46** を塩化メタンスルホニルによりメシル化後、**47** を水素化リチウムアルミニウム還元し、**48** を得た。この **48** は揮発性であるため、反応液をセライト濾過後、精製することなく塩酸-メタノールでアセトニドの除去を行いジオール **49** とした(Scheme 9)。



Scheme 9

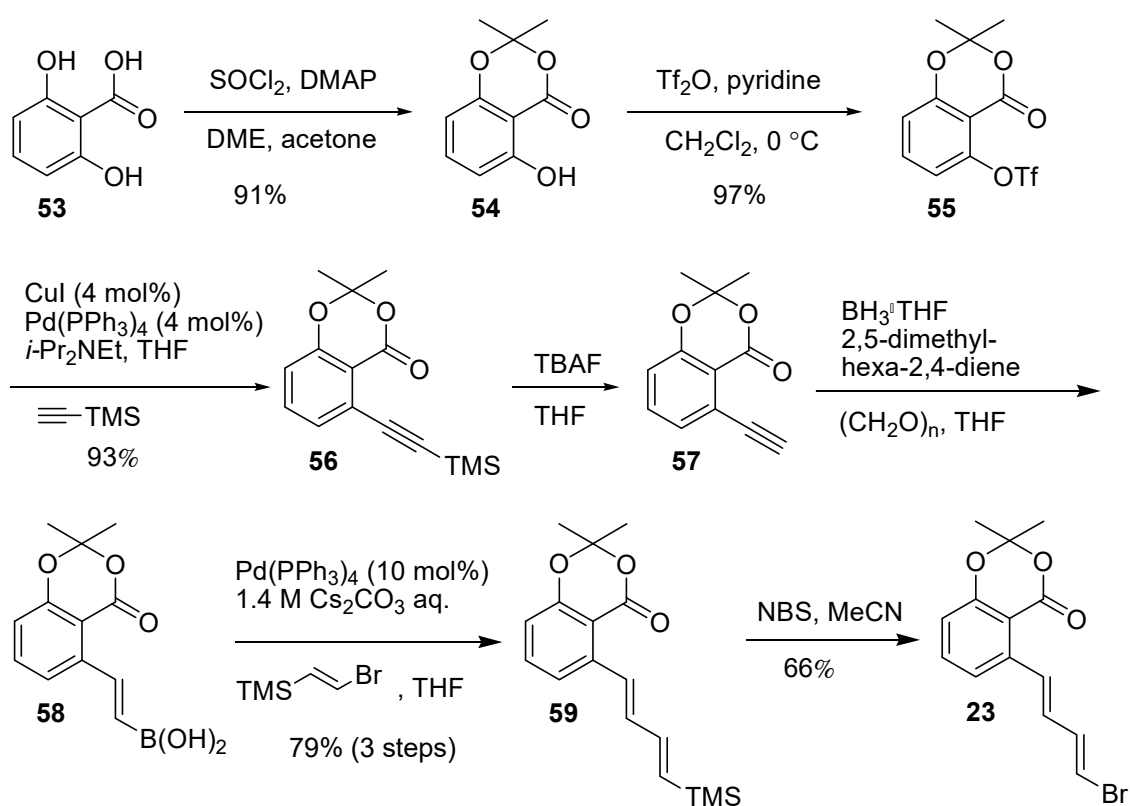
続いて、ジオール **49** に対して Cardillo ら¹²⁾の手法によりヨードカーボネート化を行い、カーボネート体 **50** とした。この手法は熱力学的に安定な生成物を与えるため、全て *syn* 配置の生成物のみが得られる。次に、**50** を TBS 保護体 **51** とした後、メタノリシスしエポキシド **52** を得、さらに水酸基を BOM 保護し、エポキシドフラグメント **25** を合成した(Scheme 10)。



Scheme 10

第5章 芳香環フラグメント **23** の合成

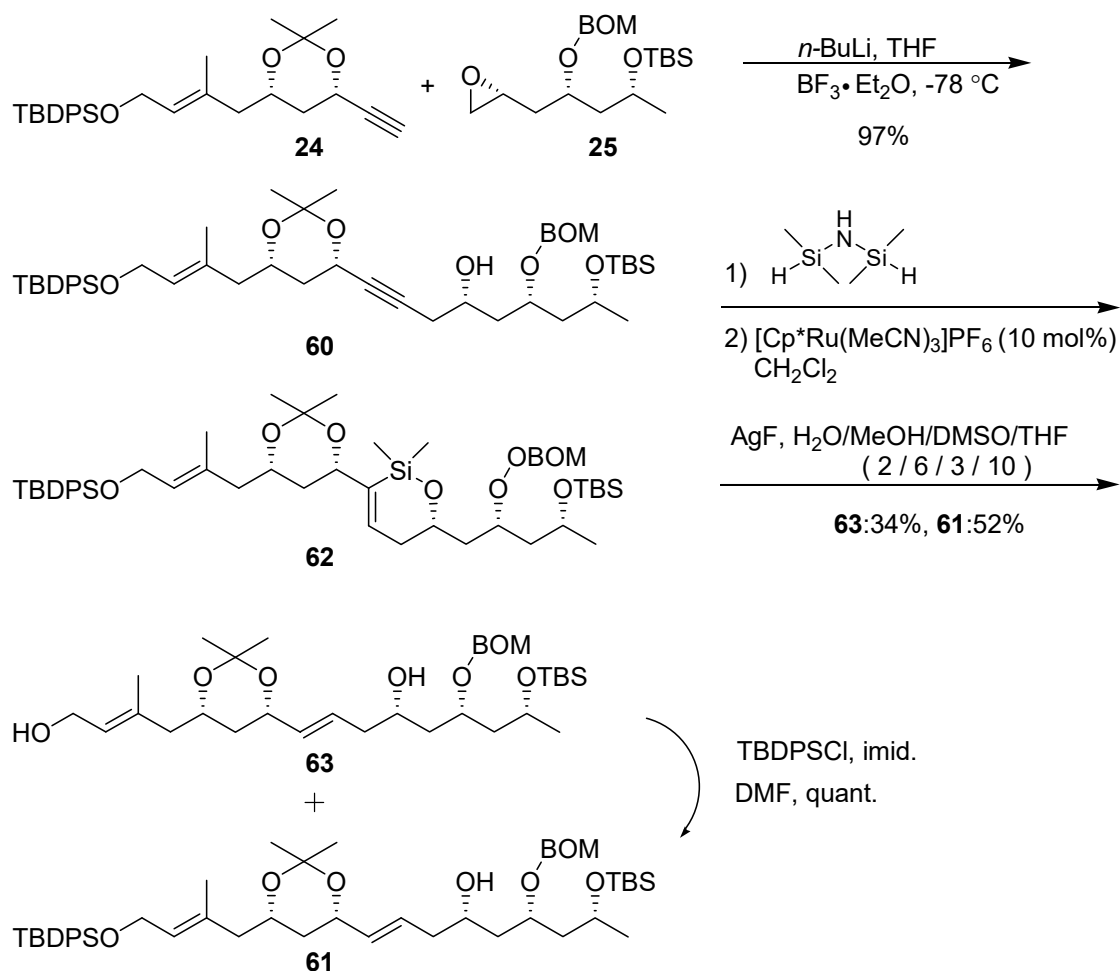
芳香環フラグメント **23** の合成は Nicolaou ら²⁾の手法に従い 2,6-ジヒドロキシ安息香酸 (**53**)から行った。すなわち、**53** をアセトニド化し、**54** の水酸基をトリフラート化して **55**¹³⁾を得た。次に、Molander らの手法¹⁴⁾で TMS アセチレンとの菌頭カップリングを行い **56** を得、さらに TMS 基を TBAF で除去し、末端アルキン **57** とした。続いて、アルキンのヒドロホウ素化を行い **58** とした後、ブロモビニルトリメチルシランとの鈴木カップリングに付き **59** を得、TMS 基を臭素に置換し芳香環フラグメント **23** を合成した (Scheme 11)。



Scheme 11

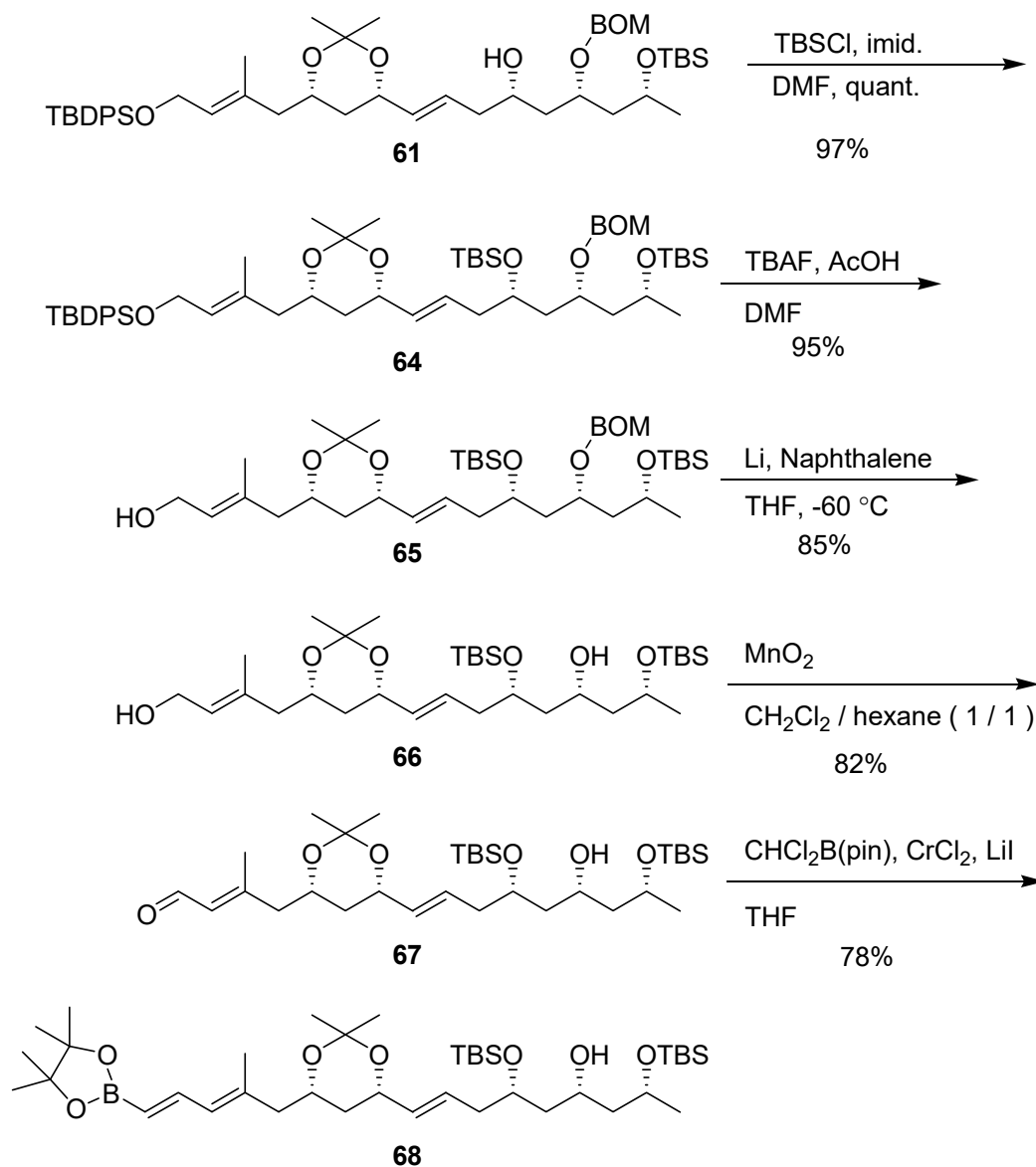
第6章 マリノマイシン A 単量体保護体の合成と直接的な二量化の検討

23, 24, 25 の各フラグメントの合成に成功したので、単量体保護体 22 の合成に向け、各フラグメントの連結を検討した。まず、山口法⁶⁾でアルキン 24 とエポキシド 25 とのカップリングを行い、高収率でカップリング体 60 を得た。この際、2 当量と過剰に使用したアルキン 24 は定量的に回収できた。続いて、60 の内部アルキンを *E* アルケンへ還元するために Red-Al[®] や、LiAlH₄ 還元など様々な検討を行ったが、望む *E* アルケンは得られなかった。そこで、Trost らの方法¹⁵⁾を適用し、*E* アルケン 61 へ還元した。この手法では、まずホモプロパルギルアルコールのシリル化が進行し、続いて Ru 触媒によるアルキンの分子内ヒドロシリル化が起こり、中間体 62 が形成される。最後に、シリル基の開裂が起こり望む *E* アルケン 61 が生成する。この際、TBDPS 基が一部開裂したジオール 63 が副生したが、一級選択的な TBDPS 保護により定量的に 61 に変換できたので問題とはならなかった(Scheme 12)。



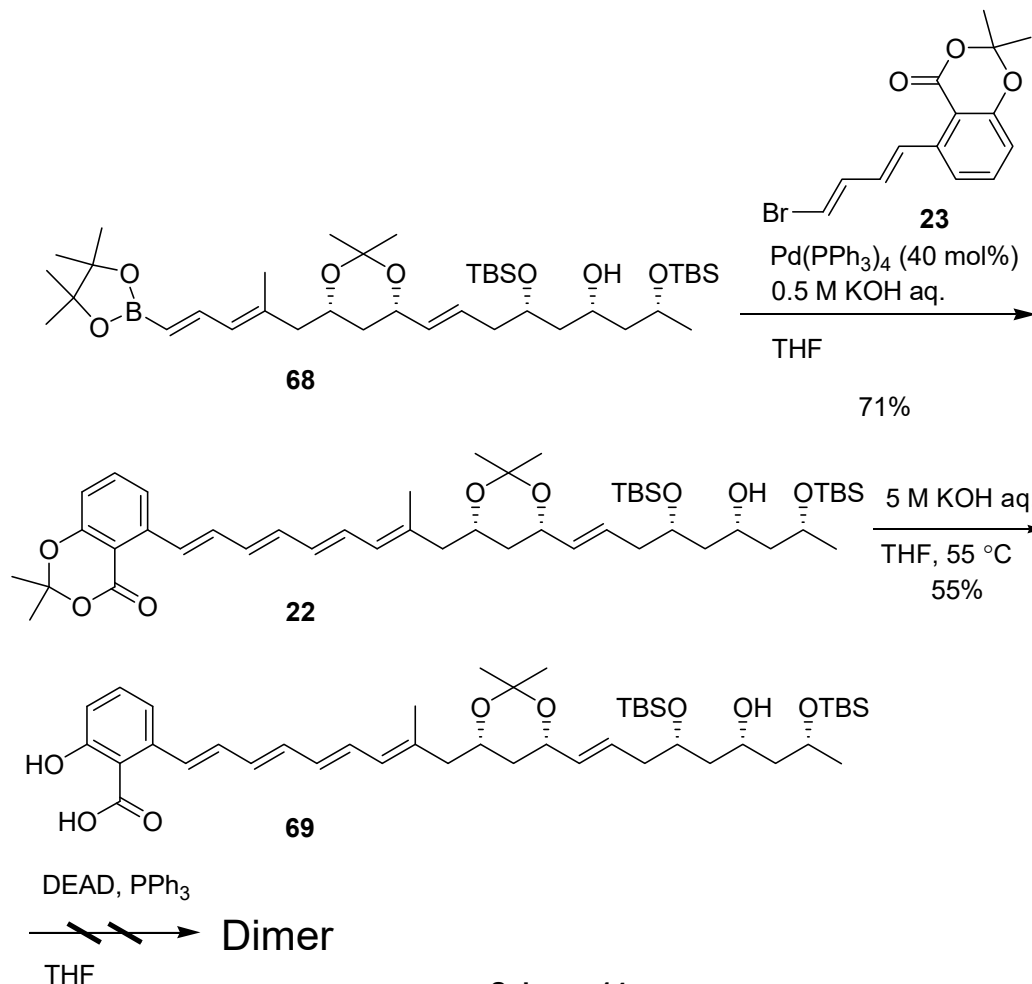
Scheme 12

続いて、**61** の2級水酸基をTBS保護後、得られた**64**のTBDPS基を選択的に脱保護し¹⁶⁾、さらに生じた**65**のBOM基を除去することでジオール**66**とした。次に、**66**を二酸化マンガンの化学選択的に酸化しアルデヒド**67**へ変換後、高井反応¹⁷⁾に付し*E*選択的にボロン酸エステル**68**へ導いた(Scheme 13)。



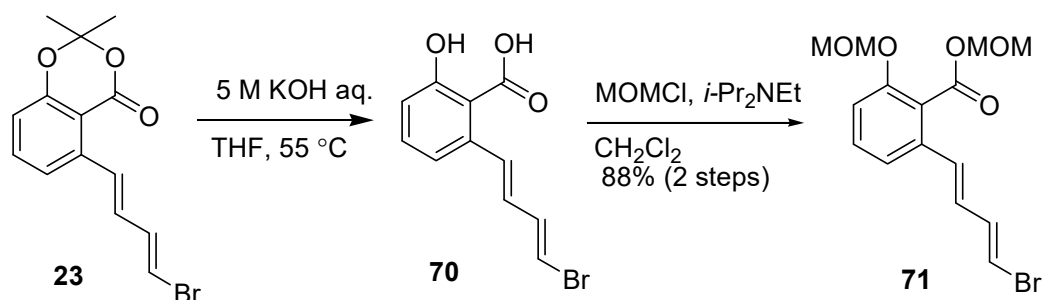
Scheme 13

さらに、**68**と**23**との鈴木-宮浦カップリングを行い、単量体ユニット**22**を合成し、サリチル酸部のアセトニドを加水分解後、**69**の光延反応による直接的な二量化を試みたが、環化体は生成せず複雑な混合物を与えた(Scheme 14)。



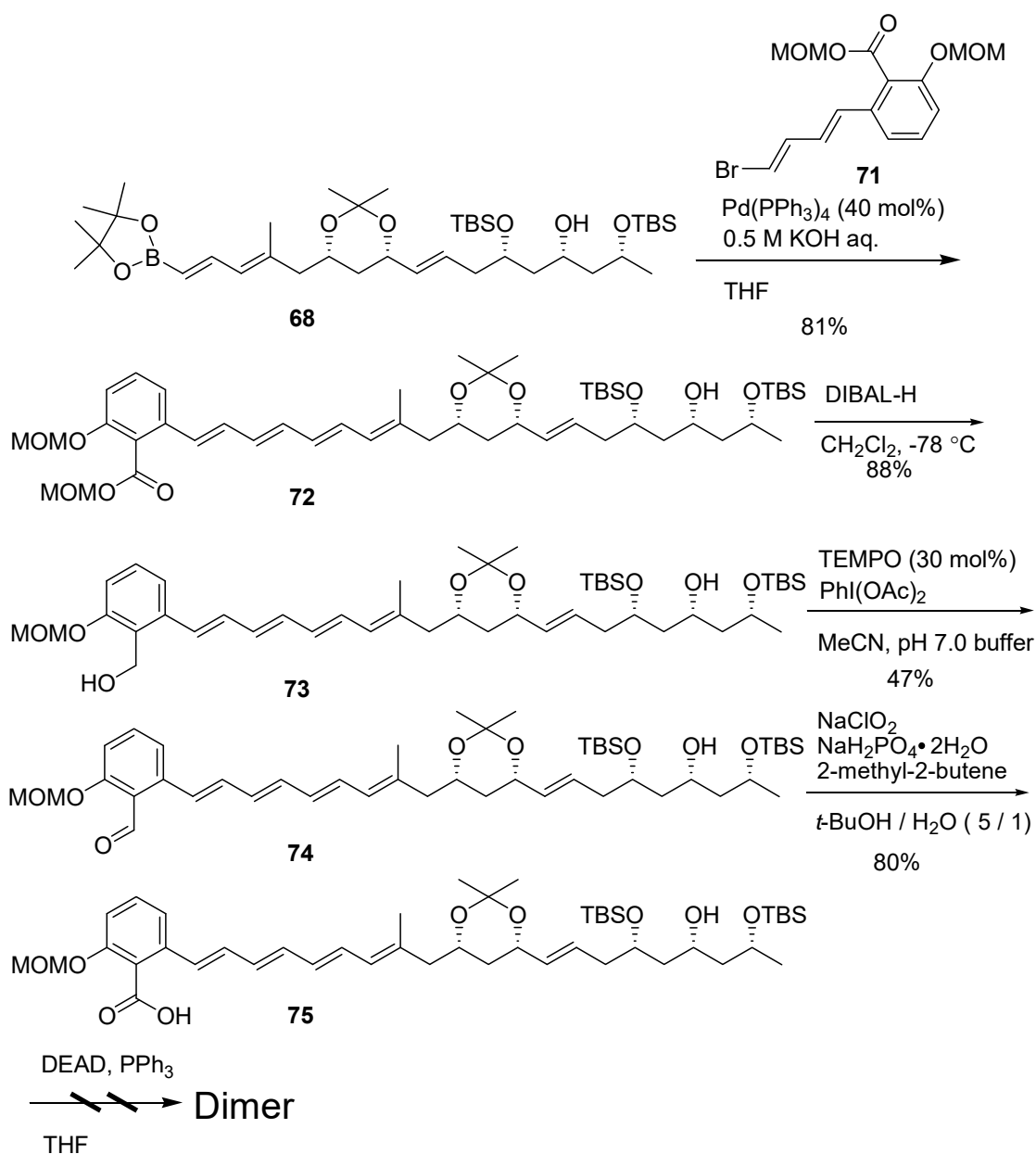
Scheme 14

そこで、二量化の前駆体においてフェノール性水酸基を保護しようと考えた。**69**の直接的なアセチル化は進行しなかったため、別途合成することとした。まず、**23**のアセトニドを加水分解後、**70**をMOM化し**71**へと導いた(Scheme 15)。



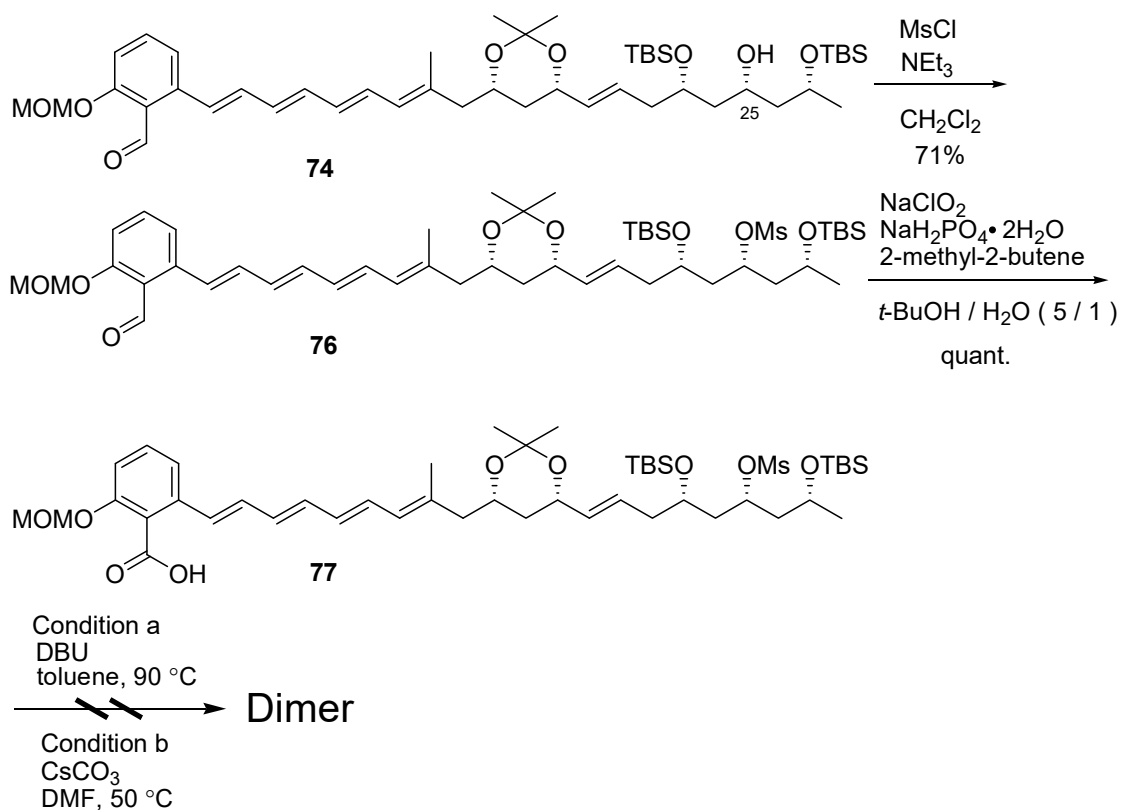
Scheme 15

続いて、**68**と**71**との鈴木-宮浦カップリングを行い、**72**を得た。**72**のMOMエステルを直接加水分解することはできなかつたため、DIBAL-H還元後、アルコール**73**を酸化することで所望の二量化前駆体**75**を得た。しかし、**75**の光延反応による二量化は進行しなかつた(Scheme 16)。



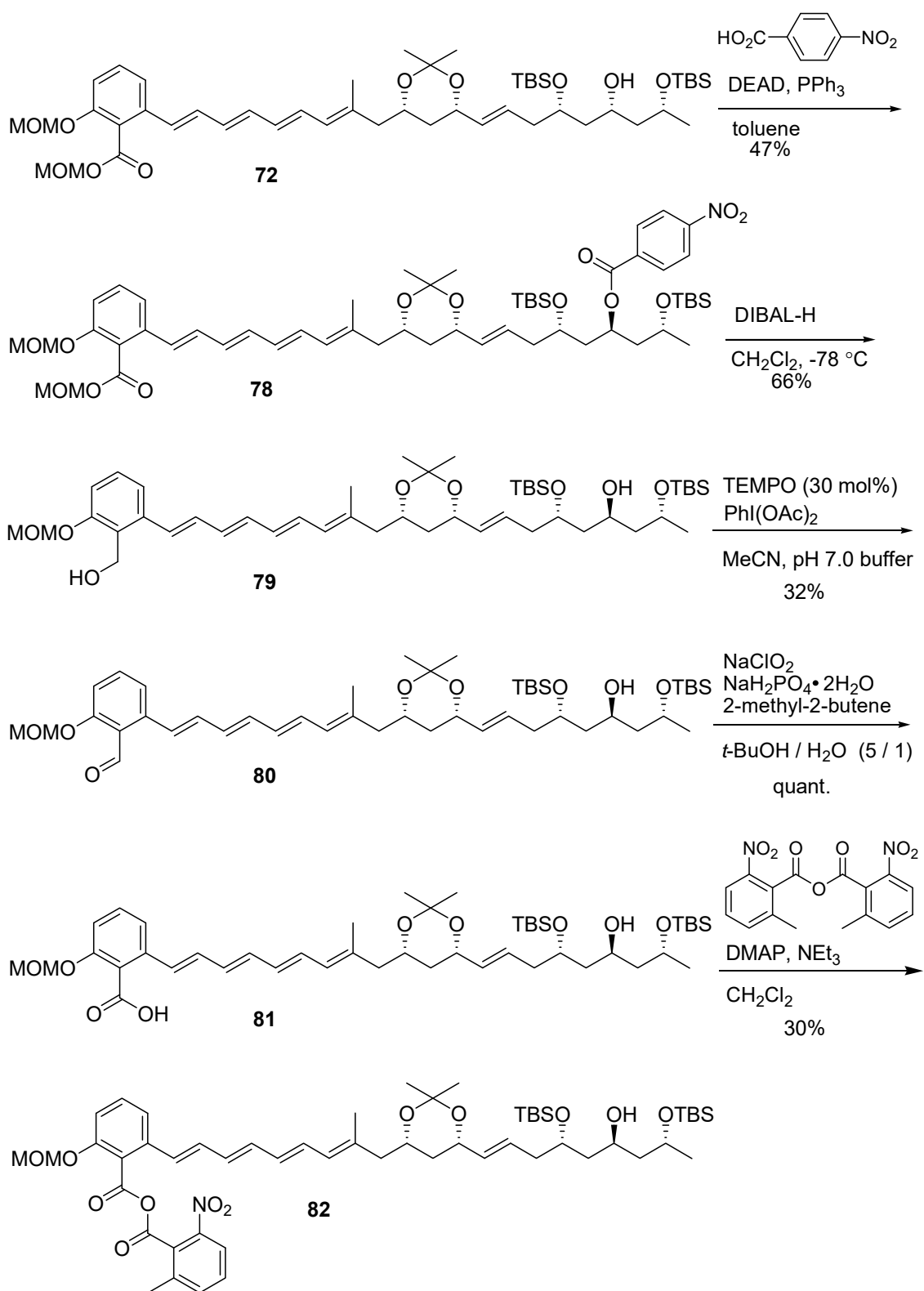
Scheme 16

次に、25位水酸基をメシル化し、 S_N2 反応によって環化する方法を試みた。まず、**74**をメシル化し**76**を得、これを酸化することで**77**に導いた。しかしながら、**77**に対する塩基を用いた S_N2 反応は進行せず原料回収に終わった(Scheme 17)。



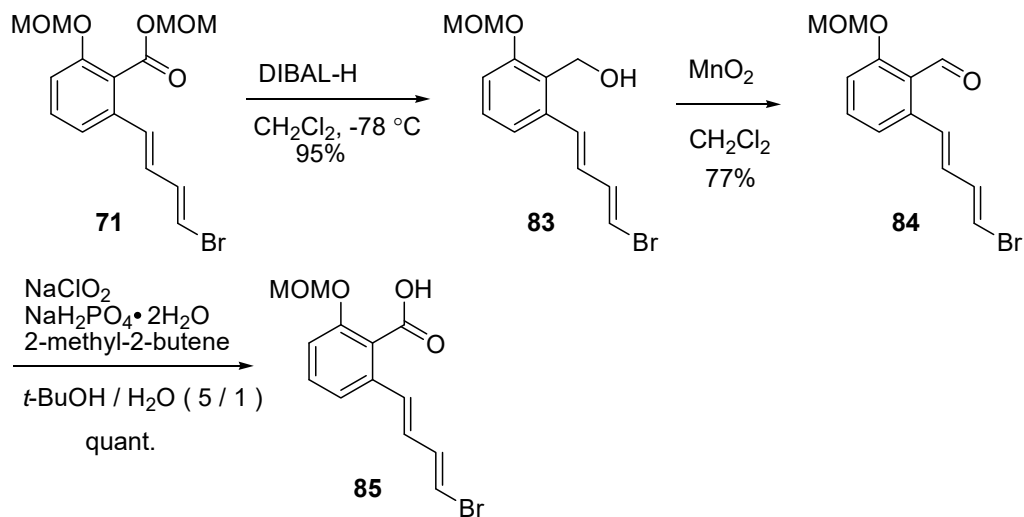
Scheme 17

光延反応や S_N2 反応等、立体の反転を伴う環化では反応が進行しなかったため、あらかじめ25位水酸基の立体を反転させた基質のマクロラクトン化による二量化を検討した。まず、**72**の25位水酸基の立体を光延反応で反転後、DIBAL-Hを用いて**78**の2つのエステルを同時に還元した。続いて、**79**の一级アルコールを選択的に酸化し、**81**を得た。**81**に対して、椎名マクロラクトン化を行ったところ、望む環化は起きず、基質と試薬との混合酸無水物**82**が30%の収率で生成するのみであった(Scheme 18)。さらに、**82**に対し塩基存在下あるいは非存在下で加熱処理を試みたが全くの未反応であった。そこで、Nicolaouらと同様に鈴木-宮浦カップリングによる二量化を検討することとした。



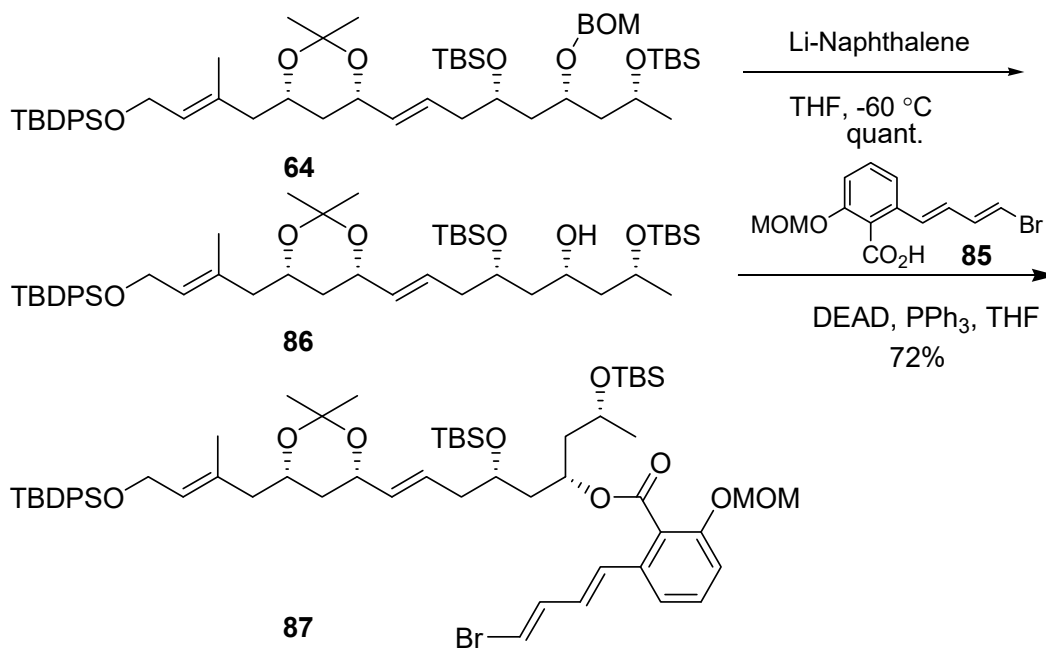
Scheme 18

まず、**71** のエステルを還元後、アルコール **83** を酸化しカルボン酸 **85** を得た (Scheme 19)。



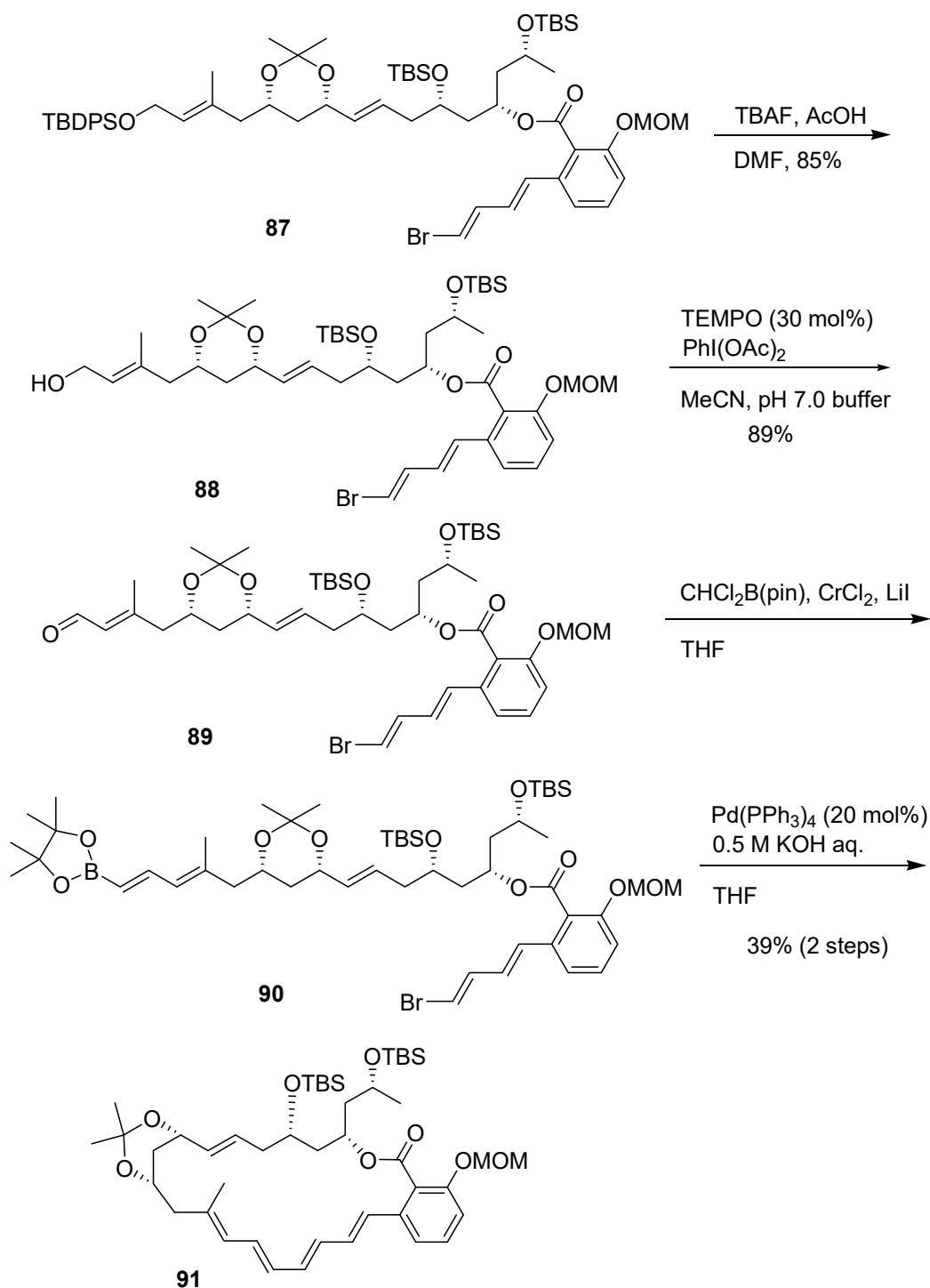
Scheme 19

続いて、**64** の BOM 基を脱保護後、アルコール **86** をカルボン酸 **85** との光延反応に付し、エステル **87** を得た (Scheme 20)。



Scheme 20

さらに、**87** の TBDPS 基の選択的除去、アルコール **88** の酸化、アルデヒド **89** の高井反応を経て環化前駆体 **90** へと導いた。**90** に対し $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いた鈴木-宮浦カップリングによる二量化を試みたが、所望の二量体は全く生成せず、分子内での環化が進行した 22 員環ラクトン **91** が 39% の収率で単離された (Scheme 21)。



Scheme 21

鈴木-宮浦カップリングでの二量化においては、期待に反して単量体が分子内で環化してしまった。そこで、**90**の環化における分子間反応と分子内反応のし易さを調べるため、分子力場計算による化合物の最安定配座を計算した。なお、系中ではボロン酸**90**が加水分解を受け、ボロン酸になっていると考えられるが、計算の都合上、ホウ素原子のかわりに炭素原子を用いた化合物**90a**について計算を行った。モンテカルロ法にてランダムに20000個の初期配座を発生させ、MMFFsによって最安定配座を計算したところ、5 kcal/mol以内に58個の配座が存在したが、これらを重ね合わせるとほぼ同様の配座を取っていた。**Figure 1**に図示したように、化合物**90a**の最安定配座は分子が折れ曲がっており、分子内反応に好都合な2つの反応点が接近した立体配座をとっていることが判明した。本論において以降に存在する分子力場計算は特に記述がない限りここで述べた方法と同じ条件で行った。

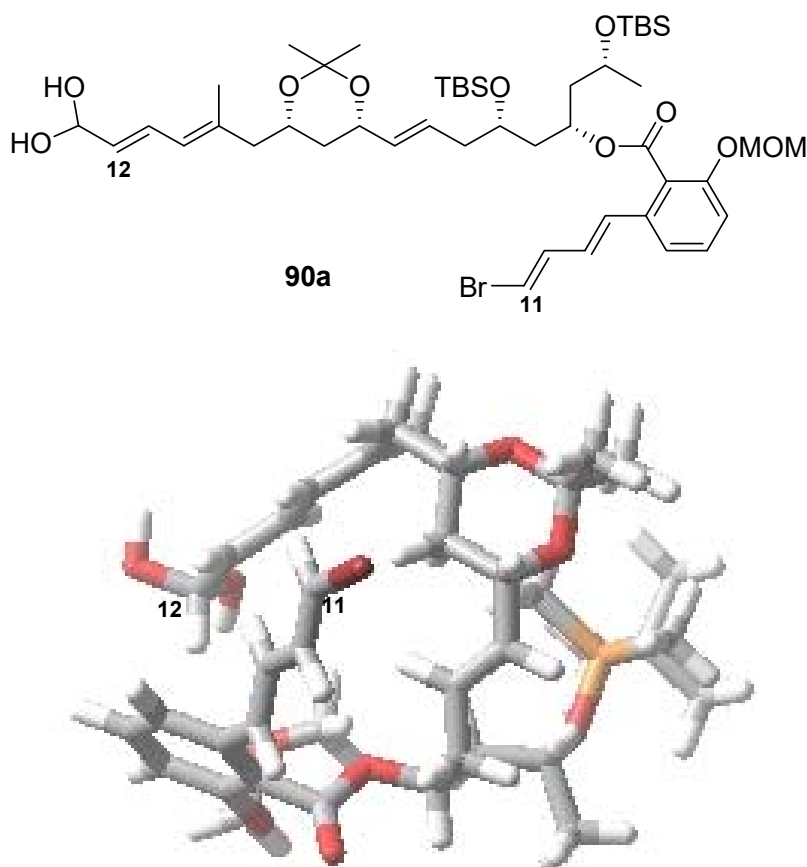
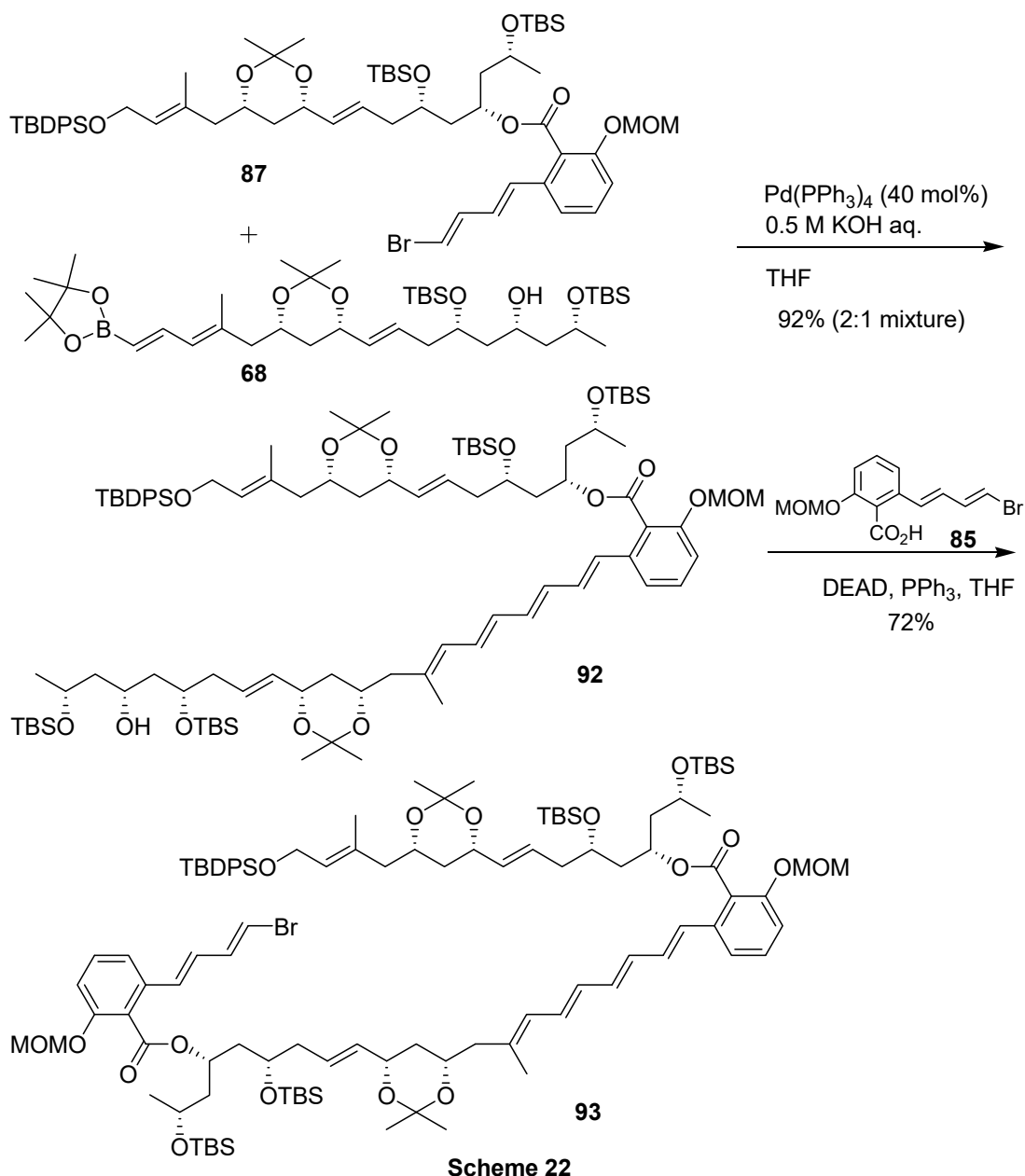


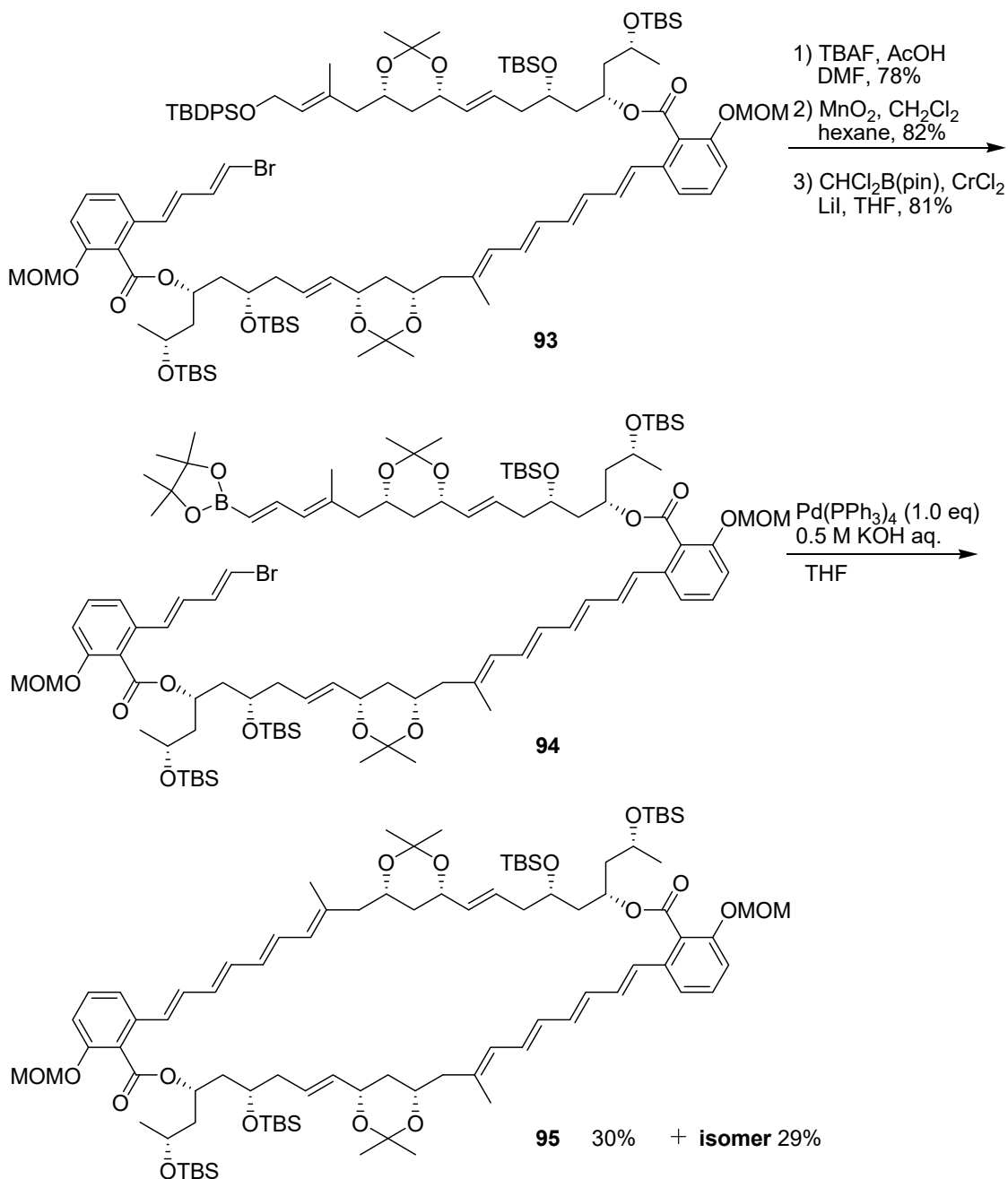
Figure 1

第7章 段階的な骨格構築法によるマリノマイシン A (1)の全合成

鈴木-宮浦カップリングでの直接的な二量化が起こらなかったため、段階的に炭素鎖を伸長し、最後に 44 員環の閉環を行うように計画を変更した。まず、**87** と **68** との鈴木-宮浦カップリングを行った。反応は高収率で進行し **92** が得られたものの、生成物は分離困難な異性体との 2:1 の混合物となった。Nicolaou らもこの時点で異性体が生じており、彼らはこれら異性体を回転異性体であると述べている。続いて、**92** を **85** との光延反応に付し **93** を合成した(Scheme 22)。

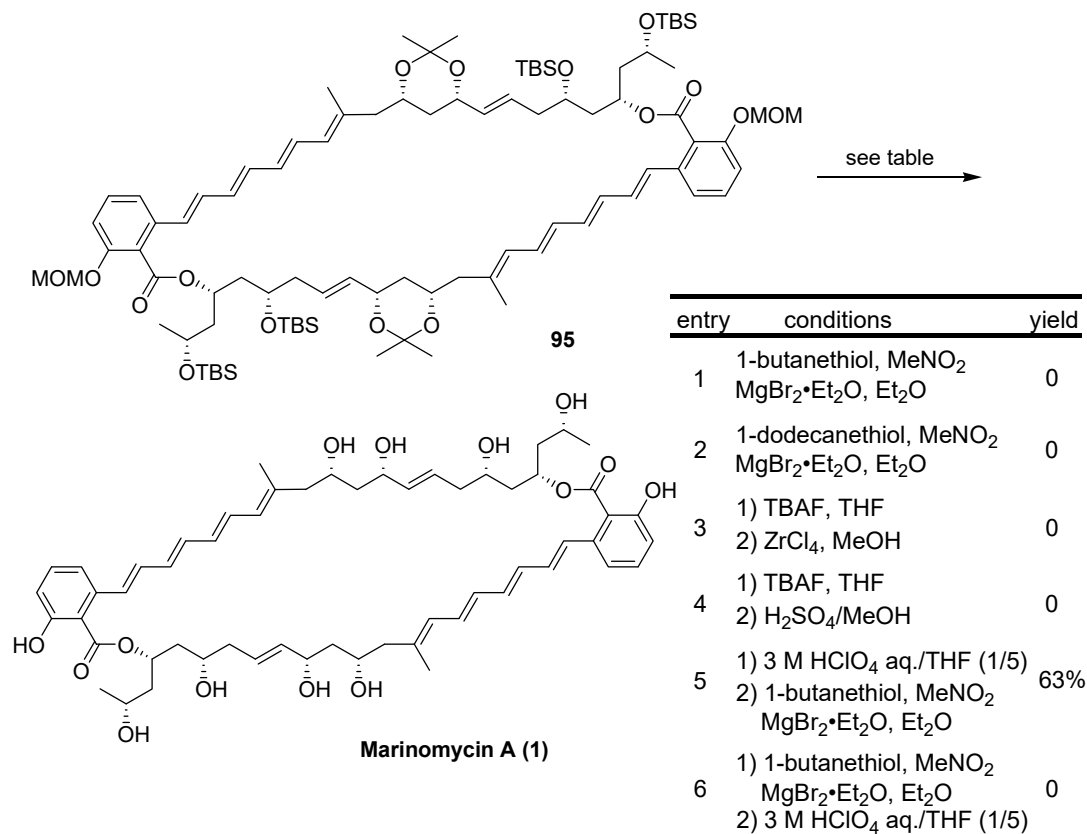


93 の TBDPS 基を選択的に除去後、酸化、高井反応を経て環化前駆体 94 へと導き、94 の鈴木-宮浦カップリングによる閉環反応を試みた。その結果、30%と低収率ながら望む 44 員環マクロジオリド 95 が得られた。この際、異性体も 29% 収率で単離できた。この副生物は Mass スペクトルから異性体であることは確認できたが、後述の最適化された条件で脱保護したところ、そのスペクトルデータはマリノマイシン A-C のいずれにも一致しなかった。(Scheme 23)。



Scheme 23

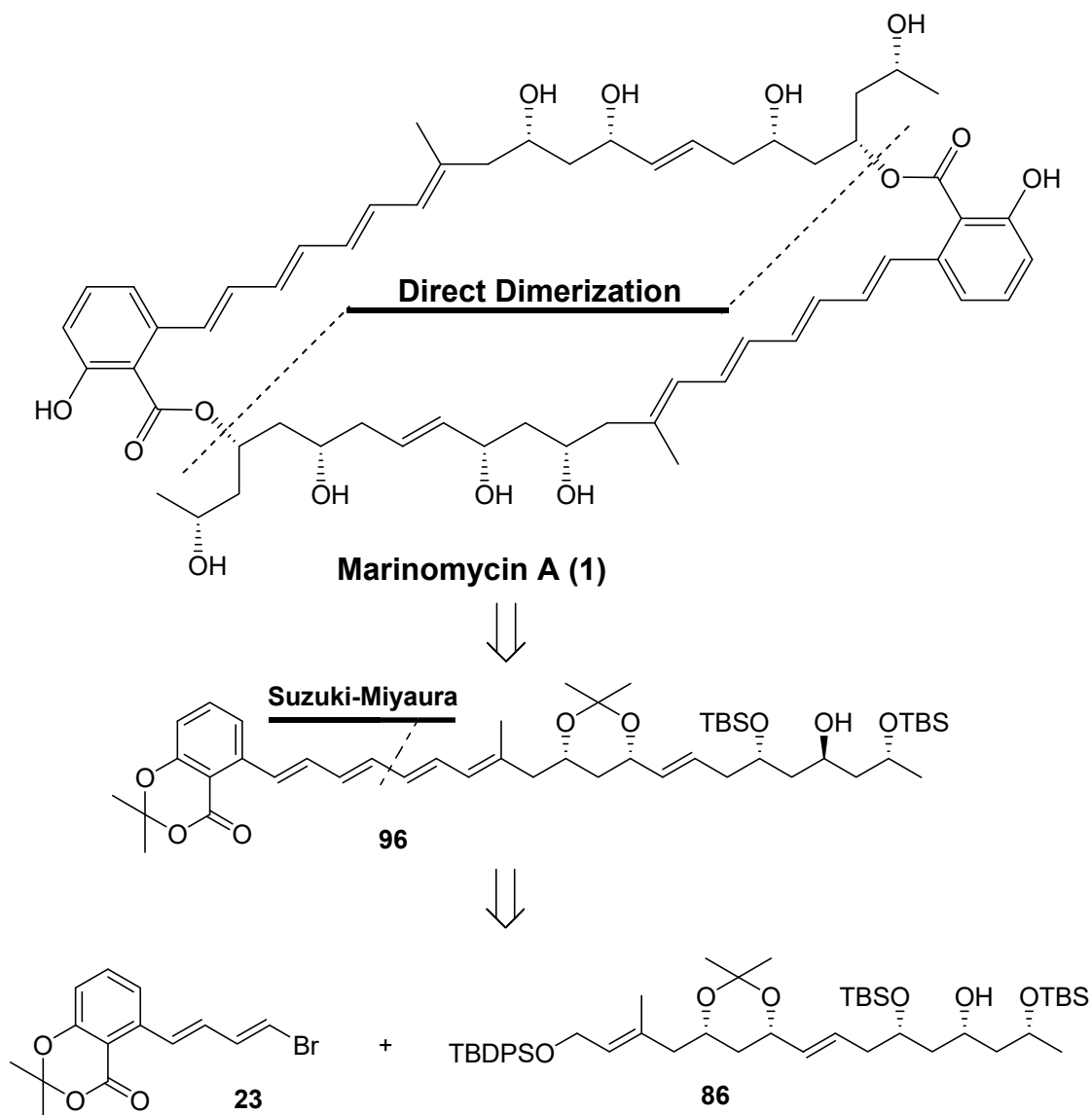
最後に、マリノマイシン A 保護体 **95** の合成に成功したので、脱保護の検討を行った(Scheme 24)。まず、Evans らの手法³⁾を参考に 1-ブタンチオールと臭化マグネシウムを用いる条件を試したが、MOM 基は除去できたものの TBS 基及びアセトニドを除去することができなかつた(entry 1)。またこの条件では悪臭が問題となったため、1-ドデカンチオールを用いた検討を行ったが entry 1 と同様の結果であった(entry 2)。また、この条件ではチオールを過剰量必要とし、生成段階で 1-ドデカンチオールを完全に除去することが難しくさらなる検討を断念した。次に、TBAF を用いて TBS 基を除去後、MOM 基及びアセトニドを除去する検討を行った(entry 3, 4)。これらの条件では、TBS 基は 90%収率で除去できたが、続く MOM 基及びアセトニドの除去条件で分解が起こるのみであった。この原因として、アセトニドの除去には酸が必要であるが、メタノールのような求核力のある試薬を用いたために不安定なテトラエン構造が分解したのではないかと考えた。そこで、求核性の低い過塩素酸水溶液を用いたところ、TBS 基及びアセトニドの除去が円滑に進行した。最後に、1-ブタンチオールと臭化マグネシウムを用いる条件にて残った MOM 基を除去することでマリノマイシン A (**1**) を 63%の収率で得ることに成功した(entry 5)。Entry 6 は、先に MOM 基の除去を行い、その後過塩素酸処理によって TBS 基とアセトニド基を除去する試みであるが、マリノマイシン A (**1**) の生成は全く認められなかつた。



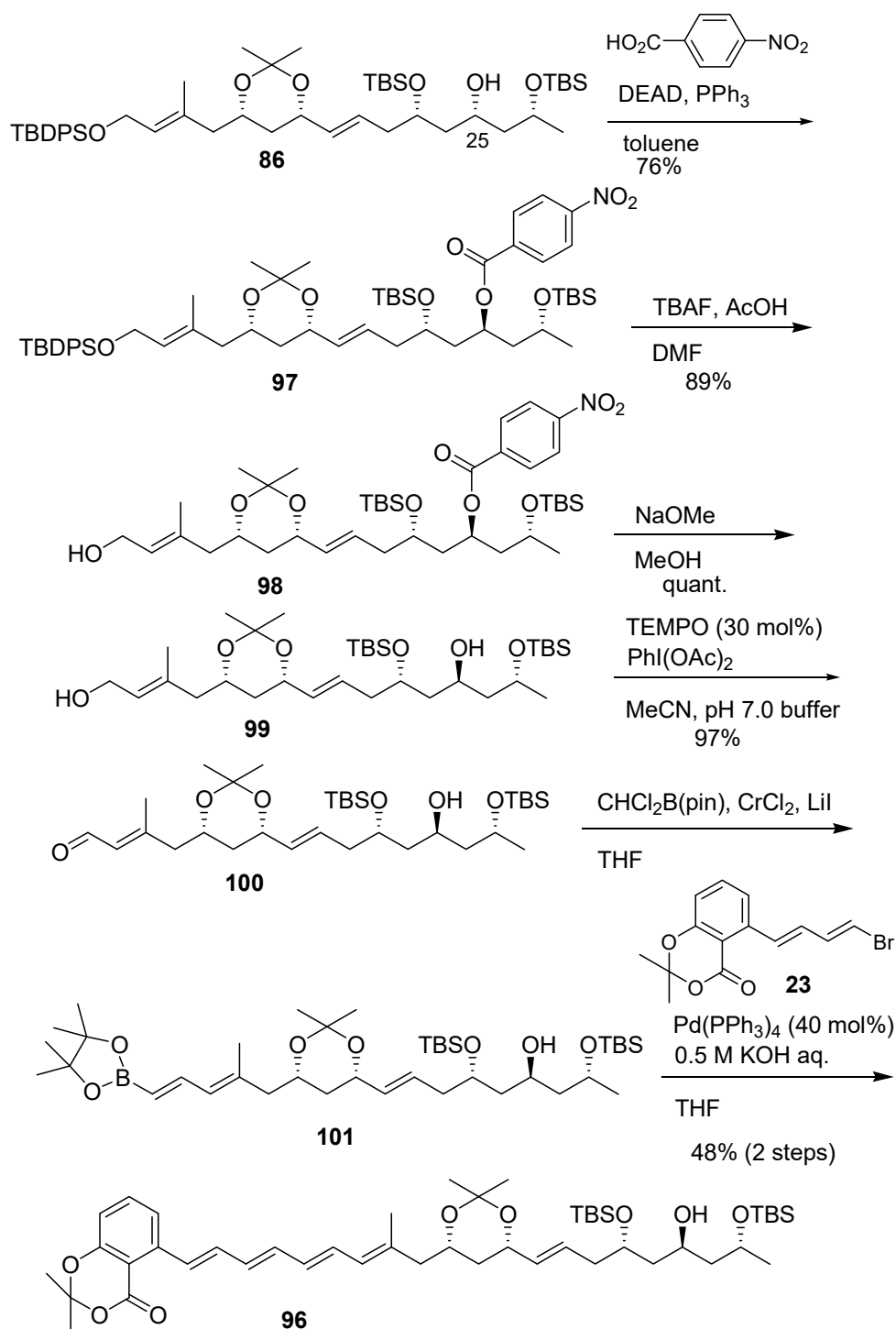
Scheme 24

第 8 章 直接的な二量化に基づくマリノマイシン A (1) の改良合成

マリノマイシン A(1)の全合成を達成することができたが、Nicolaou らと同様に段階的に炭素鎖を伸長していったため、工程数は増加し、総収率は低下した(最長直線工程 25 段階、総収率 0.6%)。そこで、再び直接的な二量化を検討することとした。著者は、Evans ら³⁾がエステル化を行う際にアセトニド化されたサリチル酸が活性エステルとして機能していることに着目し、これを応用することで直接的な二量化を実現しようと考えた。すなわち、マリノマイシン A (1) は単量体 96 から導くこととし、96 は前述の 86 の 25 位水酸基を光延反転後、ボロン酸誘導体へと導き、23 との鈴木-宮浦カップリングにより合成可能であると考えた(Scheme 25)。

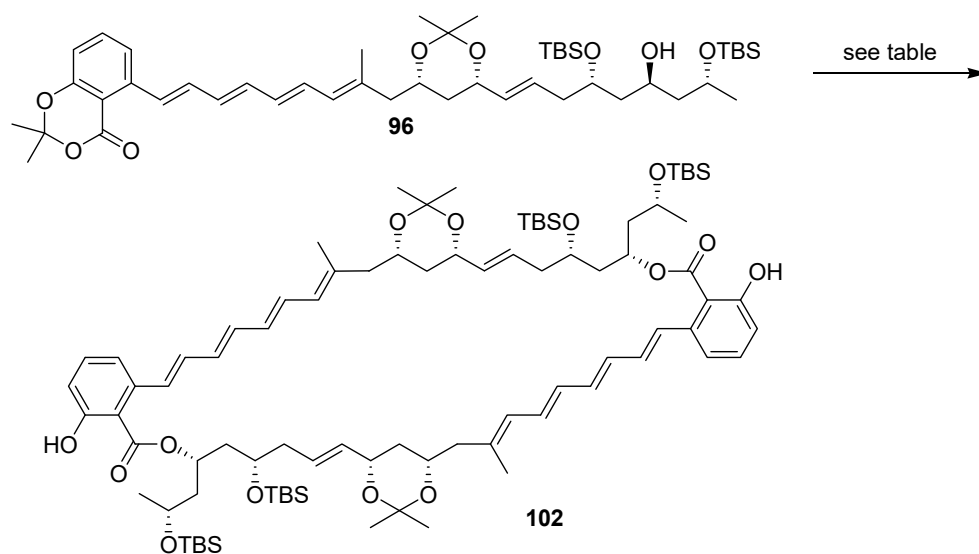


まず、**86** に対し光延反応を行い、**25** 位水酸基の立体を反転したエステル **97** を得た。次に、TBDPS 基の選択的除去とエステルのメタノリシスによりジオール **99** へと導いた後、一級アルコールの選択的酸化と続く高井反応によってボロン酸エステル **101** を合成した。これを芳香環フラグメント **23** との鈴木-宮浦カップリングに付すことで所望の単量体ユニット **96** を合成した(Scheme 26)。



Scheme 26

サブターゲットである単量体ユニット **96** の合成に成功したので、直接的な二量化の検討を行った(Scheme 27)。まず、Evans らと同様に THF 中-10°Cで **96** に NHMDS を作用させたところ、30%の収率で望む 44 員環マクロジオリド **102** が生成した(entry 1)。続いて、KHMDS、LHMDS、LDA を用いて検討を行ったが、収率の改善はみられなかった(entry 2-4)。また、*t*-BuLi や NaH を塩基として用いた場合は所望の生成物は全く得られなかった(entry 5-7)。トルエンを溶媒として用いた場合、THF と同等の結果であった(entry 8)。さらに、温度や、溶媒濃度、反応時間についての検討を行ったが、いずれの場合においても収率の改善はみられなかった(entry 9-12)。Entry13 では、添加剤として 4 Åモレキュラーシーブスを加えたが、収率に変化はなかった。ここまでの検討において、単量体が分子内で環化した 22 員環ラク톤の生成は認められなかった。従って、直接的な二量化において収率が低下する 1つの原因は単量体同士のオリゴマー化だと推測した。そこで、これまでの高希釈した単量体 **96** に対し塩基を加える方法ではなく、高希釈した塩基に対し **96** を徐々に加える方法を試みたところ、収率が 71%に向上した(entry 14)。



| Entry | Method | Base | Solvent | Time | Temperature | Yield (%) | Recoverd 96 (%) |
|-------|--------|----------------|------------------|---------|-------------|-----------|------------------------|
| 1 | A | NHMDS | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 30 | 14 |
| 2 | A | KHMDS | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 9 | 45 |
| 3 | A | LHMDS | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 6 | 32 |
| 4 | A | LDA | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 6 | 20 |
| 5 | A | <i>t</i> -BuLi | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 0 | 0 |
| 6 | A | NaH | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 0 | 0 |
| 7 | A | NaH | DMF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 0 | 0 |
| 8 | A | NHMDS | toluene (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 30 | 0 |
| 9 | A | NHMDS | THF (0.05 M) | 2 min | 0 °C | 26 | 4 |
| 10 | A | NHMDS | THF (0.05 M) | 2 min | -20 °C | 25 | 9 |
| 11 | A | NHMDS | THF (0.01 M) | 2 min | -10 °C | 21 | 34 |
| 12 | A | NHMDS | THF (0.05 M) | 30 sec. | -10 °C | 22 | 18 |
| 13* | A | NHMDS | THF (0.05 M) | 2 min | -10 °C | 30 | 4 |
| 14 | B | NHMDS | THF (0.1 M) | 15 min | -10 °C | 71 | 0 |

Method A : base (2 eq) in THF (1.0 M) was added to a THF solution of **96**.

Method B : **96** in THF (0.036 M) was added to NHMDS (4 eq) in THF (0.014) over 30 min

* 4 Å MS was added as a additive.

Scheme 27

直接的な二量化が初めて成功した要因を考察するため、MMFFs の分子力場計算により **96** の最安定配座を調べた。**Figure 2** のように反応点であるサリチル酸エステル部と 25 位水酸基の距離が離れていることが分かる。この結果は、直接的な二量化において分子内での環化が進行しづらいことを意味している。

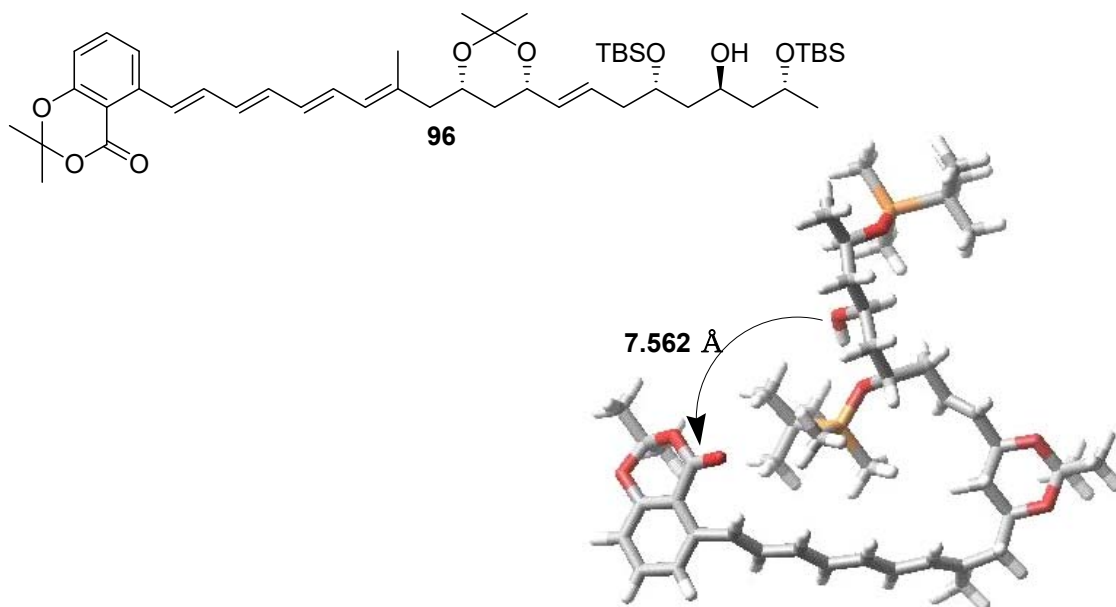


Figure 2

次に、アセトニドを TBS 基に変更した単量体 **103** について計算を行った。**Figure 3** のように **103** においては 1,3 ジオールの部分で分子が折れ曲がり、反応点が接近していることが分かる。従って、**96** においてアセトニド基は反応点を遠ざけ、分子内での環化を抑制するのに役立っていると考えられる。

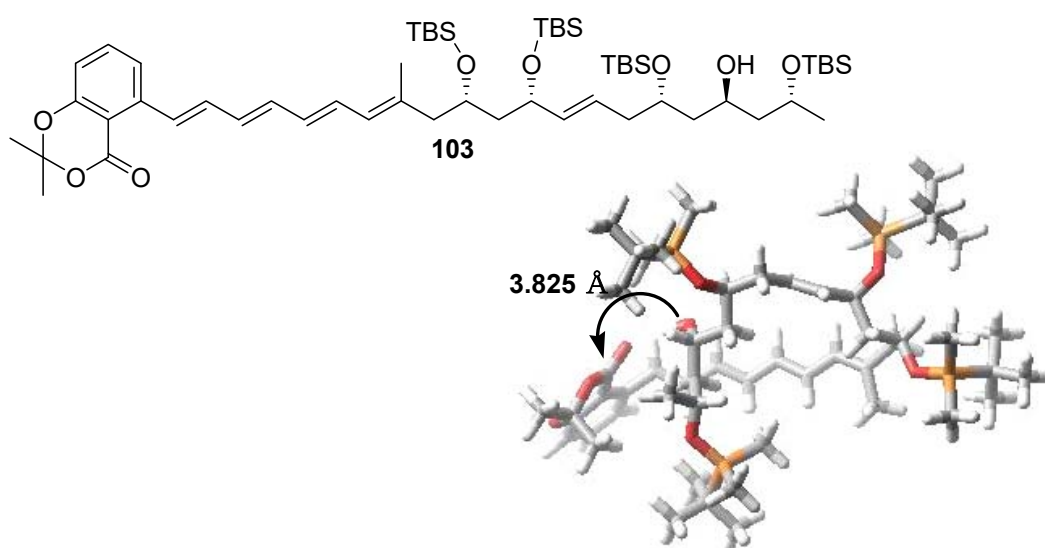


Figure 3

さらに、**96** の TBS 基を MOM 基に変更した単量体ユニット **104** においてはアセトニドがあるにもかかわらず反応点が接近していた(**Figure 4**)。すなわち、マリノマイシン A 単量体の直接的な二量化ではアセトニドと TBS 基の両方がコンフォメーションの制御に重要な役割を果たしている。

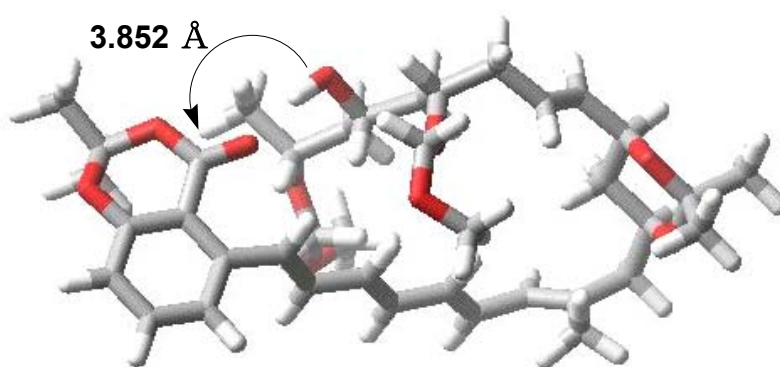
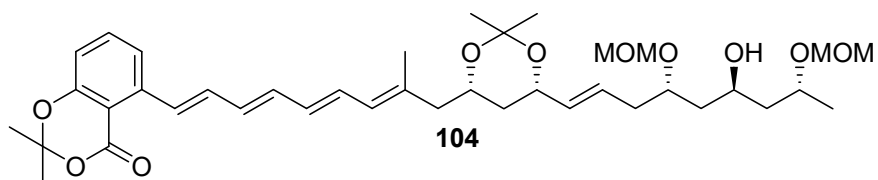


Figure 4

最後に、**96** の分子間反応で生成する中間体 **105** について計算を行った。**105** においては反応点が接近していた。即ち、**105** に関しては分子内での環化が優先するような配座を取っていることが分かる(**Figure 5**)。なお、**105** の計算では 50000 個の初期配座を発生させ最安定配座を求めた。

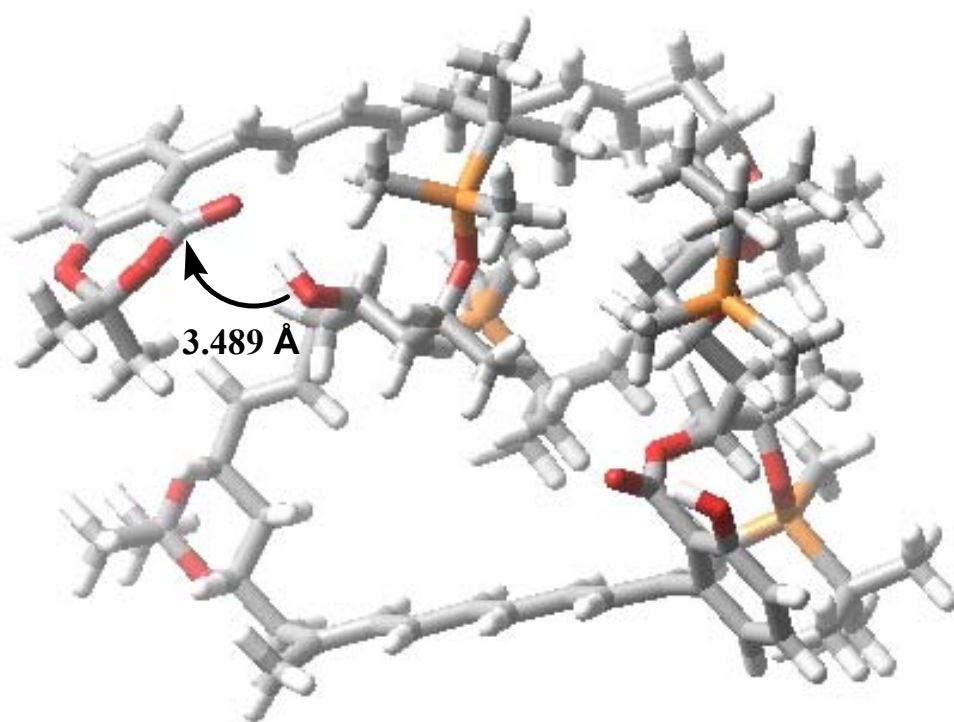
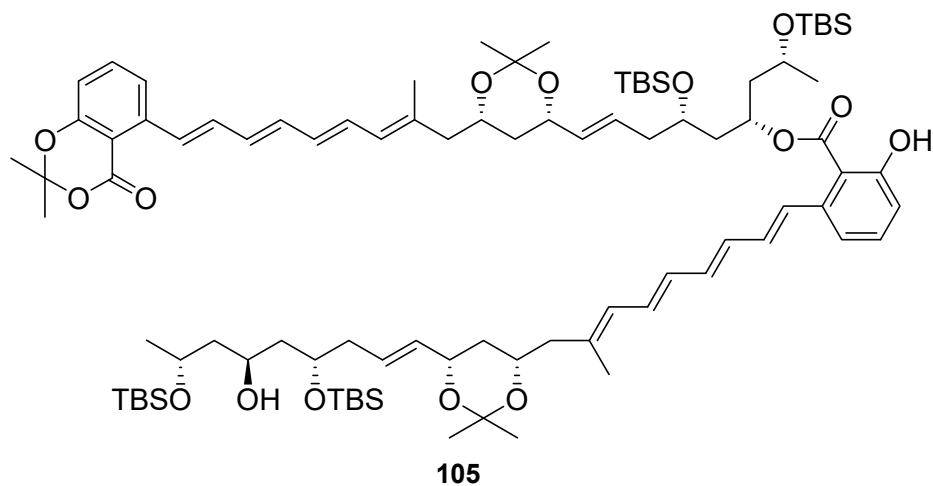
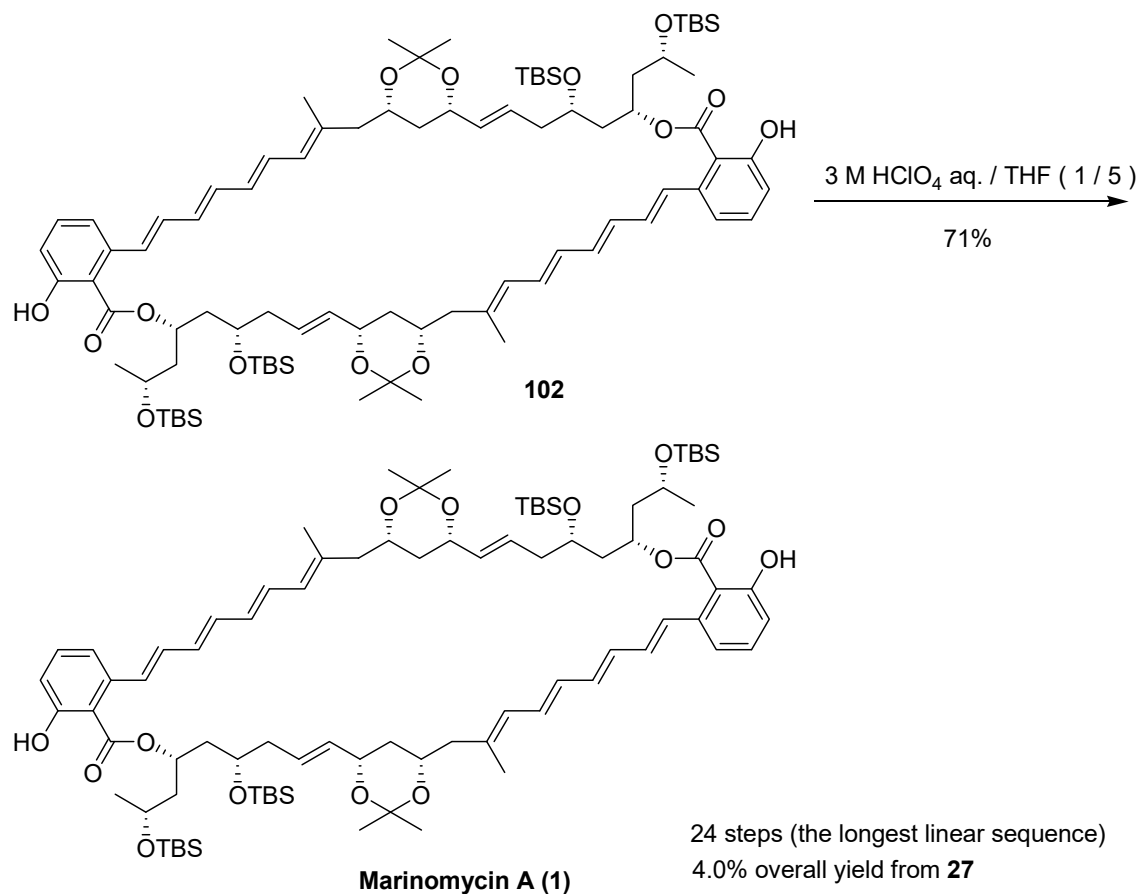


Figure 5

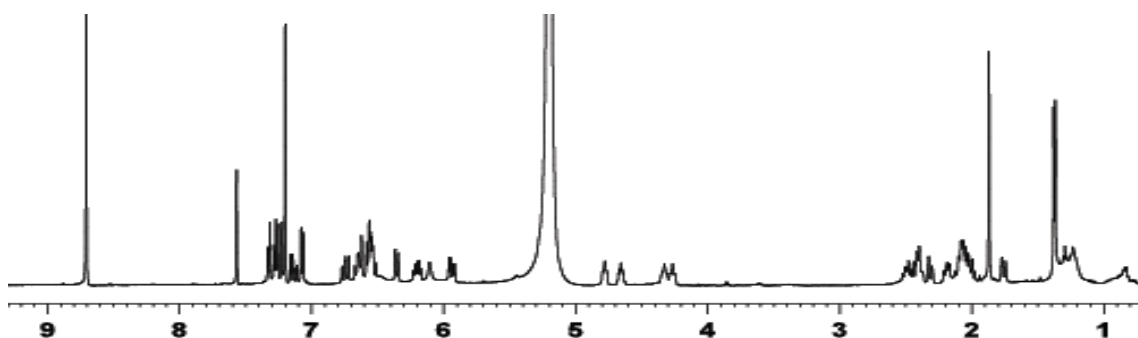
最後に、**102** のアセトニド及び TBS 基の除去を試みた。段階的なアプローチによって合成した二量体 **95** の脱保護検討での知見に基づき、**102** を過塩素酸で処理したところ、71%の収率でマリノマイシン A (**1**)へ導くことができた(Scheme **28**)。ジアルケニルカルビノール **27** から数えて最長直線工程 24 段階、総収率 4.0% であり、より効率の良い合成法を確立することができた。そして、実際に 100 mg スケールでマリノマイシン A の合成に成功した¹⁸⁾。



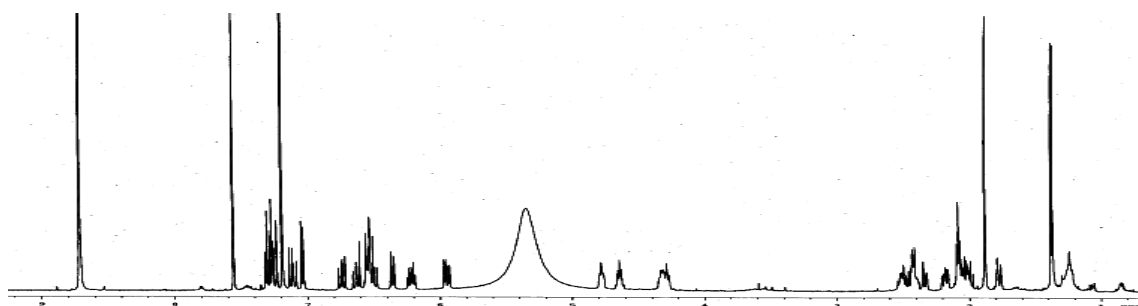
Scheme 28

合成したマリノマイシン A (1) ($[\alpha]_D^{23} = +162^\circ$ (c 0.50, EtOH))と天然物¹⁾ ($[\alpha]_D = +180^\circ$ (c 0.11, EtOH))は各種スペクトルデータが一致した。以下に本合成品と Evans³⁾の ^1H NMR チャートの比較を示す。

Evans's sample (600 MHz pyridine-*d*5)

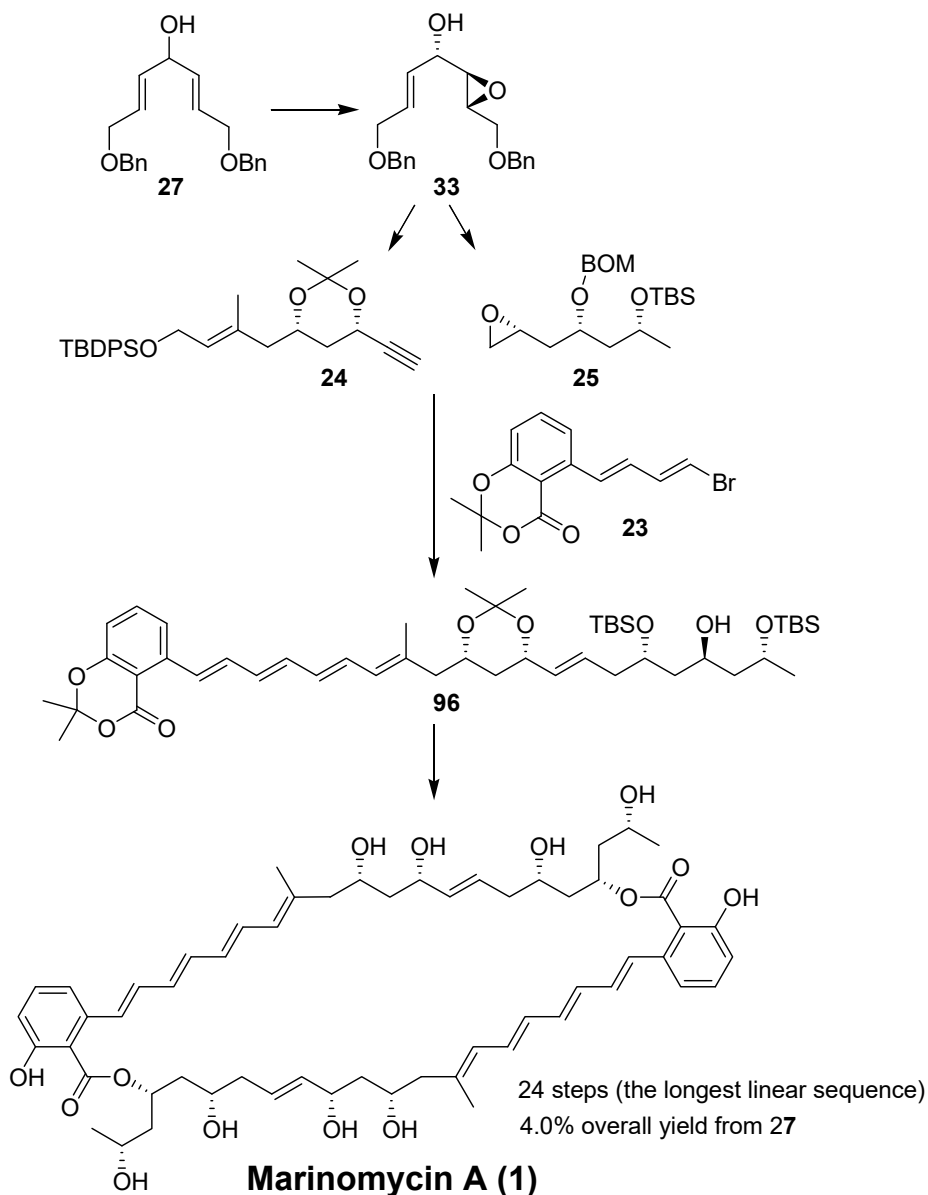


My synthetic sample (500 MHz pyridine-*d*5)



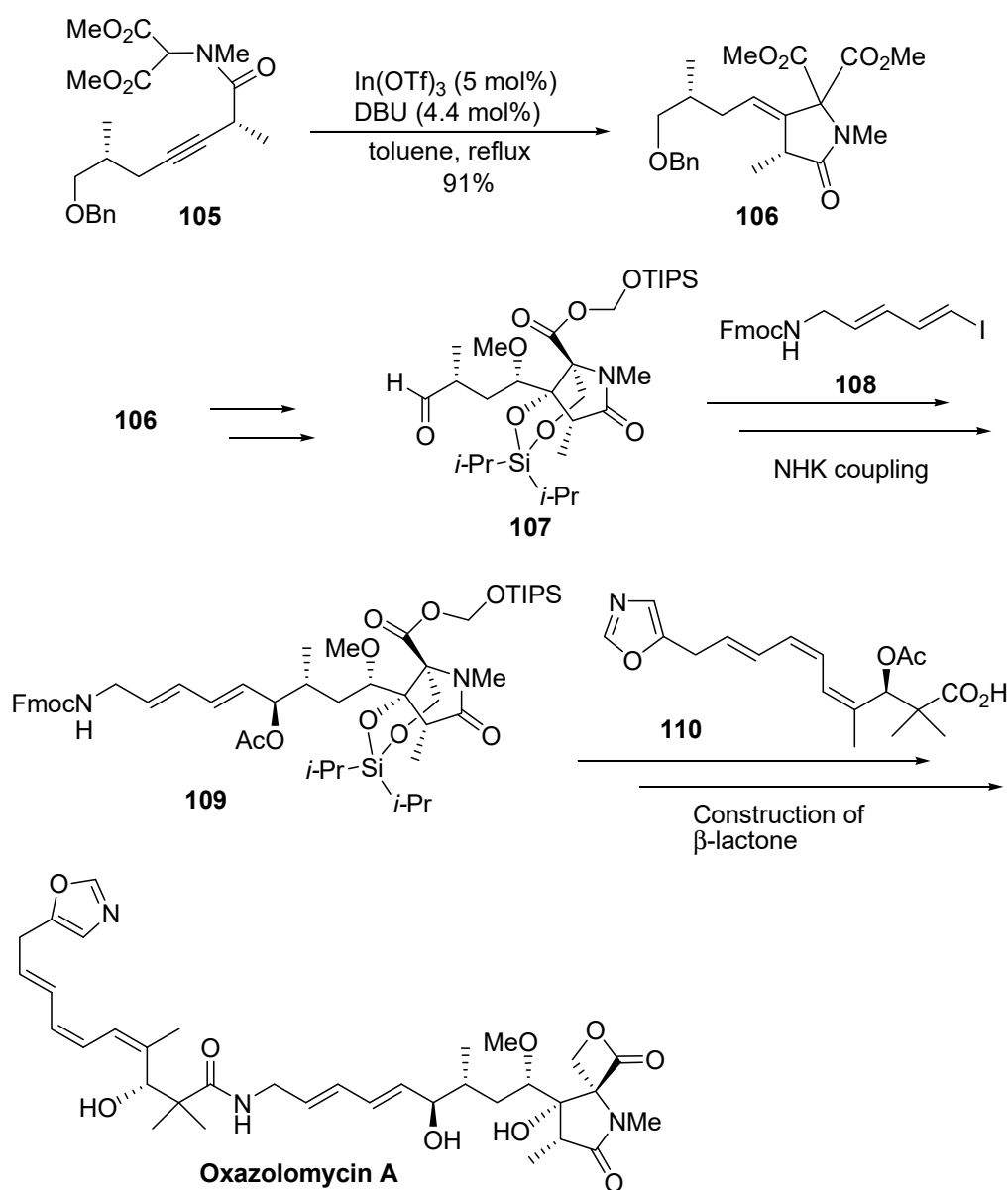
結論

今回筆者はマリノマイシン A (**1**)の合成に際し、対称ジアルケニルカルビノール **27** に対する香月-Sharpless 不斉エポキシ化によってエナンチオ純粋に大量に得られるエポキシアルコールを光延反応させたエポキシド **33** をキラル合成素子とした収束的なアプローチによりアルキン **24** とエポキシド **25** を合成した。その後、これらと **23** を段階的にカップリングすることで、マリノマイシン A (**1**) の全合成を達成した(最長直線工程 25 段階、総収率 0.6%)。また、**23**、**24**、**25** から **96** を合成し、初の直接的な二量化により 44 員環マクロジオリド構造の構築に成功し、マリノマイシン A (**1**) の全合成を達成することができた(最長直線工程 24 段階、総収率 4.0%)。



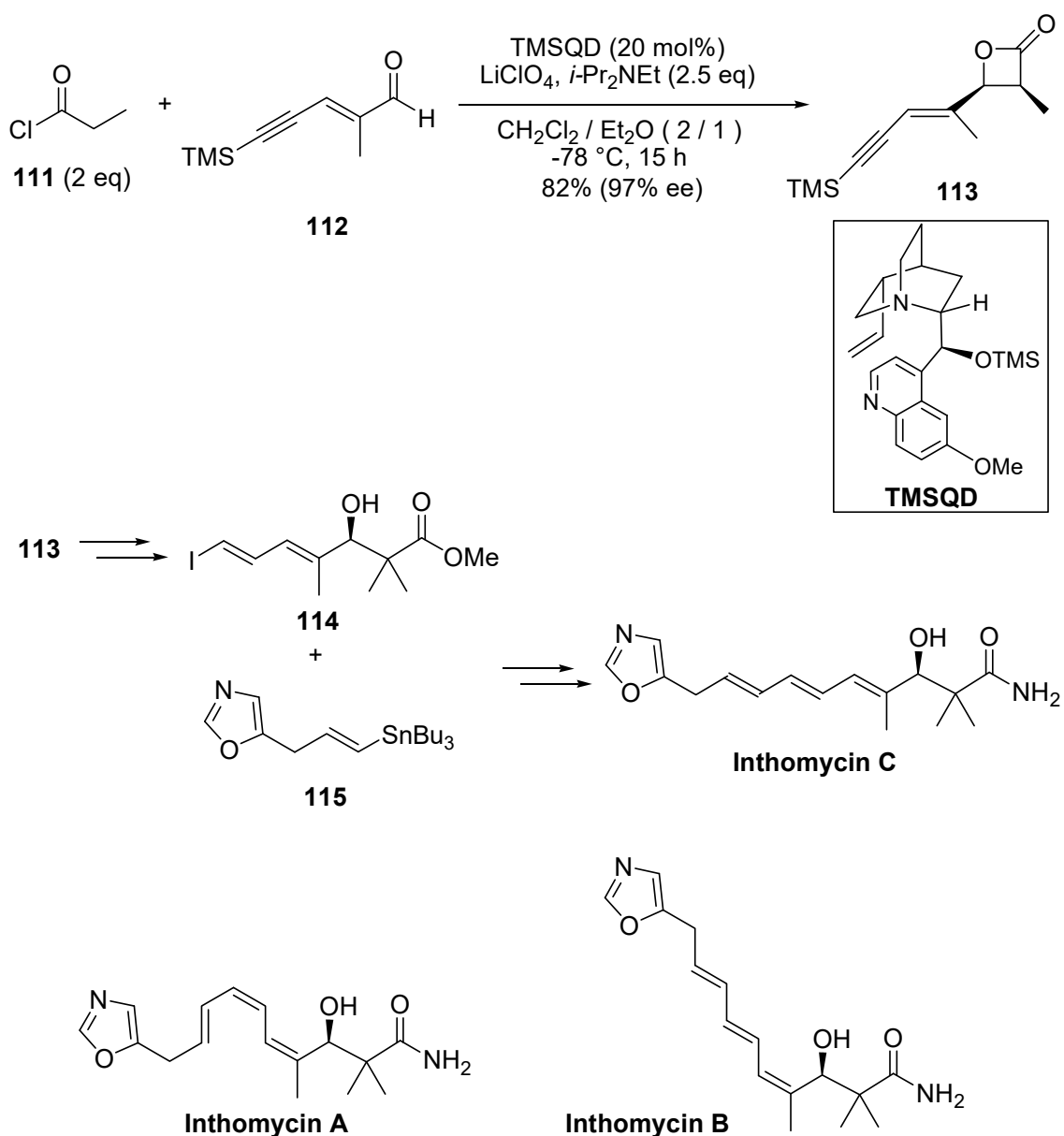
第9章 ラジヨラマイシン B (120)全合成の背景

次に、ラジヨラマイシン B (120)の全合成について述べる。当研究室の江藤博士は先にラジヨラマイシン類天然物と構造の類似性が高いオキサゾロマイシン A の全合成を報告している¹⁹⁾。その際、アミド **105** の $\text{In}(\text{OTf})_3$ を触媒とする Conia-ene 型環化反応²⁰⁾によってアルケニルラクタム **106** を得、面選択的ジヒドロキシ化と種々官能基変換を経てアルデヒド **107** を合成した。さらに、ビニルヨード **108** との野崎-檜山-岸(NHK)反応により **109** を得、カルボン酸 **110** とのアミド化と β -ラクトン部の構築を経て、オキサゾロマイシン A の初の全合成を達成した (Scheme 29)。



Scheme 29

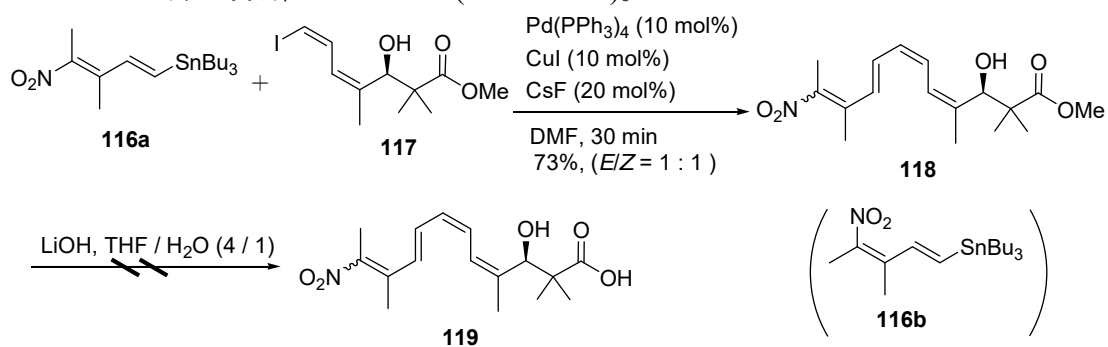
一方、当研究室では、オキサゾロマイシン類天然物合成の一環としてインソマイシン類天然物の全合成²¹⁾も達成している。その際、TMSQDを触媒とする[2+2]環化付加反応²²⁾を行い、プロピオン酸塩化物 **111** とアルデヒド **112** から高エナンチオかつジアステレオ選択的に **113** を合成し、数段階を経て **114** とした後、**115** との Stille カップリングとアミド化によりインソマイシン C の全合成を達成した。さらに、本方法論に基づき、インソマイシン A と B の合成も達成している (Scheme 30)。



Scheme 30

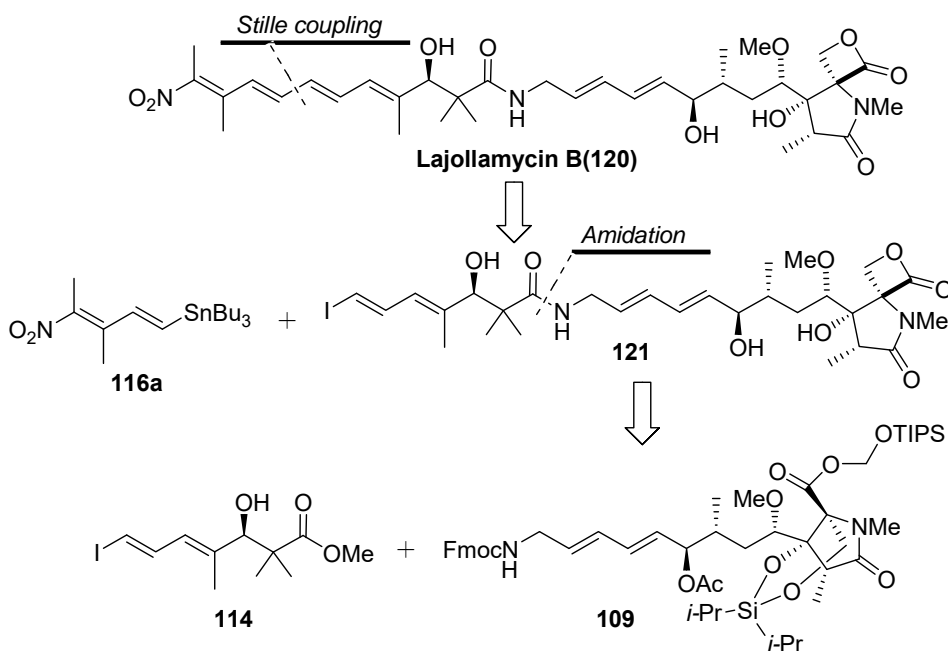
第 10 章 ラジヨラマイシン B (120) の逆合成解析

まず、ラジヨラマイシン類天然物の合成にあたり、オキサゾロマイシン A 合成の際採用したアプローチに基づき、左フラグメント **119** を獲得すべく、Scheme 31 に示す実験を行った。その結果、**116a** と **117** との Stille カップリングは進行したものの、**118** は分離困難な異性体との 1:1 の混合物となった。Stille カップリングにおいて **116b** を用いても同様の結果を与えたため、**118** は 4 置換オレフィン部の幾何異性体の混合物であると推測した。また、**118** の加水分解を試みたが、テトラエン部の分解が起こった (Scheme 31)。



Scheme 31

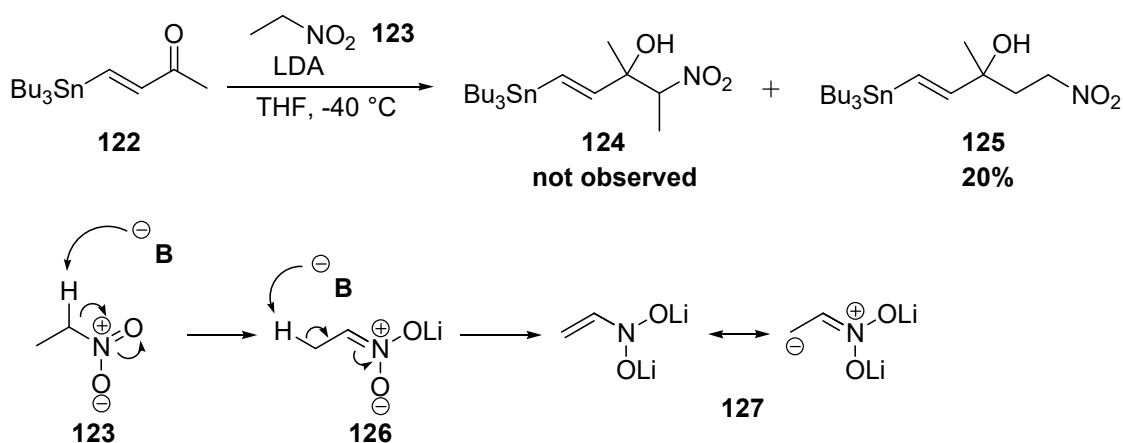
これらの背景をふまえ、以下のような逆合成解析を立案した (Scheme 32)。まず、ラジヨラマイシン B (**120**) のニトロ基を含むテトラエン構造は Scheme 31 で示したように加水分解条件に耐えることができないため、合成の最終段階でスタナン **116a** とビニルヨージド **121** との Stille カップリングにより構築することとした。**121** は既知の **114** と **109** から合成できる。



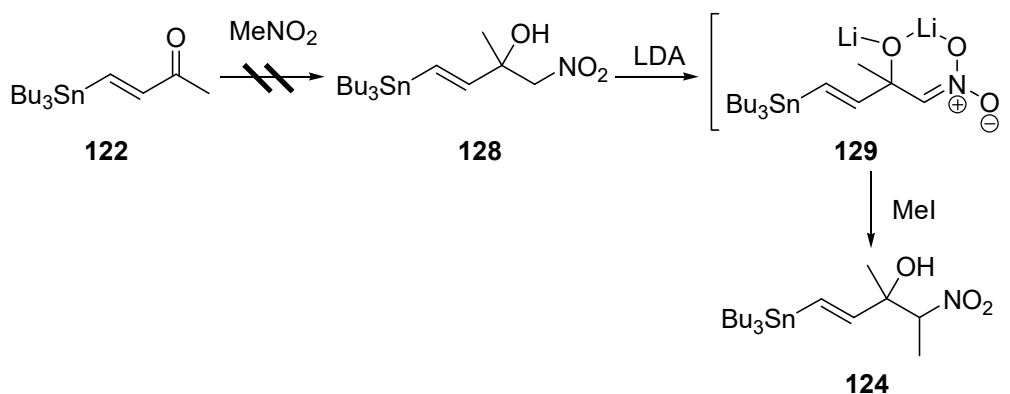
Scheme 32

第 11 章 スタナン 116a の合成

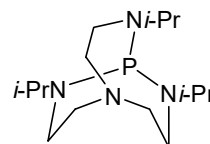
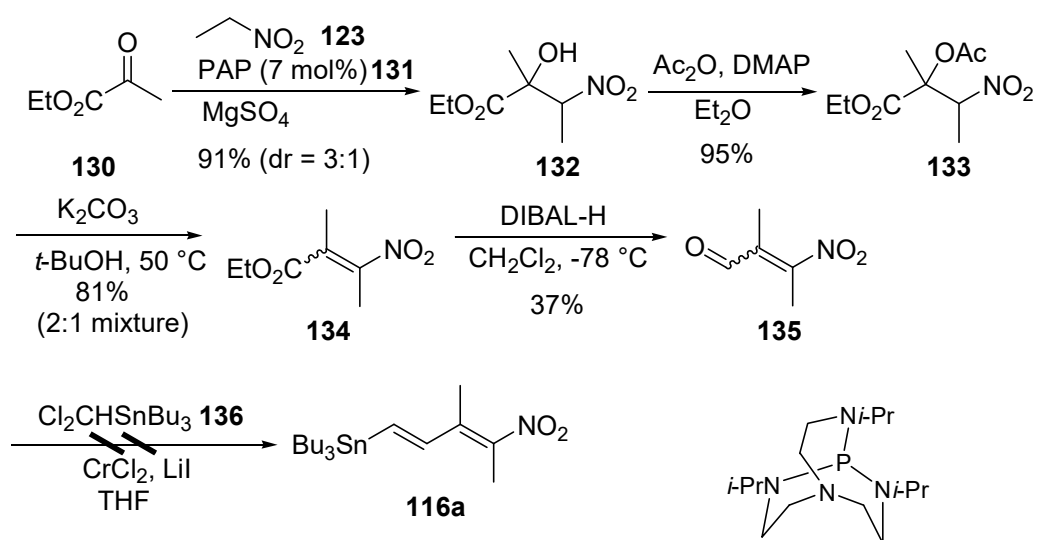
スタナン **116a** の合成に関して、メチルビニルケトン **122** とニトロエタン (**123**) の Henry 反応を行ったところ、望む α 付加体 **124** ではなく、 β 付加体 **125** が 20% 収率で生成した。これは、ケトンの反応性が低いことと立体障害のために **123** が脱プロトン化された求核種 **126** が反応できず、さらに脱プロトン化されたジアニオン **127** が求核付加したためであると考えられる(Scheme 33)。



そこで、**122** に対してより嵩の低いニトロメタンを付加させた後、**128** の α 位をメチル化することで **124** を合成しようと試みた。しかし、**122** に対するニトロメタンの付加は全く進行しなかった(Scheme 34)。



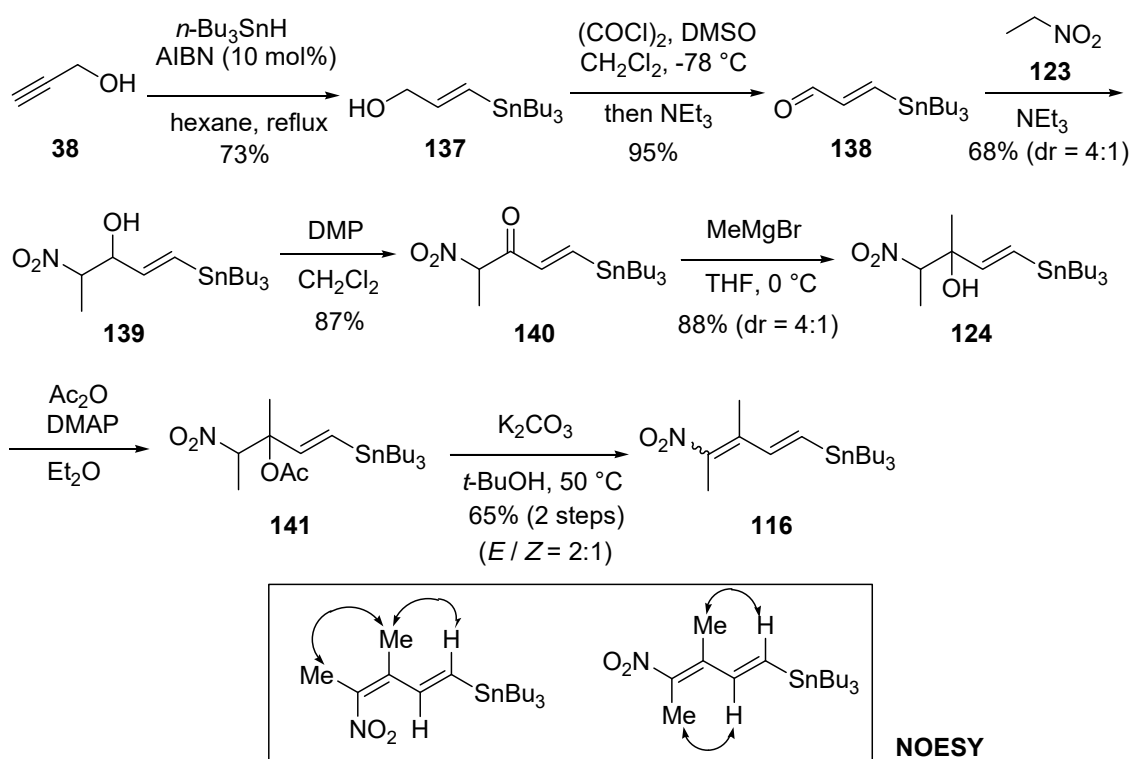
これらの実験結果よりメチルビニルケトン **122** に対する求核剤の付加は困難であると考え、より反応性の高いケトンを経験として用いることとした。即ち、市販のピルビン酸エチル (**130**) に対してニトロエタン (**123**) の付加を行い²³、**132** を脱水し、ニトロ基を含んだ四置換オレフィン **134** を幾何異性体 2:1 の混合物として得た。この反応でどちらの幾何異性体が優先して生成したのかは確かめていない。続いて、**134** のエチルエステルを DIBAL-H 還元しアルデヒド **135** に導くことができたが、その後の **136** との高井反応は進行しなかった(Scheme 35)。そこで、段階的にビニルスタナン部を構築しようと **135** に対して Seyferth-Gilbert 反応を行い対応するアルキンへ導こうと試みたが、不成功に終わった。



PAP = 2,8,9-Triisopropyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabicyclo[3.3.3]undecane

Scheme 35

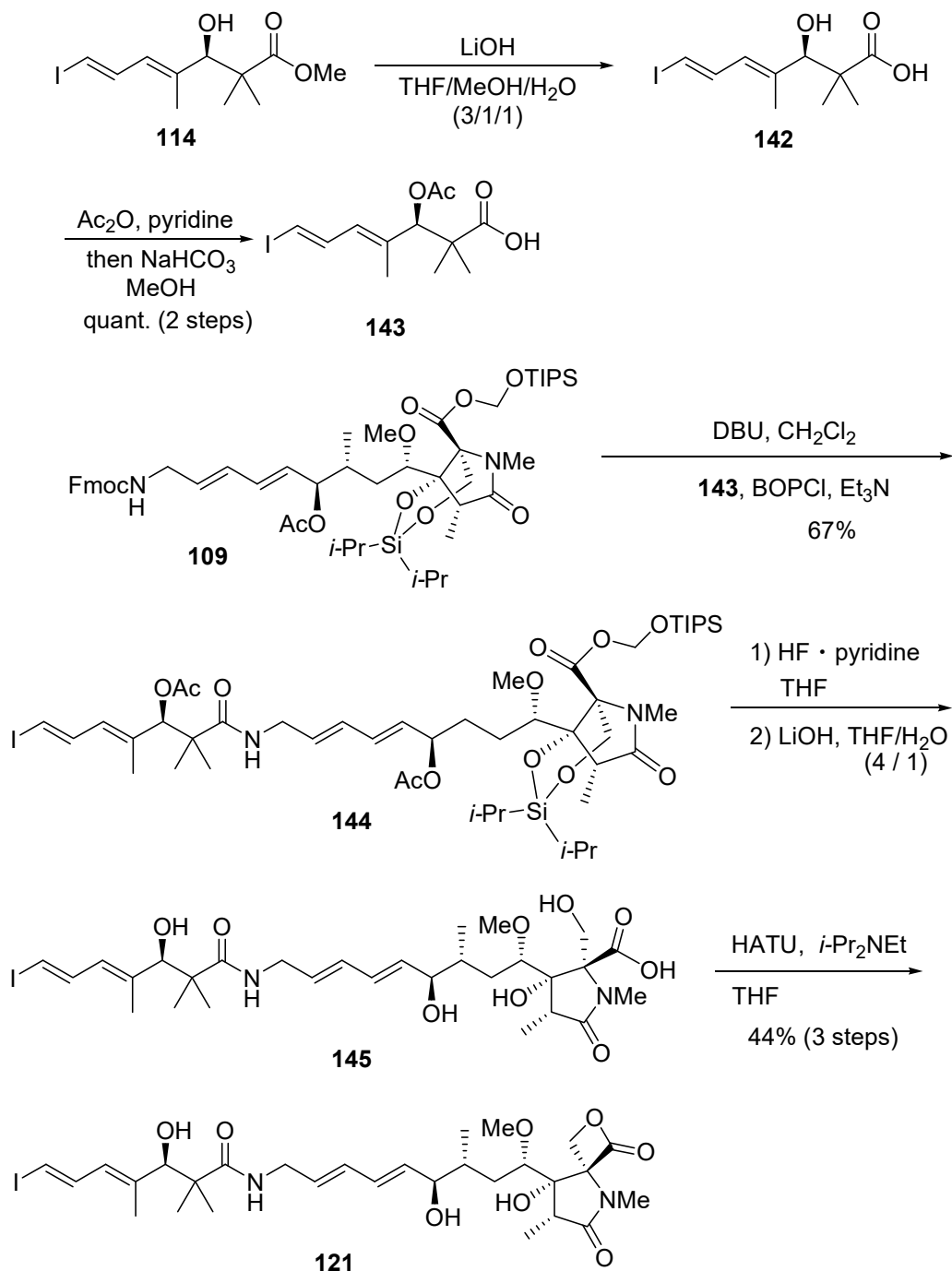
そこで、ケトンに対してニトロエタンを付加するのではなく、アルデヒドに対してニトロエタンを付加し、メチル基を後から導入することとした。即ち、Evansら²⁴⁾の手法に従い市販の2-プロピン-1-オール (**38**)をヒドロスタニル化後、アルコール **137** を Swern 酸化しアルデヒド **138** とした。続いて、**138** に対するニトロエタン (**123**)の付加²⁵⁾を行いジアステレオマー比 4:1 で付加体 **139** を得、水酸基を酸化しケトン **140** へと導いた。さらに、**140** に対するメチル基の付加と、**124** からの脱水を経て、所望のスタナン **116** を *EZ* 比 2:1 の分離可能な異性体の混合物として合成することに成功した。なお、幾何異性体に関しては NOESY スペクトルにより判別した(Scheme 36)。



Scheme 36

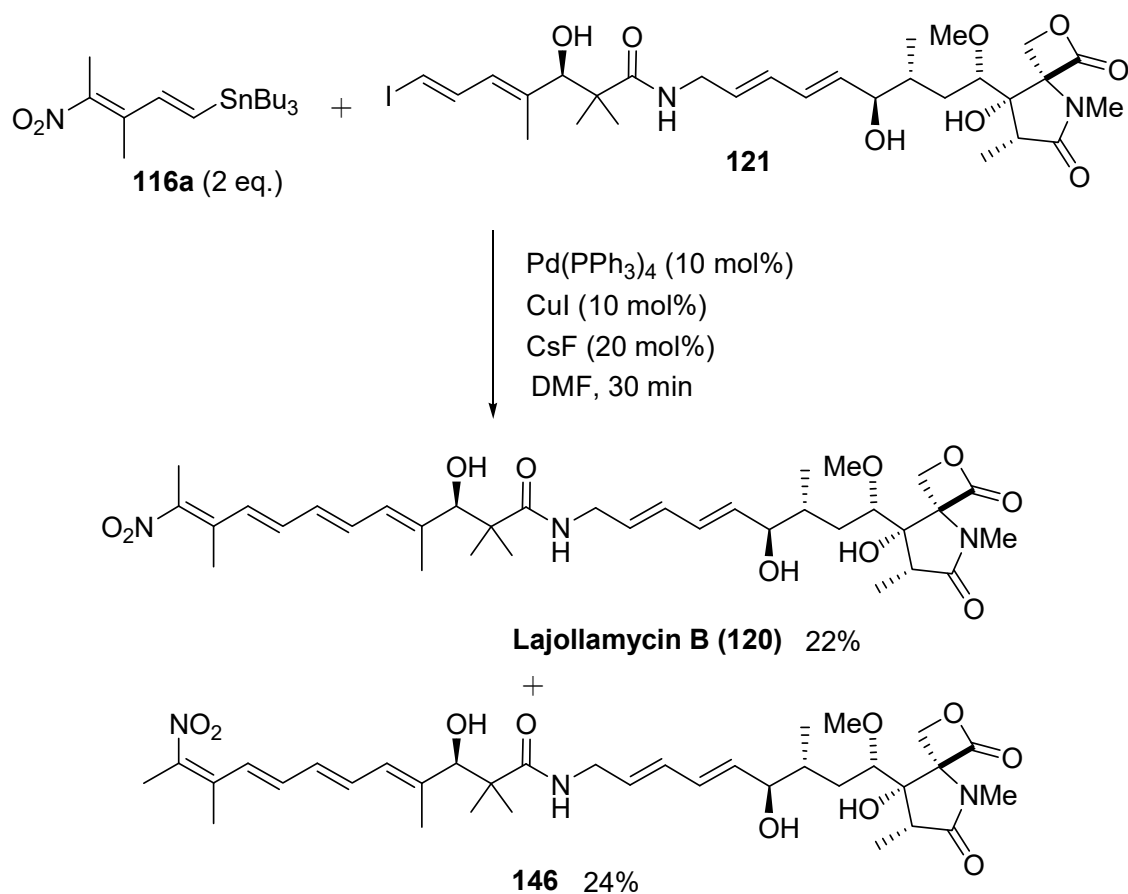
第12章 ラジヨラマイシン B (120)の全合成

スタナン **116a** の合成に成功したので、各フラグメントを連結する検討を行った。まず、**114** を加水分解後、水酸基をアセチル化し、**143** をアミン **109** と縮合することで **144** を得た。続いて、**144** の二つのシリル基とアセチル基を除去後、テトラヒドロキシカルボン酸 **145** を HATU で縮合し **121** とした (Scheme 37)。



Scheme 37

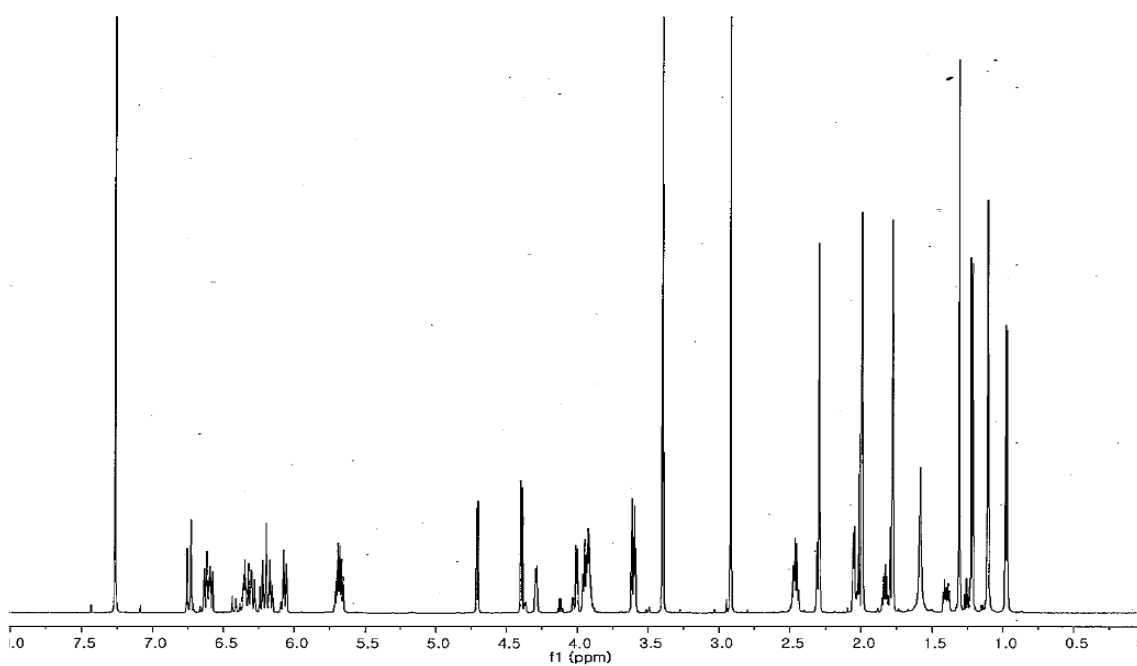
最後に、Baldwin ら²⁶⁾により報告された CuI と CsF 共存下 Pd(PPh₃)₄ を用いる Stille カップリングを行い、逆相高速液体クロマトグラフィーでの精製後、22% 収率でラジヨラマイシン B (**120**) の初の全合成を達成した(最長直線工程 36 段階、総収率 0.4%)。この際、24%収率で **120** の異性体が単離された。同定には至っていないが、¹H NMR、Mass (FAB) スペクトル及び **Scheme 31** で示した予備実験から四置換オレフィン部が異性化した **146** と構造を推定している。**120** の ¹H NMR、¹³C NMR、IR、Mass (FAB)、CD スペクトルは天然物と一致した。一方、比旋光度は、天然物の値 [α]_D = +70° (c 0.10, MeOH)⁵⁾ に対し、今回合成したラジヨラマイシン B (**120**) の値は [α]_D = -4.8° (c 0.30, MeOH) であり、符合と絶対値共に一致しなかった(**Scheme 38**)。



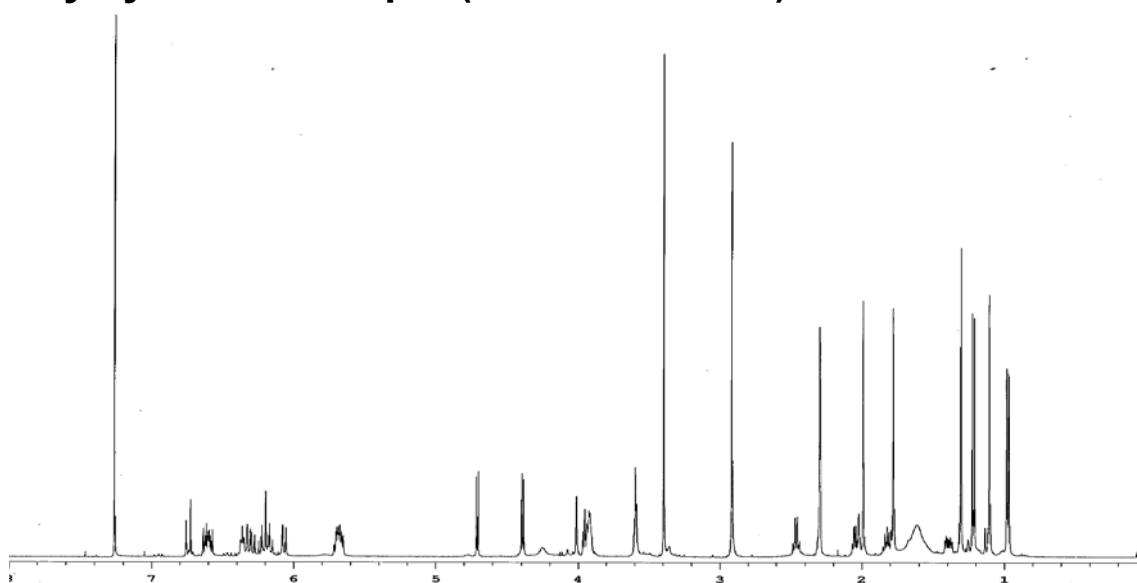
Scheme 38

合成品と文献記載のラジヨラマイシンB (120)の ^1H NMRチャートを下に示す。

Natural sample (600 MHz CDCl_3)

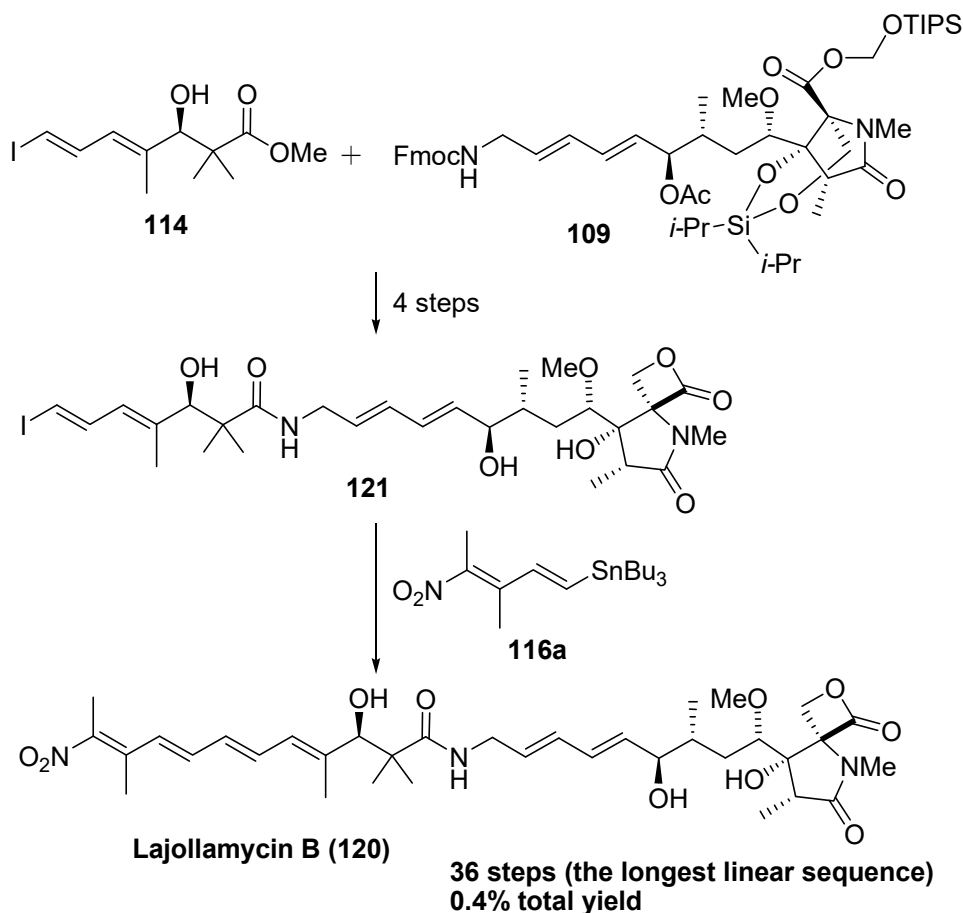


My synthetic sample (500 MHz CDCl_3)



結論

今回筆者は、ラジヨラマイシン B (**120**)の合成に際し、市販の2-プロピン-1-オール (**38**)より7工程でニトロ基を含んだ4置換オレフィン構造をもつスタナン **116a**の合成に成功した。さらに、当研究室でのインソマイシン類天然物の全合成における中間体 **114** とオキサゾロマイシンの全合成での中間体 **109** を活用し **121** を合成し、そのものから順次カップリングとβ-ラクトン部の構築を行いラジヨラマイシン B (**120**)の初の全合成を達成した(最長直線工程36工程、総収率0.4%)。 **120** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、Mass、CD スペクトルは天然物と一致したが、比旋光度は符合、絶対値共に一致しなかった。また本合成法においては、**121** と **116a** との Stille カップリング条件下でニトロテトラエン部が異性化することが判明し、その立体制御に課題が残った。

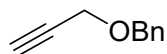


実験の部

本実験に際し、含水溶媒を用いた反応以外は特記のない限りアルゴン雰囲気下で行った。反応に用いたジクロロメタン、トリエチルアミン、DMF、ベンゼン、ピリジンは水素化カルシウムからそれぞれ蒸留精製したものをを使用した。THF、ジエチルエーテルにおいては、各々関東化学の無水 THF、無水ジエチルエーテルを用いた。その他の溶媒は、特に記述しない限り市販のものをそのまま使用した。また、セライトはナカライ社 Celite 545 を使用した。カラムクロマトグラフィーの充填剤には、関東化学社製シリカゲル 60 N Cat. No. 37560-84 を使用した。分取用薄相クロマトグラフィーには Merck 社製シリカゲル 60 F₂₅₄ 1.05744.0009 または 1.05715.0009 を使用した。これらのクロマトグラフィーで使用した溶出及び展開溶媒の混合比は、全て体積比である。

核磁気共鳴スペクトルの測定は、VARIAN Gemini-300 および JEOL LNM-AL 400 を使用した。基準物質として、¹H NMR についてはテトラメチルシラン (0.00 ppm)、または溶媒ピーク CDCl₃ (7.26 ppm) を使用した。化学シフトは ppm で δ 値を表し、分裂パターンは一重線を s、二重線を d、三重線を t、四重線を q、五重線 quint.、多重線 m で表し、結合定数(*J*)は Hz で記述した。¹³C NMR については溶媒ピーク CDCl₃ (77.1 ppm) を使用した。旋光度の測定は、日本分光 DIP-370 型を使用した。赤外線吸収スペクトルの測定は、日本分光 FT-IR-230 型を使用した。

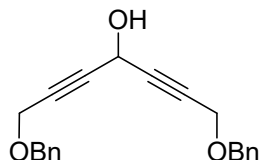
1-((Prop-2-ynoxy)methyl)benzene (147)



氷冷下、水素化ナトリウム(鉱油中 60% 含有; 150 g, 3.76 mol)の THF(2000 ml)懸濁液に 2-プロピン-1-オール (38) (178.2 g, 3.18 mol)を加え 10 分間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液にベンジルブロミド(492.6 g, 2.88 mol)を加え 80 分間攪拌した後、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(10.6 g, 0.028 mmol)を加えさらに 14 時間攪拌した。反応液を氷冷下、メタノール(300 ml)で希釈しセライトろ過後、減圧下溶媒留去し残渣をジエチルエーテル(800 ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500 ml)ついで飽和食塩水(500 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣を減圧蒸留し黄色油状の 147 (50-55 °C / 0.4 mmHg; 366.4 g, 2.51 mol, 87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H).

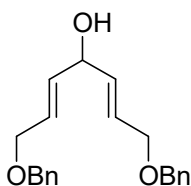
1,7-Bis(benzyloxy)hepta-2,5-diyne-4-ol (39)



147 (50 g, 342 mmol)の THF(700 ml)溶液を-78 °Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム(2.67 M *n*-ヘキサン溶液; 128 ml, 342 mmol)を加え 1 時間攪拌し、ギ酸メチル(10.5 ml, 171 mmol)を加え 0 °Cに昇温した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(300 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(200 ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400 ml)ついで飽和食塩水(400 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 1 kg、ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し無色油状の 39 (49.3 g, 0.154 mol, 90%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 10H), 5.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 4H), 2.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

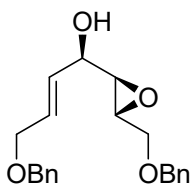
(2E,5E)-1,7-Bis(benzyloxy)hepta-2,5-dien-4-ol (27)



39 (8.4 g, 26.2 mmol)の THF(120 ml)溶液を-30 °Cに冷却し、Red-Al[®](10.2 ml, 70% トルエン溶液, 34.0 mmol)を加え1時間攪拌した。反応液にメタノール(2.6 ml)を加え0 °Cで20分間攪拌した後、-30 °CでRed-Al[®](23.6 ml, 70% トルエン溶液, 78.7 mmol)を加えてさらに2時間攪拌した。反応溶液を水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 175 ml)で希釈し室温に昇温後、ジエチルエーテル(50 ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 300 g, ヘキサン/酢酸エチル= 6:1)で精製し無色油状の **27** (6.60 g, 20.3 mmol, 79%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 5.90-5.76 (m, 4H), 4.69 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.72 (s, 1H).

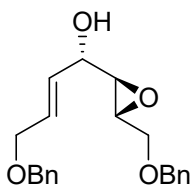
(R,E)-4-(Benzyloxy)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)but-2-en-1-ol (28)



あらかじめ減圧下、200 °C 6時間乾燥した4Åモレキュラーシーブス(40 g)のジクロロメタン溶液(1 L)懸濁液を-25 °Cに冷却し、D-(-)-酒石酸ジイソプロピル(7.8 ml, 26.4 mmol)とチタンテトライソプロポキシド(7.8 ml, 26.4 mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に **27** (85.5 g, 264 mmol)のジクロロメタン(200 ml)溶液を加え、さらに30分後 *t*-ブチルヒドロペルオキシド(4.68 M, ジクロロメタン溶液, 113 ml, 527 mmol)を加え同温で18時間攪拌した。反応液を飽和硫酸ナトリウム水溶液(100 ml)で希釈し室温に昇温後、2時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 2.5 kg, ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し、淡黄色油状のエポキシ体 **28** (87.5 g, 258.7 mmol, 98%)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = -7.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 5.94 (td, $J = 4.9, 15.6$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 6.3, 15.6$ Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 4.35 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 2.7, 11.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 6.3, 11.7$ Hz, 1H), 3.27 (quint, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 138.7, 131.2, 131.1, 130.6, 130.5, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 74.2, 73.3, 70.7, 70.4, 70.1, 58.2, 54.6; FT-IR (neat) 3487, 3030, 1957, 1878, 1813, 1740, 1640, 1455, 1131 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 91(100), 289, 341 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 340.1674, found: 340.1675.

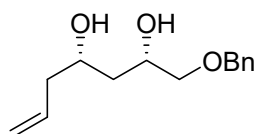
(*S,E*)-4-(Benzyloxy)-1-((*2R,3R*)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)but-2-en-1-ol
(33)



28 (34.98 g, 102.7 mmol)のトルエン溶液(500 ml)を -30°C に冷却し、トリフェニルホスフィン(32.3 g, 123.3 mmol)と *p*-ニトロ安息香酸(20.6 g, 123.3 mmol)と DEAD (2.2 mol/l, トルエン溶液, 70 ml, 154.1 mmol)を順に加え同温で3時間攪拌した。この反応液を減圧下溶媒留去し、シリカゲル(200 g)でドライパックし、カラムクロマトグラフィー(Silica gel: 600 g, ヘキサン/酢酸エチル= 5:1)で精製した。得られた粗精製物のメタノール溶液(200 ml)に炭酸カリウム(30 g, 217 mmol)を加え10分間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(100 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 600 g, ヘキサン/酢酸エチル= 5:1)で精製しエポキシ体 **33** (25.9 g, 76.2 mmol, 74%)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = -7.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 5.94 (td, $J = 4.9, 15.6$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 6.3, 15.6$ Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 2.7, 11.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 6.3, 11.7$ Hz, 1H), 3.27 (quint, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.16 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 138.7, 131.2, 131.1, 130.6, 130.5, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 74.2, 73.3, 70.7, 70.4, 70.1, 58.2, 54.6; FT-IR (neat) 3487, 3030, 1957, 1878, 1813, 1740, 1604, 1455, 1131 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 91(100), 233, 323, 339 $[(\text{M}-\text{H})^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (M^+) 340.1674, found: 340.1675.

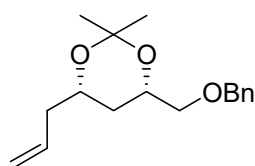
(2S,4S)-1-(Benzyloxy)hept-6-ene-2,4-diol (37)



氷冷下、エポキシド **33** (2.76 g, 8.12 mmol)のトルエン(20 ml)溶液に Red-Al®(65% トルエン溶液, 7.5 ml, 24.4 mmol)を加え、3 時間攪拌した後 30 分間加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液(5 M, 100 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(50 ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 60 g, ヘキサン/酢酸エチル= 4:1) で精製し、無色油状のジオール体 **37** (1.57 g, 6.64 mmol, 82%)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = +3.0^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.86-5.76 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.55-3.36 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.56-1.48 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 134.5, 128.5, 127.8, 117.8, 74.4, 73.4, 71.1, 42.2, 38.6; FT-IR (neat) 3437, 3070, 2934, 1641, 1450, 1318, 1123 cm⁻¹; MS (EI) m/z 91(100), 237 [(M+H)⁺]; HRMS (EI) calcd. for C₁₄H₂₀O₃ (M⁺) 236.1412, found: 236.1406.

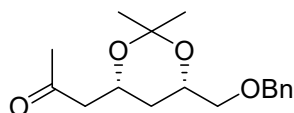
(4S,6S)-4-Allyl-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (26)



ジオール **37** (55.5 g, 235 mmol)のアセトン(400 ml)溶液に 2,2-ジメトキシプロパン (57.8 ml, 470 mmol)とピリジニウム *p*-トルエンスルホナート(5.9 g, 23.5 mmol)を加え室温で 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400 ml)で希釈し減圧下溶媒留去後、酢酸エチル(500 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 1 kg, ヘキサン/酢酸エチル= 16:1)で精製し、無色油状の **26** (64.3 g, 232.7 mmol, 99%)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = -12.8^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 5.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 5.4, 10.0$ Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.55 (dt, $J = 2.4, 11.7$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.20 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 133.9, 128.3, 127.7, 127.5, 117.1, 98.6, 73.6, 73.4, 68.4, 68.2, 40.8, 33.2, 30.0, 19.7 FT-IR (neat) 2991, 2911, 2864, 1454, 1377, 1262, 1199, 1111, 1025 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 91(100), 219, 261, 277 $[(M+H)^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M^+) 276.1725, found: 276.1705.

1-((4*R*,6*S*)-6-((Benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propan-2-one (40)

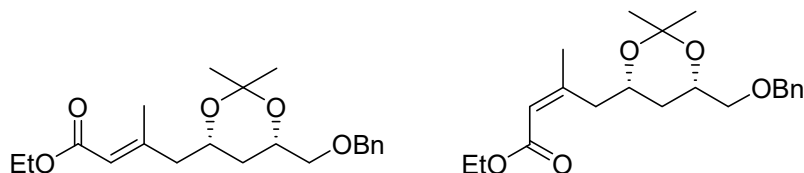


26 (15.0 g, 54.3 mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド/水 = 10:1(300 ml)溶液に酸素雰囲気下、塩化パラジウム(II)(963 mg, 5.43 mmol)、塩化銅(I)(16.1 g, 163 mmol)を加え室温で4時間半撹拌した。反応液をセライトろ過後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(500 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 600 g、ヘキサン/酢酸エチル = 6:1)で精製し **40** (13.0 g, 44.3 mmol, 82%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -13.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 5.9, 10.2$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 5.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 7.3, 16.1$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 7.3, 16.1$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 206.7, 138.1, 128.3, 127.6, 127.5, 98.8, 73.4, 68.3, 65.3, 50.0, 33.4, 31.0, 29.9, 19.6; FT-IR (neat) 2992, 2909, 1715, 1378, 1264, 1109, 1002 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 91 (100), 136, 154, 176, 217, 235, 293 $[(M+H)^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[(M+H)^+]$; 293.1753, found: 293.1752.

(E)-Ethyl-3-(((4S,6S)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)but-2-enoate (41)

(Z)-Ethyl-3-(((4S,6S)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)but-2-enoate (41')



氷冷下、水素化ナトリウム(鉍油中 60%含有 10.9 g, 273 mmol)の THF(280 ml)懸濁液にトリエチルホスホノアセテート(54.6 ml, 273 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷冷下、**40** (16.0 g, 54.6 mmol)の THF(30 ml)溶液を加え 30 分間攪拌し室温で 18 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(200 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 900 g、ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製し **41** (15.2 g, 42.04 mmol, 77%)と Z 体 **41'** (3.30 g, 9.13 mmol, 13%)を得た。

(E)-Isomer (41)

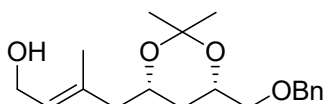
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -7.3^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 5H), 5.69(s, 1H), 4.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, 12.2 Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.21-2.17 (m, 4H), 1.51 (dt, $J = 2.4, 11.7$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.21-1.19 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 156.2, 138.8, 128.9, 128.4, 128.2, 118.5, 99.4, 74.1, 74.0, 69.0, 67.6, 60.1, 48.1, 34.1, 30.6, 20.2, 19.8, 14.9; FT-IR (neat) 2989, 2940, 1714, 1647, 1449, 1377, 1222, 1150, 1046 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 87, 91 (100), 197, 259, 363 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$; 363.2171, found: 363.2199.

(Z)-Isomer (41')

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50.7^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.27 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.2$, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.48 (dd, $J = 4.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 4.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 4.4, 12.7$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 4.4, 12.7$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.58 (dt, $J = 2.4, 13.2$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 157.9, 138.3, 128.3, 127.7, 127.5, 117.2, 98.6, 73.5, 73.3, 68.9, 68.5, 59.5, 39.8, 33.5, 30.1,

26.9, 19.7, 14.3; FT-IR (neat) 2988, 1712, 1644, 1448, 1376, 1145 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 77, 91 (100), 197, 347, 363 $[(M+H)^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_5$ $[(M+H)^+]$ 363.2172, found: 363.2187.

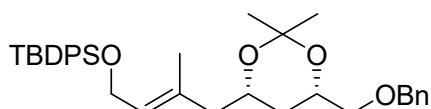
(E)-4-((4S,6S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-methylbut-2-en-1-ol (42)



41 (19.1 g, 52.6 mmol)のジクロロメタン(200 ml)溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.04 M in hexane, 126 ml, 132 mmol)を加え2時間攪拌した。反応液を飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液(50 ml)で希釈し、室温で2時間攪拌後、酢酸エチル(200 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 600 g, ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し **42** (16.6 g, 52.07 mmol, 99%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.3^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 5H), 5.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 4.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 4.6, 10.0$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 6.3, 13.7$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 6.4, 13.7$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.51 (dt, $J = 2.4, 11.7$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.17 (q, $J = 11.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 135.7, 128.6, 128.0, 127.9, 126.4, 98.9, 73.8, 73.7, 68.8, 67.5, 59.4, 46.5, 33.7, 30.3, 19.9, 17.1; FT-IR (neat) 3424, 2991, 2911, 2869, 1450, 1379, 1263, 1199, 1168, 1107, 1000 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 91, 199, 154 (100), 320 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (M^+) 320.1988, found: 320.1995.

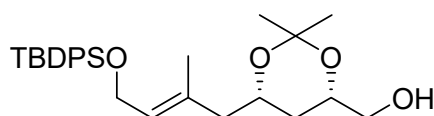
(E)-4-((4S,6S)-6-((Benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-methyl-1-tert-butyl-diphenylsiloxybut-2-ene (43)



氷冷下、**42** (16.6 g, 51.9 mmol)の DMF(250 ml)溶液にイミダゾール(10.6 g, 156 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジフェニルシラン(21.4 g, 77.8 mmol)を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(200 ml×2)で抽出した。有機層を水 (100 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 300 g, ヘキサン/酢酸エチル= 8:1)で精製し、無色油状の粗生成物 **43** (35.0 g)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = -2.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.66 (m, 4H), 7.43-7.26 (m, 11H), 5.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.90-4.06 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 3.9, 10.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 3.9, 10.0$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 7.8, 14.2$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 7.8, 14.2$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.03-1.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 135.6, 134.8, 134.0, 133.2, 129.6, 129.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 126.8, 98.6, 73.7, 73.4, 68.7, 67.4, 61.0, 46.3, 33.4, 30.2, 26.8, 26.6, 19.7, 19.2, 17.0; FT-IR (neat) 2859, 1431, 1376, 1260, 1197, 1107 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 91, 199, 275 (100), 558 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) 558.3146, found: 558.3165.

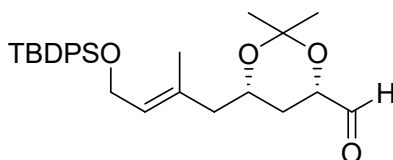
(4*S*,6*S*)-6-((*E*)-2-Methyl-4-*tert*-butyldiphenylsiloxybut-2-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (44**)**



予めリチウムナフタレニドの調製を行った。室温下、THF(550 ml)にナフタレン(53.2 g, 415 mmol)とリチウム(30% in paraffin 2.9 g, 415 mmol)を加え反応液が深緑色になるまで(2 時間)攪拌し-50 °Cに冷却した。反応液に粗生成物 **43** (35.0 g)の THF(50 ml)溶液を加え同温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(300 ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 900 g, ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し無色油状の **44** (23.3 g, 49.82 mmol, 96%, 2 steps)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +5.3^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.67-7.17 (m, 6H), 5.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.24 (dd, $J = 6.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 6.4, 13.7$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.03 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 134.0, 133.1, 129.5, 127.6, 126.9, 98.7, 69.7, 67.2, 66.1, 60.9, 46.2, 32.0, 30.1, 26.8, 19.8, 19.2, 17.0; FT-IR (neat) 3451, 2935, 1432, 1381, 1198, 1110 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 199 (100), 241, 353, 468 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) 468.2689, found: 468.2697.

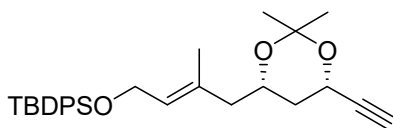
(4*S*,6*S*)-6-((*E*)-2-Methyl-4-*tert*-butyldiphenylsiloxybut-2-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyde (45)



-78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した二酸化オキサリル(0.609 ml, 6.41 mmol)のジクロロメタン(24 ml)溶液にジメチルスルホキシド(0.909 ml, 12.8 mmol)を加え 30 分間攪拌後、**44** (1.00 g, 2.14 mmol) のジクロロメタン(10 ml)溶液を加え 30 分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(2.67 ml, 19.2 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌後、水(20 ml)で希釈し、酢酸エチル(30 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 30 g、ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し黄色油状の生成物 **45** (1.04 g, quant.)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -8.4^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 7.40-7.24 (m, 6H), 5.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.23 (dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.02 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.2, 135.6, 129.5, 127.6, 127.3, 98.9, 74.1, 67.1, 60.9, 45.9, 30.7, 29.8, 26.8, 19.4, 19.1, 17.0; FT-IR (neat) 2933, 1738, 1432, 1381, 1260, 1200, 1110 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 199 (100), 351, 466 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) 466.2526, found: 466.2539.

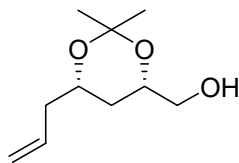
Alkyne 24



Bestmann 試薬(820 mg, 4.27 mmol)のメタノール(15 ml)溶液を氷冷し、炭酸カリウム(590 mg, 4.27 mmol)を加え同温で 10 分間攪拌した。反応液に粗生成物 **45** (1.04 g)のメタノール(10 ml)溶液を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(50 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 40 g、ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製し **24** (873 mg, 1.89 mmol, 88%, 2 steps)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4.0^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 5.4 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.62 (dt, $J = 2.7, 11.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 7.6, 13.9$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 7.6, 13.9$ Hz, 1H), 1.72 (dt, $J = 2.7, 13.2$ Hz, 1H), 1.57-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 133.9, 132.7, 129.5, 127.6, 127.1, 99.2, 82.6, 72.7, 67.3, 60.9, 60.3, 45.8, 36.8, 30.1, 26.8, 19.3, 19.1, 17.0; FT-IR (neat) 3295, 2934, 1432, 1380, 1260, 1198, 1109 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 129, 199 (100), 295, 347, 462 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+) 462.2575, found: 462.2590.

((4S,6S)-6-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (**46**)

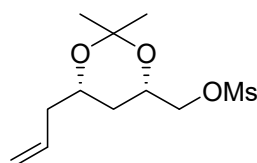


予めリチウムナフタレニドの調製を行った。THF(750 ml)にナフタレン(111 g, 869 mmol)とリチウム(30% in paraffin 6.1 g, 869 mmol)を加え、室温で溶液が深緑色に呈色するまで(2 時間)攪拌し、リチウムナフタレニド溶液を調製した。溶液を -50°C に冷却し、**26** (30.0 g, 109 mmol)の THF(50 ml)溶液を加え同温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(150 ml)で希釈し、酢酸エチル(300

ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 900 g, ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し無色油状のアルコール体 **46** (19.8 g, 106.8 mmol, 98%)を得た。

$[\alpha]_D^{24} = +5.4^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.74 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.60 (brs, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26-1.24 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.7, 118.1, 99.5, 70.6, 68.9, 66.8, 41.6, 32.6, 30.8, 20.6 FT-IR (neat) 3453, 3076, 2992, 2941, 1642, 1381, 1265, 1202 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 274 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 274.1569, found: 274.1549.

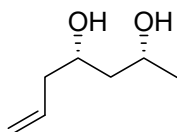
((4*S*,6*S*)-6-Allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl methanesulfonate (**47**)



氷冷下、**46** (3.93 g, 21.1 mmol)のジクロロメタン溶液(40 ml)にトリエチルアミン(4.42 ml, 31.7 mmol)、塩化メタンスルホニル(2.46 ml, 31.7 mmol)を加え室温で30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 200 g、ヘキサン/酢酸エチル= 2:1)で精製し、メシル体 **47** (5.52 g, 20.9 mmol, 99%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +7.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84-5.74 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.06 (s, 3H) 2.32 (quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.18 (quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.45 (q, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26 (q, $J = 11.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 133.6, 117.6, 98.9, 72.5, 67.9, 67.3, 40.6, 37.7, 31.6, 29.9, 19.7; FT-IR (neat) 3642, 3075, 2996, 2519, 1835, 1642, 1388, 1211, 1008 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 93, 154 (100), 207, 249, 265 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 264.1032, found: 264.1021.

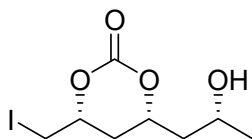
(2R,4S)-Hept-6-ene-2,4-diol (49)



氷冷下、**47** (8.90 g, 33.7 mmol)のジエチルエーテル(250 ml)溶液に水素化リチウムアルミニウム(3.80 g, 101 mmol)を加え2時間加熱還流を行った。氷冷下、反応液を水(15 ml)で希釈し、セライトろ過をした。濾液に塩酸(1 M, 200 ml)とメタノール(200 ml)を加え3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500 ml)で希釈し、酢酸エチル(500 ml×4)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silicagel: 150 g, ヘキサン/酢酸エチル= 2:1)で精製しジオール体 **49** (3.69 g, 28.31 mmol, 84%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.0^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.76 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.2, 118.2, 71.8, 68.9, 44.0, 42.5, 24.0; FT-IR (neat) 3364, 2970, 2931, 1642, 1432, 1375, 1325, 1081 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 45 (100), 130 (M^+); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2$ (M^+) 130.0994, found 130.0995.

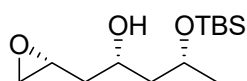
(4R,6R)-4-((R)-2-hydroxypropyl)-6-(iodomethyl)-1,3-dioxan-2-one (50)



49 (1.0 g, 7.68 mmol)の THF(30 ml)溶液を-78 °Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム(1.63 M, *n*-ヘキサン溶液, 11.7 ml, 19.2 mmol)を加え同温で30分間攪拌した。二酸化炭素を溶液中に導入しながら同温で1時間攪拌した後、ヨウ素(7.8 g, 30.7 mmol)を加えさらに1時間攪拌し、室温に昇温し14時間攪拌した。反応液を20%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 ml)で希釈し、酢酸エチル(50 ml×2)で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 30 g, ヘキサン/酢酸エチル= 1:1)で精製し無色油状の **50** (1.97 g, 6.60 mmol, 86%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = +8.6^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81-3.71 (m, 1H), 3.49-3.27 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz 1H), 2.42 (dd, $J = 10.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J = 14.0, 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.28 (dt, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 1H), 1.00 (dd, $J = 6.0, 4.4$ Hz, 1H), 0.95 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 0.84 (ddd, $J = 6.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 76.7, 63.9, 43.4, 33.0, 23.7, 20.9, 14.1, 6.1; FT-IR (neat) 3435, 2965, 1729, 1399, 1248, 1190, 1120 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 67, 129 (100), 171, 194, 238, 256, 300 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{I}$ (M^+) 299.9859, found: 299.9857.

(2*R*,4*R*)-4-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-((*R*)-oxiran-2-yl)pentan-2-ol (52)

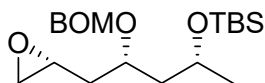


氷冷下、**50** の DMF(1 ml)溶液にイミダゾール(254 mg, 3.72 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン(280 mg, 1.86 mmol)を加え室温で 3 時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(5 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し粗生成物 **51** (275 mg)を得た。

氷冷下、粗生成物 **51** (275 mg)のメタノール(3 ml)溶液に炭酸カリウム(457 mg, 3.31 mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水(10 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 6 g、ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製し無色油状の **52** (161 mg, 2.712 mmol, 73%, 2 steps)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -29.2^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14-4.06 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 2.4$ Hz 1H), 2.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.77-1.59 (m, 4H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 70.0, 69.4, 49.5, 46.6, 45.3, 39.9, 25.8, 24.5, 17.8, -3.9, -4.9; FT-IR (neat) 3460, 2931, 2857, 1467, 1375, 1254, 1071 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 73, 159, 203, 261 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+) 260.1808, found: 260.1784.

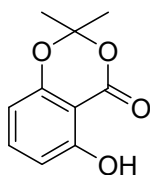
Epoxide 25



氷冷下、**52** (6.9 g, 26.47 mmol)のジクロロメタン(100 ml)溶液に *N*-エチルジイソプロピルアミン(45.6 ml, 264.7 mmol)、ベンジルクロロメチルエーテル(20.7 ml, 132.4 mmol)を加え 18 時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液(200ml)で希釈し、ジエチルエーテル(500ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 200g、ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製し無色油状の **25** (10.1g, 26.47 mmol, 100%)を得た。

$[\alpha]_D^{21} = -5.4^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 4.81 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 128.3, 127.5, 93.1, 72.9, 69.5, 65.6, 49.2, 46.4, 44.4, 37.3, 25.8, 23.9, 18.0, -4.2, -4.8; FT-IR (neat) 2929, 2856, 1472, 1378, 1255, 1103, 1042 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 380 (M⁺); HRMS (EI) calcd. for C₂₁H₃₆O₄Si (M⁺) 380.2377, found: 380.2377.

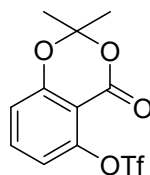
5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (**54**)



氷冷下、2,6-ジヒドロキシ安息香酸 (**53**) (10.0 g, 64.9 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(49 ml)溶液に *N,N*-ジメチルアミノピリジン(396 mg, 3.2 mmol)、アセトン(6.2 ml, 84.4 mmol)、塩化チオニル(6.4 ml, 84.4 mmol)を加え同温で 1 時間攪拌した。その後、室温で 23 時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(100 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 300 g、ヘキサン/酢酸エチル= 4:1) で精製し、白色固体の **54** (11.5 g, 59.0 mmol, 91%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), FT-IR (neat) 3206, 1706, 1632, 1588, 1474, 1391, 1274, 1234, 1079, 1054 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 195 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 195.0657, found: 195.0684.

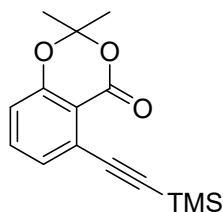
2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]dioxin-5-yl trifluoromethanesulfonate (**55**)



氷冷下、**54** (1.23 g, 6.38 mmol) のジクロロメタン(20 ml)溶液にピリジン(1.85 ml, 22.9 mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.25 ml, 7.65 mmol)を加え同温で1時間攪拌した。反応液を飽和食塩水(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(10 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 40g, ヘキサン/酢酸エチル= 5:1)で精製し、白色固体の**55** (2.01 g, 6.16 mmol, 97%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.77 (s, 6H); FT-IR (neat) 3466, 3094, 2996, 2947, 1621, 1577, 1479, 1450, 1331, 1233, 1074, 1027 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 327 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ (M^+) 326.0072, found: 326.0048.

2,2-Dimethyl-5-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (**56**)

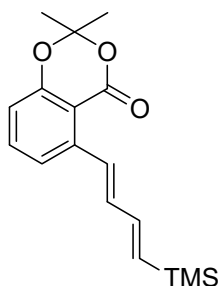


55 (776.1 mg, 2.38 mmol) の THF(15 ml)溶液に *N*-エチルジイソプロピルアミン(0.81 ml, 4.76 mmol)、トリメチルシリルアセチレン(0.66 ml, 4.76 mmol)、ヨウ化銅(I)(18.1 mg, 0.095 mmol)を加え脱気を行った後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(110 mg, 0.095 mmol)を加え室温で48時間攪拌した。反応液

を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)で希釈し酢酸エチル(20 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 15 g、ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製し、白色固体の **56** (609 mg, 2.21 mmol, 93%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.69 (s, 6H), 0.27 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 156.5, 134.7, 129.2, 125.1, 117.5, 114.4, 105.6, 102.5, 102.3, 25.7, -0.3; FT-IR (neat) 2994, 2959, 2900, 2155, 1748, 1670, 1592, 1578, 1472, 1438, 1389, 1378, 1319, 1286, 1272, 1250, 1228, 1207, 1073, 1045 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 73(100), 154, 217, 275 [(M+H) $^+$]; HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$ [(M+H) $^+$] 275.1103, found: 275.1113.

2,2-Dimethyl-5-((1*E*,3*E*)-4-(trimethylsilyl)buta-1,3-dienyl)-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (**59**)



氷冷下、**56** (3.6 g, 13.1 mmol)の THF(90 ml)溶液に TBAF(1M, THF 溶液, 17.1 ml, 17.1 mmol)を加え 15 分間攪拌した。反応液をヘキサン(20 ml)で希釈し、シリカゲルろ過を行った後、減圧下溶媒留去し粗生成物 **57** (2.6 g)を得た。

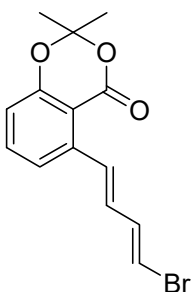
氷冷下、2,5-ジメチルヘキサ-2,4-ジエンの THF(90 ml)溶液にホウ素(1M, THF 溶液, 32.8 ml, 32.8 mmol)を加え 3 時間攪拌した。反応液に粗生成物 **57** (2.6 g)の THF(25 ml)溶液を加え同温で 1 時間半攪拌し、水(4.4 ml)を加え室温で 1 時間攪拌した後、ホルムアルデヒド(37%水溶液 9.9 ml)を加えて同温で 12 時間攪拌した。反応溶液を水(30ml)で希釈し、ジクロロメタン(50 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 200 g、ヘキサン/酢酸エチル= 1:2)で精製し、粗生成物 **58** (2.4 g)を得た。

粗生成物 **58** の THF(170 ml)溶液を脱気し、(*E*)-2-ブロモビニルトリメチルシラン (1.9 ml, 12.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(1.1g, 0.96 mmol)、炭酸セシウム水溶液(1.4 M, 34.3 ml, 48.0 mmol)を加え 55°Cで 2 時間攪拌

した。反応液を水(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(200 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 120 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 10:1) で精製し、白色固体の **59** (2.3 g, 7.59 mmol, 79%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73-6.82 (m, 2H), 6.06 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 1.70 (s, 6H), 0.11 (s, 9H).

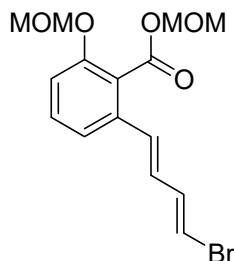
5-((1E,3E)-4-Bromobuta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (23)



59 (100 mg 0.330 mmol)のアセトニトリル(2 ml)溶液に *N*-ブロモスクシンイミド (70.5 mg, 0.396 mmol)を加え室温で 45 分攪拌した。反応液を水(5 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(10 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をヘキサン/ 酢酸エチル= 10:1 で再結晶し、白色固体の **23** (66.0 mg, 0.199 mmol, 62%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 13.2, 10.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 15.6, 13.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.70 (s, 6H).

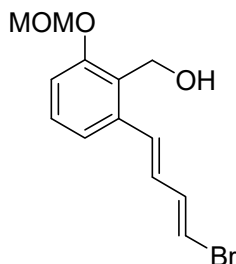
Methoxymethyl-2-((1E,3E)-4-bromobuta-1,3-dien-1-yl)-6-(methoxymethoxy)benzoate (71)



23 (1.73 g, 5.62 mmol)の THF(25 ml)溶液に KOH 水溶液(5.0 M, 25 ml)を加え 55°C で 18 時間攪拌した。反応液を 1M 塩酸で pH = 1 とし、ジエチルエーテル(50 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。氷冷下、粗生成物 **70**(1.50 g, 5.62 mmol)のジクロロメタン(19 ml)溶液に *N*-エチルジイソプロピルアミン(38.7 ml, 225 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(8.54 ml, 112 mmol)を加え 18 時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 50g、ヘキサン/酢酸エチル= 15:1)で精製し無色油状の **71** (1.75 g, 4.92 mmol, 88% 2 steps)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 10.8$ Hz, 15.6 Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 153.8, 137.7, 135.2, 130.8, 129.2, 129.1, 123.5, 118.9, 114.3, 111.7, 94.5, 91.3, 57.8, 56.0; FT-IR (neat) 2958, 1736, 1568, 1468, 1255, 1159, 1091, 1044 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 379 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{BrNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 379.0157, found: 379.0157.

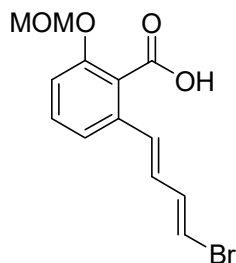
(2-((1E,3E)-4-Bromobuta-1,3-dien-1-yl)-6-(methoxymethoxy)phenyl)methanol (83)



71 (1.00 g 2.81 mmol)のジクロロメタン(28 ml)溶液を-78 °Cに冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.04 M in hexane, 10.8 ml, 11.24 mmol)を加え2時間攪拌した。反応液を飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液(10 ml)で希釈し、室温で1時間攪拌後、酢酸エチル(20 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 30 g, ヘキサン/酢酸エチル= 6:1)で精製し白色固体の **83** (793 mg, 2.67 mmol, 95%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 10.8$ Hz, 15.6 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 137.7, 137.6, 130.1, 129.2, 129.1, 127.5, 119.9, 114.3, 109.7, 95.2, 56.4, 56.3; FT-IR (neat) 3422, 2900, 1568, 1468, 1247, 1153, 1042 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 298 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ (M^+) 298.0195, found: 298.0195.

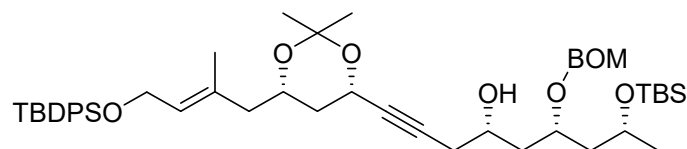
2-((1*E*,3*E*)-4-Bromobuta-1,3-dien-1-yl)-6-(methoxymethoxy)benzoic acid (**85**)



83 (1.29 g, 4.36 mmol)のジクロロメタン(87 ml)にあらかじめ減圧下、200 °C 3時間乾燥した二酸化マンガン(13 g)を加え室温で24時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 20 g, ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製し、粗生成物 **84** を得た。粗生成物 **84** の *t*-ブチルアルコール:水 = 5:1 溶液(72 ml)に 2-メチル-2-ブテン(10.5 ml, 3.90 mmol)、リン酸二水素ナトリウム・二水和物(1.55 g, 9.93 mmol)、亜塩素酸ナトリウム(1.2 g, 13.24 mmol)を順に加え室温下、10分間攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し **85** (1.31 g, 4.36 mmol, 100%, 2 steps)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 13.2$ Hz, 15.6 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 154.2, 137.5, 135.9, 130.8, 129.7, 129.0, 123.4, 119.4, 114.4, 110.4, 95.1, 56.4; FT-IR (neat) 2961, 1702, 1569, 1467, 1252, 1155, 1086, 1028 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 311 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ (M^+) 311.9960, found: 311.9978.

(6S)-((Benzyloxy)methoxy)-(8R)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-((6S)-((E)-(4S)-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)non-1-yn-(4S)-ol (60)

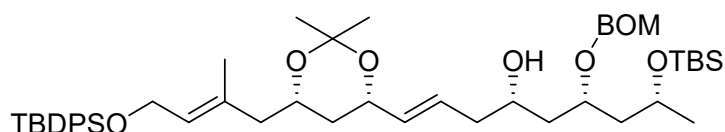


アルキン **24** (2.81 g, 6.08 mmol)の THF(40 ml)溶液を -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、*n*-ブチルリチウム(2.64 M *n*-ヘキサン溶液; 2.3 ml, 6.08 mmol)を加え同温で 30 分間攪拌した。反応液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.66 ml, 5.26 mmol)を加え 30 分間攪拌後、エポキシド **25** (1.0 g, 2.63 mmol)の THF(5 ml)溶液を加え同温で 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(50 ml \times 2)で分液抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 100 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 4:1) で精製し、無色油状のカップリング体 **60** (1.63 g, 2.55 mmol, 97%)を得た。過剰に使用したアルキン **24** (1.63 g)は定量的に回収した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -17.4^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 7.52-7.34 (m, 11H), 5.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 4H), 2.47 (dd, $J = 4.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 4.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 6.4, 14.0$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 6.4, 14.0$ Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 135.6, 134.0, 132.8, 129.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.0, 99.0, 92.9, 81.5, 81.1, 75.1, 69.9, 69.4, 67.4, 65.5, 60.9, 60.6, 45.8, 44.6, 40.4, 37.4, 31.6, 30.2, 27.8, 26.8, 25.6, 24.2, 22.6, 19.3, 19.1,

18.0, 17.0, 14.1, -4.1, -4.7; FT-IR (neat) 3486, 2930, 1428, 1379, 1256, 1111 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 865 $[(M+Na)^+]$; HRMS (FAB) calcd. for 865.4889 $\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[(M+Na)^+]$ found: 865.4871

(E)-(6S)-((Benzyloxy)methoxy)-(8R)-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-((6S)-((E)-(4S)-((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)non-1-en-(4S)-ol (61)



60 (17.2 g, 20.4 mmol)に 1,1,3,3-テトラメチルジシラザン(17.7 ml, 102 mmol)を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去しジクロロメタン(160 ml)とトリスアセトニトリルシクロペンタジエニルルテニウムヘキサフルオロリン酸塩(882 mg 2.04 mmol)を加え、室温で 5 時間半攪拌した。反応液をフロリジルろ過後、減圧下溶媒留去し、残渣をフロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 **62** (17.17 g)を得た。

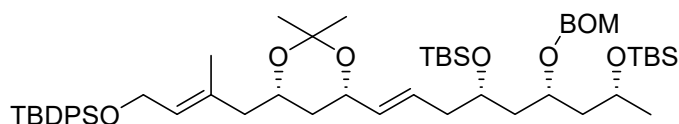
遮光下、得られた粗生成物 **62** (17.17 g)の THF(250 ml)溶液に、フッ化銀(25.9 g 204 mmol)、メタノール(140 ml)、水(47 ml)、ジメチルスルホキシド(70 ml)を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液をシリカゲルろ過後減圧下溶媒留去し、水(500 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 600 g、ヘキサン/酢酸エチル= 4:1) で精製し、無色油状の **61** (9.00 g, 10.87 mmol, 52%, 3 steps)と **63** (4.22 g, 6.94 mmol, 34%)を得た。

氷冷下、**63** (4.22 g, 6.94 mmol)の DMF (70 ml)溶液にイミダゾール(1.04 g, 15.3 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジフェニルシラン(1.94 ml, 7.65 mmol)を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(200 ml \times 2)で抽出した。有機層を水 (100 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 200 g, ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し、**61** (5.88 g, 6.94 mmol, quant.)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.45-7.30 (m, 11H), 5.71 (td, $J = 8.4, 16.0$ Hz, 2H), 5.55 (dd, $J = 6.0, 16.0$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J =$

11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.04-3.81 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 3H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 135.6, 134.0, 133.6, 133.2, 129.5, 128.3, 128.0, 127.6, 127.6, 126.8, 98.5, 92.9, 75.5, 70.4, 69.9, 69.8, 67.5, 65.6, 60.9, 46.2, 44.6, 41.0, 40.7, 36.8, 31.6, 30.2, 26.8, 25.8, 24.2, 22.6, 19.7, 19.1, 18.0, 17.0, 14.9, -4.1, -4.7; FT-IR (neat) 3473, 2931, 2857, 1472, 1428, 1379, 1256, 1199, 1111, 1041 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 865 [(M+Na) $^+$]; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 865.4889, found 865.4871.

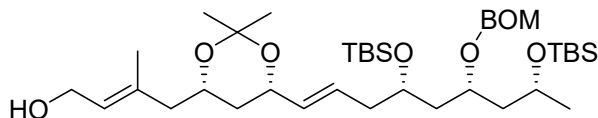
(5*S*,7*R*,9*R*)-7-((Benzyloxy)methoxy)-5-((*E*)-3-((4*S*,6*S*)-6-((*E*)-4-((*tert*-butyldiphenyl silyl)oxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)allyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane (64**)**



氷冷下、**61** (1.96 g, 2.33 mmol)の DMF(23 ml)溶液にイミダゾール(1.26 g, 18.6 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン(1.40 g, 9.28 mmol)を加え室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(50 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 60 g、ヘキサン/酢酸エチル= 20:1)で精製し無色油状の**64** (2.15 g, 2.26 mmol, 97%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.40-7.15 (m, 11H), 5.65-5.55 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.20-4.21 (m, 3H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.82 (s, 18H), 0.00 (s, 6H), -0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.0, 135.6, 134.0, 133.3, 133.1, 129.5, 128.4, 128.3, 127.6, 127.5, 127.5, 126.7, 98.5, 93.0, 72.5, 70.0, 69.6, 69.2, 67.5, 65.8, 61.0, 46.2, 45.4, 42.9, 40.2, 36.8, 31.6, 30.2, 26.8, 25.9, 23.7, 22.6, 19.7, 19.2, 18.1, 18.0, 17.0, 14.1, -4.2, -4.3, -4.4, -4.6; FT-IR (neat) 2930, 2857, 1472, 1378, 1255, 1039 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 121 (100), 981 [(M+Na) $^+$]; HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{56}\text{H}_{90}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 981.5892, found: 981.5916.

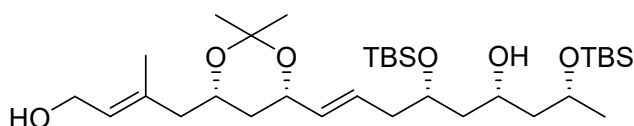
(E)-4-((6S)-((E)-(6R)-((Benzyloxy)methoxy)-(4S,8R)-bis((tert-butyl)dimethylsilyloxy)non-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)-3-methylbut-2-en-1-ol (65)



氷冷下、**64** (500 mg, 0.522 mmol)の DMF(10 ml)溶液に、酢酸(0.033 ml, 0.557 mmol)、TBAF(1M, THF 溶液, 0.557 ml, 0.557 mmol)を加え室温で7時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(30 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 30 g、ヘキサン/酢酸エチル= 5:1)で精製し無色油状の**65** (363 mg, 0.496 mmol, 95%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -4.2^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 5H), 5.66 (td, $J = 7.2, 15.6$ Hz, 1H), 5.49-5.40 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.0, 135.8, 133.0, 128.5, 128.3, 127.5, 127.5, 126.0, 98.5, 93.0, 72.5, 70.0, 69.5, 69.1, 67.3, 65.8, 59.2, 46.2, 45.3, 42.8, 40.2, 36.8, 31.6, 30.2, 25.9, 23.7, 22.6, 19.7, 18.1, 18.0, 16.9, 14.1, -4.2, -4.3, -4.4, -4.6; FT-IR (neat) 3441, 2930, 1472, 1379, 1255, 1200, 1166, 1039 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 720 (M^+); HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Si}_2$ (M^+) 720.4820, found: 720.4831.

(5S,7R,9R)-5-((E)-3-((6S)-((E)-4-Hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)allyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxo-3,11-disilatridecan-7-ol (66)

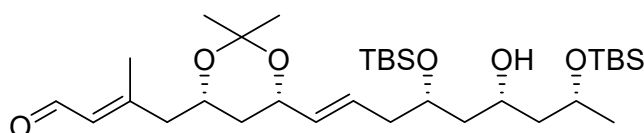


予めリチウムナフタレニドの調製を行った。THF(12 ml)にナフタレン(1.03 g, 8.05 mmol)とリチウム(30% in paraffin 56.4 mg, 8.05 mmol)を加え、室温で溶液が深緑色に呈色するまで攪拌し、リチウムナフタレニド溶液を調製した。溶液を

-60 °Cに冷却し、**65** (726 mg, 1.01 mmol)の THF(4 ml)溶液を加え同温で 30 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(30 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 60 g, ヘキサン/酢酸エチル= 6:1)で精製し無色油状のアルコール体 **66** (510 mg, 0.859 mmol, 85%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -13.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.83 (td, $J = 8.4, 16.0$ Hz, 2H), 5.65 (dd, $J = 6.0, 16.0$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 4.02-3.80 (m, 6H), 3.45 (brs, 1H), 2.47-2.23 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 3H), 0.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 134.6, 134.2, 127.5, 127.3, 98.6, 71.8, 70.0, 69.0, 68.7, 67.8, 59.2, 47.2, 46.7, 44.9, 40.7, 37.5, 31.9, 30.6, 26.1, 26.0, 24.3, 23.0, 19.7, 18.2, 18.0, 16.9, 14.3, -4.0, -4.1, -4.5, -4.7; FT-IR (neat) 3442, 2954, 1669, 1472, 1378, 1257, 1091 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 623 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 623.41, found: 623.4108.

(E)-4-((6S)-((4S,6R,8R,E)-4,8-bis((tert)-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxynon-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)-3-methylbut-2-enal (67)

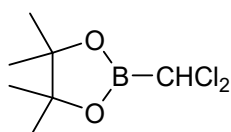


66 (230 mg, 0.383 mmol)のジクロロメタン(1 ml)にあらかじめ減圧下、200 °C 3 時間乾燥した二酸化マンガン(2.3 g)を加え室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 20 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 10:1) で精製し、黄色液体の **67** (166 mg, 0.277 mmol, 72%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -17.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 9.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.60 (dd, $J = 10.0, 16.0$ Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.01-4.88 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.45 (brs, 1H), 2.47-2.29 (m, 2H), 2.02 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.14

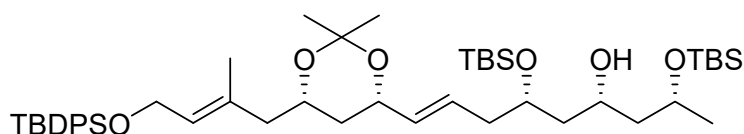
(s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 189.6, 158.4, 133.8, 129.3, 127.7, 98.7, 71.0, 69.8, 69.1, 68.7, 67.3, 47.2, 46.9, 45.0, 40.6, 37.3, 31.9, 30.4, 26.1, 26.0, 24.3, 23.0, 19.6, 18.3, 18.1, 17.8, 14.3, -4.0, -4.1, -4.4, -4.7; FT-IR (neat) 3525, 2955, 1681, 1632, 1472, 1380, 1258, 1095 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 621 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 621.3978, found: 621.3966.

2-(Dichloromethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (148)



ジクロロメタン(1.77 ml, 27.5 mmol)の THF(50 ml)溶液を $-100\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、*n*-ブチルリチウム(2.66 M *n*-ヘキサン溶液; 9.40 ml, 25.0 mmol)を加え同温で 30 分撹拌した。ほう酸トリメチル(3.13 ml, 27.5 mmol)を加え 30 分撹拌後、塩酸(5M, 5 ml)を加え室温に昇温し分液を行い、水層をジエチルエーテル(50 ml)で抽出後、有機層を減圧下溶媒留去した。残渣にベンゼン(55 ml)、ピナコール(3.25 g, 27.5 mmol)を加え 48 時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去後、残渣を減圧蒸留し **148** ($108\text{ }^\circ\text{C}$ / 20 mmHg; 3.20 g, 15.1 mol, 55%)を得た。

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-((*E*)-3-((6*S*)-((*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4*S*)-yl)allyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxan-3,11-disilatridecane-7-ol (86)

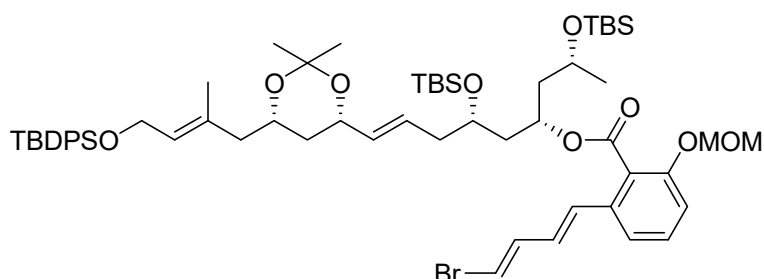


予めリチウムナフタレニドの調製を行った。THF(80 ml)にナフタレン(4.28 g, 33.4 mmol)とリチウム(30% in paraffin 234 mg, 33.4 mmol)を加え、室温で溶液が深緑色に呈色するまで(2 時間)撹拌し、リチウムナフタレニド溶液を調製した。溶液を $-60\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、**64** (4.0 g, 4.18 mmol)の THF(10 ml)溶液を加え同温で 1 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 200 g, ヘキサ

ン/酢酸エチル= 13:1)で精製し無色油状のアルコール体 **86** (3.52 g, 4.18 mmol, 100%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -7.6^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 7.45-7.33 (m, 6H), 5.67 (dd, $J = 7.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 7.6, 15.2$ Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 3H), 3.59 (brs, 1H), 2.28-2.19 (m, 3H), 2.02 (dd, $J = 7.2, 12.0$ Hz, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 134.0, 133.4, 133.2, 129.5, 127.9, 127.6, 126.7, 98.5, 70.9, 70.1, 68.8, 68.7, 67.5, 61.0, 46.3, 46.2, 43.7, 40.5, 36.8, 31.6, 30.2, 26.8, 25.8, 24.2, 19.7, 19.1, 17.9, 17.0, -4.0, -4.2, -4.6, -4.8; FT-IR (neat) 3531, 2931, 1472, 1428, 1378, 1256, 1111 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 121(100), 838 (M^+); HRMS (FAB) calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{Si}_3$ (M^+) 838.5488, found: 838.5498.

(5*S*,7*S*,9*R*)-5-((*E*)-3-((6*S*)-((*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4*S*)-yl)allyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl-2-((1*E*,3*E*)-4-bromobuta-1,3-dien-1-yl)-6-(methoxy methoxy)benzoate (87**)**



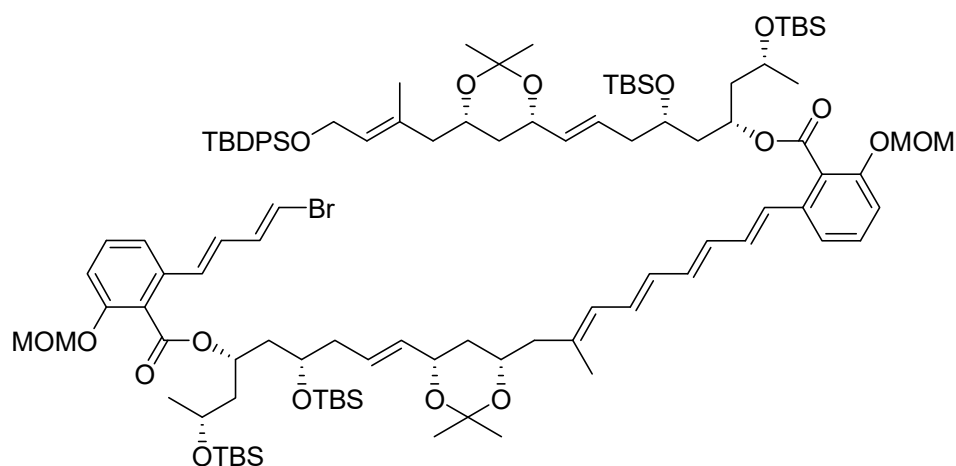
86 (500 mg, 0.596 mmol)の THF 溶液(2.04 ml)に DEAD (2.2 mol/l, トルエン溶液, 0.68 ml, 1.49 mmol)を加え、5分攪拌後、トリフェニルホスフィン(391 mg, 1.49 mmol)を徐々に加え、最後に **85** (465 mg, 1.49 mmol)を加えて1時間攪拌した。この反応液を減圧下溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel:60 g, ヘキサン/酢酸エチル= 10:1)で精製しカップリング体 **87** (487 mg, 0.429 mmol, 72%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.5^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 7.53-7.35 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (td, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.66 (td, $J = 7.2, 14.8$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H),

mmol)、水酸化カリウム水溶液(0.5 M, 1 ml, 0.538 mmol)を加え室温で5分間攪拌した。反応液を水(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 20 g、ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、黄色液体の **92** (87.2 mg, 0.495 mmol, 92%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.6^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 7.53-7.35 (m, 6H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 6.8, 15.2$ Hz, 1H), 6.66-6.45 (m, 1H), 6.41-6.30 (m, 2H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.96-5.85 (m, 2H), 5.73-5.59 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 4.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 3H), 4.01-3.85 (m, 4H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.45 (brs, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.55-2.10 (m, 7H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.32 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 170.0, 154.7, 137.0, 136.8, 136.0, 135.4, 134.6, 134.5, 134.1, 134.0, 133.3, 132.4, 131.7, 130.8, 130.1, 129.9, 128.6, 128.2, 127.8, 127.4, 127.0, 126.7, 118.5, 117.5, 113.5, 98.6, 98.5, 95.7, 94.5, 71.5, 71.2, 70.0, 69.6, 69.0, 68.7, 68.1, 67.9, 65.9, 61.4, 60.0, 55.9, 47.3, 46.6, 45.8, 45.0, 43.2, 41.4, 40.7, 37.6, 37.5, 30.6, 27.1, 26.3, 26.3, 26.1, 26.0, 24.8, 24.3, 20.5, 19.8, 19.4, 18.4, 18.3, 18.0, 17.7, 17.0, 14.2, -3.9, -4.0, -4.1, -4.1, -4.4, -4.7; FT-IR (neat) 3523, 2930, 2857, 1727, 1578, 1470, 1377, 1253, 1200, 1111 cm^{-1} .

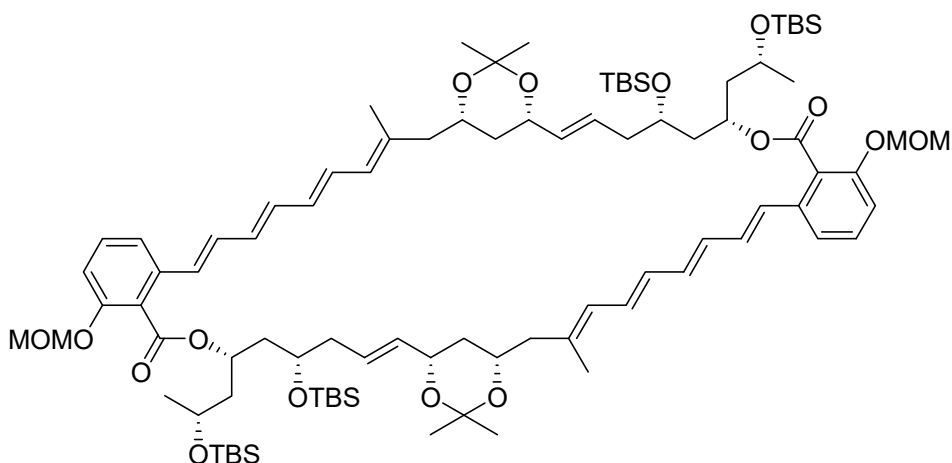
(5S,7S,9R)-5-((E)-3-((6S)-((2E,4E,6E,8E)-9-(2-(((5S,7S,9R)-5-((E)-3-((6S)-((E)-4-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)allyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl)oxy)carbonyl)-3-(methoxymethoxy)phenyl)-2-methylnona-2,4,6,8-tetraen-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)allyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl-2-((1E,3E)-4-bromobuta-1,3-dien-1-yl)-6-(methoxymethoxy)benzoate (93**)**



92 (134 mg, 0.0812 mmol)の THF 溶液(0.67 ml)に DEAD (2.2 mol/l, トルエン溶液, 0.22 ml, 0.488 mmol)を加え、5分攪拌後、トリフェニルホスフィン(128 mg, 0.488 mmol)を徐々に加え、最後に **85** (152 mg, 0.488 mmol)を加えて1時間攪拌した。この反応液を減圧下溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel:10 g, ヘキサン/酢酸エチル= 8:1)で精製し無色油状の **93** (114 mg, 0.0585 mmol, 72%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.2^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.79 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 6H), 7.00-6.74 (m, 10H), 6.67-6.40 (m, 2H), 6.39-6.20 (m, 3H), 6.05-5.95 (m, 2H), 5.94-5.81 (m, 2H), 5.70-5.57 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.24-4.20 (m, 4H), 3.91-3.70 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.51-2.27 (m, 5H), 2.27-2.02 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 7H), 1.72 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.35-1.10 (m, 7H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 18H), 0.85 (s, 9H), 0.30-0.20 (m, 12H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 167.2, 166.9, 154.7, 154.7, 137.7, 137.1, 136.8, 136.0, 135.9, 135.7, 134.6, 134.6, 134.5, 134.4, 134.0, 132.7, 132.4, 131.7, 130.8, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 129.3, 127.8, 127.0, 126.8, 126.7, 125.2, 124.9, 118.7, 114.2, 113.5, 110.6, 98.6, 98.5, 94.5, 71.6, 71.5, 70.1, 70.0, 69.5, 69.4, 68.1, 67.9, 65.9, 65.8, 61.4, 55.9, 55.9, 47.3, 46.6, 45.8, 45.7, 43.2, 43.0, 41.4, 41.2, 37.5, 31.9, 30.6, 27.1, 26.3, 26.3, 24.8, 24.7, 23.0, 19.8, 19.4, 18.4, 18.3, 17.7, 17.1, 14.3, -3.9, -4.1, -4.1; FT-IR (neat) 2929, 1726, 1570, 1468, 1378, 1253, 1031 cm^{-1} .

17,19,17',19'-Di-*O*-[(*S*)-isopropylidene]-3,3'-di-[*O*-(methoxymethyl)]-23,23',27,27'-tetrakis-[*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)] marinomycin A (95**)**



氷冷下、**93** (114 mg, 0.0587 mmol)の DMF(0.6 ml)溶液に、酢酸(0.0037 ml, 0.0646 mmol)、TBAF(1M, THF 溶液, 0.0646 ml, 0.0646 mmol)を加え室温で 7 時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(30 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silicagel: 10 g、ヘキサン/酢酸エチル= 3:1)で精製し無色油状の粗生成物(71 mg, 0.0417 mmol, 71%)を得た。

粗生成物(71 mg, 0.0417 mmol)のジクロロメタン(1 ml)にあらかじめ減圧下、200 °C 3 時間乾燥した二酸化マンガン(355 mg)を加え室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 20 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 5:1) で精製し、黄色液体の粗生成物(55 mg, 0.0323 mmol, 78%)を得た。

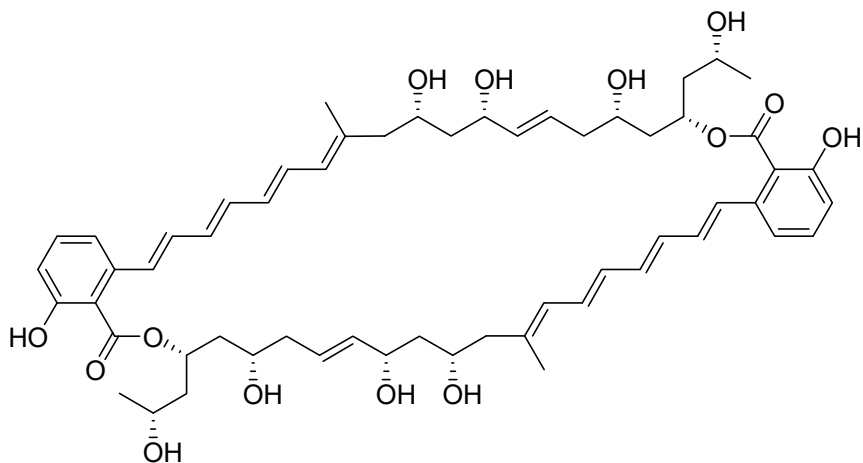
遮光下、塩化クロム(II)(238 mg, 1.94 mmol)の THF(2 ml)溶液に粗生成物(55 mg, 0.0323 mmol)、**148** (67.8 mg, 0.323 mmol)、ヨウ化リチウム(86.5 mg, 0.129 mmol)を加えて 3 時間攪拌した。反応液を-78 °Cに冷却し、氷冷した THF:水=5:1(10 ml)を加えて室温に昇温後、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 10 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 10:1) で素早く精製し、粗生成物 **94** (48 mg, 0.0263 mmol, 81%)を得た。

粗生成物 **94** (48 mg, 0.0263 mmol)の THF(13 ml)溶液を脱気し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (30.4 mg 0.0263 mmol)、水酸化カリウム水溶液 (0.5 M, 2.63 ml, 1.32 mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水(10 ml)で希

積し、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 20 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 10:1) で精製し、黄色液体固体の **95** (13.0 mg, 0.00802 mmol, 30%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -18.5^\circ$ (*c* 0.65, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.95 (m, 6H), 6.82 (dd, *J* = 10.8, 15.6 Hz, 2H), 6.55 (t, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.44-6.35 (m, 4H), 6.07 (d, *J* = 15.6 Hz, 4H), 6.00 (td, *J* = 7.6, 15.6 Hz, 2H), 5.72 (dd, *J* = 5.6, 15.6 Hz, 2H), 5.67-5.59 (m, 2H), 4.90 (s, 4H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.54-2.36 (m, 6H), 2.30-2.17 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 6H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.07 (s, 18H), 1.05 (s, 18H), 0.25 (s, 6H), 0.23 (s, 6H), 0.18 (s, 6H), 0.15 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 166.3, 154.6, 136.9, 136.8, 135.7, 134.6, 132.7, 132.5, 131.8, 130.8, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 126.7, 124.9, 118.6, 113.6, 98.6, 94.5, 71.6, 70.0, 69.7, 67.9, 65.7, 55.8, 47.5, 45.6, 43.0, 40.9, 37.4, 31.9, 30.5, 26.3, 24.8, 19.8, 18.4, 18.3, 17.6, 2.0, 1.9, -4.0, -4.1; FT-IR (neat) 2929, 2279, 1727, 1578, 1467, 1377, 1261, 1034 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* 1644 [(M+H+Na)⁺]; HRMS (ESI) calcd. for C₉₂H₁₄₈O₁₆Si₄ [(M+Na)⁺] 1643.9742, found: 1643.8921.

マリノマイシン A (**1**)



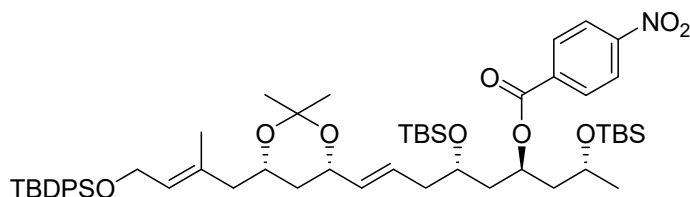
95 (13 mg, 0.00802 mmol) の THF (0.5 ml)溶液に 3 M 過塩素酸(0.1 ml)を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し粗生成物(28 mg)を得た。

粗生成物(28 mg)の Et₂O (13 ml)溶液にニトロメタン(1.3 ml)、1-ブタンチオール(0.84 ml)、臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体(1.04 g)を加え室温で 20 時間

攪拌した。反応液にメタノール(10 ml)を加え減圧下溶媒留去し残渣に水(5 ml)を加え酢酸エチル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し逆相高速液体クロマトグラフィー(ODS; MeCN/水= 3 / 1)で精製し黄色粉末状のマリノマイシン A (**1**) (5.0 mg, 0.0051 mmol, 63%, 2 steps)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +162^{\circ}$ (c 0.50, EtOH) (lit. $[\alpha]_{\text{D}} = +180^{\circ}$ (c 0.11, EtOH),¹) $[\alpha]_{\text{D}}^{36} = +173^{\circ}$ (c 0.01, EtOH),²) $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +168^{\circ}$ (c 0.09, EtOH)³); UV (EtOH) 343 ($\epsilon = 44051$), 359 ($\epsilon = 52122$), 377 ($\epsilon = 41858$) nm; ¹H NMR (500 MHz, pyridine-*d*₅) δ 12.10 (br s, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 14.5, 11.0 Hz, 2H), 6.56-6.49 (m, 6H), 6.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.21 (dt, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 2H), 6.01 (br s, 2H), 5.95 (dd, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 2H), 4.78 (br m, 2H), 4.63 (br m, 2H), 4.31 (br m, 2H), 4.29 (br m, 2H), 2.51 (dt, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.19 (ddd, *J* = 14.0, 7.5, 3.0 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 8H), 1.89 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, pyridine-*d*₅) δ 169.6, 156.6, 138.2, 137.0, 136.7, 135.7, 132.7, 132.3, 132.0, 131.0, 130.9, 129.4, 128.5, 128.2, 122.5, 116.2, 115.4, 72.9, 71.4, 70.0, 67.6, 63.8, 49.6, 45.8, 45.2, 44.1, 42.3, 24.6, 17.4; FTIR (neat) 3389, 1705, 1581, 1467, 1287, 1118, 1000 cm^{-1} ; MS (FAB) *m/z* 93 (100), 1019 [(M+Na)⁺]; HRMS (FAB) calcd for C₅₈H₇₆O₁₄Na [(M+Na)⁺] 1019.5133, found 1019.5105.

(2*R*,4*R*,6*S*,8*E*)-9-((6*S*)-((*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4*S*)-yl)-2,6-bis((*tert*-butyldi-methylsilyl)oxy)non-8-en-4-yl 4-nitrobenzoate (97**)**

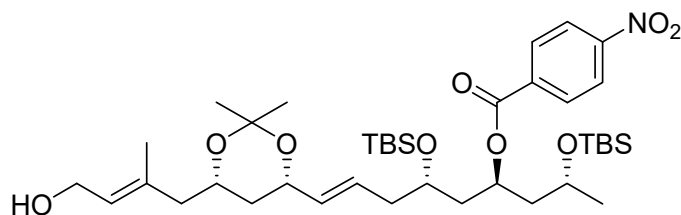


86 (3.64 g, 4.34 mmol)のトルエン溶液(500 ml)にトリフェニルホスフィン(6.83 g, 26.0 mmol)と DEAD (2.2 mol/l, トルエン溶液, 11.8 ml, 26.0 mmol)を加えた後、*p*-ニトロ安息香酸(4.35 g, 26.0 mmol)を徐々に加え室温で1時間攪拌した。この反応液を減圧下溶媒留去し、シリカゲル(20 g)でドライパックし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 200 g, ヘキサン/酢酸エチル= 20:1)で精製し、エステル **97** (3.26 g, 3.30 mmol, 76%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9.7^{\circ}$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)

8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 7.45-7.33 (m, 6H), 5.70 (td, $J = 6.8, 15.6$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.03 (dd, $J = 6.4, 14.0$ Hz, 1H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.04 (s, 6H), -0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 150.5, 136.3, 135.6, 134.0, 134.0, 133.6, 133.3, 130.5, 129.5, 127.6, 127.4, 126.7, 123.5, 98.5, 72.4, 70.0, 68.8, 67.5, 65.4, 61.0, 46.2, 45.0, 42.2, 40.7, 36.9, 31.6, 30.3, 26.8, 25.9, 24.4, 22.6, 19.8, 19.2, 18.0, 17.0, 14.1, -4.2, -4.6, -4.7; FTIR (neat) 2930, 2857, 1725, 1530, 1472, 1428, 1378, 1273, 1111 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 159 (100), 987 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{85}\text{NO}_9\text{Si}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 1010.5430, found 1010.5415.

(2*R*,4*R*,6*S*,8*E*)-2,6-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-9-((6*S*)-((*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4*S*)-yl)non-8-en-4-yl 4-nitrobenzoate (98)

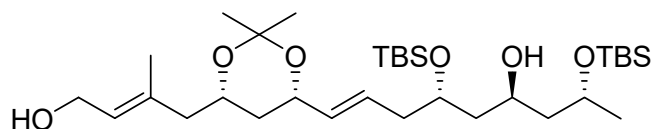


氷冷下、**97** (235 mg, 0.238 mmol)の DMF (4.8 ml)溶液に、酢酸/TBAF (1:1)溶液(0.28 ml, 0.262 mmol)を加え室温で 6 時間攪拌した。氷冷下、反応液を水(5 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(30 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 10 g、ヘキサン/酢酸エチル= 5:1)で精製し無色油状の **98** (158 mg, 0.212 mmol, 89%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.86 (td, $J = 16.4, 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 5.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.90-3.78 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.26 (dd, $J = 7.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.00 (s, 18H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 164.3, 150.6, 136.0, 134.8, 130.4, 128.5, 127.4, 126.3, 123.6, 98.6, 72.3, 69.9, 69.5, 67.8, 65.8, 59.2, 46.7, 45.6, 42.8, 41.3, 37.5,

30.5, 26.2, 24.6, 19.7, 18.3, 16.9, -4.0, -4.1, -4.4, -4.5; FTIR (neat) 3428, 2929, 2857, 1724, 1607, 1529, 1471, 1378, 1348, 1273, 1200, 1102, 1013 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 159 (100), 749 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{NO}_9\text{Si}_2$ (M^+) 749.4355, found 749.4362.

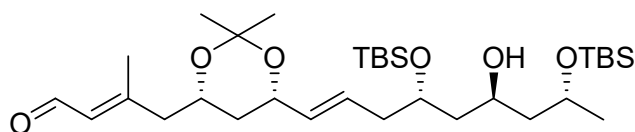
(2R,4R,6S,8E)-2,6-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-((6S)-((E)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)non-8-en-4-ol (99)



氷冷下、**98** (724 mg, 0.966 mmol)の THF/メタノール (2:1)溶液(12 ml)にナトリウムメトキシド(522 mg, 9.66 mmol)を加え室温で5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(5 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 16 g、ヘキサン/酢酸エチル= 4:1)で精製し無色油状の**99** (580 mg, 0.966 mmol, quant.)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (td, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H), 5.49-5.43 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 4H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.09 (dd, $J = 6.4, 14.0$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.10 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 134.2, 127.9, 127.5, 127.3, 98.6, 70.1, 67.8, 66.9, 64.4, 59.2, 46.7, 46.6, 44.3, 41.1, 37.5, 30.6, 26.2, 26.1, 23.7, 19.8, 18.3, 18.2, 16.9; FTIR (neat) 3446, 2929, 2857, 1472, 1379, 1255, 1200, 1093, 1004 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 585 (100), 600 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$] 623.4241, found 623.4247.

(2E)-4-((6S)-((E,4S,6R,8R)-4,8-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxynon-1-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)-3-methylbut-2-enal (100)

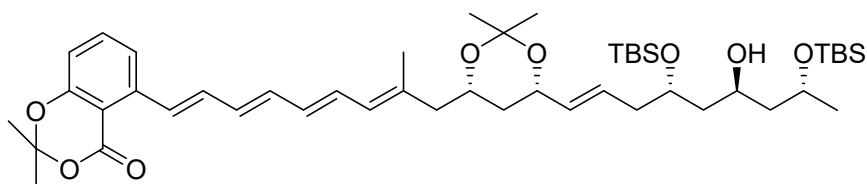


氷冷下、**99** (580 mg, 0.966 mmol)の MeCN/pH7.0 リン酸緩衝液(4:1)溶液(12 ml)

に、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペジニルオキシラジカル(453 mg, 0.290 mmol)、ジアセトキシノードベンゼン(311 mg, 0.966 mmol)を加え氷冷下 1.5 時間攪拌した。反応液を水(5 ml)で希釈し、酢酸エチル(30 ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 20 g、ヘキサン/酢酸エチル= 6:1)で精製し無色油状の **100** (560 mg, 0.937 mmol, 97%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -9.8^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.66 (td, $J = 7.2, 15.2$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 6.0, 15.6$ Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 3H), 4.07-3.98 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 7.6, 14.4$ Hz, 1H), 2.35-2.23 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.63-1.25 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 189.6, 133.8, 129.3, 127.8, 127.6, 98.7, 70.0, 69.8, 67.4, 67.0, 64.3, 46.9, 46.5, 44.5, 41.1, 37.3, 30.4, 26.1, 23.5, 19.6, 18.3, 18.1, 17.8, -4.3, -4.2, -4.5, -4.8; FTIR (neat) 3511, 2939, 2859, 1673, 1464, 1378, 1255, 1197, 1091, 1004 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 541 (100), 598 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2$ (M^+) 598.4085, found 598.4072.

5-((1E,3E,5E,7E)-8-(((6S)-((E,4S,6R,8R)-4,8-Bis((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-6-hydroxynon-1-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-(4S)-yl)methyl)nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,2-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (96)



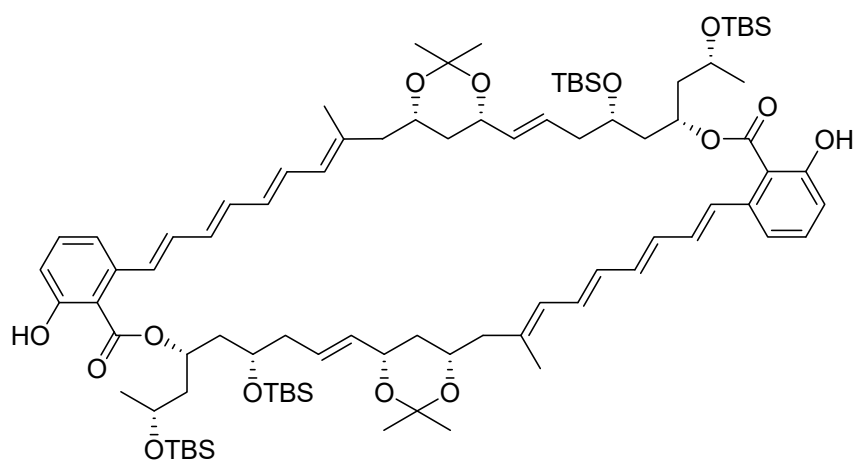
遮光下、塩化クロム(II)(1.84 g, 15.0 mmol)の THF(20 ml)溶液に **100** (785 mg, 3.74 mmol)、**148** (560 mg, 0.936 mmol)の THF 溶液 (5 ml)、ヨウ化リチウム(1.00 g, 7.48 mmol)を加えて 1 時間攪拌した。反応液を -40°C に冷却し、pH7.0 リン酸緩衝液 (10 ml)を加えて室温に昇温後、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 6 g、ヘキサン/酢酸エチル= 8:1) で素早く精製し、粗製の **101** (616 mg)を得た。

粗製の **101** (616 mg) と **23** (315 mg, 1.02 mmol)の THF(32 ml)溶液を脱気し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (394 mg, 0.341 mmol)、水酸化カリ

ウム水溶液(0.5 M, 10 ml, 5 mmol)を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液を水(10 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 300 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 50:1) で精製し、黄色アモルファス状の **96** (370 mg, 0.449 mmol, 48%, 2 steps)を得た。

$[\alpha]_{D^{23}} = -13.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 8.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.6, 15.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.40 (quint, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.19 (dd, $J = 9.6, 14.4$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.83 (td, $J = 7.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 5.6, 15.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.27-4.04 (m, 3H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.12 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.39-1.20 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 159.8, 157.4, 136.9, 136.0, 134.7, 134.1, 133.2, 132.0, 130.7, 130.1, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 120.6, 120.6, 115.8, 104.8, 98.7, 70.1, 68.1, 66.9, 64.3, 47.3, 46.5, 44.3, 41.0, 37.5, 30.6, 26.2, 26.0, 23.6, 19.8, 18.3, 18.1, 17.7, -4.3, -4.4, -4.5, -4.8; FTIR (neat) 3511, 2930, 1731, 1574, 1473, 1378, 1317, 1251, 1204, 1080 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 73 (100), 824 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Si}_2$ (M^+) 824.5078, found 824.5087.

Dimerization of **96** to **102**



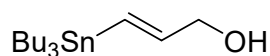
NaHMDS (1 M in THF, 1.45 mL, 1.45 mmol)の THF (25 mL)溶液を -10°C に冷却し、遮光下 **96** (300 mg, 0.364 mmol)の THF (11 mL)をキャニキュレーションにて 30 分かけて加えた。15 分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(5 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 20 g、ヘキサン/ 酢酸エチル= 12:1) で精製し、黄色油状の **102** (197 mg, 0.258 mmol, 71%)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -49.9^{\circ}$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 12.28 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 3.2, 5.6$ Hz, 2H), 6.79 (dd, $J = 14.4, 11.2$ Hz, 2H), 6.70-6.54 (m, 6H), 6.45 (dd, $J = 10.8, 14.0$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 5.86 (td, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H), 5.57 (td, $J = 6.0, 15.2$ Hz, 2H), 5.52-5.51 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.15-3.90 (m, 6H), 2.53 (dd, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 4H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.41-1.32 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.99 (s, 18H), 0.92 (s, 18H), 0.13 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), -0.03 (s, 6H), -0.04 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 172.1, 164.2, 141.8, 136.5, 135.1, 134.7, 134.4, 134.0, 132.8, 132.6, 132.3, 130.5, 128.7, 126.9, 119.8, 117.7, 111.1, 98.9, 73.7, 70.2, 68.7, 67.5, 66.7, 48.0, 45.9, 42.7, 42.4, 38.0, 30.4, 26.2, 24.6, 19.8, 18.2, 16.9, -4.0, -4.2, -4.4, -4.6; FTIR (neat) 2929, 2857, 1654, 1590, 1450, 1379, 1257, 1220, 1167, 1119 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 73 (100), 1533 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{88}\text{H}_{141}\text{O}_{14}\text{Si}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 1533.9399, found 1533.9386.

マリノマイシン A (**1**).

102 (191 mg, 0.125 mmol) の THF (20 ml)溶液に 3 M 過塩素酸(4.0 ml)を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ODS: 20 g、メタノール/水= 6:1) で精製し、黄色粉末状のマリノマイシン A (**1**) (90.1 mg, 0.0888 mmol, 71%)を得た。

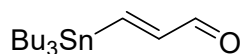
(E)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (**137**)



2-プロピン-1-オール(**38**) (11.3 g, 200 mmol)のヘキサン(500 ml)溶液に、水素化トリブチルスズ(59 ml, 220 mmol)、AIBN(3.28 g, 20 mmol)を加え、24 時間加熱還流した。氷冷下、反応液に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml×2)で抽出し、飽和食塩水(300 ml)で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Silica gel: 250 g, ヘキサン : 酢酸エチル= 3 : 1-2 : 1)で精製し、黄色油状の **137** (50.7 g, 146 mmol, 73%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.15-6.12 (m, 2H), 4.16 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.33-1.23 (m, 6H), 0.90-0.82 (m, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 128.2, 66.3, 29.0, 27.0, 9.4; MS (EI) m/z 291 (100), 348 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{OSn}$ (M^+) 348.1468 found: 348.1479.

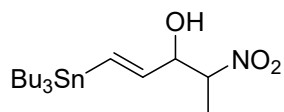
(E)-3-(Tributylstannyl)acrylaldehyde (**138**)



-78 °Cに冷却した二酸化オキサリル(0.66 ml, 6.894 mmol)のジクロロメタン(24 ml)溶液にジメチルスルホキシド(1.0 ml, 13.79 mmol)を加え 30 分間攪拌後、**137** (2.0 g, 5.74 mmol) のジクロロメタン(5 ml)溶液を加え 30 分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(2.9 ml, 20.68 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌後、水(20 ml)で希釈し、酢酸エチル(30 ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 30 g、ヘキサン/酢酸エチル= 20:1)で精製し黄色油状の **138** (1.89 g, 95%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.62, (d, $J = 7.2, 19.2$ Hz, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 193.6, 163.2, 147.6, 28.8, 27.2, 13.6, 9.8; FT-IR (neat) 2957, 2695, 1694, 1463, 1376, 1278, 1190, 1073 cm^{-1} ; MS(EI) m/z : 289 (100), 346 (M^+); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{OSn}$ (M^+) 346.1318, found 346.1328.

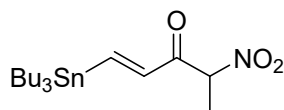
(E)-1-(Tributylstannyl)-4-nitropent-1-en-3-ol (139)



138 (850 mg, 2.46 mmol)のニトロエタン(2 ml)溶液に、トリエチルアミン(2 ml)を加え、室温下2時間攪拌した。氷冷下、反応液に水(10 ml)を加え、酢酸エチル(30 ml)で抽出し、飽和食塩水(10 ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Silica gel: 10 g, ヘキサン:酢酸エチル=13:1)で精製し、黄色油状の **139** (704 mg, 1.67 mmol, 68%, dr = 4:1)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.45-6.35 (m, 1H), 5.97-5.84 (m, $J = 19.2$ Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 2.34, (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.54-1.45 (m, 9H), 1.35-1.25 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5, 135.4, 86.9, 76.9, 29.0, 27.2, 16.0, 13.6, 7.9; FT-IR (neat) 3448, 2964, 1560, 1457, 1359, 1182 cm^{-1} ; EIMS m/z : 289 (100), 421 (M^+); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Sn}$ (M^+) 421.1639, found 421.1633

(E)-1-(Tributylstannyl)-4-nitropent-1-en-3-one (140)

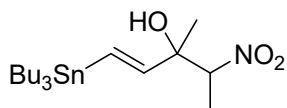


139 (3.07 g, 7.29 mmol)のジクロロメタン(73 ml)溶液に、氷冷下、炭酸水素ナトリウム(1.84 g, 21.87 mmol)と Dess-Martin 試薬(4.64 g, 10.93 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に氷冷下、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml $\times 2$)で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 120 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1)で精製し、無色油状のケトン **140** (2.67g, 6.34 mmol, 87%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 5.64 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.6, 158.1,

139.9, 85.9, 28.9, 27.1, 15.4, 13.6, 9.8; FT-IR (neat) 2964, 1688, 1567, 1455, 1385, 1186, 1048 cm^{-1} ; EIMS m/z : 305 (100), 419 (M^+); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Sn}$ (M^+) 419.1482, found 419.1479.

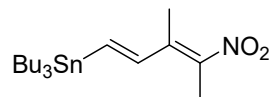
(E)-1-(Tributylstannyl)-3-methyl-4-nitropent-1-en-3-ol (124)



140 (12.2 g, 29.1 mmol)の THF(291 ml)溶液に、氷冷下、メチルマグネシウムブロミド(29.1 ml, 1 M THF 溶液, 87.3 mmol)を加え、20 分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(2 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml \times 2)で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel: 300 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1)で精製し、無色油状の **124** (11.08 g, 25.61 mmol, 88%, $dr = 4 : 1$)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.37 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.55-1.45 (m, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 129.8, 90.1, 74.6, 28.9, 27.2, 25.9, 13.6, 9.5; FT-IR (neat) 3553, 2968, 1556, 1360, 1078 cm^{-1} ; EIMS m/z : 319 (100), 435 (M^+); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Sn}$ (M^+) 435.1795, found 435.1791.

Tributyl((1*E*,3*E*)-3-methyl-4-nitropenta-1,3-dienyl)stannane (**116**)



124 (11.08 g, 25.46 mmol)のジエチルエーテル(350 ml)溶液に、氷冷下、DMAP(37.3 g, 305.5 mmol)、無水酢酸(14.4 ml, 152.8 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 ml)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂ = 20 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1)で精製し、粗生成物 **141** (10.23 g)を得た。

141 (10.23 g)の *tert*-ブチルアルコール(240 ml)溶液に、炭酸カリウム(3.6 g, 25.73 mmol)を加え、60 °Cで22時間攪拌した。反応溶液に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂ = 100 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1)で精製し、**116** (6.96 g, 16.68 mmol, 65%, *EZ* = 2 : 1)を得た。

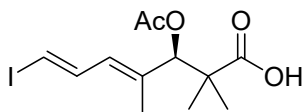
(*E*)- Isomer (**116a**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 0.91-0.85 (m, 15H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 141.6, 141.1, 133.1, 29.0, 27.2, 15.5, 14.8, 13.6, 9.7; FT-IR (neat) 2956, 2926, 1520, 1463, 1377, 1341, 1194 cm⁻¹; EIMS *m/z*: 360 (100), 417 (M⁺); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₃₅NO₂Sn (M⁺) 417.1690, found 417.1704.

(*Z*)- Isomer (**116b**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 0.98-0.82 (m, 15H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 140.7, 138.2, 132.5, 29.0, 27.2, 16.8, 14.5, 13.6, 9.7; FT-IR (neat) 2956, 2926, 1520, 1463, 1343 cm⁻¹; EIMS *m/z*: 360 (100), 417 (M⁺); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₃₅NO₂Sn (M⁺) 417.1690, found 417.1703.

左セグメント (143)

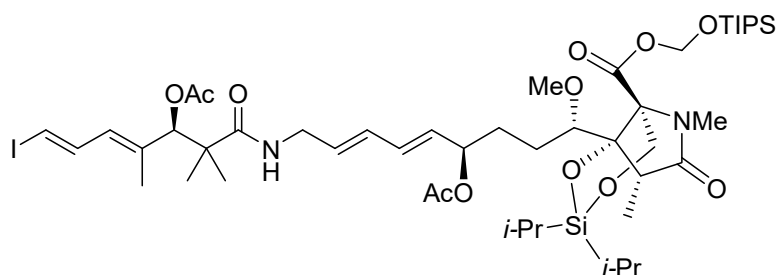


化合物 **114** (800 mg, 2.47 mmol) の THF /メタノール/水 = 3 / 1 / 1 の混合溶液 (25 ml) に、氷冷下、水酸化リチウム一水和物(259 mg, 6.17 mmol) を加え、室温で攪拌した。16 時間後、氷冷下、0.5 M 塩酸水溶液(10 ml) を加え、酢酸エチル(20 ml) で抽出し、有機層を飽和食塩水(20 ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧下溶媒留去し、粗生成物としてカルボン酸 **142** (784 mg) を得た。

カルボン酸 **142** (784 mg) のピリジン(1.98 ml) 溶液に、氷冷下、無水酢酸(1.98 ml) を加え、室温で攪拌した。20 時間後、氷冷下、炭酸水素ナトリウム(600 mg) のメタノール(10 ml) 溶液を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。0.5 M 塩酸水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル(20 ml × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水(10 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧下溶媒留去し、黄色油状の **143** (870 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{23} +5.2^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, *J* = 11.2, 14.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.7, 169.6, 140.7, 134.0, 129.1, 81.0, 80.8, 46.7, 22.2, 20.8, 20.5, 15.4; FT-IR (neat) 3152, 2985, 1742, 1705, 1370, 1232, 1031 cm⁻¹; EIMS *m/z*: 223 (100), 352 (M⁺); HRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₇O₄I (M⁺) 324.0171, found 324.0168.

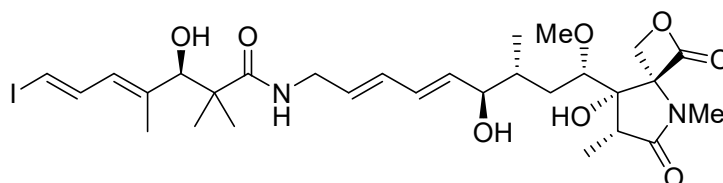
アミド (144)



左セグメント **143** (36.5 mg, 0.0996 mmol) のジクロロメタン(1 ml)溶液に N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(31.7 mg, 0.125 mmol)及びトリエチルアミン(0.035 ml, 0.249 mmol)を加え、室温で 2.5 時間攪拌し、酸無水物とした。一方、右セグメント **109** (48.0 mg, 0.0498 mmol) のジクロロメタン(1 ml)溶液に DBU (0.011 ml, 0.0727 mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌し、Fmoc 保護基を除去した。上述のアミンの反応溶液を酸無水物の反応溶液へ加え、遮光下 1.5 時間室温で攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(5 ml)で希釈し、酢酸エチル(10 ml × 2)で抽出した。有機層を 1 M HCl (10 ml)で洗浄し、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、綿栓濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン / 酢酸エチル=1 / 1)にて精製し、無色油状の **144** (33 mg, 0.0334 mmol, 67%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} +18.9$ (*c* 0.63, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, *J* = 11.2, 14.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 11.2, 14.4 Hz, 1H), 6.12 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.85 (brt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.65 (dt, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.16 (dd, *J* = 7.6, 14.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.25-0.78 (m, 47H); ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃) δ 176.5, 174.6, 170.0, 169.3, 169.0, 140.8, 134.5, 133.2, 131.3, 130.5, 129.2, 128.9, 85.5, 84.9, 83.0, 81.9, 80.8, 77.8, 77.3, 72.1, 61.0, 58.7, 46.2, 44.3, 43.2, 41.4, 34.6, 32.9, 27.2, 25.8, 22.7, 21.7, 22.2, 21.0, 17.7, 17.0, 17.0, 16.8, 16.7, 16.4, 15.3, 13.8, 13.3, 11.8, 8.1; FTIR (CDCl₃) 3372, 2945, 2868, 1738, 1701, 1658, 1525, 1464, 1372, 1237, 1174, 1129 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 1075 [(M+H)⁺]; HRMS (FAB) calcd for C₄₉H₈₄N₂O₁₂Si₂I [(M+H)⁺] 1075.4607, found: 1075.4597.

ビニルヨージド (121)



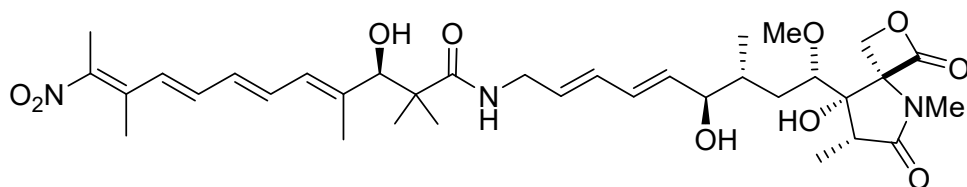
化合物 **144** (149 mg, 0.151 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、氷冷下フッ化水素-ピリジン (1 ml) 加えた。遮光下 4 時間攪拌後、酢酸エチル (5 ml) で希釈し、酢酸エチル (10 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、綿栓濾過し、減圧下溶媒を留去し、カルボン酸 (140 mg) を粗生成物として得た。

続いて、カルボン酸 (140 mg) の THF / 水 = 4 / 1 の混合溶液 (5 ml) に、水酸化リチウム一水和物 (63.4 mg, 1.51 mmol) を加えた。遮光下室温で 6 時間攪拌後、アンバーライト IRC-76 を加え、pH を 4-5 とし、THF を用いて綿栓ろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、テトラヒドロキシカルボン酸 **145** (128 mg) を得た。

次に、テトラヒドロキシカルボン酸 **145** (128 mg) の THF (4.5 ml) 溶液に、ジイソプロピルアミン (0.074 ml, 0.603 mmol) と HATU (115 mg, 0.302 mmol) を加え、遮光下室温で 10 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水 (1 ml) を加えた後、酢酸エチル (5 ml × 2) で抽出後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール = 20 / 1) で精製し、無色油状の **121** (27 mg)、カルボン酸と HATU が縮合した活性種 (28 mg) を得た。活性種 (28 mg) の THF (2 ml) 溶液にジイソプロピルアミン (0.074 ml, 0.603 mmol) を加え遮光下室温で 10 時間攪拌後、先ほどと同様の精製を行った。この操作を合計 2 回繰り返すことで無色油状の **121** (41.3 mg, 0.0664 mmol, 44%, 3 steps) を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -3.7$ (*c* 0.20, CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.20 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 174.8, 170.2, 141.1, 138.5, 134.1, 131.5, 131.1, 129.7, 129.8, 128.4, 86.0, 83.5, 82.4, 79.9, 79.6, 65.6, 57.1, 44.8, 42.2, 41.1, 38.6, 37.1, 32.8, 26.2, 25.5, 21.6, 17.5, 13.7; FTIR (CDCl₃) 3371, 2936, 1823, 1688, 1631, 1528, 1389 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 467 (100), 674 (M⁺); HRMS (FAB) calcd. for C₂₉H₄₃IN₂O₈ (M⁺) 674.2177 found: 674.2187.

ラジヨラマイシン B (120)

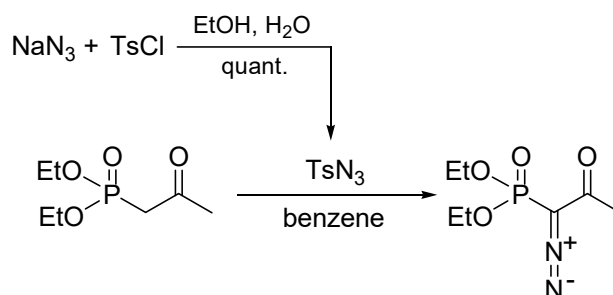


スタナン **116a** (43.4 mg, 0.104 mmol)、ビニルヨージド **121** (35 mg, 0.0519 mmol) の DMF (1.0 ml) 溶液を脱気後、ヨウ化銅 (1.0 mg, 0.00519 mmol)、フッ化セシウム (1.58 mg, 0.0104 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3.0 mg, 0.00519 mmol) を順に加え、遮光下室温で攪拌した。30 分間後、反応液に水 (5 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー (ODS; MeCN / 水 = 1.5 / 1) で精製し、ラジヨラマイシン B (**120**) (7.8 mg, 0.0116 mmol, 22%) を得た。

$[\alpha]_D^{23} = -4.8^\circ$ (*c* 0.30, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 6.36 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 14.5, 10.5$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.72-5.65 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.25 (brs, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.46 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 15.5, 6.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz CDCl_3) δ 177.6, 174.8, 170.2, 144.5, 140.4, 135.4, 134.0, 132.9, 132.8, 131.9, 131.5, 131.1, 129.8, 128.6, 127.6, 86.0, 83.8, 79.6, 65.6, 57.1, 45.0, 42.2, 41.2, 37.1, 32.8, 26.2, 25.7, 21.6, 17.5, 17.0, 15.2, 13.7, 10.1; CD (1.4 μM , MeOH) ($\Delta\epsilon$) 210 (1.69) nm; FT-IR (neat) 3352, 2928, 1825, 1691, 1512, 988, 892, 752 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_{10}$, $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 674.3647, found 674.3657.

参考文献及びノート

- 1) Kwon, H. C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1622.
- 2) a) Nicolaou, K. C.; Andrea, L. Nold.; Robert, R. Milburn.; Corinna, S. Schindler. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6527. b) Nicolaou, K. C.; Nold, A. L.; Milburn, R. R.; Schindler, C. S.; Cole, K. P.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760.
- 3) Evans, P. A.; Huang, M. H.; Michael, J. L.; Sergio Maroto *Nature Chemistry*, **2012**, *4*, 680.
- 4) Manam. R. R.; Teisan, S.; White, D. J.; Nicholson, B.; Grodberg, J.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Mosca, D. A.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 240.
- 5) Oh, D.; Ko, K.; Lee, S.; Kim S.; Kim, E.; Oh, K.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2099.
- 6) Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391.
- 7) Hatakeyama, S.; Satoh, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7425.
- 8) Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017.
- 9) Hatakeyama, S.; Masaki, H.; Maeyama, j.; Kamada, J.; Esumi, T.; Iwabuchi Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5216.
- 10) Lie, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253.
- 11) Müller, Stephan.; Liepold, Bernd.; Roth, Gerald, J.; Bestmann, Hans, Jürgen. *Synlett* **1996**, 521. Bestmann 試薬は以下のように合成して用いた。



- 12) (a) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Poni, G.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4626. (b) Cardillo, G.; Orena, M.; Poni, G.; Sandri, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 465. (c) Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Brown, E. G.; Morimoto, A.; Jemstedt, K.K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4013. (d) Bartlett, P. A.; Jemstedt, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4829. (e) Duan, J. J.-W.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B., III. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 6439.
- 13) Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517.

- 14) Molandar, G. A.; Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313.
- 15) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644.
- 16) Higashibayashi, S.; Shinko, K.; Ishizu, T.; Hashimoto, K.; Shirahama, H.; Nakata, M. *Synlett* **2000**, 1306.
- 17) Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
- 18) Nishimaru, T.; Kondo, M.; Takeshita, K.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8459.
- 19) Eto, K.; Yoshino, M.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398.
- 20) Hatakeyama, S. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 217.
- 21) Yoshino, M.; Eto, K.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8164.
- 22) Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352.
- 23) Verkade, J. G.; Kisanga, P. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298.
- 24) Evans, D. A.; James, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.
- 25) Pathak, R. *et. al. Bio. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1695.
- 26) (a) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132;
(b) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、6年間に終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科畑山範教授に心より感謝致します。本研究において懇切丁寧な御指導、御助言を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科石原淳准教授に深く感謝致します。研究のみならず公私に渡り丁寧な御指導、御助言を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科高橋圭介助教(現東邦大学薬学部准教授)に感謝致します。本論文を作成するにあたり、御助言、御校閲を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 尾野村治教授、田中正一教授に感謝致します。

研究室生活において初心者である著者に丁寧にご指導して頂きました芝原撰也博士に感謝致します。ラジヨラマイシン類天然物全合成の基盤を築き、研究室生活においてとても熱心に御指導して下さった江藤康平博士に感謝致します。マリノマイシン A 全合成の礎を築いて下さった近藤維志修士、竹下公人修士に感謝致します。短い期間ではありましたが、公私ともに多くの御助言を頂きました東北大学薬学部川住宗生博士に感謝致します。研究室での生活、実験共に丁寧な御指導、御助言を頂きました浦辺郁也博士、松原孝冒博士、山口峻修士、向江桂(旧姓：川野)修士、白石和範修士、横井裕一修士、吉野円香修士に感謝致します。実験面や生活面等において丁寧に、そして時に厳しく御指導頂きました富澤慧修士、野村祐介修士、宮本尚平修士、宮原哲哉修士、山下裕貴修士に感謝致します。著者に最も身近な存在であり、高い目標であるとともに良き相談相手となり励まして下さいました佐々木宏隆修士、中本義人修士、山口大介修士、秋岡由貴(旧姓：渡邊)修士に感謝致します。日夜、公私に渡り共に頑張ってきた薬品製造化学研究室の皆様に感謝致します。核磁気共鳴スペクトル、質量分析の測定を行って頂きました長崎大学機器分析センター稲田勝博氏、山口憲昭氏、津田信明氏に感謝致します。6年間の学生生活を共に過ごし、励ましあった多くの友人に感謝致します。

最後に著者の長きに渡る学生生活を支え、見守ってくれた家族に心より感謝致します。

平成 28 年 3 月