

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-521135

(P2023-521135A)

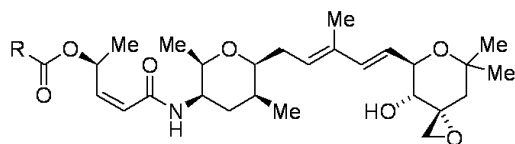
(43)公表日 令和5年5月23日(2023.5.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 493/10 (2006.01)	C 0 7 D 493/10	C S P 4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
A 6 1 K 31/35 (2006.01)	A 6 1 K 31/35	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全47頁) 最終頁に続く		

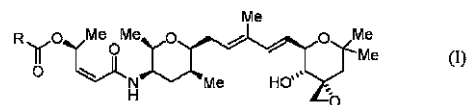
(21)出願番号	特願2022-561608(P2022-561608)	(71)出願人	391015708
(86)(22)出願日	令和3年4月8日(2021.4.8)		ブリistol・マイヤーズ スクイブ カン
(85)翻訳文提出日	令和4年12月6日(2022.12.6)		パニー
(86)国際出願番号	PCT/US2021/026408		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I
(87)国際公開番号	WO2021/207511		B B C O M P A N Y
(87)国際公開日	令和3年10月14日(2021.10.14)		アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャー
(31)優先権主張番号	63/007,564		ジー州 プリンストン、ルート 2 0 6 ア
(32)優先日	令和2年4月9日(2020.4.9)		ンド・プロビンス・ライン・ロード
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(71)出願人	501244222
			ザ スクリプス リサーチ インスティテ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		ュート
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニ
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		ア州ラ・ホヤ、ノース・トーリー・パイ
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		ンズ・ロード 1 0 5 5 0
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100145403
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 メアヤマイシン類似体および使用方法

(57)【要約】



(I)



(I)

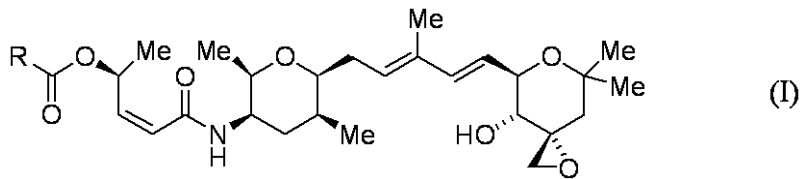
式中、Rが本明細書にて定義されるとおりである式(I)の化合物は、抗がん作用を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I):

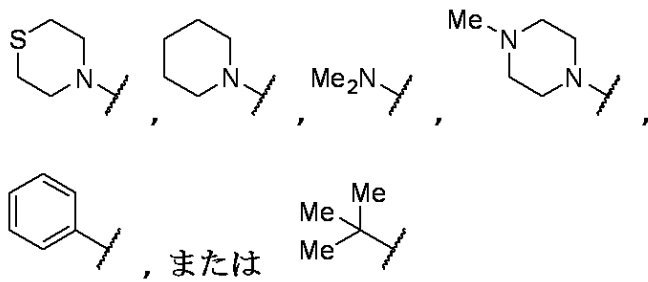
【化 1】



10

[式中、R は、

【化 2】



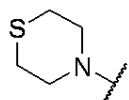
20

である] の化合物。

【請求項 2】

式中、R が、

【化 3】



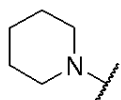
30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、R が、

【化 4】

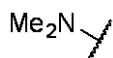


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式中、R が、

【化 5】



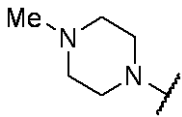
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式中、R が、

50

【化 6】

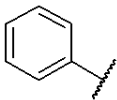


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式中、R が、

【化 7】



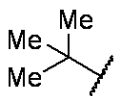
10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

式中、R が、

【化 8】



20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

がん罹患している対象を治療するための方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物(I)を、その対象に投与することを特徴とする、方法。

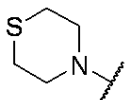
【請求項 9】

上記がんが、白血病、結腸がん、または乳がんである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

化合物(I)中の R が、

【化 9】



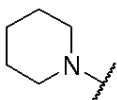
30

である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

化合物(I)中の R が、

【化 10】



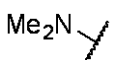
40

である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 12】

化合物(I)中の R が、

【化 11】



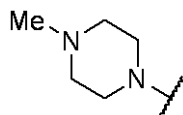
である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

50

【請求項 13】

化合物(I)中のRが、

【化 12】

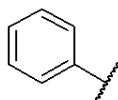


である、請求項8または9に記載の方法。

【請求項 14】

化合物(I)中のRが、

【化 13】

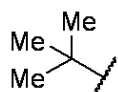


である、請求項8または9に記載の方法。

【請求項 15】

化合物(I)中のRが、

【化 14】



である、請求項8または9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

出願は、2020年4月9日出願の米国仮出願番号第63/007564号の優先権を米国特許法第119条(e)の下に主張するものであって、その開示の全てをあらゆる目的のために参照により本明細書に組み込むものである。

【0002】

連邦政府支援の研究であることに関する声明

本発明はアメリカ国立衛生研究所が認可した米国政府支援の補助(Grant No. CA042056 D.L.B)を受けて行われた。米国政府は本発明に関して一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

本開示は、細胞毒性を有するメアヤマイシンおよびその類似体、その製造方法、および特に抗がん剤としてのそれらの使用方法に関する。

【0004】

FR901464は、元々シュードモナス属の細菌No.2663から単離され(文献1)、有効な抗がん抗生物質としての初期の物質である。現在スプライソスタチン(文献2)およびタイランスタチン(文献3)を含む有効な抗がん抗生物質が増加しつつある。FR901464の全合成により各サブユニットの構造および相対立体化学が同定され、FR901464の絶対立体化学の同定が可能となった(文献4~8)。

10

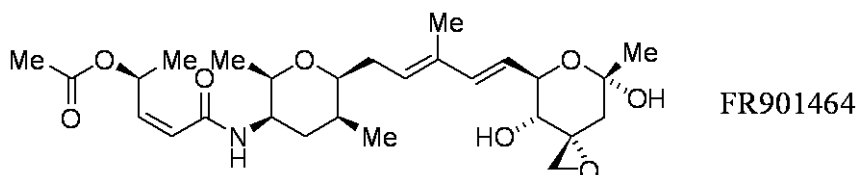
20

30

40

50

【化 1】

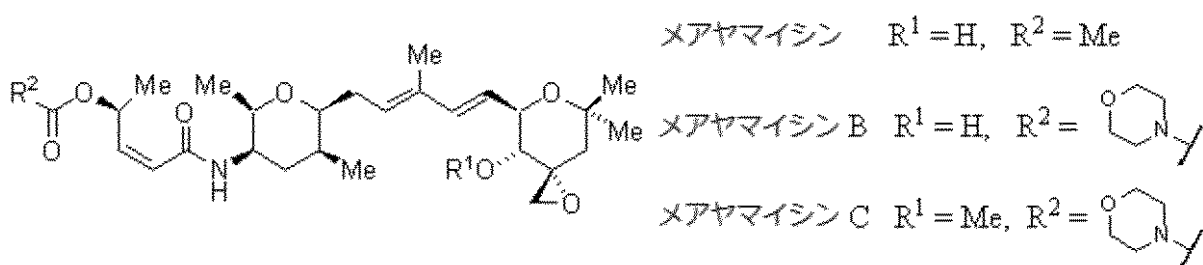


【0005】

KoideらはFR901464の生理学的条件下での限界不安定性を調査し、右側サブユニットが原因であるというそれまでの見解を確認した。そこで3級アルコールをメチル基で置換すると、化合物が短時間で分解されることを回避できるだけでなく、有効性が100倍向上することを発見した(文献4、7)。合成して得られた類似体はメアヤマイシンと命名され、この初期の重要な発見により、全合成で入手可能な類似体のバリエーションが増えつつある(文献4、6、9、13、17)。代表的なメアヤマイシンの構造を一部以下に示す。

10

【化 2】



20

【0006】

YoshidaらはFR901464がスプライソソームのサブユニットに結合し、スプライソソーム錯体の作用を阻害することでメッセンジャーRNA前駆体(mRNA前駆体)からmRNAの産生を阻害する、新たなメカニズムで作用することを発表した(文献14)。その後まもなく、Koideらはメアヤマイシンが類似メカニズムで作用することを立証した(文献15)。スプライソソームの阻害は、がん細胞の増殖および転移の両方の制御に効果的であることが示されており、それらの中の一部はインビボで有効な抗がん活性を示す(文献16)。

30

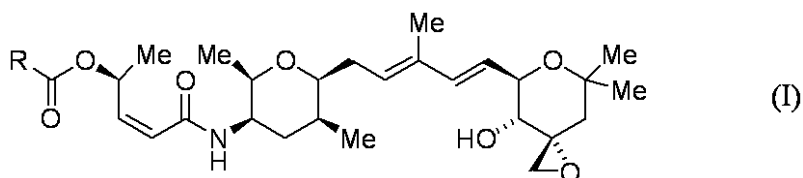
【発明の概要】

【0007】

本開示は、特に左側サブユニット中心に修飾したメアヤマイシンおよびその新規類似体の合成に関するものであり、短時間かつ、スケール変更が可能な適切なメアヤマイシンの全合成を含む。

【0008】

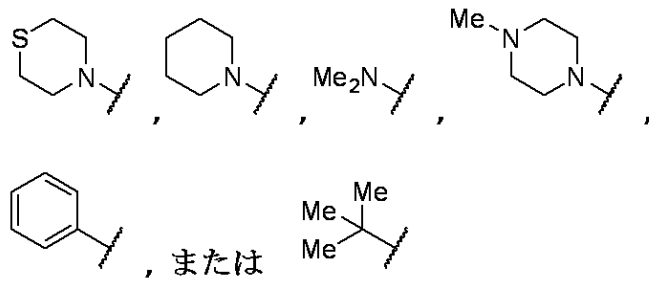
ある態様において、本開示は、式(I)：



40

[式中、
Rは、

【化 3】



10

である]

に記載の化合物を提供する。

【0009】

別の態様において、がん(特に白血病、結腸がんおよび乳がん)に罹患している対象に、治療上有効量の式(1)に記載の化合物を投与することを特徴とする、そのような対象を治療するための方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

合成方法

20

メアヤマイシン(1)またはその類似体の構成に用いる3つの各サブユニット(7、15および22)は、下記の逆合成解析に示すように、8つ全てのキラル中心が入手しやすく安価な出発物質に含まれるキラル中心によって導入、または制御されるキラルプール出発中間体から得られる。

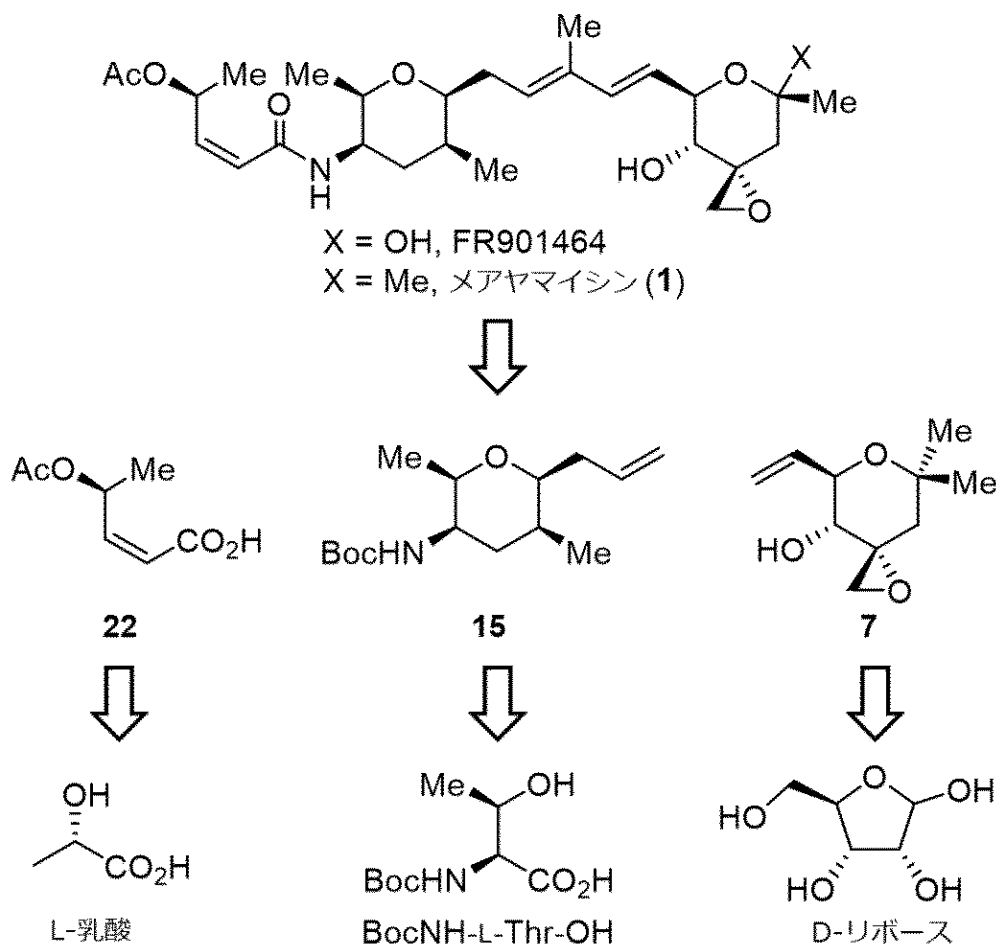
30

40

50

【化 4】

逆合成解析



10

20

【 0 0 1 1 】

3つのサブユニットのうち最も困難だったのは、3つの立体中心であり、不可欠な反応性エポキシドである右側テトラヒドロピラン7である。下記のスキーム1のように、7は、D-リボースから3つの単純なステップで製造できる公知のアルデヒド2(文献18)から、4つのステップで合成される。市販で入手可能な2-メチルアリルマグネシウムクロリド(2当量)のグリニャールをアルデヒド2(THF、5時間、0～25℃、5時間、61～65%)に添加し、3を不要なジアステレオマーとの混合物として得た。アルコール3のデス・マーチペルヨージナン(DMP)酸化(DMP1.5当量、CH₂Cl₂、0℃、3時間、78～88%)、続いて酸触媒によるアセトニドの脱保護、ケトンとの結合によるアルケン異性化、および遊離末端アルコールの6-endo-trig環化により、環状ケトン6を得た。この反応の初期最適化において、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)/MeOHを用いて3を処理(PPTS 0.2当量、60℃、4時間)することで主に対応するジオールを得て、続いて1M塩酸(MeOH/H₂O 9:1、60℃、2～4時間)を添加することで二重結合がケトンに異性化し、化合物5が得られることが分かった。精製せずに、粗製化合物5をAmberlyst-15で処理(CHCl₃、12時間、80℃、12時間)し、次いで末端のアルコキシ6-endo-trig共役付加により、化合物6を得た(全体で76%)。最後に文献19のプロトコールに従って、ジアステレオ選択的エポキシドの導入により、化合物6から右側サブユニット7を得た(61～73%)。さらに、市販で入手可能な安価な出発物質から7への簡潔な合成(4～5ステップ、2から全体で30%; 7～8ステップ、D-リボースから全体で20%)に加えて、スキーム2の方法は、ジアステレオマーの生成を回避し、絶対立体化学を完全に制御可能である。

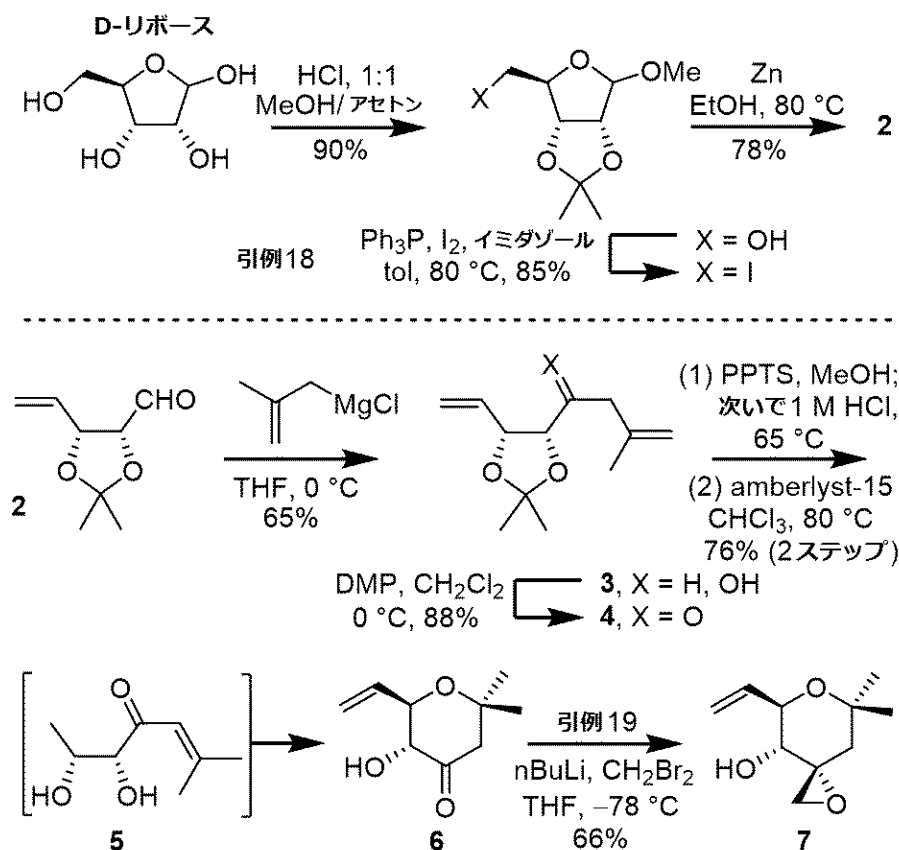
30

40

50

【化 5】

スキーム 1



10

20

【 0 0 1 2 】

4つのキラル中心を有する中央テトラヒドロピラン15を、スキーム2の方法により合成した。これは相対および絶対立体化学を決定するキラルプールによって異なり、文献6の方法の一部に基づいて行われる。公知の出発物質9(文献20)、および既に報告されている

ワインレブアミドのDIBAL-H還元(DIBAL-H 2当量、CH₂Cl₂、-78 °C、3時間、文献20)を含む、BocNH-L-Thrからの3ステップ(MeONHMe 1当量、EDCI 1.2当量、HO Bt 1.2当量、(iPr)₂NEt 2当量、CH₂Cl₂、25 °C、22時間; PPTS 0.2当量、MeC(O Me)₂Me 10当量、THF、還流、18時間、2ステップで88%)により合成される、BocNH-L-Thr由来のGarnerアルデヒドの変形を用いて中央の15を合成した。続いて、得られた粗製アルデヒド9と10のZ選択的変形Wadsworth-Horner-Emmons反応(文献21)により、α,β-不飽和エステル11を得た(86%、4.6:1 Z:E)。ここでZ異性体が優先的に生成されたが、確実なラクトン化のために求められるわけではない。酸触媒を用いた10-カンファースルホン酸(CSA)のN,O-ケタール開裂およびその後のラクトン化(CSA 0.05当量、MeOH、23 °C、4日間、74%)により、12を1ステップで得られることが分かった

。これと同一の中間体からKoideらの方法を利用して15を合成しようとしたが、合成に時間がかかり、技術的にも困難であった。続いてアルケン12の還元を文献6記載の条件下(2mol% PtO₂、H₂、EtOH、23 °C、2時間、98%)で行ったがジアステレオ選択性が報告されているよりも低く(6:1 vs 10:1)、13は、少量のラクトンエタノリシス生成物の不純物を伴って得られた。これを改善するため、単に使用する溶媒をTHFに変えて反応を行うと(23 °C、15時間)と、溶媒によりラクトン環が開環した副生成物が生成されず、定量的に高い収率および高いジアステレオ選択性で13を得られた(10:1, THF/EtOH、iPrOH、EtOAc)。13から15へ変換するためには、既に報告されている2ステップ(文献6)より実用的な最適化が必要であった。市販で入手可能なアリルマグネシウムクロリド(1.9当量)と13の反応を文献6に詳述の通り行くと、相当量の二重付加生成物が観測さ

30

40

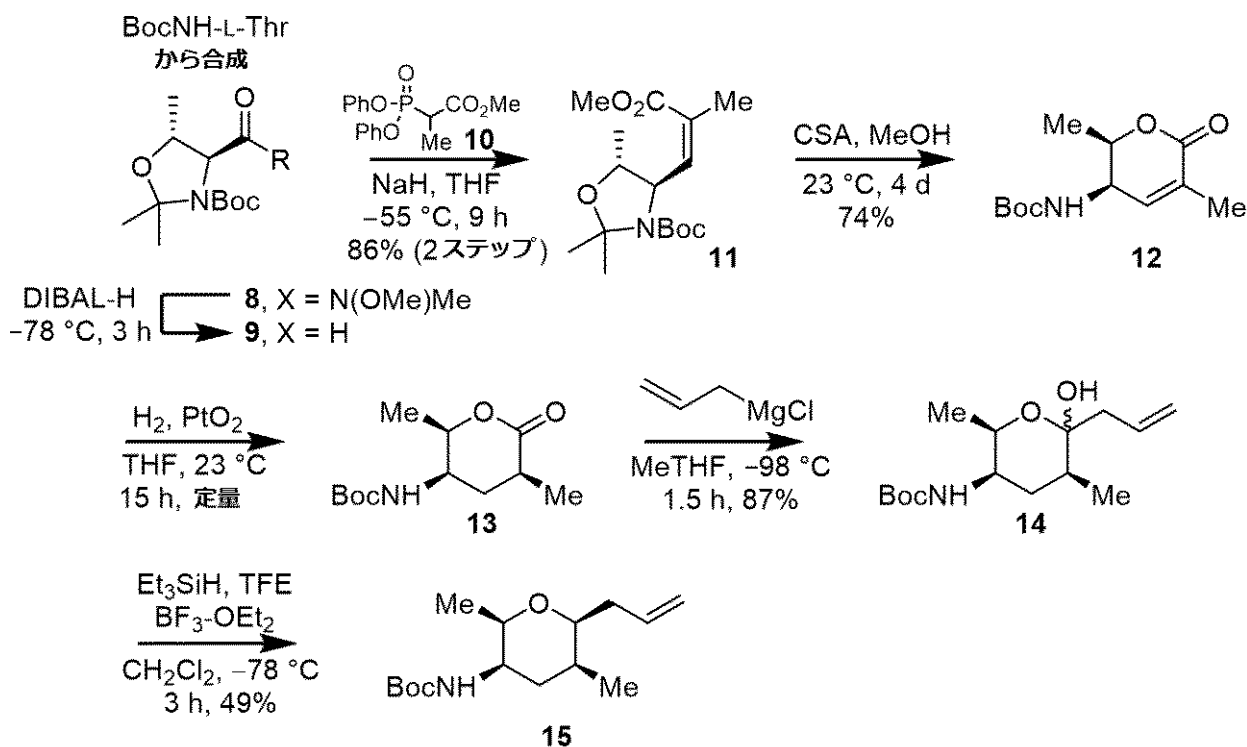
50

れ、13から15への全体での転化率は報告されているよりも低いものとなった。アリルマグネシウムクロリドの当量を減少させる(1.3~1.6当量)と過剰反応物は減少するが、出発物質13の回収量が増加し、転化率は改善されない。しかし、反応温度を低くし(-98 vs -78)、反応溶媒を変更(2-MeTHF vs THF)することで、過剰付加物の量は最小限(6%)となり、高い収率で14が得られ(87%)、また出発物質のラク톤を7%回収した。最終的に転化率が改善し、ラクトールのジアステレオ選択的還元により、15が転化率49%で得られ、トリエチルシラン(10当量)およびトリフルオロエタノール(TFE、8当量)を-78で添加し、10分間攪拌後、BF₃·OEt₂(4当量)を添加すると、中央サブユニットの合成がグラムスケールで完了した(BocNH-L-Thrから8ステップを経て全体で25%)。

【化6】

10

スキーム2



20

30

【0013】

もっとも単純な3つのサブユニット、左側サブユニット22はいくつかの方法で合成され、そのうちの2つをスキーム3に図示した。最終の目的構造(例えばメアヤマイシン1 vs 類似体)によって用いる方法を選択する。メアヤマイシン(1)の合成には、初めに市販で入手可能な光学活性アルキンアルコール16から直接出発する方法を行った。エチルビニルエーテルでアセタール保護し(1.1当量、0.1当量 PPTS、CH₂Cl₂、23、2時間、96%)、Boc₂Oでアルキンをカルボキシル化し、中間体18(80%、2ステップ)の精製をせずにアセタールを脱保護し、アルコールをアセチル化し(82%)、続いてリンドラ触媒を用いてアルキンを立体選択的にcisアルケンに還元し、続いてt-ブチルエステルを脱保護し(96%、2ステップ)、22を得た。さらに、16から20への変換は中間体を精製せずに行われ、20を高収率81%で、22を全体(6ステップ)で78%得られうる。汎用性の高いサブユニット27は、後の多様化(文献22)にも用いられ、文献5に記載の方法を多少変更して製造した。サブユニット27自体は無関係の先行文献(文献23)を参照した。市販で入手可能な光学活性L-乳酸エチルをTBDPSエーテルにして保護し(文献23d、TBDPSCI 1.08当量、イミダゾール1.6当量、CH₂Cl₂、23、2時間、98%)、DIBAL-Hでアルデヒド24(文献23d)に還元(Et₂O、-78、3時間)し、25を用いてZ選択的Wadsworth-Horner-Emmonsオレフィン化反応(文献21、THF、-78~-55、10時間)を行い、高

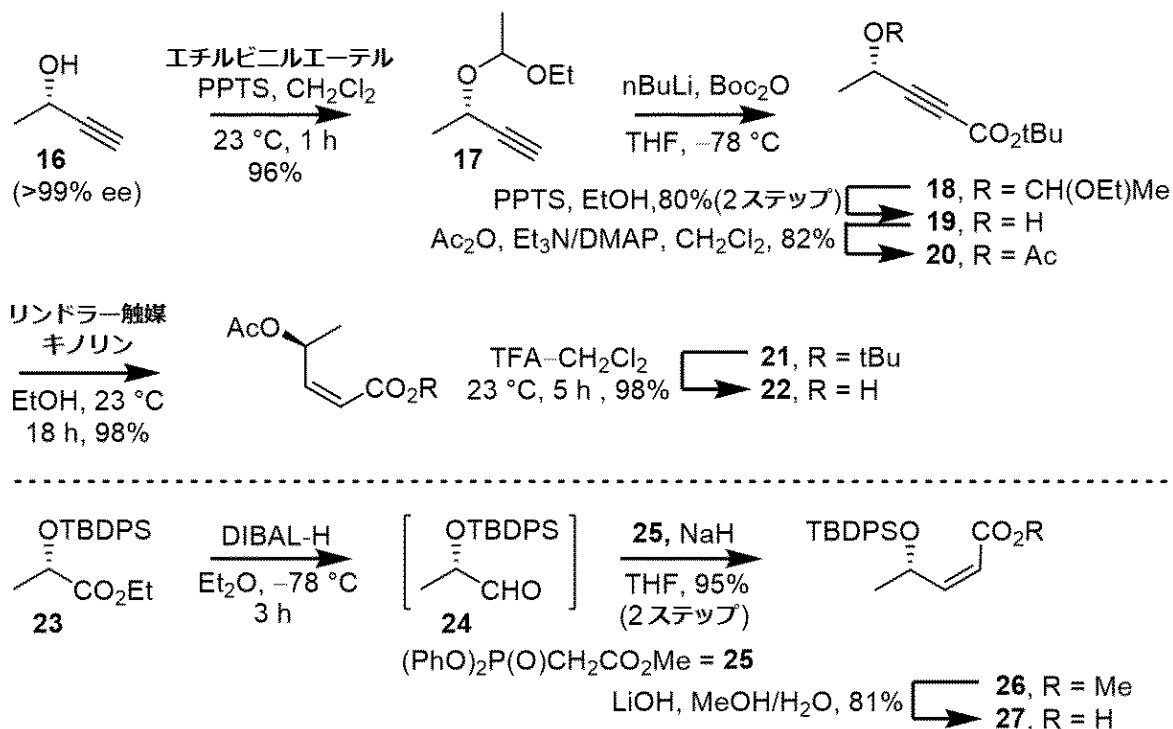
40

50

い収率(95%、2ステップ)および高い立体選択性(99:1 Z:E)で26を得た。メチルエステルの加水分解(LiOH 5当量、MeOH/H₂O、23℃、24時間、81%)により27の合成は完了した。なお、反応はグラムスケールで行われ、L-乳酸エチルから4ステップで合成される(全体で75%)。

【化7】

スキーム3



10

20

30

40

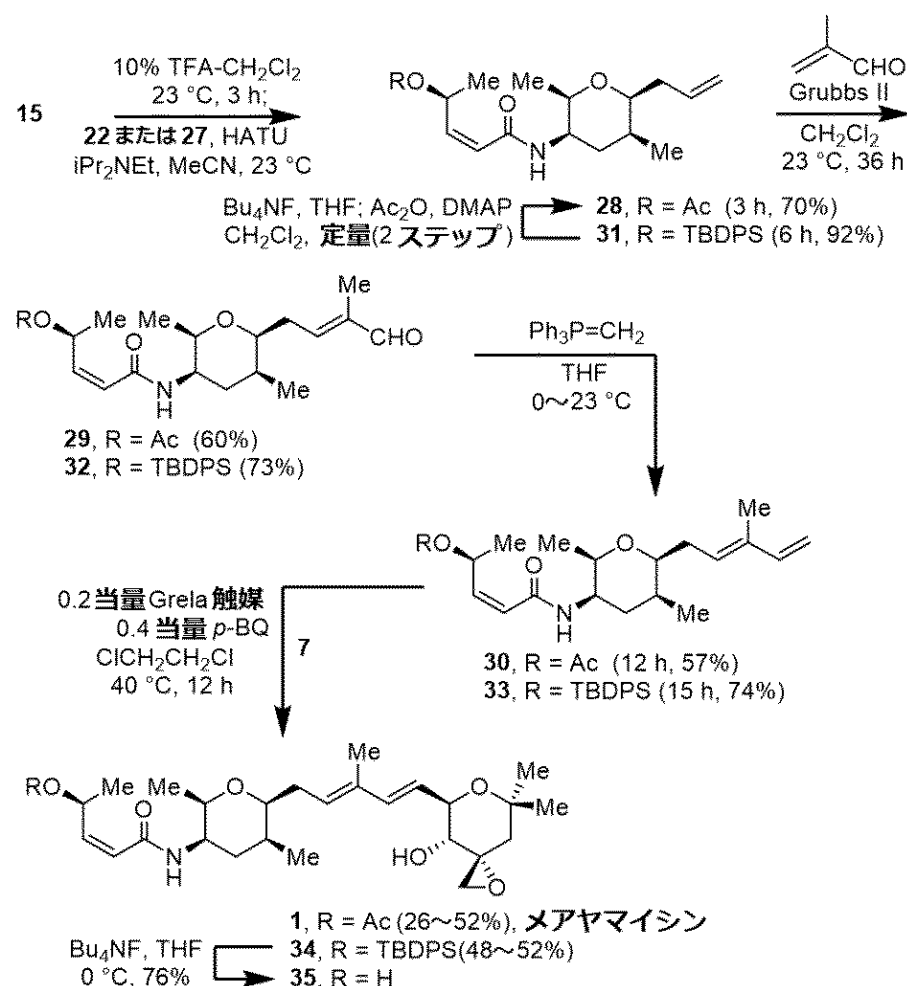
【0014】

メアヤマイシン合成のためのサブユニットの最初の合成を、スキーム4に概略を示した Koideらによる方法(文献6)を用いて並行して行った。15の脱保護(10% TFA-CH₂Cl₂、23℃、3~6時間、70%)により、28を得た。メタクロレイン(20当量)を用いて28のクロスメタセシス反応(0.2当量のGrubbs II触媒(文献24)、CH₂Cl₂、23℃、36時間、60%、(36~60時間で60~80%)または0.01当量のGrela触媒(文献25)、CH₂Cl₂、23℃、12時間、60%)を行い、 α,β -不飽和アルデヒド29を得た。続いてウィッティヒオレフィン化反応(1.5当量 Ph₃P⁺Me Br⁻、1.4当量 tBuOK、THF、0~23℃、4時間、57%)により、30を得た。右側サブユニット7の2級アルコールを特に保護せず、30とのクロスメタセシス(0.2当量 Grela触媒、0.3当量 p-ベンゾキノリン(p-BQ)、ClCH₂CH₂Cl、45℃、12時間)により、最終的にメアヤマイシン(1)を52%の収率で得た。この方法により、市販で入手可能な物質から最長12ステップ(全部で22ステップ)で、1の合成が完了し、これまでで最も単純で、最も分かりやすい右側サブユニットの製造が可能となった。

【0015】

【化 8】

スキーム 4



合成の別法およびさらなる改善法をスキーム 4 に略述し、22 を用いる箇所で 27 を候補に加えた。この別法においてメアヤマイシン O-アセチル基の導入は任意の時点で行われ得て、シリルエーテルの脱保護およびアセチル化による 31 から 28 への変換で示される。4 つの単純なステップに用いられる左側サブユニット 27 は、アルコール置換基がより強く安定していることにより、全体で高い収率となり、28 を得るために 22 とカップリングする間に観測される、左側サブユニットの Z から E への異性化の問題を回避でき、末端 O-アシル置換基は後に修飾可能である。最適化を行わない場合、後者の特徴は、以下に示すように、34 からカルバメート 36 の製造で示される (Bu_4NF 、THF、0 ; カルボニルジイミダゾール (CDI) 1.5 当量、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 0.2 当量、 CH_2Cl_2 、23 、次いで N-メチルピペラジン; 全体で 42%)。

10

20

30

40

50

10



スキーム5に示すように、メアヤマイシンO-アシル類似体の一連の合成は、30のアセテート加水分解(K_2CO_3 、MeOH、0℃、95%)から得られるアルコールまたはその後の33のTBDPSエーテル脱保護(Bu_4NF 3当量、THF、23℃、4時間、適量)から得られるアルコール、エステルまたはより安定なカルバメートを得るためのアルコールのアシル化(文献12)、および得られた37a~fを最後に7とクロスメタセシスすることにより製造される。

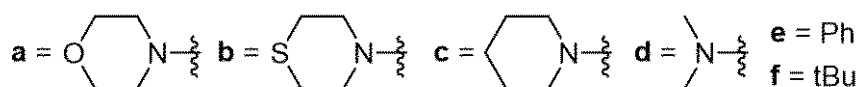
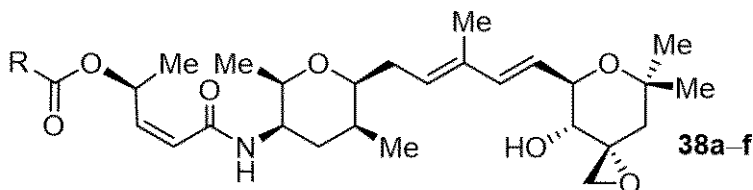
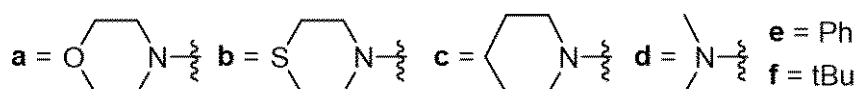
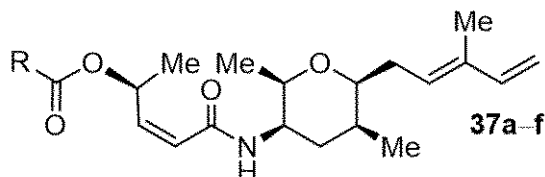
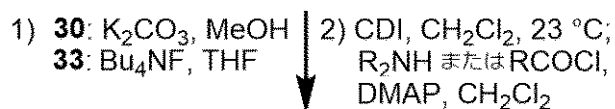
30

40

【化 1 0】

スキーム5

30 または 33



【 0 0 1 7】

さらに、同じ3つのサブユニットから33を合成するための別の手順を再調査した(スキーム6)。これには初めにアクロレインとのクロスメタセシスによる15からジエン40への変換、および続くウィッティヒオレフィン化、その後の左側アミド導入が含まれる。左側サブユニットに不安定なアセテートおよび反応性Zアルケンが無い場合、上記変換はより簡便に行われ、より高い転化率で行われることが示された。先行文献では、40に対する酸触媒でのBoc脱保護(10%TFA、 CH_2Cl_2 、23)により、ジエンの異性化に繋がることが示されており(文献6)、実際にそれが観測された。しかしながら、別の条件下(1N塩酸、EtOAc、23 、15分)でBoc脱保護を行うと当該異性化は起こらず、遊離アミンが27とカップリングし(HATU、 iPr_2NEt 、MeCN)、33が高い収率で得られことが分かった。この結果は今後の研究において実施可能であり、好ましい別法を提供した。

10

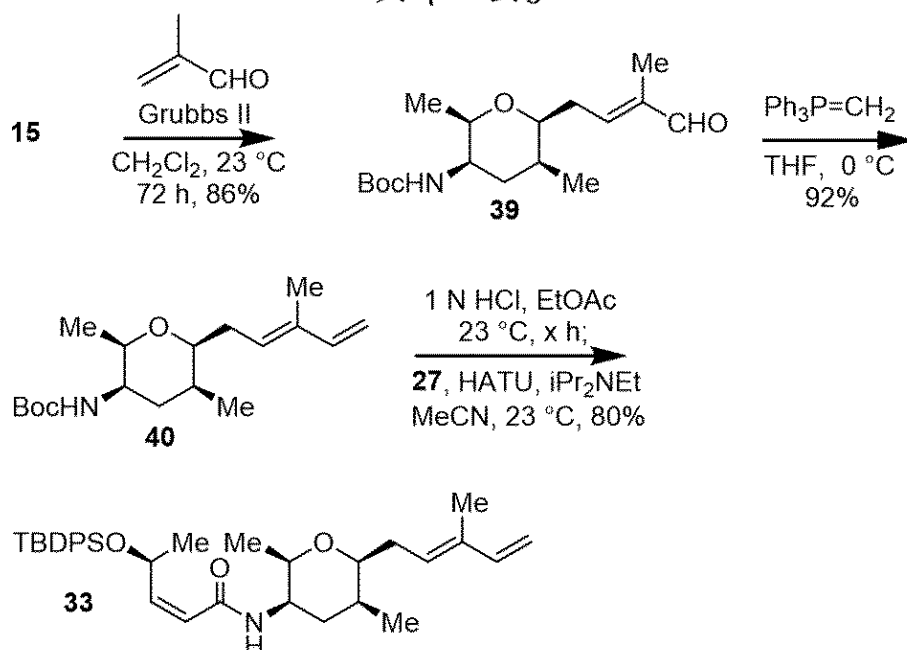
20

30

40

50

スキーム6



文献12に記載の通りO-アシル置換基の除去により大幅に有効性が減少し(35)、36に塩基性官能基を加えると、細胞透過が妨げられるためか、活性が顕著に低下した。一方、アセテート自体のその他すべての置換(38a~f)は、より安定なカルバメートのものも含み、1の活性とほぼ一致した。特に、立体的に嵩高いピバル酸エステル38fでさえ多少活性は減少するものの(1と比較して有効性が5倍低い)、アシル基のない遊離アルコール35よりも良好な有効性を示した。これらの結果はKoideら(文献12)およびWebbら(文献11)により初めて発表された結果、直近ではタイラスタチンについてNicolaouら(文献10)により発表された結果を補完するものであり、単独で使用する薬剤に対する有効な修飾、または抗体薬物複合体として用いるための結合に用いることができる部位および官能基の特定に寄与するものである。

【表 1】

表A- 化合物の細胞毒性				
化合物	細胞株(IC ₅₀ , nM)			
	L1210	HCT116	HCT116/ VM46	MCT-7
メアヤマイシン(1)	0.54	0.56	0.51	0.31
35 (R = OH)	7.8	9.7	7.4	47
メアヤマイシンB(38a)	0.51	0.49	0.55	0.39
38b	0.60	0.48	0.52	0.42
38c	0.44	0.68	0.59	2.7
38d	0.58	0.54	0.53	0.39
38e	1.8	0.72	0.65	2.4
38f	1.2	3.5	2.4	nd
36	790	630	840	930

10

20

30

【0020】

(実施例)

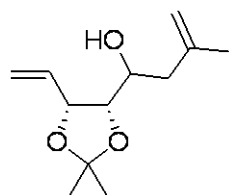
本発明の実施は次の実施例を参照することによりさらに理解され得るが、これらは説明のために記載するものであって限定のためにするものではない。

【0021】

実施例1-右側サブユニットの合成

1-((4S,5R)-2,2-ジメチル-5-ビニル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-3-メチルブタ-3-エン-1-オール(3)

【化12】



40

アルデヒド2(文献18、368mg、2.36mmol、1.0当量)/THF(40mL)の溶液に、2-メチルアリルマグネシウム(9.4mL、0.5M溶液、4.72mmol、2.0当量)を1時間かけて0℃で滴下して処理した。これを室温に加熱して4時間攪拌後、NH₄Cl飽和水溶液(10mL)を加えて反応をクエンチし、EtOAc(3 x 20mL)で抽出した。有機層を合わせてNa₂S

50

O₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、20%EtOAc/ヘキサン)で精製し、ジアステレオマーの混合物の3(326mg、1.54mmol、65%)を黄色油状物として得た。

主ジアステレオマー：¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.05(ddd, J=17.3, 10.4, 7.0Hz, 1H), 5.42(dt, J=17.2, 1.5Hz, 1H), 5.32-5.23(m, 1H), 4.90(t, J=1.7Hz, 1H), 4.84-4.78(m, 1H), 4.68(t, J=6.7Hz, 1H), 3.97(dd, J=8.1, 6.3Hz, 1H), 3.75(tt, J=8.1, 2.5Hz, 1H), 2.53-2.49(m, 1H), 2.32-2.00(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.37(s, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 142.3, 134.5, 118.1, 114.0, 108.8, 80.7, 79.0, 67.4, 42.6, 27.9, 25.5, 22.6; 副
 ジアステレオマー：¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.01(ddd, J=17.3, 10.4, 7.0
 Hz, 1H), 5.36(dt, J=17.2, 1.5Hz, 1H), 5.32-5.29(m, 1H), 4.90(t, J=1.7Hz, 1H), 4.84-4.78(m, 1H), 4.57(dd, J=8.2, 6.7Hz, 1H), 4.05(dd, J=6.7, 5.1Hz, 1H), 3.84-3.68(m, 1H), 2.51(dt, J=14.1, 1.8Hz, 1H), 2.27-2.04(m, 1H), 1.75(s, 2H), 1.53(s, 3H), 1.40(s, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 142.1, 134.3, 119.7, 113.5, 108.8, 80.3, 79.3, 67.8, 42.3, 27.6, 25.2, 22.6; IR(neat) ν_{max} 3460、2985、2935、1647、1374、1215、1166、1050、875cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺ 理論値: C₁₂H₂₁O₃ 213.1485; 実測値: 213.1488

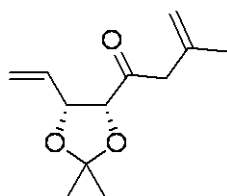
10

【0022】

1-((4R,5R)-2,2-ジメチル-5-ビニル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-3-メチルブタ-3-エン-1-オン(4)

20

【化13】



3(200mg、0.95mmol、1.0当量)/CH₂Cl₂(25mL)の溶液を0 でDMP(605mg、1.43mmol、1.5当量)を用いて処理し、3時間攪拌した。その後、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を加えて反応をクエンチし、この混合物をCH₂Cl₂(3 x 15mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、10%EtOAc/ヘキサン)で精製し、4(176mg、0.84mmol、88%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 5.68(ddd, J=17.0, 10.4, 6.5Hz, 1H), 5.55-5.35(m, 1H), 5.26-5.24(m, 1H), 4.93(s, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.73(s, 1H), 4.61(d, J=8.0Hz, 1H), 3.32(d, J=17.2Hz, 1H), 3.07(d, J=17.2Hz, 1H), 1.73(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.40(s, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 207.1, 138.6, 132.4, 118.9, 115.3, 110.8, 83.1, 78.7, 49.4, 27.0, 25.0, 22.9; IR(neat) ν_{max} 2987、1718、1378、1260、1210、1160、1065、872cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na]⁺ 理論値: C₁₂H₁₈O₃Na 233.1154; 実測値: 233.1150

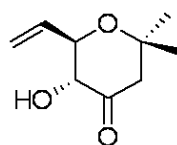
30

40

【0023】

(5R,6R)-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-ビニルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(6)

【化14】



4(50mg、0.24mmol、1.0当量)/MeOH(0.3mL)の溶液をPPTS(12mg、0.048m

50

mol、0.2当量)で処理し、TLCでアセトニドが完全に脱保護されたことを観測するまで60 で加熱した。1N塩酸(0.03mL)を加え、この混合物をさらに2~4時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、脱保護エノン5を得た。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.23-5.98(m, 1H), 5.72(ddd, J=17.2, 10.5, 5.8Hz, 1H), 5.30(dt, J=17.1, 1.5Hz, 1H), 5.22(dt, J=10.5, 1.4Hz, 1H), 4.42(ddt, J=7.5, 3.0, 1.5Hz, 1H), 4.36(d, J=3.6Hz, 1H), 2.21(d, J=1.2Hz, 3H), 1.98(d, J=1.3Hz, 3H)

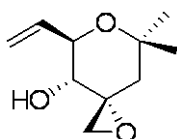
得られた物質をCHCl₃(0.5mL)に溶解し、Amberlyst-15(10mg)を加え、この混合物を80 で12時間加熱し、濾過し、溶媒を減圧除去した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、5%EtOAc/ヘキサン)で精製し、6(38mg、0.18mmol、76%)を無色油状物として得た。6のスペクトルデータは、文献(文献12)で既に報告されているものと一致した。6: ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 6.05(ddd, J=17.3, 10.5, 5.3Hz, 1H), 5.46(dt, J=17.1, 1.3Hz, 1H), 5.35(dt, J=10.4, 1.2Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 3.96-3.88(m, 1H), 3.70(s, 1H), 2.35(s, 1H), 2.17(s, 1H), 1.44(s, 3H), 1.21(s, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺ 理論値:C₉H₁₅O₃ 171.1021; 実測値: 171.1014

10

【0024】

(3R,4R,5R)-7,7-ジメチル-5-ビニル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-4-オール(7)

【化15】



20

化合物7を文献の手順(文献19)に従って合成し、無色油状物として得られた7(157mg、収率73%)のスペクトルデータは、文献にて既に報告されているものと一致した。

【化16】

$[\alpha]_D^{20} +96$ (c 1.0, CHCl₃)

30

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 5.98(ddd, J=17.0, 10.5, 6.2Hz, 1H), 5.41(dt, J=17.3, 1.5Hz, 1H), 5.29(dt, J=10.3, 1.3Hz, 1H), 3.95(ddt, J=9.8, 6.2, 1.2Hz, 1H), 3.51(d, J=8.8Hz, 1H), 3.03(d, J=4.7Hz, 1H), 2.49(d, J=4.7Hz, 1H), 2.19(dd, J=14.3, 0.9Hz, 1H), 1.63(d, J=10.4Hz, 1H), 1.42(d, J=14.3Hz, 1H), 1.40(s, 3H), 1.28(s, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 136.7, 118.0, 74.8, 73.0, 68.0, 57.6, 47.7, 42.9, 31.1, 23.7; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺ 理論値:C₁₀H₁₇O₃ 185.1178; 実測値:185.1171

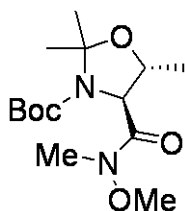
【0025】

実施例2-中央サブユニットの合成

tert-ブチル(4S,5R)-4-(メトキシ(メチル)-カルバモイル)-2,2,5-トリメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(8)

40

【化17】



N-Boc-トレオニン(20.0g、0.091mol、1.0当量)/CH₂Cl₂(500mL)の溶液をiPr₂

50

NEt(32 mL、0.184 mol、2.0 当量)、HOBT(14.8 g、0.110 mol、1.2 当量)およびEDCI(21.24 g、0.111 mol、1.22 当量)を用いて0 で処理し、得られた溶液をAr雰囲気下、23 で22時間攪拌後、ゆっくりと過剰1M塩酸を0 で添加してクエンチした。得られた粗製混合物をセライト濾過し、有機層を分離した。水層をCH₂Cl₂(3 x 150 mL)で抽出し、有機層を合わせて飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、アミドを黄色の油状物として得た。

アミド/THF(250 mL)の溶液をPPTS(4.7 g、0.019 mol、0.2 当量)および2,2-ジメトキシプロパン(72 mL、0.588 mol、6.5 当量)で処理し、18時間加熱還流した。その後、反応溶液を冷却し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をEtOAcおよびH₂Oに溶解し、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)で精製し、8(23.4 g、85%)を無色固体として得た。全スペクトルデータは、報告されているデータ(文献20)と一致した。mp 34~35 ;

10

【化18】

$[\alpha]_D^{20}$ -10.2 (c 1.0, CHCl₃)

; ¹H NMR(600 MHz、CDCl₃) δ 4.49(d, J=7.0 Hz, 0.4 H), 4.37(d, J=7.0 Hz, 0.6 H), 4.14(dp, J=25.1, 6.3 Hz, 1 H), 3.78(s, 1.5 H), 3.72(s, 1.6 H), 3.21(s, 3 H), 1.65(s, 1.7 H), 1.61(s, 1.6 H), 1.59(d, J=3.4 Hz, 3 H), 1.46(s, 4 H), 1.43-1.38(m, 8 H); ¹³C NMR(150 MHz、CDCl₃) δ 171.2, 170.5, 152.1, 151.3, 95.1, 94.6, 80.5, 80.3, 74.6, 74.3, 63.4, 63.3, 61.3 (2C), 61.2 (2C), 32.5, 28.6 (2C), 28.4, 27.0, 25.3, 24.2, 19.7, 19.5; IR(neat) ν_{max} 2976、1696、1678、1363、1170、763、614 cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺ 理論値:C₁₄H₂₇N₂O₅ 303.1920; 実測値:303.1921

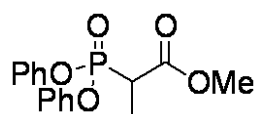
20

【0026】

2-(ジフェノキシホスホリル)-プロパン酸メチル(10)

【化19】

30



亜りん酸ジフェニル(15 mL)/THF(10 mL)の溶液を、0 でNaH(3.14 g、60%鉱油懸濁液、0.079 mol、1.0 当量)を用いて処理した。1時間後、この温度で2-プロモ酢酸メチル(7.42 mL、0.081 mmol、1.02 当量)/THF(20 mL)を1時間かけて滴下して加え、この混合物を室温に加熱し、15時間23 で攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(16 mL)を加えて反応をクエンチし、H₂O(20 mL)およびEt₂O(40 mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3 x 30 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて飽和NaCl水溶液(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。

40

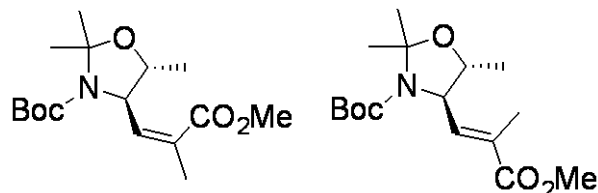
得られた粗製エステル(8.49 g、0.028 mol、1.0 当量)/DMSO(35 mL)をNaH(1.12 g、60%鉱油懸濁液、0.028 mol、1.0 当量)で処理し、1時間攪拌した。ヨウ化メチル(1.75 mL、0.028 mol、1.0 当量)を1時間かけて滴下して加え、さらに2時間23 で攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)を加えて反応をクエンチし、EtOAc(40 mL)で希釈し、層を分離し、水層をEtOAc(2 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液(35 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、10~20%EtOAc/ヘキサン)で精製し、報告されている物質(文献21)と同一の10(4.17 g、4.25 mmol、98%)を、無色油状物として得た。¹H NMR(600 MHz、CDCl₃) δ 7.34-7.28(m, 4 H), 7.21-7.15(m, 6 H), 3.75(s, 3 H), 3.38(dq, J=23.7, 7.3 Hz, 1 H), 1.64(dd, J=19.2, 7.3 Hz, 3 H); ¹³C NMR(150 M

50

^1H NMR(CDCl_3) δ 169.3, 150.4, 150.3, 129.8, 125.4, 52.9, 40.0, 30.1, 11.9; IR(neat) ν_{max} 2951, 1736, 1589, 1487, 1182, 1157, 759, 687 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 理論値: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{P}$ 321.0892; 実測値:321.0894
【0027】

tert-ブチル(4R,5R)-4-((Z)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-2,2,5-トリメチル-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(11)およびtert-ブチル(4R,5R)-4-((E)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-2,2,5-トリメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(S1)

【化20】



10

8(907mg、3.0mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 の溶液をDIBAL-H(5.02mL、1.2Mトルエン溶液、6.0mmol、2.0当量)を用いて-78 で処理した。3時間後、この温度で過剰EtOAcを加えて反応をクエンチし、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液(20mL)を加え、23 で3時間撹拌した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 15mL)で抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗製アルデヒド9はさらに精製せずに用いた。

20

10(1.16g、3.62mmol、1.2当量)/THF(5mL)の溶液をNaH(145mg、60%鉱油懸濁液、3.62mmol、1.2当量)を用いて0 で処理し、1時間撹拌した。その後、この反応混合物を-78 に冷却し、粗製9/THF(3mL)の溶液を30分かけて滴下して加えた。この反応混合物を-55 に加温してさらに9時間撹拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液(4mL)を加えてクエンチし、有機層を減圧除去し、残った水層を10%EtOAc/ヘキサンで抽出した。有機抽出物を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5~10%EtOAc/ヘキサン)で精製し、分離可能な異性体混合物として、所望の化合物であるZ-異性体11(658mg)およびE-異性体S1(143mg)を、無色油状物として合計収率86%で得た。

30

Z-11:

【化21】

$[\alpha]_D^{20} +63$ (c 1.0, CHCl_3)

; ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 5.82および5.71(br s, 1H), 4.93および4.79(br s, 1H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.73(br s, 3H), 1.95(d, $J=1.5\text{Hz}$, 3H), 1.68-1.31(m, 15H), 1.33(d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 167.5, 152.0, 143.2, 142.4, 128.5, 94.2, 93.6, 80.1, 79.5, 76.0, 75.4, 62.0, 61.7, 51.5, 36.7, 29.7, 28.3, 26.8, 26.6, 25.7, 24.7, 23.5, 20.6, 18.6, 18.1; IR(neat) ν_{max} 2978, 1696, 1363, 1210, 1119, 1082, 859 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 理論値: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ 314.1967; 実測値:314.1963
E-S1:

40

【化22】

$[\alpha]_D^{20} +19$ (c 0.5, CHCl_3)

; ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 6.49(br s, 1H), 4.18および4.08(br s, 1H), 3

50

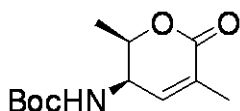
.90-3.81(m, 1H), 3.75(br s, 3H), 1.93および1.89(br s, 3H), 1.77-1.29(m, 15H), 1.26 (br d, J=6.0Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 168.1 (2C), 152.0, 151.8, 140.9, 140.0, 129.3, 128.7, 94.5, 94.0, 80.4, 79.9, 74.6, 62.2, 52.0, 36.7 (2C), 29.7, 28.3, 27.8, 26.3, 25.3, 17.5, 13.1, 12.8; IR (neat) ν_{max} 2977、1697、1362、1266、1238、1121、937、856 cm^{-1} ; HR MS-TOF-ESI(m/z)[M+H] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ 314.1967; 実測値:314.1974

【0028】

tert-ブチル((2R,3R)-2,5-ジメチル-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(12)

【化23】

10



11およびS1(15g、62.7mmol、1.0当量)のE/Z混合物/MeOH(480mL)溶液をCSA(555mg、2.4mmol、0.04当量)で処理し、4日間撹拌した。その後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を CH_2Cl_2 (250mL)に溶解し、飽和 Na_2CO_3 水溶液(100mL)、飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、10-30%EtOAc/ヘキサン)で精製し、12(8.51g、74%)を白色固体として得た。mp 149-150 ;

20

【化24】

$[\alpha]_D^{20} -176$ (c 1.0, CHCl_3)

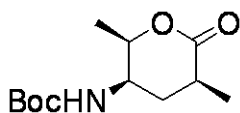
; ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 6.61(d, J=6.3Hz, 1H), 4.72(d, J=10.0Hz, 1H), 4.59(dq, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 4.28-4.21(m, 1H), 1.91(s, 3H), 1.42(s, 9H), 1.35(d, J=6.5Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 165.5, 155.5, 138.2, 130.4, 80.4, 76.5, 46.3, 28.4, 17.1, 16.3; IR(neat) ν_{max} 2990、1704、1507、1158、586 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ Na 264.1212; 実測値:264.1217

30

【0029】

tert-ブチル((2R,3R,5S)-2,5-ジメチル-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(13)

【化25】



12(1.64g、6.8mmol、1.0当量)/THF(120mL)の溶液を PtO_2 (32.8mg、0.14mmol、0.02当量)で処理し、水素雰囲気下に置いた。この混合物を23 で15時間撹拌後、セラライトTM濾過し、溶媒を減圧除去し、13(1.66g、6.8mmol、99%、dr 10:1)を白色固体として得た。13: mp 121-122 ;

40

【化26】

$[\alpha]_D^{20} +72$ (c 1.0, CHCl_3)

; ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 4.75(d, J=9.4Hz, 1H), 4.50(dq, J=6.4, 3.0Hz, 1H), 4.15-4.04(m, 1H), 2.68-2.52(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, J=6.4H

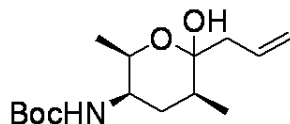
50

z, 3H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 175.7, 155.7, 80.0, 75.6, 48.0, 35.7, 32.5, 28.4, 16.2, 15.6; IR(neat) ν_{max} 2972、1728、1712、1515、1159、592 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ 266.1363; 実測値:266.1360

【0030】

tert-ブチル((2R,3R,5S)-6-アリル-6-ヒドロキシ-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(14)

【化27】



10

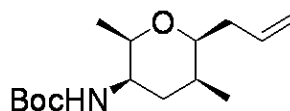
13(100mg、0.41mmol、1.0当量)/2-メチルテトラヒドロフラン(2mL)の溶液を、アリルマグネシウムクロリド(0.4mL、2M、THF溶液、0.8mmol、1.95当量)を用いて-98 で処理し、1.5時間攪拌後、飽和 NH_4Cl 水溶液(2mL)を加えてクエンチした。この混合物を EtOAc (3 x 6mL)で抽出し、有機抽出物を合わせて飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5~10% EtOAc /ヘキサン)で精製し、14(116mg、0.35mmol、85%収率)を無色の油状物として得た。 ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 5.93(ddt, J=17.1, 10.2, 6.9Hz, 1H), 5.16(d, J=10.0Hz, 1H), 5.13(dq, J=17.1, 1.6Hz, 1H), 4.75(br d, J=9.8Hz, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.40-3.23(m, 1H), 2.80-2.67(m, 1H), 2.27-2.14(m, 1H), 1.96(ddd, J=14.3, 9.9, 4.7Hz, 1H), 1.43(s, 9H), 1.14(d, J=6.3Hz, 3H), 1.11(d, J=7.2Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 212.8, 156.5, 130.9, 118.6, 79.2, 69.2, 53.8, 46.6, 42.5, 35.8, 28.4, 20.3, 18.0; IR(neat) ν_{max} 2973、1684、1503、1365、1248、1164、1048、917 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ 308.1838; 実測値:308.1838

20

【0031】

tert-ブチル((2R,3R,5S,6S)-6-アリル-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(15)

【化28】



30

14(1.49g、5.22mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 (22.3mL)の溶液を、3,3,3-トリフルオロエタノール(TFE、3.0mL、41.8mmol、8.0当量)および Et_3SiH (8.3mL、52.2mmol、10.0当量)を用いて-78 で処理した。30分後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.58mL、20.9mmol、4.0当量)を滴下して加え、4時間攪拌した。その後、飽和 NaHCO_3 水溶液(10mL)を加えて反応をクエンチし、この混合物を CH_2Cl_2 (3 x 15mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5~10% EtOAc /ヘキサン)で精製し、15(687mg、2.56mmol、49%)を無色の油状物として得た。

40

【化29】

$[\alpha]_D^{20}$ -10.3 (c 1.2, CHCl_3)

; ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 5.77(dddd, J=16.6, 10.2, 7.7, 6.1Hz, 1H), 5.09(dq, J=17.2, 1.7Hz, 1H), 5.02(br d, J=10.2Hz, 1H), 4.74(br d, J=9.6

50

Hz, 1H), 3.62-3.52(m, 2H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.14-2.06(m, 1H), 1.96-1.83(m, 2H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.13(d, J=6.4Hz, 3H), 1.01(d, J=7.4Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 156.0, 135.0, 116.7, 80.7, 79.1, 76.5, 48.4, 37.6, 36.2, 29.0, 28.5, 17.8, 15.0; IR(neat) ν_{max} 2976、1714、1492、1227、1055、990、913 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 270.2069; 実測値:270.2071

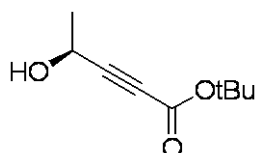
【0032】

実施例3-左側サブユニットの合成

tert-ブチル(S)-4-ヒドロキシペンタ-2-エノエート(19)

【化30】

10



エチルビニルエーテル(0.75mL、7.84mmol、1.1当量)を(S)-(-)-3-ブチン-2-オール(500mg、7.13mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 (5.0mL)の溶液に加え、続いてPPTS(180mg、0.713mmol、0.1当量)を加えた。この混合物を2時間23℃で攪拌後、 Et_2O (30mL)および飽和NaCl水溶液(10mL)で希釈し、層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、ジアステレオマー混合物の17(972mg、6.83mmol、96%)を無色油状物として得た。スペクトルデータは文献値(文献26)と一致した。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 4.96 (q, J=5.3Hz, 0.5H), 4.85 (q, J=5.3Hz, 0.5H), 4.49 (qd, J=6.7, 2.1Hz, 0.5H), 4.34 (qd, J=6.6, 2.1Hz, 0.5H), 3.78-3.71(m, 0.5H), 3.66-3.57(m, 0.5H), 3.55-3.49(m, 1H), 2.39(d, J=2.1Hz, 0.5H), 2.39(d, J=2.1Hz, 0.5H), 1.45(dd, J=6.6, 2.9Hz, 3H), 1.34(dd, J=5.3, 3.0Hz, 3H), 1.21(td, J=7.1, 0.9Hz, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ 165.0891; 実測値:165.0887

20

17(970mg、6.8mmol、1.0当量)/THF(10mL)の溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(2.9mL、2.5M、ヘキサン溶液、7.2mmol、1.05当量)を滴下して処理した。15分後、同温度で二炭酸ジ-tert-ブチル(1.64mL、7.2mmol、1.05当量)を5分かけて加え、この混合物を攪拌し、室温に加温した。反応混合物を Et_2O (15mL)で希釈し、 H_2O (10mL)、飽和NaCl水溶液(10mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物18を暗色油状物として得た。HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ 265.1416; 実測値:265.1415

30

エステル18を直ちにMeOH(12mL)に溶解し、PPTS(170mg、0.68mmol、0.1当量)を加え、この混合物を2時間加熱還流した。その後、この反応混合物を冷却し、 Et_2O (15mL)で希釈し、飽和NaCl水溶液(5mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、20%EtOAc/ヘキサン)で精製し、19(926mg、5.44mmol、2ステップで80%)を無色油状物として得た。

【化31】

40

$[\alpha]_D^{20}$ -22 (c 1.0, CHCl_3)

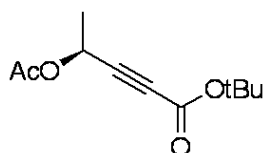
; ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 4.61(q, J=6.7Hz, 1H), 1.97(bs, 1H), 1.51(d, J=6.7Hz, 3H), 1.49(s, 9H); ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 152.6, 86.1, 83.9, 77.3, 58.2, 28.1, 23.5; IR(neat) ν_{max} 3386、1705、1369、1257、1155、1067 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$ 171.1021; 実測値:171.1020

【0033】

50

tert-ブチル(S)-4-アセトキシペンタ-2-エノエート(20)

【化32】



19(900mg、5.29mmol、1.0当量)/CH₂Cl₂(18mL)の攪拌溶液を無水酢酸(1.5mL、15.9mmol、3.0当量)、Et₃N(3.7mL、26.5mmol、5当量)およびDMAP(129mg、1.06mmol、0.2当量)で処理した。12時間後、飽和NH₄Cl水溶液を加え、EtOAc(3 x 25mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて飽和NaCl水溶液(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、10%EtOAc/ヘキサン)で精製し、20(920mg、4.34mmol、82%)を無色油状物として得た。

10

【化33】

$[\alpha]_D^{20}$ -122 (c 1.0, CHCl₃)

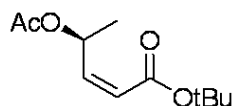
; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 5.51(q, J=6.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.53(d, J=6.8Hz, 3H), 1.49(s, 9H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 169.8, 152.2, 84.0, 82.5, 77.6, 59.6, 28.1, 21.0, 20.6; IR(neat) ν_{max} 1748、1709、1370、1277、1226、1157、1051cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na]⁺ 理論値:C₁₁H₁₆O₄Na 235.0946; 実測値:235.0942

20

【0034】

tert-ブチル(S,Z)-4-アセトキシペンタ-2-エノエート(21)

【化34】



30

リンドラー触媒(92mg、10%w/w)およびキノリン(0.056mL、0.43mmol、0.1当量)の溶液を、H₂雰囲気下、15分間EtOH中で攪拌し、20(920mg、4.34mmol、1.0当量)を加えた。16時間後、この反応混合物を濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、10%EtOAc/ヘキサン)で精製し、21(911mg、4.25mmol、98%)を淡黄色油状物として得た。

【化35】

$[\alpha]_D^{20}$ +4.8 (c 1.0, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.26-6.21(m, 1H), 6.02(dd, J=11.7, 7.7Hz, 1H), 5.69(dd, J=11.7, 1.4Hz, 1H), 2.04(s, 3H), 1.49(s, 9H), 1.36(d, J=6.5Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 170.4, 164.9, 146.7, 121.9, 81.1, 68.7, 28.3, 21.4, 19.9; IR(neat) ν_{max} 2978、1741、1712、1368、1235、1158、1117、1048、848、822cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na]⁺ 理論値:C₁₁H₁₈O₄Na 237.1103; 実測値:237.1101

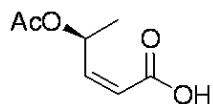
40

【0035】

(S,Z)-4-アセトキシペンタ-2-エン酸(22)

50

【化 3 6】



エステル21(210mg、0.98mmol、1.0当量)をTFA/CH₂Cl₂(10%溶液、1.5mL)中で2時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、22(152mg、0.96mmol、98%)を無色油状物として得た。

【化 3 7】

10

$[\alpha]_D^{20} +21$ (c 1.0, CHCl₃)

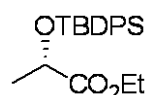
; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 10.26 (bs, 1H), 6.26-6.20(m, 2H), 5.80(d, J=10.4Hz, 1H), 2.05(s, 3H), 1.37(d, J=6.3Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 170.7, 170.6, 150.8, 119.3, 68.9, 21.3, 19.7; IR(neat) ν_{max} 2983、1702、1649、1429、1371、1237、1095、1046、892、827cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+Na]⁺ 理論値:C₇H₁₀O₄Na 181.0478; 実測値:181.0478

【0036】

20

(S)-2-((tert-ブチルジフェニル-シリル)オキシ)プロパン酸エチル(23)

【化 3 8】



L-乳酸エチル(2.0g、16.9mmol)/CH₂Cl₂(30mL)の溶液を、イミダゾール(1.8g、26.4mmol)およびTBDPSCI(4.76mL、18.3mmol、1.08当量)を用いて0 で処理し、23 で12時間攪拌後、H₂Oを加えてクエンチした。有機層を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、2~5%EtOAc/ヘキサン)により、23(5.94g、98%)を無色の油状物として得た。合成した23の全スペクトルデータは、既に報告されているデータと同一であった。

30

【化 3 9】

^{23c} $[\alpha]_D^{26} -45$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

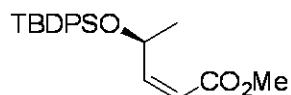
; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 7.74-7.63(m, 4H), 7.47-7.34(m, 6H), 4.29(q, J=6.7Hz, 1H), 4.04(dq, J=7.1, 2.4Hz, 2H), 1.39(d, J=6.7Hz, 3H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H), 1.11(s, 9H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) 173.9, 136.0, 135.9, 133.8, 133.4, 129.9 (2C), 127.7 (2C), 69.1 (2C), 60.7, 27.0, 21.4, 19.4, 14.2; IR(neat) ν_{max} 2932、2858、1751、1733、1106、699、609cm⁻¹

40

【0037】

メチル(S,Z)-4-((tert-ブチルジ-フェニルシリル)オキシ)ペンタ-2-エノート(26)

【化 4 0】



23(3.0g、8.41mmol)/Et₂O(30mL)の溶液をDIBAL-H(1M、12.6mL、12.6mm

50

ol)を用いて-78 で処理し、3時間-78 で攪拌後、EtOAcを加えてクエンチした。得られた混合物を過剰の飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液で処理し、23 で1時間攪拌した。有機層を分離後、水層をEtOAcで3回抽出し、有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られたアルデヒド24を精製せずに次のステップで用いた。

メチル2-(ジフェノキシホスホリル)アセテート(25、3.10g、10.1mmol)/THF(20 mL)の溶液をNaH(60%鉱油懸濁液、390mg、9.75mmol)を用いて0 で処理し、1時間攪拌した。得られた混合物に24/THF(10mL)を-78 で0.5時間かけて滴下して処理し、9時間-55 で攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。THFを減圧除去後、EtOAcを加えて有機層を分離した。水層をEtOAcで3回抽出し、有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、2 %EtOAc/ヘキサン)により、32(2.95g、95%、Z 99%)を無色の油状物として得た。合成した26の全スペクトルデータは、既に報告されているデータ(文献23D)と同一であった。

10

【化41】

[α]²⁶_D +47 (c 1.0, CHCl₃)

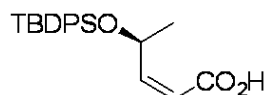
; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 7.69-7.60(m, 4H), 7.44-7.31(m, 6H), 6.27(dd, J=11.7, 7.8Hz, 1H), 5.52(dd, J=11.7, 1.4Hz, 1H), 5.46-5.39(m, 1H), 3.54(s, 3H), 1.27(d, J=6.4Hz, 3H), 1.08(s, 9H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 166.0, 154.1, 135.9 (2C), 134.3, 134.2, 129.7 (2C), 127.6 (2C), 116.6, 66.8, 51.2 (2C), 27.1, 23.4, 19.3; IR(neat) ν_{max} 2857、1721、1198、1110、1069、699、612cm⁻¹

20

【0038】

(S,Z)-4-((tert-ブチルジフェニル-シリル)オキシ)ペンタ-2-エン酸(27)

【化42】



30

26(2.32g、6.29mmol)/MeOH:H₂O(9:1、46.4mL)の溶液を23 でLiOH・H₂O(1.32g、31.5mmol、5当量)を用いて処理し、24時間23 で攪拌後、0.5M塩酸でクエンチした。EtOAcをクエンチした混合物に加えて有機層を分離した(水層pH=2)。水層をEtOAcで3回抽出し、有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、20%EtOAc/ヘキサン)により、27(2.00g、90%)を無色の油状物として得た。

【化43】

[α]²⁶_D +40 (c 1.0, CHCl₃)

40

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 7.70-7.60(m, 4H), 7.41-7.30(m, 6H), 6.37(dd, J=11.8, 7.8Hz, 1H), 5.52(dd, J=11.8, 1.3Hz, 1H), 5.41-5.34(m, 1H), 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 1.09(s, 9H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 171.0, 156.2, 135.9, 134.9, 134.2, 133.9, 129.8, 127.9, 127.7, 127.6, 116.5, 66.7, 27.1, 23.3, 19.3; IR(neat) ν_{max} 2857、1696、1643、1249、1110、1070、698、611cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M-H]⁺ 理論値:[C₂₁H₂₅O₃Si]⁺ 353.1573; 実測値:353.1577

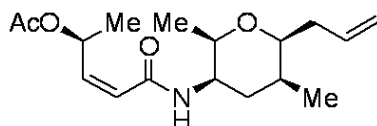
【0039】

実施例4-メアヤマイシンの合成

50

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-アリル-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルアセテート(28)

【化44】



化合物15.

15(198mg、0.736mmol)/CH₂Cl₂(10mL)の溶液をシリンジによりトリフルオロ酢酸(TFA、1mL)を用いて0 で処理し、この混合物を23 で3時間撹拌した。脱保護の反応が完了後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をCH₃CN(5mL)に溶解し、減圧濃縮した。この操作を2回繰り返す、TFAを完全に除去した。22(140mg、0.886mmol、1.2当量)/CH₃CN(4.4mL)の溶液をiPr₂NEt(518μL、2.97mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩(HATU、337mg、0.886mmol、1.2当量)を用いて0 で処理した。この混合物を0 で1時間撹拌し、遊離アミン・TFA塩/CH₃CNの溶液(6.6mL)に加えた。この反応混合物を23 で15時間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~30%EtOAc/ヘキサン)により、28(157mg、69%)およびその対応するトランス異性体(45mg、20%)がいずれも無色の油状物として得られた。合成した28の全スペクトルデータは、既に報告されているデータ(文献6)と同一であった。

【化45】

[α]²¹_D-78 (c 0.5, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.25-6.17(m, 1H), 6.00(br d, J=9.2Hz, 1H), 5.83(dd, J=11.6, 7.9Hz, 1H), 5.77-5.69(m, 1H), 5.67(d, J=11.5Hz, 1H), 5.04(d, J=17.1Hz, 1H), 4.98(d, J=10.2Hz, 1H), 3.93-3.87(m, 1H), 3.60(dq, J=6.4, 2.2Hz, 1H), 3.48(dt, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 2.32-2.22(m, 1H), 2.10-2.03(m, 1H), 1.99(s, 3H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.76-1.68(m, 1H), 1.33(d, J=6.4Hz, 3H), 1.09(d, J=6.5Hz, 3H), 0.96(d, J=7.3Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 170.3, 164.8, 143.6, 134.7, 122.5, 116.7, 80.7, 75.9, 68.9, 47.1, 37.4, 35.9, 28.8, 21.2, 20.0, 17.8, 14.9; IR(neat) ν_{max} 2930、1738、1667、1515、1239、1046、813cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺理論値:[C₁₇H₂₈NO₄]⁺ 310.2018; 実測値:310.2024

トランス異性体: (S,E)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-アリル-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルアセテート

【化46】

[α]²⁶_D-43 (c 1.0, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.69(dd, J=15.3, 5.3Hz, 1H), 5.90(dd, J=15.4, 1.6Hz, 1H), 5.82(br d, J=9.1Hz, 1H), 5.76-5.68(m, 1H), 5.48-5.40(m, 1H), 5.06(dd, J=17.1, 1.7Hz, 1H), 4.99(d, J=10.1Hz, 1H), 3.97-3.90(m, 1H), 3.61(dq, J=6.5, 2.2Hz, 1H), 3.49(dt, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 2.32-2.23(m, 1H), 2.12-2.03(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.89(t, J=3.6Hz, 2H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.30(d, J=6.6Hz, 3H), 1.08(d, J=6.5Hz, 3H), 0.97(d, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 170.0, 164.7, 142.1, 134.7, 123.7, 116.8, 80.8, 76.0, 69.1, 47.3, 37.4, 35.9, 28.9, 21.2, 19.9, 17.9, 15.1; I

R(neat) $\nu_{\max}$ 2934、1738、1626、1525、1233、1045、631 cm^{-1} ; HRMS-T OFESI(m/z)[$M+H$]⁺ 理論値:[$C_{17}H_{28}NO_4$]⁺ 310.2018; 実測値:310.2024

化合物31: 31(187mg、0.37mmol)/THF(2.6mL)の溶液をBu₄NF/THF(1.0M、1.1mL、1.1mmol)を用いて0 で処理し、23 で4時間撹拌した。その後、H₂Oを加えてクエンチし、EtOAcを加えて有機層を分離した。水層をEtOAcで3回抽出し、有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。TBDPS副生成物をショートフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、20%EtOAc/ヘキサン~EtOAc)により除去した。予め精製したアルコール中間体/CH₂Cl₂(3.0mL)の溶液を、Ac₂O(52.3 μ L、0.55mmol)、Et₃N(103 μ L、0.738mmol)およびDMAP(4.5mg、0.04mmol)を用いて0 で処理し、23 で12時間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、20~30%EtOAc/ヘキサン)により28(115.3mg、適量)を無色の油状物として得た。

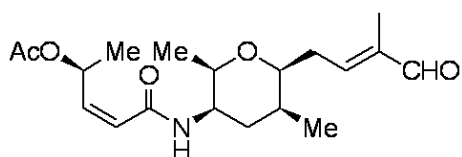
10

【0040】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチル-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルアセテート(29)

【化47】

20



28(500mg、1.62mmol)/CH₂Cl₂(7.3mL)の溶液をメタクロレイン(2.68mL、32.4mmol、20当量)およびGrubbs触媒第2世代(文献24、274mg、0.324mmol、0.2当量)を用いて23 で処理し、23 で36時間撹拌した。過剰のメタクロレインおよびCH₂Cl₂を減圧除去し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~40%EtOAc/ヘキサン)により29(338mg、60%)を褐色油状物として得た。合成した29の全スペクトルデータは、既に報告されているデータ(文献6)と同一であった。

30

【化48】

[α]_D²⁴-69 (c 0.5, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 9.42(s, 1H), 6.56-6.51(m, 1H), 6.26-6.19(m, 1H), 6.04(br d, J=9.0Hz, 2H), 5.88(dd, J=11.6, 8.0Hz, 1H), 5.73(dd, J=11.7, 1.3Hz, 1H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.69(dq, J=6.5, 2.3Hz, 1H), 3.68-3.63(m, 1H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.04(s, 3H), 2.01-1.93(m, 2H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.38(d, J=6.5Hz, 3H), 1.16(d, J=6.5Hz, 3H), 1.06(d, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 195.0, 170.3, 164.9, 150.6, 143.3, 140.4, 122.5, 79.7, 76.0, 68.8, 46.8, 35.7, 32.7, 29.4, 21.2, 19.9, 17.7, 15.0, 9.4; IR(neat) $\nu_{\max}$ 2934、1731、1668、1639、1242、1047、909、729 cm^{-1} ; HRMS(ESI+)理論値:C₁₉H₂₉NO₅(M⁺) 351.2046; 実測値:351.2041(文献6)

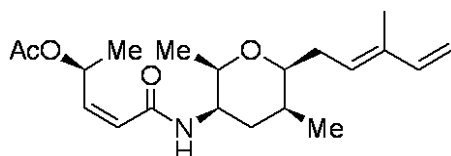
40

【0041】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルアセテート(30)

50

【化 4 9】



メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(687mg、1.92mmol)/THF(1.3mL)をK^tBu/THF(1M、1.73mL、1.73mmol)を用いて0 で処理し、0 で1時間撹拌した。29(338.1mg、0.962mmol)/THF(3mL)の溶液を0 で滴下して加え、ウィッティヒ反応を行った。この反応混合物を12時間23 で撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~40%EtOAc/ヘキサン)により30(190mg、57%)を無色の油状物として得て、再び29(60.9mg、18%)も回収した。合成した29の全スペクトルデータは、既に報告されているデータ(文献6)と同一であった。

10

【化 5 0】

[α]²⁶_D -74 (c 1.0, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.35(dd, J=17.3, 10.8Hz, 1H), 6.29-6.21(m, 1H), 6.02(br d, J=9.2Hz, 1H), 5.88(dd, J=11.6, 7.9Hz, 1H), 5.70(dd, J=11.6, 1.3Hz, 1H), 5.45(t, J=7.2Hz, 1H), 5.10(d, J=17.3Hz, 1H), 4.94(d, J=10.6Hz, 1H), 3.97-3.90(m, 1H), 3.66(dq, J=6.5, 2.3Hz, 1H), 3.53(dt, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 2.42-2.34(m, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.97-1.89(m, 2H), 1.82-1.75(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.38(d, J=6.5Hz, 3H), 1.14(d, J=6.5Hz, 3H), 1.01(d, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 170.4, 164.9, 143.6, 141.3, 135.7, 128.2, 122.6, 111.1, 80.9, 76.0, 68.9, 47.1, 35.9, 31.9, 28.9, 21.3, 20.0, 17.9, 15.1, 12.0; IR(neat) ν_{max} 2931、1736、1666、1632、1046、814cm⁻¹; LRMS(m/z)[M+H]⁺ 350.3

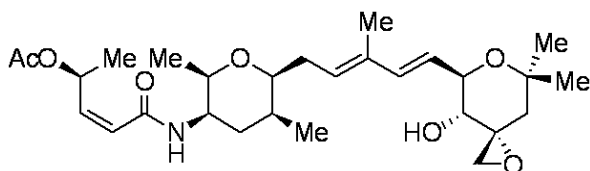
20

【0042】

30

メアヤマイシン(1)

【化 5 1】



30(36mg、0.1mmol、1.0当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.2mL)の溶液を45 でp-ベンゾキノン(3.2mg、0.03mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25、14mg、0.02mmol、0.2当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうち0.2mL)および7(28mg、0.152mmol、1.5当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうちの0.2mL)を用いて処理した。この混合物を1時間撹拌し、再度上記触媒溶液(0.2mL)および7(0.2mL)を加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)を加えた。12時間後、この反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。粗製物質をCombiFlashカラムクロマトグラフィー(SiO₂、20~50%EtOAc/ヘキサングラジエント)で精製し、1(18.8mg、0.0372mmol、37%; 通常26~52%)を得た。続く生物学試験のため、1をCOSMOSIL(Nacalai Tesque, Inc.)を用いてセミ分取逆相HPLCにより精製(5C18-AR-IIカラム、10x250mm、4.3mL/分、50%アセトニトリル/水(0.07%TFA含有)~100%アセトニトリル、0.5分から22分まで直線グラジエント、100%アセトニトリルを3分間溶出、保持時間=8.6分)した。

40

50

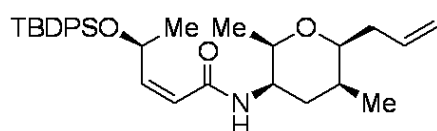
^1H NMR(400MHz、 CD_2Cl_2) δ 6.35(dd, $J=15.8$, 1.0Hz, 1H), 6.31-6.23(m, 1H), 5.99(m, 1H), 5.90(dd, $J=11.6$, 7.8Hz, 1H), 5.71(dd, $J=11.6$, 1.3Hz, 1H), 5.65(dd, $J=15.7$, 6.6Hz, 1H), 5.57-5.49(m, 1H), 4.01-3.95(m, 1H), 3.90(ddq, $J=7.5$, 3.0, 1.4Hz, 1H), 3.66(qd, $J=6.5$, 2.5Hz, 1H), 3.56-3.52(m, 1H), 3.52-3.44(m, 1H), 2.96(d, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.46(d, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.36(dt, $J=14.5$, 7.1Hz, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 2.16(ddt, $J=14.3$, 1.9, 0.9Hz, 1H), 2.01(s, 3H), 1.95-1.91(m, 2H), 1.80(t, $J=2.1$ Hz, 1H), 1.78(br s, 3H), 1.64(d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.40(d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.36(s, 3H), 1.34(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.24(s, 3H), 1.11(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.01(d, $J=7.3$ Hz, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z)[$M+H$] $^+$ 理論値: $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_7$ 506.3118; 実測値:506.3118

10

【0043】

(S,Z)-N-((2R,3R,5S,6S)-6-アリル-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-((tert-ブチル-ジフェニルシリル)オキシ)ペンタ-2-エンアミド(31)

【化52】



15(525mg、1.95mmol)/ CH_2Cl_2 (26mL)の溶液をシリンジによりトリフルオロ酢酸(TFA、2.6mL)を用いて0 で処理し、3時間23 で撹拌した。脱保護の反応が完了後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を CH_3CN (13mL)に溶解し、減圧濃縮した。この操作を2回繰り返してTFAを完全に除去した。27(829mg、2.34mmol)/ CH_3CN (10.6mL)の溶液を、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.37mL、7.86mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩(890mg、2.34mmol)を用いて0 で処理し、0 で1時間撹拌した。この溶液を脱保護アミン・TFA塩/ CH_3CN (15mL)の溶液に0 で滴下して加え、23 で12時間撹拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、水層を EtOAc で3回抽出し、有機層を合わせて飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、10% EtOAc /ヘキサン)により、31(906mg、92%)を白色非晶質粉末として得た。

20

30

【化53】

[α] $^{26}_D$ -37 (c 1.0, CHCl_3)

; ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 7.68-7.63(m, 4H), 7.41-7.29(m, 6H), 6.10(dd, $J=11.6$, 7.4Hz, 1H), 5.83-5.73(m, 1H), 5.69-5.62(m, 1H), 5.52(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.40(dd, $J=11.6$, 1.4Hz, 1H), 5.12(dq, $J=17.1$, 1.6Hz, 1H), 5.05(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.84-3.78(m, 1H), 3.60(dq, $J=6.5$, 2.2Hz, 1H), 3.51(dt, $J=7.2$, 2.8Hz, 1H), 2.36-2.28(m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.84-1.71(m, 1H), 1.28(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.07(t, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.06(s, 9H), 0.95(d, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 164.9, 151.0, 135.9(2C), 134.8, 134.7, 134.6, 129.6, 129.5, 127.6, 127.5, 119.1, 116.9, 80.8, 76.1, 67.1, 47.0, 37.5, 36.0, 29.0, 27.2, 23.9, 19.4, 17.9, 15.2; IR(neat) ν_{max} 2855、1665、1623、1066、822、699、612 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$M+H$] $^+$ 理論値:[$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$] $^+$ 506.3090; 実測値:506.3090

40

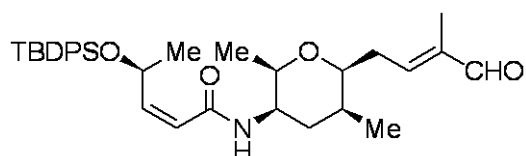
【0044】

(S,Z)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-N-((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチル-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ペン

50

タ-2-エンアミド(32)

【化54】



31(900mg、1.78mmol)/CH₂Cl₂(8mL)の溶液をメタクロレイン(2.95mL、35.6mmol)およびGrubbs触媒第2世代(302mg、0.36mmol、0.2当量)を用いて23 で処理し、23 で48時間撹拌した。過剰メタクロレインおよびCH₂Cl₂を減圧除去し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~20%EtOAc/ヘキサン)により、32(714mg、73%)を無色非晶質粉末として得た。

10

【化55】

[α]²⁶_D-40 (c 0.5, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 9.42(s, 1H), 7.70-7.59(m, 4H), 7.41-7.28(m, 6H), 6.52(t, J=6.6Hz, 1H), 6.11(dd, J=11.6, 7.4Hz, 1H), 5.70-5.61(m, 1H), 5.53(d, J=9.2Hz, 1H), 5.44(d, J=11.6Hz, 1H), 3.66-3.58(m, 2H), 2.59-2.49(m, 1H), 2.44-2.35(m, 1H), 1.94-1.82(m, 2H), 1.82-1.77(m, 1H), 1.78(s, 3H), 1.29(d, J=6.2Hz, 3H), 1.10-1.04(m, 12H), 0.98(d, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 195.1 (2C), 164.9, 151.0, 150.4, 140.6, 135.9, 135.8, 134.6, 134.5 129.5 (2C), 127.5 (2C), 119.0, 79.8 (2C), 76.3 (2C), 67.0, 46.7, 35.8, 32.8, 29.6, 27.1, 23.8, 19.3, 17.8, 15.3, 9.6; IR(neat) ν_{max} 2855、1667、1633、1504、1110、1063、997、820、610cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺ 理論値:[C₃₃H₄₆NO₄Si]⁺ 548.3196; 実測値:548.3198

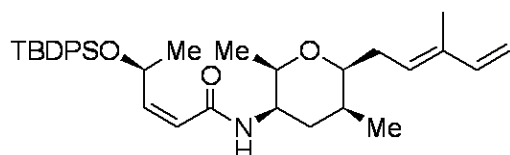
20

【0045】

(S,Z)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-N-((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ペンタ-2-エンアミド(33)

30

【化56】



化合物32: メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(932mg、2.61mmol)/THFをKO^tBu/THF(1M、2.35mL、2.35mmol)を用いて0 で処理し、0 で1時間撹拌した。32(714mg、1.30mmol)/THF(7mL)の溶液を0 で滴下して加え、23 で15時間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、5~15%EtOAc/ヘキサン)により33(528mg、74%)を無色のろう状物質として得た。

40

【化57】

[α]²⁶_D-33 (c 0.5, CHCl₃)

; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 7.70-7.62(m, 4H), 7.44-7.28(m, 6H), 6.38(dd, J=17.4, 10.7Hz, 1H), 6.11(dd, J=11.6, 7.4Hz, 1H), 5.71-5.63(m, 1H),

50

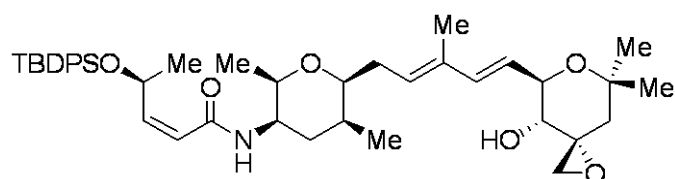
5.54(d, J=9.2Hz, 1H), 5.46(t, J=7.2Hz, 1H), 5.42(d, J=11.6Hz, 1H), 5.12(d, J=17.4Hz, 1H), 4.97(d, J=10.7Hz, 1H), 3.86-3.78(m, 1H), 3.61(dq, J=6.5, 2.2Hz, 1H), 3.51(dt, J=7.3, 2.8Hz, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.29-2.20(m, 1H), 1.92-1.78(m, 3H), 1.77(s, 3H), 1.29(d, J=6.3Hz, 3H), 1.10-1.05(m, 12H), 0.96(d, J=7.3Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 164.9, 150.9, 141.4 (2C), 135.9, 135.8 (2C), 134.6 (2C), 129.5 (2C), 128.2, 127.6, 127.5, 119.1, 111.3, 80.9, 76.1 (2C), 67.0, 47.0, 36.0, 32.0, 29.0, 27.1, 23.9, 19.4, 17.9, 15.3, 12.1(2C); IR(neat) ν_{max} 2929、2855、1663、1628、1501、1110、1063、699、610 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 理論値:[$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}$] $^{+}$ 546.3403; 実測値:546.3406

10

【0046】

(S,Z)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)-オキシ)-N-((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ペンタ-2-エンアミド(34)

【化58】



20

33(50mg、0.092mmol、1.0当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.2mL)の溶液をp-ベンゾキノ(4mg、0.037mmol、0.4当量)、Grela触媒(文献25、(24mg、0.028mmol、0.3当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.6mL)のうち0.2mL)および7((25mg、0.138mmol、1.5当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.6mL)のうち0.2mL)を用いて40 で処理し、1時間攪拌し、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を再度加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)を加えた。12時間後、この反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)で精製し、34(28.4mg、0.041mmol、44%)を得た。 ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 7.70-7.60(m, 4H), 7.41-7.28(m, 6H), 6.39(d, J=15.7Hz, 0.5H), 6.09(ddd, J=13.4, 7.2, 3.5Hz, 1H), 5.71-5.59(m, 1.5H), 5.50(tt, J=14.6, 8.3Hz, 1H), 5.41(ddd, J=11.6, 4.9, 1.5Hz, 1H), 4.02(dd, J=9.6, 6.7Hz, 0.5H), 3.79(ddt, J=9.4, 4.7, 2.5Hz, 1.5H), 3.63-3.57(m, 1H), 3.54(t, J=9.9Hz, 1H), 3.48(td, J=7.3, 2.8Hz, 1H), 3.03(p, J=5.1Hz, 1H), 2.50(t, J=5.0Hz, 1H), 2.37(dq, J=14.3, 7.7, 6.8Hz, 1H), 2.25-2.16(m, 1H), 1.85(td, J=10.1, 4.8Hz, 1H), 1.80(t, J=2.3Hz, 1H), 1.78(s, 3H), 1.77-1.71(m, 2H), 1.62(d, J=10.1Hz, 1H), 1.47-1.42(m, 3H), 1.41(d, J=5.3Hz, 3H), 1.28(d, J=4.2Hz, 3H), 1.26(m, 3H), 1.05(s, 9H), 0.94(dd, J=10.9, 7.3Hz, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 理論値: $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{NO}_6\text{Si}$ 702.4184; 実測値:702.4190

30

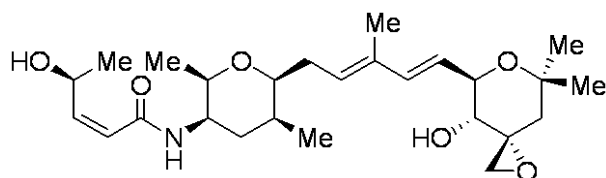
40

【0047】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-オール(35)

50

【化 5 9】



化合物34: テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライド(Bu_4NF 、1.0M、THF溶液、0.017mL、0.017mmol、1.2当量)を0 で34(10mg、0.014mmol、1.0当量)/THF(0.5mL)の溶液に加えた。2時間攪拌後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をPTLC(100%EtOAc)で精製し、35(7.6mg、0.0091mmol、65%)を得た。 ^1H NMR(400MHz、 CD_2Cl_2) δ 6.44-6.32(m, 1H), 6.26-6.06(m, 2H), 5.88(dd, $J=3.4$, 1.7Hz, 1H), 5.81-5.72(m, 1H), 5.68-5.59(m, 1H), 5.56-5.46(m, 1H), 4.16-4.06(m, 1H), 3.98(dd, $J=3.4$, 1.7Hz, 1H), 3.95(dd, $J=3.5$, 1.8Hz, 1H), 3.67(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.46(m, 1H), 2.96(d, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.46(dd, $J=4.7$, 2.0Hz, 1H), 2.33(s, 1H), 2.19(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.15(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 1.93(m, 2H), 1.81-1.75(m, 4H), 1.44 -1.35(m, 4H), 1.28-1.26(m, 3H), 1.24(m, 3H), 1.11(dd, $J=6.5$, 2.1Hz, 3H), 1.05-1.02(m, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 理論値: $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Na}$ 486.2826; 実測値:486.2816

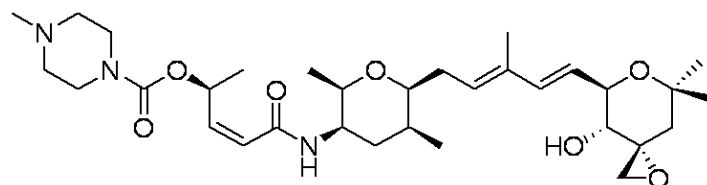
化合物1: 化合物1をTHF- CH_3OH - H_2O の混合溶媒に溶解し、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ を加え、23 で攪拌した。この反応混合物を次いで1N塩酸でpH 1に酸性化し、その後EtOAcで希釈した。有機層を分離し、 H_2O 及び飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機抽出物を濃縮し、35を得た。

【0048】

実施例5-メアヤマイシン類似体の合成

(*S,Z*)-5-(((2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-6-((2*E*,4*E*)-5-((3*R*,4*R*,5*R*)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2*H*-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イル4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(36)

【化 6 0】

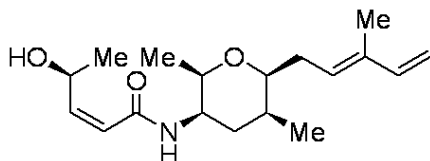


35(19mg、0.04mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 (0.8mL)の溶液をCDI(9.8mg、0.06mmol、1.5当量)およびDMAP(1.0mg、0.008mmol、0.2当量)で処理し、2時間後、*N*-メチルピペラジン(18 μL 、0.16mmol、5.0当量)を加え、さらに4時間攪拌した。その後、反応溶液を濃縮し、物質をPTLC(SiO_2 、5%MeOH/ CH_2Cl_2)で精製し、36(15.3mg、0.026mmol、65%)を灰白色固体として得た。 ^1H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 6.39(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.19(dd, $J=11.9$, 5.5Hz, 1H), 6.02-5.83(m, 3H), 5.72(d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.64(dd, $J=15.7$, 7.2Hz, 1H), 5.54(dd, $J=15.7$, 7.7Hz, 1H), 5.39-5.30(m, 1H), 4.12(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.94(s, 1H), 3.70-3.60(m, 2H), 3.53(s, 5H), 3.37-3.32(m, 1H), 2.38-2.26(m, 5H), 2.22(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 2.05(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 1.98-1.91(m, 2H), 1.85-1.81(m, 1H), 1.81-1.74(m, 2H), 1.45(s, 1H), 1.41(d, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.36-1.32(m, 4H), 1.31(d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.25(s, 4H), 1.14(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.02(d, $J=6.9$ Hz, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 理論値: $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_7$ 590.3801; 実測値:590.3805

【0049】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-オール(S2)

【化61】

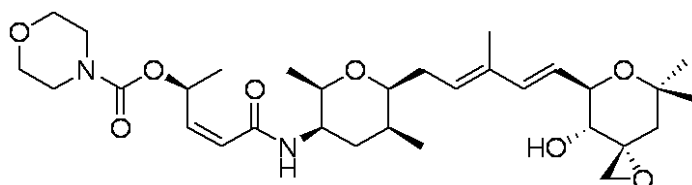


アルコールS2を上述の方法(文献19)に従って、30(K_2CO_3 、MeOH、0、95%)から製造し、同定せずに粗製物をそのまま用いて次の誘導体を製造した。

【0050】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート(38a、メアヤマイシンB)

【化62】



アルコールS2(15mg、0.05mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 (0.25mL)をCDI(24mg、0.15mmol、3.0当量)で処理し、12時間攪拌後、モルホリン(0.05mL、0.5mmol、10当量)を加えた。さらに12時間攪拌後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、50%EtOAc/ヘキサン)で精製し、37a(19mg、0.044mmol、86%)を無色油状物として得た。 1H NMR(600MHz、 $CDCl_3$) δ 6.36(dd, $J=17.4$, 10.7Hz, 1H), 6.24-6.06(m, 2H), 5.91(dd, $J=11.6$, 7.8Hz, 1H), 5.70(m, 1H), 5.45(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.10(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.95-3.93(m, 1H), 3.65(s, 4H), 3.53(td, $J=7.2$, 2.7Hz, 1H), 3.46(s, 4H), 2.41-2.35(m, 1H), 2.26-2.21(dt, $J=15.0$, 7.5Hz, 1H), 1.96-1.93(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.40(d, $J=6.5$ Hz, 5H), 1.15(d, $J=6.4$ Hz, 4H), 1.02(d, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz、 $CDCl_3$) δ 165.1, 155.1, 144.3, 141.4, 135.8, 128.3, 122.4, 111.2, 80.9, 76.1, 70.3, 66.8, 47.2, 36.1, 32.0, 29.0, 22.9, 20.3, 18.0, 15.2, 12.1; IR(neat) ν_{max} 3354, 2926, 1690, 1668, 1458, 1276, 1242, 1168 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[$M+H$] $^+$ 理論値: $C_{23}H_{37}NO_5S$ 421.2701; 実測値:442.2702

【0051】

37a(11mg、0.026mmol、1.0当量)/ $ClCH_2CH_2Cl$ (0.25mL)の溶液を40でp-ベンゾキノ(0.8mg、0.008mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25、(3.5mg、0.005mmol、0.2当量)/ $ClCH_2CH_2Cl$ (0.6mL)のうちの0.2mL)および7((5.5mg、0.031mmol、1.2当量)/ $ClCH_2CH_2Cl$ (0.6mL)のうちの0.2mL)を用いて処理し、1時間攪拌後、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液をさらに加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)溶液を加えた。5時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、38a(4.2mg、0.0072mmol、28%)を灰白色固体として得た。 1H NMR(600MHz、 CD_2Cl_2) δ 6.38(d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.21-6.15(m, 2H), 5.95(dd, $J=11.6$, 7.9Hz, 1H), 5.91(m, 1H), 5.74(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.68(dd, $J=15.7$, 6.6Hz, 1H), 5.56(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.06-3.97(m, 1H), 3.95-3.93(m, 1H), 3.66-3.64(m, 5H),

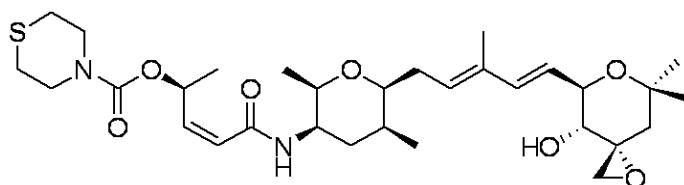
3.47-3.45(m, 6H), 2.99(d, J=4.8Hz, 1H), 2.50-2.49(m, 1H), 2.40(dd, J=15.3, 7.6Hz, 1H), 2.28-2.23(dt, J=15.4, 7.5Hz, 1H), 2.20(d, J=14.3Hz, 1H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.82(m, 4H), 1.68-1.62(m, 4H), 1.39(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.15(d, J=6.4Hz, 3H), 1.06(d, J=7.4Hz, 3H); IR(neat) $\nu_{\max}$ 3415, 2973, 2926, 1689, 1669, 1639, 1520, 1427, 1242, 1115, 1059 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z) $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_8$ [M+H]⁺ 理論値:577.3491; 実測値:577.3489

【0052】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルチオモルホリン-4-カルボキシレート(38b)

10

【化63】



アルコールS2(15mg、0.049mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 (0.25mL)をCDI(24mg、0.15mmol、3.0当量)で処理し、12時間攪拌後、チオモルホリン(0.05mL、0.5mmol、10当量)を加えた。さらに12時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、50%EtOAc/ヘキサン)で精製し、37b(19mg、0.044mmol、70%)を無色油状物として得た：¹H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 6.36(dd, J=17.4, 10.7Hz, 1H), 6.22-6.07(m, 2H), 5.90(dd, J=11.6, 7.8Hz, 2H), 5.69(dd, J=11.6, 1.4Hz, 1H), 5.45(t, J=7.2Hz, 1H), 5.10(d, J=17.4Hz, 1H), 4.95(d, J=10.7Hz, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.73(d, J=4.1Hz, 4H), 3.67(td, J=6.4, 2.3Hz, 1H), 3.53(dt, J=7.3, 3.6Hz, 1H), 2.58(d, J=5.2Hz, 7H), 2.49-2.29(m, 1H), 2.24(dt, J=15.2, 7.6Hz, 1H), 1.95(tq, J=9.4, 5.2, 4.8Hz, 3H), 1.75(s, 3H), 1.40(d, J=6.5Hz, 5H), 1.15(d, J=6.4Hz, 4H), 1.02(d, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、 CDCl_3) δ 165.1, 154.8, 144.3, 141.4, 135.8, 128.3, 122.4, 111.2, 80.9, 76.1, 70.3, 47.2, 36.0, 32.1, 29.0, 27.4, 20.4, 18.0, 15.2, 12.1; IR(neat) $\nu_{\max}$ 3349, 2927, 1688, 1667, 1521, 1422, 1223, 1049 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M]⁺ 理論値: $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{S}$ 437.2475; 実測値:437.2474

20

30

【0053】

37b(11mg、0.026mmol、1.0当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.25mL)の溶液を40℃でp-ベンゾキノ(0.8mg、0.008mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25、(3.5mg、0.005mmol、0.2当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.6mL)のうち0.2mL)および7((5.5mg、0.031mmol、1.2当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.6mL)のうち0.2mL)を用いて処理した。この混合物を1時間攪拌後、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液をさらに加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)溶液を加えた。5時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、38b(2.2mg、0.0036mmol、14%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(600MHz、 CD_2Cl_2) δ 6.34(d, J=15.7Hz, 1H), 6.19-6.07(m, 2H), 5.91(dd, J=11.6, 7.8Hz, 1H), 5.70(dd, J=11.7, 1.3Hz, 1H), 5.64(dd, J=15.7, 6.6Hz, 1H), 5.52(t, J=7.1Hz, 1H), 3.96(dd, J=9.7, 6.6Hz, 1H), 3.91-3.89(m, 1H), 3.77-3.66(m, 6H), 3.66(td, J=6.4, 2.3Hz, 1H), 3.54-3.52(m, 1H), 3.48(t, J=9.9Hz, 1H), 2.96(d, J=4.7Hz, 1H), 2.57(s, 4H), 2.46(d, J=4.7Hz, 1H), 2.38-2.34(m, 1H), 2.25-2.19(m, 1H), 2.17(d, J=14.3Hz, 1H), 1.96-1.91(m, 1H), 1.78(s, 3H), 1.36(d, J=1.6Hz, 3H), 1.23(s, 3H), 1.11(d, J=6.4Hz, 3H)

40

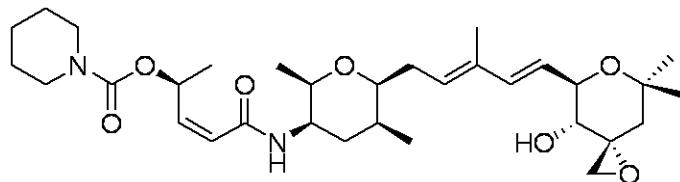
50

, 1.02(d, J=7.3Hz, 3H); IR(neat) $\nu_{\max}$ 3458, 2971, 2921, 1688, 1668, 1515, 1461, 1423, 1256, 1224, 1055, 971 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z) $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ [M+H]⁺ 理論値:593.3262; 実測値:593.3260

【0054】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルピペリジン-1-カルボキシレート(38c)

【化64】



10

アルコールS2(12mg、0.040mmol、1.0当量)/ CH_2Cl_2 (0.25mL)をCDI(19mg、0.12mmol、3.0当量)で処理し、12時間攪拌後、ピペリジン(0.05mL、0.4mmol、10当量)を加えた。さらに12時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、50%EtOAc/ヘキサン)で精製し、37c(7.5mg、0.018mmol、45%)を無色油状物として得た。IR(neat) $\nu_{\max}$ 2919、1703、1667、1469、1235、1091、890 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z) $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]⁺ 理論値:419.2910; 実測値:419.2910

20

37c(7mg、0.017mmol、1.0当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.25mL)の溶液を40℃でp-ベンゾキノ(0.5mg、0.005mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25、(2.1mg、0.0034mmol、0.2当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.6mL)のうち0.2mL)および7((3.6mg、0.02mmol、1.2当量)/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0.6mL)のうち0.2mL)を用いて処理した。この混合物を1時間攪拌後、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を再度加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を加えた。5時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、38c(1.5mg、0.0027mmol、16%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(600MHz、 CDCl_3) δ 6.39(d, J=15.7Hz, 1H), 6.31(d, J=9.1Hz, 1H), 6.10-6.00(m, 1H), 5.92-5.89(m, 2H), 5.77(dd, J=15.4, 8.0Hz, 1H), 5.71-5.62(m, 2H), 5.50(t, J=7.3Hz, 1H), 4.15(t, J=8.6Hz, 1H), 4.04-3.87(m, 2H), 3.66-3.64(m, 1H), 3.56-3.48(m, 3H), 3.41-3.39(m, 5H), 3.36(d, J=9.2Hz, 1H), 3.01(dd, J=18.3, 4.7Hz, 1H), 2.58(d, J=1.8Hz, 1H), 2.50(t, J=4.5Hz, 1H), 2.39-2.35(m, 1H), 2.23-2.17(m, 2H), 2.01-1.91(m, 3H), 1.78(s, 4H), 1.51(s, 2H), 1.43(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.15(d, J=6.4Hz, 3H), 1.02(d, J=7.2Hz, 3H); IR(neat) $\nu_{\max}$ 3413、2959、1688、1668、1441、1260、1057、1023、801 cm^{-1} ; HRMS-TOF-ESI(m/z) $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_7$ [M+H]⁺ 理論値:575.3696; 実測値:575.3696

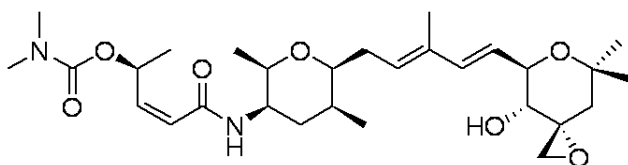
30

40

【0055】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルジメチルカルバメート(38d)

【化 6 5】



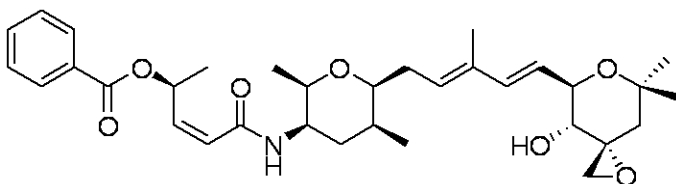
アルコールS2(10mg、0.033mmol、1.0当量)/CH₂Cl₂(0.25mL)をCDI(15.9mg、0.098mmol、3.0当量)で処理し、12時間攪拌後、ジメチルアミン(0.012mL、0.16mmol、10当量)を加えた。さらに12時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、50%EtOAc/ヘキサン)で精製し、37d(5.6mg、0.015mmol、45%)を無色油状物として得た。IR(neat) $\nu_{\max}$ 2919、1705、1666、1468、1389、1235、1091、891cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z)[M+H]⁺ C₂₁H₃₅N₂O₄ 理論値:379.2595; 実測値:379.2597

37d(8mg、0.021mmol、1.0当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.25mL)の溶液を40℃でp-ベンゾキノ(0.6mg、0.006mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25、(2.8mg、0.0042mmol、0.2当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうち0.2mL)および7((4.5mg、0.025mmol、1.2当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうち0.2mL)を用いて処理した。1時間攪拌後、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を再度加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を加えた。5時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、38dを灰白色固体として得た。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.39(d, J=15.7Hz, 1H), 6.27(d, J=9.1Hz, 1H), 6.13-5.99(m, 1H), 5.91(dd, J=11.6, 7.8Hz, 1H), 5.79-5.60(m, 2H), 5.50(t, J=7.2Hz, 1H), 4.13-3.99(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.60-3.44(m, 2H), 3.02(d, J=4.7Hz, 1H), 2.90(s, 6H), 2.49(d, J=4.7Hz, 1H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.27-2.09(m, 2H), 2.01-1.87(m, 2H), 1.78(s, 3H), 1.60(d, J=23.6Hz, 6H), 1.46-1.33(m, 3H), 1.27(d, J=18.9Hz, 3H), 1.15(d, J=6.5Hz, 3H), 1.01(d, J=7.3Hz, 3H); IR(neat) $\nu_{\max}$ 3359、2925、1686、1668、1521、1441、1260、1057、801cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z) C₂₉H₄₇N₂O₇ [M+H]⁺ 理論値:535.3383; 実測値:535.3375

【0056】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルベンゾエート(38e)

【化 6 6】



アルコールS2(文献19、30mg、0.1mmol、1.0当量)/CH₂Cl₂(0.25mL)を塩化ベンゾイル(25.3mg、0.2mmol、2.0当量)およびDMAP(36.7mg、0.3mmol、3当量)で処理し、4時間攪拌後、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、30%EtOAc/ヘキサン)で精製し、37e(23mg、0.055mmol、55%)を得た。

【化 6 7】

[α]_D²⁰ -46 (c 1.0, CHCl₃)

37e(8mg、0.019mmol、1.0当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.25mL)の溶液を40℃でp-ベ

ンゾキノン(0.6mg、0.0057mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25(3.8mg、0.0057mmol、0.3当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうち0.2mL)および7((5.0mg、0.028mmol、1.5当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうち0.2mL)を用いて処理した。この混合物を1時間攪拌後、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を再度加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を加えた。5時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、38e(2.8mg、0.0049mmol、26%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 8.06-8.03(m, 2H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.43(t, J=7.8Hz, 2H), 6.57-6.48(m, 1H), 6.40(dd, J=16.0, 13.0Hz, 1H), 6.04(dd, J=11.6, 7.7Hz, 1H), 6.01-5.94(m, 1H), 5.75(dd, J=11.5, 1.4Hz, 1H), 5.59-5.47(m, 1H), 5.45-5.27(m, 1H), 4.19-4.05(m, 1H), 4.03-3.93(m, 2H), 3.70-3.64(m, 1H), 3.58-3.49(m, 2H), 3.03(dd, J=4.7, 1.1Hz, 1H), 2.50(d, J=4.7Hz, 1H), 2.45-2.33(m, 1H), 2.23-2.18(m, 1H), 2.03-1.92(m, 2H), 1.78(s, 3H), 1.54(d, J=6.5Hz, 3H), 1.49-1.42(m, 3H), 1.40(d, J=4.2Hz, 3H), 1.28(d, J=3.4Hz, 3H), 1.16(dd, J=6.5, 1.8Hz, 3H), 1.03(dt, J=7.3, 4.8Hz, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z) C₃₃H₄₆NO₇ [M+H]⁺ 理論値: 568.3269; 実測値: 568.3277

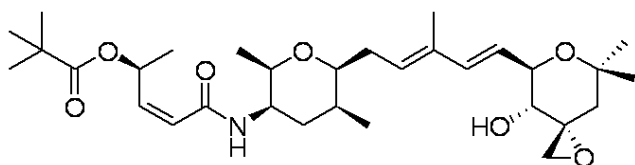
10

【0057】

(S,Z)-5-(((2R,3R,5S,6S)-6-((2E,4E)-5-((3R,4R,5R)-4-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-5-イル)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)-2,5-ジメチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-2-イルピバレート(38f)

20

【化68】



アルコールS2(文献19、30mg、0.1mmol、1.0当量)/CH₂Cl₂(0.25mL)をピバロイルクロリド(24mg、0.2mmol、2.0当量)およびDMAP(37mg、0.3mmol、3当量)で処理し、4時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、30%EtOAc/ヘキサン)で精製し、37f(19.5mg、0.050mmol、50%)を得た。

30

【化69】

[α]_D²⁰ -42.3 (c 1.0, CHCl₃)

37f(18mg、0.046mmol、1.0当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.25mL)の溶液を40℃でp-ベンゾキノン(1.45mg、0.014mmol、0.3当量)、Grela触媒(文献25、(9.2mg、0.014mmol、0.3当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうちの0.2mL)および7((12.1mg、0.068mmol、1.5当量)/ClCH₂CH₂Cl(0.6mL)のうちの0.2mL)を用いて処理した。この混合物を1時間攪拌後、触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を再度加えた。さらに1時間後、最終の触媒(0.2mL)および7(0.2mL)の溶液を加えた。5時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80%EtOAc/ヘキサン)で精製し、38f(4.5mg、0.0083mmol、18%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 9.79(t, J=2.1Hz, 1H), 6.28-6.13(m, 1H), 5.97(dt, J=27.7, 9.9Hz, 1H), 5.88(ddt, J=10.9, 7.8, 2.6Hz, 1H), 5.75-5.66(m, 1H), 5.09-4.81(m, 1H), 4.37-4.23(m, 1H), 4.19-4.06(m, 1H), 4.06-3.90(m, 1H), 3.83-3.62(m, 2H), 3.62-3.44(m, 1H), 3.05(d, J=4.7Hz, 1H), 2.91(d, J=6.7Hz, 1H), 2.68(ddd, J=16.5, 9.3, 2.5Hz, 1H), 2.52(d, J=4.7Hz, 1H), 2.39(ddd, J=16.4, 4.0, 1.8Hz, 1H), 2.35-2.17(m, 2H), 2.14-2.06(m, 1H), 2.05-1.94

40

50

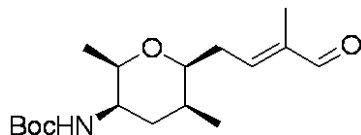
(m, 3H), 1.83-1.73(m, 3H), 1.58-1.47(m, 2H), 1.44(dd, J=13.7, 5.2Hz, 1H), 1.41(d, J=6.5Hz, 3H), 1.29-1.24(m, 3H), 1.21(d, J=1.5Hz, 9H), 1.18-1.15(m, 2H), 1.05(dtd, J=14.8, 7.4, 6.3, 3.2Hz, 3H); HRMS-TOF-ESI(m/z) C₃₁H₅₀NO₇ [M+H]⁺ 理論値:548.3582; 実測値:548.3562

【0058】

実施例6-サブユニット集合体合成順の別法

tert-ブチル((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチル-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(39)

【化70】



10

15(200mg、1.18mmol、1.0当量)/CH₂Cl₂(脱気済、3.7mL)の溶液をメタクロレイン(0.98mL、11.8mmol、10当量)およびGrubbs触媒第2世代(文献24、98mg、0.12mmol、0.1当量)で処理し、46時間撹拌した。揮発性物質を減圧除去し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、40%EtOAc/ヘキサン)で精製し、39(261mg、0.84mmol、71%)を灰白色固体として得た。

【化71】

20

[α]_D²⁰ -28.4 (c 1.0, CHCl₃)

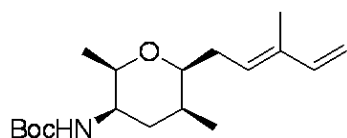
; ¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 9.40(s, 1H), 6.52(ddd, J=7.7, 6.2, 1.4Hz, 1H), 4.71(d, J=9.6Hz, 1H), 3.63-3.60(m, 2H), 3.59-3.56(m, 1H), 2.56-2.51(m, 1H), 2.38(ddd, J=15.7, 7.8, 5.2Hz, 1H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.79-1.76(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.42(s, 9H), 1.14(d, J=6.4Hz, 3H), 1.05(d, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR(150MHz、CDCl₃) δ 195.2, 155.9, 150.7, 140.6, 79.8, 79.2, 76.6, 48.2, 36.0, 32.9, 29.7, 28.5, 17.7, 15.2, 9.6; IR(neat) ν_{max} 2975、1710、1685、1495、1364、1235、1165、1061cm⁻¹; HRMS-TOF-ESI(m/z) C₁₇H₂₉NO₄Na [M+Na]⁺ 理論値:334.1994; 実測値:334.1987

30

【0059】

tert-ブチル((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(40)

【化72】



40

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(687mg、1.92mmol、2.0当量)/THF(1.3mL)の溶液をKO^tBu/THF(1M、1.73mL、1.73mmol、1.8当量)を用いて0 で処理し、1時間撹拌した。アルデヒド39(297mg、0.962mmol)/THF(1mL)を滴下して加え、23 で12時間撹拌後、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、EtOAcで水層を3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~40%EtOAc/ヘキサン)により、40(263mg、0.87mmol、92%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 6.36(dd, J=17.4, 10.7Hz, 1H), 5.45(t, J=7.3Hz, 1H), 5.10(d, J=17.4Hz, 1H), 4.94(d, J=10.7Hz, 1H), 4.75(d, J=9.6Hz,

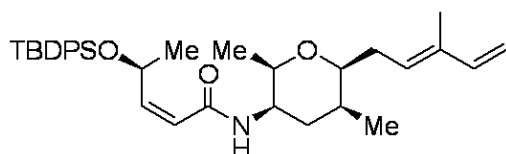
50

1H), 3.60 (qd, J=6.4, 2.2Hz, 1H), 3.56(ddd, J=9.6, 4.3, 2.2Hz, 1H), 3.50 (td, J=7.3, 2.8Hz, 1H), 2.37(dt, J=14.3, 6.9Hz, 1H), 2.23(dt, J=15.2, 7.6 Hz, 1H), 1.96-1.86(m, 3H), 1.75(s, 3H), 1.44(s, 9H), 1.14(d, J=6.4Hz, 3 H), 1.02(d, J=7.4Hz, 3H); ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 156.0、141.5、135.7、128.4、111.2、80.8、79.1、76.5、48.5、36.2、32.1、29.0、28.6、17.9、15.1、12.1; IR(neat) ν_{max} 1714、1493、1364、1166、1060 cm^{-1} ; HR MS-TOF-ESI(m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 理論値: 310.2382; 実測値: 310.2373
【0060】

(S,Z)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-N-((2R,3R,5S,6S)-2,5-ジメチル-6-((E)-3-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ペンタ-2-エンアミド(33)

10

【化73】



化合物40: 40(11.8mg、0.038mmol、1当量)のサンプルをHCl/EtOAc(1N、1mL)で処理し、溶液を23℃で15分間攪拌後、この反応混合物を減圧濃縮した。27(16mg、0.046mmol、1.2当量)/ CH_3CN (1mL)の溶液を*i*-Pr₂NEt(26 μL 、0.152mmol、4.0当量)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU、17mg、0.046mmol、1.2当量)を用いて0℃で処理した。得られた混合物を1時間0℃で攪拌後、遊離アミン/ CH_3CN (1mL)の溶液を加えた。この反応混合物を23℃で15時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチした。有機層を分離後、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて飽和NaHCO₃水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、5~15%EtOAc/ヘキサン)により、33(16.6mg、80%)を無色の油状物として得た。この物質のスペクトルデータは、32から製造した物質のものと全て同一であった。

20

【0061】

30

[先行技術文献]

以下の各文献はあらゆる目的で参照により引用される。

(1)

(a) Nakajima, H.; Sato, B.; Fujita, T.; Takase, S.; Terano, H.; Okuhara, M. New antitumor substances, FR901463, FR901464 and FR901465. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physicochemical properties and biological activities. J. Antibiot. 1996, 49, 1196-1203

(b) Nakajima, H.; Hori, Y.; Terano, H.; Okuhara, M.; Manda, T.; Matsumoto, S.; Shimomura, K. New antitumor substances, FR901463, FR901464 and FR901465. II. Activities against experimental tumors in mice and mechanism of action. J. Antibiot. 1996, 49, 1204-1211

40

(c) Nakajima, H.; Takase, S.; Terano, H.; Tanaka, H. New antitumor substances, FR901463, FR901464 and FR901465. III. Structures of FR901463, FR901464 and FR901465. J. Antibiot. 1997, 50, 96-99

(2)

(a) Liu, X.; Biswas, S.; Tang, G. L.; Cheng, Y. Q. Isolation and characterization of spliceostatin B, a new analogue of FR901464, from *Pseudomonas* sp. No. 2663. J. Antibiot. 2013, 66, 555-558

(b) He, H.; Ratnayake, A. S.; Janso, J. E.; He, M.; Yang, H. Y.; Loganzo, F.; Shor, B.; O'Donnell, C. J.; Koehn, F. E. Cytotoxic spliceostatins from

50

Burkholderia sp. and their semisynthetic analogues. J. Nat. Prod. 2014, 77, 1864-1870

(3)

Liu, X.; Biswas, S.; Berg, M. G.; Antapli, C. M.; Xie, F.; Wang, Q.; Tang, M.-C.; Tang, G.-L.; Zhang, L.; Dreyfuss, G.; Cheng, Y.-Q. Genomics-guided discovery of thailanstatins A, B and C as pre-mRNA splicing inhibitors and anti-proliferative agents from Burkholderia thailandensis MSMB43. J. Nat. Prod. 2013, 76, 685-693

(4)

(a) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. Total synthesis of FR901464. Convergent assembly of chiral components prepared by asymmetric catalysis. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10482-10483 10

(b) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. FR901464: Total synthesis, proof of structure, and evaluation of synthetic analogues. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9974-9983

(5)

(a) Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. A synthesis of FR901464. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 8207-8210

(b) Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. Total synthesis of FR901464: Second generation. Tetrahedron 2006, 62, 1378-1389 20

(6)

(a) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Koide, K. Total synthesis of FR901464, an antitumor agent that regulates the transcription of oncogenes and tumor suppressor genes. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2792-2793

(b) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Czaicki, N. L.; Koide, K. Total syntheses, fragmentation studies, and antitumor/antiproliferative activities of FR901464 and its low picomolar analogue. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 2648-2659

(7)

(a) Ghosh, A. K.; Chen, Z.-H. Enantioselective syntheses of FR901464 and spliceostatin A: Potent inhibitors of spliceosome. Org. Lett. 2013, 15, 5088-5091 30

(b) Ghosh, A. K.; Chen, Z.-H.; Effenberger, K. A.; Jurica, M. S. Enantioselective total syntheses of FR901464 and spliceostatin A and evaluation of splicing activity of key derivatives. J. Org. Chem. 2014, 79, 5697-5709

(8)

Review: Koide, K.; Albert, B. J. Total syntheses of FR901464. J. Synth. Org. Chem., Jpn. 2007, 65, 119-126

(9)

(a) Ghosh, A. K.; Veitschegger, A. M.; Nie, S.; Relitti, N.; MacRae, A. J.; Jurica, M. S. Enantioselective synthesis of thailanstatin A methyl ester and evaluation of in vitro splicing activity. J. Org. Chem. 2018, 83, 5187-5198 40

(b) Ghosh, A. K.; Reddy, G. C.; MacRae, A. J.; Jurica, M. S. Enantioselective synthesis of spliceostatin G and evaluation of bioactivity of spliceostatin G and its methyl ester. Org. Lett. 2018, 20, 96-99

(10)

Nicolaou, K. C.; Rhoades, D.; Kuma, S. M. Total syntheses of thailanstatins A-C, spliceostatin D, and analogues thereof. Stereodivergent syntheses 50

is of tetrasubstituted dihydro- and tetrahydropyrans and design, synthesis, biological evaluation, and discovery of potent antitumor agents. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 8303-8320

(11)

(a) Lagiseti, C.; Pourpak, A.; Goronga, T.; Jiang, Q.; Cui, X.; Hyle, J.; Lahti, J. M.; Morris, S. W.; Webb, T. R. Synthetic mRNA splicing modulator compounds with in vivo antitumor activity. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 6979-6990

(b) Lagiseti, C.; Palacios, G.; Goronga, T.; Freeman, B.; Caufield, W.; Webb, T. R. Optimization of antitumor modulators of pre-mRNA splicing. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 10033-10044

10

(c) Makowski, K.; Vigeveni, L.; Albericio, F.; Valcarcel, J.; Alvarez, M. S. Udemycin K: A synthetic antitumor splicing inhibitor variant with improved activity and versatile chemistry. *ACS Chem. Biol.* 2017, 12, 163-173

(12)

Osman, S.; Albert, B. J.; Wang, Y.; Li, M.; Czaicki, N. L.; Koide, K. Structural requirements for the antiproliferative activity of pre-mRNA splicing inhibitor FR901464. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 895-904

(13)

Ghosh, A. K.; Reddy, G. C.; Kovala, S.; Relitti, N.; Urabe, V. K.; Prichard, B. E.; Jurica, M. S. Enantioselective synthesis of a cyclopropane derivative of spliceostatin A and evaluation of bioactivity. *Org. Lett.* 2018, 20, 7293-7297

20

(14)

(a) Kaida, D.; Motoyoshi, H.; Tashiro, E.; Nojima, T.; Hagiwara, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Yoshida, T.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. *Nat. Chem. Biol.* 2007, 3, 576-578

(b) Lo, C.-W.; Kaida, D.; Nishimura, S.; Matsuyama, A.; Yashiroda, Y.; Takaoka, H.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. Inhibition of splicing and nuclear retention of pre-mRNA by spliceostatin A in fission yeast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 364, 573-577

30

(15)

Albert, B. J.; McPherson, P. A.; O'Brien, K.; Czaicki, N. L.; DeStefino, V.; Osman, S.; Li, M.; Billy W. Day, B. W.; Grabowski, P. J.; Moore, M. M.; Vogt, A.; Koide, K. Meayamycin inhibits pre-mRNA splicing and exhibits picomolar activity against multidrug resistant cells. *Mol. Cancer Ther.* 2009, 8, 2308-2318

40

(16)

(a) Bonnal, S.; Vigeveni, L.; Valcarcel, J. The spliceosome as a target of novel antitumour drugs. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2012, 11, 847-859

(b) Desterro, J.; Bak-Gordon, P.; Carmo-Fonseca, M. Targeting mRNA processing as an anticancer strategy. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2019, in press

(17)

(a) Koide et al., US 7,825,267 B2 (2010)

(b) Osman, Waud, Gorman, Day and Koide, Evaluation of FR901464 analogues in vitro and in vivo. *Med. Chem. Commun.* 2011, 2, 38

(18)

50

(a) Smith, A.B., III; Han, Q.; Breslin, P. A. S.; Beauchamp, G. K. Synthesis and Assignment of Absolute Configuration of (-)-Oleocanthal: A Potent, Naturally Occurring Non-Steroidal Anti-inflammatory and Anti-oxidant Agent Derived from Extra Virgin Olive Oils. *Org. Lett.* 2005, 7, 5075-5078

(b) Prabhakar, P.; Rajaram, S.; Reddy, D. K.; Shekar, V.; Venkateswarlu, Y. Total Synthesis of the phytotoxic stagonolides A and B. *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, 21, 216-221

(19)

Koide, K.; Osman, S. Synthesis of FR901464 and analogs with antitumor activity. US Patent App. 2015, US 20150307512A1

10

(20)

Wilson, Z. E.; Fenner, S.; Ley, S. V. Total syntheses of linear polythiazole/oxazole plantazolicin A and its biosynthetic precursor plantazolicin B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1284-1288

(21)

Akwaboah, D. C.; Wu, D.; Forsyth, C. Stereoselective synthesis of the C1-C9 and C11-C25 fragments of amphidinolides C, C2, C3, and F. *Org. Lett.* 2017, 19, 1180-1183

(22)

Boger, D. L.; Brotherton, C. E. Total synthesis of azafluoranthene alkaloids: Rufescine and imeluteine. *J. Org. Chem.* 1984T, 49, 4050-4055

20

(23)

(a) Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. A series of (2S)-2-O-protected-2-hydroxypropanals (L-lactaldehydes) suitable for use as optically active intermediates. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5180-5182

(b) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Dondio, G.; Raimondi, L. Intramolecular nitrile oxide cycloaddition on chiral olefins: A stereocontrolled approach to β -ketol precursors. *Tetrahedron* 1987, 43, 2369-2380

(c) Crimmins, M. T.; Jacobs, D. L. Asymmetric total synthesis of pyranic in. *Org. Lett.* 2009, 11, 2695-2698

30

(d) Srinivas, B.; Sridhar, R.; Rao, K. R. Stereoselective total synthesis of (+)-varitriol. *Tetrahedron* 2010, 66, 8527-8535

(24)

Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Org. Lett.* 1999, 1, 953-956

(25)

(a) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. A highly efficient ruthenium catalyst for metathesis reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 4038-4040

40

(b) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. Nitro-substituted Hoveyda-Grubbs ruthenium carbenes: enhancement of catalyst activity through electronic activation. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9318-9325

(26)

Nicolaou, K. C.; Rhoades, D.; Lamani, M.; Pattanayak, Manas R.; Kumar, S. M. Total Synthesis of Thailanstatin A. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 7532-7535

【 0 0 6 2 】

50

前述の「発明を実施するための形態」には、本発明の特定の部分または態様に、主としてまたは独占的に関係する箇所を含む。これは明確性および利便性を図るためであり、特定の特徴が開示されている箇所以外にも関連する可能性があり、さらに本開示は他の箇所に記載された開示とのあらゆる適切な組み合わせを含むことが理解されるべきである。同様に、本開示の様々な記載は、本発明の特定の実施態様に関するものであるが、特定の特徴が、ある特定の図または実施態様に記載されている場合でも、その特徴は適切な範囲で、別の図または実施態様に用いられ、別の特徴と組み合わせて用いられ、あるいは本発明一般に用いられ得ることが理解されるべきである。

【 0 0 6 3 】

さらに、ある好ましい実施態様の観点から本発明が特筆されている場合であっても、本発明が当該好ましい実施態様に限定されているわけではない。正確には、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって定義されている。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/026408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D493/10 A61P35/00 A61K31/35 C07D405/14 C07D407/06 C07D417/14 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAMI OSMAN ET AL: "Structural Requirements for the Antiproliferative Activity of Pre-mRNA Splicing Inhibitor FR901464", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 17, no. 3, 19 November 2010 (2010-11-19), pages 895-904, XP055356284, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201002402 page 895, Scheme 1, "Structures of FR901464 and previously prepared analogues"; page 897, Table 1, "Antiproliferative activities against MCF-7 cells"; pages 899-901, "The 4' position"; page 900, Scheme 5; page 901, Table 2 and Scheme 6; pages 902-903, "Conclusions" and Scheme 9, "Summary of this work" -/--	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 May 2021		Date of mailing of the international search report 02/06/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sen, Alina

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/026408

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	----- K. C. NICOLAOU ET AL: "Total Syntheses of Thailanstatins A-C, Spliceostatin D, and Analogues Thereof. Stereodivergent Synthesis of Tetrasubstituted Dihydro- and Tetrahydropyrans and Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Discovery of Potent Antitumor Agents", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 140, no. 26, 5 July 2018 (2018-07-05), pages 8303-8320, XP055674503, US ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/jacs.8b04634 page 8304, Figure 1; page 8305, Figure 2, in particular compounds 57, 58, 60; page 8316, Scheme 11; page 8318, Table 4, "Cytotoxicity Data...for Synthesized and Standard Compounds", e.g. Compounds 57, 58 and 60 -----	1-15
A	----- US 2008/096879 A1 (KOIDE KAZUNORI [US] ET AL) 24 April 2008 (2008-04-24) [0005]; [0032]; [0040]; examples, e.g. Example 55, "Inhibition Assays" and Table (GI50 values in nM); and Example 57 and [0300]; claims -----	1-15
A	----- WO 2015/077370 A1 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION [US]; GHOSH ARUN K [US]) 28 May 2015 (2015-05-28) [0003]; [0010]; [0031]; examples, e.g. page 31, Example 3; claims -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/026408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008096879 A1	24-04-2008	US 2008096879 A1	24-04-2008
		US 2011086909 A1	14-04-2011

WO 2015077370 A1	28-05-2015	AU 2014353087 A1	30-06-2016
		BR 112016011430 A2	12-09-2017
		CA 2931111 A1	28-05-2015
		CL 2016001209 A1	02-06-2017
		CN 105829299 A	03-08-2016
		EA 201691010 A1	30-11-2016
		EP 3071563 A1	28-09-2016
		JP 2017503753 A	02-02-2017
		JP 2019189644 A	31-10-2019
		KR 20160086411 A	19-07-2016
		PE 20161240 A1	27-11-2016
		PH 12016500924 A1	18-07-2016
		US 2016297831 A1	13-10-2016
		WO 2015077370 A1	28-05-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ボジャー , デイル エル

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州ラ・ホヤ、ノース・トーリー・パインズ・ロード 1 0
5 5 0、ザ・スクリプス・リサーチ・インスティテュート内

(72)発明者 チョウダリ , ナイドゥ エス

アメリカ合衆国 9 4 5 6 8 カリフォルニア州ダブリン、アマンティア・ウェイ 2 4 4 2

(72)発明者 ギャングウォー , サンジープ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、ポンパノ・サークル 3 1 2

F ターム (参考) 4C071 AA04 BB01 CC12 EE02 FF17 GG03 HH05 JJ06 LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27