(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6625533号
(P6625533)

(45)発行日　令和1年12月25日(2019.12.25)　(24)登録日　令和1年12月6日(2019.12.6)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 407/14	(2006.01)	C07D	407/14	CSP
C07D 493/22	(2006.01)	C07D	493/22	
C07D 493/04	(2006.01)	C07D	493/04	106A
C07D 493/14	(2006.01)	C07D	493/14	
C07D 407/06	(2006.01)	C07D	407/06	

請求項の数 18　(全 264 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-527449(P2016-527449)
(86)(22)出願日　平成26年11月4日(2014.11.4)
(65)公表番号　特表2016-536316(P2016-536316A)
(43)公表日　平成28年11月24日(2016.11.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/063960
(87)国際公開番号　WO2015/066729
(87)国際公開日　平成27年5月7日(2015.5.7)
審査請求日　平成29年11月2日(2017.11.2)
(31)優先権主張番号　61/899,697
(32)優先日　平成25年11月4日(2013.11.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

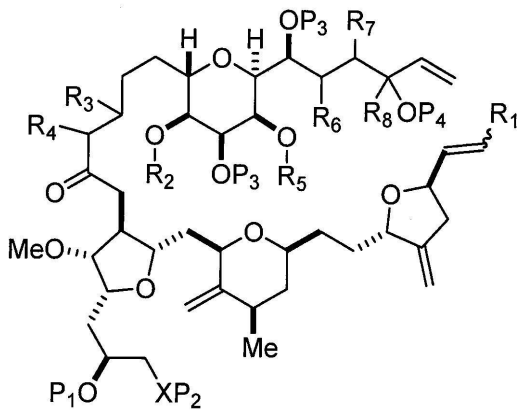
(73)特許権者　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100087642
弁理士　古谷　聡
(74)代理人　100082946
弁理士　大西　昭広
(74)代理人　100121061
弁理士　西山　清春
(74)代理人　100195693
弁理士　細井　玲

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ハリコンドリンＢの類縁体の合成において有用な大環化反応および中間体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
エリブリンの合成における中間体を調製する方法であって、前記方法は非大環状中間体に大環化反応を行うことを含み、前記大環化反応はエリブリン構造におけるＣ．１５－Ｃ．１６結合を形成することにより前記エリブリンの合成における中間体を生成し、前記の大環化反応を行うことは前記非大環状中間体をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含み、ここで前記非大環状中間体は、式（ＩＡ）の化合物またはその塩であり：

【化１】



(IA),

ここで

R_1はＨまたは－$CH_2X_1CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_1はＯ、－Ｃ（R_9）$_2$－またはＮP_5であり、そしてここで各R_9は独立してＨまたは－ＣＯＯR_{10}であり、P_5はＮ－保護基であり、そしてR_{10}はC_{1-6}アルキルであり；

（ａ１）　R_2はＨまたはヒドロキシル保護基であり、R_3はC_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_4はＨであり；

（ａ２）　R_2はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3およびR_4は合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ３）　R_2およびR_3は合わさって結合を形成しており、そしてR_4はＨであり；

（ｂ１）　R_5はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_6およびR_7は合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　R_5およびR_6は合わさって結合を形成しており、そしてR_7はＨであり；

（ｃ１）　R_8はＨであり、そしてP_4はＨまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ｃ２）　R_8およびP_4は合わさって二重結合を形成しており；

各P_3は独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして

ＸはＯであり、そして

P_1およびP_2の各々は独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

ＸはＮであり、そして

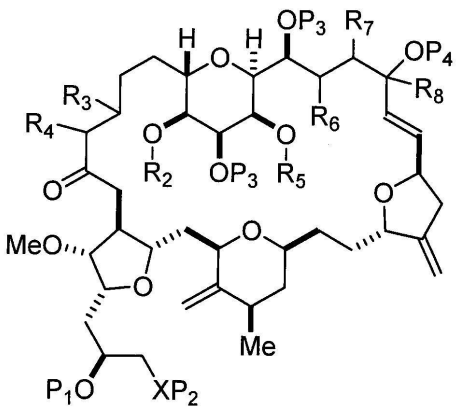
P_1はＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成しており；

または、

P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリンの合成における前記中間体は、式（ＩＢ）の化合物またはその塩である：

【化２】



(IB).

方法。

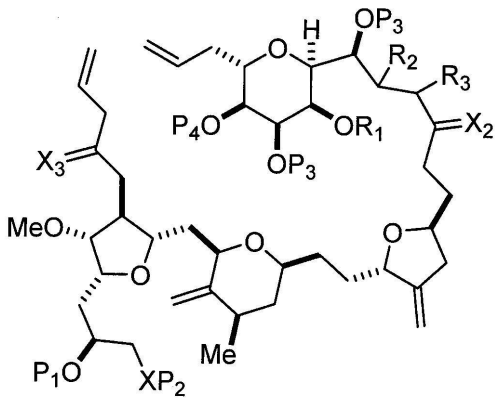
【請求項２】

Ｐ$_3$およびＰ$_4$の各々は独立してヒドロキシル保護基であり；Ｐ$_1$およびＰ$_2$の少なくとも１つはヒドロキシル保護基であり；Ｒ$_2$およびＲ$_3$は合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$はＨであり；および／またはＲ$_5$およびＲ$_6$は合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_7$はＨである、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

エリブリンの合成における中間体を調製する方法であって、前記方法は非大環状中間体に大環化反応を行うことを含み、前記大環化反応はエリブリン構造におけるＣ．３－Ｃ．４結合を形成することにより前記エリブリンの合成における中間体を生成し、前記の大環化反応を行うことは前記非大環状中間体をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含み、ここで前記非大環状中間体は、式（ＩＩＩＡ）の化合物またはその塩であり、

【化５】



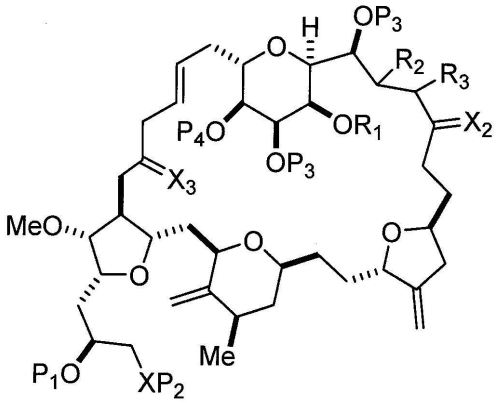
(IIIA),

ここで

（ｉ）　Ｒ$_1$はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_2$およびＲ$_3$は合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

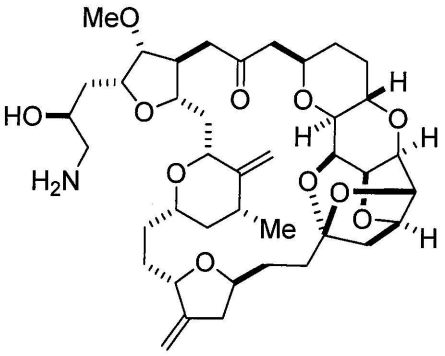
（ｉｉ）　R_1およびR_2は合わさって結合を形成しており、そしてR_3はＨであり；
　X_3はオキソであり、あるいはX_3はそれが付く炭素原子と合わさってケタール、チオケタール、または－（ＣＨ（OP_5））－を形成しており、ここでP_5はＨまたはヒドロキシル保護基であり；
　各P_3は独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；
　P_4はＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして
　ＸはＯであり、そして
　　P_1およびP_2の各々は独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
　　または、
　　P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
　あるいは、
　ＸはＮであり、そして
　　P_1はＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成しており；
　　または、
　　P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして
　ここで、エリブリンの合成における前記中間体は、式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩である：
【化６】



(IIIB).

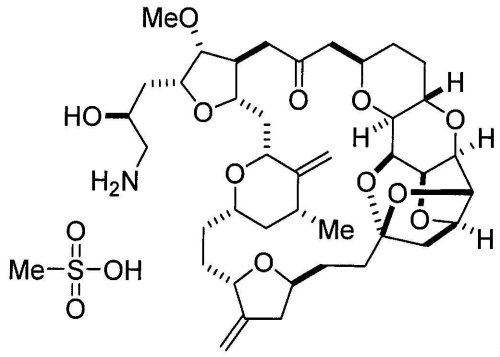
方法。
【請求項４】
　P_4はヒドロキシル保護基であり；両方のP_3基およびX_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；P_1およびP_2の少なくとも１つはヒドロキシル保護基であり；X_3はそれが付く炭素原子と合わさって－（ＣＨ（OP_5））－を形成しており；および／またはR_1およびR_2は合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
　前記オレフィンメタセシス触媒はルテニウム－カルベン錯体である、請求項１から４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６】
ＸはＯである、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
ＸはＮである、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
ＸおよびＰ$_2$は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成している、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
【化１３】



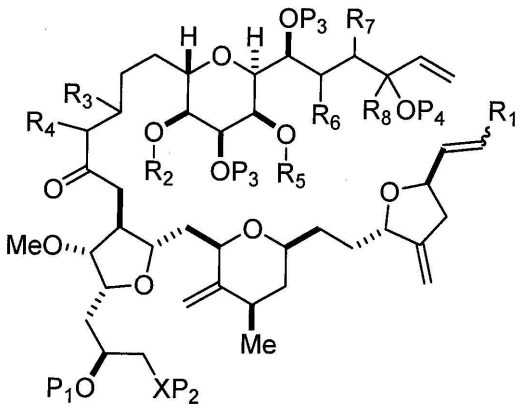
エリブリン

または



エリブリンメシラート

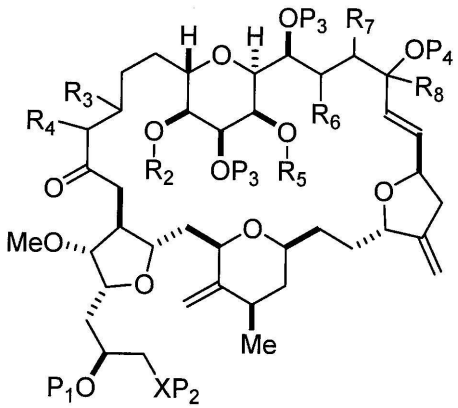
を調製する方法であって、
前記方法は、
（Ａ）式（ＩＡ）の化合物またはその塩から式（ＩＢ）の化合物またはその塩を生成することを含み、前記式（ＩＡ）の化合物は以下の構造を有し：
【化１４】



(IA),

ここで
Ｒ$_1$はＨまたは－ＣＨ$_2$Ｘ$_1$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここでＸ$_1$はＯ、－Ｃ（Ｒ$_9$）$_2$－またはＮＰ$_5$であり、そしてここで各Ｒ$_9$は独立してＨまたは－ＣＯＯＲ$_{10}$であり、Ｐ$_5$はＮ－保護基であり、そしてＲ$_{10}$はＣ$_{1-6}$アルキルであり；

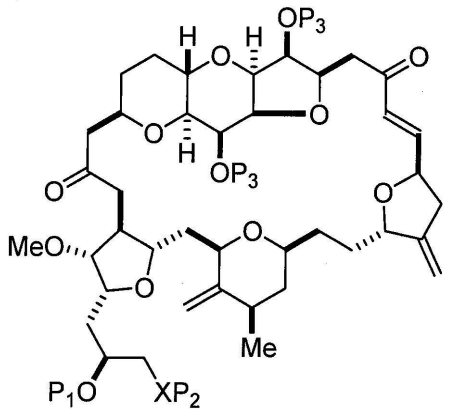
（ａ１）　R_2はＨまたはヒドロキシル保護基であり、R_3はC_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_4はＨであり；
（ａ２）　R_2はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3およびR_4は合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ａ３）　R_2およびR_3は合わさって結合を形成しており、そしてR_4はＨであり；
（ｂ１）　R_5はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_6およびR_7は合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｂ２）　R_5およびR_6は合わさって結合を形成しており、そしてR_7はＨであり；
（ｃ１）　R_8はＨであり、そしてP_4はＨまたはヒドロキシル保護基であり；
あるいは、
（ｃ２）　R_8およびP_4は合わさって二重結合を形成しており；
各P_3は独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして
ＸはＯであり、そして
P_1およびP_2の各々は独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
ＸはＮであり、そして
P_1はＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成しており；
または、
P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；
前記式（ＩＢ）の化合物は以下の構造を有し：
【化１５】



(IB);

前記の式（ＩＢ）の化合物またはその塩を生成することは、前記式（ＩＡ）の化合物またはその塩をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含み；
（Ｂ）前記式（ＩＢ）の化合物またはその塩から式（ＩＣ）の化合物またはその塩を生成することを含み、前記式（ＩＣ）の化合物は以下の構造を有し：

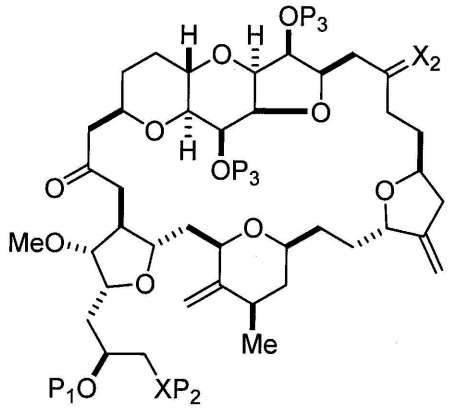
【化１６】



(IC);

（Ｃ）前記式（ＩＣ）の化合物またはその塩から式（ＩＤ）の化合物またはその塩を生成することを含み、前記式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有し：

【化１７】



(ID),

ここで

各P_3は独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは両方のP_3基およびX_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

そして

（Ｄ）前記式（ＩＤ）の化合物またはその塩からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することを含む、方法。

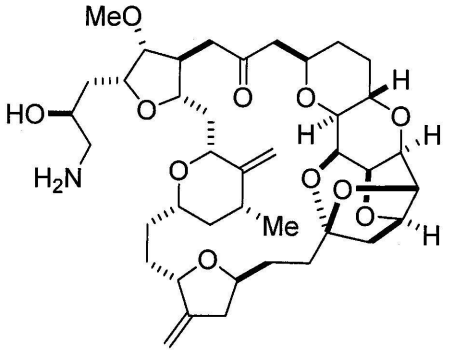
【請求項１０】

前記式（ＩＢ）の化合物において、R_8はＨであり、そしてP_4はＨであり；および／または前記の式（ＩＤ）の化合物またはその塩を生成することは、前記式（ＩＣ）の化合物またはその塩を１，４－還元剤と反応させることを含む、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

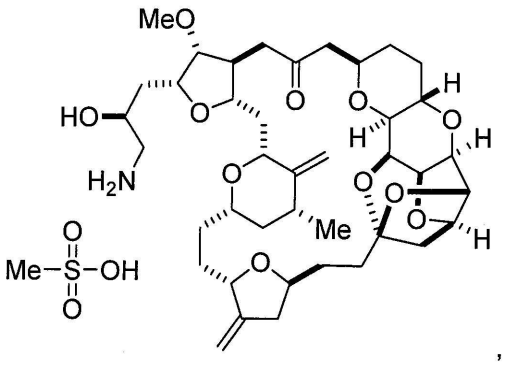
前記の式（ＩＤ）の化合物またはその塩を生成することは、前記式（ＩＣ）の化合物またはその塩を１，４－還元剤と反応させた後に、ヒドロキシル保護基除去剤と反応させる

ことをさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記式（ＩＤ）の化合物において、ＸはＯであり、そしてＰ$_2$はＨである、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
【化２２】



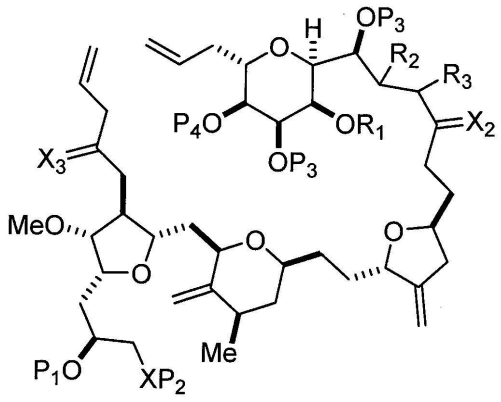
エリブリン

または



エリブリンメシラート

を調製する方法であって、
前記方法は、
（Ａ）式（ＩＩＩＡ）の化合物またはその塩から式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩を生成することを含み、前記式（ＩＩＩＡ）の化合物は以下の構造を有し：
【化２３】



(IIIA),

ここで
（ｉ） Ｒ$_1$はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_2$およびＲ$_3$は合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｉｉ） Ｒ$_1$およびＲ$_2$は合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_3$はＨであり；
Ｘ$_3$はオキソであり、あるいはＸ$_3$はそれが付く炭素原子と合わさってケタール、チオケタール、または－（ＣＨ（ＯＰ$_5$））－を形成しており、ここでＰ$_5$はＨまたはヒドロキシル保護基であり；各Ｐ$_3$は独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$

はオキソであり；あるいは両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｐ$_4$はＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして

ＸはＯであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

ＸはＮであり、そして

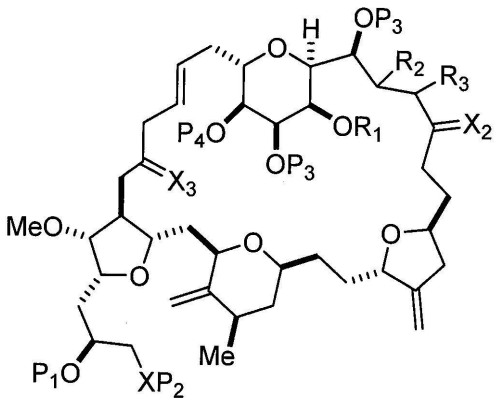
Ｐ$_1$はＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；

前記式（ＩＩＩＢ）の化合物は以下の構造を有し：

【化２４】

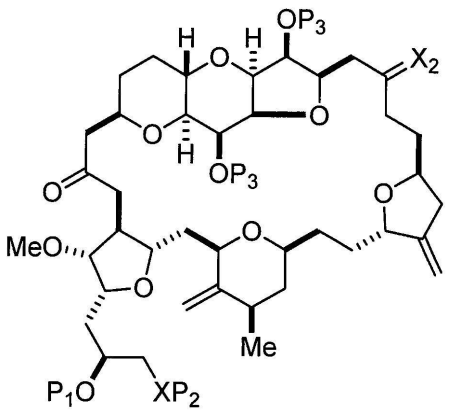


(IIIB);

前記の式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩を生成することは、前記式（ＩＩＩＡ）の化合物またはその塩をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含み；

（Ｂ）前記式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩から式（ＩＤ）の化合物またはその塩を生成することを含み、前記式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有し：

【化２５】



(ID);

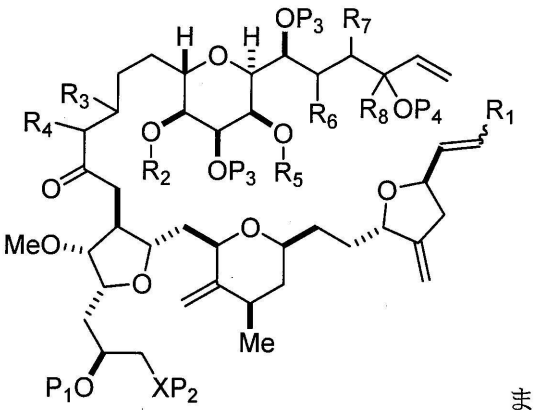
そして
（Ｃ）前記式（ＩＤ）の化合物またはその塩からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することを含む、方法。

【請求項１４】
前記の式（ＩＤ）の化合物またはその塩を生成することは、前記式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩を酸化することを含み、ここで前記式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩において、X_3はそれが付く炭素と一緒になって、－（ＣＨ（ＯＰ$_5$）－を形成しており、ここでP_5はＨであり；および／または前記の式（ＩＤ）の化合物またはその塩を生成することは、前記式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含み、ここで前記式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩においてP_4はヒドロキシル保護基であり、X_3はＯである、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】
エリブリンメシラートは、メタンスルホン酸によりエリブリンを塩化することによって生成される、請求項９から１４のいずれか一項に記載の方法。

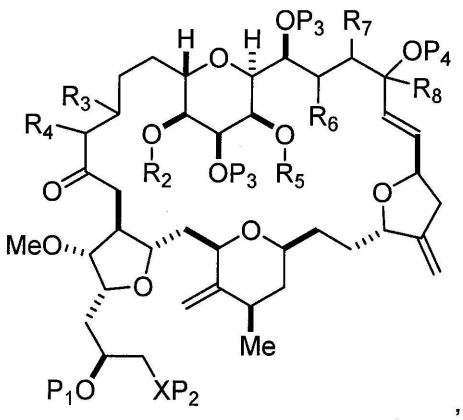
【請求項１６】
式（ＩＡ）または（ＩＢ）の化合物であって：

【化５５】



(IA)

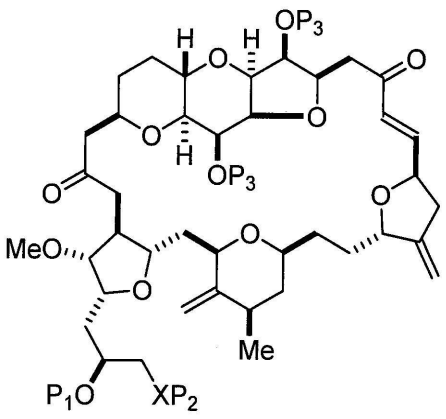
または



(IB)

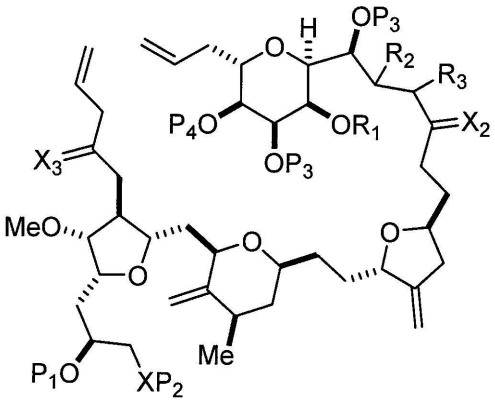
ここで
R_1はHまたは－$CH_2X_1CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_1はO、－C（R_9）$_2$－またはNP_5であり、そしてここで各R_9は独立してH、または－$COOR_{10}$であり、P_5はN－保護基であり、そしてR_{10}はC_{1-6}アルキルであり；
（ａ１）　R_2はHまたはヒドロキシル保護基であり、R_3はC_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_4はHであり；
（ａ２）　R_2はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3およびR_4は合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ａ３）　R_2およびR_3は合わさって結合を形成しており、そしてR_4はHであり；
（ｂ１）　R_5はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_6およびR_7は合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｂ２）　R_5およびR_6は合わさって結合を形成しており、そしてR_7はHであり；
（ｃ１）　R_8はHであり、そしてP_4はHまたはヒドロキシル保護基であり；
あるいは、
（ｃ２）　R_8およびP_4は合わさって二重結合を形成しており；
各P_3は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；そして
Xは－Oであり、そして
P_1およびP_2の各々は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Xは－Nであり、そして
P_1はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてXおよびP_2は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成しており；
または、
P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している化合物、あるいはそれらの塩。

【請求項１７】
式（ＩＣ）の化合物であって：
【化５６】



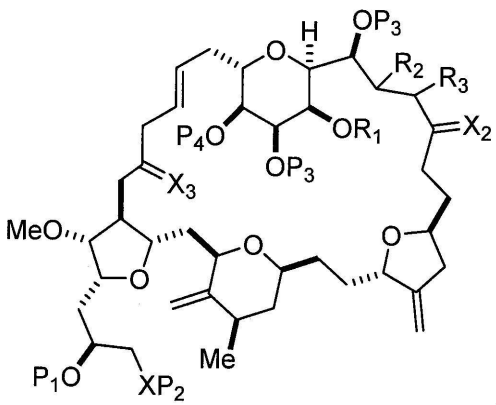
(IC),

ここで
各P_3は独立してヒドロキシル保護基であり；そして
XはＯであり、P_1はヒドロキシル保護基であり、そしてP_2はＨまたはヒドロキシル保護基であり；
または、
XはＮであり、P_1はヒドロキシル保護基であり、そしてXおよびP_2は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成している化合物、またはその塩。
【請求項１８】
式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）の化合物であって：
【化５８】



(IIIA)

または



(IIIB)

,

ここで
（ｉ）　R_1はＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｉｉ）　R_1およびR_2は合わさって結合を形成しており、そしてR_3はＨであり；
X_3はオキソであり、あるいはX_3はそれが付く炭素原子と合わさってケタール、チオケタール、または－（ＣＨ（ＯＰ$_5$））－を形成しており、ここでP_5はＨまたはヒドロキシル保護基であり；
各P_3は独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；
P_4はＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして
XはＯであり、そして
P_1およびP_2の各々は独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
XはＮであり、そして
P_1はＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてXおよびP_2は合わさって任意にマスク化されたアミノを形成しており；
または、
P_1およびP_2は各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１

，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している化合物、あるいはそれらの塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

本発明は、薬学的に活性マクロライド化合物の合成において有用な中間体およびにマクロライド化合物を合成する方法に関する。ハリコンドリンＢは、当初、海綿体クロイソカイメン（Halichondria okadai）から単離された有力な抗癌剤であり、その後、Axinella sp.、Phakellia carteriおよびLissodendoryx sp.においても見出されている。ハリコンドリンＢの完全な合成は、1992年に発表されている（Aicher,T. D. らによる、 J. Am. Chem. Soc.114:3162-3164）。エリブリンメシラート（ハラヴェン（登録商標）、E7389、およびB1939のメシル酸塩とも称される）は、非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤であり、構造的に単純化されたハリコンドリンＢの合成類縁体である。エリブリンメシラートおよび他のハリコンドリンＢ類縁体の合成のための方法および中間体は、国際公報ＷＯ２００５／１１８５６５、ＷＯ ２００９／０４６３０８、ＷＯ ２００９／０６４０２９、およびＷＯ ２００９／１２４２３７、米国特許第６，２１４，８６５号、Austadらによる Synlett24(3):333-337，2013年、Austadらによる Synlett. 24(3):327-332，2013年、およびChaseらによる Synlett 24(3):323-326，2013年、に記載されており、それぞれは参照によりここに全てが組み込まれることとする。ハリコンドリンＢ類縁体、特にエリブリンの合成のための新規な方法が望まれている。

【発明の概要】

【０００２】

概して本発明は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）の合成における中間体の大環化の方法を提供する。本発明はまた、ここに記載の大環化反応において使用できる中間体を提供する。

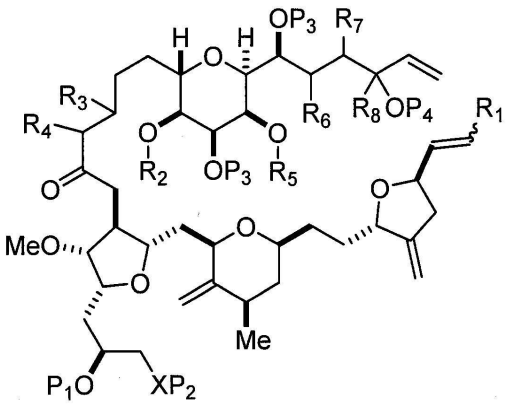
【０００３】

第１の態様において、本発明は、エリブリンの合成の中間体を調製する方法を提供し、当該方法は、非大環状中間体に大環化反応を行うことを含み、当該大環化反応は、エリブリン構造におけるＣ．１５－Ｃ．１６、Ｃ．２－Ｃ．３、Ｃ．３－Ｃ．４、Ｃ．１９－Ｃ．２０、Ｃ．０－Ｃ．１またはＣ．２６－Ｃ．２７結合を形成することにより、エリブリンの合成における中間体を生成するものである。

【０００４】

第１の態様のいくつかの実施態様において、大環化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式（ＩＡ）の化合物）をオレフィンメタセシス触媒（例えば、ルテニウム－カルベン錯体）と接触させることを含むことができる。非大環状中間体は、式（ＩＡ）の化合物またはその塩でありえ：

【化１】



(IA),

ここで

R_1は、Ｈまたは－$CH_2X_1CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_1は、Ｏ、－Ｃ（R_9）$_2$－またはNP_5であり、そしてここで各R_9は、独立してＨまたは－$COOR_{10}$であり、P_5は、Ｎ－保護基であり、またR_{10}は、C_{1-6}アルキルであり；

（ａ１）　R_2は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり、R_3は、C_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_4は、Ｈであり；

（ａ２）　R_2は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり、そしてR_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ３）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；

（ｂ１）　R_5は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり、そしてR_6およびR_7は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　R_5およびR_6は、合わさって結合を形成しており、そしてR_7は、Ｈであり；

（ｃ１）　R_8は、Ｈであり、そしてP_4は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり；

あるいは、

（ｃ２）　R_8およびP_4は、合わさって二重結合を形成しており；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシＬ保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシＬ保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

P_1は、ＨもしくはヒドロキシＬ保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

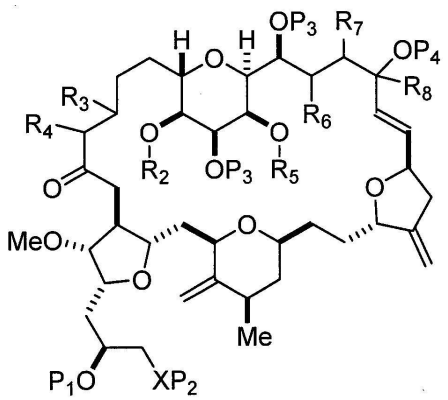
または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリン合成における中間体は、式（ＩＢ）の化合物またはその塩でありえる

。

【化２】



(IB).

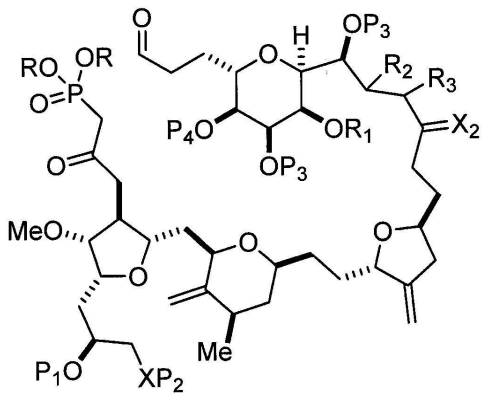
【０００５】

式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、P_3およびP_4の各々は、独立してヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、P_1は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、Ｘは、Ｏでありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、P_2は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）である。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、Ｘは、Ｎでありえ、そしてP_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールを形成していることがありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、R_2およびR_3は、合わさって結合を形成していることがありえ、そしてR_4は、Ｈでありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、R_5およびR_6は、合わさって結合を形成していることがありえ、そしてR_7は、Ｈでありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、R_8は、Ｈでありえ、そしてP_4は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。

【０００６】

第１の態様の特定の実施態様において、大環化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式（ＩＩＡ）の化合物）を、有機塩基（例えば、１１±２のｐＫａを有する有機塩基（例えば、ＤＢＵまたはトリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン））およびルイス酸（例えば、Ｌｉ、ＭｇまたはＺｎの塩（例えば、塩化リチウムまたはトリフルオロメタンスルホン酸亜鉛））と、反応させることを含む。特に、本方法は、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応を式（ＩＩＡ）の化合物に行い、式（ＩＩＢ）の化合物をもたらすことを含むことができる。非大環状中間体は、式（ＩＩＡ）の化合物またはその塩でありえ：

【化３】



(IIA),

ここで

各Ｒは、独立して任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたアリールであり；

（ｉ）　R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈであり；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

P_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

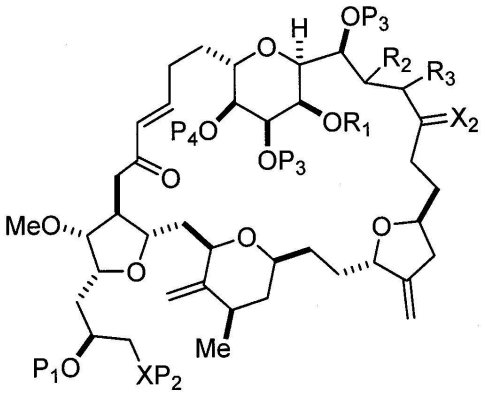
P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリン合成における中間体は、式（ＩＩＢ）の化合物またはその塩でありえる。

【化４】



(IIB).

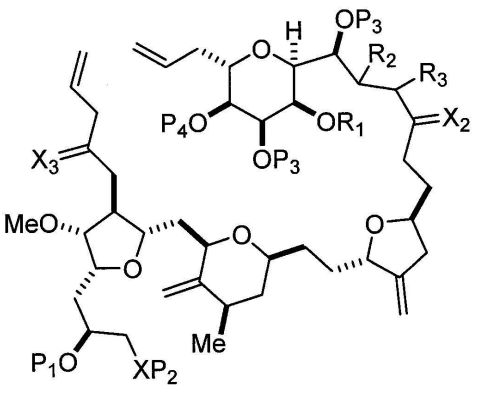
【０００７】

式（ＩＩＡ）において、各Ｒは、任意に置換されたアルキルでありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、P_1は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、P_2は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、R_1およびR_2は、結合を形成していることがありえ、そしてR_3は、Ｈでありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、P_4は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。

【０００８】

第１の態様のいくつかの実施態様において、大環化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式（ＩＩＩＡ）の化合物）を、オレフィンメタセシス触媒（例えば、ルテニウム－カルベン錯体）に接触させることを含む。非大環状中間体は、式（ＩＩＩＡ）の化合物またはその塩でありえ：

【化５】



(IIIA),

ここで

（ｉ）　R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈであり；

X_3はオキソであり、あるいは、X_3は、それが付く炭素原子と合わさって、ケタール、チオケタール、または－（ＣＨ（OP_5））－を形成しており、ここでP_5は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2は、オキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

P_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

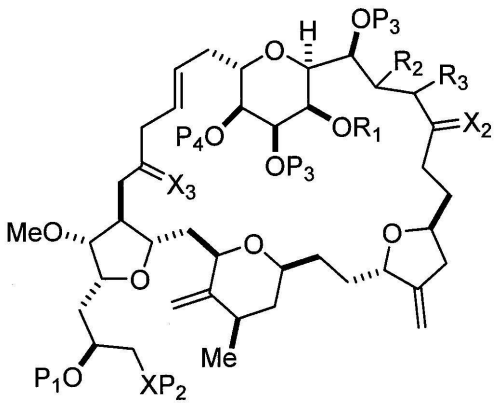
P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリンの合成の中間体は、式（ＩＩＩＢ）の化合物またはその塩でありえる。

【化６】



(IIIB).

【０００９】

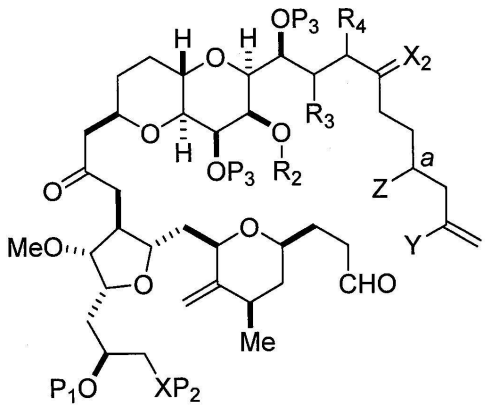
式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、P_4は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、R_1およびR_2は、結合を形成していることがありえ、そしてR_3は、Ｈでありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、X_3は、それが付く炭素原子と一緒になって、合わさって－（ＣＨ（OP_5））

ーを形成していることがありえる。特に、式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、Ｐ$_5$は、Ｈでありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、Ｐ$_1$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、Ｐ$_2$は、ヒドロキシル保護基でありえる。

【００１０】

第１の態様のある実施態様において、大環化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式（ＩＶＡ）の化合物）をＣｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩に接触させることを含む。特に、本方法は、式（ＩＶＡ）の化合物に野崎・檜山・岸反応条件をうけさせることを含むことができる。非大環状中間体は、式（ＩＶＡ）の化合物またはその塩でありえ：

【化７】



(IVA),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

ａは、Ｒ不斉中心を示すことがありえ、そしてＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；または、ａは、Ｓ不斉中心を示すことがありえ、そしてＺは、ＯＲ$_1$であり、ここでＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり；

（ｉ）　Ｒ$_2$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、オキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

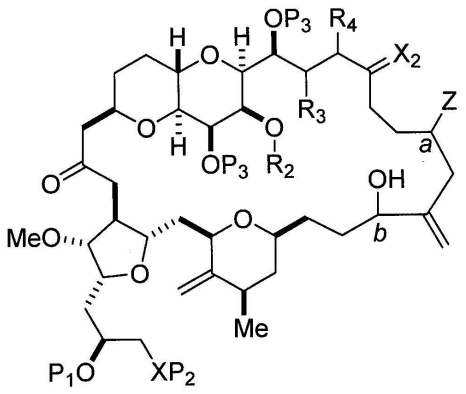
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリンの合成における中間体は、式（ＩＶＢ）の化合物またはその塩でありえる：

【化８】



(IVB),

ここで

ａは、Ｒ不斉中心を示し、ｂは、Ｓ不斉中心を示し、そしてＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；

あるいは、

ａは、Ｓ不斉中心を示し、ｂは、Ｒ不斉中心を示し、そしてＺは、OR_1であり、ここでR_1は、ヒドロキシル保護基である。

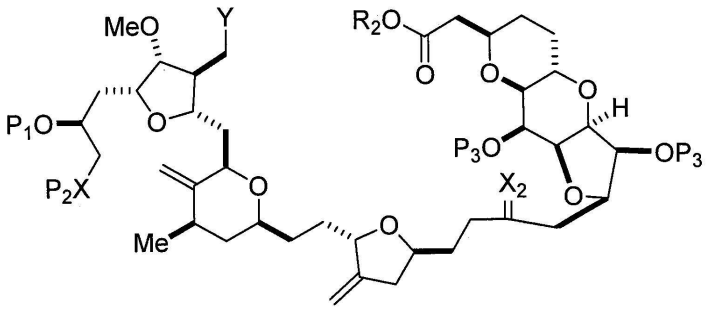
【００１１】

式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、Ｙは、ブロミドでありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、R_2およびR_3は、合わさって結合を形成していることがありえ、そしてR_4は、Ｈでありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、P_1は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、P_2は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、Ｚは、スルホナートでありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、Ｚは、OR_1でありえ、ここでR_1は、ヒドロキシル保護基でありえる（例えば、Ｚは、エステル、カルボナートまたはカルバマートでありえる（例えば、Ｚは、エステルでありえる））。

【００１２】

第１の態様のいくつかの実施態様において、大環化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式（ＶＡ）の化合物）を塩基（例えば、第３級C_{4-6}アルコキシド（例えば、アルカリ第３級C_{4-6}アルコキシド））に接触させることを含む。特に、本方法は、式（ＶＡ）の化合物にディークマン反応条件をうけさせることを含むことができる。非大環状中間体は、式（ＶＡ）の化合物またはその塩でありえる：

【化９】



(VA),

ここで

Ｙは、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、ここでＹがＳＯ$_2$Ｒ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアリール、または任意に置換された非エノール化アルキルであり、そしてＹがＣＯＯＲ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり、あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｒ$_2$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

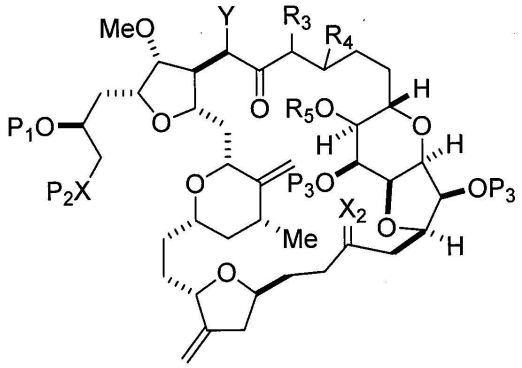
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリンの合成における中間体は、式（ＶＢ）の化合物またはその塩でありえる：

【化１０】



(VB),

ここで

（ｉ）　Ｒ$_{3}$は、Ｈであり、Ｒ$_{4}$は、任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルエーテルであり、そしてＲ$_{5}$は、Ｈであり；

（ｉｉ）　Ｒ$_{5}$は、Ｈであり、そしてＲ$_{3}$およびＲ$_{4}$は、合わさって二重結合を形成しており；

または、

（ｉｉｉ）　Ｒ$_{3}$は、Ｈであり、そしてＲ$_{4}$およびＲ$_{5}$は、合わさって結合を形成している。

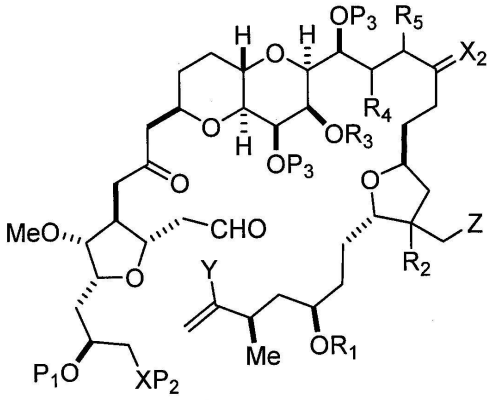
【００１３】

式（ＶＡ）または（ＶＢ）において、Ｙは、ＳＯ$_{2}$Ｒ$_{1}$（例えば、Ｒ$_{1}$は、任意に置換されたアリールでありえる）でありえる。式（ＶＡ）または（ＶＢ）において、両方のＰ$_{3}$基およびＸ$_{2}$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＶＡ）または（ＶＢ）において、Ｒ$_{2}$は、任意に置換されたアルキル（例えば、非置換Ｃ$_{1-6}$アルキル）でありえる。式（ＶＡ）または（ＶＢ）において、Ｒ$_{3}$は、Ｈでありえ、そして、Ｒ$_{4}$およびＲ$_{5}$は、合わさって結合を形成していることがありえる。

【００１４】

第１の態様の他の実施態様において、大環化反応を行うことは非大環状中間体（例えば、式（ＶＩＡ）の化合物）をＣｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩に接触させることを含む。特に、本方法は、式（ＶＩＡ）の化合物に野崎・檜山・岸反応条件をうけさせることを含むことができる。非大環状中間体は、式（ＶＩＡ）の化合物またはその塩でありえ：

【化１１】



(VIA),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

（ａ１）　Ｒ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成しており、各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニル、または－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており、ここでＲ$_6$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ａ２）　Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって結合を形成しており、Ｒ$_5$は、Ｈであり、そして

各Ｐ$_3$は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

または、

両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ｂ１）　Ｚは、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてＲ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　ＺおよびＲ$_2$は、合わさって二重結合を形成しており、そしてＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

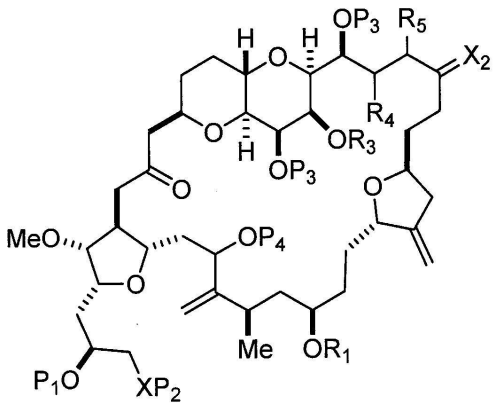
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして

ここでエリブリンの合成において中間体は、式（ＶＩＢ）の化合物またはその塩である：

【化１２】



(VIB),

ここでＰ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基である。

【００１５】

式（ＶＩＡ）において、Ｚは、ヨージドでありえ、そしてＲ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成していることがありえる。式（ＶＩＡ）において、Ｙは、トリフルオロメタンスルホナートでありえる。式（ＶＩＡ）または（ＶＩＢ）において、Ｒ$_1$は、Ｈでありえ、または、ＯおよびＲ$_1$は、合わさってスルホナートを形成していることがありえる。式（ＶＩＡ）または（ＶＩＢ）において、Ｐ$_1$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＶＩＡ）または（ＶＩＢ）において、Ｐ$_2$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＶＩＡ）または（ＶＩＢ）において、Ｒ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基でありえ、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成していることがありえ、各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基でありえ、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成していることがありえ、ここでＲ$_6$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基でありえる。式（ＶＩＡ）または（ＶＩＢ）において、Ｒ$_3$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえ、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成していることがありえ、各Ｐ$_3$は、独立してヒドロキシル保護基でありえ、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成していることがありえ、ここでＲ$_6$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基でありえる（例えば、Ｏは、Ｒ$_6$と合わさってエステルを形成していることがありえる）。式（ＶＩＢ）において、Ｐ$_4$は、ヒドロキシル保護基でありえる（例えば、ＯおよびＰ$_4$は、合わさってエステルを形成していることがありえる）。

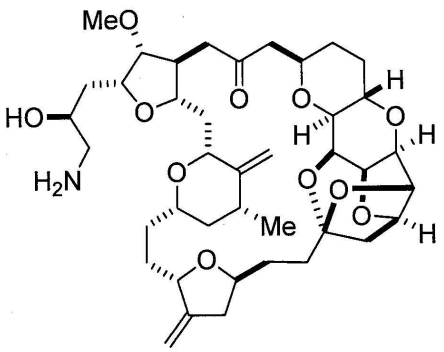
【００１６】

式（ＶＩＡ）の化合物からの式（ＶＩＢ）の化合物の調製は、さらに含むことができる。

【００１７】

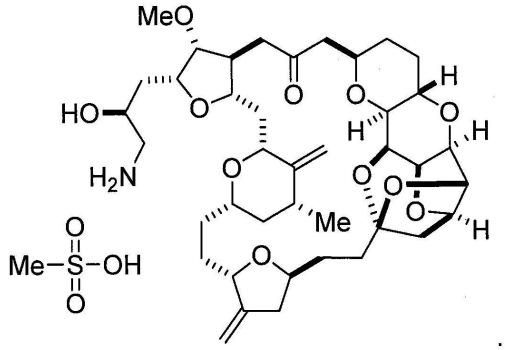
第２の態様において、本発明は、

【化１３】



エリブリン

または



エリブリンメシレート

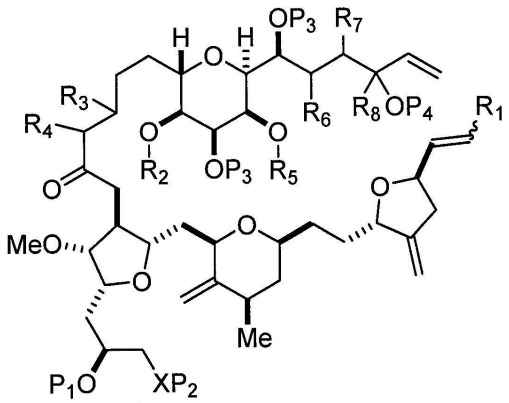
を調製する方法を提供する。

【００１８】

第２の態様のいくつかの実施態様において、本方法は、

（Ａ）式（ＩＡ）の化合物から式（ＩＢ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＡ）の化合物は以下の構造を有する：

【化１４】



(IA),

ここで

R_1は、Ｈまたは－$CH_2X_1CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_1は、Ｏ、－$C(R_9)_2$－またはNP_5であり、そしてここで各R_9は、独立してＨ、または－$COOR_{10}$であり、P_5は、Ｎ－保護基であり、そしてR_{10}は、C_{1-6}アルキルであり；

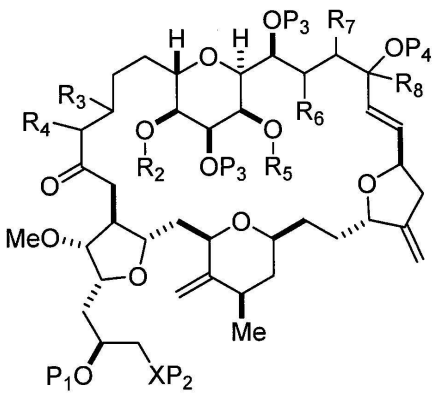
（ａ１）　R_2は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、R_3は、C_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_4は、Ｈであり；

（ａ２）　R_2は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ３）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；

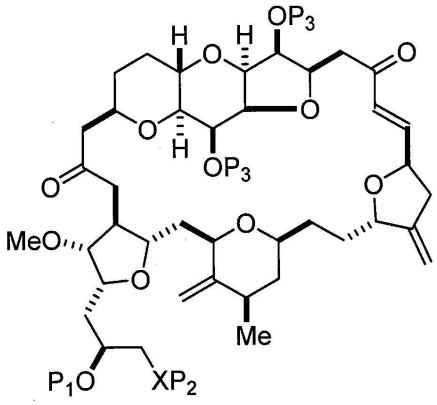
（ｂ１）　R_5は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_6およびR_7は、合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｂ２）　R_5およびR_6は、合わさって結合を形成しており、そしてR_7は、Ｈであり；
（ｃ１）　R_8は、Ｈであり、そしてP_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；
あるいは、
（ｃ２）　R_8およびP_4は、合わさって二重結合を形成しており；
各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして
Ｘは、Ｏであり、そして
P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；
当該式（ＩＢ）の化合物は以下の構造を有する：
【化１５】



(IB),

ここで各変数は、式（ＩＡ）にて定義されている、
を含む。
【００１９】
本方法は、（Ｂ）式（ＩＢ）の化合物から式（ＩＣ）の化合物を生成することを含むことができ、当該式（ＩＣ）の化合物は以下の構造を有する：

【化１６】



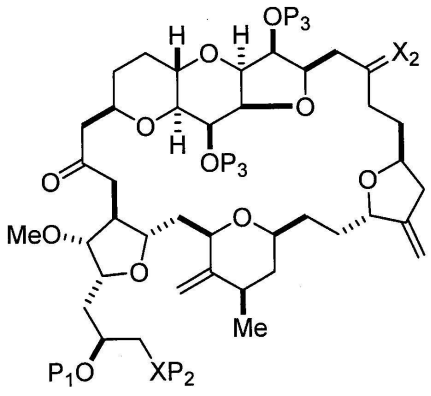
(IC),

ここで各変数は、式（ＩＢ）にて定義されている。

【００２０】

本方法は、（Ｃ）式（ＩＣ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物を生成することを含むことができ、当該式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：

【化１７】



(ID),

ここで各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして、残りの変数の各々は、式（ＩＣ）にて定義されている。

【００２１】

本方法は、（Ｄ）式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することを、さらに含むことができる。

【００２２】

式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、P_4は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、R_2およびR_3は、合わさって結合を形成していることがありえ、そしてR_4は、Ｈでありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）に

おいて、R_5およびR_6は、合わさって結合を形成していることがありえ、そしてR_7は、Hでありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、R_8は、Hでありえ、そしてP_4は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。

【００２３】

式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、各P_3は、独立してヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＣ）において、P_3は、Hまたはヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。

【００２４】

式（ＩＢ）、（ＩＣ）、または（ＩＤ）（ＩＡ）においてP_1は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＡ）または（ＩＢ）において、Ｘは、Ｏでありえる。式（ＩＢ）、（ＩＣ）、または（ＩＤ）（ＩＡ）においてP_2は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）である。式（ＩＢ）、（ＩＣ）、または（ＩＤ）（ＩＡ）においてＸは、Ｎでありえ、そしてP_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールを形成していることがありえる。

【００２５】

本方法は、オレフィンメタセシス触媒を用いて、例えば、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤（例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン）と反応することによって、式（ＩＢ）（例えば、R_8がHであるとき）の化合物を酸化することを、さらに含むことができる。P_4が、式（ＩＢ）の化合物のヒドロキシル保護基（例えば、シリル）であるとき、この化合物は、式（ＩＢ）の化合物を酸化する前に、ヒドロキシル保護基除去剤と反応させることができる。

【００２６】

式（ＩＡ）の化合物から式（ＩＢ）の化合物を生成することは、式（ＩＡ）の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含むことができる。

【００２７】

式（ＩＣ）の化合物を生成することは、例えば、式（ＩＢ）の化合物を、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤（例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン）と反応させることにより、式（ＩＢ）の化合物を酸化することを含むことができ、ここで、式（ＩＢ）の化合物において、R_8は、Hであり、そしてP_4は、Hである。

【００２８】

式（ＩＤ）の化合物を生成することは、式（ＩＣ）の化合物を１，４－還元剤と反応させることを含むことができる。各P_3が独立してヒドロキシル保護基である式（ＩＤ）の化合物は、ヒドロキシル保護基除去剤と反応させて、各P_3がHであり、または両方のP_3基およびX_2が、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している式（ＩＤ）の化合物をもたらすことができる。

【００２９】

式（ＩＤ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＤ）において、P_1は、Hでありえる。式（ＩＤ）において、ＸはＯでありえ、そしてP_2はHでありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ化することを含むことができる。

【００３０】

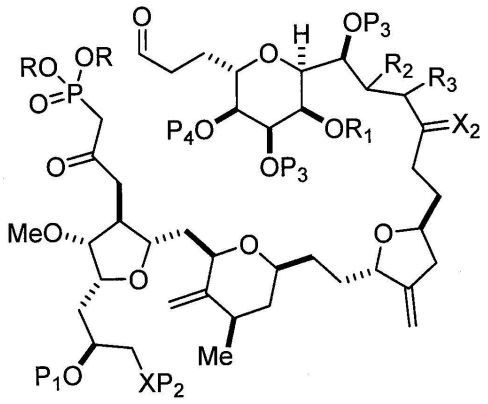
式（ＩＤ）において、ＸおよびP_2は、合わさってマスク化アミノを形成していることがありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ脱マスキング剤と反応させることを含むことができる。

【００３１】

エリブリンメシラートは、エリブリンをメタンスルホン酸により塩化することによって生成されることができる。

【００３２】

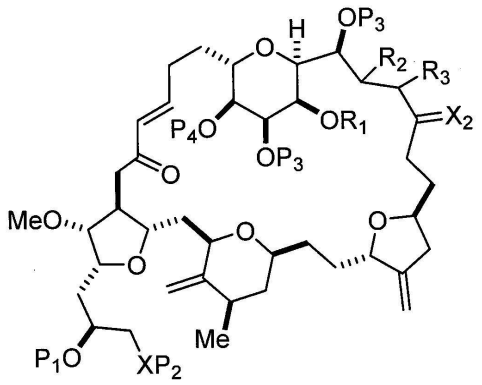
第２の態様のある実施態様において、本方法は、
（Ａ）式（ＩＩＡ）の化合物またはその塩から式（ＩＩＢ）の化合物を生成すること：
【化１８】



(IIA),

ここで各Ｒは、独立して任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアリールであり；
（ｉ）　Ｒ$_1$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｉｉ）　Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_3$は、Ｈであり；
各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；
Ｐ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして
Ｘは、Ｏであり、そして
Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして
当該式（ＩＩＢ）の化合物は以下の構造を有する：

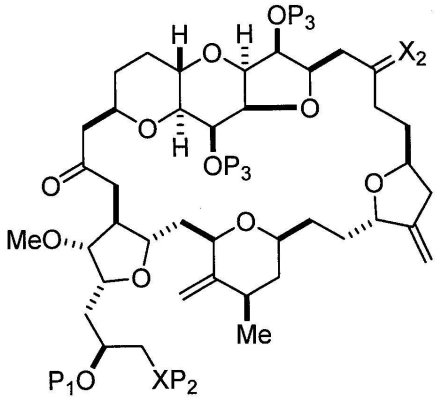
【化１９】



(IIB);

（Ｂ）式（ＩＩＢ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：

【化２０】



(ID);

ならびに

（Ｃ）式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成すること、を含む。

【００３３】

式（ＩＩＡ）において、各Ｒは、任意に置換されたアルキルでありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、$Ｐ_{1}$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、$Ｐ_{2}$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、$Ｒ_{1}$および$Ｒ_{2}$は結合を形成していることがありえ、そして$Ｒ_{3}$はＨでありえる。式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）において、$Ｐ_{4}$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、または（ＩＤ）において、両方の$Ｐ_{3}$基および$Ｘ_{2}$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。

【００３４】

式（ＩＩＢ）の化合物を生成することは、式（ＩＩＡ）の化合物を、有機塩基（例えば、１１±２のｐＫａを有する有機塩基（例えば、ＤＢＵまたはトリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン））およびルイス酸（例えば、Ｌｉ、ＭｇまたはＺｎの塩（例えば、塩化リチウムまたはトリフルオロメタンスルホン酸亜鉛））と、反応させることを含むことができる。

【００３５】

式（ＩＤ）の化合物を生成することは、式（ＩＩＢ）の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含むことができる。

【００３６】

式（ＩＤ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＤ）において、P_1は、Ｈでありえる。式（ＩＤ）において、ＸはＯでありえ、そしてP_2はＨでありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ化することを含むことができる。

【００３７】

式（ＩＤ）において、ＸおよびP_2は、合わさってマスク化アミノを形成していることがありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ脱マスキング剤と反応させることを含むことができる。

【００３８】

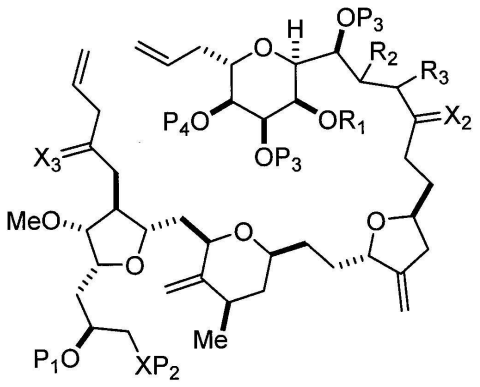
エリブリンメシラートは、メタンスルホン酸によりエリブリンを塩化することによって生成されることができる。

【００３９】

第２の態様のある実施態様において、本方法は、

（Ａ）式（ＩＩＩＡ）の化合物から式（ＩＩＩＢ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＩＩＡ）の化合物は以下の構造を有する：

【化２１】



(IIIA),

ここで

（ｉ）　R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈであり；

X_3はオキソであり、あるいは、X_3は、それが付く炭素原子と合わさって、ケタール

、チオケタール、または－（ＣＨ（ＯＰ$_5$））－を形成しており、ここでＰ$_5$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｐ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

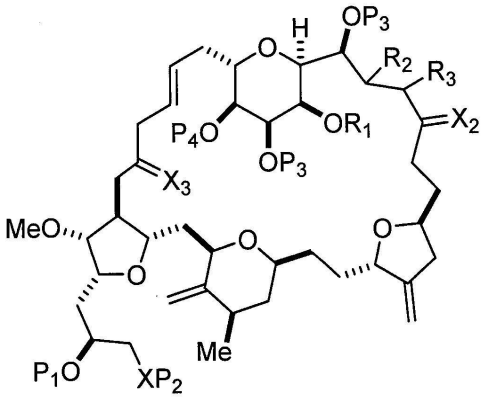
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；

式（ＩＩＩＢ）の化合物は以下の構造を有する：

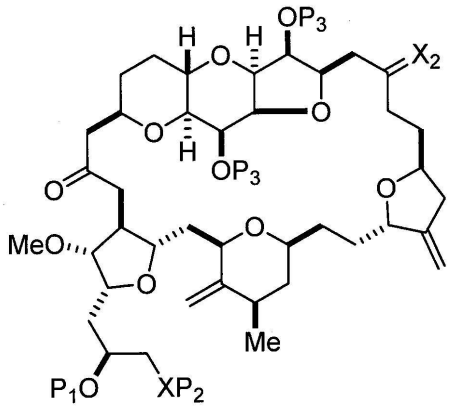
【化２２】



(IIIB);

（Ｂ）式（ＩＩＩＢ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：

【化２３】



(ID);

ならびに
（Ｃ）式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成すること、
を含む。

【００４０】

式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、P_4は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、R_1およびR_2は結合を形成していることがありえ、そしてR_3はＨでありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、X_3はそれが付く炭素原子と合わさって、－（ＣＨ（ＯＰ$_5$））－を形成していることがありえる。特に、式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、P_5は、Ｈでありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、P_1は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）において、P_2は、ヒドロキシル保護基でありえる。式（ＩＩＩＡ）、（ＩＩＩＢ）、または（ＩＤ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。

【００４１】

式（ＩＩＩＢ）の化合物を生成することは、式（ＩＩＩＡ）の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含むことができる。

【００４２】

式（ＩＤ）の化合物を生成することは、式（ＩＩＩＢ）の化合物を、（例えば、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と反応させることによって）酸化することを含むことができ、ここで式（ＩＩＩＢ）の化合物において、X_3は、それが付く炭素と一緒になって、－（ＣＨ（ＯＰ$_5$））－を形成しており、ここでP_5は、Ｈである。

【００４３】

式（ＩＤ）の化合物を生成することは、式（ＩＩＩＢ）の化合物を反応させることを含むことができ、ここで式（ＩＩＩＢ）の化合物において、P_4は、ヒドロキシル保護基であり、そしてR_4およびR_5は、ヒドロキシル保護基除去剤によって、合わさって二重結合を形成している。

【００４４】

式（ＩＤ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＤ）において、P_1はＨでありえる。式（ＩＤ）において、ＸはＯでありえ、そしてP_2はＨでありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合

物をアミノ化することを含むことができる。

【００４５】

式（ＩＤ）において、ＸおよびＰ$_2$は、合わさってマスク化アミノを形成していることがありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ脱マスキング剤と反応させることを含むことができる。

【００４６】

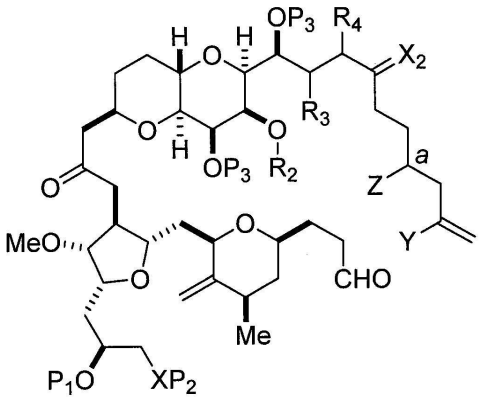
エリブリンメシラートは、メタンスルホン酸によりエリブリンを塩化することによって生成されることができる。

【００４７】

第２の態様のある実施態様において、本方法は、

（Ａ）式（ＩＶＡ）の化合物から式（ＩＶＢ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＶＡ）の化合物は以下の構造を有する：

【化２４】



(IVA),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

ａは、Ｒ不斉中心を示し、そしてＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；または、ａは、Ｓ不斉中心を示し、そしてＺは、ＯＲ$_1$であり、ここでＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり；

（ｉ）　Ｒ$_2$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

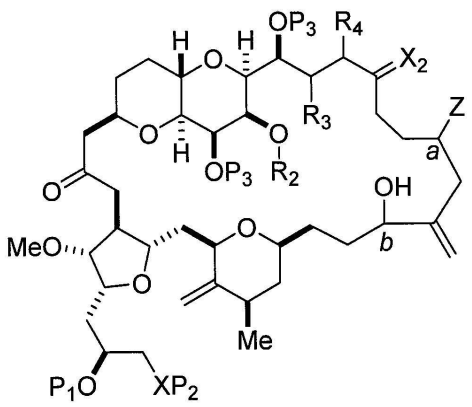
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；

当該式（ＩＶＢ）の化合物は以下の構造を有する：

【化２５】



(IVB),

ここで

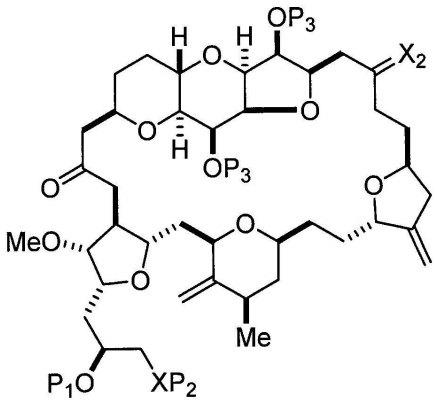
ａは、Ｒ不斉中心を示し、ｂは、Ｓ不斉中心を示し、そしてＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；

あるいは、

ａは、Ｓ不斉中心を示し、ｂは、Ｒ不斉中心を示し、そしてＺは、ＯＲ$_1$であり、ここでＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基である；

（Ｂ）式（ＩＶＢ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：

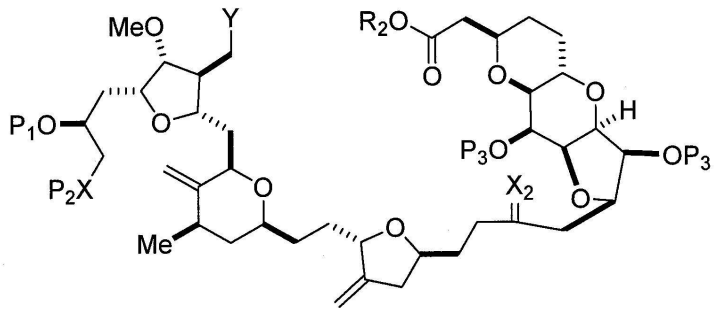
【化２６】



(ID);

ならびに
（Ｃ）式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成すること、
を含む。
【００４８】
式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、Ｙは、ブロミドでありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、$Ｒ_2$および$Ｒ_3$は、合わさって結合を形成していることがありえ、そして$Ｒ_4$は、Ｈでありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、$Ｐ_1$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、$Ｐ_2$は、ヒドロキシル保護基（例えば、シリル）でありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、Ｚは、スルホナートでありえる。式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）において、Ｚは、$ＯＲ_1$でありえ、ここで$Ｒ_1$は、ヒドロキシル保護基でありえる（例えば、Ｚは、エステル、カルボナートまたはカルバマートでありえる（例えば、Ｚは、エステルでありえる））。式（ＩＶＡ）、（ＩＶＢ）、または（ＩＤ）において、両方の$Ｐ_3$基および$Ｘ_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。
【００４９】
式（ＩＶＢ）の化合物を生成することは、式（ＩＶＡ）の化合物をＣｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩と反応させることを含むことができる。式（ＩＶＢ）の化合物を生成することは、式（ＩＶＡ）の化合物を野崎・檜山・岸反応条件を受けさせることを含むことができる。
【００５０】
式（ＩＤ）の化合物を生成することは、式（ＩＶＢ）の化合物の求核閉環のステップを含むことができる。
【００５１】
式（ＩＤ）において、両方の$Ｐ_3$基および$Ｘ_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＤ）において、$Ｐ_1$は、Ｈでありえる。式（ＩＤ）において、Ｘは、Ｏでありえ、そして$Ｐ_2$は、Ｈでありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ化することを含むことができる。
【００５２】
式（ＩＤ）において、Ｘおよび$Ｐ_2$は、合わさってマスク化アミノを形成していることがありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ脱マスキング剤と反応させることを含むことができる。
【００５３】
エリブリンメシラートは、メタンスルホン酸によりエリブリンを塩化することによって生成されることができる。
【００５４】
第２の態様の特定の実施態様において、本方法は、
（Ａ）式（ＶＡ）の化合物から式（ＶＢ）の化合物を生成すること：

【化２７】



(VA),

ここで

Ｙは、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、ここで、ＹがＳＯ$_2$Ｒ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアリールまたは任意に置換された非エノール化アルキルであり、そして、ＹがＣＯＯＲ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり、あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｒ$_2$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

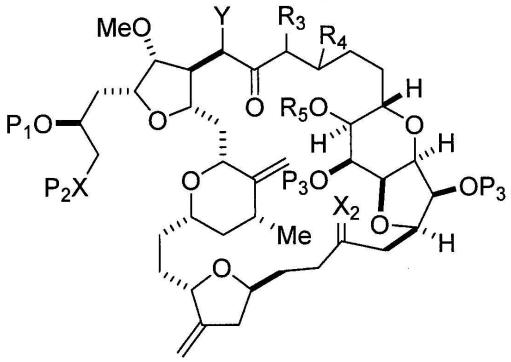
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；

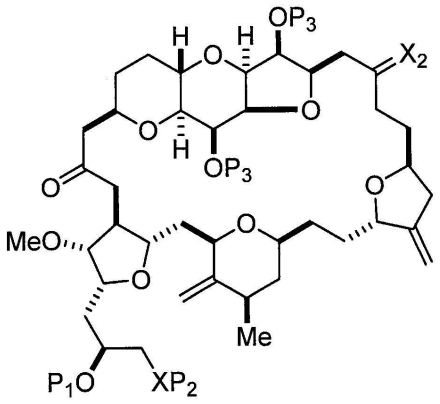
当該式（ＶＢ）の化合物は以下の構造を有する：

【化２８】



(VB),

ここで
（ｉ）　Ｒ$_3$は、Ｈであり、Ｒ$_4$は、エーテルであり、そしてＲ$_5$は、Ｈであり；
（ｉｉ）　Ｒ$_5$は、Ｈであり、そしてＲ$_3$およびＲ$_4$は、各々が付く原子を接続している結合と一緒になって、合わさって二重結合を形成しており；
または、
（ｉｉｉ）　Ｒ$_3$は、Ｈであり、そしてＲ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって結合を形成しており；
（Ｂ）式（ＶＢ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：
【化２９】



(ID);

ならびに
（Ｃ）式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成すること、
を含む。
【００５５】
式（ＶＡ）または（ＶＢ）において、Ｙは、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$（例えば、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアリールでありえる）でありえる。式（ＶＡ）または（ＶＢ）において、Ｒ$_2$は、

任意に置換されたアルキル（例えば、非置換C_{1-6}アルキル）でありえる。式（ＶＢ）において、R_3はＨでありえ、そしてR_4およびR_5は、合わさって結合を形成していることがありえる。式（ＶＡ）、（ＶＢ）、または（ＩＤ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。

【００５６】

式（ＶＢ）の化合物を生成することは、式（ＶＡ）の化合物を強塩基（例えば、第３級C_{4-6}アルコキシド）と反応させることを含むことができる。

【００５７】

式（ＩＤ）の化合物を生成することは、ＹがＳＯ$_2$Ｒ$_1$であり、そしてR_1が任意に置換されたアリールである式（ＶＢ）の化合物を電子伝達還元剤（例えば、ＳｍＩ$_2$、Ｍｇ（０）またはＭｎ（０）を伴うＣｒ（ＩＩＩ））と反応させることを含むことができる。

【００５８】

式（ＩＤ）において、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＤ）において、P_1は、Ｈでありえる。式（ＩＤ）において、ＸはＯでありえ、そしてP_2はＨでありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ化することを含むことができる。

【００５９】

式（ＩＤ）において、ＸおよびP_2は、合わさってマスク化アミノを形成していることがありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ脱マスキング剤と反応させることを含むことができる。

【００６０】

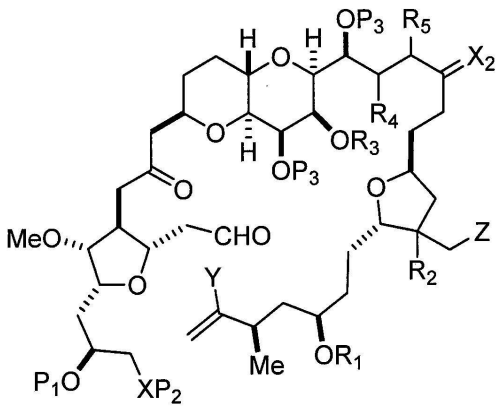
エリブリンメシラートは、メタンスルホン酸によりエリブリンを塩化することによって生成されることができる。

【００６１】

第２の態様の他の実施態様において、本方法は、

（Ａ）式（ＶＩＡ）の化合物から式（ＶＩＢ）の化合物を生成すること、当該式（ＶＩＡ）の化合物は以下の構造を有する：

【化３０】



(VIA),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

（ａ１）　R_3は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、R_4およびR_5は、合わさって二重結合を形成しており、各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニル、または－（ＣＨ（OR_6））－を形成しており、ここでR_6は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ａ２）　R_3およびR_4は、合わさって結合を形成しており、R_5は、Ｈであり、そして

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（OR_6））－を形成しており；

または、

両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ｂ１）　Ｚは、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてR_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　ＺおよびR_2は、合わさって二重結合を形成しており、そしてR_1は、ヒドロキシル保護基であり；

そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

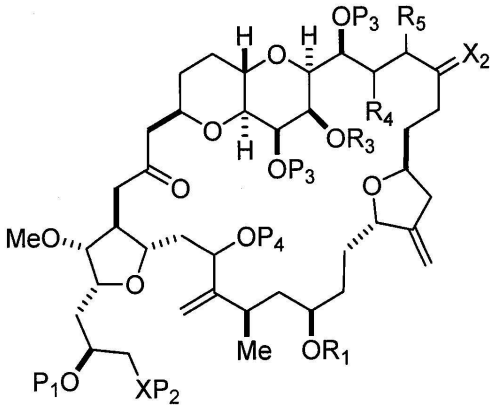
P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして、

当該式（ＶＩＢ）の化合物は以下の構造を有する：

【化３１】

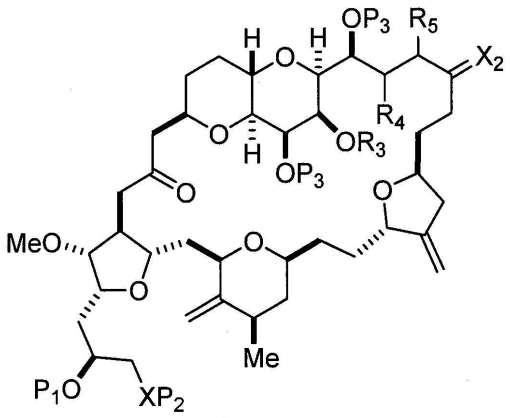


(VIB),

ここでP_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基である；

（Ｂ）式（ＶＩＢ）の化合物から式（ＶＩＣ）の化合物を生成すること、当該式（ＶＩＣ）の化合物は以下の構造を有する：

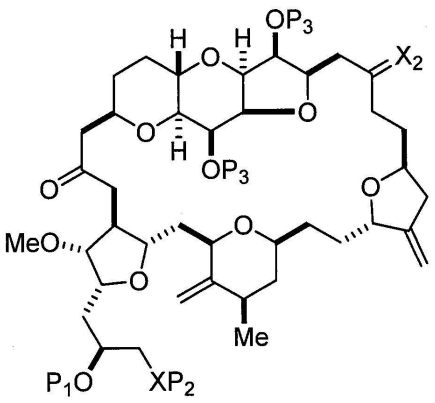
【化３２】



(VIC);

（Ｃ）式（ＶＩＣ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物を生成すること、当該式（ＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：

【化３３】



(ID);

ならびに

（Ｄ）式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成すること、を含む。

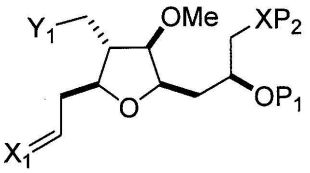
【００６２】

式（ＶＩＢ）の化合物を生成することは、式（ＶＩＡ）の化合物をＣｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩と反応させることを含むことができる。

【００６３】

式（ＩＤ）の化合物を生成することは、式（ＶＩＢ）の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含むことができる。

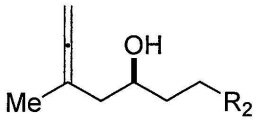
【００６４】
式（ＩＤ）において、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成していることがありえる。式（ＩＤ）において、Ｐ$_1$は、Ｈでありえる。式（ＩＤ）において、Ｘは、Ｏでありえ、そしてＰ$_2$は、Ｈでありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ化することを含むことができる。
【００６５】
式（ＩＤ）において、ＸおよびＰ$_2$は、合わさってマスク化アミノを形成していることがありえる。式（ＩＤ）の化合物からエリブリンまたはエリブリンメシラートを生成することは、式（ＩＤ）の化合物をアミノ脱マスキング剤と反応させることを含むことができる。
【００６６】
エリブリンメシラートは、メタンスルホン酸によりエリブリンを塩化することによって生成されることができる。
【００６７】
第３の態様において、本発明は、エリブリンの合成における中間体を調製する方法を提供し、本方法は、式（ＶＩＩＡ）の化合物を式（ＶＩＩＢ）の化合物およびＲ$_3$ＯＨと接触させることによって、プリンス反応を行うことを含み、
ここでＲ$_3$は、任意に置換されたアシルでありえ；
ここで式（ＶＩＩＡ）の化合物は、以下の構造を有することがありえる：
【化３４】



(VIIA),

ここで
Ｙ$_1$は、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、そしてＲ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；
Ｘ$_1$はＯ、またはＸ$_1$は、それが付く炭素と一緒になって、環状アセタールを形成しており；そして
Ｘは、Ｏであり、そして
Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；
ここで式（ＶＩＩＢ）の化合物は、以下の構造を有することがありえる：

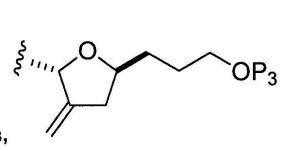
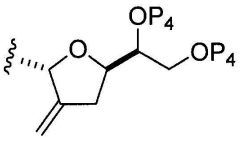
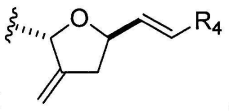
【化３５】



(VIIB),

ここで

【化３６】

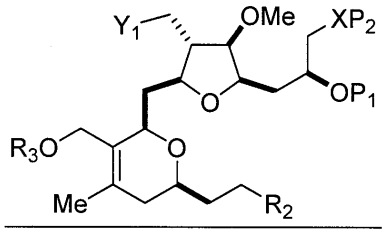
R2 は –CH2–OP3,  ,  , または  ,

であり、

ここでＰ３は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；各Ｐ４は、独立してヒドロキシル保護基であり、または両方のＰ４基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてＲ４は、Ｈ、または－ＣＨ２Ｘ２ＣＨ２ＣＨ＝ＣＨ２であり、ここでＸ２は、Ｏ、－ＣＨ２－、またはＮＰ５であり、ここでＰ５は、スルホニルであり；

そしてここで中間体は、式（ＶＩＩＣ）の化合物である。

【化３７】



(VIIC)

【００６８】

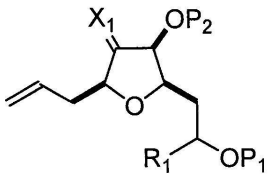
プリンス反応を行うことは、式（ＶＩＩＡ）の化合物をルイス酸（例えば、三フッ化ホウ素またはその溶媒和化合物）と反応させることを含む。

【００６９】

第４の態様において、本発明は、エリブリンの合成における中間体を調製する方法を提供し、本方法は、

（Ａ）式（ＶＩＩＩＡ）の化合物の二重結合を切断して、式（ＶＩＩＩＢ）の化合物をもたらすこと、当該式（ＶＩＩＩＡ）の化合物は以下の構造を有し：

【化３８】



(VIIIA),

ここで

X_1は、オキソでありえ、あるいは、X_1は、それが付く炭素原子と一緒になって、ケタール、または－（ＣＨ（ＯＰ$_3$））－を形成していることがありえ、ここでP_3は、Ｈまたはヒドロキシル保護基でありえ；

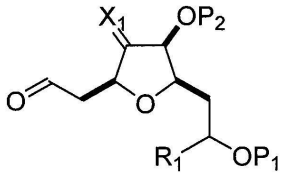
R_1は、Ｈ、または－ＣＨ$_2$ＯＰ$_4$でありえ；

P_1、P_2およびP_4の各々は、独立してヒドロキシル保護基でありえ、または

P_1およびP_4は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成していることがありえ；そして、

当該式（ＶＩＩＩＢ）の化合物は以下の構造を有する：

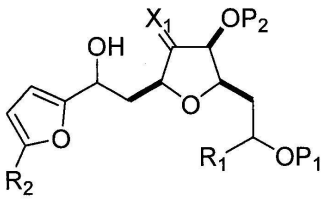
【化３９】



(VIIIB);

（Ｂ）式（ＶＩＩＩＢ）の化合物を式（ＶＩＩＩＢ－ａ）の化合物と反応させて、式（ＶＩＩＩＣ）の化合物をもたらすこと：

【化４０】

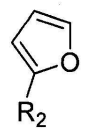


(VIIIC),

ここでR_2は、Ｈまたは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＰ$_5$でありえ、そしてP_5は、ヒドロキシル保護基でありえ；

そして当該式（ＶＩＩＩＢ－ａ）の化合物は、以下の構造を有する：

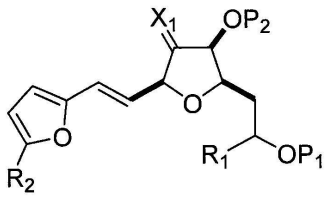
【化４１】



(VIIIB-a);

（Ｃ）式（ＶＩＩＩＣ）の化合物を脱水剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＤ）の化合物をもたらすこと：

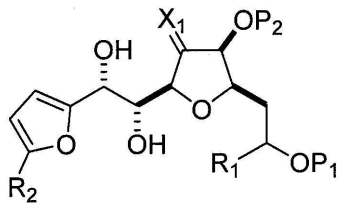
【化４２】



(VIIID);

（Ｄ）式（ＶＩＩＩＤ）の化合物をジヒドロキシル化剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＥ）の化合物をもたらすこと：

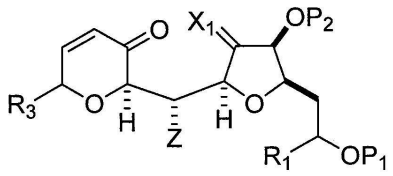
【化４３】



(VIIIE);

（Ｅ）式（ＶＩＩＩＥ）の化合物をＮ－ブロモスクシンイミドと反応させて、第１の中間体をもたらすこと、第１の中間体をアシル化剤（例えば、カルボン酸酸無水物）と反応させて、第２の中間体をもたらすこと、および（ａ）R_2が、－$CH_2CH_2OP_5$でありえるとき、第２の中間体を還元剤と接触させること、または、（ｂ）R_2がＨでありえるとき、式（ＶＩＩＩＦ）の第２の中間体化合物をアリル化することを含む、反応シーケンスにより式（ＶＩＩＩＦ）の化合物を調製すること：

【化４４】

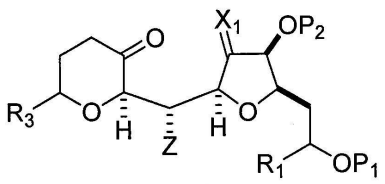


(VIIIF),

ここでＺは、エステルまたは－ＯＰ$_{7}$でありえ、ここでＰ$_{7}$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基でありえ、そしてＲ$_{3}$は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＰ$_{5}$または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$でありえ；

（Ｆ）式（ＶＩＩＩＦ）の化合物を１，４－還元剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＧ）の化合物をもたらすこと：

【化４５】

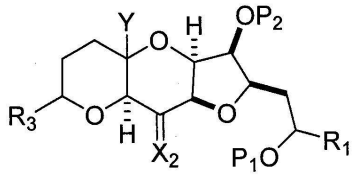


(VIIIG);

ならびに

（Ｇ）式（ＶＩＩＩＧ）の化合物をブレンステッド酸およびＹ－Ｈと反応させることを含む、反応シーケンスにより式（ＶＩＩＩＨ）の化合物を形成すること、ここでＹは、任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルでありえ、当該式（ＶＩＩＩＨ）の化合物は以下の構造を有する：

【化４６】



(VIIIH),

ここでＹは、任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルエーテルでありえ；Ｒ$_{2}$は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＰ$_{5}$でありえ；Ｘ$_{2}$は、オキソでありえ、あるいはＸ$_{2}$は、それが付く炭素と一緒になって、ケタール、または－（ＣＨ（ＯＰ$_{6}$））－を形成していることがありえ、ここでＰ$_{6}$は、ヒドロキシル保護基でありえる、

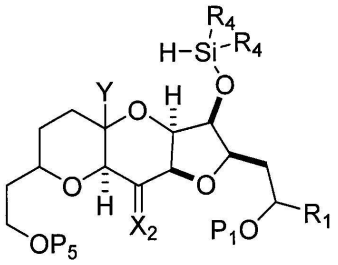
を含むことができる。

【００７０】

第４の態様のいくつかの実施態様において、本方法はさらに、

（Ｈ）式（ＶＩＩＩＨ）の化合物の$Ｐ_{2}$を－Ｓｉ（$Ｒ_{4}$）$_{2}$Ｈと置換して、式（ＶＩＩＩＪ）の化合物をもたらすこと：

【化４７】

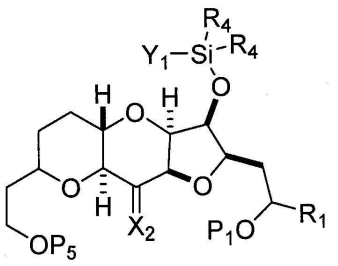


(VIIIJ),

ここで各$Ｒ_{4}$は、独立して任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

（Ｉ）式（ＶＩＩＩＪ）の化合物をルイス酸と反応させて、式（ＶＩＩＩＫ）の化合物をもたらすこと：

【化４８】

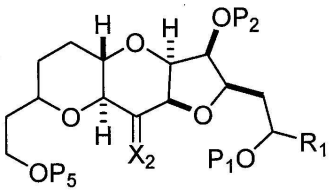


(VIIIK);

ここで$Ｙ_{1}$は、フルオロ、クロロ、またはブロモであり；ならびに

（Ｊ）式（ＶＩＩＩＫ）の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させ、その後に、ヒドロキシル保護剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＬ）の化合物をもたらすこと：

【化４９】



(VIIIL),

ここでＰ$_2$は、ヒドロキシル保護基である、
を含むことができる。

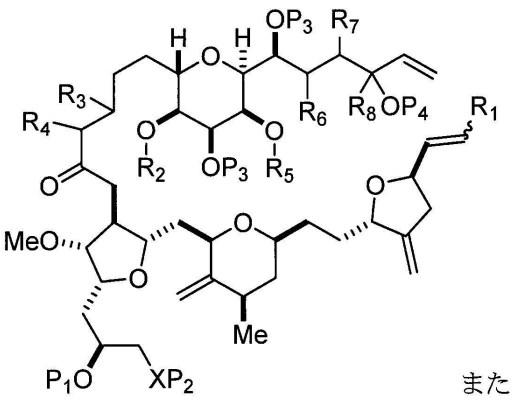
【００７１】

第５の態様において、本発明は、式（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＩＩＢ）、（ＩＶＡ）、（ＩＶＢ）、（ＩＶＥ）、（ＶＡ）、（ＶＢ）、（ＶＩＡ）（ＶＩＢ）、（ＶＩＩＢ）、および（ＶＩＩＣ）の化合物を提供する。本発明はまた、式（ＶＩＩＩＣ）、（ＶＩＩＩＤ）、（ＶＩＩＩＥ）、（ＶＩＩＩＦ）、（ＶＩＩＩＧ）、（ＶＩＩＩＨ）（ＶＩＩＩＪ）、（ＶＩＩＩＫ）、および（ＶＩＩＩＬ）の化合物を提供する。

【００７２】

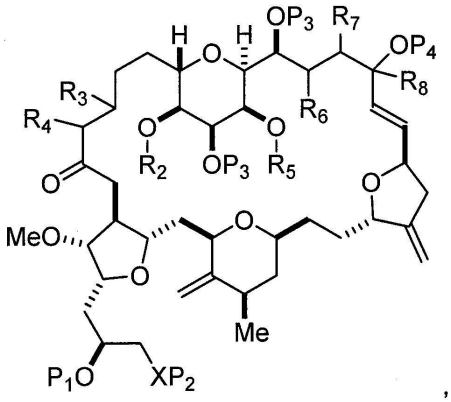
第５の態様の化合物は、式（ＩＡ）または（ＩＢ）の化合物

【化５０】



(IA)

または



(IB)

,

あるいはそれらの塩でありえ、

ここで

Ｒ$_1$は、Ｈまたは－ＣＨ$_2$Ｘ$_1$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここでＸ$_1$は、Ｏ、－Ｃ（Ｒ$_9$）$_2$－またはＮＰ$_5$であり、そしてここで各Ｒ$_9$は、独立してＨ、または－ＣＯＯＲ$_{10}$であり、Ｐ$_5$は、Ｎ－保護基であり、そしてＲ$_{10}$は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

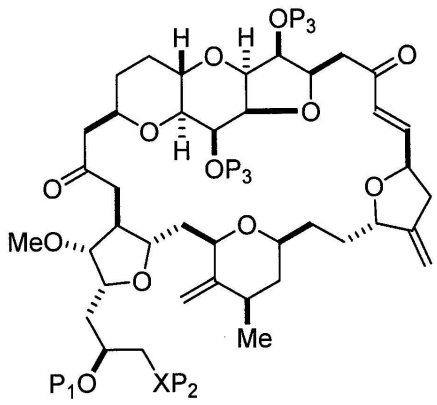
（ａ１）　Ｒ$_2$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_3$は、Ｃ$_{1-6}$アルキルエーテルであり、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；

（ａ２）　Ｒ$_2$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ３）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；
（ｂ１）　R_5は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_6およびR_7は、合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｂ２）　R_5およびR_6は、合わさって結合を形成しており、そしてR_7は、Ｈであり；
（ｃ１）　R_8は、Ｈであり、そしてP_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；
あるいは、
（ｃ２）　R_8およびP_4は、合わさって二重結合を形成しており；
各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そして
Ｘは、Ｏであり、そして
P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【００７３】
第５の態様の化合物は、式（ＩＣ）の化合物
【化５１】



(IC),

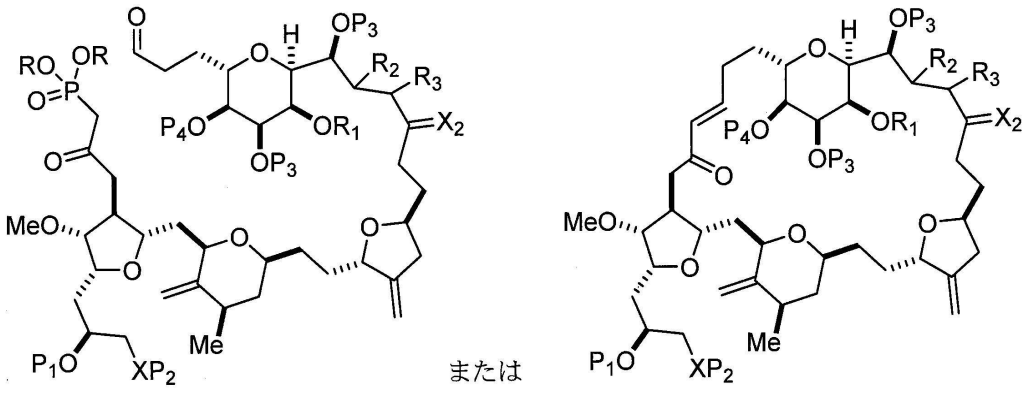
またはその塩でありえ、
ここで
各P_3は、独立してヒドロキシル保護基であり；そして
Ｘは、Ｏであり、P_1は、ヒドロキシル保護基であり、そしてP_2は、ＨまたはヒドロキシルＨ保護基であり；
あるいは、
P_1は、ヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマス

ク化アミノを形成している。

【００７４】

第５の態様の化合物は、式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）の化合物

【化５２】



(IIA)　　(IIB)

あるいはそれらの塩でありえ、

ここで

各Ｒは、独立して任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアリールであり；

（ｉ）　Ｒ$_1$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_3$は、Ｈであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｐ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

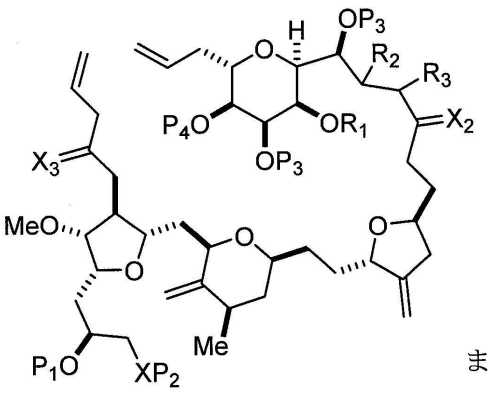
または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【００７５】

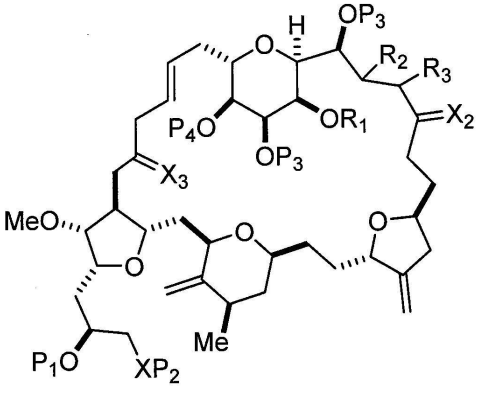
第５の態様の化合物は、式（ＩＩＩＡ）または（ＩＩＩＢ）の化合物

【化５３】



(IIIA)

または



(IIIB)

,

あるいはそれらの塩でありえ、

ここで

（ｉ）　R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈであり；

X_3はオキソであり、あるいは、X_3は、それが付く炭素原子と合わさって、ケタール、チオケタール、または－（ＣＨ（OP_5））－を形成しており、ここでP_5は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

P_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして、

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

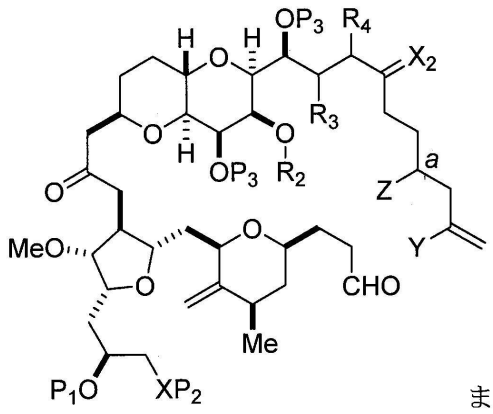
または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【００７６】

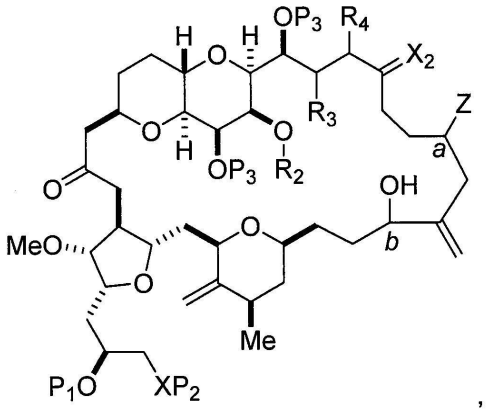
第５の態様の化合物は、式（ＩＶＡ）または（ＩＶＢ）の化合物

【化５４】



(IVA)

または



(IVB)

，

あるいはそれらの塩でありえ、

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

（ａ１）　ａは、Ｒ不斉中心を示し、ｂは、Ｓ不斉中心を示し、そしてＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；

あるいは、

（ａ２）　ａは、Ｓ不斉中心を示し、ｂは、Ｒ不斉中心を示し、そしてＺは、OR_1であり、ここでR_1は、ヒドロキシル保護基であり；

（ｂ１）　R_2は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

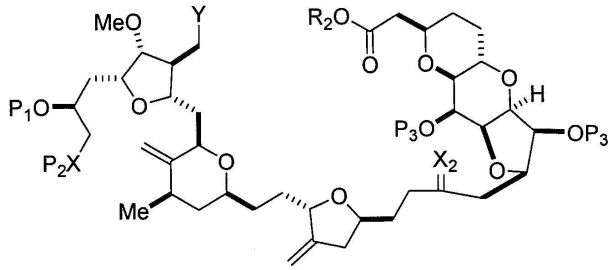
または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【００７７】

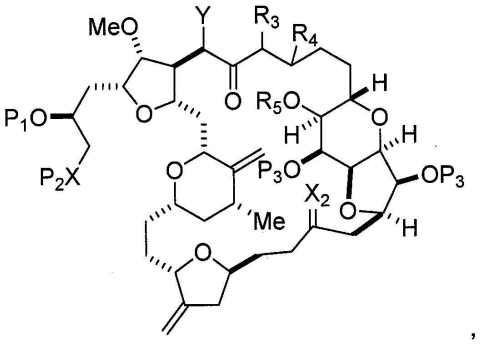
第５の態様の化合物は、式（ＶＡ）または（ＶＢ）の化合物

【化５５】



(VA)

または



(VB)

あるいはそれらの塩でありえ、

ここで

ここでＹは、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、ここでＹがＳＯ$_2$Ｒ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアリール、または任意に置換された非エノール化アルキルであり、そしてＹがＣＯＯＲ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり、あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｒ$_2$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

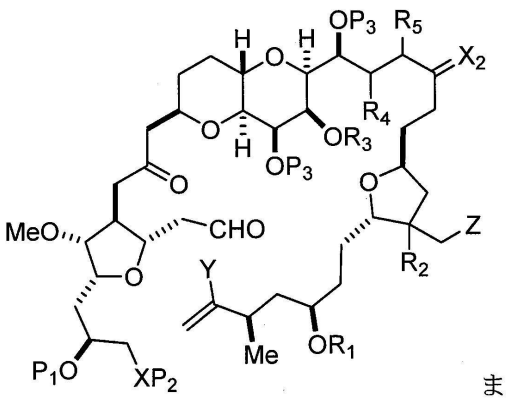
または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【００７８】

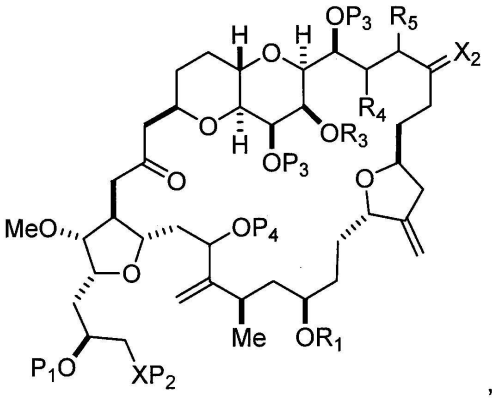
式（ＶＩＡ）または（ＶＩＢ）の化合物

【化５６】



(VIA)

または



(VIB)

,

あるいはそれらの塩、

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

Ｐ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

（ａ１）　Ｒ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成しており、各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニル、または－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており、ここでＲ$_6$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ａ２）Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって結合を形成しており、Ｒ$_5$は、Ｈであり、そして

各Ｐ$_3$は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

または、

両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ｂ１）　Ｚは、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてＲ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　ＺおよびＲ$_2$は、合わさって二重結合を形成しており、そしてＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

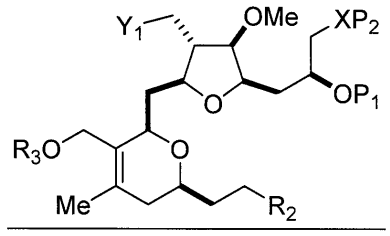
Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

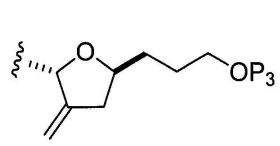
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

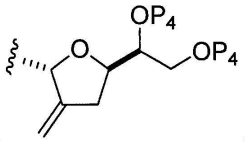
【００７９】
第５の態様の化合物は、式（ＶＩＩＣ）の化合物
【化５７】

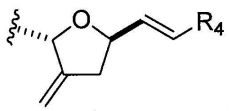


(VIIC)

またはその塩でありえ、
ここで
Y_1は、SO_2R_1または$COOR_1$であり、そしてR_1は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；
【化５８】

R_2は$-CH_2-OP_3$, $-CH=CH_2$, 

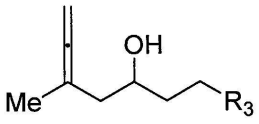
, 

, または 

,

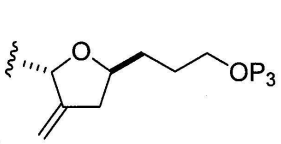
であり、
ここでP_3は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；各P_4は、独立してヒドロキシル保護基であり、または両方のP_4基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてR_4は、Ｈ、または$-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_2は、Ｏ、$-CH_2-$、またはNP_5であり、ここでP_5は、スルホニルであり；
R_3は、任意に置換されたアシルであり、そして
Ｘは、Ｏであり、そして
P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。
【００８０】

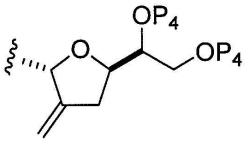
第５の態様の化合物は、式（ＶＩＩＢ）の化合物でありえ、
【化５９】

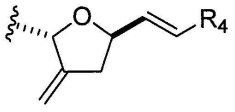


(VIIB),

ここで
【化６０】

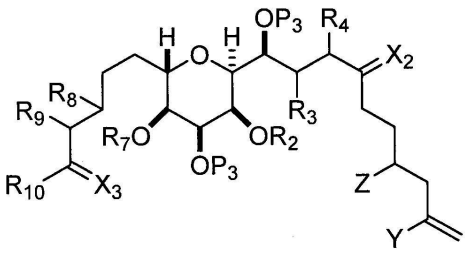
R3 は –CH2–OP3, 

, 

, または 

;

であり、
ここで
Ｐ$_3$は、ヒドロキシル保護基であり；各Ｐ$_4$は、独立してヒドロキシル保護基であり、または両方のＰ$_4$基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてＲ$_4$は、Ｈ、または－ＣＨ$_2$Ｘ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここでＸ$_2$は、Ｏ、－ＣＨ$_2$－、またはＮＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、スルホニルである。
【００８１】
第５の態様の化合物は、式（ＩＶＥ）の化合物でありえ、
【化６１】



(IVE),

ここで
Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；
Ｚは、エステル、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；
各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；

あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして、

（ａ１）　R_2は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、R_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ２）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；

（ｂ１）　R_7およびR_8は、合わさって結合を形成しており、そしてR_9はＨであり；

あるいは、

（ｂ２）　R_7は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_8およびR_9は、合わさって二重結合を形成しており；

（ｃ１）　X_3はオキソであり、そしてR_{10}は、Ｈまたは－OP_5であり、ここでP_5は、Ｈまたはエーテルヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ｃ２）　X_3およびR_{10}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、－CH_2OP_6を形成しており、ここでP_6は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_{10}は、Ｈである。

【００８２】

定義

本発明で有用な化合物は、同位体標識化合物でもよい。有用な同位体としては、水素、炭素、窒素および酸素（例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏおよび^{17}Ｏ）が挙げられる。同位体標識化合物は、非同位体標識試薬の代わりに、容易に入手可能な同位体標識試薬を使用して化合物を合成することにより調製されることができる。

【００８３】

以下の化学的定義のいずれについても、原子記号に続く数字は、特定の化学部分に存在するその元素の全原子数を示している。理解されるように、他の原子、例えば水素原子またはここに記載の置換基は、原子の原子価を満たすよう、必要に応じて存在してよい。例えば、非置換のC_2アルキル基は、式－CH_2CH_3を有する。ここに定義される基が使用されるとき、炭素原子数の言及は、アセタールおよびケタール基を二価炭素に含むが、アシル、エステル、カルボナートまたはカルバマート基のカルボニル炭素を含まない。ヘテロアリール基における酸素、窒素または硫黄原子の数の言及は、複素環の一部を形成する原子のみを含む。

【００８４】

「アセタール」は、－Ｏ－（ＣＨＲ）－Ｏ－を意味し、ここでＲは、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。

【００８５】

「アシル」は、－Ｃ（Ｏ）Ｒを意味し、ここでＲは、Ｈ、アルキル、アルケニル、アリールまたはアリールアルキルである。例示的なアシル基において、Ｒは、Ｈ、C_{1-12}アルキル（例えば、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}またはC_{3-6}アルキル）、C_{2-12}アルケニル（例えば、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{3-12}またはC_{3-6}アルケニル）、C_{6-20}アリール（例えば、C_{6-15}、C_{6-10}、C_{8-20}またはC_{8-15}アリール）、単環式C_{1-6}ヘテロアリール（例えば、単環式C_{1-4}またはC_{2-6}ヘテロアリール）、C_{4-19}ヘテロアリール（例えば、C_{4-10}ヘテロアリール）、（C_{6-15}）アリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{1-6}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキル、あるいは、（C_{4-19}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキルである。ここで定義されるように、アシル基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。アシル基は、非置換または置換（例えば、任意に置換されたアシル）でありえる。任意に

置換されたアシル基において、置換基Ｒは、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。

【００８６】

「アシル化剤」は、アミンまたはヒドロキシル基と反応し、それぞれアミドまたはエステルを生成する化合物を意味する。アシル化剤は、式Ｒ－ＬＧを有し、ここでＲは、アシルであり、そしてＬＧは、ハロゲン、カルボナート、または－ＯＲ’であり、ここでＲ’は、アシルである。

【００８７】

「アルコキシド」は、アニオン化合物RO^-を意味し、ここでＲは、アルキルである。アルコキシドのための対イオンは、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオンまたはテトラアルキルアンモニウムカチオンでありえる。アルコキシドは、アルキルと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【００８８】

「アルコキシ」は、－ＯＲを意味し、ここでＲは、アルキルである。アルコキシは、アルキルと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【００８９】

「アルコキシアルキル」は、－ＯＲを意味し、ここでＲは、アルコキシにより置換されたアルキルである。アルコキシアルキルの各部分は、アルキルと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【００９０】

「アルキル」は、特に明記しない限り、１から１２の炭素の直鎖または分岐鎖の飽和環式（すなわち、シクロアルキル）または非環式の炭化水素基を意味する。例示的なアルキル基としては、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルキルが挙げられる。具体的な例としては、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、２－メチル－１－プロピル、１－ブチル、２－ブチル、および同等物が挙げられる。アルキル基は、ハロゲン、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、オキソ、アルキルチオ、アルキレンジチオ、アルキルアミノ、［アルケニル］アルキルアミノ、［アリール］アルキルアミノ、［アリールアルキル］アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シリル、スルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、およびアジドからなる群から選択される、１、２、３、または４の置換基によって任意に置換されることがありえる。

【００９１】

「アルキルアミノ」は、－ＮＨＲを意味し、ここでＲは、アルキルである。「［アルケニル］アルキルアミノ」は、－ＮＲＲ’を意味し、ここでＲは、アルキルであり、そしてＲ’は、アルケニルである。「［アリール］アルキルアミノ」は、－ＮＲＲ’を意味し、ここでＲは、アルキルであり、そしてＲ’は、アリールである。「［アリールアルキル］アルキルアミノ」は、－ＮＲＲ’を意味し、ここでＲは、アルキルであり、そしてＲ’は、アリールアルキルである。「ジアルキルアミノ」は、$-NR_2$を意味し、ここで各Ｒは、独立して選択されるアルキルである。

【００９２】

「アルキレン」は、二価のアルキル基を意味する。アルキレン基は、アルキル基と同じ方法で任意に置換されることがありえる。例えば、C_1アルキレン基は、$-CH_2-$である。

【００９３】

「アルキレンジチオ」は、－Ｓ－アルキレン－Ｓ－を意味する。アルキレンジチオは、アルキレン基と同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【００９４】

「アルキルチオ」は、－ＳＲを意味し、ここでＲは、アルキルである。アルキルチオは、アルキル基と同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【００９５】

「アルケニル」は、特に明記しない限り、２から１２の炭素の、１以上の炭素－炭素二重結合を含む、直鎖または分岐鎖の環式または非環式の炭化水素基を意味する。例示的なアルケニル基としては、C_{2-8}、C_{2-7}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルケニルが挙げられる。具体的な例としては、エテニル（すなわち、ビニル）、１－プロペニル、２－プロペニル（すなわち、アリル）、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル（すなわち、クロチル）、および同等物が挙げられる。アルケニル基は、アルキル基と同じ方法で任意に置換されることがありえる。ここでいかなる文脈で使用されるアルケニル基はまた、アリール基によって置換されることがありえる。

【００９６】

「アミド」は、－ＮＨＲを意味し、ここでＲは、アシルである。アミドは、アシルと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【００９７】

「アミナール」は、－Ｏ－CR_2－ＮＲ’－を意味し、ここで各Ｒは、独立してＨ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルであり、あるいは、両方のＲ基は、共に任意に置換されたアルキレンであり、そしてＲ’は、ＨまたはＮ－保護基である。特に、Ｒ’は、Ｎ－保護基（例えば、Ｂｏｃ）でありえる。

【００９８】

「アミノ」は、－NR_2を意味し、ここでＮおよびR_2は、合わさってアジドを形成しており、または、各Ｒは、独立してＨもしくはＮ－保護基であり、または、両方のＲは、合わさってＮ－保護基を形成している。アミノは、各ＲがＨであるとき、脱マスク化（unmasked）でありえ、少なくとも１つのＲがＨでないとき、マスク化でありえる。したがって、任意のマスク化アミノは、マスク化または脱マスク化アミノでありえる。

【００９９】

「アリール」は、１以上の芳香環を有する単環式または多環式の環系を意味し、ここで環系は、炭素環式または複素環式である。複素環式アリール基は、ヘテロアリール基とも称される。ヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４の原子を含む。例示的な炭素環式アリール基としては、C_{6-20}、C_{6-15}、C_{6-10}、C_{8-20}およびC_{8-15}アリールが挙げられる。好適なアリール基は、C_{6-10}アリール基である。炭素環式アリール基の具体的な例としては、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシルおよびフルオレニルが挙げられる。例示的なヘテロアリール基としては、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子、ならびに１から６の炭素（例えば、C_{1-6}、C_{1-4}およびC_{2-6}）を有する単環式環が挙げられる。単環式ヘテロアリール基は、好ましくは５から９の環員を含む。他のヘテロアリール基は、好ましくは４から１９の炭素原子（例えば、C_{4-10}）を含む。ヘテロアリール基の具体的な例としては、ピリジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ジヒドロキナノゾリル、およびテトラヒドロキナノゾリルが挙げられる。アリール基は、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルチオ、アルキレンジチオ、アルキルアミノ、［アルケニル］アルキルアミノ、［アリール］アルキルアミノ、［アリールアルキル］アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シリル、スルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、およびアジドからなる群から選択される、１、２、３、４または５の置換基によって任意に置換されることがありえる。

【０１００】

「アリールアルキル」は、－Ｒ’Ｒ’’を意味し、ここでＲ’は、アルキレンであり、そしてＲ’’は、アリールである。アリールアルキルは、Ｒ’およびＲ’’の各々において定義されたのと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【０１０１】

「アリールアルキルオキシ」は、－ＯＲを意味し、ここでＲは、アリールアルキルである。アリールアルキルオキシは、アリールアルキルで定義されたのと同じ方法で任意に置

換されることがありえる。
【０１０２】
「アリールオキシ」は、－ＯＲを意味し、ここでＲは、アリールである。アリールオキシは、アリールと同じ方法で任意に置換されることがありえる。
【０１０３】
「アジド」は、－N_3を意味する。
【０１０４】
「ボロナート」は、－ＯＢＲＯ－を意味し、ここでＲは、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、または２，６－ジアセタミドフェニルである。Ｒが、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアリール、置換されたアリールアルキル、または置換されたアルコキシであるとき、ボロナートは、置換されることがありえる。この代りに、Ｒが、非置換アルキル、非置換アルケニル、アリール、非置換アリールアルキル、非置換アルコキシ、または、２，６－ジアセタミドフェニルであるとき、ボロナートは、非置換でありえる。
【０１０５】
「カルバマート」は、ヒドロキシル保護基のとき、式－ＯＣ（Ｏ）NR_2を有する基、または、アミン保護基のとき、式－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）ＯＲを有する基を意味し、ここでＲおよびＲ’の各々は、独立してＨ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。
【０１０６】
「カルボナート」は、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲを意味し、ここでＲは、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。
【０１０７】
「カルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）－を意味する。
【０１０８】
「カルボキシル」は、遊離酸、イオン化、または塩の形の－Ｃ（Ｏ）ＯＨを意味する。
【０１０９】
「カルボン酸」は、Ｒ－ＯＨを意味し、ここでＲは、任意に置換されたアシルである。
【０１１０】
「カルボン酸無水物」は、Ｒ－Ｏ－Ｒを意味し、ここで各Ｒは、独立して任意に置換されたアシルである。
【０１１１】
「ジカルボニル」は－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｏ）－を意味する。
【０１１２】
「エステル」は、－ＯＣ（Ｏ）Ｒを意味し、ここで－Ｃ（Ｏ）Ｒは、任意に置換されたアシル基である。
【０１１３】
「エーテル」は、－ＯＲを意味し、ここでＲは、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、シリル、または、２－テトラヒドロピラニルである。エーテルは、各Ｒ基において定義されたように任意に置換されることがありえる。
【０１１４】
「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。
【０１１５】
「ヒドロキシル保護基」は、それに付いている酸素原子を反応または結合から保護することができる任意の基を意味する。ヒドロキシル保護基は、例えば、Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience, 第４版、2006年に記載されているように、従来技術において周知である。例示的な保護基（それらが付く酸素原子と一緒になって）は、エステル、カルボナート、カルバマート、スルホナート、およびエーテルからなる群から独立して選択される。例示的なエステルヒドロキシル保護基において

、アシル基のRは、C_{1-12}アルキル（例えば、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルキル）、C_{2-12}アルケニル（例えば、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルケニル）、炭素環式C_{6-20}アリール（例えば、C_{6-15}、C_{6-10}、C_{8-20}およびC_{8-15}アリール）、単環式C_{1-6}ヘテロアリール（例えば、C_{1-4}およびC_{2-6}ヘテロアリール）、C_{4-19}ヘテロアリール（例えば、C_{4-10}ヘテロアリール）、（C_{6-15}）アリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{4-19}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキル、または、（C_{1-6}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキルである。エステルに使用のアシル基の具体的な例としては、ホルミル、ベンゾイルホルミル、アセチル（例えば、非置換、または、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、トリフェニルメトキシアセチル、およびｐ－クロロフェノキシアセチル）、３－フェニルプロピオニル、４－オキソペンタノイル、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノイル、ピバロイル（Ｐｉｖ）、ビニルピバロイル、クロトノイル、４－メトキシクロトノイル、ナフトイル（例えば、１－または２－ナフトイル）、およびベンゾイル（例えば、非置換または置換、例えば、ｐ－メトキシベンゾイル、フタロイル（トリエチルアミンおよびカリウムなどの塩を含む）、ｐ－ブロモベンゾイル、および２，４，６－トリメチルベンゾイル）が挙げられる。ここで定義されるように、エステル基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。例示的なカルボナートヒドロキシル保護基において、Rは、C_{1-12}アルキル（例えば、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルキル）、C_{2-12}アルケニル（例えば、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルケニル）、炭素環式C_{6-20}アリール（例えば、C_{6-15}、C_{6-10}、C_{8-20}およびC_{8-15}アリール）、単環式C_{1-6}ヘテロアリール（例えば、C_{1-4}およびC_{2-6}ヘテロアリール）、C_{4-19}ヘテロアリール（例えば、C_{4-10}ヘテロアリール）、（C_{6-15}）アリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{4-19}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキル、または、（C_{1-6}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキルである。具体的な例として、メチル、９－フルオレニルメチル、エチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（フェニルスルホニル）エチル、ビニル、アリル、ｔ－ブチル、ｐ－ニトロベンジル、およびベンジルカルボナートが挙げられる。ここに定義されるように、カルボナート基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。例示的なカルバマートヒドロキシル保護基において、各Rは、独立してH、C_{1-12}アルキル（例えば、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルキル）、C_{2-12}アルケニル（例えば、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルケニル）、炭素環式C_{6-20}アリール（例えば、C_{6-15}、C_{6-10}、C_{8-20}およびC_{8-15}アリール）、単環式C_{1-6}ヘテロアリール（例えば、C_{1-4}およびC_{2-6}ヘテロアリール）、C_{4-19}ヘテロアリール（例えば、C_{4-10}ヘテロアリール）、（C_{6-15}）アリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{4-19}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキル、または、（C_{1-6}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキルである。具体的な例として、Ｎ－フェニルおよびＮメチル－Ｎ－（ｏ－ニトロフェニル）カルバマートが挙げられる。ここに定義されるように、カルバマート基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。例示的なエーテルヒドロキシル保護基としては、C_{1-12}アルキル（例えば、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルキル）、C_{2-12}アルケニル（例えば、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルケニル）、（C_{6-15}）アリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{4-19}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{1-6}）ヘテロアリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{1-6}）アルコキシ（C_{1-6}）アルキル、（C_{1-6}）アルキルチオ（C_{1-6}）アルキル、（C_{6-10}）アリール（C_{1-6}）アルコキシ（C_{1-6}）アルキル、およびシリル（例えば、トリ（C_{1-6}アルキル）シリル、トリ（C_{6-10}アリールまたはC_{1-6}ヘテロアリール）

シリル、ジ（C_{6-10}アリールまたはC_{1-6}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）シリル、ならびに（C_{6-10}アリールまたはC_{1-6}ヘテロアリール）ジ（C_{1-6}アルキル）シリル）が挙げられる。アルキルエーテルの具体的な例としては、メチルおよびｔ－ブチルが挙げられ、そして、アルケニルエーテルの例は、アリルである。エーテルヒドロキシル保護基は、（例えば、C_{1-12}アルキル（例えば、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{2-7}、C_{3-12}およびC_{3-6}アルキル）、（C_{6-15}）アリール（C_{1-6}）アルキル、（C_{1-6}）アルコキシ（C_{1-6}）アルキル、（C_{1-6}）アルキルチオ（C_{1-6}）アルキル、または、（C_{6-10}）アリール（C_{1-6}）アルコキシ（C_{1-6}）アルキルにより）カルボキシル基を保護するよう使用することができる。エーテルヒドロキシル保護基として使用することができるアルコキシアルキルおよびアルキルチオアルキルの例としては、メトキシメチル、メチルチオメチル、（２－メトキシエトキシ）メチル、およびβ－（トリメチルシリル）エトキシメチルが挙げられる。エーテルヒドロキシル保護基として使用することができるアリルアルキル基の例としては、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ナフチルメチル、ならびに、２－および４－ピコリルエーテルが挙げられる。シリルエーテルの具体的な例としては、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、およびトリフェニルシリル（ＴＰＳ）エーテルが挙げられる。アリールアルキルオキシアルキルエーテルの例は、ベンジルオキシメチルエーテルである。ここで定義されるように、エーテル基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。ビシナルまたは１，３－ジオールは、アセタール（例えば、C_{1-6}アルキレンを含む）、ケタール（例えば、C_{3-6}アルキレンまたはC_{3-6}シクロアルキルを含む）、環状シリレン、環状カルボナート、および環状ボロナートなどの、（例えば、「環状保護ジオール」を生成する）ジオール保護基により保護されうる。アセタールおよびケタール基の例としては、メチレン－ジオキソ、エチリデン－ジオキソ、ベンジリデン－ジオキソ、イソプロピリデン－ジオキソ、シクロヘキシリデン－ジオキソ、およびシクロペンチリデン－ジオキソが挙げられる。環状シリレンの例は、ジ－ｔ－ブチルシリレンである。別のジオール保護基は、１，１，３，３－テトライソプロピルシロキサンジイルである。環状ボロナートの例としては、メチル、エチル、フェニルおよび２，６－ジアセタミドフェニルボロナートが挙げられる。保護基は、周知のように置換されることがありえ、例えば、フェニル、ベンジル、ナフチルまたはピリジニルなどのアリールおよびアリルアルキル基は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、またはハロゲンによって置換されることがありえる。メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、ｔ－ブチル、ｎ－ブチルおよびｓｅｃ－ブチルなどのアルキル基、ならびにビニルおよびアリルなどのアルケニル基もまた、オキソ、アリールスルホニル、ハロゲンおよびトリアルキルシリル基によって置換されることがありえる。好適な保護基は、ＴＢＳおよびＰｉｖである。オルトゴナルな保護基は、従来技術において公知のように、異なる条件下で除去される。

【０１１６】

「イミド」は、－NR_2を意味し、ここで各Ｒは、独立して任意に置換されたアシルである。

【０１１７】

「ケタール」は、－Ｏ－CR_2－Ｏ－を意味し、ここで各Ｒは、独立して任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり、あるいは、両方のＲ基は、共に任意に置換されたアルキレンである。

【０１１８】

「大環化」は、非大環状化合物を少なくとも１つのｎ員環を含む化合物に変換する反応

を意味し、ここでｎは１６以上である。
【０１１９】
「非エノール化」は、単独で、またはそれが付く基と合わさって、脱プロトン／再プロトン化シーケンスによりエノールを形成することができない基を意味する。例えば、「非エノール化アルキル」は、スルホン基に結合することができ、または、４級炭素原子（すなわち、水素原子に結合されていない炭素原子）によりカルボニル基に結合することができる。
【０１２０】
「非大環状」は、環を含まない、または１以上のｍ員環を意味し、ここでｍは１５以下である。
【０１２１】
「Ｎ－保護基」は、化学合成（例えば、酸化反応またはある求核および求電子置換）の間、分子の窒素原子が１以上の望ましくない反応に関与するのを保護する基を意味する。一般的に用いられるＮ－保護基は、Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience, 第４版, 2006年に記載されている。例示的なＮ－保護基としては、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、および、４－ブロモベンゾイル）；スルホニル含有基（例えば、ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル、ｏ－ニトロベンゼンスルホニル、およびｐ－ニトロベンゼンスルホニル）；カルバマート形成基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、およびフェニルチオカルボニル）、アリールアルキル（例えば、トリフェニルメチル）；シリル基（例えば、トリメチルシリル）；ならびに、イミン形成基（例えば、ジフェニルメチレン）が挙げられる。好適なＮ－保護基は、アセチル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル、ｐ－ニトロベンゼンスルホニル、ｏ－ニトロベンゼンスルホニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、およびベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）である。
【０１２２】
「１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イル」は、１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを意味し、ここで窒素原子が、ＨまたはＮ－保護基（例えば、Ｂｏｃ）によって置換されている。
【０１２３】
「オキソ」または（Ｏ）は、＝Ｏを意味する。
【０１２４】
「薬学的に許容可能な塩」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなく、そして妥当なベネフィット／リスク比に相応する、人間および動物の組織と接触して使用するのに適した、堅実な医学的判断の範囲内にある塩を意味する。薬学的に許容可能な塩は、従来技術において周知である。例えば、薬学的に許容可能な塩は、BergeらによるJ.Pharmaceu

tical Sciences 66:1-19, 1977年、および、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use （P.H. Stahl および C.G. Wermuth編）, Wiley-VCH, 2008年、に記載されている。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、およびそれらの同等物が挙げられる。好適な塩は、メシル酸塩である。

【０１２５】

「シリル」は、－ＳｉＲ$_3$を意味し、ここで各Ｒは、独立してアルキル、アルケニル、アリールまたはアリールアルキルである。シリル基の例としては、トリ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）シリル、トリ（Ｃ$_{6-10}$アリールまたはＣ$_{1-6}$ヘテロアリール）シリル、ジ（Ｃ$_{6-10}$アリールまたはＣ$_{1-6}$ヘテロアリール）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）シリル、および（Ｃ$_{6-10}$アリールまたはＣ$_{1-6}$ヘテロアリール）ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）シリルが挙げられる。シリル基が２以上のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはアリルアルキル基を含むとき、これらの基が、独立して選択されることが理解されるであろう。ここで定義されるように、シリル基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。シリルは、各Ｒ基にて定義されたのと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【０１２６】

「シリレン」は、－ＳｉＲ$_2$－を意味し、ここで各Ｒは、独立してアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、またはアルコキシである。「ジアルキルシリレン」は、シリレンを意味し、ここで各Ｒは、アルキルである。シリレンは、各Ｒ基にて定義されたのと同じ方法で任意に置換されることがありえる。

【０１２７】

「強塩基」は、ブレンステッド塩基を意味し、１３以上のｐＫａを有する共役酸である。強塩基の非限定的な例としては、アルキルアルカリ金属（例えば、ブチルリチウムまたはシュロッサー塩基）、グリニャール試薬（例えば、ハロゲン化アルキルマグネシウム）、アルコキシド（例えば、ｔ－ブトキシドなどの第３級アルコキシド）、アミド（例えば、ジイソプロピルアミド、テトラメチルピペリジド、またはビス（トリメチルシリル）アミド）、およびホスファゼン塩基（例えば、Schwesinger塩基）が挙げられる。

【０１２８】

「スルホンアミド」は、－ＮＲを意味し、ここでＲは、スルホニルである。

【０１２９】

「スルホナート」は、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒを意味し、ここでＲは、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。例示的なスルホナートにおいて、Ｒは、Ｃ$_{1-12}$アルキル（例えば、Ｃ$_{1-8}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{2-7}$、Ｃ$_{3-12}$またはＣ$_{3-6}$アルキル）、Ｃ$_{2-12}$アルケニル（例えば、Ｃ$_{2-8}$、Ｃ$_{2-6}$、Ｃ$_{2-4}$、Ｃ$_{3-12}$またはＣ$_{3-6}$アルケニル）、炭素環式Ｃ$_{6-20}$アリール（例えば、Ｃ$_{6-15}$、Ｃ$_{6-10}$、Ｃ$_{8-20}$またはＣ$_{8-15}$アリール）、単環式Ｃ$_{1-6}$ヘテロアリール（例えば、Ｃ$_{1-4}$およびＣ$_{2-6}$ヘテロアリール）、Ｃ$_{4-19}$ヘテロアリール（例えば、Ｃ$_{4-10}$ヘテロアリール）、（Ｃ$_{6-15}$）アリール（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、（Ｃ$_{4-19}$）ヘテロアリール（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、あるいは（Ｃ$_{1-6}$）ヘテロアリール（Ｃ$_{1-}$

$_6$）アルキルである。ここで定義されるように、スルホナート基に存在する任意のヘテロアリール基は、Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１から４のヘテロ原子を有する。

【０１３０】

「スルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒを意味し、ここでＲは、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル、またはシリルである。スルホニルの好適なＲ基は、スルホナートにて上述したものと同一である。

【０１３１】

「チオアセタール」は、－Ｓ－（ＣＨＲ）－Ｓ－を意味し、ここでＲは、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。

【０１３２】

「チオケタール」は、－Ｓ－（ＣＲ$_2$）－Ｓ－を意味し、ここで各Ｒは、独立して任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアリール、または、任意に置換されたアリールアルキルである。

【０１３３】

「トリフラート」は、トリフルオロメタンスルホナートを意味する。

【０１３４】

ここに記載のｐＫａ値は、特に明記しない限り、室温での水における共役ブレンステッド酸のｐＫａ値の指す。

【図面の簡単な説明】

【０１３５】

【図１】図１は、Ｃ．１５－Ｃ．１６結合形成大環化によるエリブリンの調製を示す略図である。

【図２】図２は、Ｃ．２－Ｃ．３結合形成大環化によるエリブリンの調製を示す略図である。

【図３】図３は、Ｃ．３－Ｃ．４結合形成大環化によるエリブリンの調製を示す略図である。

【図４】図４は、Ｃ．１９－Ｃ．２０結合形成大環化によるエリブリンの調製を示す略図である。

【図５】図５は、Ｃ．０－Ｃ．１結合形成大環化によるエリブリンの調製を示す略図である。

【図６】図６は、Ｃ．２６－Ｃ．２７結合形成大環化によるエリブリンの調製を示す略図である。

【図７】図７は、２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３，９－ジヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラートおよびそのＣ３－エピマーの共結晶の描写である。

【発明を実施するための形態】

【０１３６】

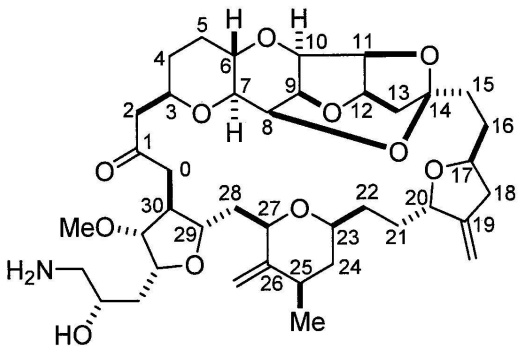
詳細な説明

本発明は、大環化による、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）の合成方法を提供する。本発明の大環化は、非大環状中間体に炭素－炭素結合形成反応（例えば、触媒閉環オレフィンメタセシス、オレフィン化反応（例えば、ホーナー・ワズワース・エモンズ・オレフィン化）、野崎・檜山・岸反応、またはディークマン反応）をさせて、大環状中間体（例えば、式（ＩＢ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩＢ）、（ＩＶＢ）、（ＶＢ）、または（ＶＩＢ）の化合物）をもたらすことを含む。炭素－炭素結合形成反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩の構造に、Ｃ．０－Ｃ．１、Ｃ．２－Ｃ．３、Ｃ．３－Ｃ．４、Ｃ．１５－Ｃ．１６、Ｃ．１９－Ｃ．２０またはＣ．２６－Ｃ．２７結合をもたらす。エリブリンおよびその薬学的に許容可能な塩の炭

素原子のナンバリングの概要は、チャート１に示される。

【化６２】

チャート１



【０１３７】

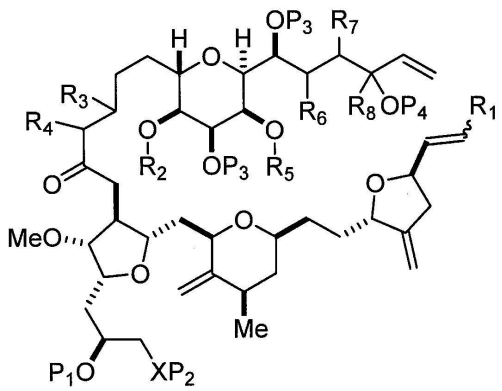
本発明はまた、ここに記載されているようにエリブリンの合成における中間体およびその調製方法を提供する。

【０１３８】

Ｃ．１５－Ｃ．１６結合形成大環化

本発明の大環化反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）におけるＣ．１５－Ｃ．１６結合をもたらす、炭素－炭素結合形成反応（例えば、触媒閉環オレフィンメタセシス（ＲＣＭ））でありえる。エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、メシル酸塩）を調製するのに使用することができるＲＣＭを含む、一般的な合成シーケンスは、図１に示される。図１に示すように、エリブリンの合成における非大環状中間体は、式（ＩＡ）の化合物でありえる：

【化６３】



(IA),

ここで

R_1は、H、または－$CH_2X_1CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_1は、O、－$C(R_9)_2$－またはNP_5であり、そしてここで各R_9は、独立してH、または－$COOR_{10}$であり、P_5は、N－保護基であり、そしてR_{10}は、C_{1-6}アルキルであり；

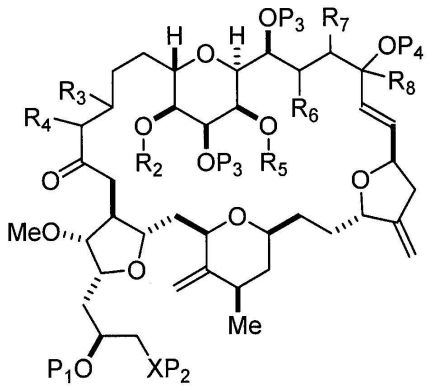
（ａ１）　R_2は、Hまたはヒドロキシル保護基であり、R_3は、C_{1-6}アルキルエ

ーテルであり、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；
（ａ２）　Ｒ$_2$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ａ３）　Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；
（ｂ１）　Ｒ$_5$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_6$およびＲ$_7$は、合わさって二重結合を形成しており；
あるいは、
（ｂ２）　Ｒ$_5$およびＲ$_6$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_7$は、Ｈであり；
（ｃ１）　Ｒ$_8$は、Ｈであり、そしてＰ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；
あるいは、
（ｃ２）　Ｒ$_8$およびＰ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；
各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり；そして
Ｘは、Ｏであり、そして
Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１３９】

エリブリンの合成の中間体は、式（ＩＢ）の化合物でありえ、それは、式（ＩＡ）の化合物をオレフィンメタセシス触媒（例えば、ルテニウム－カルベン錯体）と反応させることによって生成されることができる。式（ＩＢ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化６４】



(IB),

ここですべての変数は、式（ＩＡ）の化合物にて定義されたものである。

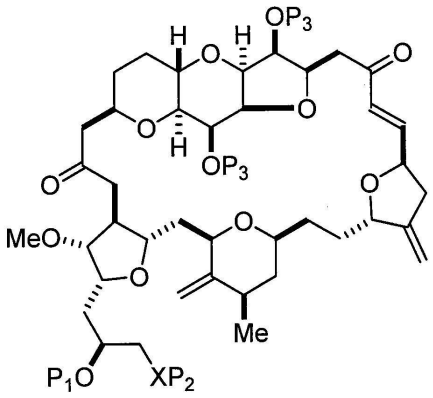
【０１４０】

式（ＩＡ）の化合物を式（ＩＢ）の化合物に変換するために使用することができる触媒は、公知技術の触媒でありえる。オレフィンメタセシス触媒としては、Ｒｕ－カルベン錯体（例えば、グラブスおよびホベイダ－グラブス触媒）が挙げられる。

【０１４１】

式（ＩＢ）の化合物は、ヒドロキシル保護基除去剤、および任意にて（例えば、式（ＩＢ）の化合物におけるR_8がＨのとき）アルコールをカルボニル基に変換することができる（例えば、アリル基アルコールをエノンに変換することができる）酸化剤と反応して、式（ＩＣ）の化合物をもたらすことができる：

【化６５】



(IC),

ここでP_1、P_2、P_3およびＸは、式（ＩＢ）の化合物で定義されたものである。

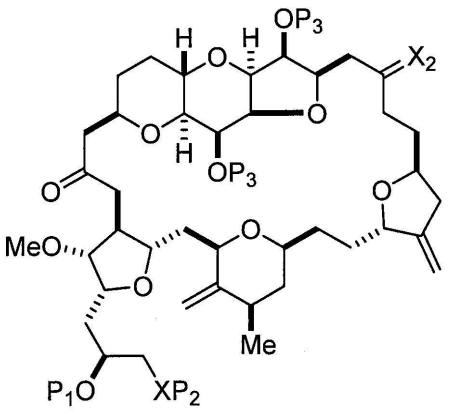
【０１４２】

式（ＩＣ）の化合物を形成するステップで使用されるヒドロキシル保護基除去剤は、ブレンステッド酸（例えば、４±１のｐＫａを有するカルボン酸などの、カルボン酸）でありえる。

【０１４３】

式（ＩＣ）の化合物を１，４－還元剤と反応させ、式（ＩＤ）の化合物をもたらすことを含む合成により、式（ＩＤ）の化合物は、式（ＩＣ）の化合物から調製されることができる：

【化６６】



(ID),

ここでＰ$_1$、Ｐ$_2$およびＸは、式（ＩＣ）の化合物で定義されたものであり；そして各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している。

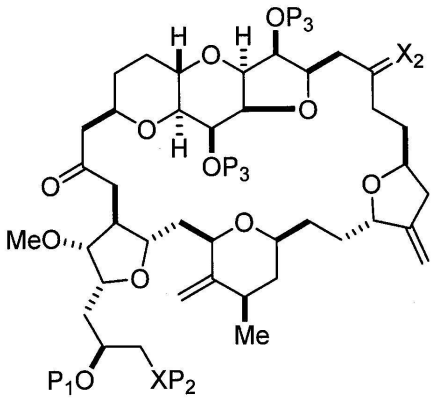
【０１４４】

１，４－還元剤は、水素化銅（Ｉ）を含み、それは単離され（例えば、ストライカー試薬）、またはin situで（例えば、銅（Ｉ）または銅（ＩＩ）塩およびヒドリド源から）調製されることができる。ヒドリド源（例えば、ボロヒドリド塩、ボラン、ＰＭＨＳまたはヒドロシラン（例えば、Ｐｈ$_2$ＳｉＨ$_2$））の化学量論的または超化学量論的量と組み合わせた、銅塩（銅（Ｉ）または銅（ＩＩ）塩）の触媒量。式（ＩＤ）の化合物への式（ＩＣ）の化合物の転換に使用することができる反応条件の非限定的な実施例は、例えば、Bakerらによる Org. Lett.,10:289-292, 2008年に記載されており、本開示は参照によりここに組み込まれるものとする。他の金属が、式（ＩＣ）の化合物の１、４－還元を触媒して、式（ＩＤ）の化合物をもたらすのに使用することができ、例えば、Ｒｕ、ＰｄおよびＩｒ化合物である。

【０１４５】

Ｐ$_1$が式（ＩＤ）の化合物のヒドロキシル保護基であるとき、式（ＩＤ）の化合物は、ヒドロキシル保護基除去剤と反応して、下記の化合物をもたらすことができる：

【化６７】



(ID),

ここで

両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そしてＰ$_1$およびＰ$_2$の各々は、Ｈであり、

または、

Ｐ$_1$は、Ｈであり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している。

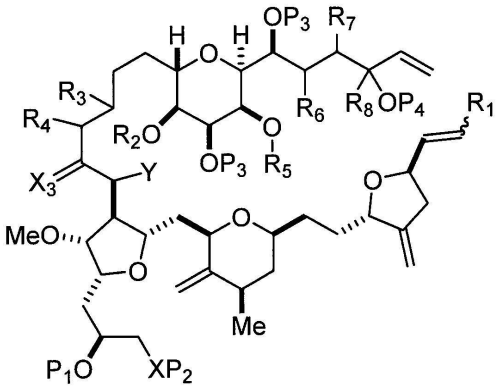
【０１４６】

式（ＩＤ）の化合物（例えば、式（ＩＤ）の化合物、ここでＸはＯであり、Ｐ$_2$はＨであり、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、例えば、スルホニル化して、窒素源（例えば、アンモニア（例えば、アンモニア水）またはスルファミン酸）を用いて処理することにより、アミノ化されて、エリブリンをもたらすことができる。窒素源がアンモニアまたはスルファミン酸でないとき、さらにアミノ脱マスキング剤と接触させることが使用されて、エリブリンをもたらすことができる。Ｐ$_1$がヒドロキシル保護基である式（ＩＤ）の化合物は、アミノ化反応の前に、ヒドロキシル保護基除去剤と反応することができる。この代りに、式（ＩＤ）の化合物（ここでＰ$_1$は、Ｈであり、ＸおよびＰ$_2$は、合わさってマスク化アミノを形成しており、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載されるように、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。エリブリンメシラートは、それからメタンスルホン酸によるエリブリンの塩化により、生成されることができる。アミノ化および塩化反応の詳細は、後述する。

【０１４７】

式（ＩＡ）の化合物は、式（ＩＥ）の化合物から調製されることができる：

【化６８】



(IE),

ここで

R_1は、H、または－$CH_2X_1CH_2CHCH_2$であり、ここでX_1は、O、－$C(R_9)_2$－またはNP_5であり、そしてここで各R_9は、独立してH、または－$COOR_{10}$であり、P_5は、N－保護基であり、そしてR_{10}は、C_{1-6}アルキルであり；

（ａ１）　R_2は、Hまたはヒドロキシル保護基であり、R_3は、C_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_4は、Hであり；

（ａ２）　R_2は、Hまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ３）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Hであり；

（ｂ１）　R_5は、Hまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_6およびR_7は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　R_5およびR_6は、合わさって結合を形成しており、そしてR_7は、Hであり；

（ｃ１）　R_8は、Hであり、そしてP_4は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ｃ２）　R_8およびP_4は、合わさって二重結合を形成しており；

各P_3は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Yは、SO_2R_{11}であり、そしてR_{11}は、任意に置換されたアリール、または任意に置換された非エノール化アルキルであり；または、Yは、$COOR_{11}$であり、そしてR_{11}は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

X_3はオキソであり、またはX_3は、それが付く炭素原子と一緒になって、－（CH（OH））－を形成しており；そして

Xは、Oであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１４８】

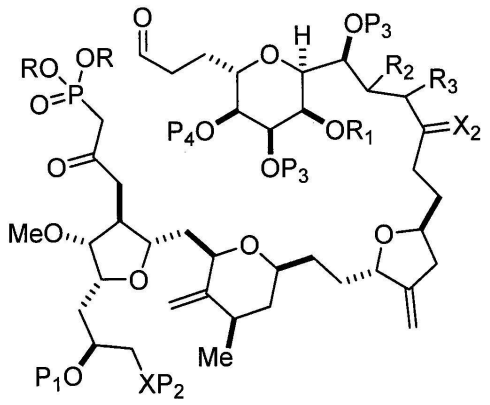
いくつかの実施態様において、式（ＩＥ）の化合物からの式（ＩＡ）の化合物の調製は、脱炭酸反応（Ｘ$_3$はオキソであり、そしてＹはＣＯＯＲ$_{11}$であるとき）、または脱スルホニル反応（Ｘ$_3$はオキソであり、そしてＹはＳＯ$_2$Ｒ$_{11}$であるとき）を含む。脱炭酸または脱スルホニル反応の条件は、ここに記載されたものでありえる。式（ＩＥ）の化合物からの式（ＩＡ）の化合物の調製は、例えば、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と接触させることにより、式（ＩＥ）の化合物（例えば、式（ＩＥ）の化合物、ここでＸ$_3$は、それが付く炭素原子と一緒になって、－（ＣＨ（ＯＨ））－を形成している）を酸化することをさらに含むことができる。

【０１４９】

Ｃ．２－Ｃ．３結合形成大環化

本発明の大環化反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）にＣ．２－Ｃ．３結合をもたらす、炭素－炭素結合形成反応（例えば、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応）でありえる。エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、メシル酸塩）を調製するのに使用することができるホーナー・ワズワース・エモンズ反応を含む、一般的な合成シーケンスは、図２に示される。図２に示すように、非大環状中間体は、式（ＩＩＡ）の化合物でありえる：

【化６９】



(IIA),

ここで

各Ｒは、独立して任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアリールであり；

（ｉ）　Ｒ$_1$は、ＨまたはヒドロキシルＲ保護基であり、そしてＲ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_3$は、Ｈであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；

あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

P_4は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Xは、Oであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Xは、Nであり、そして

P_1は、Hもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてXおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

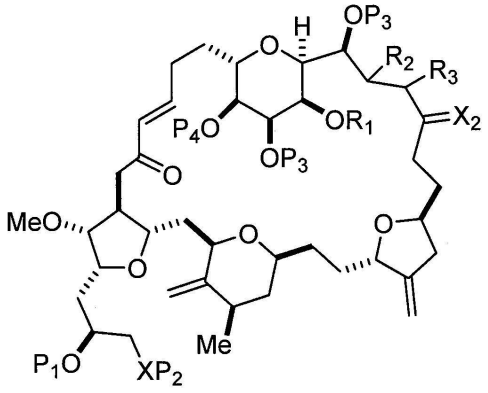
または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１５０】

エリブリンの合成における中間体は、式（ＩＩＢ）の化合物でありえ、これはホーナー・ワズワース・エモンズ反応を使用して式（ＩＩＡ）の化合物から生成されることができる。式（ＩＩＢ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化７０】



(IIB),

ここですべての変数は、式（ＩＩＡ）の化合物にて定義されたものである。

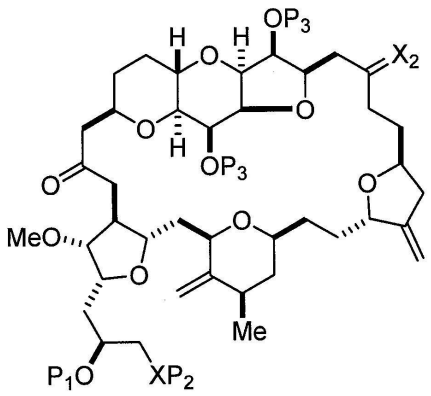
【０１５１】

式（ＩＩＡ）の化合物を式（ＩＩＢ）の化合物に変換するために用いることができる反応条件としては、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応のための公知技術のもの、例えば、正宗－Roush条件またはHelquistプロトコルを含む。特に、式（ＩＩＡ）の化合物は、有機塩基（例えば、有機塩基であって、１１±２のｐＫａを有するその共役酸）およびルイス酸（例えば、Ｌｉ、ＭｇまたはＺｎの塩）と反応することができる。ホーナー・ワズワース・エモンズ反応において使用されることができる有機塩基の非限定的な例としては、トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基）、ＤＢＵ、およびＤＢＮが挙げられる。ホーナー・ワズワース・エモンズ反応において使用されることができるルイス酸の非限定的な例としては、ＬｉＣｌ、Ｚｎ（ＯＴｆ）$_2$およびＭｇＣｌ$_2$が挙げられる。

【０１５２】

式（ＩＩＢ）の化合物は、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができる：

【化７１】



(ID),

ここで

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１５３】

非限定的な例において、式（ＩＩＢ）の化合物からの式（ＩＤ）の化合物の合成は、式（ＩＩＢ）の化合物（例えば、式（ＩＩＢ）の化合物、ここでＰ$_4$は、保護基であり、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、結合を形成しており、そしてＲ$_3$は、Ｈである）をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含むことができる。

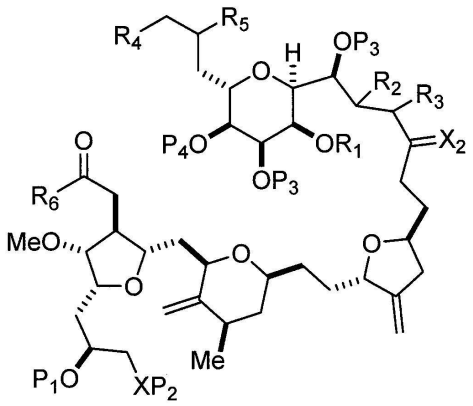
【０１５４】

式（ＩＤ）の化合物（ここでＸはＯであり、Ｐ$_1$およびＰ$_2$はＨであり、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載のように、アミノ化され、エリブリンをもたらすことができる。この代りに、式（ＩＤ）の化合物（ここでＰ$_1$は、Ｈであり、ＸおよびＰ$_2$は、合わさってマスク化アミノを形成しており、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載されるように、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。エリブリンメシラートは、ここに記載されるように、エリブリンの塩化によって生成されることができる。

【０１５５】

式（ＩＩＡ）の化合物は、式（ＩＩＣ）の化合物から調製されることができる：

【化７２】



(IIC),

ここで

（ｉ）　R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈであり；

R_4は、ＯＨであり、そしてR_5は、Ｈであり、またはR_4およびR_5は、合わさって二重結合を形成しており；

R_6は、－ＯＰ$_5$または$CH_2P(O)(OR_6)_2$であり、ここでＰ$_5$は、エーテルヒドロキシル保護基であり、そして各R_6は、独立して任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアリールであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｐ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１５６】

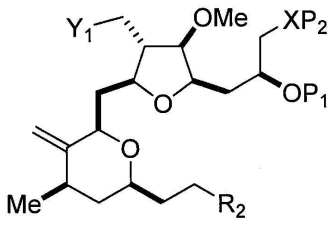
いくつかの実施態様において、式（ＩＩＣ）の化合物からの式（ＩＩＡ）の化合物の調製は、式（ＩＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＩＣ）の化合物、ここでR_4およびR_5は、合わさって二重結合を形成しており；R_1およびR_2は、合わさって結合を形成してお

り；そしてＲ$_3$は、Ｈである）にてヒドロホウ素化／酸化反応を行うことを、含むことができる。当該調製は、式（ＩＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＩＣ）の化合物、ここでＲ６は、－ＯＰ$_5$である）にＣＨ$_3$Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$_6$）$_2$によりホスファークライゼン（phospha-Claisen）反応を受けさせることを含むことができる。ホスファークライゼン反応条件は、公知技術のものでありえる。非限定的な例において、ＣＨ$_3$Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$_6$）$_2$は、（例えば、強塩基との接触によって）脱プロトン化されることができ、その後、式（ＩＩＣ）の化合物と接触させることができる。本調製はまた、例えば、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と接触させることにより、式（ＩＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＩＣ）の化合物、ここでＲ$_4$は、ＯＨであり、Ｒ$_5$は、Ｈであり、そしてＲ$_6$は、ＣＨ$_2$Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$_6$）$_2$である）を酸化することを含むことができる。

【０１５７】

式（ＩＩＣ）の化合物は、式（ＶＩＩＥ）の化合物から調製されることができ、当該式（ＶＩＩＥ）の化合物は以下の構造を有する：

【化７３】

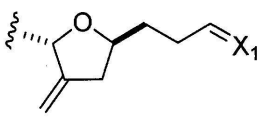


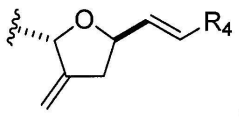
(VIIE),

ここで

Ｙ$_1$は、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$であり、そしてＲ$_1$は、任意に置換された非エノール化アルキル、または任意に置換されたアリールであり、あるいは、Ｙ$_1$は、ＣＯＯＲ$_1$であり、そしてＲ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

【化７４】

R2は 

または 

，

であり、ここでＸ$_1$はオキソであり、そしてＲ$_4$は、ＣＨＯであり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

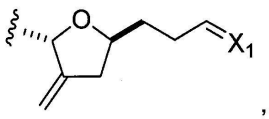
または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１５８】

非限定的な例において、式（ＩＩＣ）の化合物は、式（ＶＩＩＥ）の化合物（例えば、当該式（ＶＩＩＥ）の化合物、ここで

【化７５】

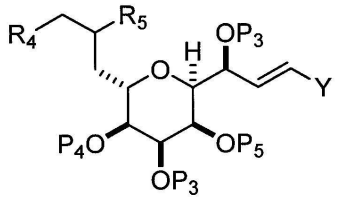
R_2は 

,

であり、そしてX_1は、オキソである）を、

式（ＩＩＤ）の化合物（当該式（ＩＩＤ）の化合物は以下の構造を有する：

【化７６】



(IID),

ここで

R_4は、ＯＨまたはOP_5であり、そしてR_5は、Ｈであり、あるいはR_4およびR_5は、合わさって二重結合を形成しており；

各P_3、P_4およびP_5は、独立してヒドロキシル保護基であり；そして

Ｙは、クロロ、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメタンスルホナートである）と反応させることによって調製されることができる。

【０１５９】

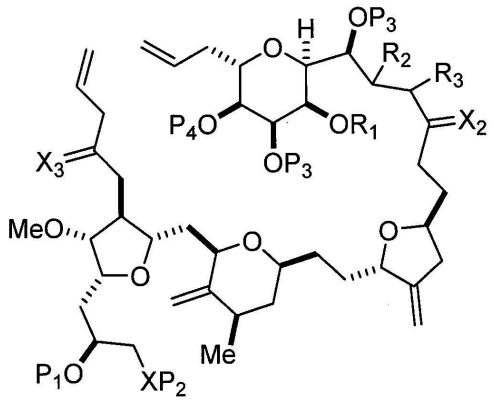
X_1がオキソである式（ＶＩＩＥ）の化合物は、ここに記載されているように、野崎・檜山・岸反応条件で、式（ＩＩＤ）の化合物と反応することができる。

【０１６０】

Ｃ．３－Ｃ．４結合形成大環化

本発明の大環化反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）にＣ．３－Ｃ．４結合をもたらす炭素－炭素結合形成反応（例えば、触媒閉環オレフィンメタセシス（ＲＣＭ））でありえる。エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、メシル酸塩）を調製するために使用することができるＲＣＭを含む、一般的な合成シーケンスは、図３に示される。図３に示すように、エリブリンの合成における非大環状中間体は、式（ＩＩＩＡ）の化合物でありえる：

【化７７】



(IIIA),

ここで

（ｉ）　R_1は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_2およびR_3は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_1およびR_2は、合わさって結合を形成しており、そしてR_3は、Ｈであり；

X_3はオキソであり、あるいは、X_3は、それが付く炭素原子と合わさって、ケタール、チオケタール、または－（ＣＨ（ＯP_5））－を形成しており、ここでP_5は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

P_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

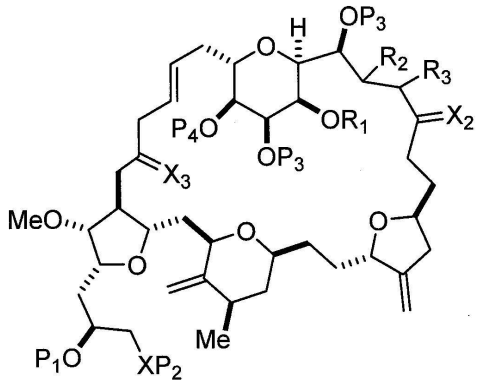
または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１６１】

エリブリンの合成の中間体は、式（ＩＩＩＢ）の化合物でありえ、それは、式（ＩＩＩＡ）の化合物をオレフィンメタセシス触媒（例えば、ルテニウム－カルベン錯体）と反応させることによって生成されることができる。式（ＩＩＩＢ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化７８】



(IIIB)

ここですべての変数は、式（ＩＩＩＡ）にて定義されたものである。

【０１６２】

式（ＩＩＩＡ）の化合物を式（ＩＩＩＢ）の化合物に変換するために使用することができる触媒は、公知技術のものでありえる。オレフィンメタセシス触媒としては、Ｒｕ－カルベン錯体（例えば、グラブスおよびホベイダ－グラブス触媒）が挙げられる。

【０１６３】

式（ＩＩＩＢ）の化合物は、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができ、ここに記載されているように、それからエリブリンまたはエリブリンメシラートは、調製されることができる。式（ＩＩＩＢ）の化合物からの式（ＩＤ）の化合物の調製の非限定的な例は、後述される。

【０１６４】

式（ＩＩＩＢ）の化合物（ここでX_3が、それが付く炭素と一緒になって、－（ＣＨ（OP_5）－を形成しており、ここでP_5がＨである）は、酸化して、式（ＩＩＩＢ）の化合物（ここでX_3はオキソである）をもたらすことができる。

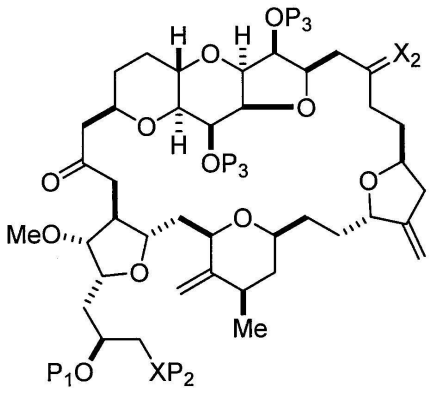
【０１６５】

式（ＩＩＩＢ）の化合物（ここでX_3はオキソである）をもたらすよう、式（ＩＩＩＢ）の化合物において、－（ＣＨ（ＯＨ））－を酸化することは、カルボニル基へのアルコールの酸化についての公知技術の方法を使用して、例えば、アルコールをカルボニル基に変換することができる酸化剤と式（ＩＩＩＢ）の化合物を接触させることによって、行うことができる。

【０１６６】

式（ＩＩＩＢ）の化合物（例えば、式（ＩＩＩＢ）の化合物、ここでX_3はオキソであり、そしてP_1は、ヒドロキシル保護基である）は、ヒドロキシル保護基除去剤と反応して、式（ＩＤ）の化合物をもたらすことができる：

【化７９】



(ID),

ここで

各Ｐ$_3$はＨであり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

ＸはＯであり、そしてＰ$_1$およびＰ$_2$はＨであり；

または、

Ｐ$_1$は、Ｈであり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している。

【０１６７】

式（ＩＩＩＢ）の化合物からの式（ＩＤ）の化合物の調製において使用される反応条件は、α，β－エノンへのβ，γ－エノンの異性化を可能にするものである（例えば、塩基性または酸性化合物を含む）。例えば、フルオリド供給源（例えば、ＴＢＡＦ）などのヒドロキシル保護基除去剤は、任意に置換されたシリル基によって保護されているヒドロキシル基を脱マスキングしながら、α，β－エノンへのβ，γ－エノンの異性化を媒介することができる。

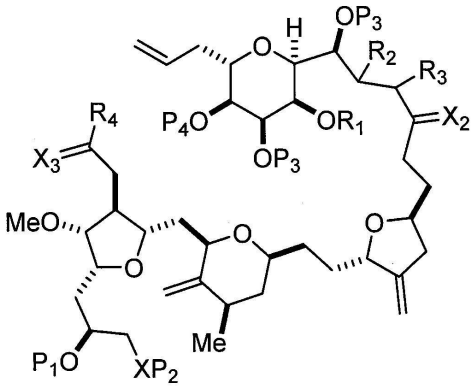
【０１６８】

式（ＩＤ）の化合物（ここでＸはＯであり、Ｐ$_1$およびＰ$_2$はＨであり、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載のように、アミノ化されて、エリブリンをもたらすことができる。この代りに、式（ＩＤ）の化合物（ここでＰ$_1$は、Ｈであり、ＸおよびＰ$_2$は、合わさってマスク化アミノを形成しており、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載されるように、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。エリブリンメシラートは、ここに記載されるように、エリブリンの塩化によって生成されることができる。

【０１６９】

式（ＩＩＩＡ）の化合物は、式（ＩＩＩＣ）の化合物から調製されることができる：

【化８０】



(IIIC),

ここで

（ｉ）　Ｒ$_1$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_3$は、Ｈであり；

Ｘ$_3$はオキソであり、そしてＲ$_4$は、ＨまたはＯＰ$_6$であり、あるいは、Ｘ$_3$およびＲ$_4$は、それらが付く炭素原子と合わさって、アセタール、チオアセタール、または－ＣＨ$_2$ＯＰ$_5$を形成しており；ここでＰ$_5$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＰ６は、エーテルヒドロキシル保護基であり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｐ$_4$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１７０】

いくつかの実施態様において、式（ＩＩＩＣ）の化合物からの式（ＩＩＩＡ）の化合物の調製は、式（ＩＩＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＩＩＣ）の化合物、ここでＲ$_4$はＨ、そしてＸ$_3$はオキソであり、あるいは、Ｘ$_3$およびＲ$_4$は、それらが付く炭素原子と合わさって、チオアセタールを形成している）をアリル化することを含む。式（ＩＩＩＣ）の化合物のアリル化は、公知技術の条件を使用して行うことができる。非限定的な例において、Ｘ$_3$がオキソであり、そしてＲ$_4$がＨであるとき、式（ＩＩＩＣ）の化合物のアリ

ル化は、（例えば、式（ＩＩＩＣ）の化合物を、求核アリル化剤（例えば、アリルホウ素試薬（例えば、アリルボロナートもしくはアリルボラン）、アリルスタンナン、アリル・グリニャール試薬、アリルシラン、またはアリルインジウムと、接触させることによる）求核アリル化でありえる。この代りに、式（ＩＩＩＣ）の化合物のアリル化は、求電子アリル化を使用して行うことができる（例えば、X_3およびR_4が、それらが付く炭素と合わさって、チオアセタールを形成しているとき）。求電子アリル化の非限定的な例において、X_3およびR_4が、それらが付く炭素と合わさって、チオアセタールを形成している式（ＩＩＩＣ）の化合物は、強塩基、続いてアリル求電子剤（例えば、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル）と接触させることができる。

【０１７１】

式（ＩＩＩＣ）の化合物からの式（ＩＩＩＡ）の化合物の調製はまた、X_3がオキソであり、そしてR_4がOP_6である式（ＩＩＩＣ）の化合物を１，２－還元剤によって還元して、X_3がオキソまたは－（ＣＨ（ＯＨ））－であり、そしてR_4がＨである式（ＩＩＩＣ）の化合物をもたらすこと、を含むことができる。X_3がオキソであり、そしてR_4がＨである式（ＩＩＩＣ）の化合物の生成は、（例えば、約－７０℃から約－８０℃の間の温度にてＤＩＢＡＬで処理することにより）直接的であってよく、あるいは、X_3がそれが付く炭素原子と合わさって－（ＣＨ（ＯＨ））－を形成しており、そしてR_4がＨである式（ＩＩＩＣ）の化合物を経た間接的であってもよい。Ｘがオキソであり、そしてR_4がＨである式（ＩＩＩＣ）の化合物までの間接的なルートは、このように、X_3がオキソであり、そしてR_4がOP_6である式（ＩＩＩＣ）の化合物を、１，２－還元剤によって最初に還元して、X_3がそれが付く炭素原子と合わさって－（ＣＨ（ＯＨ））－を形成しており、そしてR_4がＨである式（ＩＩＩＣ）の化合物をもたらすことを含む。後者の化合物は、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と反応して、X_3がオキソであり、そしてR_4がＨである式（ＩＩＩＣ）の化合物をもたらすことができる。

【０１７２】

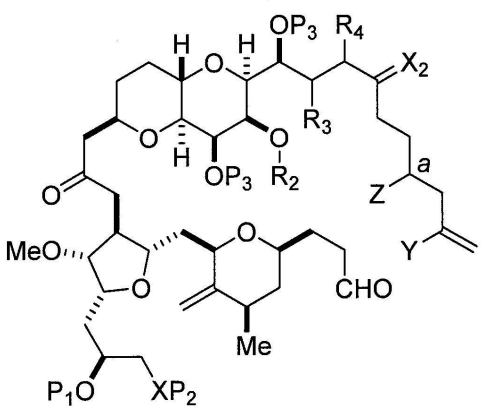
上述した酸化、還元、アリル化反応の全体にわたって、式（ＩＩＩＣ）の化合物に存在する反応性官能基は、保護されることができ（例えば、R_1および各P_3は、独立してヒドロキシル保護基である）、または、不活性の形にて存在することができる（例えば、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）。

【０１７３】

Ｃ．１９－Ｃ．２０結合形成大環化

本発明の大環化反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）にＣ．１９－Ｃ．２０結合を提供する、炭素－炭素結合形成反応（例えば、野崎・檜山・岸反応（ＮＨＫ））でありえる。エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、メシル酸塩）を調製するのに使用することができるＮＨＫを含む、一般的な合成シーケンスは、図４に示される。図４に示すように、エリブリンの合成における非大環状中間体は、式（ＩＶＡ）の化合物でありえる：

【化８１】



(IVA),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

ａは、Ｒ不斉中心を示し、そしてＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；あるいは、ａは、Ｓ不斉中心を示し、そしてＺは、ＯＲ$_1$であり、ここでＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり；

（ｉ）　Ｒ$_2$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

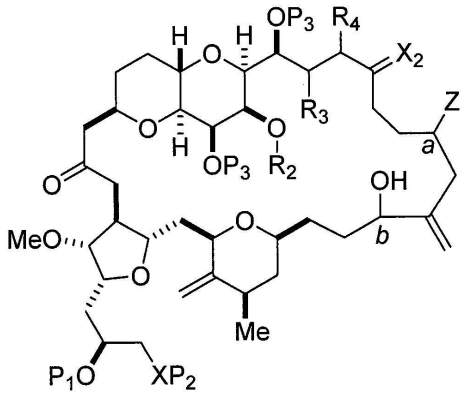
または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１７４】

エリブリンの合成における中間体は、式（ＩＶＢ）の化合物でありえ、それは、式（ＩＶＡ）の化合物に野崎・檜山・岸反応条件を受けさせることによって（例えば、Ｃｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩と反応させることによって）生成されることができる。式（ＩＶＢ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化８２】



(IVB),

ここでＰ$_1$、Ｐ$_2$、Ｐ$_3$、ＸおよびＸ$_2$は、式（ＩＶＢ）の化合物にて定義されたものであり；

ａは、Ｒ不斉中心を示し、ｂは、Ｓ不斉中心を示し、Ｚは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、

あるいは、

ａは、Ｓ不斉中心を示し、ｂは、Ｒ不斉中心を示し、そしてＺは、ＯＲ$_1$であり、ここでＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基である。

【０１７５】

式（ＩＶＡ）の化合物から式（ＩＶＢ）の化合物を調製するのに使用することができる野崎・檜山・岸反応条件は、公知技術のものでありえる。式（ＩＶＡ）の化合物における野崎・檜山・岸反応は、式（ＩＶＡ）の化合物をＣｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩と反応させることを含むことができる。補助配位子は、金属塩と結合して使用されることができる。非限定的な例において、置換された１，１０－フェナントロリンは、Ｎｉ（ＩＩ）塩と結合して使用されることができる。キラル補助配位子は、反応を立体選択的にするよう、使用されることができる。非限定的な例において、キラルＮ－（ジヒドロオキサゾリルフェニル）スルホンアミドは、カルボニル炭素の立体化学を制御するよう、Ｃｒ（ＩＩ）塩と共に使用されることができ、そこにビニル求核剤が、野崎・檜山・岸反応の過程で加えられる。

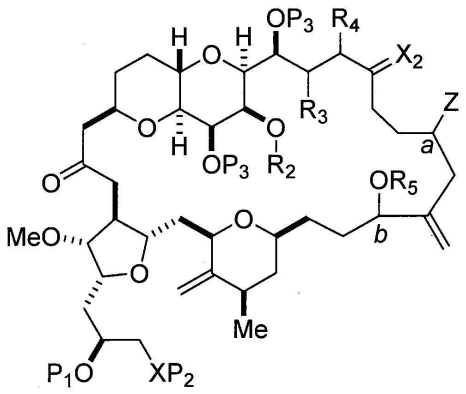
【０１７６】

式（ＩＶＢ）の化合物は、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができ、ここに記載されているように、そこからエリブリンまたはエリブリンメシラートが調製されることができる。式（ＩＶＢ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物への非限定的な例示的反応シーケンスは、以下に示される。

【０１７７】

式（ＩＶＢ）の化合物は、直接的に、または式（ＩＶＣ）の中間体を介して、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができる。このように、Ｚがエステルであり、ａがＳ不斉中心を示し、ｂがＲ不斉中心を示す式（ＩＶＢ）の化合物は、例えば、スルホニルクロリドまたはスルホニル無水物などのスルホニル求電子剤と反応させることによって、式（ＩＶＣ）の化合物に変換されることができる。

【化８３】



(IVC),

ここで

ａはＳ不斉中心を示し；

ｂはＲ不斉中心を示し；

Ｚはエステルであり；

（ｉ）　R_2は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、R_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；

R_5は、スルホニルであり；

各P_3は、独立してヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

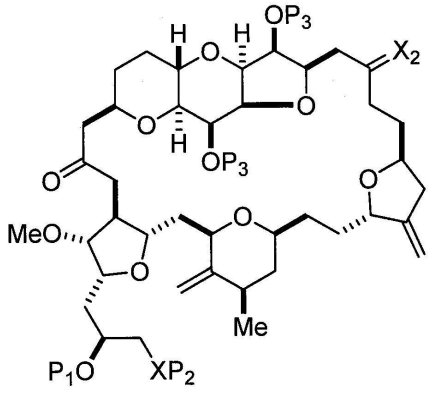
あるいは、

P_1は、ヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している。

【０１７８】

式（ＩＶＣ）の化合物からの式（ＩＤ）の化合物の調製は、式（ＩＶＣ）の化合物をC_{1-6}アルコキシドと反応させることを含むことができる。式（ＩＤ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化８４】



(ID),

ここで

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｐ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している。

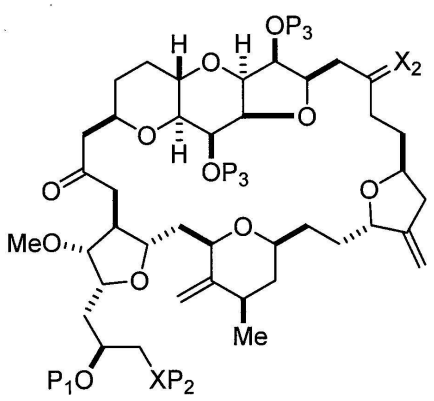
【０１７９】

式（ＩＶＢ）の化合物（ここでＺは、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、ａは、Ｒ不斉中心を示し、ｂは、Ｓ不斉中心を示し、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$は、Ｈである）は、例えば、野崎・檜山・岸反応混合物からの分離によって（例えば、塩基での処理によって）、または野崎・檜山・岸反応の生成物を含む混合物をシリカゲルと接触させることによって、直接的に式（ＩＤ）の化合物に変換されることができる。

【０１８０】

式（ＩＤ）の化合物（例えば、式（ＩＤ）の化合物、ここでＰ$_1$は、ヒドロキシル保護基である）は、ヒドロキシル保護基除去剤と反応して、以下をもたらすことができる：

【化８５】



(ID),

ここで

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

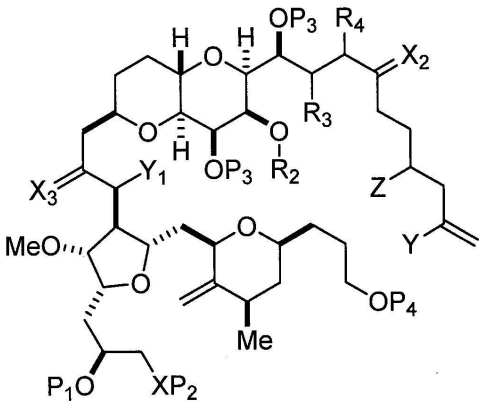
【０１８１】

式（ＩＤ）の化合物（ここでＸはＯであり、Ｐ$_1$およびＰ$_2$はＨであり、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載のように、アミノ化されて、エリブリンをもたらすことができる。この代りに、式（ＩＤ）の化合物（ここでＰ$_1$は、Ｈであり、ＸおよびＰ$_2$は、合わさってマスク化アミノを形成しており、そして両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載されるように、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。エリブリンメシラートは、ここに記載されるように、エリブリンの塩化によって生成されることができる。

【０１８２】

式（ＩＶＡ）の化合物は、式（ＩＶＤ）の化合物から調製されることができる：

【化８６】



(IVD),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

Y_1は、Ｈ、$COOR_6$またはSO_2R_6であり、ここで、Y_1が$COOR_6$であるとき、R_6は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり、そして、Y_1がSO_2R_6であるとき、R_6は、任意に置換されたアリール、または任意に置換された非エノール化アルキルであり；

Ｚは、エステル、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；

（ｉ）　R_2は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、R_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ｉｉ）　R_2およびR_3は、合わさって結合を形成しており、そしてR_4は、Ｈであり；

各P_3は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX_2はオキソであり；あるいは、両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

X_3はオキソであり、または、X_3は、それが付く炭素原子と合わさって－（ＣＨ（ＯＨ））－を形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

P_1は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１８３】

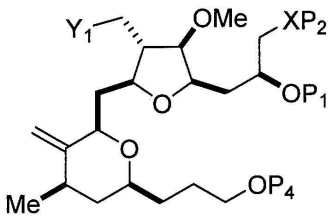
いくつかの実施態様において、式（ＩＶＡ）の化合物の調製は、例えば、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と接触させることにより、X_3が－（ＣＨ（

ＯＨ））－であり、および／または、Ｐ$_4$がＨである式（ＩＶＤ）の化合物を酸化することを含む。式（ＩＶＡ）の化合物の調製はまた、Ｙ$_1$がＣＯＯＲ$_6$（脱炭酸）、またはＳＯ$_2$Ｒ$_6$（脱スルホニル）である式（ＩＶＡ）の化合物において脱炭酸または脱スルホニル反応を行うことを含むことができる。

【０１８４】

ある実施態様において、式（ＩＶＤ）の化合物は、式（ＩＶＥ）の化合物、および式（ＶＩＩＥ）の化合物：

【化８７】



(VIIE),

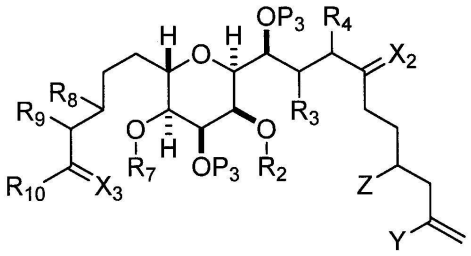
またはそれらの塩から調製されることができ、

ここですべての変数は、式（ＩＶＤ）において定義したものである。

【０１８５】

式（ＩＶＥ）の化合物は、以下の構造を有することができる：

【化８８】



(IVE),

ここで

（ａ１）　Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_9$は、Ｈであり；

または、

（ａ２）　Ｒ$_7$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＲ$_8$およびＲ$_9$は、合わさって二重結合を形成しており；

Ｘ$_3$はオキソであり、そしてＲ$_{10}$は、Ｈまたは－ＯＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、Ｈまたはエーテルヒドロキシル保護基であり；そして

残りの変数は、式（ＩＶＤ）において定義したものである。

【０１８６】

特定の実施態様において、式（ＩＶＤ）の化合物は、式（ＩＶＥ）の化合物（例えば、

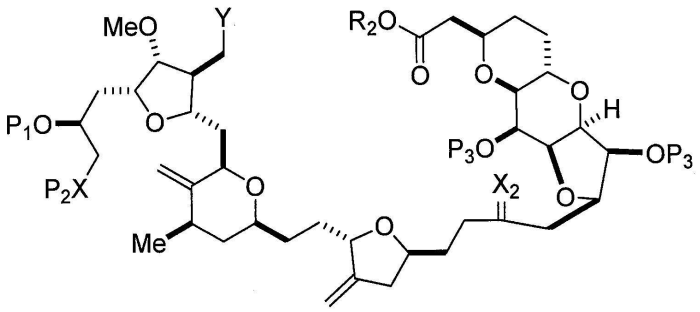
式（ＩＶＥ）の化合物、ここでＸはオキソである）を、強塩基によって前処理された式（ＶＩＩＥ）の化合物と、反応させることによって調製される。

【０１８７】

Ｃ．０－Ｃ．１結合形成大環化

本発明の大環化反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）にＣ．０－Ｃ．１結合をもたらす炭素－炭素結合形成反応（例えば、ディークマン反応）でありえる。エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、メシル酸塩）を調製するために使用することができるディークマン反応を含む一般的な合成シーケンスは、図５に示される。図５に示すように、エリブリンの合成における非大環状中間体は、以下でありえる：

【化８９】



(VA),

ここで

Ｙは、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、ここでＹがＳＯ$_2$Ｒ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアリール、または任意に置換された非エノール化アルキルであり、そしてＹがＣＯＯＲ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり、あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

Ｒ$_2$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

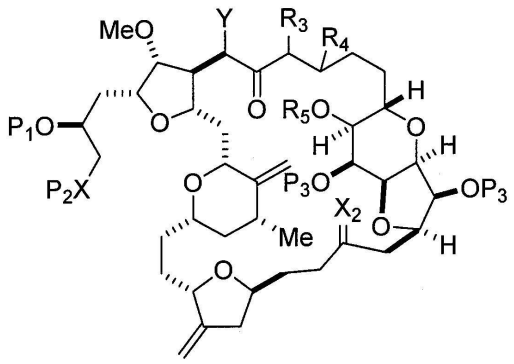
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１８８】

エリブリンの合成における中間体は、式（ＶＢ）の化合物でありえ、それは、ディーク

マン反応を使用している式（ＶＡ）の化合物から生成されることができる。式（ＶＢ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化９０】



(VB),

ここでP_1、P_2、P_3、Ｘ、X_2およびＹは、式（ＶＡ）の化合物にて定義されたものであり；そして、

（ｉ）　R_3は、Ｈであり、R_4は、任意に置換されたC_{1-6}アルキルエーテルであり、そしてR_5は、Ｈであり；

（ｉｉ）　R_5は、Ｈであり、そしてR_3およびR_4は、合わさって二重結合を形成しており；

または、

（ｉｉｉ）　R_3は、Ｈであり、そしてR_4およびR_5は、合わさって結合を形成している。

【０１８９】

式（ＶＡ）の化合物を式（ＶＢ）の化合物に変換するために使用することができる反応条件は、ディークマン反応またはクライゼン縮合において公知技術のものを含む。特に、式（ＶＡ）の化合物は、強塩基と接触し（例えば、C_{4-6}アルコキシド）、式（ＶＢ）の化合物をもたらすことができる。式（ＶＢ）（ｉ）または（ＶＢ）（ｉｉ）の化合物は、次のステップの前に、式（ＩＩＢ）（ｉ）または（ＶＢ）（ｉｉ）の化合物を、重炭酸塩水と接触させることにより（例えば、ディークマン反応混合の作業の間に）、またはシリカゲルと接触させることにより（例えば、シリカゲルクロマトグラフィによる式（ＶＢ）の化合物の純化により）、式（ＶＢ）（ｉｉｉ）の化合物に変換されることができる。

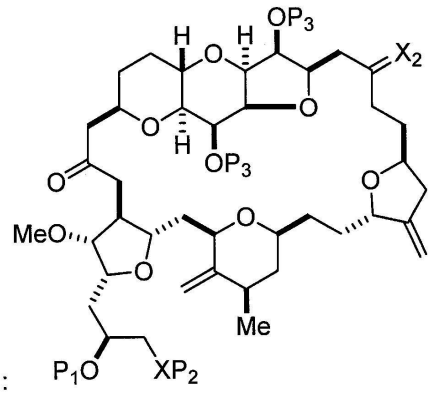
【０１９０】

式（ＶＢ）の化合物は、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができ、ここに記載されているように、それから、エリブリンまたはエリブリンメシラートは、生成されることができる。例えば、式（ＶＢ）の化合物から式（ＩＤ）の化合物への反応シーケンスは、（ｉ）脱スルホニルまたは脱炭酸反応、および（ｉｉ）ヒドロキシル保護基除去剤またはアミノ脱マスキング剤との反応を含むことができる。脱炭酸反応の条件は、例えば、クラプコ脱炭酸、または脱保護（R_1をＨに変換）およびプロト脱炭酸を含むシーケンスなどの、公知技術のものでありえる。脱スルホニル反応の条件は、公知技術のものでありえる。例えば、脱スルホニル反応は、ＹがSO_2R_1である式（ＩＩＢ）の化合物を、電子伝達還元剤（例えば、SmI_2；Ｃｒ（ＩＩＩ）塩およびＭｎ（０）；またはＭｇ（０））と、接触させることを含むことができる。例示的な脱スルホニル条件として、ＷＯ　２００９／０６４０２９を参照のこと。

【０１９１】

式（ＩＤ）の化合物（例えば、式（ＩＤ）の化合物、ここで$Ｐ_{1}$は、ヒドロキシル保護基である）は、ヒドロキシル保護基除去剤と反応して、以下をもたらすことができる：

【化９１】



(ID),

ここで

両方の$Ｐ_{3}$基および$Ｘ_{2}$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そして$Ｐ_{1}$および$Ｐ_{2}$の各々は、Ｈであり、

または、

$Ｐ_{1}$は、Ｈであり、そしてＸおよび$Ｐ_{2}$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している。

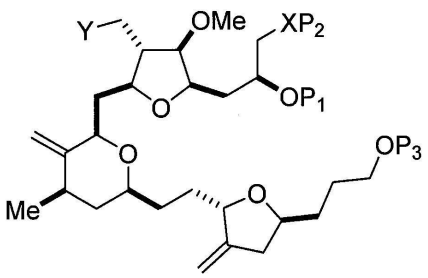
【０１９２】

式（ＩＤ）の化合物（ここでＸはＯであり、$Ｐ_{1}$および$Ｐ_{2}$はＨであり、そして両方の$Ｐ_{3}$基および$Ｘ_{2}$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載のように、アミノ化されて、エリブリンをもたらすことができる。この代りに、式（ＩＤ）の化合物（ここで$Ｐ_{1}$は、Ｈであり、ＸおよびＰ$_{2}$は、合わさってマスク化アミノを形成しており、そして両方の$Ｐ_{3}$基および$Ｘ_{2}$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成している）は、ここに記載されるように、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。エリブリンメシラートは、ここに記載されるように、エリブリンの塩化によって生成されることができる。

【０１９３】

式（ＶＡ）の化合物は、式（ＶＩＩＥ）の化合物から調製されることができる：

【化９２】

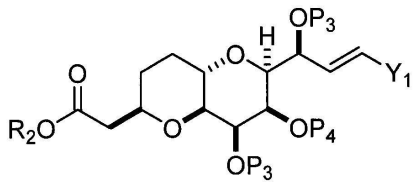


(VIIE),

ここで
Ｙは、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、ここでＹがＳＯ$_2$Ｒ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアリール、または任意に置換された非エノール化アルキルであり、そしてＹがＣＯＯＲ$_1$であるときに、Ｒ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；
Ｐ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして
Ｘは、Ｏであり、そして
Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１９４】
式（ＶＩＩＥ）の化合物からの式（ＶＡ）の化合物の調製は、Ｐ$_3$がＨである式（ＶＩＩＥ）の化合物を酸化すること、および生成物を式（ＶＣ）の化合物とともに野崎・檜山・岸反応を受けさせることを含むことができる：

【化９３】



(VC),

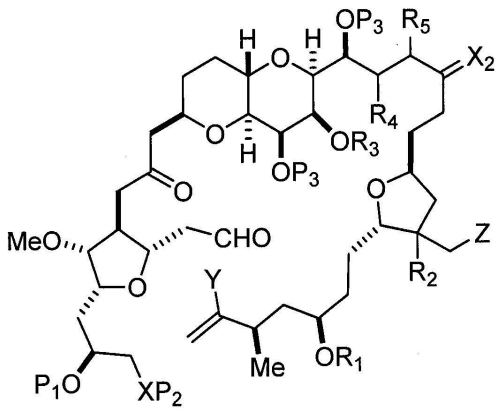
ここで
Ｒ$_2$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり；
Ｙ$_1$は、クロロ、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；そして
Ｐ$_3$およびＰ$_4$の各々は、独立してヒドロキシル保護基である。

【０１９５】
ヒドロキシル保護基除去剤とのさらなる反応、およびブレンステッド酸との反応は、式（ＶＡ）の化合物をもたらすことができる。

【０１９６】
Ｃ．２６－Ｃ．２７結合形成大環化
本発明の大環化反応は、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）にＣ．２６－Ｃ．２７結合をもたらす、炭素－炭素結合形成反応（例えば、野崎・檜山・岸反応（ＮＨＫ））でありえる。エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、メシル酸塩）を調製するのに使用されることができるＮＨＫを含む一般

的な合成シーケンスは、図６に示される。図６に示すように、エリブリンの合成における非大環状中間体は、式（ＶＩＡ）の化合物でありえる：

【化９４】



(VIA),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

（ａ１）　Ｒ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成しており、各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニル、または－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており、ここでＲ$_6$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

（ａ２）　Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって結合を形成しており、

Ｒ$_5$は、Ｈであり、そして各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルもしくは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

または、

両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ｂ１）　Ｚは、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてＲ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　ＺおよびＲ$_2$は、合わさって二重結合を形成しており、そしてＲ$_1$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

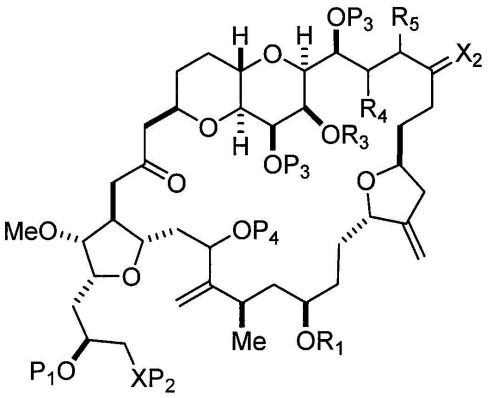
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは

１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０１９７】

エリブリンの合成における中間体は、式（ＶＩＢ）の化合物でありえ、それは、式（ＶＩＡ）の化合物に野崎・檜山・岸反応条件をうけさせることにより（例えば、Ｃｒ（ＩＩ）塩およびＮｉ（ＩＩ）塩と反応させることにより）生成されることができる。式（ＶＩＢ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化９５】



(VIB),

ここですべての変数は、式（ＶＩＡ）の化合物にて定義のものであり；そして

P_4は、Ｈまたはヒドロキシル保護基である。

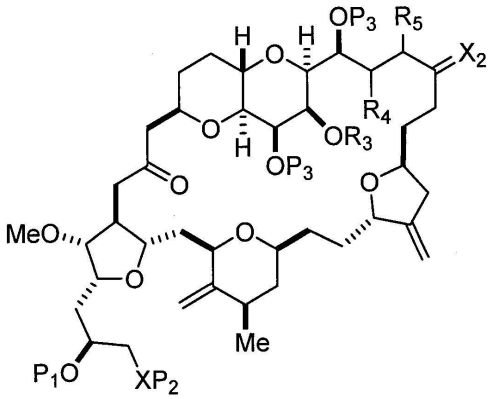
【０１９８】

野崎・檜山・岸反応条件は、上記の通りである。

【０１９９】

式（ＶＩＣ）の化合物は、式（ＶＩＢ）の化合物から調製されることができる：

【化９６】



(VIC)

ここですべての変数は、式（ＶＩＢ）の化合物において定義されたものである。

【０２００】

式（ＶＩＣ）の化合物の合成は、例えば、ＮＨＫステップ（すなわち、式（ＶＩＢ）の

化合物をもたらす反応）の前または後に、Vasellaフラグメンテーション、１以上のヒドロキシル保護剤との反応、求核環化反応、および酸化反応を含むことができる。

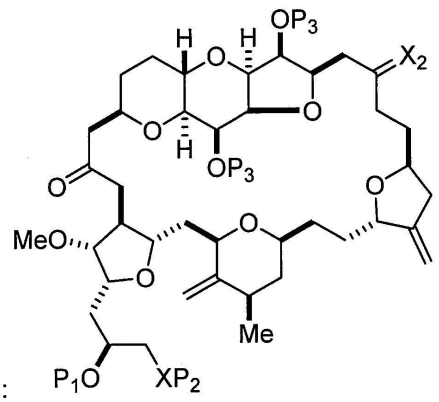
【０２０１】

式（ＶＩＣ）の化合物は、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができ、ここに記載されているように、それからエリブリンまたはエリブリンメシラートは、調製されることができる。非限定的な例において、式（ＶＩＣ）の化合物（例えば、式（ＶＩＣ）の化合物、ここでP_1、P_2、P_3およびR_3の各々は、ヒドロキシル保護基であり、X_2はオキソであり、そしてR_4およびR_5は、合わさって二重結合を形成している）は、式（ＶＩＣ）の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む合成によって、式（ＩＤ）の化合物に変換されることができる。当該合成は、ヒドロキシル保護基除去剤による式（ＶＩＣ）の化合物の反応後に、ブレンステッド酸（例えば、５±３のｐＫａを有するブレンステッド酸）との反応を、さらに含むことができる。

【０２０２】

式（ＩＤ）の化合物（例えば、式（ＩＤ）の化合物、ここでP_1は、ヒドロキシル保護基である）は、ヒドロキシル保護基除去剤と反応することができる：

【化９７】



(ID),

ここで

両方のP_3基およびX_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；そして

Ｘは、Ｏであり、そしてP_1およびP_2の各々は、Ｈであり、

または、

P_1は、Ｈであり、そしてＸおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している。

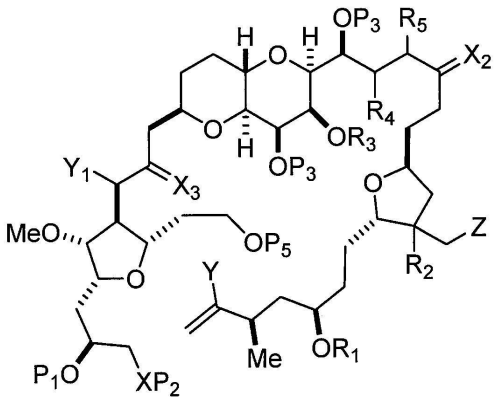
【０２０３】

式（ＩＤ）の化合物（ここでＸはＯであり、そしてP_1およびP_2はＨである）は、ここに記載のように、アミノ化されて、エリブリンをもたらすことができる。この代りに、式（ＩＤ）の化合物（ここでP_1は、Ｈであり、そしてＸおよびP_2は、合わさってマスク化アミノを形成している）は、ここに記載されるように、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。エリブリンメシラートは、ここに記載されるように、エリブリンの塩化によって生成されることができる。

【０２０４】

式（ＶＩＡ）の化合物は、式（ＶＩＤ）の化合物から調製されることができる：

【化９８】



(VID),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

Ｙ$_1$は、Ｈ、ＳＯ$_2$Ｒ$_7$またはＣＯＯＲ$_7$であり、ここで、Ｙ$_1$がＣＯＯＲ$_7$であるとき、Ｒ$_7$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり、また、Ｙ$_1$がＳＯ$_2$Ｒ$_7$であるとき、Ｒ$_7$は、任意に置換されたアリール、または、任意に置換された非エノール化アルキルであり；

Ｘ$_3$はオキソであり、または、Ｘ$_3$は、それが付く炭素と合わさって、－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

Ｐ$_5$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

（ａ１）　Ｒ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成しており、各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

あるいは、

（ａ２）　Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって結合を形成しており、Ｒ$_5$は、Ｈであり、そして

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

または、

両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ｂ１）　Ｚは、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてＲ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　ＺおよびＲ$_2$は、合わさって二重結合を形成しており、そしてＲ$_1$は、ヒドロキシル保護基であり；そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；

ここで各Ｒ$_6$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基である。

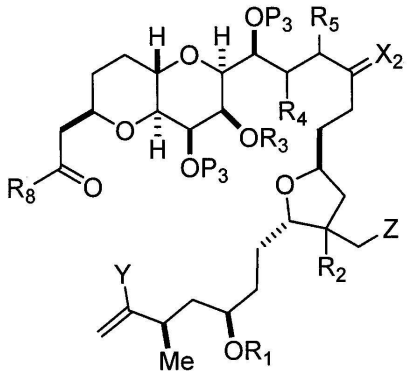
【０２０５】

式（ＶＩＡ）の化合物の調製は、式（ＶＩＤ）の化合物（例えば、Ｐ$_5$がＨまたはヒドロキシル保護基であり、および／またはＸ$_3$がそれが付く炭素と合わさって、－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成している式（ＶＩＤ）の化合物）を、例えば、ヒドロキシル基をカルボニル基に酸化することができる酸化剤と反応させることによって、酸化することを含むことができる。酸化剤を含む混合物は、ヒドロキシ基を含む保護除去剤として作用することもできる。当該調製は、ここに記載されているように、脱スルホニル反応（Ｙ$_1$がＣＯＯＲ$_7$であるとき）、または脱スルホニル（Ｙ$_1$がＳＯ$_2$Ｒ$_7$であるとき）を、さらに含むことができる。

【０２０６】

式（ＶＩＤ）の化合物は、式（ＶＩＥ）の化合物を式（ＶＩＦ）の化合物と反応させることによって形成されることができる。式（ＶＩＥ）の化合物は、以下の構造を有することができる：

【化９９】



(VIE),

ここで

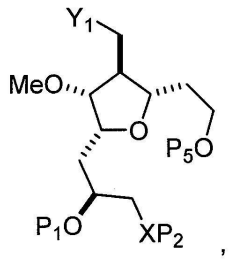
Ｒ$_8$は、Ｈまたは－ＯＲ$_9$であり、ここでＲ$_9$は、Ｈまたはエーテルヒドロキシル保護基であり；そして

残りの変数は、式（ＶＩＤ）において定義したものである。

【０２０７】

式（ＶＩＦ）の化合物は、以下の構造を有することができ、

【化１００】



(VIF),

ここですべての変数は、式（ＶＩＤ）において定義したものである。

【０２０８】

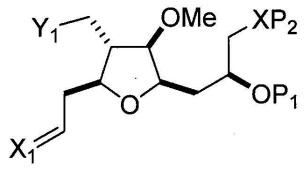
エリブリンのＣ．２０－Ｃ．３５、Ｃ．１６－Ｃ．３５およびＣ．１４－Ｃ３５フラグメントの調製におけるアレン－プリンス反応

本発明はさらに、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）の合成における中間体となりうる、エリブリンのフラグメント（例えば、Ｃ．２０－Ｃ．３５、Ｃ．１６－Ｃ．３５およびＣ．１４－Ｃ３５フラグメント）を調製する方法を特徴とする。エリブリンのＣ．１４－Ｃ．３５、Ｃ．１６－Ｃ．３５およびＣ．２０－Ｃ．３５フラグメントの現行の合成に対する本方法の利点としては、Ｃ．２３脱離基を使用しない非金属媒介アセンブリが挙げられる。加えて、本方法は、キラル配位子の必要性をなくす。本方法は、式（ＶＩＩＡ）の化合物、式（ＶＩＩＢ）の化合物、およびR_3ＯＨにおいてアレン－プリンス反応を行い、エリブリンの合成の中間体をもたらすことを含み、

ここでR_3は、任意に置換されたアシルであり；

ここで式（ＶＩＩＡ）の化合物は、以下の構造を有する：

【化１０１】



(VIIA),

ここで

Y_1は、SO_2R_1または$COOR_1$であり、そしてR_1は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

X_1は、Ｏ、またはX_1は、X_1が付く炭素と一緒になって、環状アセタールを形成しており；

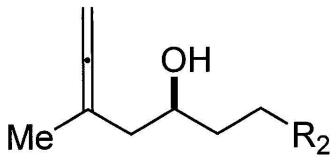
Ｘは、Ｏであり、そして

P_1およびP_2の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

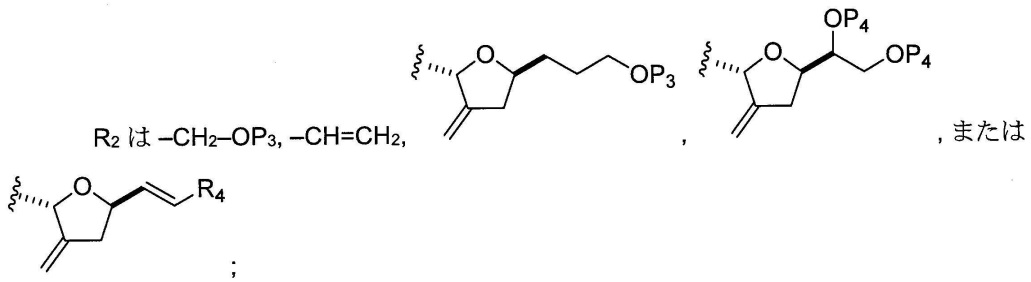
P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオール

を形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；そして
ここで式（ＶＩＩＢ）の化合物は、以下の構造を有する：
【化１０２】



(VIIB),

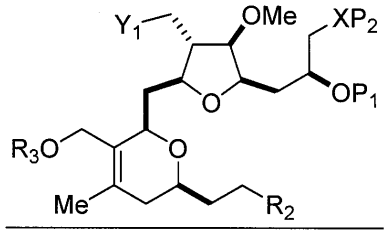
ここで
【化１０３】



;

であり、
ここで
Ｐ$_3$は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり；各Ｐ$_4$は、独立してヒドロキシル保護基であり；あるいは、両方のＰ$_4$基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてＲ$_4$は、Ｈ、または－ＣＨ$_2$Ｘ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここでＸ$_2$は、Ｏ、－ＣＨ$_2$－、またはＮＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、スルホニルであり；
そしてここでエリブリンの合成における中間体は、式（ＶＩＩＣ）の化合物である：

【化１０４】



(VIIC)

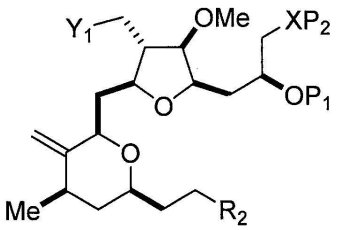
【０２０９】

アレン－プリンス反応を使用して式（ＶＩＩＣ）の化合物を調製するのに用いることができる反応条件は、プリンス反応にて公知技術のものであり、また式（ＶＩＩＡ）の化合物、式（ＶＩＩＢ）の化合物、およびＲ$_3$ＯＨを、ルイス酸（例えば、三フッ化ホウ素またはその溶媒和化合物）と反応させることを含むことができる。

【０２１０】

式（ＶＩＩＣ）の化合物は、アリル還元条件を受けて、式（ＶＩＩＤ）の化合物をもたらすことができる：

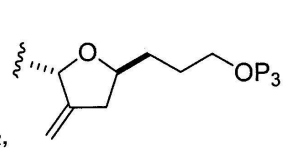
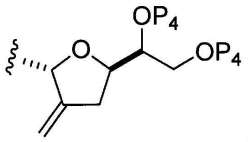
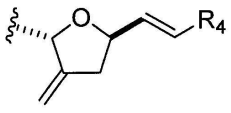
【化１０５】



(VIID),

Ｙ$_1$は、ＳＯ$_2$Ｒ$_1$またはＣＯＯＲ$_1$であり、そしてＲ$_1$は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

【化１０６】

R$_2$は –CH$_2$–OP$_3$, –CH=CH$_2$,  ,  , または  ;

であり、

ここで

Ｐ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；各Ｐ$_4$は、独立してヒドロキシル保護基

であり、または両方のＰ$_4$基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてＲ$_4$は、Ｈ、または－ＣＨ$_2$Ｘ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここでＸ$_2$は、Ｏ、－ＣＨ$_2$－、またはＮＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、スルホニルであり；

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；

あるいは、

Ｘは、Ｎであり、そして

Ｐ$_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよびＰ$_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；

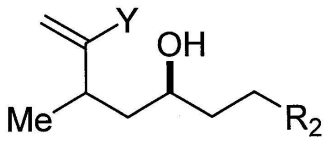
または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０２１１】

式（ＶＩＩＢ）の化合物は、式（ＶＩＩＦ）の化合物から調製されることができる：

【化１０７】



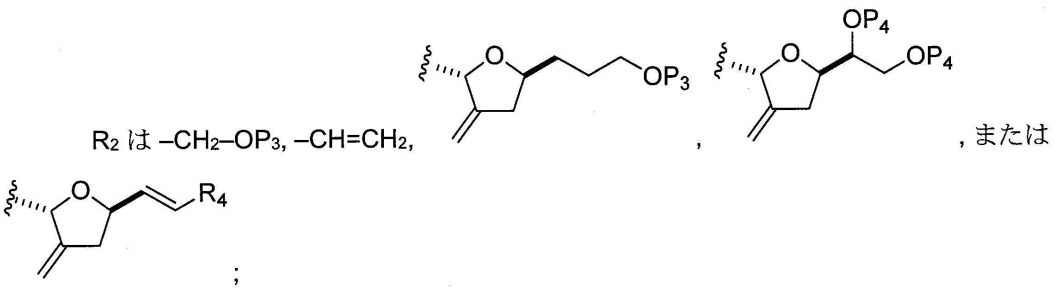
(VIIF),

ここで

Ｙは、クロロ、ブロモ、ヨードまたはスルホナートであり；

そして、

【化１０８】



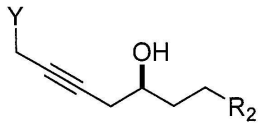
;

であり、

ここで

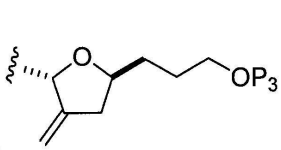
Ｐ$_3$は、ヒドロキシル保護基であり；各Ｐ$_4$は、独立してヒドロキシル保護基であり、または両方のＰ$_4$基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてＲ$_4$は、Ｈ、または－ＣＨ$_2$Ｘ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここ

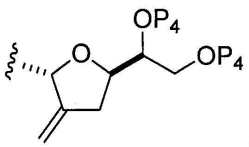
でＸ$_2$は、Ｏ、－ＣＨ$_2$－、またはＮＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、スルホニルである。
【０２１２】
式（ＶＩＩＦ）の化合物は、in situで調製されることができるＰｄ（０）錯体および塩基と反応し、式（ＶＩＩＢ）の化合物をもたらすことができる。この代りに、式（ＶＩＩＢ）の化合物は、直接的に塩基（例えば、Ｎ－メチルイミダゾール）と反応し、式（ＶＩＩＢ）の化合物をもたらすことができる。
【０２１３】
式（ＶＩＩＢ）の化合物は、式（ＶＩＩＧ）の化合物から調製されることができる：
【化１０９】

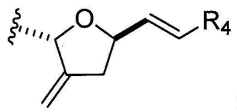


(VIIG),

ここで
Ｙは、クロロ、ブロモ、ヨードまたはスルホナートであり；そして
【化１１０】

R_2 は $-CH_2-OP_3$, $-CH=CH_2$, 

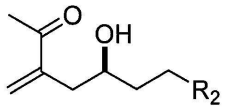
, 

, または 

;

であり、
ここで
Ｐ$_3$は、ヒドロキシル保護基であり；各Ｐ$_4$は、独立してヒドロキシル保護基であり、または両方のＰ$_4$基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてＲ$_4$は、Ｈ、または－ＣＨ$_2$Ｘ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$であり、ここでＸ$_2$は、Ｏ、－ＣＨ$_2$－、またはＮＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、スルホニルである。
【０２１４】
式（ＶＩＩＧ）の化合物は、メチルクプラート（Ｉ）塩（例えば、リチウムメチルシアノクプラート）と反応して、式（ＶＩＩＢ）の化合物を形成することができる。
【０２１５】
式（ＶＩＩＢ）の化合物は、式（ＶＩＩＨ）の化合物から調製されることができる：

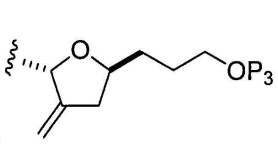
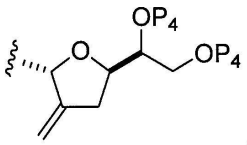
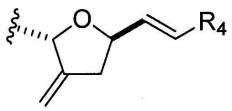
【化１１１】



(VIIH),

ここで

【化１１２】

R_2 は $-CH_2-OP_3$, $-CH=CH_2$,  ,  , または  ;

であり、

ここで

P_3は、ヒドロキシル保護基であり；各P_4は、独立してヒドロキシル保護基であり、または両方のP_4基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そしてR_4は、H、または$-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_2は、O、$-CH_2-$、またはNP_5であり、ここでP_5は、スルホニルである。

【０２１６】

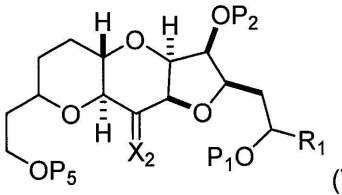
式（ＶＩＩＨ）の化合物は、スルホニルヒドラジド（例えば、メシチルスルホニルヒドラジド）および塩基（例えば、１０～１４のｐＫａを有する有機塩基）と反応させることができる。

【０２１７】

Ｃ．１－Ｃ．１５フラグメント

本発明はまた、エリブリンの合成において使用することができるエリブリンのＣ．１－Ｃ．１５フラグメントを特徴とする。Ｃ．１－Ｃ．１５フラグメントは、ＷＯ　２００５／１１８５６５に開示されたエリブリンの合成における廃棄流から調製されることができる（中間体ＥＲ－８０６０５５の調製を参照）。Ｃ．１－Ｃ．１５フラグメントは、式（ＶＩＩＩＬ）の化合物でありえる：

【化１１３】



(VIIIL),

ここで

R_1は、Ｈまたは－CH_2OP_4であり；

X_2はオキソであり、あるいは、X_2は、それが付く炭素と一緒になって、ケタールまたは－（ＣＨ（OP_6））－を形成しており；

P_1およびP_4の各々は、存在する場合、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、またはP_1およびP_4は、存在する場合、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そして

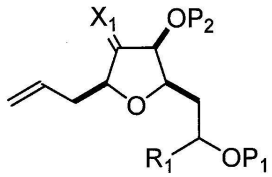
P_2、P_5およびP_6の各々は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基である。

【０２１８】

Ｃ．１－Ｃ．１５フラグメントを調製する方法は、

（Ａ）式（ＶＩＩＩＡ）の化合物の二重結合を切断して、式（ＶＩＩＩＢ）の化合物をもたらすこと、当該式（ＶＩＩＩＡ）の化合物は以下の構造を有する：

【化１１４】



(VIIIA),

ここで

X_1はオキソであり、あるいは、X_1は、それが付く炭素原子と一緒になって、ケタール、または－（ＣＨ（OP_3））－を形成しており、ここでP_3は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

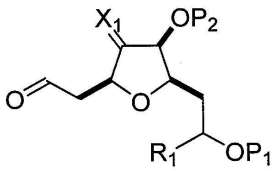
R_1は、Ｈまたは－CH_2OP_4であり；

P_1、P_2およびP_4の各々は、独立してヒドロキシル保護基であり、または、

P_1およびP_4は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；そして

当該式（ＶＩＩＩＢ）の化合物は下記の構造を有する：

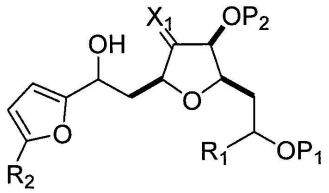
【化１１５】



(VIIIB);

（Ｂ）式（ＶＩＩＩＢ）の化合物を式（ＶＩＩＩＢ－ａ）の化合物と反応させて、式（ＶＩＩＩＣ）の化合物をもたらし：

【化１１６】

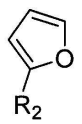


(VIIIC) ,

ここでＲ$_2$は、Ｈまたは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＰ$_5$であり、そしてＰ$_5$は、ヒドロキシル保護基であり；

そして当該式（ＶＩＩＩＢ－ａ）の化合物は、以下の構造を有する：

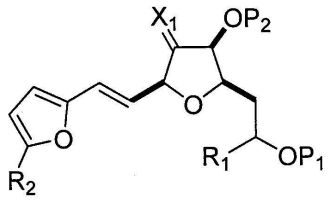
【化１１７】



(VIIIB-a);

（Ｃ）式（ＶＩＩＩＣ）の化合物を脱水剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＤ）の化合物をもたらすこと：

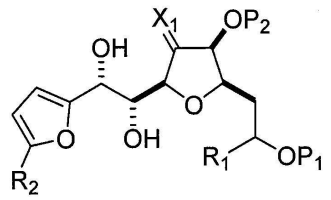
【化１１８】



(VIIID);

（Ｄ）式（ＶＩＩＩＤ）の化合物をジヒドロキシル化剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＥ）の化合物をもたらすこと：

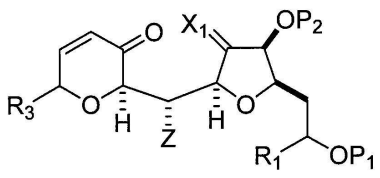
【化１１９】



(VIIIE);

（Ｅ）式（ＶＩＩＩＥ）の化合物をＮ－ブロモスクシンイミドと反応させて、第１の中間体をもたらすこと、および（ａ）R_2が－$CH_2CH_2OP_5$のとき、前記第１の中間体を還元剤（例えば、ヒドロシランおよびブレンステッドまたはルイス酸）と接触させて、または、（ｂ）R_2がＨであるときに、前記第１の中間体をアシル化剤（例えば、カルボン酸無水物）と反応させて、第２の中間体をもたらし、そして前記第２の中間体をアリル化して、式（ＶＩＩＩＦ）の化合物をもたらすこと、を含む反応シーケンスによって、式（ＶＩＩＩＦ）の化合物を調製すること：

【化１２０】

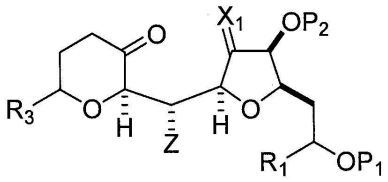


(VIIIF),

ここでＺは、エステルまたは－OP_7であり、ここでP_7は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR_3は、－$CH_2CH_2OP_5$、または－$CH_2CH=CH_2$である；

（Ｆ）式（ＶＩＩＩＦ）の化合物を１，４－還元剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＧ）の化合物をもたらすこと：

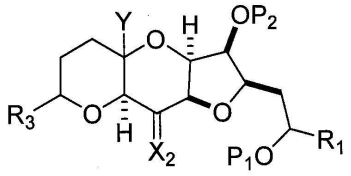
【化１２１】



(VIIIG);

（Ｇ）式（ＶＩＩＩＧ）の化合物をブレンステッド酸およびＹ－Ｈと反応させることを含む反応シーケンスによって、式（ＶＩＩＩＨ）の化合物を形成すること、ここでＹは、任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルであり、式（ＶＩＩＩＨ）の化合物は以下の構造を有する：

【化１２２】

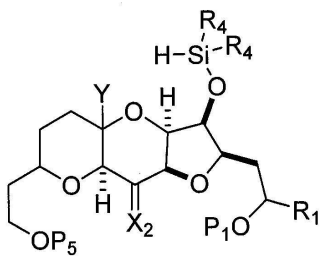


(VIIIH),

ここでＹは、任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルエーテルであり；Ｒ$_3$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＰ$_5$であり；Ｘ$_2$はオキソであり、あるいは、Ｘ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、ケタールまたは－（ＣＨ（ＯＰ$_6$））－を形成しており、ここでＰ$_6$は、ヒドロキシル保護基である；

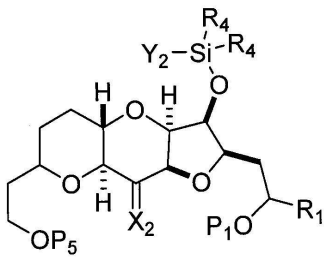
（Ｈ）式（ＶＩＩＩＨ）の化合物のＰ$_2$を－Ｓｉ（Ｒ$_4$）$_2$Ｈに置換して、式（ＶＩＩＩＪ）の化合物をもたらすこと：

【化１２３】



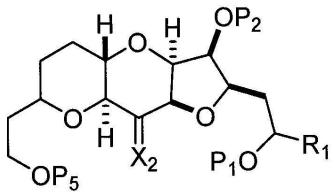
(VIIIJ),

ここで各R_4は、独立して任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルである；
（Ｉ）式（ＶＩＩＩＪ）の化合物をルイス酸と反応させて、式（ＶＩＩＩＫ）の化合物をもたらすこと：
【化１２４】



(VIIIK),

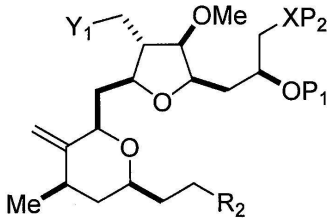
ここでY_2は、フルオロ、クロロ、またはブロモである；
ならびに、
（Ｊ）式（ＶＩＩＩＫ）の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させ、それからヒドロキシル保護剤と反応させて、式（ＶＩＩＩＬ）の化合物をもたらすこと：
【化１２５】



(VIIIL),

ここでP_2は、ヒドロキシル保護基である、
を含むことができる。
【０２１９】
化合物
本発明はまた、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）の合成にて使用することができる化合物、例えば、式（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＤ）、（ＩＥ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＣ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＩＩＢ）、（ＩＩＩＣ）、（ＩＶＡ）、（ＩＶＢ）、（ＩＶＣ）、（ＩＶＤ）、（ＶＡ）、（ＶＢ）、（ＶＩＡ）、（ＶＩＢ）、（ＶＩＣ）、（ＶＩＤ）、（ＶＩＩＢ）、（ＶＩＩＣ）、（ＶＩＩＦ）、（ＶＩＩＧ）、（ＶＩＩＨ）、または（ＶＩＩＩＬ）の化合物あるいはそれらの塩を提供する。本発明はまた、式（ＶＩＩＥ）の化合物

【化１２６】



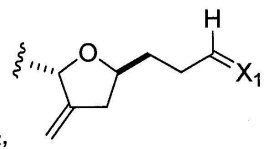
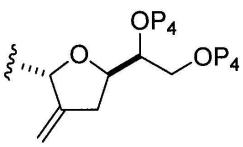
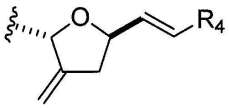
(VIIE),

またはその塩を含み、

ここで

Y_1は、SO_2R_1または$COOR_1$であり、そしてR_1は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたアリールアルキルであり；

【化１２７】

R_2は$-CH_2-OP_3$, $-CH=CH_2$,  ,  , または  ,

であり、

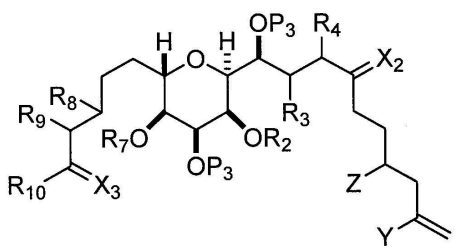
ここでX_1はオキソであり、または、X_1は、それが付く炭素原子と合わさって－（CH（OP_3））－を形成しており；各P_3は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；各P_4は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、あるいは、両方のP_4基は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオールを形成しており；R_4は、H、CHO、または$-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$であり、ここでX_2は、O、$-CH_2-$、またはNP_5であり、ここでP_5は、スルホニルであり；そして

Xは、Nであり、そしてP_1は、Hまたはヒドロキシル保護基であり、そしてXおよびP_2は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；あるいは、P_1およびP_2は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成している。

【０２２０】

本発明は、式（ＩＶＥ）の化合物を含む：

【化１２８】



(IVE),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

Ｚは、エステル、スルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$はオキソであり；あるいは、両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ａ１）　Ｒ$_2$は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって二重結合を形成しており；

あるいは、

（ａ２）　Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_4$は、Ｈであり；

（ｂ１）　Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、合わさって結合を形成しており、そしてＲ$_9$は、Ｈであり；

あるいは、

（ｂ２）　Ｒ$_7$は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基であり、そしてＲ$_8$およびＲ$_9$は、合わさって二重結合を形成しており；ならびに

（ｃ１）　Ｘ$_3$はオキソであり、そしてＲ$_{10}$は、Ｈまたは－ＯＰ$_5$であり、ここでＰ$_5$は、ＨまたはエーテルヒドロキシＬ保護基であり；

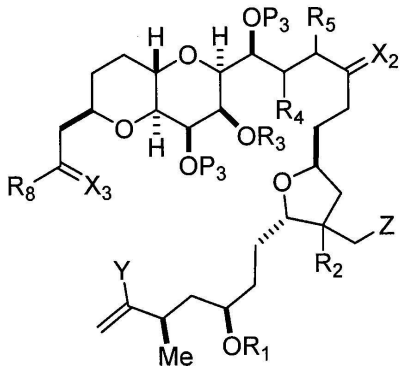
あるいは、

（ｃ２）　Ｘ$_3$およびＲ$_{10}$は、それらが付く炭素原子と合わさって、アセタール、または－ＣＨ$_2$ＯＰ$_6$を形成しており、ここでＰ$_6$は、ＨまたはヒドロキシＬ保護基である。

【０２２１】

本発明は、式（ＶＩＥ）の化合物を含む：

【化１２９】



(VIE),

ここで

Ｙは、ヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

（ａ１）　Ｒ$_3$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、合わさって二重結合を形成しており、各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルまたは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

あるいは、

（ａ２）　Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、合わさって結合を形成しており、Ｒ$_5$は、Ｈであり、そして

各Ｐ$_3$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基であり、そしてＸ$_2$は、それが付く炭素と一緒になって、カルボニルもしくは－（ＣＨ（ＯＲ$_6$））－を形成しており；

または、

両方のＰ$_3$基およびＸ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成しており；

（ｂ１）　Ｚは、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてＲ$_1$およびＲ$_2$は、合わさって結合を形成しており；

あるいは、

（ｂ２）　ＺおよびＲ$_2$は、合わさって二重結合を形成しており、そしてＲ$_1$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

（ｃ１）　Ｘ$_3$はオキソであり、そしてＲ$_8$は、Ｈ、または－ＯＲ$_9$であり、ここでＲ$_9$は、Ｈまたはヒドロキシル保護基であり；

（ｃ２）　Ｘ$_3$およびＲ$_8$は、それらが付く炭素と合わさって、アセタールを形成しており；

（ｃ３）　Ｘ$_3$およびＲ$_8$は、それらが付く炭素と合わさって、－ＣＨ$_2$ＯＲ$_6$を形成しており；

あるいは、

（ｃ４）　Ｘ$_3$およびＲ$_8$は、それらが付く炭素と合わさって、－ＣＮを形成しており；

そして

Ｘは、Ｏであり、そして

Ｐ$_1$およびＰ$_2$の各々は、独立してＨもしくはヒドロキシル保護基であり、

または、

Ｐ$_1$およびＰ$_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさって環状保護ジオール

を形成しており；
あるいは、
Ｘは、Ｎであり、そして
$Ｐ_1$は、Ｈもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよび$Ｐ_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成しており；
または、
$Ｐ_1$および$Ｐ_2$は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってアミナールまたは１，３－オキサゾリジン－２－オン－５－イルを形成しており；
ここで各$Ｒ_6$は、独立してＨまたはヒドロキシル保護基である。

【０２２２】

アミノ化

アミノ化条件は、公知技術のものでありえる。非限定的な例において、式（ＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＣ）の化合物、ここで$Ｐ_1$および$Ｐ_2$の各々は、Ｈであり、そしてＸは、Ｏである）のＣ．３５ヒドロキシルは、（例えば、スルホニル無水物またはスルホニルクロリドとの反応によって）スルホニル化され、そして窒素源（例えば、アンモニア、アジド、スルファミン酸、尿素（$Ｈ_2ＮＣＯＮＨ_2$）、またはチオ尿素（$Ｈ_2ＮＣＳＮＨ_2$））と反応し、（窒素源がアジド、尿素またはチオ尿素であるとき）アミノ基を任意に脱マスキングして、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩をもたらすことができる。他の非限定的な例において、式（ＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＣ）の化合物、ここで$Ｐ_1$は、ヒドロキシル保護基であり、そして$Ｐ_2$はＨであり、そしてＸはＯである）におけるＣ．３５ヒドロキシルは、（例えば、アッペル反応、あるいは、塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化リン（ＩＩＩ）、またはオキシ塩化リン（Ｖ）との反応によって）ハロゲン化され、そして、窒素源（例えば、アンモニア、アジド、スルファミン酸、フタルイミド塩、尿素（$Ｈ_2ＮＣＯＮＨ_2$）、または、チオ尿素（$Ｈ_2ＮＣＳＮＨ_2$））と反応し、（窒素源がアジド、フタルイミド塩、尿素、またはチオ尿素である場合）アミノ基を任意に脱マスキングして、エリブリンまたはその薬学的に許容可能な塩をもたらすことができる。さらにもう１つの非限定的な例において、式（ＩＣ）の化合物（例えば、式（ＩＣ）の化合物、ここで$Ｐ_1$は、ヒドロキシル保護基であり、そしてＸおよび$Ｐ_2$は、合わさって任意にマスク化アミノを形成している）におけるＣ．３５ヒドロキシルは、ヒドロキシル保護基除去剤と反応して、エリブリンをもたらすことができ（Ｘおよび$Ｐ_2$が結合して脱マスク化アミノを形成しているとき）、あるいは、Ｘおよび$Ｐ_2$が結合してマスク化アミノを形成しているとき、ヒドロキシル保護基除去剤による処理の前または後のいずれかにおいて、式（ＩＣ）の化合物は、アミノ脱マスキング剤と反応して、エリブリンをもたらすことができる。アミノ脱マスキング剤は、ここにさらに記載されている。アミノ化反応は、直接的に、エリブリンの薬学的に許容可能な塩を形成することができる。この代りに、アミノ化反応は、遊離塩基系のエリブリンをもたらすことができる。エリブリンの薬学的に許容可能な塩は、ここに記載されている塩化反応により、エリブリンから調製されることができる。

【０２２３】

塩化

塩化反応条件は、公知技術である。エリブリンの塩化は、エリブリンの薬学的に許容可能な塩（例えば、エリブリンメシラート）をもたらすことができる。特に、塩化反応は、エリブリンにブレンステッド酸（例えば、薬学的に許容可能なブレンステッド酸（例えば、メタンスルホン酸））を接触させ、エリブリンの薬学的に許容可能な塩をもたらすことを含むことができる（例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use,Stahl および Wermuth編, Wiley-VCH/VHCA, Weinheim/Zurich, 2002年）。エリブリンの薬学的に許容可能な塩、例えば、エリブリンメシラートは、公知技術の方法、例えば、化合物の最終的分離および精製の間のin situにて、または別に、遊離塩基性基を適切な有機酸と反応させることによって、形成されることができる。１つの実施例において、エリブリンは、水およびアセトニトリルにおいて、ＭｓＯＨおよび$ＮＨ_4ＯＨ$の

溶液で処理される。当該混合物は、濃縮される。残渣は、ＤＣＭ－ペンタンにて溶解され、そして当該溶液は、無水ペンタンに添加される。結果として生じる沈殿物は、濾過され、そして高減圧下で乾燥されて、エリブリンメシラートをもたらす。

【０２２４】

アルコールをカルボニル基に変換することができる酸化剤

アルコールをカルボニル基に変換することができる酸化剤は、公知技術である。これらの酸化剤の非限定的な例としては、デス・マーチン・ペルヨージナン、ＴＥＭＰＯ（ブリーチまたはＢＡＩＢ存在下）、ジメチルスルホニウム化合物（例えば、ジメチルクロロスルホニウムクロリド）、過剰ケトン（例えば、アセトン）でのアルミニウムトリアルコキシド、および触媒の過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（ＴＰＡＰ）（Ｎ－メチルモルホリンオキシド存在下）が挙げられる。ジメチルスルホニウム化合物は、パリック・デーリング酸化、スワーン酸化、コーリー・キム酸化、または、フィッナー・モファット酸化として知られる条件下にて、in situ で調製されることができる。カルボニル基（例えば、ケトン）へのアルコールの酸化反応は、オッペナウアー酸化として公知の技術の条件下で、アルミニウムトリアルコキシドおよび過剰ケトン（例えば、アセトン）を使用して、行うことができる。アリルおよびベンジルアルコールはまた、MnO_2によって酸化されることができる。

【０２２５】

還元剤

本発明の方法で使用されることができる還元剤は、公知技術のものである。還元剤は、電子移動還元剤、水素化金属、または水素化メタロイドでありえる。電子移動還元剤の非限定的な例としては、酸化状態（０）のアルカリ金属、酸化状態（０）のアルカリ土類金属、アルカリヒ化物（alkali arenides）、ランタニド（ＩＩ）塩（例えば、SmI_2）、Ｚｎ（０）、Ｆｅ（０）およびＭｎ（０）が挙げられる。金属水素化物およびメタロイド水素化物の非限定的な例としては、水素化ホウ素化合物（例えば、$NaBH_4$、$LiBH_4$、$LiB(Et)_3H$、Selectride（例えば、Ｌ－selectride）、およびボラン（例えば、９－ＢＢＮおよびアルペンボラン））、水酸化アルミニウム化合物（（例えば、$LiAlH_4$、Red-Al（登録商標））およびアラン（例えば、ＤＩＢＡＬ））、ヒドロシラン（例えば、ＰＭＨＳおよびPh_2SiH_2）、ヒドロスタンナン（例えば、Bu_3SnH）、水素化銅錯体（例えば、ストライカー試薬）、水素化パラジウム錯体、水素化プラチナ錯体、水素化イリジウム錯体、水素化ロジウム錯体、ならびに、水素化ルテニウム錯体が挙げられる。還元剤は、in situ で形成されることができ、例えば、水素化銅錯体は、例えば、水素化ホウ素化合物またはヒドロシランと銅塩の反応により形成されることができる。このように、いくつかの還元試薬（例えば、水素化ホウ素化合物、ヒドロシランおよびヒドロスタンナン）は、金属塩（例えば、Ｃｕ、Ｐｄ、Ｐｔ、Ｉｒ、ＲｈまたはＲｕ塩）の触媒量と組み合わせて使用することができる。この代りに、触媒還元剤はアルコールと組み合わせた金属塩（例えば、アルミニウムイソプロポキシドまたはルテニウム錯体）でありえ、それは、水素化金属の媒介なしで、カルボニル含有化合物の移転水素化を行う。移転水素化処理反応の非限定的な例としては、メールワイン・ポンドルフ・バーレー還元（例えば、アルミニウムイソプロポキシド／イソプロパノールを使用）およびＲｕ触媒移転水素化（例えば、Hashiguchiらによる Ｊ. Am.Chem. Soc., 117:7562-7563, 1995年）が挙げられる。

【０２２６】

基質がα，β－不飽和カルボニル化合物（例えば、α，β－エノン）であるとき、還元剤は、１，２－還元剤または１，４－還元剤でありえる。例えば、α，β－不飽和カルボニル化合物および１，２－還元剤との間の反応は、例えば、アリルアルコールをもたらし（または出発化合物がエナミドであるとき、アリルアミン）、一方でα，β－不飽和カルボニル化合物および１，４－還元剤との間の反応は、α，β－飽和化合物をもたらすことができ、そして、反応混合の作業後にカルボニル基をそのままにすることができる。１，２－還元剤の非限定的な例としては、金属水素化物およびメタロイドの水素化物、例えば

、水素化アルミニウム化合物、水素化ホウ素化合物（例えば、$NaBH_4$を伴う$CeCl_3$）、および水素化ルテニウム錯体が挙げられる。１，４－還元剤の非限定的な例としては、水素化ホウ素化合物、ヒドロスタンナン、水素化銅錯体（例えば、ストライカー試薬）、水素化パラジウム錯体、水素化プラチナ錯体、水素化イリジウム錯体、水素化ロジウム錯体、および水素化ルテニウム錯体が挙げられる。

【０２２７】

アリル脱離基を有する化合物（例えば、カルボキシラート、ハロゲン化物、またはスルホナート）は、アリル還元剤により処理され、脱離基を水素原子に置換することができる。アリル還元剤の非限定的な例は、ギ酸塩（例えば、トリアルキルアンモニウムギ酸塩）と組み合わせたパラジウム塩である。

【０２２８】

マスク化アミンおよびアミン脱マスキング剤

本発明の方法で使用される化合物は、マスク化または脱マスク化アミンを（例えば、エリブリン構造のＣ．３５炭素にて）含むことができる。脱マスク化アミンは、$-NH_2$である。アミンは、公知技術の方法を使用して、例えば、Ｎ－保護基によりアミンを保護することによって、マスク化されることができる。この代りに、アミンは、窒素含有部分として、マスク化されることができ、それは、アミン脱マスキング剤と反応して、アミンをもたらすことができる。窒素含有部分の非限定的な例としては、アジド、およびイミド（例えば、フタルイミドが挙げられる。アミン脱マスキング剤は、アミンからＮ－保護基を除去する公知技術のものでありえる。非限定的な例において、Ｂｏｃ基は、公知技術のアミン脱マスキング剤、例えば、ブレンステッド酸（例えば、１，４－ジオキサン中のＨＣｌまたはトリフルオロ酢酸）を使用することにより、取り除かれることができる。アミンがアジドとしてマスク化されるときに、アミンは、マスク化アミンを含む化合物に、シュタウディンガー反応条件を受けさせることにより（例えば、トリアルキルホスフィン、ジアルキルアリールホスフィン、アルキルジアリールホスフィン、またはトリアリールホスフィンなどのホスフィンと接触することによって）、あるいは、マスク化アミンを含む化合物を還元剤（例えば、$LiAlH_4$）と反応させることにより、脱マスク化されることができる。アミンがイミド（例えば、フタルイミド）としてマスク化されるときに、アミンは、公知技術のアミン脱マスキング剤、例えば、ヒドラジンと反応させることにより、脱マスク化されることができる。

【０２２９】

ヒドロキシル保護基およびヒドロキシル保護基除去剤

ヒドロキシル保護基は、ここに定義されているものでありえる。特に、ヒドロキシル保護基は、アシル、スルホニル、アリールアルキル（例えば、ベンジルまたはｐ－メトキシベンジル）、アリール（例えば、ｐ－メトキシフェニル）、または任意に置換されたシリル（例えば、ＴＭＳ、ＴＥＳ、ＴＢＳ、ＴＩＰＳ、ＴＢＤＰＳまたはＴＰＳ）でありえる。ヒドロキシル保護基、ヒドロキシル基の保護剤、およびヒドロキシル基の保護反応条件は、保護されていない他のヒドロキシル基をそのままにしつつ、化合物の選択的な特定のヒドロキシル基を保護するよう選択されることができる。いくつかのヒドロキシル保護基は、他にある場合において、適切なヒドロキシル保護基除去剤を使用して、除去されることができるため、化合物におけるヒドロキシル保護基の選択は、その後の脱保護戦略を容易にすることができる。シリルヒドロキシル保護基の選択を含むこれらの戦略のいくつかは、例えば、Silicon-Based Blocking Agents, Gelest, Inc., 2011年に述べられている。

【０２３０】

ヒドロキシル保護基除去剤は、被保護ヒドロキシル基を有する化合物と反応させ、脱保護ヒドロキシル基を有する化合物をもたらすことができる剤である。ヒドロキシル保護基除去剤および脱保護反応条件は、公知技術のものでありえる。非限定的な例において、シリルエーテルとしてマスク化されたヒドロキシルは、フルオリド供給源（例えば、ＫＦまたはＴＢＡＦなどのフルオリド塩）と反応させることにより、脱マスク化されることがで

きる。この代りに、ＴＭＳまたはＴＥＳエーテルのいずれかとして保護されたヒドロキシルは、ブレンステッド酸（例えば、カルボン酸）との反応によって、脱保護されることができる。他の非限定的な例において、エステルとして保護されたヒドロキシルは、$Ｃ_{1-6}$アルコキシド（例えば、アルカリ$Ｃ_{1-6}$アルコキシドまたはアルカリ土類$Ｃ_{1-6}$アルコキシド）との反応により、脱保護されることができる。さらにもう１つの非限定的な例において、アリールアルキルエーテルとして保護されたヒドロキシル（例えば、１－アリールアルク－１－イルエーテル）は、例えば、Ｐｄ／Ｃおよび$Ｈ_{2}$による、または$Ｎａ／ＮＨ_{3}$による還元反応を使用して、脱保護されることができる。この代りに、アルコキシアリールアルキルエーテルとして保護されたヒドロキシル（例えば、ＭＰＭエーテル）は、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（ＤＤＱ）との反応により、脱保護されることができる。さらに別の非限定的な例において、アルコキシアルキルエーテル（例えば、１－アルコキシアルク－１－イル）またはＴＨＰエーテルとして保護されたヒドロキシルは、ブレンステッド酸との反応によって、脱保護されることができる。アセタールまたはケタールなどの環状保護ジオール（例えば、２－アルキル－１，３－ジオキソラン、２，２－ジアルキル－１，３－ジオキソラン、２－アルキル－１，３－ジオキサン、または２，２－ジアルキル－１，３－ジオキサンとして）は、ブレンステッド酸（例えば、カルボン酸）との反応により脱保護されることができる。

【０２３１】

ジヒドロキシル化および酸化的炭素－炭素結合切断

ジヒドロキシル化反応は、オレフィンからジオールを生成する。反応条件は、公知技術のものでありえる。ジヒドロキシル化反応は、直接的でも（例えば、シャープレス・ジヒドロキシル化、Upjohnジヒドロキシル化、または、Milasジヒドロキシル化）、または（例えば、エポキシ化／加水分解、ジボリル化／酸化、または、カルボキシル化／加水分解（例えば、ウッドワード反応または、プレボー反応）により）間接的でもよい。直接的なジヒドロキシル化反応は、オスミウム錯体（例えば、$ＯｓＯ_{4}$またはオスミウム酸塩）を使用して行われることができる。オスミウム錯体の触媒量は、さらなる酸化剤（例えば、Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキシドまたは過酸化水素）と組み合わせたジヒドロキシル化反応において、使用されることができる。ジヒドロキシル化反応は、（例えば、オスミウム酸およびキラル配位子の混合物である、ＡＤ-混合物において）キラル配位子を含むことにより、立体選択的にすることができる。

【０２３２】

酸化剤として、オスミウム錯体および過ヨウ素酸塩を用いてジヒドロキシル化反応が行われるときに、オレフィンの炭素－炭素二重結合が切断して、２つのカルボニル基をもたらすことができる。オレフィンの２つのカルボニル基への転換は、ここで開裂反応と称される。開裂反応条件は、公知技術のものでありえる。開裂反応条件の非限定的な例は、オゾン分解反応条件、またはオスミウム錯体（例えば、$ＯｓＯ_{4}$またはオスミウム酸塩）および過ヨウ素酸塩との反応でありえる。ビシナルジオールは、過ヨウ素酸ナトリウム、または過マンガン酸カリウムにより、切断されることができる。

【０２３３】

エピマー化

エピマー化反応は、望ましくない立体化学的同一性を有する不斉中心を転化するのに使用されることができる。例えば、エピマー化によって、Ｒ不斉中心はＳ不斉中心に変換されることができ、そして逆もまた同様に可能である。１つの水素原子および１つのヒドロキシル基に結合された不斉$ｓｐ^{3}$－炭素のエピマー化は、カルボニル基へのヒドロキシル基の酸化、その後に続く１，２－還元反応を含む反応シーケンスによって成されることができる。１，２－還元反応は、ジアステレオ選択的に所望の立体化学的同一性をもたらすことができ、または、反応は、キラル触媒、キラル補助剤、または還元剤を使用して実施されることができる。キラル還元剤の非限定的な例としては、アルピンボランおよびプラピンボランが挙げられる。キラル触媒を含む１，２－還元反応の非限定的な例は、コーリー・バクシ・柴田還元、野依水素化、および野依移動水素化が挙げられる。酸化／還元反

応シーケンスは、動的速度論的分割を使用して、in situにて実施されることができる。動的速度論的分割はさらに、ヒドロキシル保護剤との反応を含むことができ、それは、還元／酸化平衡から所望の立体異性体を取り出す。非限定的な例において、キラル第２級アルコールの動的速度論的分割は、リパーゼ酵素によって触媒されるイソプロペニルアセタート使用のエナンチオ選択性エステル化（例えば、Candida Antarctica由来のリパーゼＢ、例えば、Martin-Matuteらによる Ｊ．Am.Chem．Soc.，127:8817-8825，2005年を参照）と組み合わせた、η^5－Ｐｈ$_5$ＣｐＲｕ（ＣＯ）$_2$Ｈ使用の還元／酸化平衡を含むことができる。

【０２３４】

エピマー化はまた、ピラン環の炭素２が望ましくない立体化学的同一性を呈する、テトラヒドロピラン－２－イル－アセトアルデヒド部分を含む化合物に実施することができる。この化合物をＬ－プロリンと接触させることは、２つの立体異性体間の平衡をもたらすことができる。他に、非平衡不斉中心が化合物に存在するとき、最も安定した立体異性体は、最も安定した立体異性体での平衡において、他の立体異性体よりも大量に存在することになる。

【０２３５】

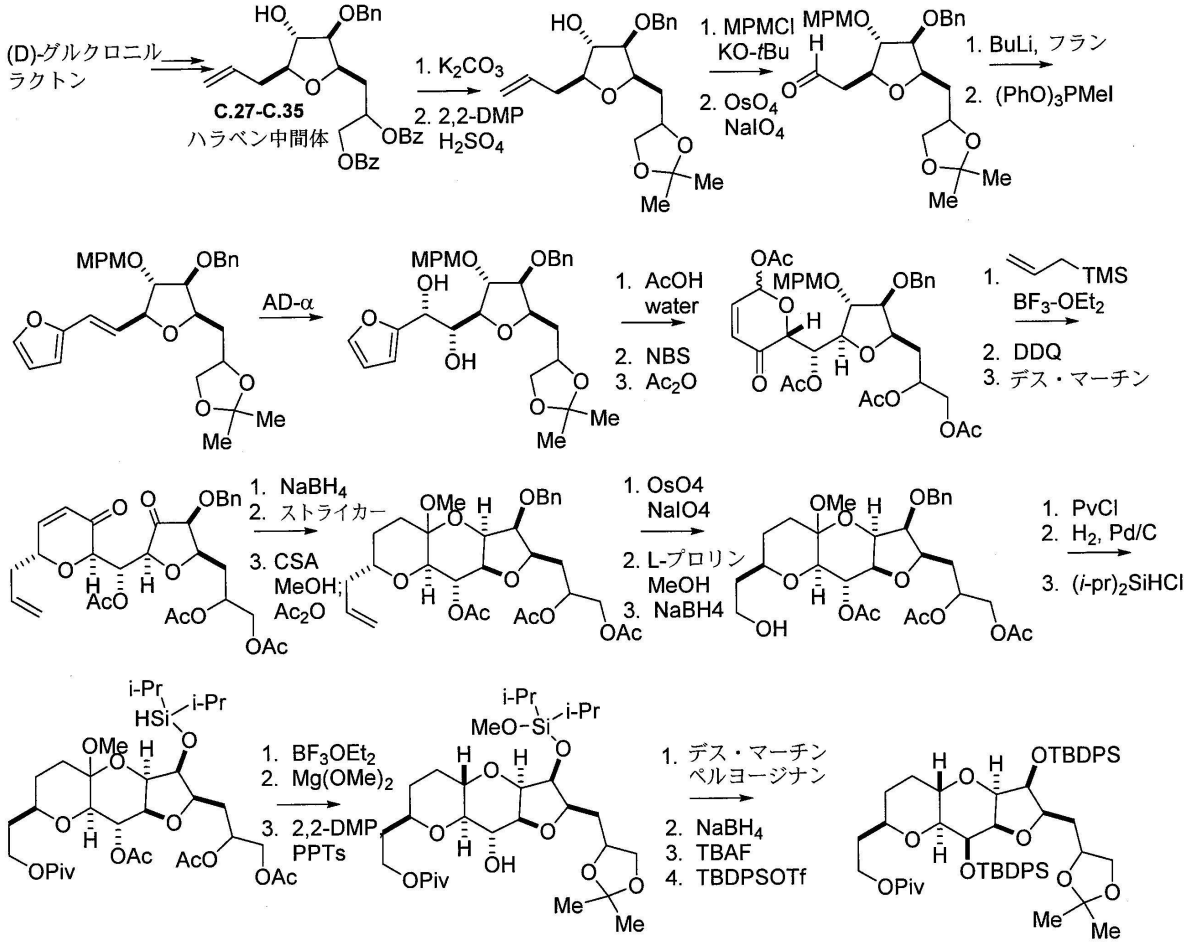
以下の実施例は、本発明を例示することを意図している。それらは、いかなる形であれ本発明を制限することを意図していない。

【実施例】

【０２３６】

実施例１　－　Ｃ．１－Ｃ．１５フラグメントの調製

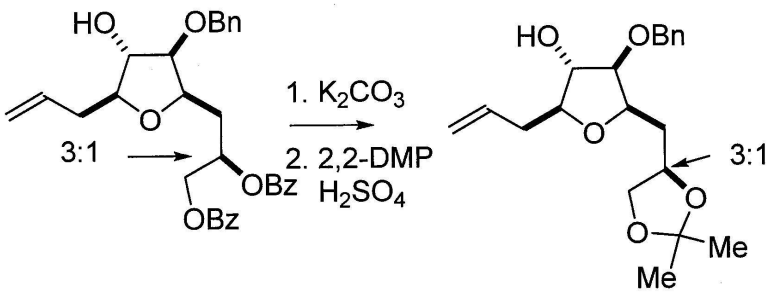
【化１３０】



【０２３７】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アリル－４－（ベンジルオキシ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１３１】



（Ｒ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アリル－３－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアートおよび（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アリル－３－（ベンジルオキ

シ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアートの３：１のジアステレオマー混合物（６００ｇ）は、周囲温度で、メタノール（１８００ｍＬ）に溶解された。炭酸カリウム（２４１ｇ、１７４２ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、４時間、５５℃から６６℃の間にて撹拌された。水（１５００ｍＬ）が添加され、そして、結果として生じる混合物は、ｎ－ヘプタン（各回２４００ｍＬ）にて、４回、抽出された。水性層は、水（１２００ｍＬ）で希釈され、酢酸エチル（各回３０００ｍＬ）にて、２回、抽出された。合わせた有機層は、減圧下で濃縮され、そして、トルエン（各回１２００ｍＬ）で２回、共沸された。アセトン（１２００ｍＬ）の添加により、白い不溶性物質が発生した。混合物は、２００ｇのシリカゲルパッドで濾過し、それからアセトン（１２００ｍＬ）でリンスした。合わせた濾液は、減圧下で濃縮されて、２１６ｇの茶色の油状物をもたらし、それは、周囲温度でアセトン（８６４ｍＬ）で溶解された。２，２－ジメトキシプロパン（１０３ｍＬ、８４１ｍｍｏｌ）および硫酸（１．９ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、４時間、撹拌され、それから飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（２１６ｍＬ）および水（５４０ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（各回８６４ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（各回４３０ｍＬ）で２回、水（各回４５０ｍＬ）で３回、洗浄された。結果として生じる有機層は、減圧下で濃縮され、そしてトルエン（８６４ｍＬ）で２回共沸されて、茶色の油状物として２１９ｇの目標生成物をもたらした。

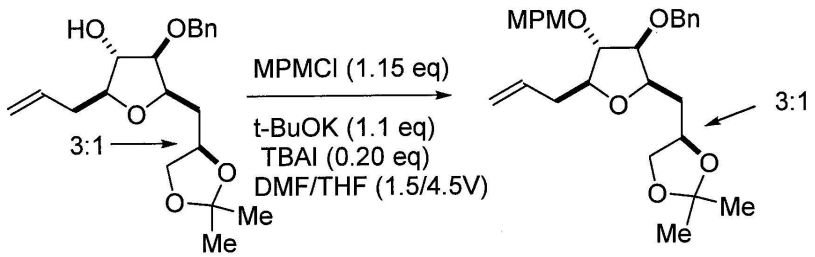
【数１】

^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (s, 3 H (minor)) 1.36 (s, 3 H (major)) 1.40 (s, 3 H) 1.93 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 2.32 - 2.41 (m, 1 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 3.53 - 3.62 (m, 1 H) 3.66 (td, *J*=6.7, 4.7 Hz, 1 H) 3.79 (dd, *J*=4.7, 2.1 Hz, 1 H (major)) 3.81 (dd, *J*=4.7, 2.1 Hz, 1 H (minor)) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 4.06 - 4.12 (m, 1 H) 4.12 - 4.17 (m, 1 H) 4.24 (dt, *J*=13.1, 6.5 Hz, 1 H) 4.51 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H (minor)) 4.54 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H (major)) 4.65 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H (major)) 4.66 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H (minor)) 5.05 - 5.18 (m, 2 H) 5.77 - 5.93 (m, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 5 H).

【０２３８】

４－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アリル－３－（ベンジルオキシ）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン

【化１３２】



（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アリル－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－オール、および（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アリル－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）テト

ラヒドロフラン－３－オールの３：１のジアステレオマー混合物（２１９ｇ、６２９ｍｍｏｌ）は、無水ＴＨＦ（３２９ｍＬ）と共沸された。結果として生じる油状物は、ＤＭＦ（３２９ｍＬ）と共に反応器に添加された。ＴＢＡＩ（４６．４ｇ、１２６ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、０℃から５℃の範囲の温度まで冷却された。１．０Ｍ　ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、カリウム誘導体（６９１ｍＬ、６９１ｍｍｏｌ）は、１０℃以下の内部温度を維持するような速度にて添加された。添加により、反応は１５分間撹拌された。α－クロロ－４－メトキシトルエン（９８ｍＬ、７２０ｍｍｏｌ）は、それから１５℃以下の内部温度を維持するような速度にて添加された。添加により、反応は０℃から５℃の間にて撹拌された。出発原料の完全な消費後、反応は、内部温度が１０℃以下に留まるような速度にて、無水メタノール（２８８ｍＬ）で希釈されたＭｅＯＨ溶液（２１．６ｍＬ、９４．３ｍｍｏｌ）中のＭｅＯＮａ（２５％）により停止された。混合物は、それから２０～２５℃に温められるようにして、そしてそれから揮発性物質を除去するように減圧下で濃縮された。残りの溶液は、水（１０９５ｍＬ）とＭＴＢＥ（１６４３ｍＬ）に分けられた。有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（８７６ｍＬ）で２回洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。結果として生じる残渣は、ＭＴＢＥ（２１９ｍＬ）で希釈され、そして残っている固形物は、濾過で除かれた。濾液は減圧下で濃縮されて、赤褐色の油状物として２９５ｇの目標生成物をもたらした。

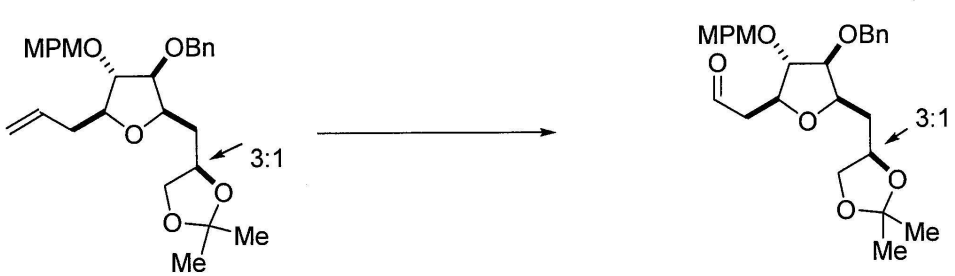
【数２】

^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (s, 3 H (minor)) 1.35 (s, 3 H (major)) 1.37 - 1.42 (m, 3 H) 1.87 - 2.03 (m, 2 H) 2.26 - 2.52 (m, 2 H) 3.57 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 3.72 (dd, *J*=7.3, 3.5 Hz, 1 H (major)) 3.74 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H (minor)) 3.78 - 3.86 (m, 5 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 4.33 - 4.41 (m, 2 H) 4.42 - 4.46 (m, 1 H) 4.57 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 5.00 - 5.10 (m, 2 H) 5.73 - 5.91 (m, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H)

【０２３９】

２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）アセトアルデヒド

【化１３３】



２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）アセトアルデヒド、および２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）

テトラヒドロフラン－２－イル）アセトアルデヒドの３：１のジアステレオマー混合物（１００ｇ、２１３ｍｍｏｌ）は、１，４－ジオキサン（６００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）に溶解された。２，６－ルチジン（４９．７ｍＬ、４２７ｍｍｏｌ）および四酸化オスミウム（２．５重量％、２５ｍＬ、２．４５８ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨでの溶液が、添加された。結果として生じる混合物は、２０℃以下に冷却され、そしてメタ過ヨウ素酸ナトリウム（１３７ｇ、６４０ｍｍｏｌ）が、添加された。周辺温度にて５時間、撹拌された後に、反応混合物は、水（１２５０ｍＬ）により処理された。結果として生じる混合物は、トルエン（各回１０００ｍＬ）で２回、抽出された。合わせた有機層は、水（２００ｍＬ）中のナトリウム亜硫酸塩（４０．３ｇ、３２０ｍｍｏｌ）溶液、１．０Ｍ塩酸水溶液（５００ｍＬ、５００ｍｍｏｌ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（２００ｍＬ）、および３０％ＮａＣｌ水溶液（２００ｍＬ）により、順次洗浄された。有機層は、減圧下で濃縮され、そして残渣は、シリカゲルパッド（１５０ｍＬ）により濾過され、それは、ｎ－ヘプタン／酢酸エチル（１／１＝１０００ｍＬ）でリンスされた。減圧下の濃縮により、暗褐色の油状物として１０２ｇの目標生成物をもたらした。

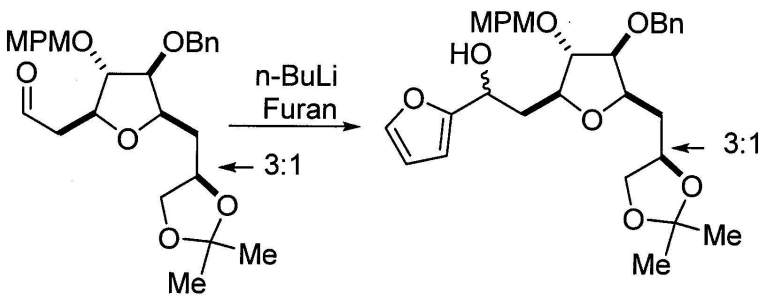
【数３】

^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (s, 1 H(minor)) 1.35 (s, 3 H(major)) 1.39 (s, 3 H) 1.87 - 2.14 (m, 2 H) 2.66 (dd, *J*=5.8, 1.8 Hz, 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 3.55 (dd, *J*=8.2, 7.3 Hz, 1 H) 3.76 (dd, *J*=2.9, 0.8 Hz, 1 H(major)) 3.77 (dd, *J*=2.7, 0.6 Hz, 1 H(minor)) 3.79 - 3.84 (m, 4 H) 4.00 (dd, *J*=7.8, 6.0 Hz, 1 H(major)) 4.06 (dd, *J*=8.2, 5.8 Hz, 1 H(minor)) 4.12 (dt, *J*=8.9, 3.8 Hz, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H) 4.28 (ddd, *J*=7.3, 5.6, 2.9 Hz, 1 H) 4.36 - 4.50 (m, 3 H) 4.54 (d, *J*=12.2 Hz, 1 H) 4.55 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 2 H) 7.15 - 7.39 (m, 7 H) 9.73 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H)

【０２４０】

２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１－（フラン－２－イル）エタン－１－オール

【化１３４】



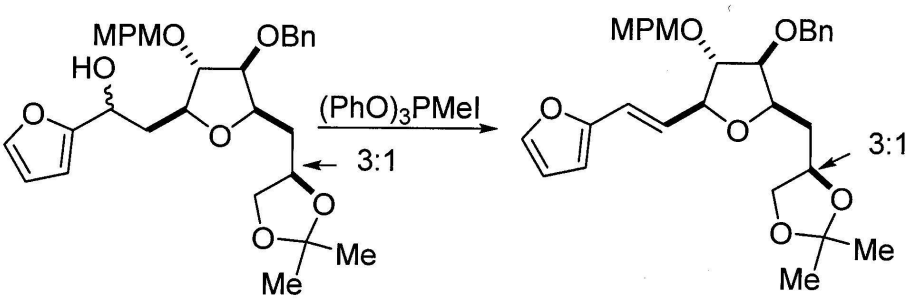
フラン（２２．４０ｍＬ、３０８．０ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（８００ｍＬ）は、反応器に添加され、そして０℃まで冷却された。内部温度を１５℃以下に維持しつつ、ｎ－ＢｕＬｉ（１．６Ｍ、１１０ｍＬ、２７６ｍｍｏｌ）が、添加された。１０～２０℃の温度で１時間撹拌された後に、結果として生じる溶液は、－２０℃以下の温度まで冷却された。２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベン

ジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）アセトアルデヒド、および２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）アセトアルデヒドの３：１のジアステレオマー混合物（１０２ｇ、２１２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（３００ｍＬ）における溶液が、内部温度を－１０℃以下に維持しつつ、添加された。結果として生じる反応混合物は、－５℃から－１５℃の間の温度にて、１時間撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（５００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）が添加され、そして混合物は、周囲温度まで温めるようにされた。層は分離され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（４００ｍＬ）で２回洗浄され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、シリカゲルパッド（３００ｍＬ）によって濾過され、ｎ－ヘプタン／酢酸エチル（３／２、１３００ｍＬ）でリンスした。濾液の濃縮は、茶色の油状物として９４ｇの目標生成物をもたらした。

【０２４１】

４－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－５－（（Ｅ）－２－（フラン－２－イル）ビニル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン

【化１３５】



２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１－（フラン－２－イル）エタン－１－オール（９４ｇ）は、ジメチルアセトアミド（８９３ｍＬ）に溶解された。メチルトリフェノキシホスホニウムヨージド（９９ｇ、２１８ｍｍｏｌ）が、内部温度を２５℃以下に維持しつつ、添加された。結果として生じる反応は、２０～２５℃の間にて、暗所で２．５時間、撹拌され続けた。反応混合物は、ＭＴＢＥ（１４１０ｍＬ）で希釈され、そして、１０℃以下に冷却された。ＫＯＨ（８８ｇ、１５７１ｍｍｏｌ）の水（１１２８ｍＬ）における溶液は、内部温度を３０℃以下に維持しつつ、添加された。水性層は、外に分離され、そしてＭＴＢＥ（９４０ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１１２８ｍＬ）で３回洗浄され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、シリカゲルパッド（２００ｍＬ）で濾過され、それはそれからｎ－ヘプタン／酢酸エチル（２／１、１５００ｍＬ）でリンスされた。濾液の濃縮は、茶色の油状物として８７．９ｇの目標生成物をもたらした。

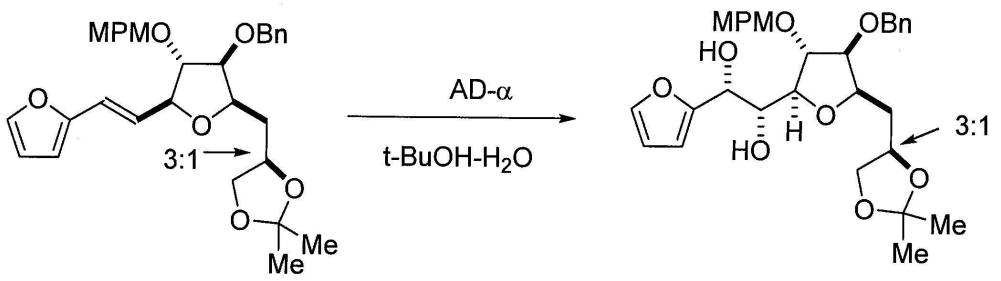
【数４】

^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (s, 3 H(minor)) 1.35 (s, 3 H(major)) 1.40 (s, 3 H) 1.87 - 2.20 (m, 2 H) 3.58 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 3.78 - 3.81 (m, 3 H) 3.88 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H(major)) 3.89 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H(minor)) 4.03 (dd, *J*=7.8, 6.0 Hz, 1 H(minor)) 4.09 (dd, *J*=8.2, 6.1 Hz, 1 H(major)) 4.17 (dt, *J*=9.5, 3.7 Hz, 1 H) 4.22 - 4.31 (m, 1 H) 4.36 (dd, *J*=7.3, 3.4 Hz, 1 H) 4.42 - 4.51 (m, 3 H) 4.59 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H(major)) 4.60 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H(minor)) 6.15 - 6.26 (m, 2 H) 6.37 (dd, *J*=3.2, 2.0 Hz, 1 H) 6.39 - 6.49 (m, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 5 H)

【０２４２】

（２Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（フラン－２－イル）エタン－１，２－ジオール

【化１３６】

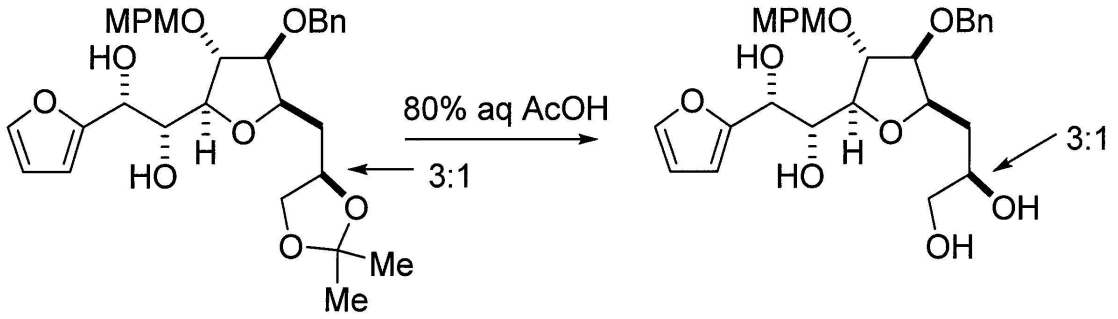


反応器に、（ＤＨＱ）２ＰＨＡＬ（１．２６７ｇ、１．６２７ｍｍｏｌ）、ポタシウムオスミウム（ＶＩ）オキシド（０．２１６ｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６７．５ｇ、４８８ｍｍｏｌ）、およびヘキサシアニド鉄（ＩＩＩ）酸カリウム水和物（１６１ｇ、４８８ｍｍｏｌ）が、添加された。水（８４７ｍＬ）および２－メチルプロパン－２－オール（４２４ｍＬ）が添加された。結果として生じる混合物は、７℃以下に冷却された。メタンスルホンアミド（１８．５７ｇ、１９５ｍｍｏｌ）、その後に続き、（Ｒ）－４－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－５－（（Ｅ）－２－（フラン－２－イル）ビニル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン、および（Ｓ）－４－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－５－（（Ｅ）－２－（フラン－２－イル）ビニル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソランの３：１のジアステレオマー混合物（８４．７ｇ、１６２．６９３ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（４２４ｍＬ）における溶液が添加された。結果として生じる混合物は、３日間、１３℃から１８℃の間にて撹拌された。亜硫酸ナトリウム（１０３ｇ、８１３ｍｍｏｌ）および水（３３９ｍＬ）が添加され、そして、結果として生じる混合物は、周囲温度まで温めつつ、３０～６０分間撹拌された。混合物は、酢酸エチル（２１００ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、２ＭＫＯＨ水溶液（２９６ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（４２４ｍＬ）で、洗浄された。減圧下の濃縮、その後続いて、溶離剤としてｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２５～６６％の勾配を使用したシリカゲルプラグ精製により、茶色

の油状物としての７１．６ｇの目標生成物をもたらした。
【数５】

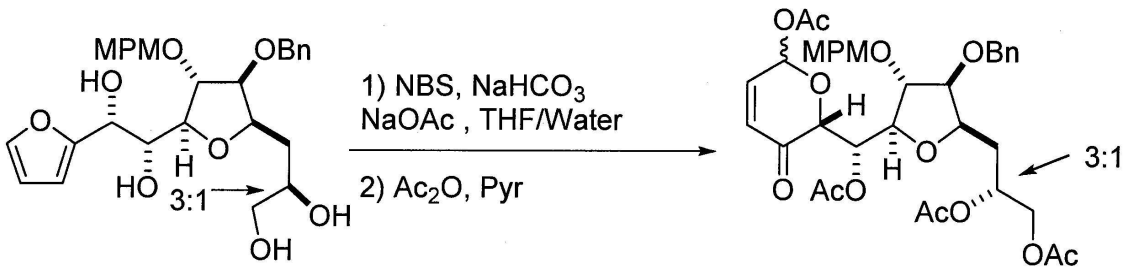
^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 - 1.38 (m, 3 H) 1.39 - 1.42 (m, 3 H) 1.85 - 2.09 (m, 2 H) 3.57 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 3.78 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (br. s., 1 H) 4.04 - 4.12 (m, 3 H) 4.16 - 4.24 (m, 1 H) 4.34 - 4.49 (m, 3 H) 4.62 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H(major)) 4.63 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H(minor)) 4.73 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H(major)) 4.76 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H(minor)) 6.34 - 6.37 (m, 2 H) 6.86 - 6.91 (m, 2 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 - 7.44 (m, 6 H).

【０２４３】
３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－５－（（２Ｒ）－２－（フラン－２－イル）－１，２－ジヒドロキシエチル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール
【化１３７】



（２Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（フラン－２－イル）エタン－１，２－ジオール、および（２Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（フラン－２－イル）エタン－１，２－ジオールの３：１のジアステレオマー混合物（７１．６ｇ、１２９ｍｍｏｌ）は、酢酸（５０１ｍＬ）において溶解された。水（１２５ｍＬ）が、添加され、そして結果として生じる混合物は、終夜、周囲温度にて撹拌された。反応混合物は、減圧下で濃縮され、そしてトルエン（５００ｍＬ）で共沸された。残渣は、シリカゲルパッド（２００ｍＬ）により濾過され、そしてｎ－ヘプタン／酢酸エチル（１／１、１Ｌ）および酢酸エチル（３．５Ｌ）でリンスされた。濾液の濃縮により、茶色の油状物として６９．４ｇの目標生成物をもたらした。
【０２４４】
３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（１Ｓ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アセトキシ－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１３８】

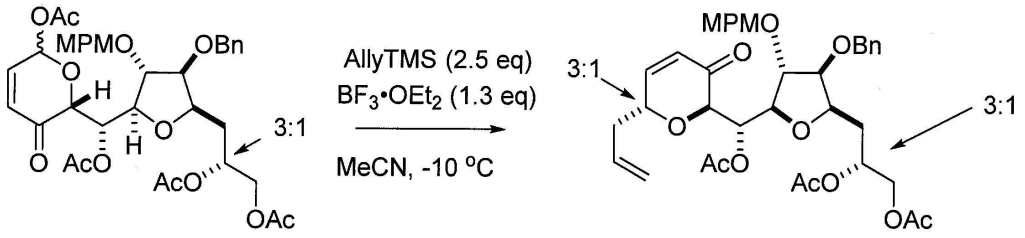


（Ｒ）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－５－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（フラン－２－イル）－１，２－ジヒドロキシエチル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール、および（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－５－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（フラン－２－イル）－１，２－ジヒドロキシエチル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオールの、３：１のジアステレオマー混合物（６９．４ｇ）は、ＴＨＦ（９８９ｍＬ）および水（２４７ｍＬ）に溶解され、そして５℃以下に冷却された。重炭酸ナトリウム（２１．５３ｇ、２５６．３ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（１０．５１ｇ、１２８．１ｍｍｏｌ）が添加された。内部温度を５℃以下に維持しつつ、ＮＢＳ（２３．９４ｇ、１３４．５ｍｍｏｌ）が、添加された。０℃と５℃の間の温度にて、１時間撹拌された後に、反応混合物は、ヨウ化カリウム（１０．６３ｇ、６４．０６ｍｍｏｌ）の水（１６５ｍＬ）における溶液で処理され、そしてＥｔＯＡｃ（２０００ｍＬ）で希釈された。有機層は、チオ硫酸ナトリウム（１６．２１ｇ、１０２．５ｍｍｏｌ）の水（１９８ｍＬ）における溶液、その後続いて３０％ＮａＣｌ水溶液（１３２ｍＬ）で洗浄された。溶媒は、減圧下で除去された。結果として生じる残渣（７１ｇ）は、ジクロロメタン（６１３ｍＬ）に溶解され、そして０℃まで冷却された。ピリジン（１９８ｍＬ、２４４４モル）、無水酢酸（１２１ｍＬ、１２８５モル）、および４－ジメチルアミノピリジン（１．５７ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）が、添加された。０℃から１５℃の間の温度で、終夜撹拌された後に、反応混合物は、飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（５４５ｍＬ）および水（１３６ｍＬ）で処理された。層は分離され、そして水性層は、ジクロロメタン（３４１ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、２回、０．５Ｍ塩酸水溶液（４０９ｍＬ）で、続いて３０％ＮａＣｌ水溶液（４７７ｍＬ）で洗浄された。濃縮、続いてシリカゲルパッド（６０ｍＬ）による濾過、そしてヘプタン／酢酸エチル（１／１、１５００ｍＬ）のリンスにより、茶色の油状物としての９２ｇの目標生成物をもたらした。

【０２４５】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（１Ｓ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１３９】



３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（１Ｓ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アセトキシ－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（９２ｇ、１２９ｍｍｏｌ）は、アセトニトリル（９０２ｍＬ）において溶解され、そして－１５℃に冷却された。アリルトリメチルシラン（５１．３ｍＬ、３２３ｍｍｏｌ）、その後に続き$ＢＦ_3$・$ＯＥｔ_2$（２１．２６ｍＬ、１６７．７ｍｍｏｌ）が、－１０℃以下に内部温度を維持しつつ、添加された。反応が完了するまで、結果として生じる溶液は、－１０℃から０℃の間の温度にて撹拌された。飽和$ＮａＨＣＯ_3$（８％）水溶液（９０２ｍＬ）およびＭＴＢＥ（７２１ｍＬ）は、そして添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められるようにした。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（７２１ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（７２１ｍＬ）で２回、洗浄され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、ＭＴＢＥ（１５００ｍＬ）で希釈され、そして、１Ｍ　ＨＣｌ（２５０ｍＬ）、飽和$ＮａＨＣＯ_3$（８％）水溶液（２５０ｍＬ）、および３０％ＮａＣｌ水溶液（２５０ｍＬ）により、順次洗浄された。濃縮し、続いてシリカゲルパッド（１００ｍＬ）により濾過し、そしてｎ－ヘプタン／酢酸エチル（２／３、１２００ｍＬ）でリンスすることにより、茶色の油状物として５４．２ｇの目標生成物をもたらした。

【０２４６】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（１Ｓ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４０】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（１Ｓ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベン

ジルオキシ）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（５４．２ｇ）は、ジクロロメタン（５４２ｍＬ）において溶解され、そして水（１３６ｍＬ）およびＤＤＱ（２５．３ｇ、１１１ｍｍｏｌ）により処理された。周囲温度で２時間撹拌された後に、反応混合物は、ジクロロメタン（７００ｍＬ）および水（７００ｍＬ）希釈された。飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（８７０ｍＬ）およびチオ硫酸ナトリウム（３５．２ｇ、２２３ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で１０分間撹拌された。層は分離され、そして水性層は、ジクロロメタン（２７１ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（３２５ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（２１７ｍＬ）で、洗浄された。減圧下の濃縮、および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～６０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、茶色の油状物としての３１．２ｇの目標生成物をもたらした。

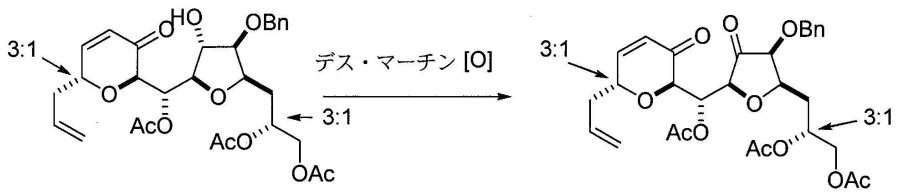
【数６】

1H NMR (a 9:3:3:1 ４ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.84 - 1.98 (m, 2 H) 2.04 (d, *J*=12.9 Hz, 9 H) 2.43 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 3.89 (dt, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1 H) 3.98 - 4.06 (m, 2 H) 4.07 - 4.18 (m, 2 H) 4.34 (dd, *J*=11.9, 3.3 Hz, 1 H) 4.43 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H) 4.55 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 4.60-4.65 (m, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 5.12 - 5.23 (m, 3 H) 5.51 (dd, *J*=6.6, 5.1 Hz, 1 H (major)) 5.55 (dd, *J*=5.9, 4.7 Hz, 1 H(minor)) 5.75 - 5.88 (m, 1 H) 6.12 (dd, *J*=10.6, 2.3 Hz, 1 H) 6.90 (dd, *J*=10.4, 1.4 Hz, 1 H(minor)) 6.95 (dd, *J*=10.6, 2.3 Hz, 1 H(major)) 7.27 - 7.40 (m, 5 H)

【０２４７】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（１Ｒ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－オキソテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４１】



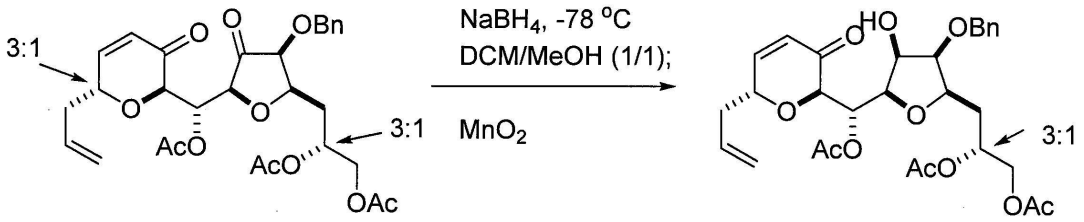
３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（１Ｓ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（２７．４ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）が、ジクロロメタン（２１９ｍＬ）に周囲温度で添加された。重炭酸ナトリウム（１２．３２ｇ、１４６．６ｍｍｏｌ）、デス・マーチン・ペルヨージナン（３０．１ｇ、７０．８７２ｍｍｏｌ）、および水（０．１７６ｍＬ、９．７８ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、すべての出発原料が消費されるまで、周囲温度で撹拌された。それは、それから水（３０１ｍＬ）およびＭＴＢＥ（３０１ｍＬ）で希釈された。重炭酸ナトリウム（１２．３２ｇ、１４６．６ｍｍｏｌ）およびチオ硫酸ナトリウム（１９．３２ｇ、１２２．２ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、１０分にわたり周囲温度で撹拌された。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（２１９ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、飽和Ｎ

ａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（１３７ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（１３７ｍＬ）で、洗浄された。減圧下の濃縮、続いてトルエンとの共沸により、暗褐色の油状物としての３３．１ｇの目標生成物をもたらした。

【０２４８】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（１Ｒ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４２】

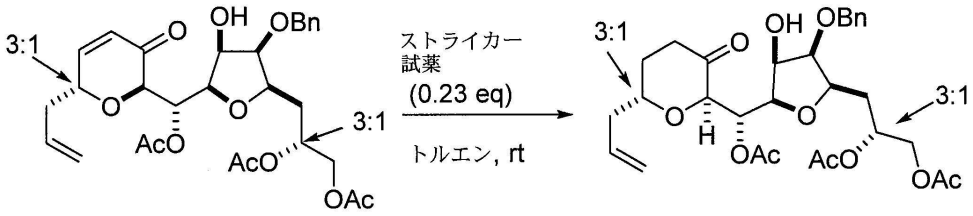


３－（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（１Ｒ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－オキソテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタートは、ジクロロメタン（４０６ｍＬ）およびＭｅＯＨ（４０６ｍＬ）に溶解され、そして－７５℃以下の温度まで冷却された。水素化ホウ素ナトリウム（２．７５ｇ、７２．３ｍｍｏｌ）は、－７５℃以下に内部温度を維持しつつ、少量ずつ添加された。１時間後、アセトン（９５ｍＬ、１２９０ｍｍｏｌ）は、－７５℃以下に内部温度を維持しつつ、添加された。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（２７重量％）水溶液（２１６ｍＬ）、水（１０８ｍＬ）、およびＭＴＢＥ（３２５ｍＬ）は、添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められるようにされた。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（２７１ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１８９ｍＬ）で２回、洗浄され、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、３０．８ｇの茶色の濃い油状物がもたらされ、ジクロロメタン（２７１ｍＬ）において溶解された。結果として生じる溶液に、二酸化マンガン（４２．１ｇ、４８４ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じるスラリーは、周囲温度で終夜、活発に撹拌された。それから４０ｇのセライト（登録商標）が添加され、そして結果として生じるスラリーは、周囲温度で２０分間撹拌された。セライト（登録商標）パッドによる濾過、減圧下の濃縮、および溶離剤としてｎ－ヘプタン／酢酸エチル（１／２）を使用のシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、泡状固形物として、２３．８ｇの目標生成物をもたらした。

【０２４９】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（１Ｒ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４３】

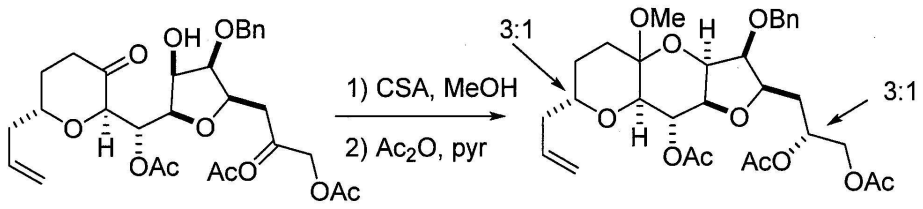


３－（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（１Ｒ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（２０ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）は、周囲温度で、脱酸素トルエン（４６０ｍＬ）において溶解された。結果として生じる溶液は、１時間窒素パージされ、そして、脱酸素（４０分間窒素パージされた）水（１．２２ｍＬ、６７．８ｍｍｏｌ）が、添加された。ヒドリド（トリフェニルホスフィン）銅（Ｉ）ヘキサマー（１６．０ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）は、三回に分けて、添加された。結果として生じる赤色スラリーは、４時間以上撹拌された。完了したときに、反応は曝気された。銅含有分解生成物が沈殿した。結果として生じる茶色スラリーは、セライトパッドによって濾過され、それから生成物が溶離剤において観察されなくなるまで、トルエンによってリンスされた。減圧下の濃縮、続いて溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～６６％の勾配を使用のカラムクロマトグラフィによる精製は、茶色の油状物としての１８．０７ｇの目標生成物をもたらした。

【０２５０】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－７－アリル－３－（ベンジルオキシ）－４ａ－メトキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４４】



３－（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（１Ｒ）－アセトキシ（（２Ｒ）－６－アリル－３－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－（ベンジルオキシ）－４－オキソテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（２３．４ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）は、メタノール（２８１ｍＬ）に溶解された。（（１Ｓ，４Ｒ）－７，７－ジメチル－２オキソビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メタンスルホン酸（１．１ｇ、５．０ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、すべての出発原料が消費されるまで、６０℃で撹拌された。混合物は、周囲温度に冷却され、そしてＴＥＡ（０．８７０ｍＬ、６．２４ｍｍｏｌ）で処理された。溶媒は除去

され、そして残渣は、酢酸エチル（４６８ｍＬ）に溶解された。結果として生じる溶液は、３０％ＮａＣｌ水溶液（７０．２ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、ジクロロメタン（１４０ｍＬ）およびピリジン（４６．８ｍＬ）に周囲温度で溶解された。無水酢酸（２３．５９ｍＬ、２４９．６ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（０．５０８ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、周囲温度で１時間撹拌された。反応混合物は、飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（１４０ｍＬ）、水（４６．８ｍＬ）、およびＭＴＢＥ（２８１ｍＬ）で処理された。有機層は分離され、そして１Ｍ塩酸水溶液（９４ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（７０．２ｍＬ）、および３０％ＮａＣｌ水溶液（７０．２ｍＬ）により、順次洗浄された。$MgSO_4$での乾燥、濾過、濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２５～４０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、薄茶色の油状物としての１２．３ｇの目標生成物をもたらした。

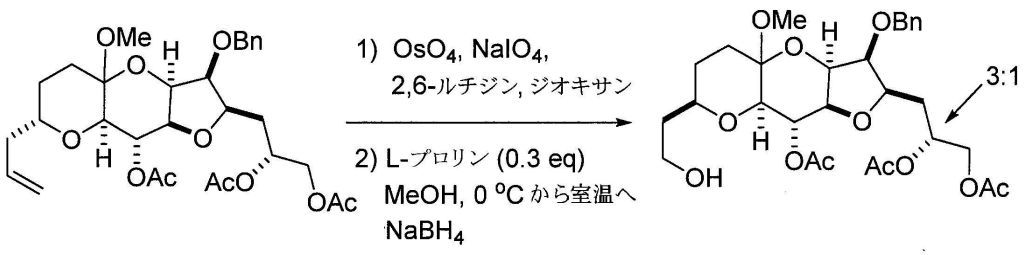
【数７】

^{1}H NMR (9:3:3:1 ４ジアステレオマー混合物, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 - 1.48 (m, 1 H) 1.54 - 1.78 (m, 3 H) 1.93 - 2.16 (m, 11 H) 2.17 - 2.40 (m, 2 H) 3.25 (s, 3H (minor 1)) 3.29 (s, 3H(minor 2)) 3.30 (s, 3H (major)) 3.55 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H (major)) 3.56 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H (minor)) 3.62-3.75 (m, 1 H) 3.98 - 4.26 (m, 4 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.50 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H (minor 2)) 4.52 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H (major)) 4.57 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H (minor 3)) 4.59 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H (minor 1)) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 4.96 - 5.09 (m, 2 H) 5.18 - 5.27 (m, 1 H) 5.26 (dd, *J*=11.3, 6.0 Hz, 1 H) 5.37 (dd, *J*=11.4, 5.9 Hz, 1 H (major)) 5.72 (dd, *J*=17.1, 10.1 Hz, 1 H (minor)) 7.27 - 7.40 (m, 5 H)

【０２５１】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（ベンジルオキシ）－７－（２－ヒドロキシエチル）－４ａ－メトキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４５】



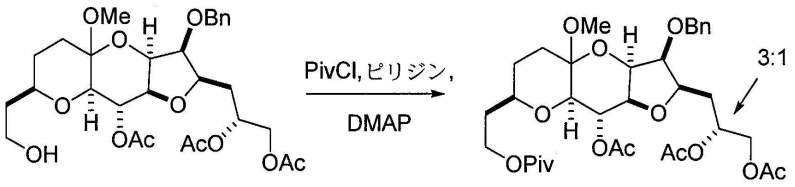
３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－７－アリル－３－（ベンジルオキシ）－４ａ－メトキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（１３．５ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）は、１，４－ジオキサン（１７６ｍＬ）および水（５８．１ｍＬ）に溶解された。２，６－ルチジン（８．１８ｍＬ、７０．２ｍｍｏｌ）、水における４．０％四酸化オスミウム（３．２７ｍＬ、０．５１５ｍｍｏｌ）、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム（２５．０４ｇ、１１７．１ｍｍｏｌ）が、添加された。結果として生じる溶液は、すべての出発原料が消費されるまで、周囲温度で撹拌された。完了したときに、水（２０３ｍＬ）およびトルエン（２０３ｍＬ）が、添加された。水性層は分離され、そしてトルエ

ン（１３５ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、１Ｍ塩酸（６７．５ｍＬ、６７．５ｍｍｏｌ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（５４．０ｍＬ）、１０％Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（４０．５ｍＬ）、および３０％ＮａＣｌ水溶液（８１ｍＬ）により、順次洗浄された。結果として生じる溶液は、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、減圧下で濃縮された。残渣（１５．６ｇ）は、周囲温度で、メタノール（２０１ｍＬ）にて溶解された。結果として生じる溶液は、１０℃以下の温度に冷却され、そして、Ｌ－プロリン（０．８０１ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）は、１回で添加された。結果として生じる溶液は、周囲温度まで温めながら、終夜撹拌された。周囲温度でさらに６時間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（３３５ｍＬ）で希釈され、そして飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（２０１ｍＬ）および水（１０８ｍＬ）が、添加された。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（各回２０１ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１０７ｍＬ）で２回、洗浄され、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。残渣（２１ｇ）は、メタノール（２０１ｍＬ）にて溶解され、そして０℃まで冷却された。水素化ホウ素ナトリウム（１．１４ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）は、５回に分けて添加された。反応が完了すると、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２７重量％）（１３４ｍＬ）および水（６７．１ｍＬ、３７２３．５０６ｍｍｏｌ）が、添加された。混合物は、酢酸エチル（４７０ｍＬ）で、２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１０７ｍＬ）で洗浄され、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、シリカゲルパッド（２００ｍＬ）で濾過され、それから、ｎ－ヘプタン／酢酸エチル（１／１、４００ｍＬ）および酢酸エチル（１２００ｍＬ）でリンスされた。合わせた濾液は、減圧下で濃縮されて、１０．７５ｇの目標生成物をもたらした。

【０２５２】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（ベンジルオキシ）－４ａ－メトキシ－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４６】



３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（ベンジルオキシ）－７－（２－ヒドロキシエチル）－４ａ－メトキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（１０．６ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）は、１７～２２℃で、ジクロロメタン（１０６ｍＬ）に溶解された。ピリジン（１０．６０ｍＬ、１３１ｍｍｏｌ）、ピバロイルクロリド（６．７４ｍＬ、５４．８ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（０．４４６ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）が、添加された。周囲温度で２時間後、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（１０６ｍＬ）、水（３１．８ｍＬ）、およびＭＴＢＥ（１５９ｍＬ）が、添加された。周囲温度で１０分の撹拌後に、層は分離され、そして有機層は、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（５３．０ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（５３．０ｍＬ）で洗浄された。ＭｇＳＯ$_4$での乾燥、減圧下の濃縮、および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの３３～５０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、薄茶色の油状物としての１２．１ｇの目標生成物をもたらした。

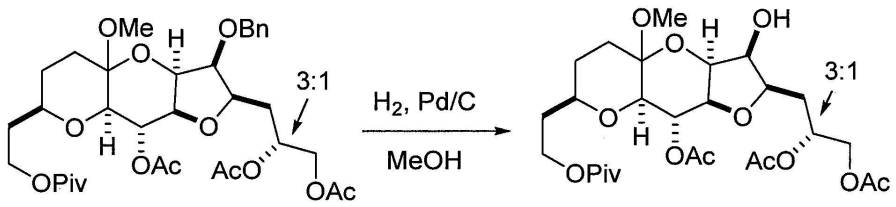
【数８】

^{1}H NMR (major isomer only, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 - 1.20 (m, 9 H) 1.43 - 1.88 (m, 6 H) 1.93 - 2.14 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.16 - 2.28 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.76 (s, 1 H) 4.01 - 4.20 (m, 6 H) 4.24 (t, *J*=4.0 Hz, 1 H) 4.36 (dd, *J*=12.0, 2.9 Hz, 1 H) 4.58 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 4.80 (dd, *J*=12.0, 3.8 Hz, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 5.13 - 5.29 (m, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 5 H)

【０２５３】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－ヒドロキシ－４ａ－メトキシ－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４７】

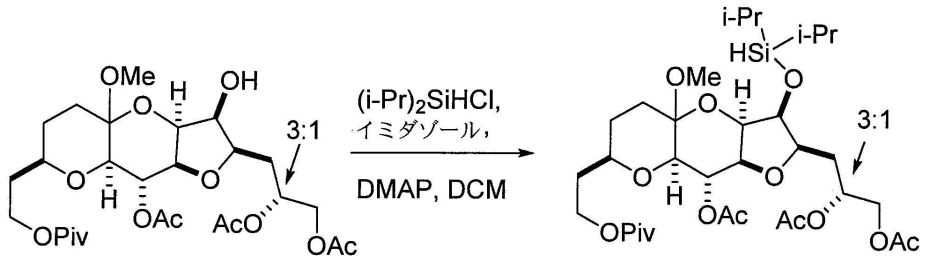


３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（ベンジルオキシ）－４ａ－メトキシ－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（１２．０８ｇ、１８．１７ｍｍｏｌ）は、メタノール（１２１ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（６０．４ｍＬ）に溶解された。１０％パラジウム炭素（４．８ｇ）が添加され、そしてすべての出発原料が消費されるまで、結果として生じる混合物は、周囲温度で水素気球を使用して、水素で処理された。結果として生じる混合物は窒素パージされ、そしてセライト（登録商標）パッド（２０ｇ）により濾過され、それから目標生成物がパッドに残らなくなるまでＥｔＯＡｃによってリンスされた。濾液は、減圧下で濃縮され、そしてトルエン（７２．５ｍＬ）と共沸した。残渣は、シリカゲルパッド（２００ｍＬ）により濾過され、それからｎ－ヘプタン／酢酸エチル（５０％～１００％）でリンスされた。合わせた濾液の濃縮により、９．５ｇの目標生成物をもたらした。

【０２５４】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（（ジイソプロピルシリル）オキシ）－４ａ－メトキシ－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート

【化１４８】



３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－ヒドロキシ－４ａ－メトキシ－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセート（９．５ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）は、周囲温度で、ジクロロメタン（９５ｍＬ、１４８０ｍｍｏｌ）に溶解された。イミダゾール（３．４９ｇ、５１．３ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルクロロシラン（５．６４ｍＬ、３３．１ｍｍｏｌ）、および、４－ジメチルアミノピリジン（０．２０２ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）が、添加された。周囲温度で２時間撹拌された後、反応は、飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（９５ｍＬ）によって停止された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１４３ｍＬ）によって抽出され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（４７．５ｍＬ）洗浄され、$MgSO_4$で乾燥された。濾過、減圧下の濃縮、およびｎ－ヘプタン／ＥｔＯＡｃ／ＴＥＡ（５００／５０／１ｍＬ）で前処理された１８０ｇのシリカゲルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、無色油状物としての９．５ｇの目標生成物をもたらした。

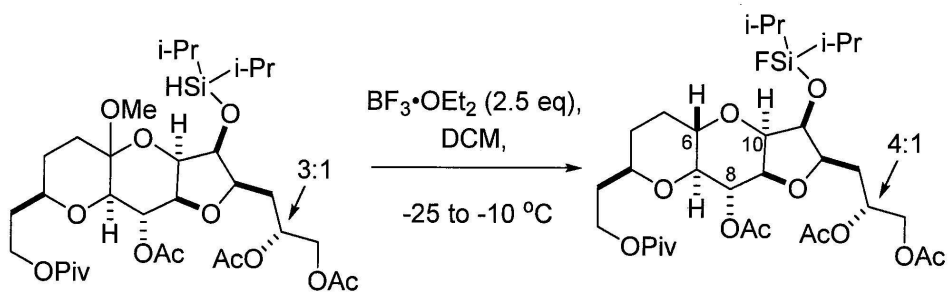
【数９】

^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 - 1.10 (m, 14 H) 1.18 (s, 9 H) 1.44 - 2.00 (m, 7 H) 2.01 - 2.07 (m, 9 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.72 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H(minor)) 3.76 (t, *J*=3.8 Hz, 1 H(major)) 3.98 - 4.19 (m, 5 H) 4.28 (s, 1 H) 4.35 (dd, *J*=12.2, 2.8 Hz, 1 H) 4.47 (dd, *J*=6.9, 4.5 Hz, 1 H) 4.96 (t, *J*=2.9 Hz, 1 H(minor)) 5.01 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H(major)) 5.12 - 5.32 (m, 1 H)

【０２５５】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｒ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（（フルオロジイソプロピルシリル）オキシ）－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセート

【化１４９】



３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（（ジイソプロピルシリル）オキシ）－４ａ－メトキシ－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（９．５０ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）は、ジクロロメタン（１４３ｍＬ、２２１５ｍｍｏｌ）に溶解され、そして－２５℃以下に冷却された。BF_3・OEt_2（２．５５ｍＬ、２０．７ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる薄黄色溶液は、－１０℃まで温められながら、５時間撹拌された。飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（９５ｍＬ）およびジクロロメタン（４７．５ｍＬ）が、添加された。層は分離され、そして水性層は、ジクロロメタン（２８．５ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（４７．５ｍＬ）で、洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。減圧下の濃縮、および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～１００％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、５．２４ｇの目標生成物をもたらした。

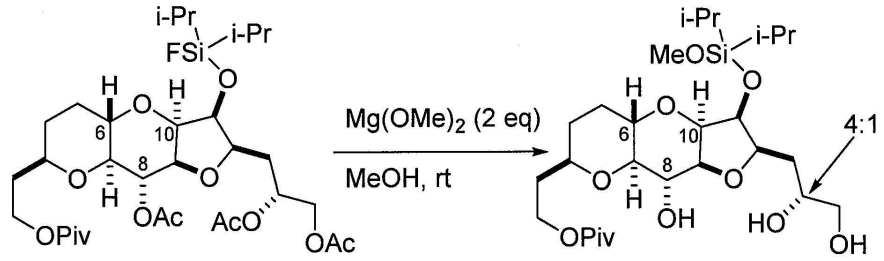
【数１０】

^{1}H NMR (4:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.12 - 1.16 (m, 14 H) 1.18 (s, 9 H) 1.23 - 1.47 (m, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 1.91 - 2.03 (m, 2 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.92 (dd, *J*=10.3, 9.4 Hz, 1 H) 3.29 - 3.40 (m, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 2 H) 3.98 - 4.19 (m, 4 H) 4.29 (dd, *J*=12.0, 3.2 Hz, 1 H) 4.38 - 4.49 (m, 2 H) 5.13 - 5.25 (m, 1 H) 5.32 (dd, *J*=10.5, 7.9 Hz, 1 H).

【０２５６】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｒ，９ａＳ）－２－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－９－ヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５０】

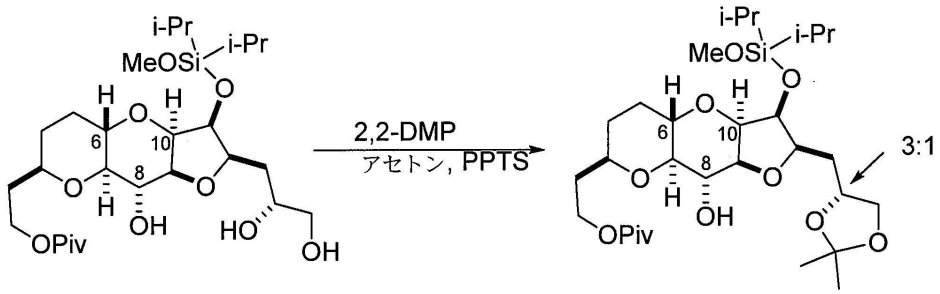


３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｒ，９ａＲ）－９－アセトキシ－３－（（フルオロジイソプロピルシリル）オキシ）－７－（２－（ピバロイルオキシ）エチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジアセタート（２９７ｍｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）は、周囲温度でメタノール（４．４６ｍＬ）に溶解された。ＭｅＯＨにおける０．５Ｍマグネシウムメトキシド（１．５７３ｍＬ、０．８７８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、終夜撹拌された。さらなるマグネシウムメトキシド溶液（０．５Ｍ、１．５７ｍＬ、０．８７８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（５．０ｍＬ）により停止される前まで、周囲温度で１０時間撹拌された。ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）は添加され、そして結果として生じる白色混合物は、周囲温度で２０分間撹拌された。層は分離され、そして水性層は、ＥｔＯＡｃ（１６ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（４．０ｍＬ）で２回、洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過および減圧下の濃縮により、灰色がかった白色の泡状固形物として０．２１１ｇの目標生成物をもたらした。

【０２５７】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｒ，９ａＳ）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－９－ヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５１】



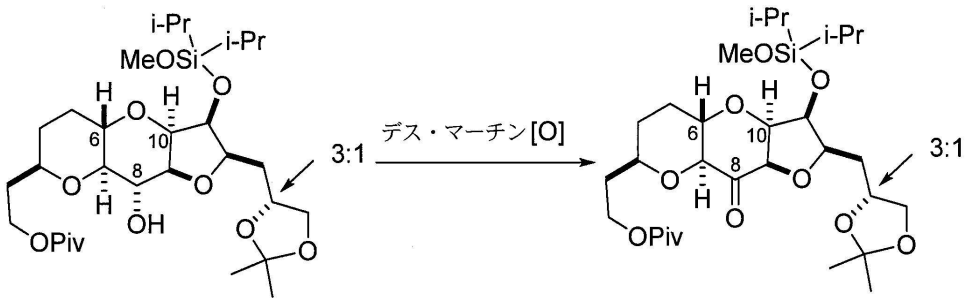
２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｒ，９ａＳ）－２－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－９－ヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（０．１９０ｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）は、アセトン（２．２８０ｍＬ）

に溶解された。２，２－ジメトキシプロパン（０．５７０ｍＬ、４．６４１ｍｍｏｌ）およびピリジニウムｐ－トルエンスルホナート（０．０１７ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）は、添加された。結果として生じる溶液は、周囲温度で１時間にわたって撹拌され、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（３．８０ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）により、２回抽出され、そして合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１．９００ｍＬ、３３．２９９ｍｍｏｌ）で、洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過および濃縮により、０．２１４ｇの目標生成物をもたらした。

【０２５８】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９ａＲ）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－９－オキソデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５２】

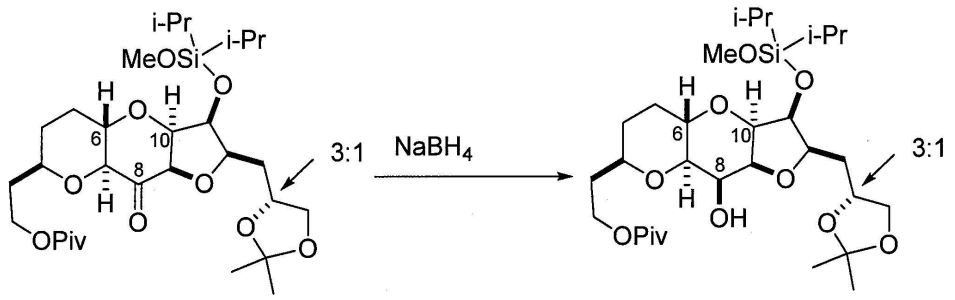


２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｒ，９ａＳ）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－９－ヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（０．２１４ｇ）は、ジクロロメタン（４．０７ｍＬ）に溶解された。重炭酸ナトリウム（０．１１３ｇ、１．３４９ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．２８６ｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）が、添加された。周囲温度で終夜撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（１０．１７ｍＬ、８５．３４ｍｍｏｌ）および水（４．０７ｍＬ、２２５．７ｍｍｏｌ）で希釈された。飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（２．０３３ｍＬ）およびチオ硫酸ナトリウム（０．２１３ｇ、１．３４９ｍｍｏｌ）は、それから添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で３０分間撹拌された。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（６．１０ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０３３ｍＬ）で、洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて濃縮により、２０６ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２５９】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－９－ヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５３】

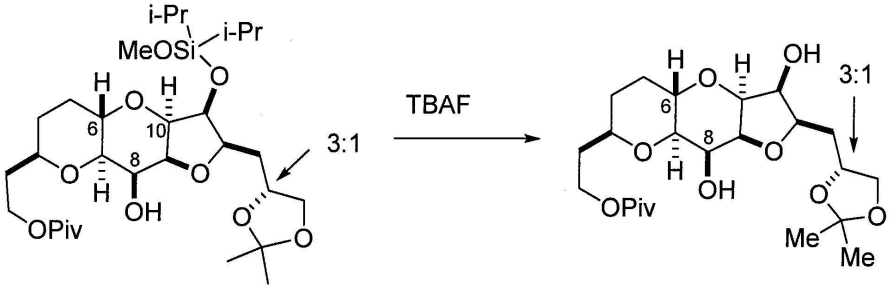


２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９ａＲ）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－９－オキソデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（２０６ｍｇ）は、メタノール（４．０４ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。それから、水素化ホウ素ナトリウム（０．０１９ｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）が添加された。反応は、０℃で３０分間撹拌され、そして飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（４．０ｍＬ）で停止された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（８．０ｍＬ）によって、２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で、洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、２１６ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２６０】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３，９－ジヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５４】



２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－３－（（ジイソプロピル（メトキシ）シリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－９－ヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（２１６ｍｇ）は、周囲温度でＴＨＦ（４．０ｍＬ）に溶解され、そして１０℃以下に冷却された。ＴＨＦ（０．５００ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）における１．０Ｍ　ＴＢＡＦが、添加された。すべての出発原料が消費されると、飽和NH_4Cl水溶液（２７重量％）（４．０ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１０．０４ｍＬ）により、２回抽出された。合わせた

有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて濃縮および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの３３～８０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、白色固体としての目標生成物の１１７ｍｇをもたらした。

【数１１】

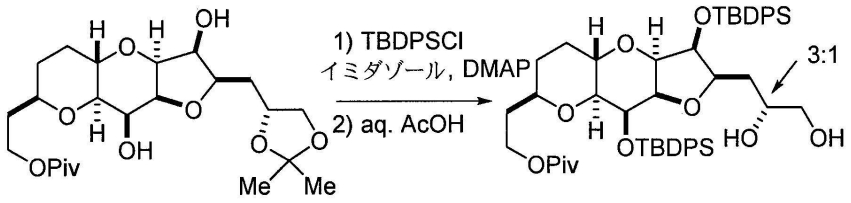
^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (s, 9 H) 1.35 (s, 3 H(minor)) 1.36 (s, 3 H(major)) 1.40 (s., 3 H(minor)) 1.41 (s, 3 H(major)) 1.70 - 2.01 (m, 7 H) 2.13 - 2.21 (m, 1 H) 3.00 (dd, *J*=9.7, 2.1 Hz, 1 H(major)) 3.01 (dd, *J*=9.7, 2.1 Hz, 1 H(minor)) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 3.59 (dd, *J*=8.2, 7.3 Hz, 1 H(major)) 3.61 (dd, *J*=8.1, 7.2 Hz, 1 H(minor)) 4.00 - 4.22 (m, 8 H) 4.22 - 4.31 (m, 1 H) 4.43 (dd, *J*=8.9, 4.5 Hz, 1 H)

所望の生成物およびＣ３－エピマーの共結晶が得られ、そして構造は、単結晶Ｘ線分析によって確認された（図７を参照）。

【０２６１】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２，３－ジヒドロキシプロピル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５５】



２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３，９－ジヒドロキシデカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（１１０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）は、周囲温度でＤＭＦ（２．２００ｍＬ）に溶解された。イミダゾール（１３１ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルクロロシラン（３０８μｌ、１．２０ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（１４．６５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）が、添加された。結果として生じる混合物は、４５℃で終夜撹拌された。さらなるイミダゾール（１６３ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、ＴＢＤＰＳ－Ｃｌ（３０８μｌ、１．１９９ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（２９．３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）が添加された。６０℃から７０℃の間の温度で１０時間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（１５ｍＬ）および飽和NH_4Cl溶液（８ｍＬ）で処理された。水性層は分離され、そしてＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（各々３ｍＬ）で２回洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、モノシリルエーテル（８１ｍｇ）および出発原料（１９ｍｇ）と共に、１０重量％の純度の０．７５ｇの２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（（２，２－ジメチル－１

，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラートをもたらした。モノシリルエーテル（８１ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）および回収された出発原料（１９ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）は、ジクロロメタン（１．５ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。２，６－ルチジン（０．０６８ｍＬ、０．５８１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルトリフルオロメタンスルホナート（０．０９７ｍＬ、０．３１４ｍｍｏｌ）が添加された。周囲温度で終夜撹拌された後に、反応混合物は、飽和NH_4Cl溶液（５ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１２ｍＬ）により、２回抽出された。合わせた有機層は、１Ｍ塩酸水溶液（３ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（２ｍＬ）、および３０％ＮａＣｌ水溶液（２ｍＬ）で、洗浄された。$MgSO_4$での乾燥および減圧下の濃縮により、０．２１５ｇの濃厚油状物がもたらされ、これは、前に分離された生成物に合わせられた。合わせた粗生成物に、酢酸（８．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）が、周囲温度で添加された。結果として生じる混合物は、２５～３０℃で終夜撹拌された。さらなる酢酸（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）が添加され、そして、反応混合物は、３５℃と４０℃の間の温度で４時間撹拌された。減圧下の濃縮、続いて溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～６０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、フィルム油状物としての０．１７１ｇの目標生成物をもたらした。

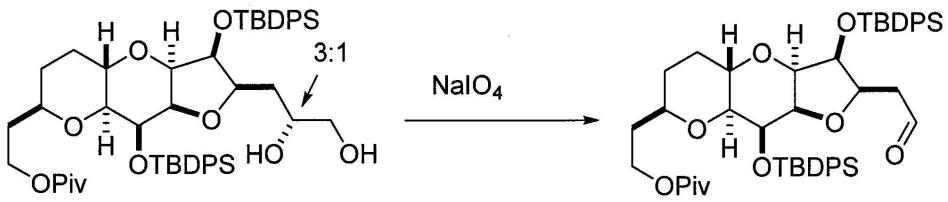
【数１２】

^{1}H NMR (3:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 - 1.12 (m, 18 H) 1.18 (s, 9 H) 1.28 - 1.68 (m, 5 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 1.95-2.10 (m, 1 H) 2.63 (d, *J*=4.7 Hz, 1 H(major)) 2.75 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H(minor)) 3.00 (dd, *J*=9.7, 4.1 Hz, 1 H(major)) 3.15 (dd, *J*=10.3, 4.7 Hz, 1 H(minor)) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.31 - 3.38 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.61 (dd, *J*=6.7, 4.7 Hz, 1 H) 3.70 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 3.79 - 3.84 (m, 1 H) 3.87 (ddd, *J*=9.3, 6.2, 3.2 Hz, 1 H) 3.95 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 4.06 - 4.14 (m, 1 H) 4.23 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 4.30 (dd, *J*=6.3, 5.1 Hz, 1 H(major)) 4.33 (dd, *J*=6.6, 4.2 Hz, 1 H(minor)) 7.28 - 7.45 (m, 12 H) 7.62 - 7.79 (m, 8 H)

【０２６２】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－オキソエチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５６】



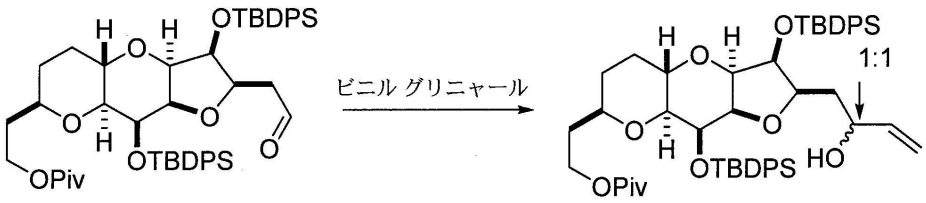
２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２，３－ジヒドロキシプロピル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（１４３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）に、周囲温度で、ＴＨＦ（２．９ｍＬ）および水（１．４ｍＬ）が添加された。結果として生じる混合物は、０℃に冷却され、そして過

ヨウ素酸ナトリウム（１８０ｍｇ、０．８４２ｍｍｏｌ）で処理された。周囲温度で２時間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（１２ｍＬ）で希釈された。混合物は、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（３．０ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で処理され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、１３６ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２６３】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５７】

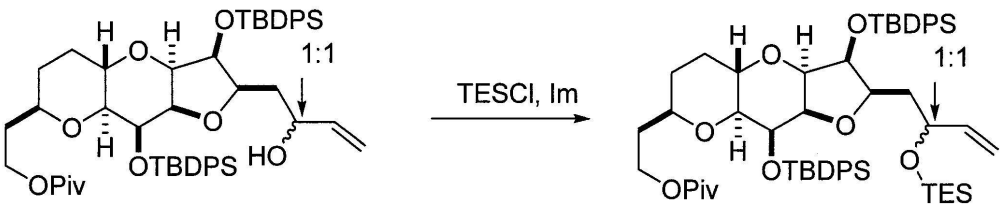


２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－オキソエチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（１３６ｍｇ）は、ＴＨＦ（２．７２ｍＬ、３３．２ｍｍｏｌ）に溶解され、そして－３０℃に冷却された。ビニルマグネシウムブロミド（ＴＨＦにて１．０Ｍ、０．３９４ｍＬ、０．３９４ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、－３０℃と－３５℃の間の温度で、２０分間撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（４．０ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められた。混合物は、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）により抽出され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$で乾燥された。濾過および濾液の濃縮により、白色泡状固形物としての１２９ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２６４】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート

【化１５８】

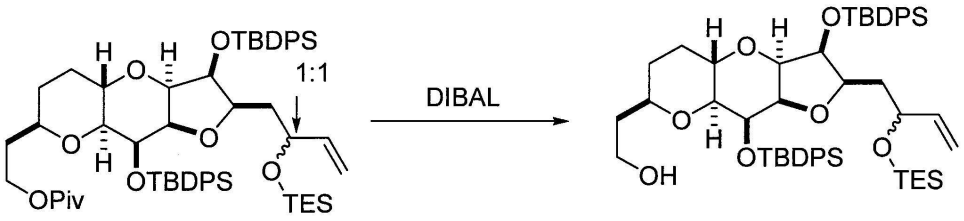


２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（１２９ｍｇ）は、周囲温度で、ジクロロメタン（３．０ｍＬ）に溶解された。イミダゾール（３９．４ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）、クロロトリエチルシラン（０．０４９ｍＬ、０．２８９ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（０．８８４ｍｇ、７．２４μｍｏｌ）が、添加された。周囲温度で２時間撹拌された後に、反応は飽和NH_4Cl水溶液（２７重量％、５．０ｍＬ）で停止された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１５ｍＬ）により抽出された。有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（３．０ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、油状物としての０．１５５ｇの所望の生成物をもたらした。

【０２６５】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エタノール

【化１５９】



２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エチルピバラート（１５５ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）は、ジクロロメタン（２．９１ｍＬ）に溶解され、そして－７８℃に冷却された。トルエンにおけるＤＩＢＡＬ（１．０Ｍ、０．７２４ｍＬ、０．７２４ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、１時間撹拌された。メタノール（０．１ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）および水（２．９ｍＬ）におけるロシェル塩（６１３ｍｇ、２．１７３ｍｍｏｌ）の溶液が、添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められるようにされた。層は分離され、そして水性層は、ジクロロメタン（２．９１ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１．４５７ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、濃縮、および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、白色泡状物としての１０７ｍｇの目標生成物をもたらした。

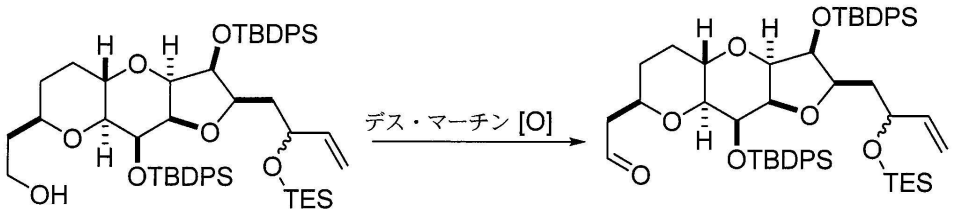
【数１３】

^{1}H NMR (1:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.48 - 0.57 (m, 3 H) 0.58 - 0.67 (m, 3 H) 0.83 - 0.93 (m, 4.5 H) 0.94 - 1.02 (m, 4.5 H) 1.06 - 1.18 (m, 18 H) 1.28 - 1.72 (m, 6.5 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 1.95 - 2.04 (m, 0.5 H) 2.12 (dd, *J*=10.3, 4.4 Hz, 1 H) 2.98 (dd, *J*=9.7, 3.2 Hz, 0.5 H) 3.11 (dd, *J*=9.7, 6.2 Hz, 0.5 H) 3.30 (t, *J*=5.1 Hz, 0.5 H) 3.33 - 3.40 (m, 0.5 H) 3.41 - 3.57 (m, 2.5 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 3.84 - 3.90 (m, 0.5 H) 3.92 - 4.02 (m, 0.5 H) 4.03 - 4.25 (m, 2.5 H) 4.32 (dd, *J*=5.9, 3.2 Hz, 0.5 H) 4.34 - 4.41 (m, 0.5 H) 4.93 - 5.16 (m, 2 H) 5.59 - 5.80 (m, 1 H) 7.24 - 7.46 (m, 12 H) 7.57 - 7.83 (m, 8 H).

【０２６６】

２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセトアルデヒド

【化１６０】



２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）エタノール（８０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）は、周囲温度でジクロロメタン（１．６０ｍＬ、２４．９ｍｍｏｌ）に溶解された。重炭酸ナトリウム（３６．５ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（１１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）が、添加された。３時間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（２．０ｍＬ）、水（１．０ｍＬ）、およびチオ硫酸ナトリウム（１３７ｍｇ、０．８６８ｍｍｏｌ）により処理された。結果として生じる混合物は、周囲温度で３０分にわたり撹拌された。層は分離され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$で乾燥された。濾過、濃縮、およびｎ－ヘプタン／ＥｔＯＡｃ（２／１、２０ｍＬ）のシリカゲルプラグによる濾過により、無色フィルム状物としての７６ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数１４】

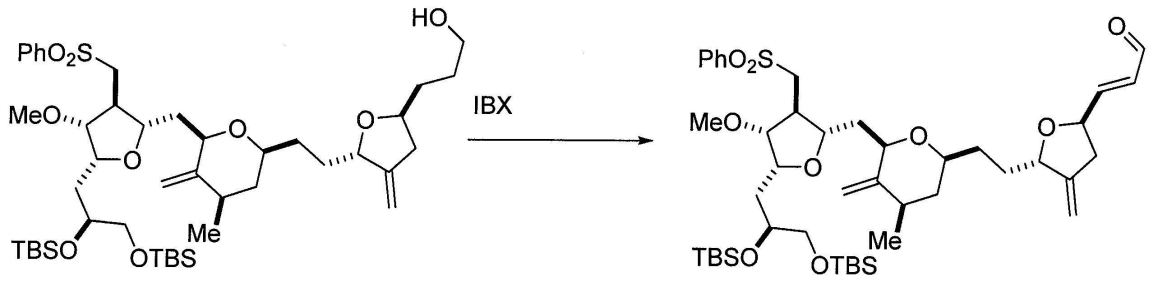
^{1}H NMR (1:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.45 - 0.56 (m, 3 H) 0.56 - 0.65 (m, 3 H) 0.79 – 1.00 (m, 9 H) 1.06 - 1.17 (m, 18 H) 1.27 - 1.40 (m, 4.5 H) 1.59 - 1.67 (m, 1 H) 1.77 (m, 0.5 H) 1.85 - 1.99 (m, 1 H) 2.04 - 2.09 (m, 1 H) 2.14 (br. s., 0.5 H) 2.16 - 2.20 (m, 0.5 H) 2.23 (dd, *J*=4.5, 1.9 Hz, 0.5 H) 2.30 (dd, *J*=7.9, 2.1 Hz, 0.5 H) 2.97 (dd, *J*=9.7, 3.2 Hz, 0.5 H) 3.03 (m, *J*=9.8, 5.7 Hz, 0.5 H) 3.47 (dd, *J*=6.3, 4.5 Hz, 0.5 H) 3.54 - 3.76 (m, 2.5 H) 3.92 (dd, *J*=7.0, 5.6 Hz, 0.5 H) 3.98 - 4.29 (m, 3.5 H) 4.37 (dd, *J*=6.2, 3.2 Hz, 1 H) 4.94 (dt, *J*=10.3, 1.4 Hz, 0.5H) 4.99 - 5.07 (m, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 0.5 H) 5.58 - 5.78 (m, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 12H) 7.63 - 7.82 (m, 8 H) 9.43 (t, *J*=2.1 Hz, 0.5 H) 9.51 (t, *J*=1.9 Hz, 0.5 H)

【０２６７】

実施例２：Ｃ．１５－Ｃ．１６大環化のためのの基質の調製

（Ｅ）－３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）アクリルアルデヒド

【化１６１】



ＤＭＳＯ／トルエン（２０／４０ｍＬ）における、３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１－オール（２．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＩＢＸ（４．１１ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）、安息香酸（１．７９ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）、および重炭酸ナトリウム（０．４２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）が、周囲温度で添加された。脱気後に、反応混合物は、７５℃で６時間撹拌された（反応フラスコは、光から保護するためアルミホイルによって包まれた）。さらなるＩＢＸ（５時間後に２ｇ、１０時間後に３ｇ）が添加され、そして混合物は、７７℃でさらに６時間撹拌された。１５０ｍＬのＭＴＢＥが添加され、そして結果として生じる混合物は、飽和$NaHCO_3$溶液で２回度洗浄された。有機層は、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、１．５ｇの目標生成物をもたらした。

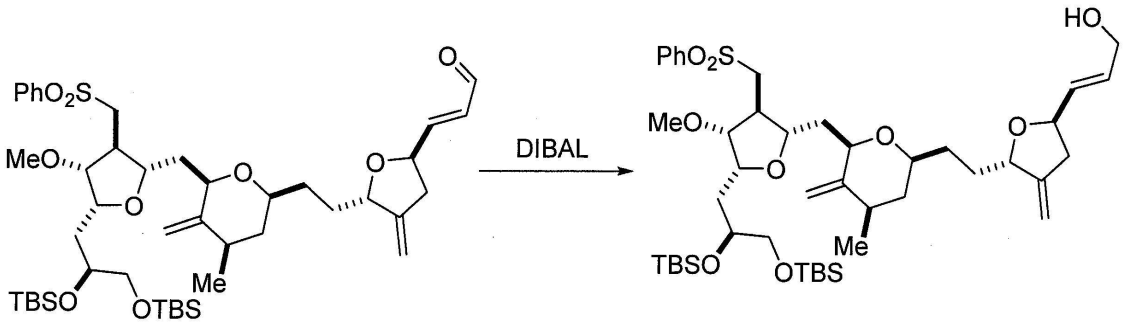
【数１５】

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 12 H) 0.79 - 0.82 (m, 18 H) 1.01 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.38 - 1.341 (m, 1 H) 1.42 - 1.54 (m, 3 H) 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 1.90 - 1.95 (m, 1 H) 1.97 - 2.16 (m, 3 H) 2.35 - 2.45 (m, 2 H) 2.46 - 2.49 (m, 2 H) 2.76 - 2.81 (m, 1 H) 2.91 – 3.00 (m, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 3.35 – 3.42 (m, 2 H) 3.46 - 3.62 (m, 2 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.65 – 3.68 (m, 2 H) 3.70 – 3.77 (m, 2 H) 4.07 - 4.28 (m, 1 H) 4.66 – 4.70 (m, 2 H) 4.78 (br s, 1 H) 4.84 - 4.90 (m, 1 H) 6.17 (ddd, J = 15.6, 7.8, 1.6 Hz, 1H) 6.70 (dd, J = 15.6, 4.6 Hz, 1H) 7.50 – 7.55 (m, 2 H) 7.60 -7.64 (m, 1 H) 7.87 (d, J= 9.9 Hz, 2 H) 9.49 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)

【０２６８】

（Ｅ）－３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロプ－２－エン－１－オール

【化１６２】



（Ｅ）－３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４メトキシ３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）アクリルアルデヒド（３．４ｇ）は、ＴＨＦ（７０ｍＬ）に溶解され、そして－７０℃まで冷却された。トルエンにおけるＤＩＢＡＬ（１．０Ｍ、５．４２ｍＬ）が、この温度にて添加され、結果として生じる溶液は、２時間にわたって－５０℃までゆっくりと温められた。この時に反応は、メタノールによって停止され、続いて塩化アンモニウム水溶液およびＭＴＢＥを添加した。結果として生じる混合物は、室温で、２時間撹拌された。この混合物の抽出作業は、粗生成物をもたらし、これは溶離剤としてのヘキサン／酢酸エチル（３：１～１：１）によるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより精製されて、油状物としての２．４ｇの所望の生成物をもたらした。

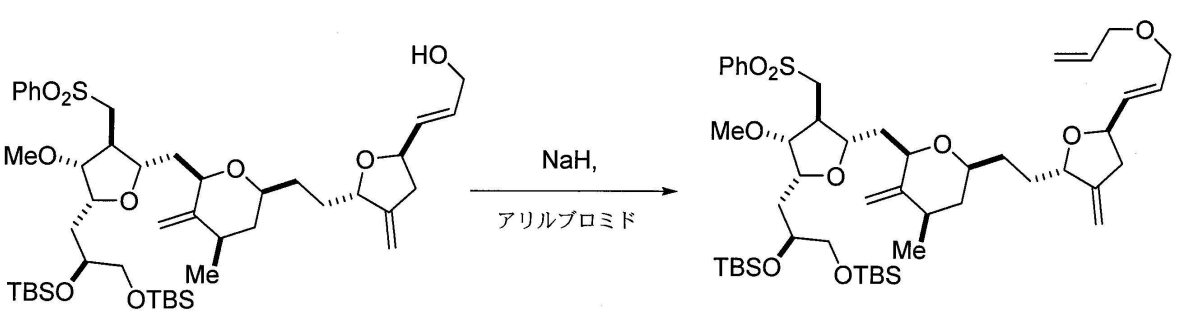
【数１６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.03 - 0.05 (m, 12 H) 0.80 - 0.86 (m, 18 H) 0.94 – 1.03 (m, 4 H) 1.31 - 1.41 (m, 2 H) 1.42 - 1.53 (m, 3 H) 1.61 - 1.88 (m, 3 H) 1.92 - 1.98 (m, 2 H) 2.10 - 2.17 (m, 2 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.46 - 2.49 (m, 1 H) 2.50 - 2.66 (m, 1 H) 2.92 – 3.01 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.39 – 3.43 (m, 2 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.61 - 3.63 (m, 1 H) 3.64 – 3.78 (m, 3 H) 4.07 - 4.08 (m, 1 H) 4.02 – 4.05 (m, 1H) 4.36 – 4.41 (m, 1 H) 4.60 – 4.63 (br s, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 4.85 - 4.89 (m, 1 H) 5.62 – 5.68 (m, 1H) 5.79 – 5.81 (m, 1H) 7.52 – 7.56 (m, 2 H) 7.60 -7.64 (m, 1 H) 7.87 – 7.89 (m, 1 H).

【０２６９】

（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン

【化１６３】



５℃の乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）における（Ｅ）－３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロプ－２－エン－１－オール（０．４２ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（油中６０％、３０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じるスラリーは、周囲温度で２０分間エージングされた。アリルブロミド（０．０６０ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（０．０１８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で１６時間撹拌された。反応は、飽和NH_4Cl水溶液の添加により停止された。酢酸エチルでの抽出、減圧下の濃縮、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、油状物としての０．２８ｇの目標生成物をもたらした。

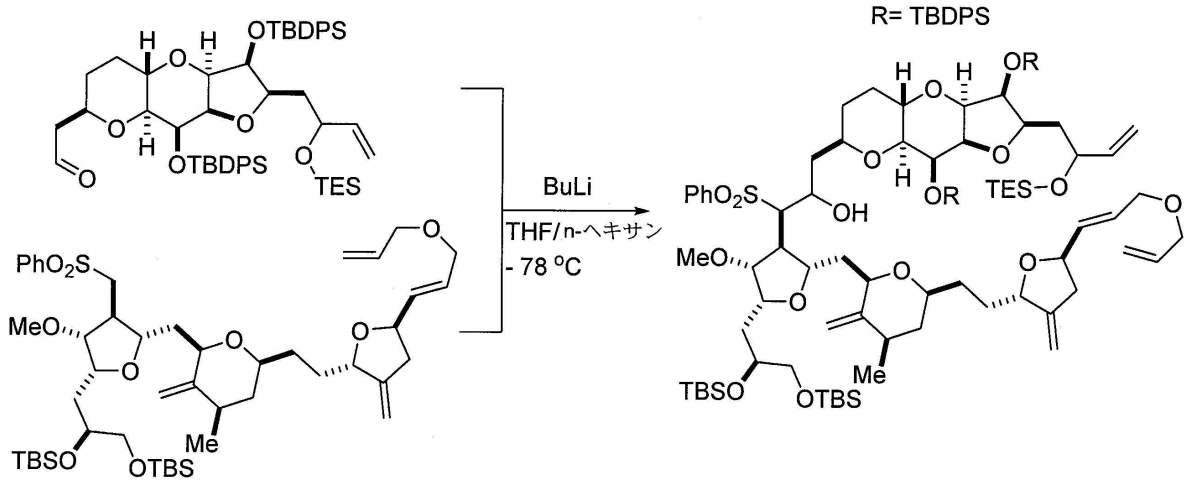
【数１７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.037 (s, 3 H) 0.044 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.87 - 0.89 (m, 18 H) 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.22 - 1.32 (m, 1 H) 1.37 - 1.48 (m, 2 H) 1.52-1.62 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 2 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.31 - 2.42 (m, 1 H) 2.52 - 2.60 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 2.96 - 3.08 (m, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.48 (m, *J*=5.5 Hz, 1 H) 3.54 - 3.62 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.76-3.87 (m, 3 H) 3.94 - 4.00 (m, 4 H) 4.26 - 4.34 (m, 1 H) 4.43 (q, *J*=6.6 Hz, 1 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.77 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 4.85 (s, 1 H) 4.89 - 4.96 (m, 1 H) 5.17 (dq, *J*=10.5, 1.3 Hz, 1 H) 5.27 (dq, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1 H) 5.65 - 5.82 (m, 2 H) 5.84 - 5.98 (m, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.65 - 7.73 (m, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H).

【０２７０】

（１Ｓ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－１－（フェニルスルホニル）プロパン－２－オール

【化１６４】



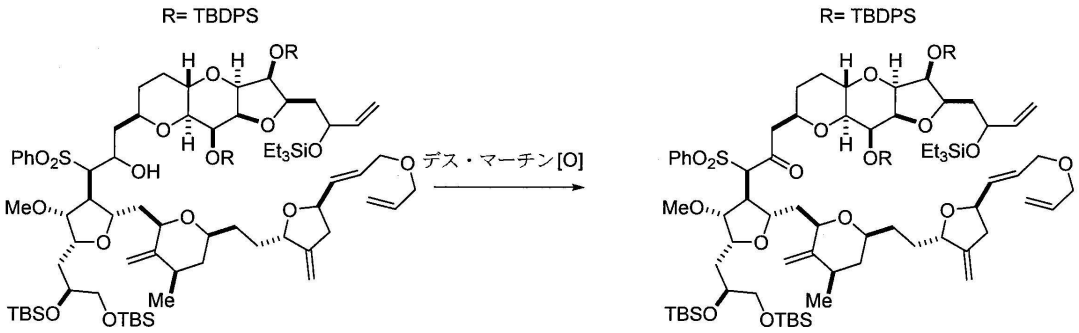
２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセトアルデヒド（７６ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（０．７６０ｍＬ、９．２７５ｍｍｏｌ）に溶解され、そして０℃に冷却された。ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ、０．１０８ｍＬ、０．１７４ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、０℃で３０分間撹拌され、そして－７８℃に冷却された。ｎ－ヘキサン（１．５２ｍＬ）における（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキ

シ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン（１４７ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）の溶液が添加され、そして反応混合物は、－７８℃で１時間撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（３．０ｍＬ）、水（１．０ｍＬ）、およびＭＴＢＥ（８．０ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められた。有機層は分離され、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、減圧下の濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～５０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、１５２ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２７１】

（１Ｓ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－１－（フェニルスルホニル）プロパン－２－オン

【化１６５】



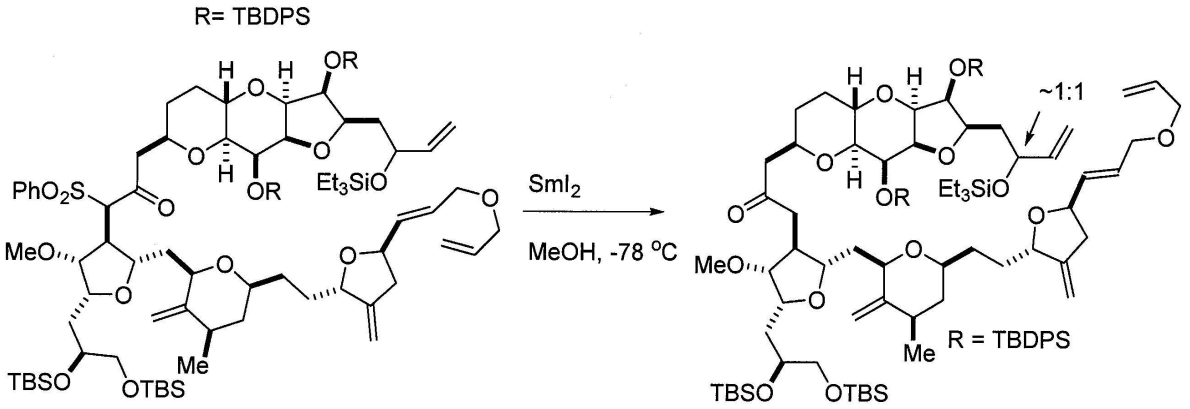
（１Ｓ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－１－（フェニルスルホニル）プロパン－２－オール（１５２ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）は、周囲温度でジクロロメタン（３．０４ｍＬ）に溶解された。重炭酸ナトリウム（３５．３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（８９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で終夜撹拌された。ＭＴＢＥ（７．６００ｍＬ）、水（１．５２ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（３．０４ｍＬ）、およびチオ硫酸ナトリウ

ム（１３３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）が添加された。周囲温度で１時間撹拌した後に、層は分離された。有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（３．０ｍＬ）により洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１２～２５％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、７７ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２７２】

１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）プロパン－２－オン

【化１６６】



（１Ｓ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－１－（フェニルスルホニル）プロパン－２－オン（７７ｍｇ）は、ＴＨＦ（１．２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．７７ｍＬ）に溶解された。結果として生じる溶液は－７８℃に冷却され、０．１Ｍサマリウムジヨージド（１．２８ｍＬ、０．１２８ｍｍｏｌ）で１時間処理された。反応は、ロシェル塩（３８５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３８５ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、および水（３．８５ｍＬ）の混合物により、停止された。ＭＴＢＥ（５．０ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められた。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（５．０ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２５～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、４６ｍｇの目標生成物をもたらした。

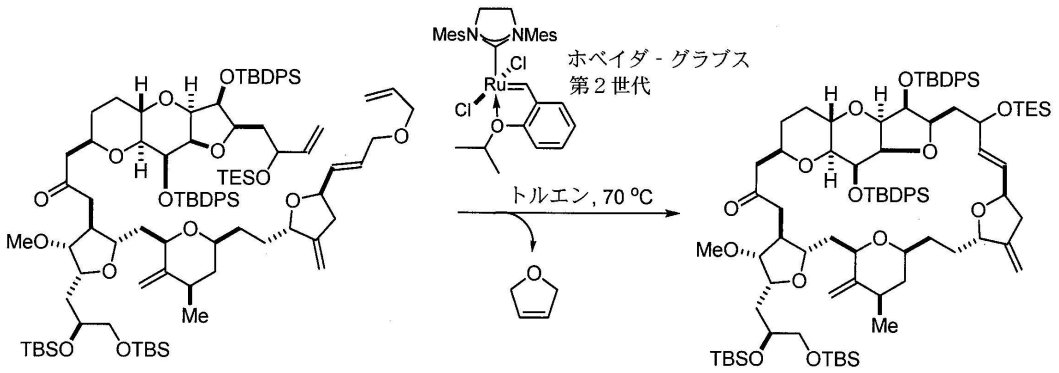
【数１８】

^{1}H NMR (1:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm -0.01 - 0.13 (m, 12 H) 0.46 - 0.65 (m, 6 H) 0.84 - 0.99 (m, 27 H) 1.02 - 1.16 (m, 21 H) 1.22 - 1.36 (m, 1 H) 1.45 - 1.82 (m, 10 H) 1.87 - 2.29 (m, 9 H) 2.32 - 2.45 (m, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 1 H) 2.98 (dd, *J*=9.5, 3.1 Hz, 0.5 H) 3.04 (dd, *J*=9.7, 5.3 Hz,0.5 H) 3.20 (t, *J*=4.0 Hz, 1 H) 3.30 (s, 1.5H) 3.34 (m, 1.5 H) 3.39 - 3.90 (m, 12 H) 3.92 - 4.03 (m, 4 H) 4.06 - 4.24 (m, 3 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 4.39 - 4.51 (m, 2 H) 4.73 - 4.86 (m, 3 H) 4.91 - 5.06 (m, 3 H) 5.16 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 5.22 - 5.30 (m, 1 H) 5.58 - 5.82 (m, 3 H) 5.84 - 5.97 (m, 1 H) 7.26 - 7.43 (m, 12 H) 7.62 - 7.80 (m, 8 H)

【０２７３】

実施例３：Ｃ．１５－Ｃ．１６大環化による式（ＩＤ）の化合物の調製

【化１６７】

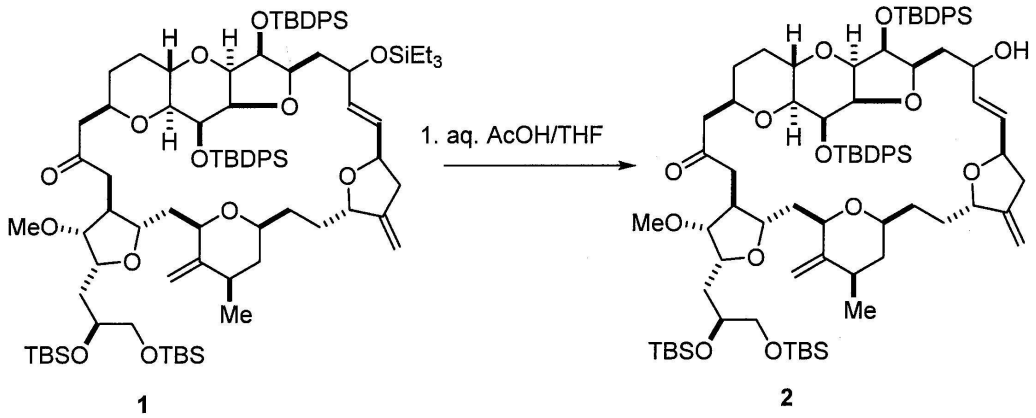


１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ｂｕｔ－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）プロパン－２－オン（３２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）は、トルエン（７．０ｍＬ）に溶解された。ホベイダーグラブス第２世代触媒（１．４４８ｍｇ、２．３０４μｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、７０℃まで加熱された。７０℃で終夜撹拌された後に、反応混合物は、周囲温度まで冷却され、そして減圧下で濃縮された。溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～５０％の勾配を使用した、残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、９．３ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数１９】

MS *m/z* 1591.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (1.5:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 0.01 - 0.10 (m, 12 H) 0.58 (td, *J*=7.8, 5.7 Hz, 6 H) 0.81 - 0.97 (m, 30 H) 1.00 - 1.12 (m, 18 H) 1.17 - 2.80 (m, 24 H) 2.88 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H(major)) 2.97 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H(minor)) 3.29 - 3.35 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H(major)) 3.42 (s, 3 H(minor)) 3.42-3.85 (m, 10H), 3.96 - 4.15 (m, 3 H) 4.34 (m, 2 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.54 -4.70 (m, 1H) 4.78 - 4.82 (m, 1 H) 4.85 (br. s., 1 H) 4.90 - 4.92 (m, 1 H) 4.96 - 5.01 (m, 1 H) 5.51 (dd, *J*=15.2, 7.0 Hz, 1 H(minor)) 5.81 (ddd, *J*=15.4, 7.6, 1.3 Hz, 1 H(major)) 6.32 (dd, *J*=15.2, 3.5 Hz, 1 H(major)) 6.59 (dd, *J*=15.4, 8.9 Hz, 1 H(minor)) 7.28 - 7.45 (m, 12 H) 7.52 - 7.78 (m, 8 H)

【０２７４】
【化１６８】



1 2

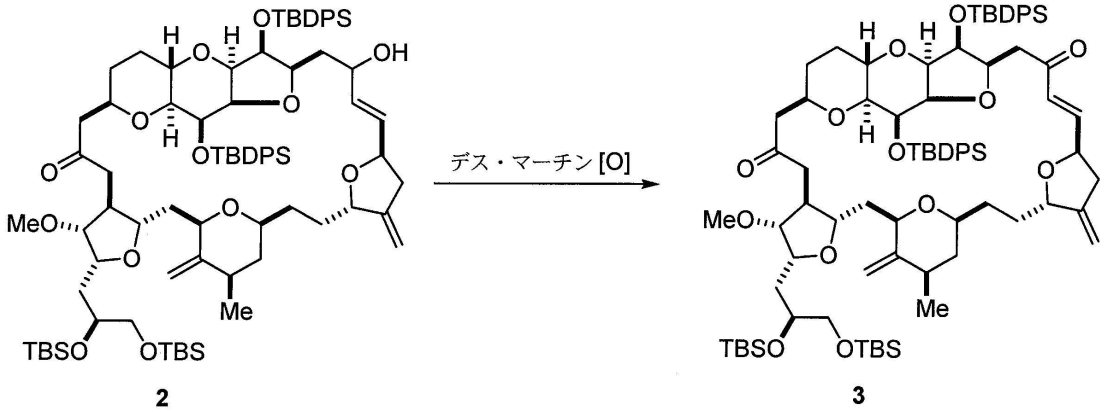
化合物１（４．６ｍｇ、２．９μｍｏｌ）は、周囲温度でＴＨＦ（１．１ｍＬ）に溶解された。溶液に酢酸（０．５ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）が添加された。周囲温度で３時間撹拌された後に、結果として生じる混合物は、減圧下で濃縮された。残渣は、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、４．０ｍｇの化合物２をもたらした。

【数２０】

^1H NMR (major isomer, 400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm -0.02 - 0.09 (m, 12 H) 0.88 (s, 9 H) 0.89 (s, 9 H) 1.03 (s, 9 H) 1.05 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 1.07 (s, 9 H) 1.25 - 2.81 (m, 24 H) 2.95 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H) 3.33 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.44 - 3.53 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 3.66 - 3.85 (m, 8 H) 4.08 (dd, *J*=8.6, 3.7 Hz, 1 H) 4.29 - 4.40 (m, 2 H) 4.42 - 4.48 (m, 1 H) 4.60 - 4.69 (m, 2 H) 4.79 (s, 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.99 (br. s., 1 H) 5.79 (ddd, *J*=15.7, 7.9, 1.6 Hz, 1 H) 6.54 (dd, *J*=15.4, 3.7 Hz, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 12 H) 7.52 - 7.76 (m, 8 H)

【０２７５】

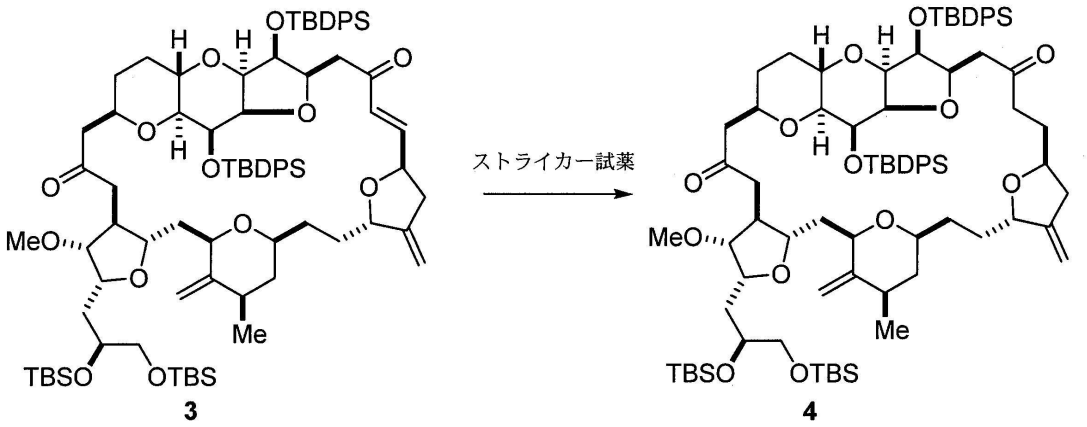
【化１６９】



化合物２（４．０ｍｇ、２．７５１μｍｏｌ）は、周囲温度でジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶解された。重炭酸ナトリウム（１．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（３．５ｍｇ、８．３μｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で終夜撹拌された。ＭＴＢＥ（３．０ｍＬ）、水（１．０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（１．０ｍＬ）、およびチオ硫酸ナトリウム（２．１７４ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で３０分間にわたり撹拌された。有機層は分離され、３０％ＮａＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）によって洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、その後の減圧下の濃縮により、３．３ｍｇの化合物３をもたらした。

【０２７６】

【化１７０】

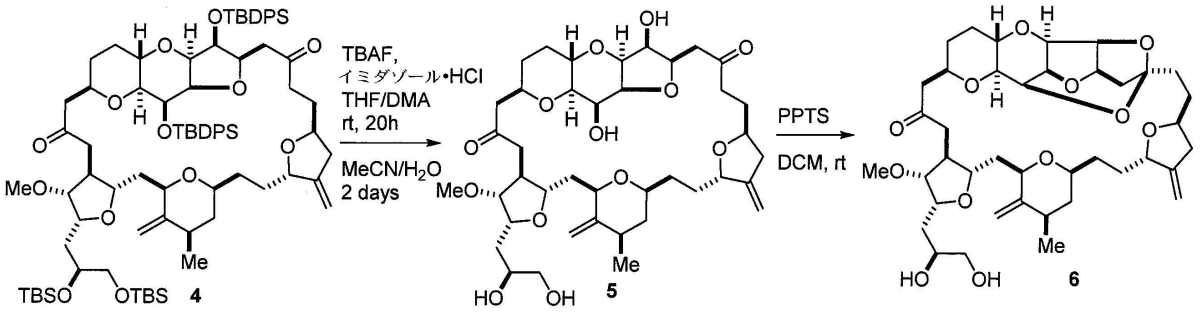


化合物３（３．３ｍｇ、２．３μｍｏｌ）は、周囲温度で脱酸素トルエン（０．５ｍＬ）に溶解された。脱酸素（４０分間窒素パージされた）水（２μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）、その後にストライカー試薬（４．５ｍｇ、２．３μｍｏｌ）が、添加された。１時間後、さらなるストライカー試薬（約２ｍｇ）が添加された。さらに１時間撹拌された後に、反応混合物は、空気で処理された。沈殿物が生じた。濃縮、その後の溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～２０％の勾配を使用したカラムクロマトグラフィに

よる精製により、２．５ｍｇの化合物４をもたらした。
【数２１】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.03 - 0.10 (m, 12 H) 0.88 (s, 9 H) 0.90 (s, 9 H) 1.00 (s, 9 H) 1.05 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 1.08 (s, 9 H) 1.20 -2.20 (m, 21 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.46 - 2.81 (m, 6H) 2.90-2.99 (m, 1 H) 3.05 (t, *J*=11.7 Hz, 1 H) 3.09 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H) 3.32 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.48 (dd, *J*=4.5, 3.7 Hz, 1 H) 3.51 (dd, *J*=10.5, 5.0 Hz, 1 H) 3.58 (dd, *J*=10.4, 5.7 Hz, 1 H) 3.69 - 3.92 (m, 7 H) 4.05 (dd, *J*=8.8, 3.2 Hz, 1 H) 4.11 - 4.20 (m, 1 H) 4.35 (m, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.86 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.98 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.27 - 7.46 (m, 12 H) 7.58 - 7.69 (m, 8 H)

【０２７７】
【化１７１】

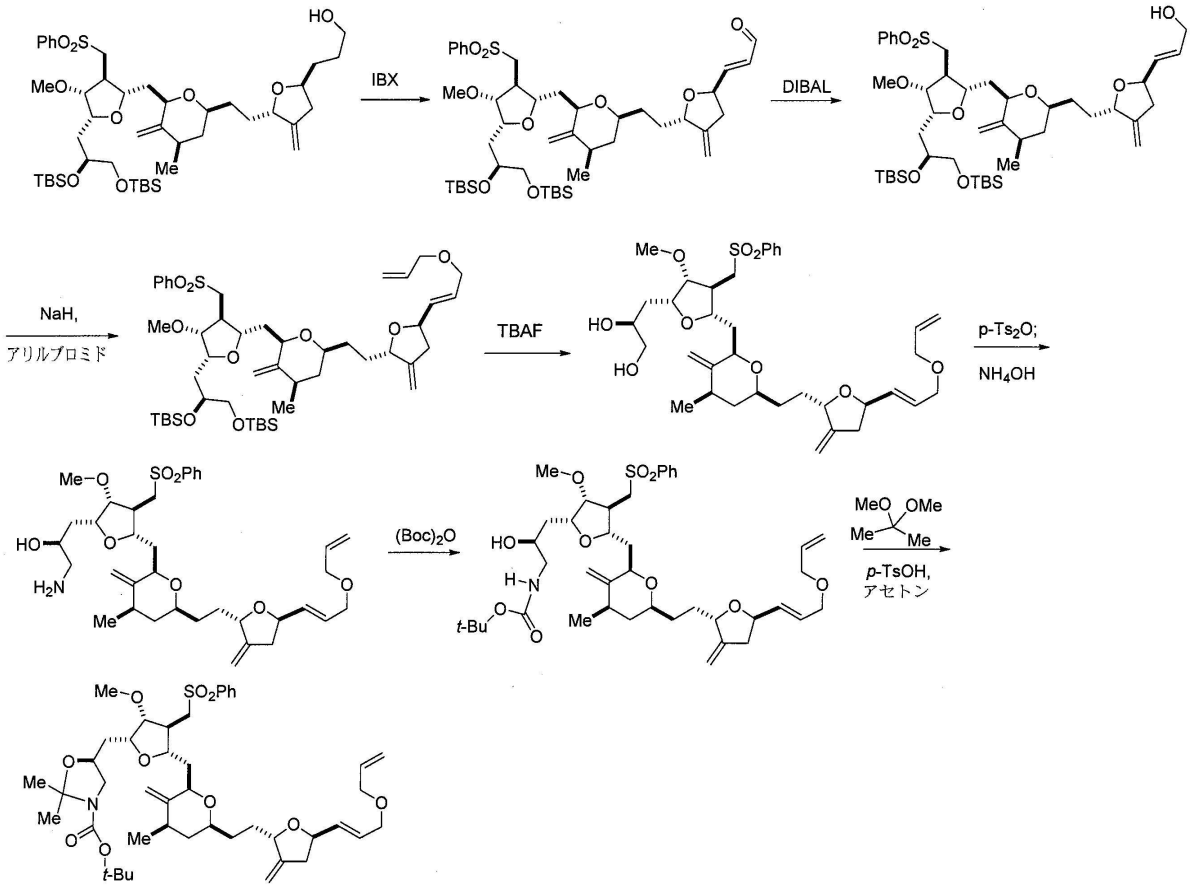


バイアル中の化合物４（２．５ｍｇ、１．７１９μｍｏｌ）に、周囲温度で、ＴＨＦ（２３０μｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（８８μｌ）が添加された。ＴＢＡＦ（３４μｌ、０．０３４ｍｍｏｌ）およびイミダゾール塩酸塩（１．８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の混合物が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で２０時間にわたり撹拌された。アセトニトリル（６０μＬ）および水（２０μＬ）の混合物が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で２日間撹拌された。３０％ＮａＣｌ水溶液（０．１３ｍＬ）およびトルエン（０．７ｍＬ）が、添加された。層は分離され、そして水性層は、ＴＨＦ（１．４ｍＬ）およびトルエン（１．４ｍＬ）の混合物で２回抽出された。合わせた有機層は、窒素の流れの下で濃縮された。残渣は、周囲温度でジクロロメタン（０．２ｍＬ）に溶解され、そしてＰＰＴＳ（０．８０ｍｇ、３．２μｍｏｌ）が、添加された。１時間後、および４時間後に、さらなるＰＰＴＳ（それぞれ０．４ｍｇおよび３ｍｇ）が、添加された。すべての出発原料が消費されると、反応混合物は、溶離剤としてヘプタン／酢酸エチル（１／１）、酢酸エチル、およびＭＴＢＥ／ＭｅＣＮ（１／１）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、１．６ｍｇの化合物６をもたらした。構造は、^{1}ＨＮＭＲスペクトルと報告されたスペクトルとの比較によって確認された。

【数２２】

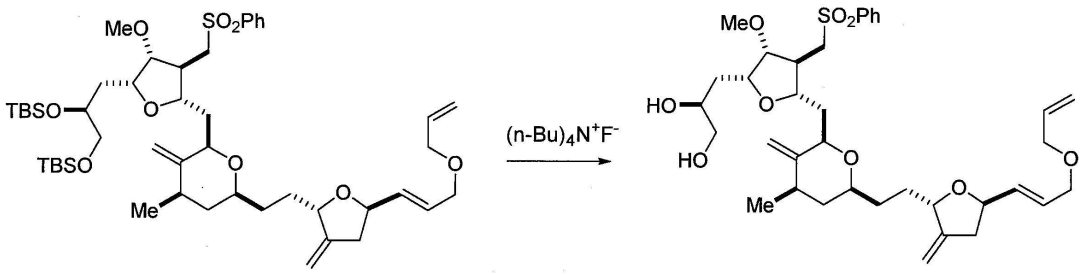
^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.01 - 1.10 (m, 2 H) 1.14 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.30 - 1.64 (m, 7 H) 1.70 - 2.54 (m, 17 H) 2.67 - 2.81 (m, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 2.96 - 2.98 (m, 1 H) 3.38 - 3.41 (m, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 3.50 (dd, *J*=11.4, 6.2 Hz, 1 H) 3.54 (dd, *J*=11.0,4.4 Hz, 1 H) 3.69 - 3.80 (m, 2 H) 3.84 - 3.94 (m, 3 H) 4.01 (t, *J*=10.6 Hz, 1 H) 4.10 - 4.18 (m, 2 H) 4.21 (dd, *J*=6.4, 4.6 Hz, 1 H) 4.27 - 4.39 (m, 2 H) 4.51 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 4.64 (t, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.74 (t, *J*=4.6 Hz, 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 4.92 (s, 1 H) 5.06 (s, 1 H) 5.17 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H)

【０２７８】
【化１７２】



【０２７９】
（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール

【化１７３】



５℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）における（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン（３．８ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦの１Ｍ ＴＨＦ溶液（１２．８ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）が添加された。反応は室温まで温められた。この温度での１６時間のエージング後、反応は、塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加により停止された。酢酸エチル（３０ｍＬ）による希釈後、相は分離された。水性層は、酢酸エチル（２Ｘ５０ｍＬ）で逆抽出され、そして有機層は合わせられた。合わせた有機層は、$MgSO_4$で乾燥された。減圧下での溶媒の除去、および溶離剤としてのヘプタン－エチルアセタート（２：１：から１：２）による残渣のフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより、油状物としての２．３ｇ（８１％）の所望の生成物をもたらした。

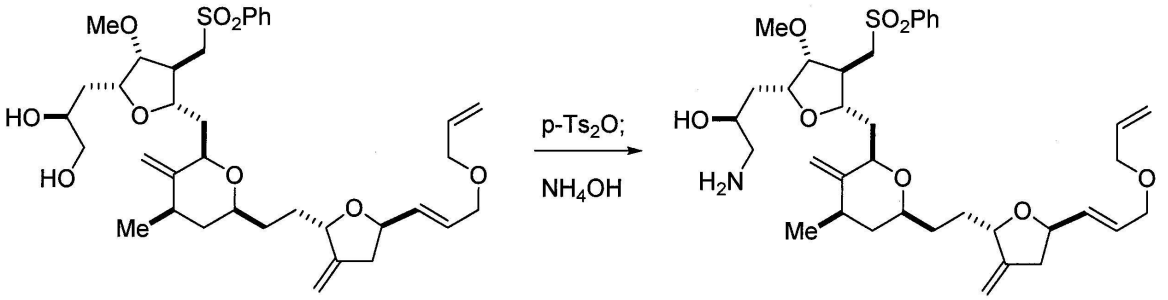
【数２３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 - 1.41 (m, 2 H) 1.47 - 1.54 (m, 4 H) 1.67 - 1.77 (m, 3 H) 1.86 - 1.96 (m, 3 H) 2.10 - 2.17 (m, 2 H) 2.28 - 2.33 (m, 1 H) 2.51 - 2.55 (m, 1 H) 2.56 - 2.66 (m, 1 H) 2.99 – 3.08 (m, 2 H) 3.29 – 3.34 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.39 – 3.59 (m, 4 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 3.84 - 3.90 (m, 3 H) 3.90 – 3.92 (m, 4 H) 4.20 – 4.28 (m, 1 H), 4.37 - 4.39 (m, 1 H) 4.63 - 4.64 (m, 1 H) 4.73 (br s, 1 H), 4.78 (br s, 1 H) 4.86 (m, 1 H) 5.10 – 5.13 (m, 1 H) 5.19 – 5.23 (m, 1 H) 5.66 – 5.73 (m, 1H) 5.81 – 5.88 (m, 1 H) 7.53 – 7.57 (m, 2 H) 7.62 -7.67 (m, 1 H) 7.86 – 7.90 (m, 2 H).

【０２８０】

（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－３－アミノプロパン－２－オール

【化１７４】



塩化メチレン（３０ｍＬ）における（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレン－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール（１．０５ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２，４，６－コリジン（０．８４ｍＬ、６．３５ｍｍｏｌ）およびピリジン（７μｌ、０．０８ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、－１０℃まで冷却され、そしてTs_2O（１．１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）が、２回に分けて添加された。反応は、－１０℃から－５℃の間の温度で３時間、０℃で２時間、撹拌された。反応はそれから室温まで温められ、そしてイソプロパノール（７５ｍＬ）および水酸化アンモニウム（８５ｍＬ）が添加された。室温で１６時間エージング後、さらなる水酸化アンモニウム（２０ｍｌ）が添加され、そして撹拌は、２６℃から３０℃の間の温度で６時間、続けられた。減圧下での有機溶剤の除去後、残渣は、塩化メチレン（３×４０ｍＬ）により抽出された。合わせた有機層は、塩水で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。溶媒の除去、および溶離剤としてのヘキサン／酢酸エチル（２：１から純粋酢酸エチル）による残渣のシリカゲルクロマトグラフィにより、泡状物としての所望の生成物をもたらした。生成物には少量の２，４，６－コリジンが混入していることから、それは、シクロヘキサンまたはｎ－ヘプタン（７４０ｍｇ、７０．６％）からの生成物の沈殿によってさらに精製された。

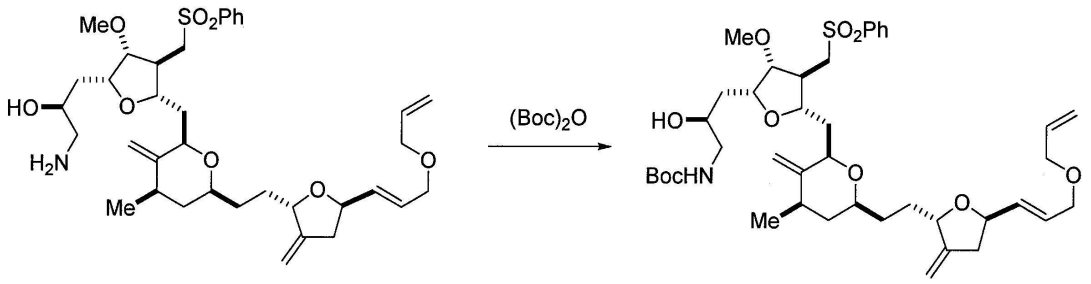
【数２４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 - 1.11 (m, 3 H) 1.22 - 1.37 (m, 2 H) 1.46 - 1.50 (m, 2 H) 1.78 - 1.84 (m, 3 H) 2.04 - 2.19 (m, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 2 H) 2.50 - 2.59 (m, 2 H) 2.63 - 2.90 (m, 2 H) 2.92 – 3.04 (m, 2 H) 3.12 – 3.22 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.36 – 3.39 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.54 - 3.56 (m, 1 H) 3.60 – 3.68 (m, 1 H) 3.78 – 3.94 (m, 4 H), 4.03 - 4.06 (m, 1 H) 4.07 - 4.19 (m, 1 H) 4.36 – 4.38 (m, 1 H), 4.58 - 4.86 (m, 4 H) 5.08 – 5.16 (m, 2 H) 5.63 – 5.68 (m, 2 H) 5.66 – 5.83 (m, 1H) 7.48 – 7.62 (m, 3 H) 7.84 – 7.89 (m, 2 H).

【０２８１】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－ヒドロキ

シプロピル）カルバマート
【化１７５】

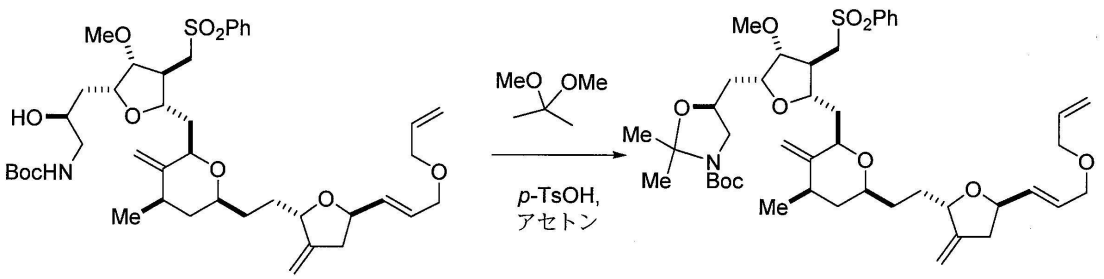


塩化メチレン（２０ｍＬ）における（Ｓ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレン－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－３－アミノプロパン－２－オール（０．７ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２２ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（２９０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）が添加された。混合物は、室温で、CO_2放出の排気とともに窒素下で、１４時間エージングされた。塩化アンモニウム水溶液（１５ｍｌ）による停止された後、相は分離された。水性層は、メチレンクロリド（１５ｍＬ）で抽出され、そして合わせた有機層は、塩水で洗浄され、そして濃縮乾固された。結果として生じる粗生成物は、ヘキサン－エチルアセタート（３：１から１：１）によるシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、油状物としての生成物（０．６ｇ、７４％）をもたらした。
【数２５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 1.25 (m, 7 H) 1.30 – 1.42 (m, 2 H) 1.37 (br s, 9 H) 1.43 – 1.56 (m, 3 H) 1.67 – 1.72 (m, 2 H) 1.81 – 1.93 (m, 2 H) 2.09 - 2.19 (m, 2 H) 2.27 - 2.33 (m, 1 H) 2.40 – 2.50 (m, 1 H) 2.51 – 2.59 (m, 1 H) 2.61 – 2.65 (m, 1 H) 3.00 - 3.10 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 3.33 – 3.39 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.51 – 3.53 (m, 1 H) 3.65 - 3.74 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 2 H) 3.90 – 3.91 (m, 3 H) 4.24 – 4.34 (m, 1 H) 4.36 – 4.38 (m, 1 H) 4.62 (d, J = 1.9 Hz 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 4.77 (br s, 1 H) 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 1 H) 4.93 (br s, 1 H) 5.12 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1 H), 5.18 – 5.23 (m, 1 H) 5.65 – 5.72 (m, 2 H) 5.80 – 5.87 (m, 1 H) 7.52 – 7.56 (m, 2 H) 7.61 – 7.65 (m, 1 H) 7.845 – 7.89 (m, 2 H).

【０２８２】
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシラート

【化１７６】



アセトン（１０ｍＬ）におけるｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレン－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－ヒドロキシプロピル）カルバマート（０．５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２，２－ジメトキシプロパン（１．０ｍＬ、８．１６ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（１５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）が添加された。反応混合物は、室温で、１．５時間撹拌された。重炭酸ナトリウム（２００ｍｇ）を添加した後に、反応はさらに１０分間撹拌された。酢酸エチル（４０ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈後、結果として生じる混合物は、相分離された。有機層は、酢酸エチル（２５ｍＬ）により逆抽出された。合わせた有機層は、塩水で洗浄され、そして濃縮乾固された。結果として生じる粗生成物は、溶離剤としてのヘプタン／酢酸エチルの４：１から２：１までの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、さらに精製されて、油状物（７６％）としての４００ｍｇの所望の生成物をもたらした。

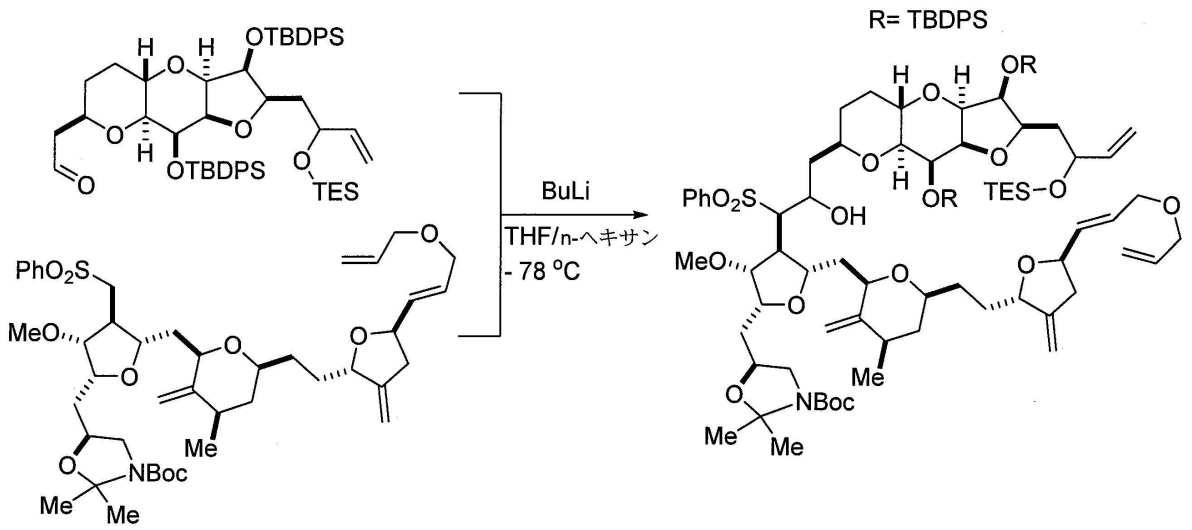
【数２６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 – 1.29 (m, 4 H) 1.3 – 1.5 (m, 4 H), 1.40 (br s 9H) 1.49 (s, 6 H) 1.66 – 1.69 (m, 1 H) 1.78 – 1.83 (m, 1 H) 1.89 – 1.98 (m, 1 H) 2.03 - 2.12 (m, 3 H) 2.27 – 2.32 (m, 1 H) 2.51 – 2.59 (m, 1 H) 2.61 – 2.64 (m, 1 H) 2.97 -3.08 (m, 3 H) 3.20 -3.33 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.46 – 3.53 (m, 1 H) 3.61 - 3.67 (m, 3 H) 3.80 - 3.91 (m, 4 H) 4.07 – 4.11 (m, 1 H) 4.20 – 4.25 (m, 1 H) 4.34 –4.37 (m, 1 H) 4.65 (d, d = 2.0 Hz, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 4.78 (br s, 1 H) 4.84 (d J = 2.0 Hz, 1 H) 5.10 – 5.23 (m, 2 H) 5.61 – 5.72 (m, 2 H) 5.80 – 5.87 (m, 1 H) 7.53 – 7.57 (m, 2 H) 7.61 – 7.65 (m, 1 H) 7.89– 7.90 (m, 2 H).

【０２８３】

１－（（５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（１Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－２－ヒドロキシ－１－（フェニルスルホニル）プロピル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－イル

）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン
【化１７７】



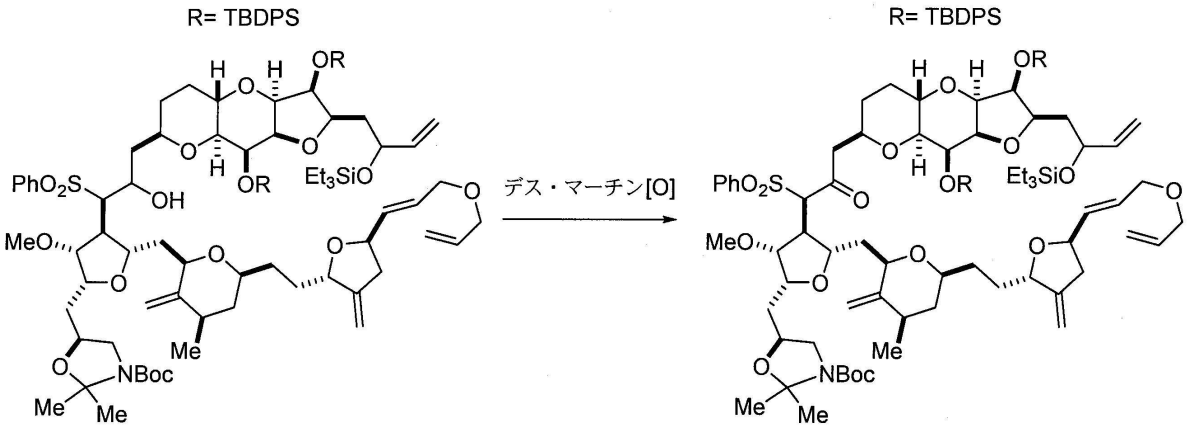
２－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセトアルデヒド（１００ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）に溶解され、そして０℃まで冷却された。ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ、０．１０９ｍＬ、０．１７４ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、０℃で３０分間撹拌され、それから－７８℃に冷却された。ｎ－ヘプタン（２．０ｍＬ）における１－（（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（０．１２８ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）の溶液、そして反応混合物は、－７８℃で１時間撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（４．０ｍＬ）、水（１．３ｍＬ）、およびＭＴＢＥ（１０．５ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度まで温められた。有機層は分離され、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．６ｍＬ）により洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、減圧下の濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～６６％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、１４２ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２８４】

（５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（１Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－２－オキソ－１－（フェニルスルホニル）プロピル）－３－メ

トキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシラート

【化１７８】

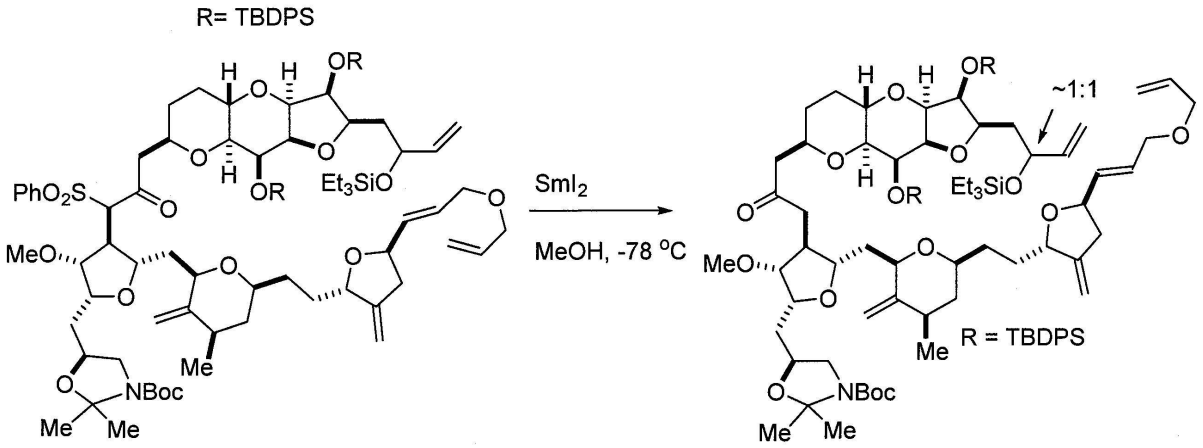


（５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（１Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－２－ヒドロキシ－１－（フェニルスルホニル）プロピル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシラート（０．１４２ｇ．０８３ｍｍｏｌ）は、周囲温度でジクロロメタン（５．０ｍＬ）に溶解された。重炭酸ナトリウム（３５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（１０５ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で終夜撹拌された。ＭＴＢＥ（１４．２ｍＬ）、水（７．１ｍＬ）、およびチオ硫酸ナトリウム（１３１ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）が添加された。周囲温度で１時間撹拌した後に、層は分離された。有機層は、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（２．８４ｍＬ）、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．８ｍＬ）で洗浄され、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濾過、濃縮、そしてシリカゲルプラグによる濾過、それからｎ－ヘプタンにおける３３％酢酸エチルでリンスして、無色のフィルム状物として１２０ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０２８５】

（５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－２－オキソプロピル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシラート

【化１７９】



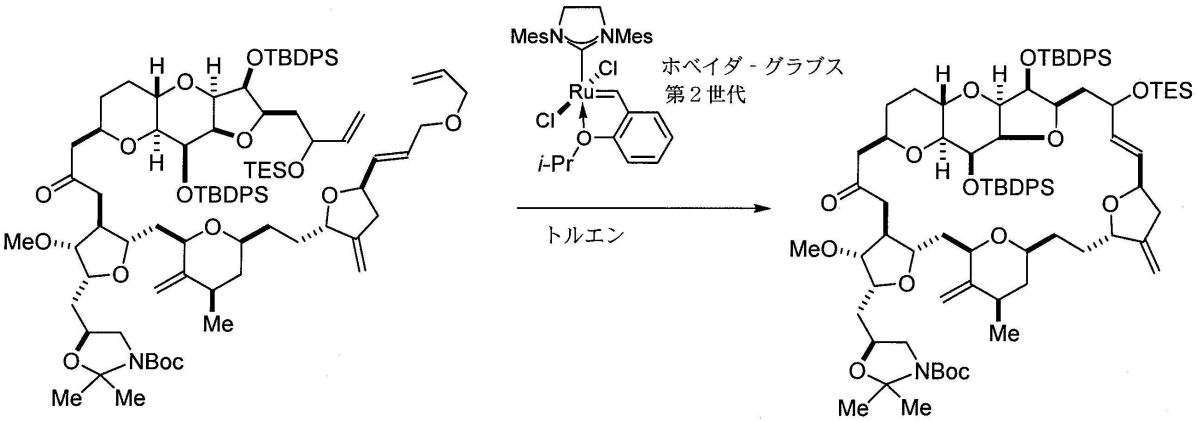
（５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（１Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－２－オキソ－１－（フェニルスルホニル）プロピル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシラート（０．１２０ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（１．９ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）に溶解された。結果として生じる溶液は－７８℃に冷却され、そして０．１Ｍサマリウムジヨージド（２．１ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）で３０分間処理された。さらなる０．１Ｍサマリウムジヨージド（２．１ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、－７８℃で３０分間撹拌された。反応は、飽和ロシェル塩溶液（８ｍＬ）で停止された。水（４ｍＬ）およびＭＴＢＥ（７．２ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度に温められた。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（７．２ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．４ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～５０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、白色泡状物としての７４ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数２７】

^{1}H NMR (1:1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.45 - 0.65 (m, 6 H) 0.82 - 1.00 (m, 9 H) 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 1.5 H) 1.04 (d, *J*=7.0 Hz, 1.5 H) 1.06 - 1.17 (m, 18 H) 1.27 - 1.82 (m, 14 H) 1.47 (br. s., 12 H) 1.85 - 2.47 (m, 10 H) 2.67 - 2.77 (m, 1 H) 2.95 - 3.07 (m, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.23 (br. s., 1 H) 3.29 (s, 1.5 H) 3.31 (s, 1.5 H) 3.36 - 3.82 (m, 10 H) 3.87 (t, *J*=6.3 Hz, 0.5 H) 3.96 (d, *J*=5.5 Hz, 4 H) 3.99 - 4.25 (m, 5 H) 4.33 (dd, *J*=6.3, 3.1 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.44 - 4.52 (m, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 2 H) 4.83 (s, 1 H) 4.91 - 5.15 (m, 2 H) 4.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 5.16 (br. s., 0.5 H) 5.18 (s, 0.5 H) 5.24 (d, *J*=1.6 Hz, 0.5 H) 5.28 (d, *J*=1.6 Hz, 0.5 H) 5.61 - 5.81 (m, 3 H) 5.84 - 5.97 (m, 1 H) 7.27 - 7.43 (m, 12 H) 7.62 - 7.81 (m, 8 H)

【０２８６】

【化１８０】

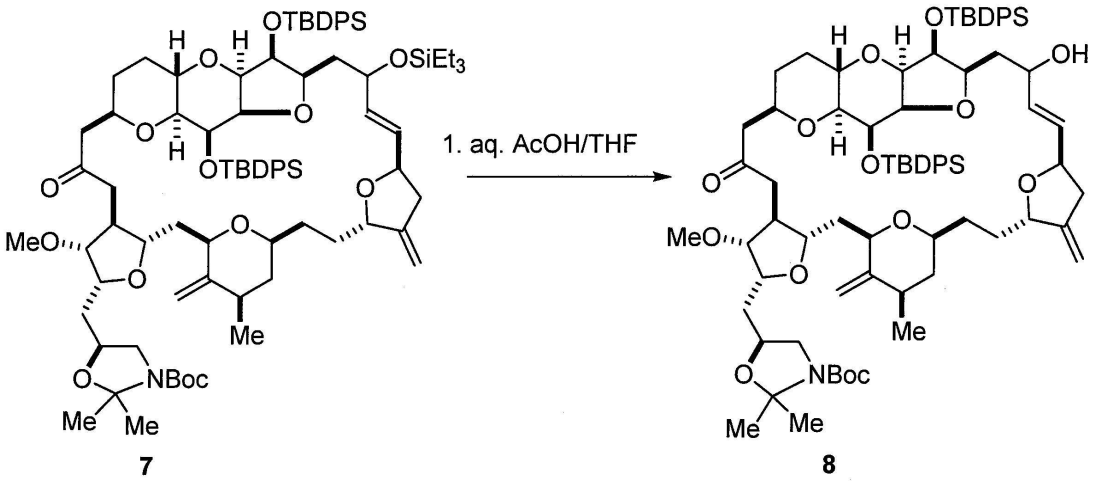


７０℃のトルエン（５０ｍＬ）におけるホベイダーグラブス第２世代触媒（１１．８ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（１０ｍＬ）における（５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（Ｅ）－３－（アリルオキシ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（３－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，９ａＲ）－３，９－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）－２－オキソプロピル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシラート（７４ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）の溶液を４時間にわたり添加した。８０℃で１０時間で撹拌した後に、反応混合物は、周囲温度まで冷却され、そして減圧下で濃縮された。溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～３３％の勾配を使用した残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、３５ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数２８】

^{1}H NMR (1.4;1 ジアステレオマー混合物, 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.45 - 0.66 (m, 6 H) 0.83 - 0.96 (m, 9 H) 0.99 - 1.16 (m, 21 H) 1.27 - 3.03 (m, 31 H) 1.47 (br. s., 9 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.28 - 3.91 (m, 12 H) 3.35 (s, 3 H(major)) 3.40 (s, 3 H(minor)) 3.99 - 4.09 (m, 1 H) 4.11 - 4.17 (m, 1 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 4.41 - 4.49 (m, 1 H) 4.56 - 4.70 (m, 1 H) 4.77 - 4.82 (m, 1 H) 4.85 (br. s., 1 H) 4.89 - 4.93 (m, 1 H) 4.97 - 5.01 (m, 1 H) 5.51 (dd, *J*=15.4, 7.6 Hz, 1 H(minor)) 5.81 (ddd, *J*=15.4, 7.8, 1.4 Hz, 1 H(major)) 6.33 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H(major)) 6.58 (dd, *J*=15.4, 9.2 Hz, 1 H(minor)) 7.27 - 7.45 (m, 12 H) 7.58 - 7.79 (m, 8 H)

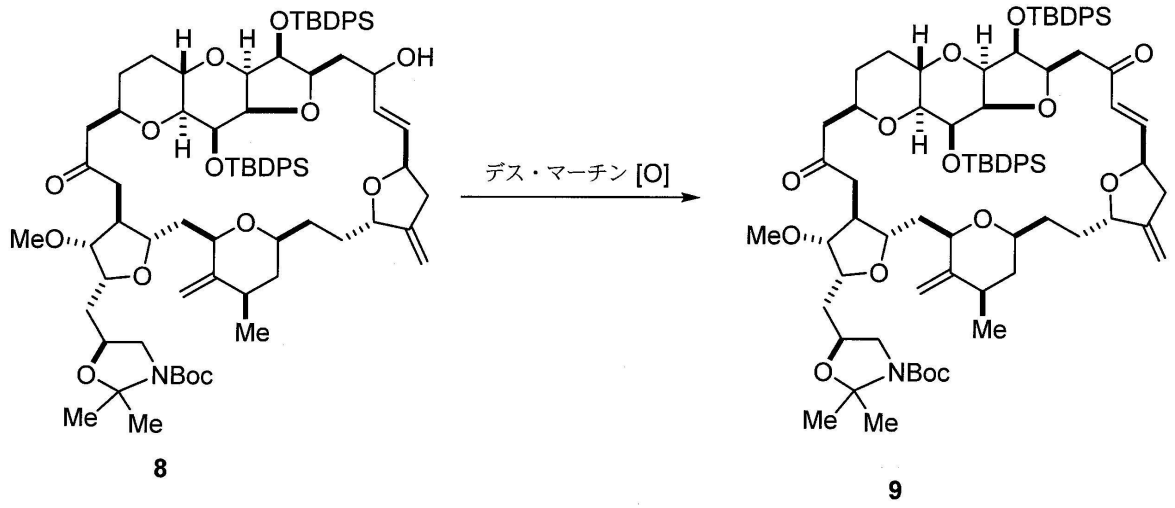
【０２８７】
【化１８１】



化合物７（３５ｍｇ、２４μｍｏｌ）は、周囲温度でＴＨＦ（３．９ｍＬ）に溶解された。溶液に、酢酸（１．８ｍＬ）および水（１．１ｍＬ）が添加された。周囲温度で３．５時間撹拌された後に、結果として生じる混合物は、減圧下で濃縮された。残渣は、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～５０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、３２ｍｇの化合物８をもたらした。

【０２８８】

【化１８２】



8 9

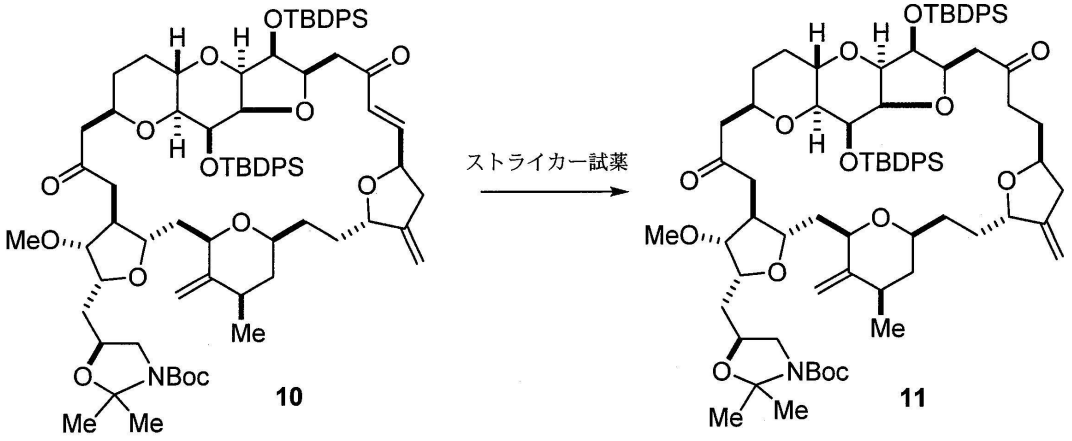
化合物８（３２ｍｇ、２３μｍｏｌ）は、周囲温度でジクロロメタン（１．９ｍＬ）に溶解された。重炭酸ナトリウム（１１．８ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（３０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で５時間撹拌された。ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）、水（５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（２．０ｍＬ）およびチオ硫酸ナトリウム（５６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）が、添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で３０分にわたり撹拌された。有機層は分離され、３０％ＮａＣｌ水溶液（２ｍＬ）により洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～５０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、無色フィルム状物としての１７ｍｇの化合物９をもたらした。

【数２９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.04 - 1.10 (m, 12 H) 1.26 (br. s., 3 H) 1.29-1.84 (m, 8 H) 1.47 (br. s., 9H) 1.55 (s, 3 H) 1.90-1.98 (m, 2 H) 2.03 - 2.11 (m, 3 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.46 - 2.56 (m, 3 H) 2.61 (dd, *J*=16.0, 7.4 Hz, 2 H) 2.74-2.83 (dd, *J*=16.2, 5.7 Hz, 2 H) 3.06 - 3.21 (m, 2 H) 3.25 - 3.33 (m, 1 H) 3.37 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 3.44 - 3.52 (m, 1 H) 3.63 - 3.93 (m, 8 H) 4.06 (dd, *J*=8.4, 3.7 Hz, 1 H) 4.12 - 4.21 (m, 1 H) 4.35 (t, *J*=6.4 Hz, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 4.70 (q, *J*=6.8 Hz, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 4.87 - 4.95 (m, 2 H) 5.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=16.0, 7.8 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=16.0, 5.5 Hz, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 12 H) 7.56 - 7.70 (m, 8 H)

【０２８９】

【化１８３】



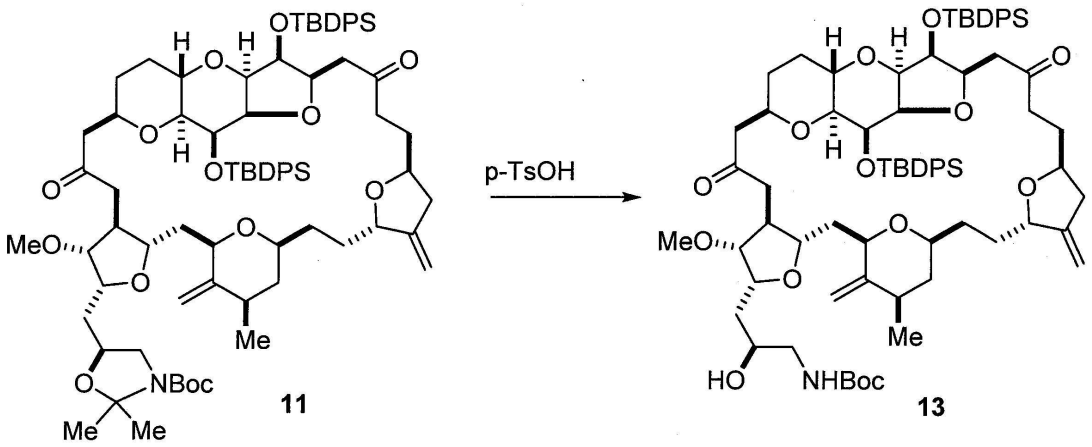
化合物１０（１７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）は、周囲温度で脱酸素トルエン（２．６ｍＬ）に溶解された。脱酸素（４０分間窒素パージされた）水（１０μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）、続いてストライカー試薬（２４．５ｍｇ、１２μｍｏｌ）が添加された。１時間後、さらなるストライカー試薬（約２０ｍｇ）が添加された。さらに１時間撹拌された後に、反応混合物は空気で処理された。沈殿物が生じた。溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～５０％の勾配を使用したカラムクロマトグラフィによる精製により、無色のフィルム状物として１４．７ｍｇの化合物１１をもたらした。

【数３０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 (s, 9 H) 1.06 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.08 (s, 9 H) 1.23 - 1.33 (m, 6 H) 1.47 (br s, 12H), 1.50 - 2.00 (m, 11 H) 2.06 -2.23 (m, 4 H) 2.26 - 2.34 (m, 1 H) 2.46 - 2.54 (m, 1 H) 2.54 - 2.82 (m, 5 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 3.03 - 3.12 (m, 2 H) 3.13 - 3.20 (m, 1 H) 3.36 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.47 - 3.51 (m,1 H) 3.63 - 3.85 (m, 7 H) 3.92 (ddd, *J*=10.9, 7.4, 3.5 Hz, 1 H) 4.05 (dd, *J*=8.8, 3.3 Hz, 1 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.31 - 4.42 (m, 2 H) 4.79 (s, 1 H) 4.85 (s, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.98 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 7.26-7.48 (m, 12 H) 7.57 - 7.71 (m, 8 H)

【０２９０】

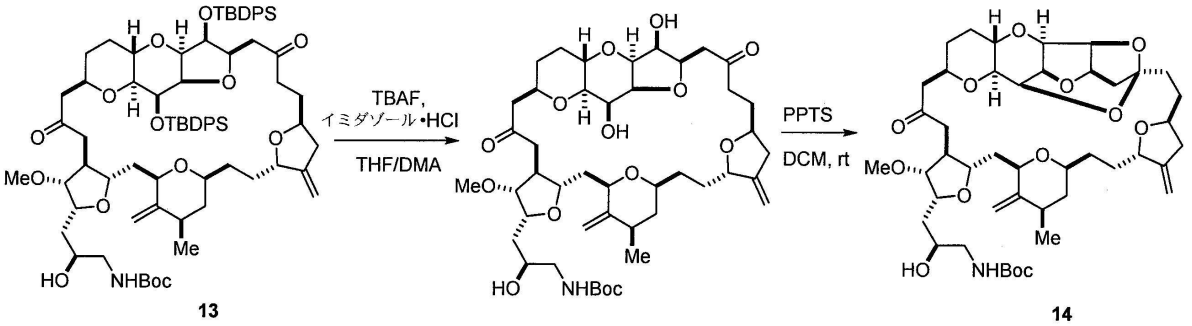
【化１８４】



メタノール（１ｍＬ）における化合物１１（１４．７ｍｇ、１０．８μｍｏｌ）の溶液に、周囲温度でｐ－トルエンスルホン酸１水和物（２．０５ｍｇ、１０．８μｍｏｌ）が添加された。結果として生じる溶液は３時間撹拌され、そして飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（３ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１２ｍＬ）により２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２ｍｌ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、無色の油状物としての１４．７ｍｇの化合物１３をもたらした。

【０２９１】

【化１８５】

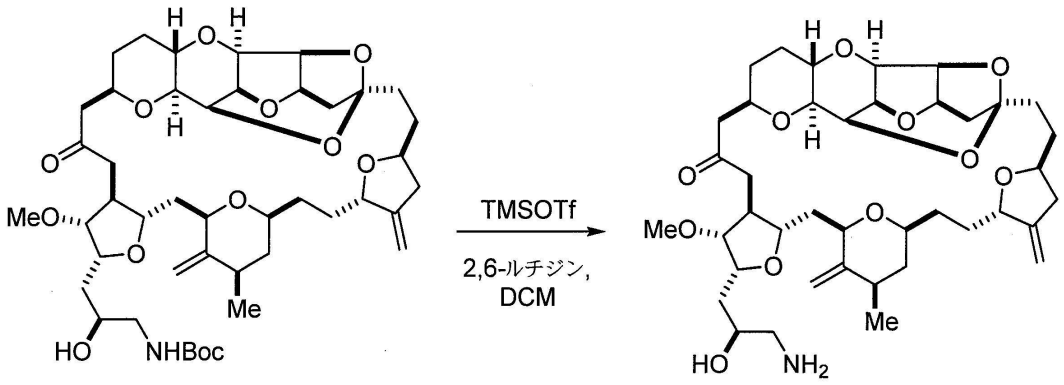


化合物１３（１４．７ｍｇ、１０．７μｍｏｌ）は、周囲温度でＴＨＦ（１．３ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．５ｍＬ）に溶解された。ＴＨＦにおける１．０Ｍ　ＴＢＡＦ（０．２２ｍＬ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびイミダゾール塩酸塩（１１．３ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で２０時間撹拌された。３０％ＮａＣｌ水溶液（２ｍＬ）およびトルエン（３ｍＬ）が、添加された。層は分離され、そして水性層は、ＴＨＦ（３ｍＬ）およびトルエン（３ｍＬ）の混合物で２回抽出された。合わせた有機層は、減圧下で濃縮された。残渣は周囲温度でジクロロメタン（１．５ｍＬ）に溶解され、そしてピリジニウムｐ－トルエンスルホナート（２７ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）が添加された。３時間後、反応混合物は、溶離剤としての酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、

白色の泡状物としての６．５ｍｇの化合物１４をもたらした。
【数３１】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.28 - 1.79 (m, 11H) 1.44 (s, 9 H) 1.89 - 2.51 (m, 15 H) 2.71 (dd, *J*=16.0, 10.2 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=6.6, 2.0 Hz, 1 H) 2.89 (dd, *J*=7.4, 2.3 Hz, 1 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 3.26 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.55 (br. s., 1 H) 3.58 - 3.66 (m, 2 H) 3.81 (dt, *J*=9.4, 3.3 Hz, 1 H) 3.87 - 3.99 (m, 3 H) 4.03 (dd, *J*=6.3, 4.3 Hz, 1 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 4.19 (dd, *J*=6.4, 4.5 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=10.6, 4.3 Hz, 1 H) 4.31 - 4.38 (m, 2 H) 4.60 (t, *J*=4.5 Hz, 1 H) 4.69 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 4.89 (s, 1 H) 4.93 (br. s, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 5.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

【０２９２】
【化１８６】



14 15

０℃でのジクロロメタン（０．５ｍＬ）における化合物１４（３．２ｍｇ、３．９μｍｏｌ）の溶液に、２，６－ルチジン（４．９μＬ、０．０４２ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（５．９μＬ、０．０３３ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、周囲温度まで温められた。１時間および３時間の後に、各回、さらなる２，６－ルチジン（５μｌ）およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（６μｌ）が添加された。さらに１．５時間の撹拌の後、反応は、水（３ｍＬ）によって停止された。結果として生じる混合物は、ジクロロメタン（各回５ｍＬ）により２回抽出された。合わせた有機層は、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣はメタノール（０．５ｍＬ）に溶解され、そして炭酸カリウム（１ｍｇ、７μｍｏｌ）が、周囲温度で添加された。結果として生じる混合物は、終夜撹拌され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、溶離剤として酢酸エチル、ＤＣＭ／メタノール（９／１）、およびＤＣＭ／メタノール／NH_4OH（９／１／０．１）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、１．６ｍｇの化合物１５をもたらした。構造は、^{1}ＨＮＭＲスペクトルと報告されたスペクトルとの比較によって確認された。

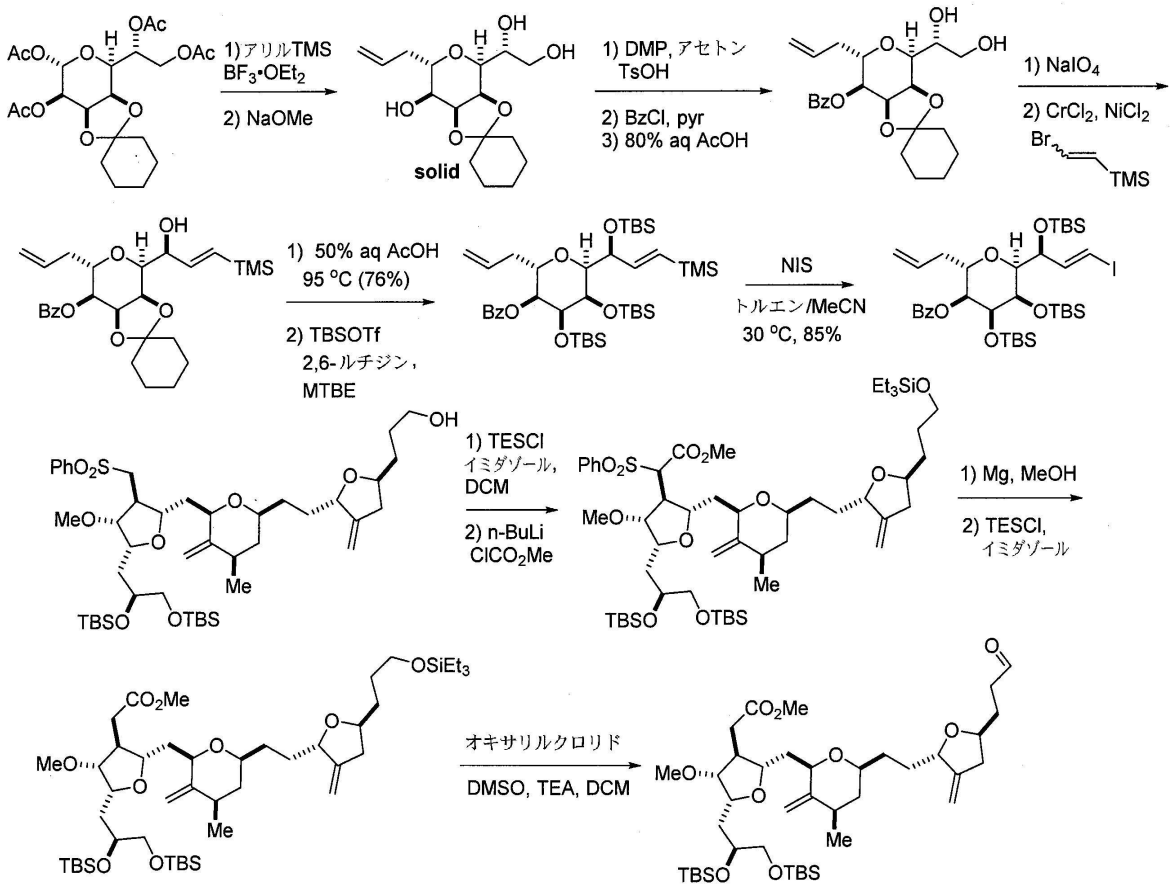
【数３２】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97 – 1.07 (m, 1 H) 1.11 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.30 - 1.62 (m, 6 H) 1.67 - 2.26 (m, 13 H) 2.27 - 2.42 (m, 3 H) 2.42 - 2.51 (m, 2 H) 2.62 - 2.78 (m, 2 H) 2.83 - 2.96 (m, 3 H) 3.04 (dd, *J*=12.7, 3.3 Hz, 1 H) 3.37 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.74 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 5 H) 4.08 - 4.14 (m, 2 H) 4.18 (dd, *J*=4.7, 6.6 Hz, 1 H) 4.26 - 4.35 (m, 2 H) 4.48 (d, *J*=10.9 Hz, 1 H) 4.62 (t, *J*=4.3 Hz, 1 H) 4.71 (t, *J*=4.3 Hz, 1 H) 4.82 - 4.84 (m, 1 H) 4.86 - 4.87 (m, 1 H) 5.02 (br. s, 1 H) 5.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H)

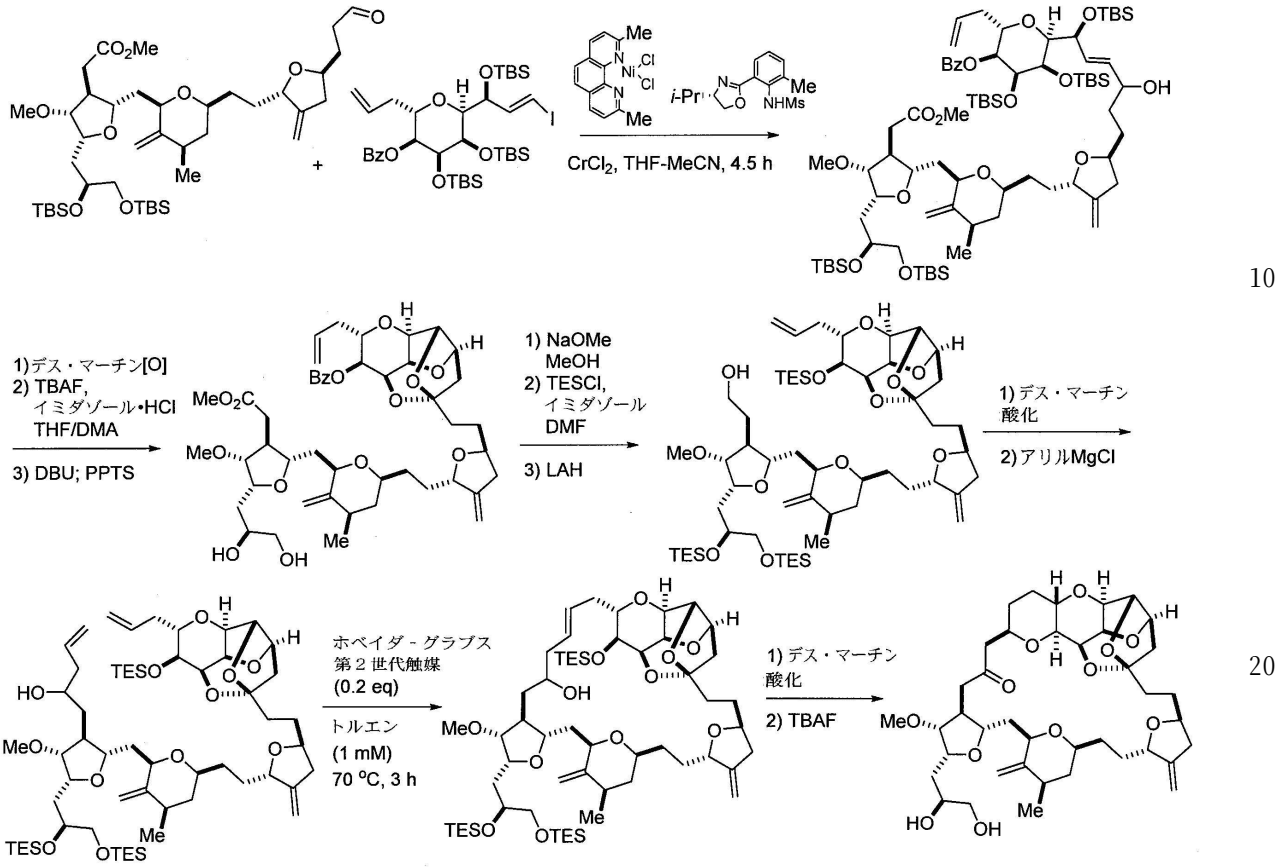
【０２９３】

実施例４：Ｃ．３－Ｃ．４大環化による式（ＩＤ）の化合物の調製

【化１８７】



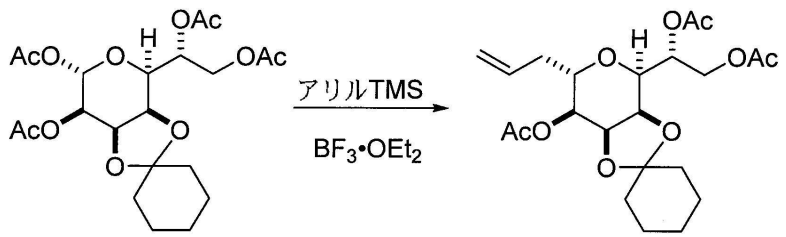
【化１８８】



【０２９４】

（Ｒ）－１－（（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－７－アセトキシ－６－アリルテトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－４－イル）エタン－１，２－ジイルジアセタート

【化１８９】



アセトニトリル（７０．０ｍＬ）における（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｒ，７ａＲ）－４－（（Ｒ）－１，２－ジアセトキシエチル）テトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－６，７－ジイルジアセタート（１０ｇ、２１．８１２ｍｍｏｌ）の溶液に、アリルトリメチルシラン（１０．４０ｍＬ、６５．４４ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる溶液は、０℃に冷却され、そして内部温度が１０℃以下に維持されながら、BF_3・OEt_2（５．５３ｍＬ、４

３．６ｍｍｏｌ）が添加された。０℃と１０℃の間の温度で６時間撹拌された後に、反応混合物は、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（１００ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、トルエン（２００ｍＬ）により抽出された。合わせた有機層は、水（２００ｍＬ）で２回洗浄され、そして減圧下で濃縮されて、白色固形物として１１ｇの目標生成物をもたらした。

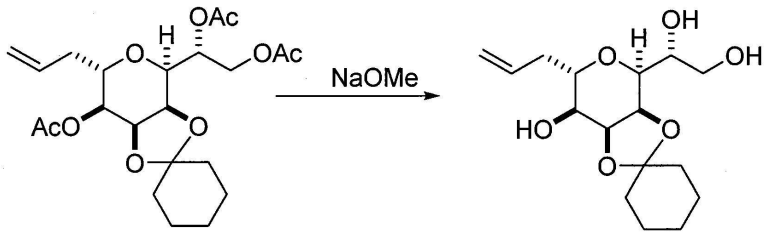
【数３３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 - 1.85 (m, 10 H) 2.07 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.21 - 2.33 (m, 2 H) 3.74 (dd, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1 H) 4.11 (ddd, *J*=9.7, 6.6, 5.1 Hz, 1 H) 4.25 (dd, *J*=12.6, 4.4 Hz, 1 H) 4.32 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1 H) 4.46 (dd, *J*=12.6, 2.6 Hz, 1 H) 4.59 (dd, *J*=7.9, 2.6 Hz, 1 H) 4.92 (dd, *J*=9.7, 2.6 Hz, 1 H) 5.07 (t, *J*=1.2 Hz, 1 H) 5.09 - 5.16 (m, 1 H) 5.22 (ddd, *J*=7.5, 4.8, 2.6 Hz, 1 H) 5.69 - 5.90 (m, 1 H).

【０２９５】

（Ｒ）－１－（（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－６－アリル－７－ヒドロキシテトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－４－イル）エタン－１，２－ジオール

【化１９０】



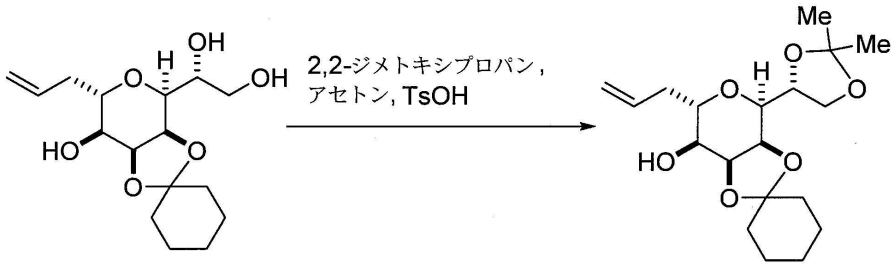
メタノール（１２ｍＬ）およびＭＴＢＥ（５７ｍＬ）における（Ｒ）－１－（（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－７－アセトキシ－６－アリルテトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－４－イル）エタン－１，２－ジイルジアセタート（１１．０ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）の溶液に、周囲温度でＭｅＯＨにおけるナトリウムメトキシドの溶液（２５重量％、７．４５ｍＬ、３２．６ｍｍｏｌ）が添加された。２．５時間後、反応混合物は、１０～１５℃に冷却された。内部温度を２０℃以下に維持しつつ、酢酸（２．０ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、減圧下で濃縮された。飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（３８．３ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、ＥｔＯＡｃ（１９１ｍＬ）により、４回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１９ｍＬ）で洗浄され、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濾過、減圧下の濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの５０～１００％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、黄色の固形物としての６．７５ｇの目標生成物をもたらした。

【数３４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 - 1.80 (m, 10 H) 2.29 - 2.39 (m, 1 H) 2.47 - 2.56 (m, 1 H) 3.58 - 3.67 (m, 2 H) 3.73 (dd, *J*=11.7, 4.1 Hz, 1 H) 3.78 (dd, *J*=12.0, 3.8 Hz, 1 H) 3.83 - 3.95 (m, 2 H) 4.43 (dd, *J*=8.1, 1.6 Hz, 1 H) 4.54 (dd, *J*=7.9, 3.5 Hz, 1 H) 5.03 - 5.30 (m, 2 H) 5.78 - 5.99 (m, 1 H).

【０２９６】

【化１９１】

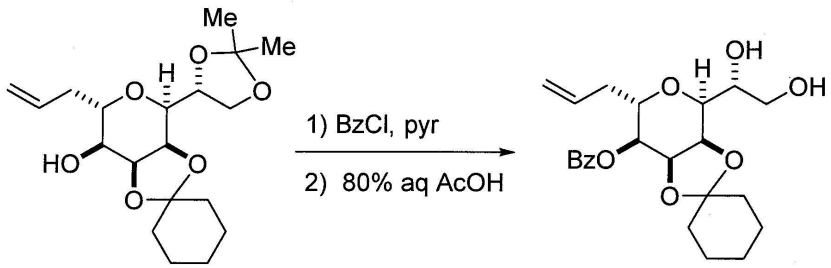


（Ｒ）－１－（（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－６－アリル－７－ヒドロキシテトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－４－イル）エタン－１，２－ジオール（１．０ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）は、周囲温度でアセトン（５．０ｍＬ、６８．１ｍｍｏｌ）に溶解された。２，２－ジメトキシプロパン（１．３６９ｍＬ、１１．１３ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．０６１ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、３０分間撹拌された。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）は、添加され、そして結果として生じる混合物は、ＥｔＯＡｃ（各回１２ｍＬ）により、３回抽出された。合わせた有機層は、塩水（５ｍＬ）で洗浄され、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、白色固形物としての１．０９ｇの目標生成物をもたらした。

【０２９７】

（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－６－アリル－４－（（Ｒ）－１，２－ジヒドロキシエチル）テトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－イルベンゾアート

【化１９２】



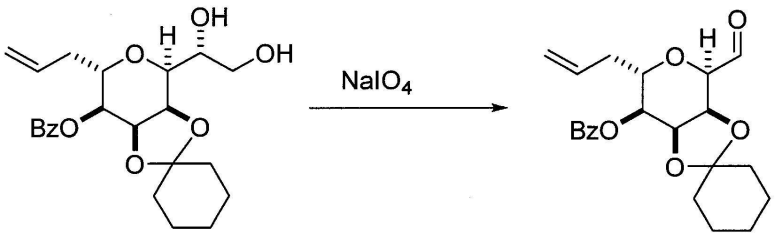
周囲温度のピリジン（５．４５ｍＬ）における（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）

－６－アリル－４－（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）テトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－ｏ（１．０９ｇ、３．０７５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ベンゾイル（０．７１４ｍＬ、６．１５１ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（０．０１９ｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）が添加された。出発原料の完全な消費後、飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（１５ｍＬ）、ＭＴＢＥ（４０ｍＬ）および水（５．０ｍＬ）が、添加された。層は分離され、そして有機層は、１Ｍ塩酸水溶液（１０ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）、飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（５．０ｍＬ）、および３０％ＮａＣｌ水溶液（５．０ｍＬ）により、順次洗浄された。結果として生じる有機層は、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣（１．１ｇ）は、酢酸（１６ｍＬ）および水（４ｍＬ）に溶解された。結果として生じる混合物は、周囲温度で終夜、それから３５℃と４０℃の間の温度で２４時間撹拌された。混合物は、それから減圧下で濃縮され、そしてトルエンで２回共沸された。残渣は、シリカゲルプラグ精製により精製されて、淡黄色の固形物として１．１ｇの目標生成物をもたらした。

【０２９８】

（３ａＳ，４Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－６－アリル－４－ホルミルテトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－イルベンゾアート

【化１９３】

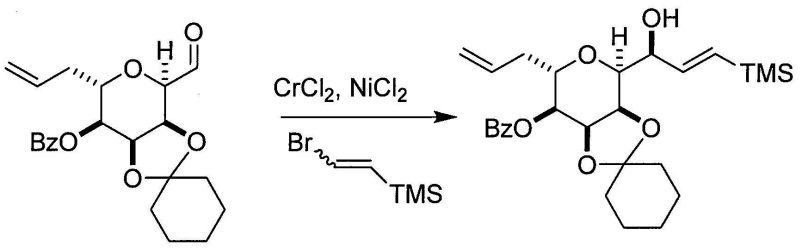


（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－６－アリル－４－（（Ｒ）－１，２－ジヒドロキシエチル）テトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－イルベンゾアート（１．１ｇ、２．６２９ｍｍｏｌ）は、酢酸エチル（１１．００ｍＬ）および水（１１．００ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。過ヨウ素酸ナトリウム（０．８４３ｇ、３．９４３ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で２．５時間撹拌された。さらなる過ヨウ素酸ナトリウム（０．２ｇ）がそれから添加された。さらに２．５時間撹拌した後に、層は分離された。水性層は、ＥｔＯＡｃ（１１．００ｍＬ）で２回抽出され、そして合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（５．５０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、泡状固形物としての０．９８ｇをもたらした。

【０２９９】

（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－６－アリル－４－（（Ｓ，Ｅ）－１－ヒドロキシ－３－（トリメチルシリル）アリル）テトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－イルベンゾアート

【化１９４】



アセトニトリル（７ｍＬ）における（３ａＳ，４Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－６－アリル－４－ホルミルテトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－イルベンゾアート（０．９８ｇ）の溶液に、（２－ブロモビニル）トリメチルシラン（１．９４１ｍＬ、１２．６８ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる溶液は、０．５時間脱気された。他の反応器に、塩化クロミウム（ＩＩ）（３．１２ｇ、２５．３６ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）（０．０３３ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（６．８６ｍＬ）、およびＭｅＣＮ（６．８６ｍＬ）が添加され、そして、結果として生じる混合物は、０～５℃に冷却された。アルデヒドおよびビニルブロミド溶液が、クロミウムおよびニッケル混合物に添加された。反応混合物は、５℃と１５℃の間の温度で終夜撹拌され、それからメタノール（２０．４２ｍＬ）、水（２０．５８ｍＬ）およびＭＴＢＥ（２４．５０ｍＬ）で処理された。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（３４．３ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１９．６０ｍＬ）で２回、洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、白色泡状固形物としての０．５２１ｇの目標生成物をもたらした。

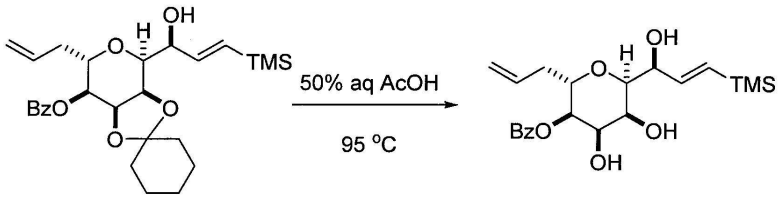
【数３５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.07 (s, 9 H) 1.21 - 1.87 (m, 10 H) 2.24 - 2.33 (m, 1 H) 2.34 - 2.43 (m, 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 3.49 (dd, *J*=6.6, 2.0 Hz, 1 H) 4.28 - 4.37 (m, 2 H) 4.54 (dd, *J*=8.0, 1.8 Hz, 1 H) 4.72 (dd, *J*=7.8, 2.7 Hz, 1 H) 5.02 - 5.09 (m, 2 H) 5.13 (dd, *J*=9.8, 2.7 Hz, 1 H) 5.77 - 5.93 (m, 1 H) 6.07 (dd, *J*=18.7, 1.6 Hz, 1 H) 6.23 (dd, *J*=19.1, 4.3 Hz, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 2 H) 7.57 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.07 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2 H)

【０３００】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－２－アリル－４，５－ジヒドロキシ－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－ヒドロキシ－３－（トリメチルシリル）アリル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート

【化１９５】

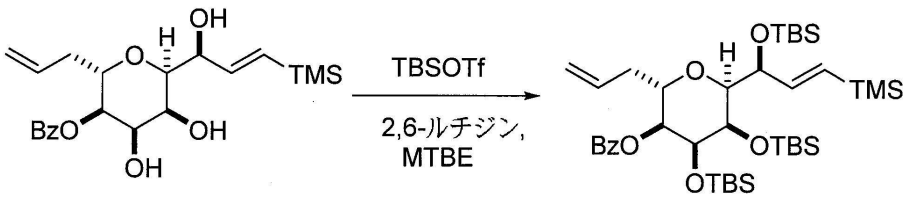


（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，７Ｓ，７ａＲ）－６－アリル－４－（（Ｓ，Ｅ）－１－ヒドロキシ－３－（トリメチルシリル）アリル）テトラヒドロ－３ａＨ－スピロ［［１，３］ジオキソロ［４，５－ｃ］ピラン－２，１’－シクロヘキサン］－７－イルベンゾアート（０．５２１ｇ、１．０７１ｍｍｏｌ）に、酢酸（７．８ｍＬ）および水（７．８ｍＬ）が添加された。反応混合物は、９０～９７℃に１００分間加熱され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、トルエンにより共沸され、そしてシリカゲルプラグにより精製され、白色の泡状固形物としての０．３３ｇの目標生成物をもたらした。

【０３０１】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（トリメチルシリル）アリル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート

【化１９６】

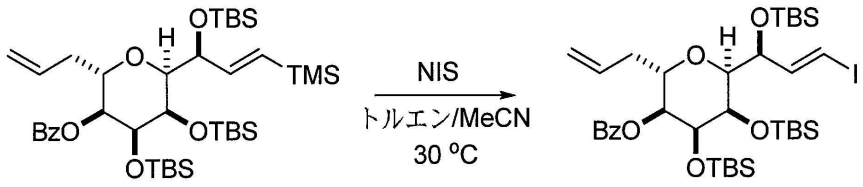


（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－２－アリル－４，５－ジヒドロキシ－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－ヒドロキシ－３－（トリメチルシリル）アリル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート（０．３３ｇ）は、ＭＴＢＥ（４．９５ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。２，６－ジメチルピリジン（０．９５ｍＬ、８．１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（０．８４ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で終夜撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（４．９５ｍＬ）、ＭＴＢＥ（９．９０ｍＬ）および水（３．３０ｍＬ）が、添加された。有機層は分離され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、濃縮、および、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの０～１０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、油状物としての０．６１９ｇの目標生成物をもたらした。

【０３０２】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート

【化１９７】



（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（トリメチルシリル）アリル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート（０．５１０ｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）は、周囲温度でトルエン（２．２９５ｍＬ）およびＭｅＣＮ（４．５９ｍＬ）に溶解された。溶液にｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（７．６９ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）およびＮＩＳ（０．９１９ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）が添加された。反応混合物は、２８～３１℃で２０時間撹拌され、そして周囲温度に冷却された。トルエン（２４．２９ｍＬ）、チオ硫酸ナトリウム（１．０７６ｇ、６．８０６ｍｍｏｌ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（５．１０ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で２時間にわたり撹拌された。層は分離され、そして有機層は３０％ＮａＣｌ水溶液（７．２９ｍＬ）で２回洗浄され、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濾過、続いて濃縮および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの０～１０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、淡黄色の油状物としての４６７ｍｇの目標生成物をもたらした。

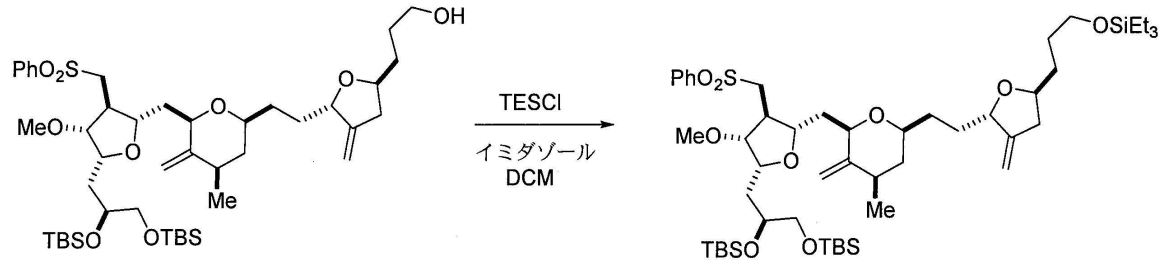
【数３６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.04 - 0.27 (m, 18 H) 0.89 (br. s., 9 H) 0.90 (br. s., 9 H) 0.96 (s, 9 H) 2.22 - 2.53 (m, 2 H) 3.24 - 3.69 (m, 1 H) 3.76 - 4.50 (m, 4 H) 4.95-5.35 (m, 3 H) 5.71 - 5.90 (m, 1 H) 6.36 (d, *J*=14.9 Hz, 1 H) 6.50 - 6.73 (m, 1 H) 7.33 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 2 H) 7.96 - 8.15 (m, 2 H).

【０３０３】

（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン

【化１９８】

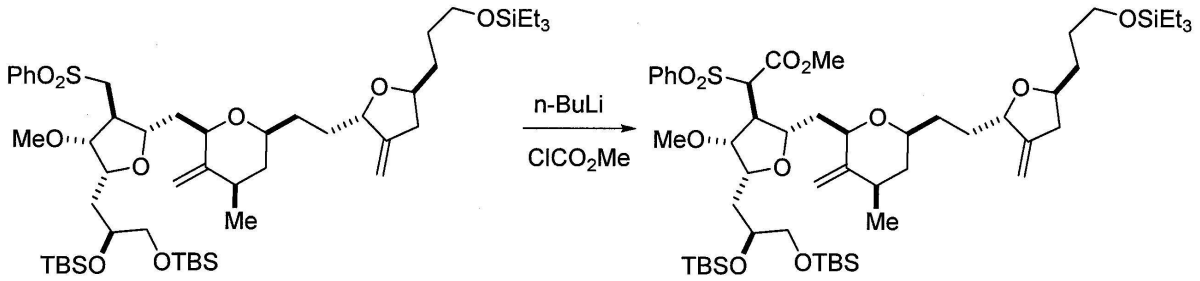


３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１－オール（１．００ｇ、１．１７５ｍｍｏｌ）は、周囲温度でジクロロメタン（７．００ｍＬ）に溶解された。イミダゾール（０．２４０ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）およびクロロトリエチルシラン（０．３００ｍＬ、１．７６ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で１時間撹拌され、そのときに飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（１２．００ｍＬ、６４．２０５ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１５．００ｍＬ、１２５．９２４ｍｍｏｌ）によって抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１０．００ｍＬ、５２．５７８ｍｍｏｌ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮およびトルエンとの共沸により、油状物としての１．１７７ｇの目標生成物をもたらした。

【０３０４】

メチル（Ｒ）－２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－（フェニルスルホニル）アセタート

【化１９９】



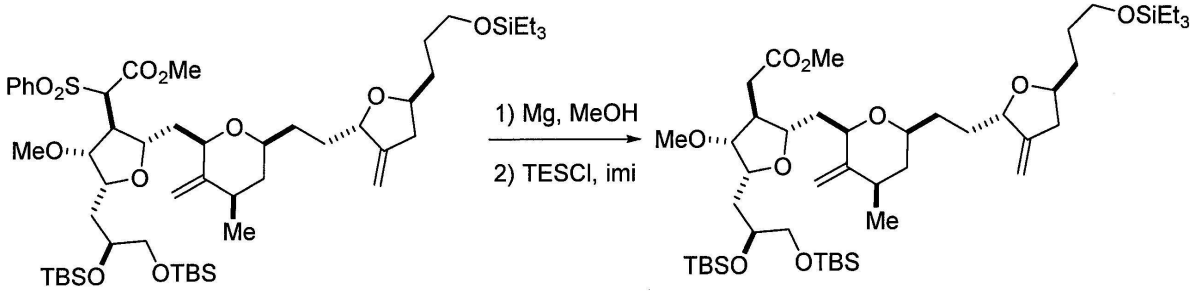
（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エ

チル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン（１．１７７ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（１１．３ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。ｎ－ＢｕＬｉ（１．６Ｍ、０．９５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる溶液は、０℃で２０分間撹拌され、そして－７８℃に冷却された。クロロギ酸メチル（０．１４ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は－４０℃まで加温しながら１．５時間撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（１０ｍＬ）、水（５ｍＬ）およびＭＴＢＥ（１１ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度に温められた。層は分離され、そして有機層は飽和ＮａＣｌ水溶液（４ｍＬ）により洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮により、無色油状物としての１．２６７ｇの目標生成物をもたらした。

【０３０５】

メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセタート

【化２００】



（Ｓ）－メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－（フェニルスルホニル）アセタート（１．２６７ｇ、１．１７６ｍｍｏｌ）は、周囲温度でメタノール（３６．１ｍＬ）に溶解された。マグネシウム（０．２８６ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で撹拌された。さらなるマグネシウム（０．５６ｇ）およびメタノール（３２ｍＬ）は、２０時間にわたって添加された。出発原料が消費されると、反応混合物は１０℃以下に冷却され、そしてリン酸ナトリウム１塩基性（４．６６ｇ、３８．８ｍｍｏｌ））で処理された。結果として生じる混合物は、減圧下で濃縮された。残渣に、ＭＴＢＥ（３６．１ｍＬ）、飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（１８．０ｍＬ）および水（１２．０ｍＬ）が添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で撹拌され、そしてセライト（登録商標）パッドにより濾過された。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（２４．０ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１２．０ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、周囲温度でジクロ

ロメタン（１２．０ｍＬ）に溶解され、そしてイミダゾール（０．４００ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）およびクロロトリエチルシラン（０．５９ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）により処理された。周囲温度の２時間後に、反応は、飽和水性NH_4Cl溶液（１０ｍＬ）によって停止された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）により抽出された。有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ）により洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの５～２０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、無色油状物としての０．４２ｇの目標生成物をもたらした。

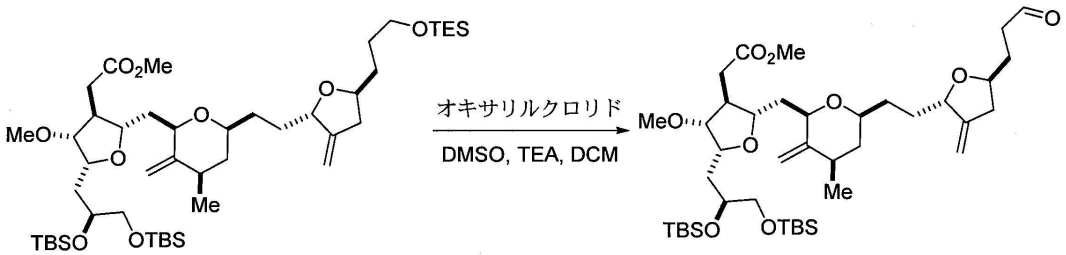
【数３７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.03 (s, 3 H) 0.04 (s, 3 H) 0.06 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.55 - 0.62 (m, 6 H) 0.87 - 0.88 (m, 9 H) 0.88 (s, 9 H) 0.92 - 0.97 (m, 9 H) 1.07 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.43 - 1.70 (m, 8 H) 1.79 (s, 2 H) 1.92 - 2.02 (m, 2 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 2.20 - 2.45 (m, 6 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.41 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 3.46 - 3.65 (m, 5 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.74 - 3.81 (m, 2 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 1 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 4.79 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 4.82 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 4.87 (s, 1 H) 4.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

【０３０６】

メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－オキソプロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセタート

【化２０１】



ジクロロメタンにおける塩化オキサリル（０．２Ｍ、０．１０ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液は、ジクロロメタン（１．０ｍＬ）で希釈され、そして－７８℃に冷却された。ジクロロメタン（０．３００ｍＬ、４．６６ｍｍｏｌ）におけるＤＭＳＯ（０．０３０ｍＬ、０．４１９ｍｍｏｌ）の溶液、続いて、ジクロロメタン（０．５００ｍＬ）におけるメチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセタート（０．１０ｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）の溶液が、添加された。結果として生じる溶液は、－５０℃で３０分間撹拌され、－７８℃にに冷却され、そしてトリエチルアミン（０．０９５ｍＬ、０．６７９ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、周囲温度まで１時間

にわたって温められ、ＭＴＢＥ（１５ｍＬ）で希釈され、そして飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（３ｍＬ）で洗浄された。有機層は、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、ＭＴＢＥによるシリカゲルプラグにより濾過された。濾液の減圧下の濃縮により、油状物としての８９ｍｇの目標生成物をもたらした。

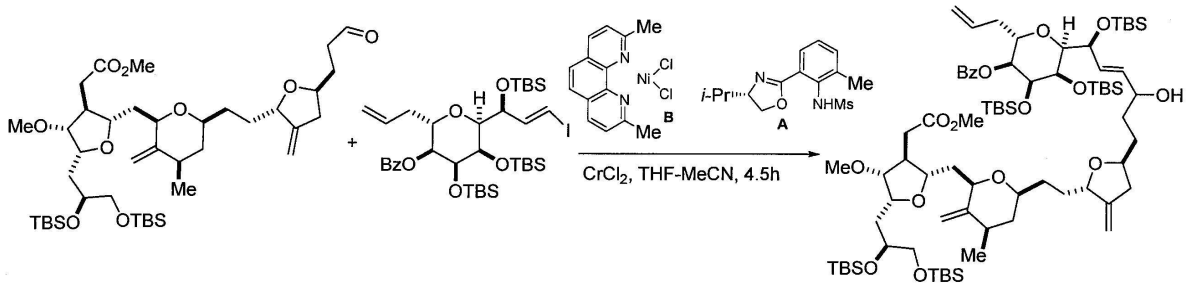
【数３８】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.04 (s, 3 H) 0.04 (s, 3 H) 0.06 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.88 (s, 9 H) 0.89 (s, 9 H) 1.08 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.42 - 1.69 (m, 5 H) 1.74 - 1.85 (m, 4 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 2.10 - 2.19 (m, 1 H) 2.22-2.32 (m, 3 H) 2.34-2.46 (m, 2 H) 2.47 - 2.62 (m, 2 H) 2.63 - 2.73 (m, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.42 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 3.50 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H) 3.56 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.78 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 4.04 (quin, *J*=6.4 Hz, 1 H) 4.34 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 4.79 - 4.81 (m, 1 H) 4.84 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 4.88 (s, 1 H) 4.98 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 9.79 (t, *J*=1.4 Hz, 1 H)

【０３０７】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－６－（（１Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－ヒドロキシヘクス－２－エン－１－イル）－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート

【化２０２】



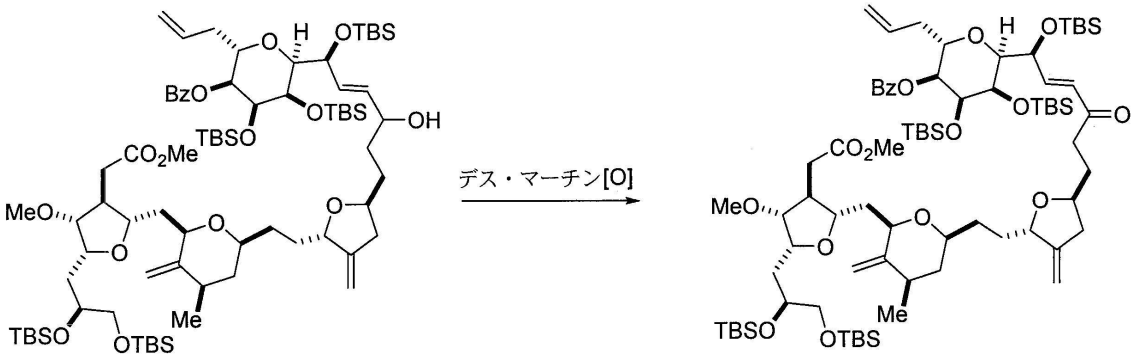
（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミド（６８８ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）は、アセトニトリル（４ｍＬ）に溶解され、そして３０分間窒素パージされた。塩化第１クロム（２８５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３２０μＬ、２．３２ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる濃緑色の混合物は、３５℃で１時間撹拌された。別の反応器において、メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－オキソプロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセ

タート（８９ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、および（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート（１０７ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（８７０μＬ）およびアセトニトリル（６８０μＬ）に溶解され、そして１０分間窒素パージされた。２，９－ジメチル－１，１０－フェナントロリンとの塩化ニッケル（ＩＩ）錯体（７．８４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、続いて上述の調製されたスルホンアミド錯体溶液が、添加された。結果として生じる混合物は、１５～２３℃で５時間活発に撹拌され、そしてｎ－ヘプタン（６．５ｍＬ）で希釈された。結果として生じる混合物は、セライト（登録商標）パッドによって濾過され、それは、それからｎ－ヘプタン（１０ｍＬ）およびアセトニトリル（１０ｍＬ）でリンスされた。層は分離され、そして下部のアセトニトリル層は、ｎ－ヘプタン（各々７ｍＬ）により、２回抽出された。合わせたｎ－ヘプタン層は、アセトニトリル（各々５ｍＬ）により、２回洗浄され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製され、白色泡状固形物としての９９ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０３０８】

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－６－（（Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－オキソヘクス－２－エン－１－イル）－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート

【化２０３】



周囲温度のジクロロメタン（５．７ｍＬ）における（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－６－（（１Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－ヒドロキシヘクス－２－エン－１－イル）－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアート（０．２８４ｇ、０．１９７

ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（８３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）が添加された。周囲温度で２時間以上撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（８．５ｍＬ）で希釈された。水（２．８ｍＬ）、チオ硫酸ナトリウム（０．１５５ｍｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８％）水溶液（２．８４ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、３０分間撹拌された。層は分離され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（各回１．４ｍＬ）により２回洗浄され、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濾過および減圧下の濃縮により、白色泡状物として２７０ｍｇの目標生成物をもたらした。

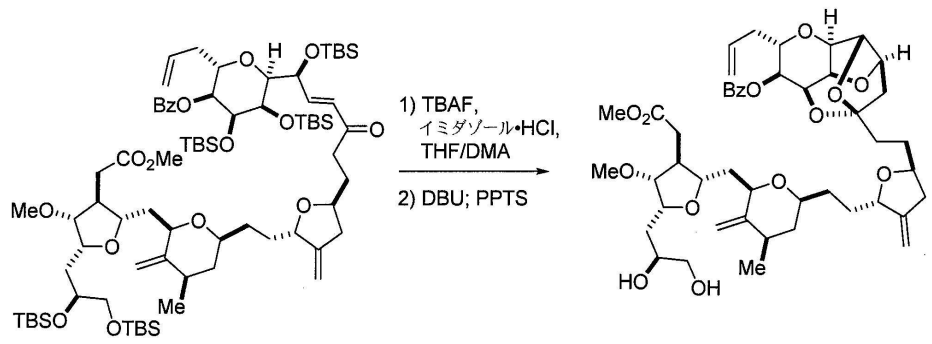
【数３９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.13 - 0.23 (m, 30 H) 0.87 (s, 9 H) 0.88 (br. s, 18 H) 0.90 - 0.91 (m, 9 H) 0.96 (s, 9 H) 1.07 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.41 - 1.70 (m, 6 H) 1.72 - 1.86 (m, 4 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 2.20 - 2.56 (m, 7 H) 2.57 - 2.80 (m, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.41 (d, *J*=3.5 Hz, 2 H) 3.43 - 3.55 (m, 4 H) 3.56 (m, *J*=5.5 Hz, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.74 - 3.82 (m, 2 H) 3.84 - 3.90 (m, 1 H) 3.92 - 4.15 (m, 4 H) 4.30 - 4.41 (m, 1 H) 4.59 - 4.70 (m, 1 H) 4.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 1 H) 4.87 (s, 1 H) 4.95 - 5.00 (m, 1 H) 5.05 - 5.29 (m, 2 H) 5.62 - 5.83 (m, 1 H) 6.27 (d, *J*=15.2 Hz, 1 H) 6.65 - 6.85 (m, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.92 - 8.14 (m, 2 H)

【０３０９】

（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－６－イルベンゾアート

【化２０４】



（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アリル－６－（（Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－オキソヘクス－２－エン－１－イル）－４，５－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾアー

ト（０．２７０ｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）は、周囲温度でＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４．３ｍＬ）およびＴＨＦ（１０．８ｍＬ）に溶解された。テトラブチルアンモニウムフルオリド（１．０Ｍ、１．９ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）およびイミダゾール塩酸塩（０．０９８ｇ、０．９３６ｍｍｏｌ）の混合物が添加され、そして結果として生じる溶液は、周囲温度で２０時間撹拌された。水（５．４ｍＬ）およびトルエン（１１ｍＬ）が添加され、そして層は分離された。水性層は、トルエン（１１ｍＬ）およびＴＨＦ（１１ｍＬ）の混合物で２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（５．４ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、アセトニトリル（３．２ｍＬ）および水（１．１ｍＬ）の混合物と３回共沸されて、０．２６ｇの茶色の油状物をもたらした。粗生成物は、ジクロロメタン（５．０ｍＬ）に溶解され、そして周囲温度でＤＢＵ（０．０５０ｍＬ、０．３３２ｍｍｏｌ）にて１時間処理された。ピリジニウムｐ－トルエンスルホナート（４９６ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で３時間撹拌された。反応混合物は、溶離剤としての酢酸エチルにおけるアセトニトリルの０～１００％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、４４ｍｇの目標生成物をもたらした。

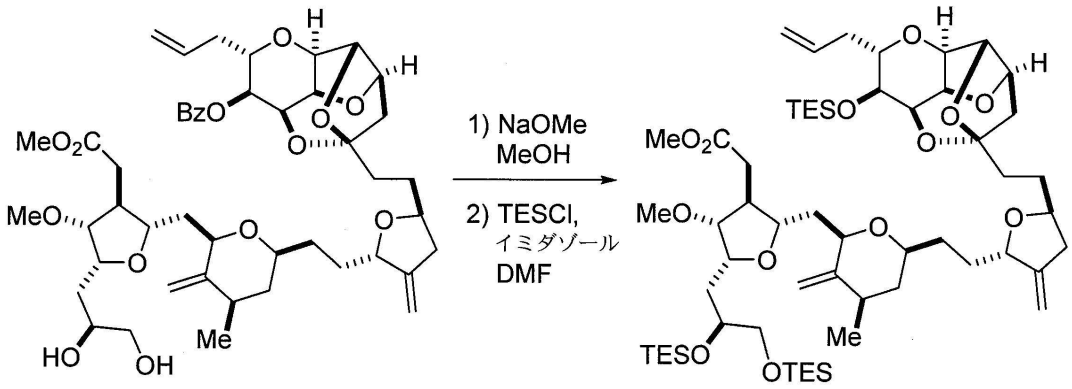
【数４０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.43 - 2.49 (m, 23 H) 2.68 (ddd, *J*=15.7, 6.5, 1.6 Hz, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 3.46 - 3.57 (m, 3 H) 3.61 - 3.66 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.76 (dd, *J*=9.0, 3.9 Hz, 1 H) 3.83 (dt, *J*=7.7, 5.3 Hz, 1 H) 3.90 - 4.01 (m, 2 H) 4.03 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 4.21 (dd, *J*=6.6, 4.3 Hz, 1 H) 4.30 (dd, *J*=6.4, 4.5 Hz, 1 H) 4.35 - 4.40 (m, 1 H) 4.64 (dd, *J*=4.1, 2.1 Hz, 1 H) 4.66 - 4.69 (m, 1 H) 4.70 - 4.80 (m, 3 H) 4.81 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 4.85 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 5.00 - 5.04 (m, 1 H) 5.06 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 5.80 - 5.99 (m, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H) 8.04 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2 H).

【０３１０】

メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセタート

【化２０５】

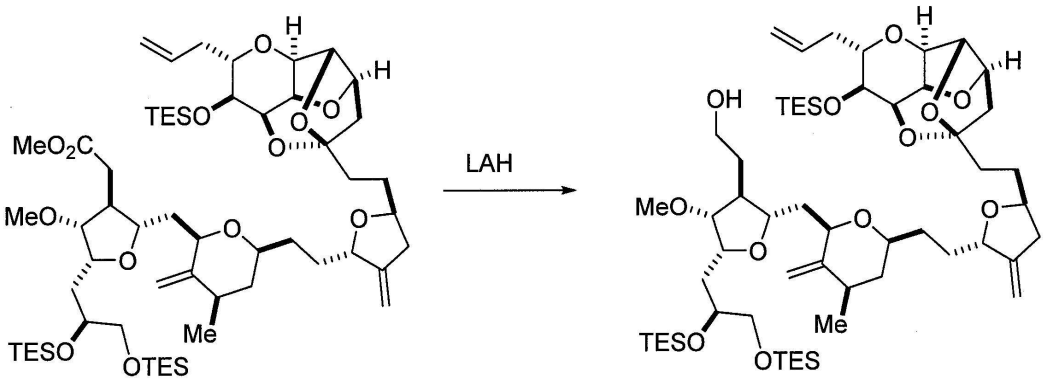


（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－６－イルベンゾアート（４８．７ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。メタノールにおけるナトリウムメトキシドの溶液（２５重量％、１７μＬ、０．０７４ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、周囲温度で１時間撹拌された。酢酸（６．５４μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）が添加され、そして溶媒は、窒素流により除去された。残渣は、トルエンと共沸され、そして周囲温度でＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解された。結果として生じる溶液に、イミダゾール（５８．４ｍｇ、０．８５７ｍｍｏｌ）、クロロトリエチルシラン（０．０９６ｍＬ、０．５７２ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（７．０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で２日間撹拌され、それから飽和$NaHCO_3$（８％）水溶液（３．０ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１２ｍＬ）により２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（４．０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて濃縮および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの１０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、１１０ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０３１１】

２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）エタン－１－オール

【化２０６】



メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセタート（１１０ｍｇ）は、ＴＨＦ（３．０ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。ＴＨＦにおける水素化アルミニウムリチウムの溶液（１．０Ｍ、０．１１ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、３０分間撹拌された。飽和NH_4Cl（２７重量％）水溶液（３．０ｍＬ）および水（１ｍＬ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（各回６ｍＬ）により、２回抽出された。合わせた有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（４．０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて濃縮および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２５～５０％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、６ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数４１】

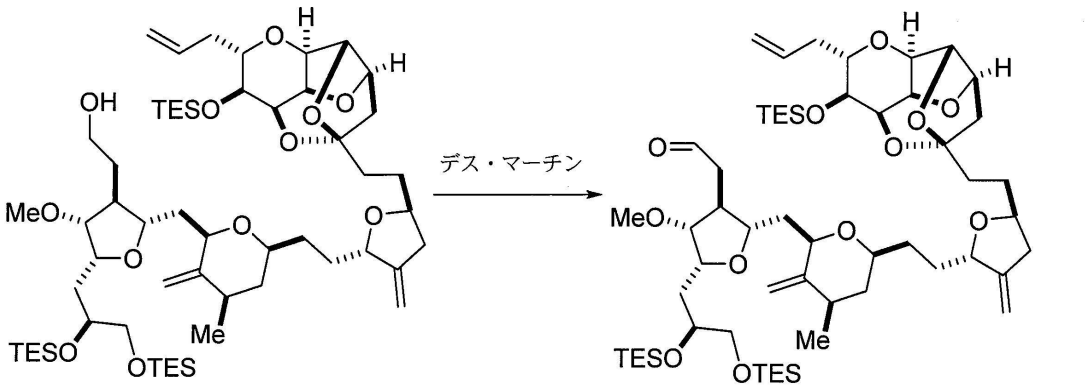
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.56 - 0.65 (m, 18 H) 0.91 - 0.99 (m, 27 H) 1.07 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H) 1.46 - 1.83 (m, 12 H) 1.89 - 2.17 (m, 8 H) 2.20 - 2.31 (m, 2 H) 2.51 - 2.59 (m, 1 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 3.22 (dd, *J*=9.4, 2.3 Hz, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.45 (dd, *J*=4.3, 3.1 Hz, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 3 H) 3.68 - 3.78 (m, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 - 3.90 (m, 1 H) 3.90 - 3.96 (m, 1 H) 3.97 - 4.05 (m, 2 H) 4.18 (dd, *J*=6.6, 4.7 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=4.1, 2.1 Hz, 1 H) 4.30 - 4.36 (m, 1 H) 4.37 - 4.43 (m, 1 H) 4.58 (t, *J*=4.5 Hz, 1 H) 4.66 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H) 4.79 - 4.80 (m, 1 H) 4.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 4.88 (s, 1 H) 4.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 5.07 (d, *J*=10.2 Hz, 1 H) 5.14 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 5.91 (dddd, *J*=17.3, 10.1, 7.7, 5.9 Hz, 1 H)

【０３１２】

２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ

－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセトアルデヒド

【化２０７】

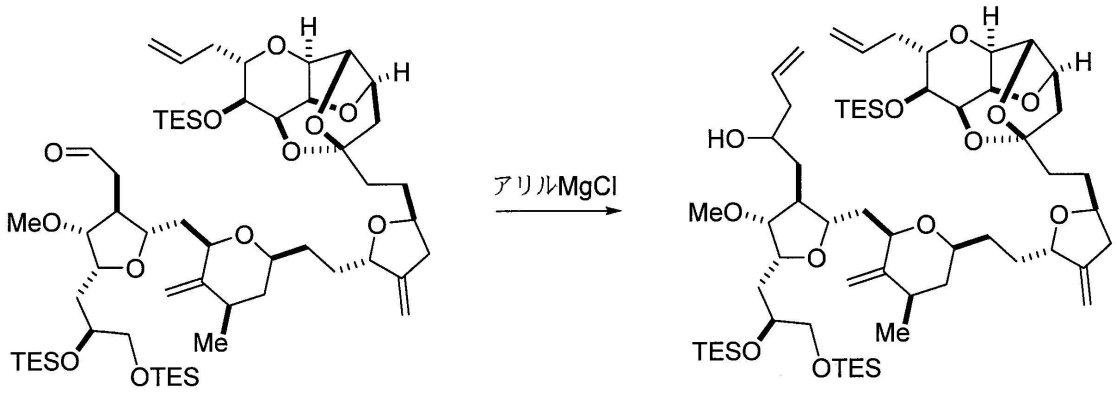


周囲温度のジクロロメタン（１．０ｍＬ）における２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）エタノール（１３．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１０．５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２６．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）が添加された。４０分間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（６．０ｍＬ）、水（３．０ｍＬ）およびチオ硫酸ナトリウム（１５．８２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）で処理された。撹拌１０分後に、層は分離され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）により、２回洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。減圧下の濃縮により、１２ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０３１３】

１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）ペント－４－エン－２－オール

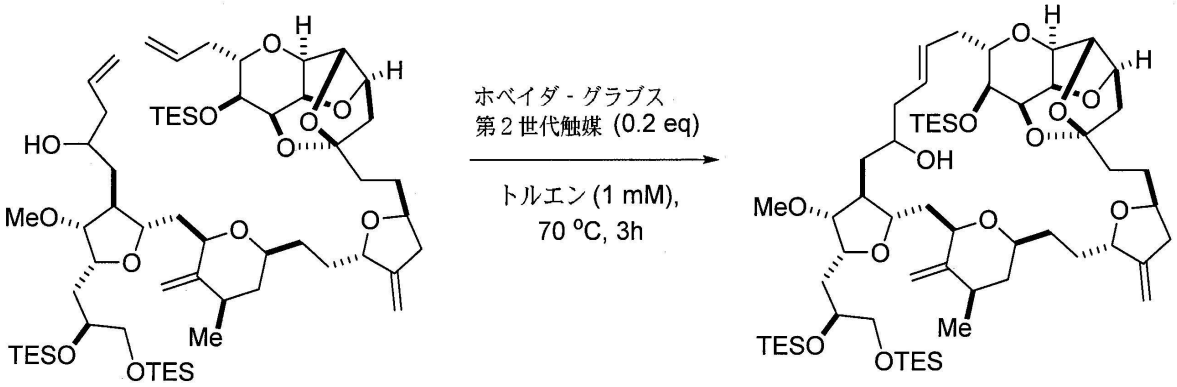
【化２０８】



２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセトアルデヒド（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）に溶解され、そして０℃に冷却された。ＴＨＦにおけるアリルマグネシウムクロリドの溶液（２．０Ｍ、０．０１７ｍＬ、０．０３４ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる溶液は、２０分間撹拌され、そしてNH_4Cl（２７重量％）水溶液（３．０ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）により抽出された。有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（２．０ｍＬ）により、２回洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、１１．７ｍｇの目標生成物をもたらした。

【０３１４】

【化２０９】



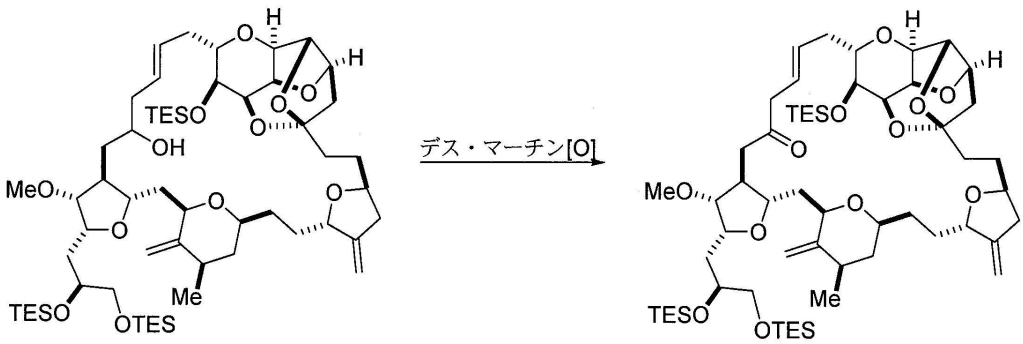
１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）ペント－４－エン－２－オール（１１．７ｍｇ、１０．６０μｍｏｌ）は、トルエン（１０ｍＬ）に溶解され、そして５０℃まで加熱された。ホベイダ－グラブス第２世代触媒（１．３３３ｍｇ、２．１２μｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は、６８～７３℃の間の温度で３時間撹拌された。反応混合物は、周囲温度まで冷却され、そして、溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、７．７ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数４２】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.56 - 0.68 (m, 18 H) 0.85 - 1.02 (m, 27 H) 1.08 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H) 1.28 - 2.35 (m, 23 H) 2.39 - 2.84 (m, 3 H) 3.17 (ddd, *J*=9.5, 5.6, 2.1 Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.41 - 3.64 (m, 4 H) 3.65 - 4.07 (m, 6 H) 4.17 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 4.28 (dd, *J*=4.1, 2.1 Hz, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 3 H) 4.56 - 4.69 (m, 2 H) 4.79 (s, 1 H) 4.83 (br. s., 1 H) 4.92 (s, 1 H) 4.96 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 5.45 - 5.61 (m, 1 H) 5.62 - 5.76 (m, 1 H)

【０３１５】

【化２１０】



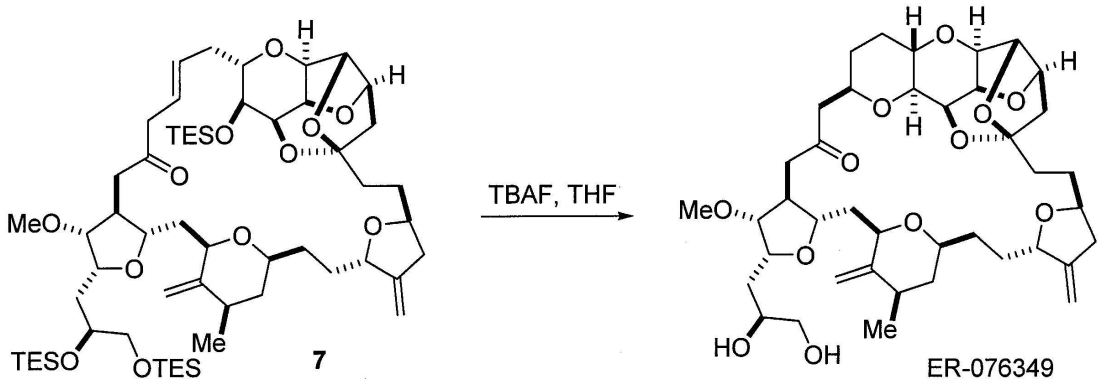
出発原料（７．７ｍｇ、７．１５８μｍｏｌ）は、ジクロロメタン（０．７０ｍＬ）に溶解され、そして重炭酸ナトリウム（６．０１ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（１２．１４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）により処理された。周囲温度で１時間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（５．０ｍＬ）および水（３．０ｍＬ）で希釈された。チオ硫酸ナトリウム（１１．３２ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、２０分間撹拌された。層は分離され、そして有機層は、３０％ＮａＣｌ水溶液（１．０ｍＬ）洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて濃縮および溶離剤としてのｎ－ヘプタン／酢酸エチル（２／１）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、フィルム状物としての６．８ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数４３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.55 - 0.65 (m, 18 H) 0.91 - 1.02 (m, 27 H) 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.40 - 2.33 (m, 20 H) 2.49 - 2.67 (m, 4 H) 3.03 (dd, *J*=15.6, 7.8 Hz, 1 H) 3.08 - 3.14 (m, 1 H) 3.16 (dd, *J*=9.4, 2.0 Hz, 1 H) 3.30 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.44 - 3.57 (m, 3 H) 3.73-3.87 (m, 3 H) 3.87 - 3.94 (m, 1 H) 3.97 - 4.00 (m, 1 H) 4.18 (dd, *J*=6.6, 4.3 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=4.1, 2.1 Hz, 1 H) 4.32-4.44 (m, 3 H) 4.59 - 4.66 (m, 2 H) 4.79 (s, 1 H) 4.83 (s, 1 H) 4.91 (s, 1 H) 4.98 (s, 1 H) 5.57 (dt, *J*=15.2, 7.0 Hz, 1 H) 5.69 (dt, *J*=14.8, 6.2 Hz, 1 H)

【０３１６】

【化２１１】



周囲温度のＴＨＦ（０．５ｍＬ）における化合物７（３．４ｍｇ、３．１６７μｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１．０Ｍ、０．０２５ｍＬ、０．０２５ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる溶液は、周囲温度で２５時間撹拌され、それから溶離剤としての酢酸エチルにおけるアセトニトリルの０～１００％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、１．６ｍｇの目標生成物をもたらした。構造は、^{1}ＨＮＭＲスペクトルと標準品のものとの比較によって確認された。

【数４４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 1.19 - 1.83 (m, 8 H) 1.92 - 2.36 (m, 12 H) 2.39 - 2.58 (m, 3 H) 2.72 (dd, *J*=16.0, 9.8 Hz, 1 H) 2.82 - 2.92 (m, 2 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.29 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 3.44 (s, 3 H) 3.51 - 3.69 (m, 4 H) 3.86 (dt, *J*=9.0, 3.1 Hz, 1 H) 3.89 - 3.99 (m, 3 H) 4.03 (dd, *J*=6.3, 4.3 Hz, 1 H) 4.08 - 4.16 (m, 1 H) 4.19 (dd, *J*=6.6, 4.7 Hz, 1 H) 4.26 - 4.41 (m, 3 H) 4.61 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H) 4.69 (t, *J*=4.3 Hz, 1 H) 4.82 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 4.89 (br. s., 1 H) 4.93 (br. s, 1 H) 5.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

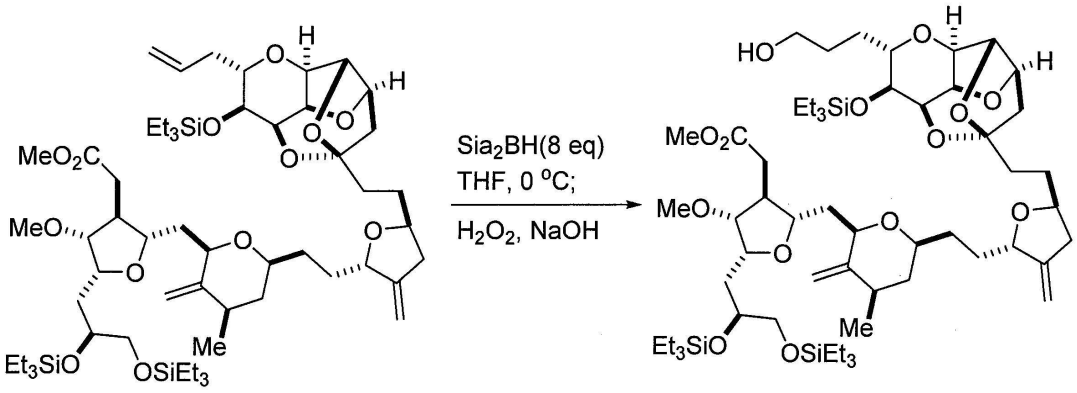
【０３１７】

実施例５：Ｃ．２－Ｃ．３大環化による式（ＩＤ）の化合物の調製

メチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－（３－ヒドロキシプロピル）－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－

メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセタート

【化２１２】



ＴＨＦ（０．２ｍＬ）におけるメチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－アリル－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセタート（１０ｍｇ、９．１６μｍｏｌ）の溶液に、０℃のＴＨＦにおけるジシアミルボラン（０．４５Ｍ、０．０４１ｍＬ、０．０１８ｍｍｏｌ）の新たに調製された溶液が添加された。結果として生じる溶液は、周囲温度に温められた。１時間、２時間および４時間の後に、さらなるジイソアミルボラン溶液（各回４０μＬ）が添加された。２時間撹拌された後に、反応混合物は、ＭＴＢＥ（１．０ｍＬ）で希釈され、そして０℃まで冷却された。３Ｍ　水酸化ナトリウム（０．１０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）および３０％過酸化水素（０．１０ｍＬ、０．９７９ｍｍｏｌ）が添加された。結果として生じる混合物は、周囲温度で２時間撹拌され、そして飽和NH_4Cl水溶液（２ｍ）およびＭＴＢＥ（２ｍＬ）で処理された。層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（３ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、飽和$NaHSO_3$水溶液（１ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（１ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濾過、続いて減圧下の濃縮、および溶離剤としてのｎ－ヘプタンにおける酢酸エチルの２０～３３％の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製により、３．６ｍｇの目標生成物をもたらした。

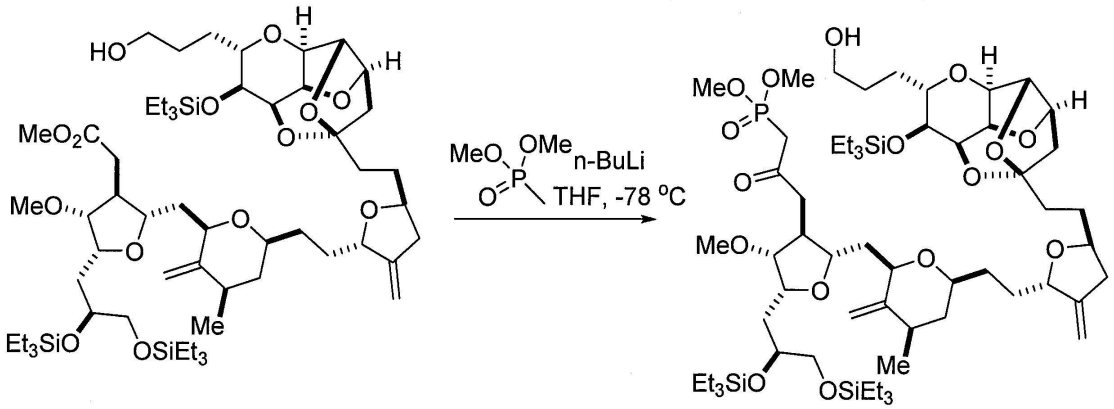
【数４５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.53 - 0.66 (m, 18 H) 0.91 - 0.99 (m, 27 H) 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.17 - 1.24 (m, 1 H) 1.36 (m, 2 H) 1.65 - 1.85 (m, 9 H) 1.88 - 2.03 (m, 6 H) 2.14 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H) 2.21 - 2.32 (m, 3 H) 2.35 (m, 1 H) 2.40 (m, 1 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 3.19 (dd, *J*=9.6, 2.1 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.43 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 3.49 (dd, *J*=10.2, 5.1 Hz, 2 H) 3.56 (dd, *J*=10.9, 6.6 Hz, 1 H) 3.62 - 3.69 (m, 2 H) 3.69 - 3.72 (m, 4 H) 3.78 (dd, *J*=9.0, 4.7 Hz, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 4.18 (dd, *J*=6.8, 4.5 Hz, 1 H) 4.24 - 4.31 (m, 2 H) 4.34 - 4.41 (m, 1 H) 4.57 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H) 4.68 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 4.87 (s, 1 H) 4.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

【０３１８】

ジメチル（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－（３－ヒドロキシプロピル）－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ホスホナート

【化２１３】



ＴＨＦ（０．５０ｍＬ）におけるジメチルメチルホスホナート（１１μＬ、０．０９７ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃のｎ－ＢｕＬｉ（１．６Ｍ、０．０６１ｍＬ、０．０９７ｍｍｏｌ）が添加され、そして結果として生じる溶液は－７８℃で４０分間撹拌された。ＴＨＦ（０．５０ｍＬ）におけるメチル２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－（３－ヒドロキシプロピル）－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）アセタート（３．６ｍｇ、３．２４４μｍｏｌ）の溶液が、それから添加された。反応混合物は－７８℃で１．５時間撹拌され、そして飽和NH_4Cl水溶液（２ｍＬ）で処理された。結果として生じる混合物は、酢酸エチル（２ｍＬ）で希釈され、そして周囲温度まで温められた。層は分離され、そして水性

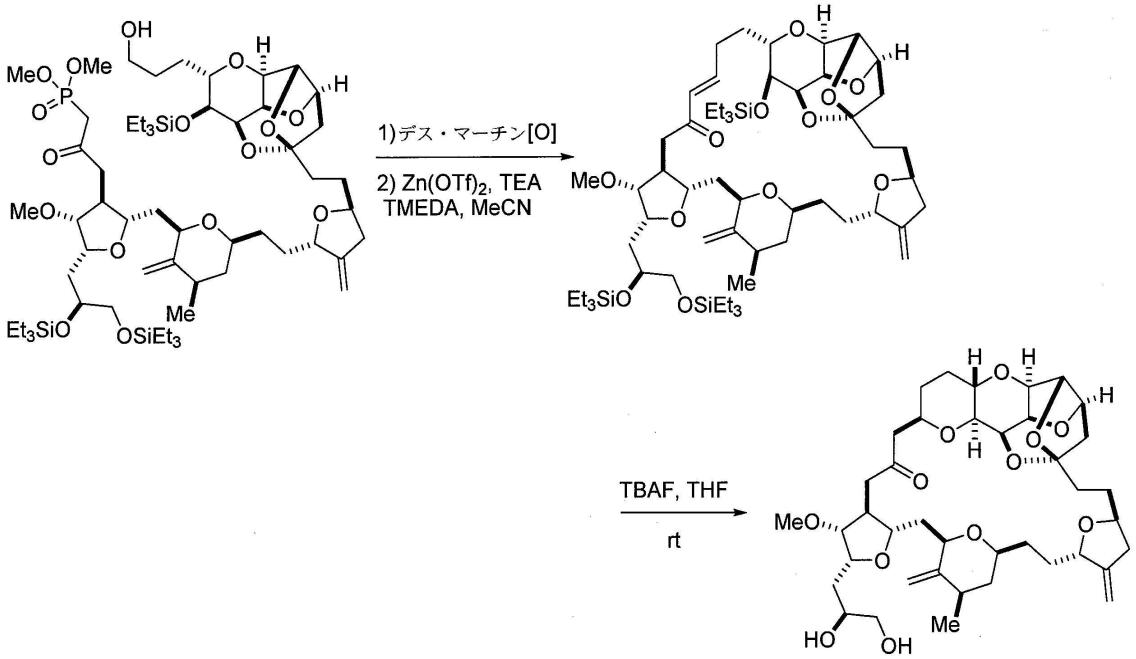
層は、酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、濾過され、濃縮され、そして、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ（１／１）、ＥｔＯＡｃ、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＣＮ（１／１）、およびＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）を、溶離液として使用した、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製されて、１ｍｇの目標生成物をもたらした。

【数４６】

MS *m/z* 1202.2 $[M+H]^+$, 1203.2, 1204.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.55 - 0.66 (m, 18 H) 0.92 - 0.99 (m, 27 H) 1.07 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.15 - 2.18 (m, 22 H) 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 2.64 - 2.70 (m, 1 H) 3.07 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 3.13 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.33 (dd, *J*=10.2, 3.5 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.48 - 3.59 (m, 4 H) 3.63 - 3.72 (m, 2 H) 3.73 - 3.88 (m, 4 H) 3.77 - 3.79 (m, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.16 - 4.21 (m, 1 H) 4.26 - 4.31 (m, 2 H) 4.34 - 4.40 (m, 1 H) 4.57 (t, *J*=4.3 Hz, 1 H) 4.68 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 4.84 (br. s, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.97 (br. s, 1 H)

【０３１９】

【化２１４】



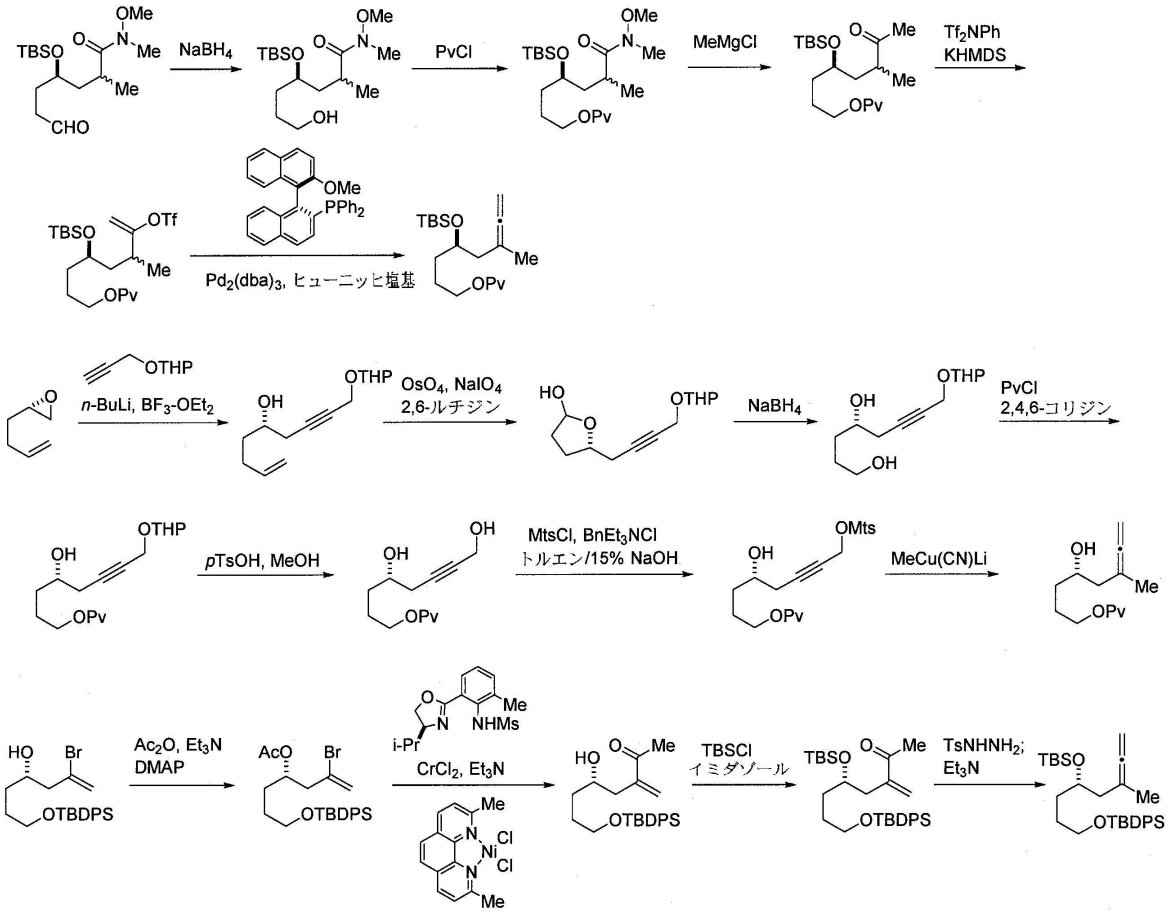
ジメチル（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（３ａＲ，４ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，７Ｓ，８ａＲ，８ｂＳ）－７－（３－ヒドロキシプロピル）－６－（（トリエチルシリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エチル）－３－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ホスホナート（１ｍｇ、０．８３２μｍｏｌ）は、ジクロロメタンに溶解され、そして周囲温度で、重炭酸ナトリウム（１．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（３．５ｍｇ、８．３μｍｏｌ）で処理された。２時間後、反応混合物は、ＭＴＢＥ（１ｍＬ）および水（０．５ｍ

Ｌ）で希釈された。チオ硫酸ナトリウム（３ｍｇ）が添加され、そして結果として生じる混合物は、周囲温度で２０分間撹拌された。層は分離され、そして水性層は、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、$MgSO_4$で乾燥され、減圧下で濃縮された。残渣は、トルエンで希釈され、そしてシリカゲルプラグ濾過され、それからＥｔＯＡｃでリンスされた。濾液は減圧下で濃縮され、そして結果として生じる残渣は、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）に溶解された。リフルオロメタンスルホン酸亜鉛（２．４ｍｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３μＬ、０．０２０ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（２ｍＬ）におけるＴＭＥＤＡ（０．５μＬ、０．００３３ｍｍｏｌ）のスラリー混合物が添加された。結果として生じる反応混合物は、周囲温度で１日間撹拌され、そしてＭＴＢＥ（６ｍＬ）および３０％ＮａＣｌ水溶液（２ｍＬ）で処理された。有機層は分離され、そして３０％ＮａＣｌ水溶液（１．５ｍＬ）より洗浄された。乾燥、濾過、および減圧下の濃縮により、目標生成物をもたらした。MS m/z 1073.6$[M+H]^+$。粗大環状生成物は、周囲温度でＴＨＦ（０．５ｍＬ）に溶解され、そしてＴＨＦにおける１．０Ｍ　ＴＢＡＦ（０．０２０ｍＬ、０．０２ｍｍｏｌ）で処理された。周囲温度で終夜撹拌した後に、目標生成物の生成は、標準品によりＬＣＭＳ分析によって確認された（保持時間およびＭＳデータ）。MS m/z 731.6$[M+H]^+$,753.6$[M+Na]^+$。

【０３２０】

実施例６：式（ＶＩＩＢ）の化合物の調製

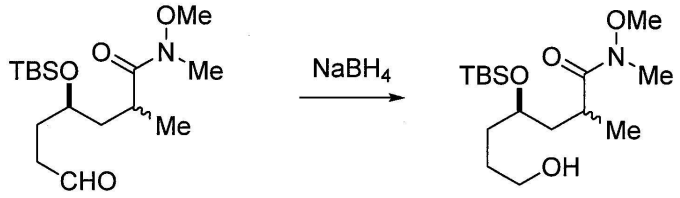
【化２１５】



【０３２１】

（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２－ジメチルヘプタンアミド

【化２１６】



メタノール（２０３ｍＬ）における（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２－ジメチル－７－オキソヘプタンアミド（２７ｇ、８１．４ｍｍｏｌ）の溶液は０℃に冷却され、そして$NaBH_4$（１．５４ｇ、４０．７ｍｍｏｌ）で処理され、それは、内部温度を１０度以下に維持しつつ、３０分にわたって少量ずつ添加された。反応混合物は、０℃で２時間撹拌され、そして飽和NH_4Cl水溶液（６７．５ｍＬ）によって停止された。室温で２０分間撹拌した後に、混合物は、ＭＴＢＥ（１８９ｍＬ）で希釈された。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、塩水（４７．３ｍＬ）で洗浄され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、シリカゲルパッド（約４０ｇ）によって濾過され、酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１（３００ｍＬ）でリンスされた。濾液は、減圧下で濃縮されて、標題化合物（２６ｇ、９６％）をもたらした。

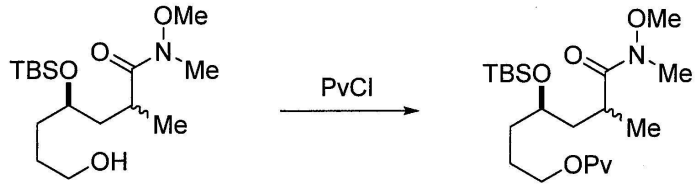
【数４７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 1.42-1.68 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (m, 1H).

【０３２２】

（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－（メトキシ（メチル）アミノ）－６－メチル－７－オキソヘプチルピバラート

【化２１７】



CH_2Cl_2（１３０ｍＬ）における（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２－ジメチルヘプタンアミド（２６ｇ、７８．０ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、そして、トリエチルアミン（１９．５６ｍＬ、１４０．３ｍｍｏｌ）、ＴＭＥＤＡ（１．１８ｍＬ、７．８０ｍｍｏｌ）、およびピバロイルクロリド（ＰｖＣｌ）（１０．６ｍＬ、８５．８ｍｍｏｌ）で処理された。１５時間、室温にて撹拌した後に、混合物は、ＰｖＣｌ（０．９６ｍＬ、７．８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５．４３ｍＬ、３９．０ｍｍｏｌ）で処理され、そして

、さらに５時間、室温にて撹拌された。反応は、水（２６０ｍＬ）によって停止された。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（２６０ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、塩水で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥されて、標題化合物（３２．０７ｇ、９９％）をもたらした。

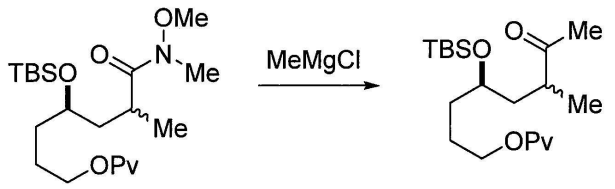
【数４８】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.69 (m, 4H), 4.03 (t, 2H).

【０３２３】

（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチル－７－オキソオクチルピバラート

【化２１８】



ＴＨＦ（９６ｍＬ）における（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－（メトキシ（メチル）アミノ）－６－メチル－７－オキソヘプチルピバラート（３２．０７ｇ、７６．７９ｍｍｏｌ）の溶液は、－２０℃に冷却され、そして内部温度を－１０℃以下に維持しつつ、１０分間にわたって、ＴＨＦにおける３Ｍ　ＭｅＭｇＣｌ（３０．７ｍＬ、９２．１ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、２時間にわたって０℃まで温められ、そして０℃で１３時間撹拌された。さらなるＴＨＦにおける３Ｍ　ＭｅＭｇＣｌ（５．１２ｍＬ、１５．４ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、０℃にてさらに５時間継続された。反応は飽和NH_4Cl水溶液（８０ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（９６ｍＬ）で２回抽出された。有機層は、合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（２８．６４ｇ、１００％）をもたらした。

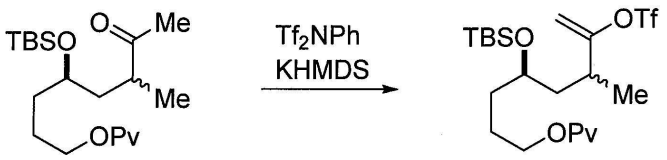
【数４９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.10 (d, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.34 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.03 (t, 2H).

【０３２４】

（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチル－７－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）オクト－７－エン－１－イルピバラート

【化２１９】



ＴＨＦ（１５０ｍＬ）における（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチル－７－オキソオクチルピバラート（１５．０ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）および１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（トリフルオロメチル）スルホニルメタンスルホンアミド（２１．６ｇ、６０．４ｍｍｏｌ）の混合物は、－２０℃に冷却され、そして内部温度を－２０℃以下に維持しつつ、２０分間にわたって、トルエンにおける０．５Ｍ　ＫＨＭＤＳ（１０５ｍＬ、５２．３ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、－２０℃で１時間撹拌された。さらなるトルエンにおける０．５Ｍ　ＫＨＭＤＳ（８．０５ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、－２０℃でさらに１時間継続された。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（１０５ｍＬ）により停止され、そしてｎ－ヘプタン（１０５ｍＬ）で２回抽出された。有機層は、合わせられ、塩水により洗浄されて、減圧下で濃縮された。残渣は、ｎ－ヘプタン（８０ｍＬ）で処理され、そして、フリーザ（－２０℃）で終夜エージングされた。沈殿物は、ｎ－ヘプタンにより濾過されて、リンスされた。濾液は、減圧下で濃縮され、そしてカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／１０）により精製されて、標題化合物（１４．２５ｇ、７０％）をもたらした。

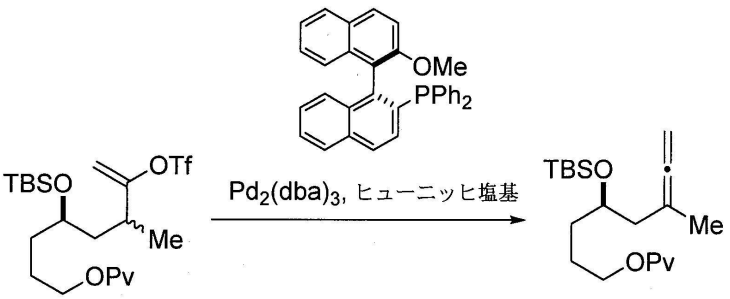
【数５０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (d, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.6-1.71 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.09 (d, 1H).

【０３２５】

（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－メチルオクタ－６，７－ジエン－１－イルピバラート

【化２２０】



$Pd_2(dba)_3$（７．３ｍｇ、７．９μｍｏｌ）および（Ｓ）－（－）－（ジフェ

ニルホスフィノ）－２’－メトキシ－１，１’－ビナフチル（０．０１５ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の混合物は、窒素パージされ、そしてｎ－ヘプタン（２．０ｍＬ）で処理された。混合物は、５０℃で４．５時間撹拌された。室温（ｒｔ）まで冷却後、混合物は、セライト（登録商標）パッドにより濾過され、触媒を除去し、そしてセライト（登録商標）パッドは、ｎ－ヘプタンによりリンスされた。濃縮後、残渣は、カラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／１０）により精製されて、標題化合物（１３０ｍｇ、９３％）をもたらした。

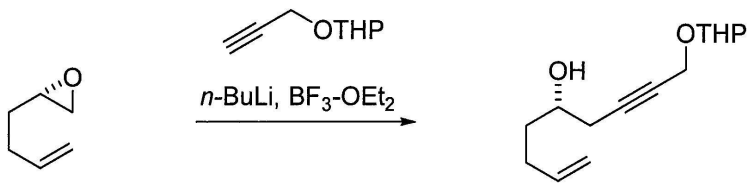
【数５１】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 1.40-1.75 (m, 4H), 1.68 (t, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.55 (m, 2H).

【０３２６】

（５Ｓ）－９－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ノン－１－エン－７－イン－５－オール

【化２２１】



ＴＨＦ（２７０ｍＬ）におけるテトラヒドロ－２－（２－プロピニルオキシ）－２Ｈ－ピラン（２７ｇ、１９２．６ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そして、内部温度を－６５℃以下に維持しつつ、３０分にわたりシクロヘキサンにおける２Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（９９ｍＬ、１９８．４ｍｍｏｌ）で処理された。－７８℃で４０分間撹拌後に、混合物にBF_3・OEt_2（２５．１ｍＬ、１９８．４ｍｍｏｌ）が、５分間にわたって添加され、結果として生じる混合物は、－７８℃で１５分間撹拌された。ＴＨＦ（５４．０ｍＬ）における（Ｓ）－２－（ブト－３－エン－１－イル）オキシラン（２０．７９ｇ、２１１．９ｍｍｏｌ）の溶液が、内部温度を－６５℃以下に維持しつつ、３０分にわたって添加され、そして撹拌は、－７８℃で１時間継続された。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（２７０ｍＬ）により停止され、そして室温まで温められた。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（２７０ｍＬ）にで抽出された。有機層は合わせられ、飽和$NaHCO_3$水溶液（８１ｍＬ）および塩水（８０ｍＬ）で洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥されて、標題化合物（４０．１ｇ、８７％）をもたらした。

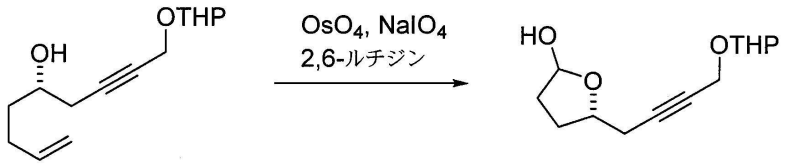
【数５２】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45-1.88 (m, 7H), 2.00-2.30 (m, 3H), 2.34-2.50 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.81 (m, 1H).

【０３２７】

（４Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）オクト－６－イナール

【化２２２】

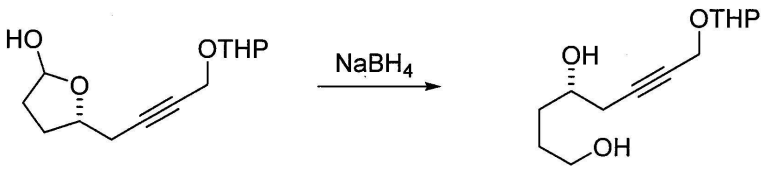


（５Ｓ）－９－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ノン－１－エン－７－イン－５－オール（３８ｇ、１５９．４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（７９８ｍＬ）、および水（２６６ｍＬ）の混合物が、過ヨウ素酸ナトリウム（１３６ｇ、６３７．８ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（３７．１ｍＬ、３１９．０ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、アイスバスにより冷却され、そしてOsO_4（０．０２０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）により処理され、アイスバスが取り除かれ、そして混合物は、室温（ｒｔ）で２０分間撹拌された。さらなるOsO_4（０．０２０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温でさらに６時間続けられた。混合物は、水（１８２４ｍＬ）およびCH_2Cl_2（８３６ｍＬ）で希釈された。有機層は分離され、そして水性層は、CH_2Cl_2（８３６ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（５５ｇ、１４４％）をもたらした。

【０３２８】

（４Ｓ）－８－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）オクト－６－イン－１，４－ジオール

【化２２３】

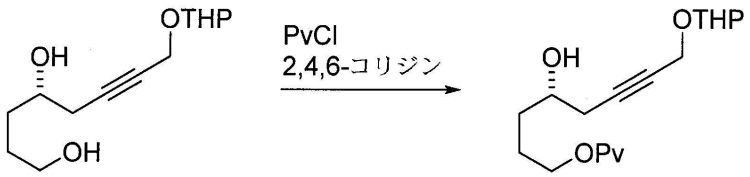


メタノール（３０８ｍＬ）における（４Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）オクト－６－イナール（５５ｇ、１６０ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、そして水素化ホウ素ナトリウム（１．８１８ｇ、４８．０６６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加して処理された、０℃で１時間撹拌した後に、さらなる水素化ホウ素ナトリウム（０．６０６ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）が、０．５時間の間隔で２回に分けて添加され、そして撹拌は、０℃でさらに０．５時間続けられた。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（３０８ｍＬ）で停止され、そして室温（ｒｔ）で０．５時間撹拌された。混合物は、ＭＴＢＥ（３０８ｍＬ×２）および酢酸エチル（３０８ｍＬ×２）により、順次抽出された。有機層は、合わせられ、そして塩水（１１６ｍＬ）により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルパッドにローディングされ、そしてＭＴＢＥ（約６００ｍＬ）により抽出された。濾液は、減圧下で濃縮されて、標題化合物（３３．６６ｇ、８７％）をもたらした。

【数５３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.86 (m, 10H), 2.34-2.50 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.80 (m, 1H).

【０３２９】
（４Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）オクト－６－イン－１－イルピバラート
【化２２４】

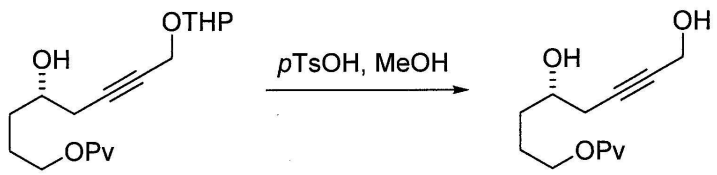


CH_2Cl_2（１２０ｍＬ）における（４Ｓ）－８－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）オクト－６－イン－１，４－ジオール（１５．０ｇ、６１．９ｍｍｏｌ）の溶液は、２，４，６－コリジン（３４．４ｍＬ、２６０ｍｍｏｌ）で処理され、そして０℃に冷却された。ピバロイルクロリド（８．３８ｍＬ、６８．０９４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．３７８ｇ、３．０９５ｍｍｏｌ）の添加後、混合物は、４．５時間、０℃で撹拌された。反応は、水（１０５ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（１０５ｍＬ）により２回抽出された。有機層は、合わせられ、１Ｎ　ＨＣｌ（１０５ｍＬ）および塩水（４５．０ｍＬ）で洗浄され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（２２ｇ、１０９％）をもたらした。

【数５４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (s, 9H), 1.48-1.86 (m, 10H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.79 (m, 1H).

【０３３０】
（Ｓ）－４，８－ジヒドロキシオクト－６－イン－１－イルピバラート
【化２２５】



メタノール（１１０ｍＬ）における（４Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－（（テトラヒドロ

－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）オクト－６－ｙｎ－１－イルピバラート（２２ｇ、６７．４ｍｍｏｌ）の溶液を、ｐ－ＴｓＯＨ（０．６４１ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）で処理した。５．５時間、室温にて撹拌された後に、混合物は、飽和水$NaHCO_3$水溶液（５６．６ｍＬ）で処理され、そして真空濃縮された。残渣は、ＭＴＢＥ（１５４ｍＬ）および酢酸エチル（１５４ｍＬ×２）により、順次抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から３／２）により精製されて、標題化合物（７．２ｇ、５ステップで３７％）をもたらした。

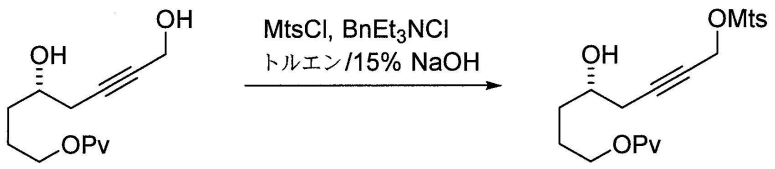
【数５５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (s, 9H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.63-1.83 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.25 (m, 2H).

【０３３１】

（Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－（（メシチルスルホニル）オキシ）オクト－６－イン－１－イルピバラート

【化２２６】



（Ｓ）－４，８－ジヒドロキシオクト－６－イン－１－イルピバラート（６．６７ｇ、２７．５２７ｍｍｏｌ）、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド（０．３１３ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、トルエン（６６．７ｍＬ）、および１５％ＮａＯＨ水溶液（６６．７ｍＬ、２５０ｍｍｏｌ）の０℃溶液は、トルエン（４０．０ｍＬ）における２－メシチレンスルホニルクロリド（ＭｔｓＣｌ）（３．６１ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）にて、内部温度を５℃以下に維持しつつ、２０分間にわたり処理された。混合物は、０℃でさらに１時間撹拌された。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（７４．１ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮後、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から５／３）により精製されて、標題化合物（２．４９ｇ、２１％）をもたらした。

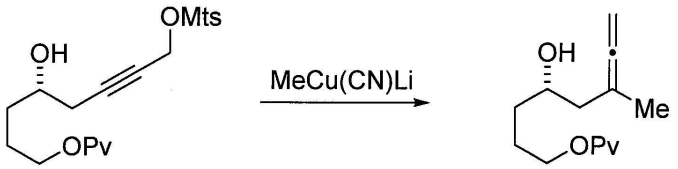
【数５６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 3.65 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.99 (s, 2H).

【０３３２】

（Ｓ）－４－ヒドロキシ－６－メチルオクター６，７－ジエン－１－イルピバラート

【化２２７】



ＴＨＦ（２１．４ｍＬ）におけるシアン化銅（Ｉ）（０．７８８ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）の懸濁液は、－７８℃に冷却され、そして内部温度を－６０℃以下に維持しつつ、ジエチルエーテルにおける１．６Ｍ　ＭｅＬｉ（５．５０ｍＬ、８．８０ｍｍｏｌ）で２０分間にわたって処理された。混合物は、－７８℃で２０分間撹拌され、そして４０分にわたり０℃に温められた。混合物は－７８℃に冷却され、さらに１０分間撹拌され、そして内部温度を－６５℃以下に維持しつつ、ＴＨＦ（１０．７ｍＬ）における（Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－（（メシチルスルホニル）オキシ）オクト－６－イン－１－イルピバラート（２．４９ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）の溶液に２０分間にわたり処理された。－７８℃で１時間撹拌した後に、反応は、飽和NH_4Cl水溶液（３７．４ｍＬ）および２８％NH_4OH水溶液（４．９８ｍＬ）の混合物により停止され、そして室温（ｒｔ）に温められた。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（２４．９０ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／３）により精製されて、標題化合物（１．１３６ｇ、８１％）をもたらした。

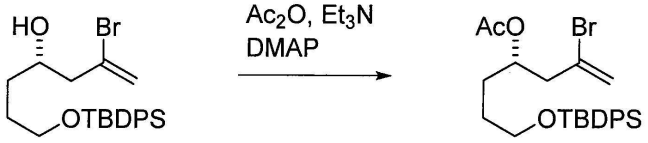
【数５７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.68 (m, 2H).

【０３３３】

（Ｓ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－イルアセタート

【化２２８】



CH_2Cl_2（４８．０ｍＬ）における（Ｓ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－オール（６．０ｇ、１３．４０８ｍｍｏｌ）の溶液は、トリエチルアミン（３．７４ｍＬ、２６．８ｍｍｏｌ）、無水酢酸（１．５２ｍＬ、１６．１ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（０．１６４ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）で処理された。室温（ｒｔ）で２０時間撹拌した後に、反応は、水（３０．０ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（３０．０ｍＬ）で希釈された。有機層は分離され、そして塩

水により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／８）により精製されて、標題化合物（５．２５４ｇ、８０％）をもたらした。

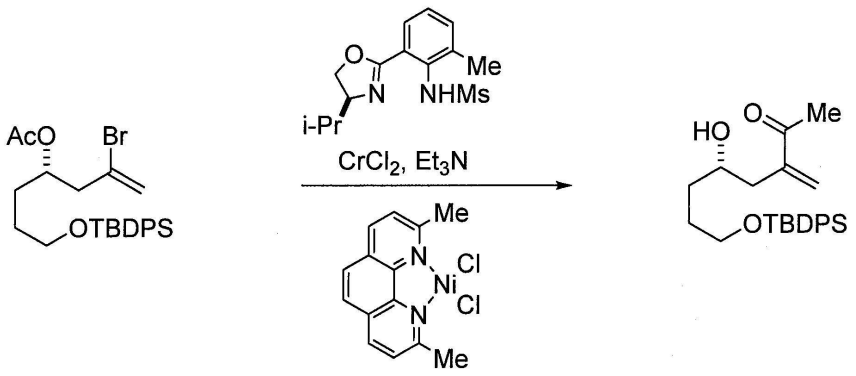
【数５８】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (s, 9H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.60 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 3.68 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.65 (m, 4H).

【０３３４】

（Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－５－ヒドロキシ－３－メチレンオクタン－２－オン

【化２２９】

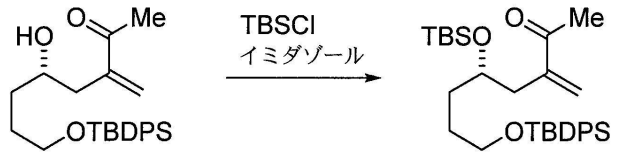


脱気ＴＨＦ（２６．０ｍＬ）における（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミド（２．４４ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）の溶液は、塩化クロム（ＩＩ）（１．０１ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）で処理され、５分間窒素パージされ、そして３０℃まで温められた。トリエチルアミン（１．１５ｍＬ、８．２３ｍｍｏｌ）の添加後、混合物は３０～３５℃で１時間撹拌された。混合物は０℃まで冷却され、塩化ニッケル（ＩＩ）２，９－ジメチル－１，１０－フェナントロリン錯体（０．０９０ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）で処理され、５分間窒素パージされ、それからＴＨＦ（１０ｍＬ）（８ｍＬ＋２ｍＬリンス）における（Ｓ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－イルアセタート（１．３ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の溶液で処理された。混合物は、０℃で１０分間、そして室温で２時間、撹拌された。反応混合物は、florisil（登録商標）（５．８ｇ）により処理され、そして室温で３０分間撹拌された。混合物は、ｎ－ヘプタン（１９．５ｍＬ）で希釈され、florisilパッドにより濾過され、そしてＭＴＢＥ（１９．５ｍＬ）によりリンスされた。濾液は、水（１３ｍＬ）および塩水（６．５０ｍＬ）によって洗浄された。濃縮後、残渣はカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（６１３ｍｇ、５６％）をもたらした。

【数５９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 9H), 1.42-1.70 (m, 4H), 2.32 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.65 (m, 4H).

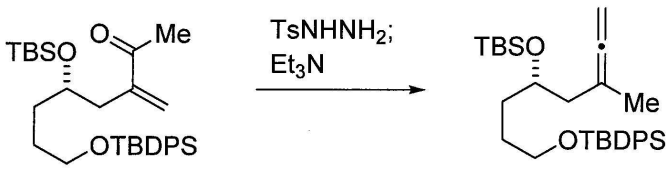
【０３３５】
（Ｓ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－３－メチレンオクタン－２－オン
【化２３０】



ＤＭＦ（５．１４ｍＬ）における（Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－５－ヒドロキシ－３－メチレンオクタン－２－オン（０．６４３ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液は、ＴＢＳＣｌ（０．２８３ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（０．２１３ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、室温で４．５時間撹拌された。反応は、水（１２．８６ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（１９．２９ｍＬ）により２回抽出された。有機層は、合わせられ、そして水（１２．９ｍＬ）および塩水（６．４３ｍＬ）により洗浄された。濃縮後、残渣はカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／８）により精製されて、標題化合物（４５６ｍｇ、５６％）をもたらした。
【数６０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.42-1.70 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.79 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).

【０３３６】
（Ｓ）－２，２，３，３，１１，１１－ヘキサメチル－５－（２－メチルブタ－２，３－ジエン－１－イル）－１０，１０－ジフェニル－４，９－ジオキサ－３，１０－ジシラドデカン
【化２３１】



エタノール（２．０ｍＬ）における（Ｓ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－３－メチレンオクタン－２－オン（０．２０ｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）の溶液は、ｐ－トルエンスルホニルヒドラジド（０．０７８ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）で処理され、そして室温で５９時間撹拌された。結果として生じる混合物は、エタノール（２．０００ｍＬ）、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）、およびモレキュラーシーブ４Ａ（５００ｍｇ）で

処理された。８５℃（バス）で１日間撹拌された後に、混合物は、セライト（登録商標）パッドにより濾過してモレキュラーシーブを除去し、そして、ＭＴＢＥ（２０．０ｍＬ）でリンスされた。濾液は、水（５ｍＬ）および塩水（５ｍＬ）により洗浄され、そして減圧下で濃縮された。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／１０）により精製されて、標題化合物（６８ｍｇ、３５％）をもたらした。

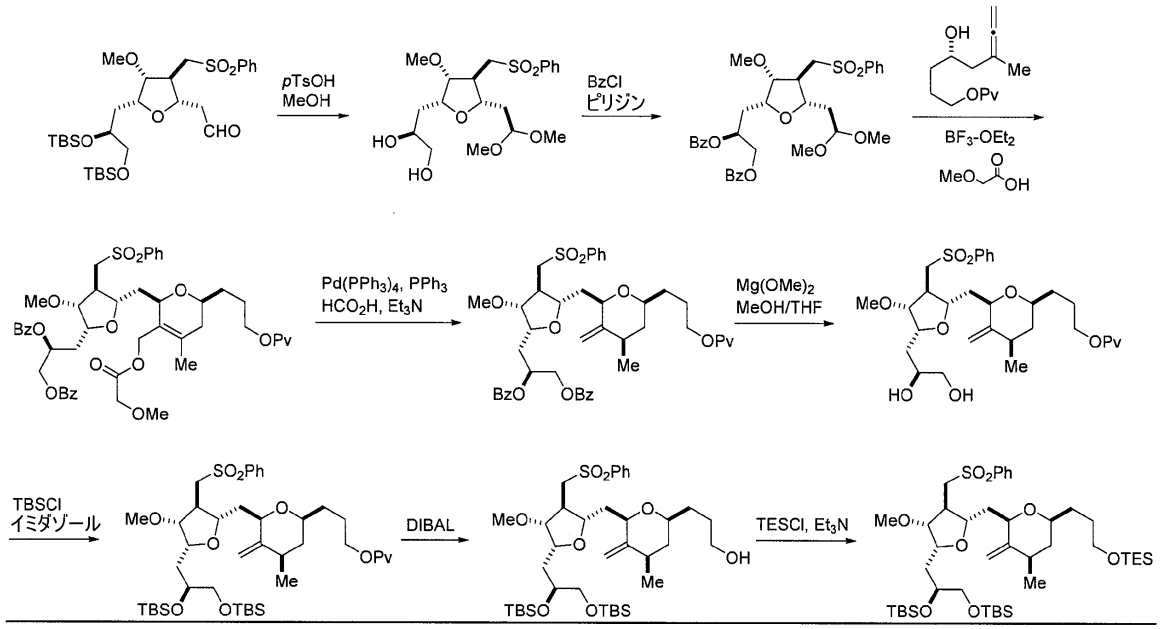
【数６１】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.42-1.66 (m, 4H), 1.68 (t, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).

【０３３７】

実施例７：式（ＶＩＩＣ）の化合物の調製

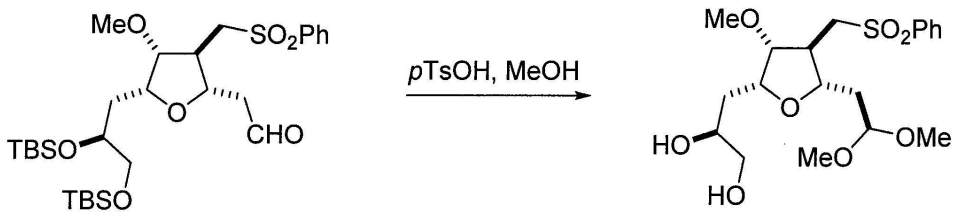
【化２３２】



【０３３８】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール

【化２３３】



メタノール（１００ｍＬ）における２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）

－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）アセトアルデヒド（２０．０ｇ、３３．２８ｍｍｏｌ）の溶液は、ＣＳＡ（０．７７３ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）により処理され、そして室温で３日間撹拌された。反応は、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（１００ｍＬ）および酢酸エチル（１００ｍＬ×３）により抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（１９．７９ｇ）をもたらした。

【数６２】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.80 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.98 (m, 2H).

【０３３９】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアート

【化２３４】

ピリジン（９９ｍＬ、１２２３．４２９ｍｍｏｌ）における（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール（１９．７９ｇ、４７．２９ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、そして塩化ベンゾイル（１２．０８ｍＬ、１０４．０ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、室温で２０時間撹拌された。さらなる試薬が添加され、そして撹拌は３日間続けられた。反応は、水（４００ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（２００ｍＬ×３）により抽出された。有機層は合わせられ、１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）により洗浄され、それから飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で処理され、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。

【０３４０】

残渣はCH_2Cl_2（２９７ｍＬ）に溶解され、そしてトリエチルアミン（２６．４ｍＬ、１８９．２ｍｍｏｌ）、塩化ベンゾイル（１０．９８ｍＬ、９４．５８ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（０．２８９ｇ、２．３６４ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、室温で２４時間撹拌された。さらに、トリエチルアミン（２３．２ｍＬ、１６６．３ｍｍｏｌ）、塩化ベンゾイル（７．７４ｍＬ、６６．６ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（０．５７８ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温で７日間続けられた。反応は、水（３００ｍＬ）により停止された。有機層は分離され、そして水性層は、CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、そして減圧下で濃縮された。残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／１）により精製されて、標題化合物（１７．８２ｇ、２ステップで８５％）をもたらした。

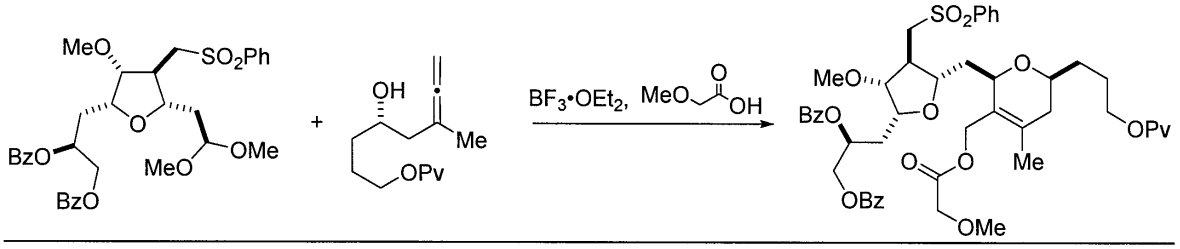
【数６３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.89 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.56 (m, 4H), 7.68 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.04 (m, 4H).

【０３４１】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－（２－メトキシアセトキシ）メチル－６－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアート

【化２３５】



（Ｓ）－４－ヒドロキシ－６－メチルオクター６，７－ジエン－１－イルピバラート（１．１４ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアート（３．４１ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）は、CH_2Cl_2（４７．７ｍＬ）に溶解され、そして－４０℃冷却された。混合物は、メトキシ酢酸（５．４４ｍＬ、７０．９ｍｍｏｌ）およびBF_3－OEt_2（１．８０ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）により、順次処理された。混合物は、－３０℃まで１時間にわたり温められ、そして－３０℃で０．５時間撹拌された。反応は、飽和$NaHCO_3$水溶液（１１９ｍＬ）により停止され、そして酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から２／３）により精製されて、標題化合物（３．６１ｇ、８６％）をもたらした。

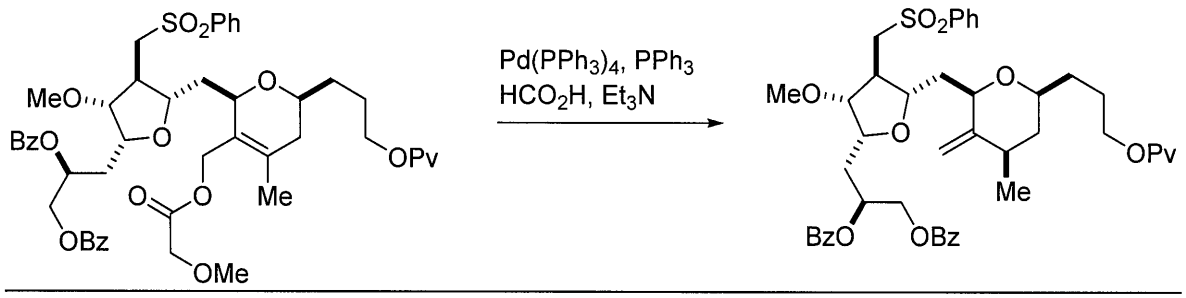
【数６４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.40-1.55 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.63 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 4.02 (d, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.01 (m, 4H).

【０３４２】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアート

【化２３６】



脱気ＴＨＦ（３６．１ｍＬ）におけるＰｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$（０．４６７ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．４２４ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の混合物は、６０℃まで加熱され、そして５分間撹拌された。当該混合物は、脱気ＴＨＦ（３６．１ｍＬ）における（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－（２－メトキシアセトキシ）メチル－６－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアート（３．６１ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）、ギ酸（０．７７５ｍＬ、２０．２ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（２．８２ｍＬ、２０．２ｍｍｏｌ）の混合物で処理された。混合物は、６０℃で５２時間撹拌された。室温まで冷却後、混合物はＭＴＢＥ（３６．１ｍＬ）で希釈され、そして水（１８．１ｍＬ）により、それから塩水により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（２．８ｇ、アレンから２ステップで７４％）をもたらした。

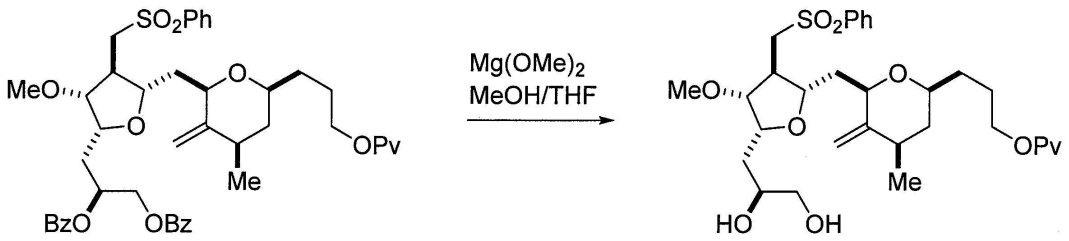
【数６５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.38 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.1-2.32 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.52 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.01 (m, 4H).

【０３４３】

３－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロピルピバラート

【化２３７】



ＴＨＦ（２．８０ｍＬ）およびメタノール（５６．０ｍＬ）の混合物における（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルジベンゾアート（２．８ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液は、メタノール（１８．５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）における６～１０％Ｍｇ（ＯＭｅ）$_2$で処理された。室温で２２時間撹拌した後に、反応は、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２２．４ｍＬ）によって停止され、そして、ＭＴＢＥ（５６．０ｍＬ）および酢酸エチル（４２．０ｍＬ×２）により抽出された。有機層は合わせられ、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濃縮後、残渣は、メタノールおよびトルエンと共沸されて、粗生成物がもたらされ、これは、さらなる精製なしで次のステップに使用された。

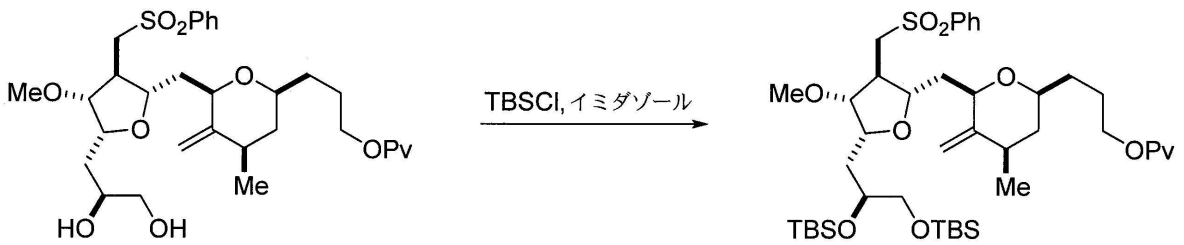
【数６６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.38 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.05-2.27 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.05 (bd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80-4.01 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.95 (m, 2H).

【０３４４】

３－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロピルピバラート

【化２３８】

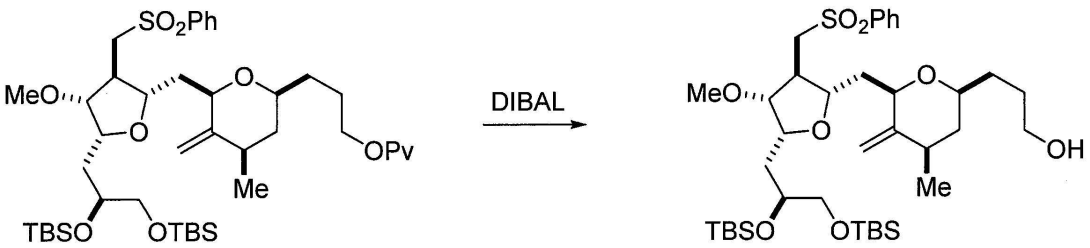


ＤＭＦ（１６．５６ｍＬ、２１３．８７１ｍｍｏｌ）における３－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロピルピバラート（２．０７ｇ、３．４６９ｍｍｏｌ）の溶液は、イミダゾール（０．９４５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）およびＴＢＳＣｌ（１．２０ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、室温にて１時間撹拌された。さらなるイミダゾール（０．９４５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）およびＴＢＳＣｌ（１．２０ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温でさらに１８時間続けられた。反応は、水（４１．４ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（４１．４ｍＬ×２）により抽出された。有機層は合わせられ、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（１／１０から１／５）により精製されて、標題化合物（３．１１５ｇ、１０９％）をもたらした。

【数６７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 18H), 1.02 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.40 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.85-4.0 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.92 (m, 2H).

【０３４５】
３－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロパン－１－オール
【化２３９】



CH_2Cl_2（３１．１ｍＬ）における３－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロピルピバラート（３．１１ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そしてトルエンにおける１Ｍ　ＤＩＢＡＬ（８．２９ｍＬ、８．２９ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、－７８℃で１時間撹拌された。さらなるトルエンにおける１Ｍ　ＤＩＢＡＬ（１．５０７ｍＬ、１．５０７ｍｍｏｌ）が、添加され、そして撹拌は、さらに１．５時間続けられた。反応をメタノール（１．５３ｍＬ、３７．７ｍｍｏｌ）で停止した後に、混合物は１Ｎ　ＨＣｌ（３７．７ｍＬ）で処理され、そして室温で１時間撹拌された。混合物は、ＭＴＢＥ（３１．１ｍＬ×２）により抽出された。有機層

は、合わせられ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５．６ｍＬ）により洗浄され、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（２．９ｇ、１０４％）をもたらした。

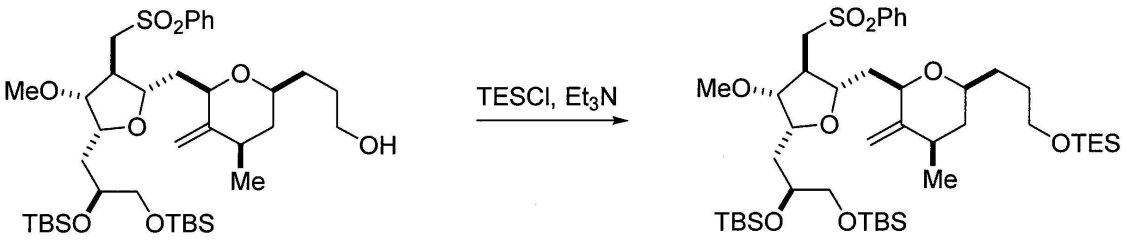
【数６８】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.08 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.97 (m, 2H).

【０３４６】

（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン

【化２４０】



CH_2Cl_2（２９．０ｍＬ）における３－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロパン－１－オール（２．９ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の溶液は、トリエチルアミン（１．０９ｍＬ、７．８３ｍｍｏｌ）およびクロロトリエチルシラン（０．７９９ｍＬ、４．７０ｍｍｏｌ）で処理された。室温にて１７時間撹拌した後に、反応は、水（２９．０ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（２９．０ｍＬ）により２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／５）により精製されて、標題化合物（２．９５ｇ、８８％）をもたらした。

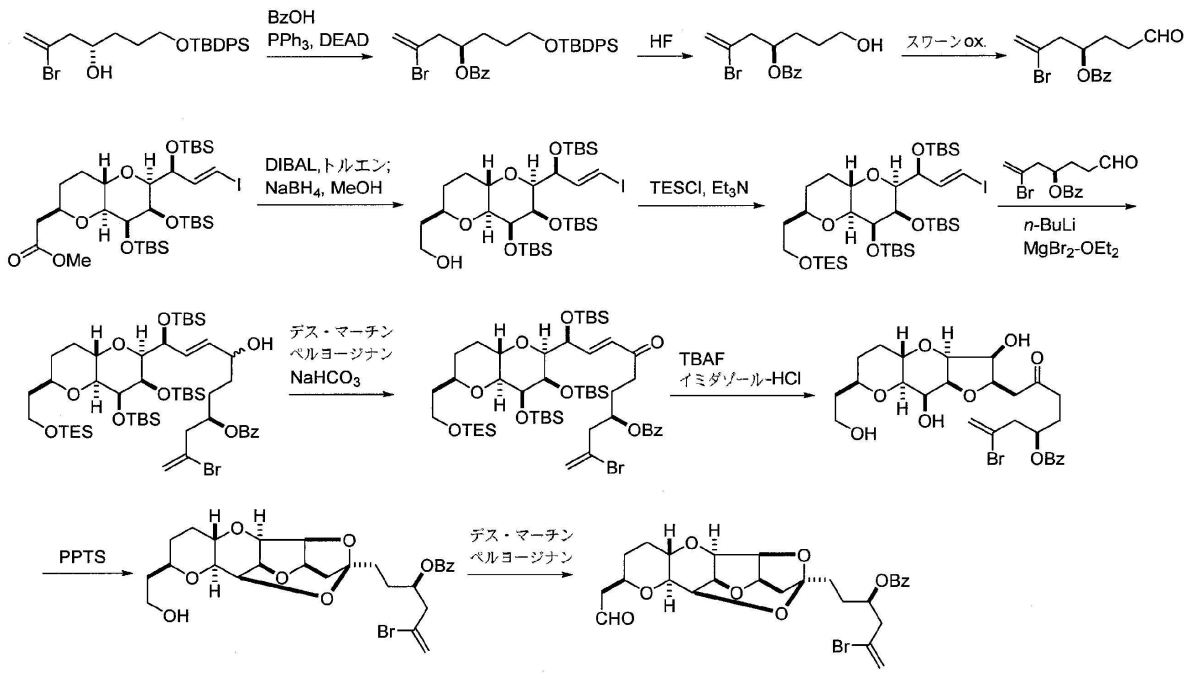
【数６９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.56 (q, 6H), 0.82-1.00 (m, 27H), 1.02 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 1.30-1.52 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43-3.62 (m, 5H), 3.68 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.96 (m, 2H).

【０３４７】

実施例７：式（ＶＤ）の化合物の調製

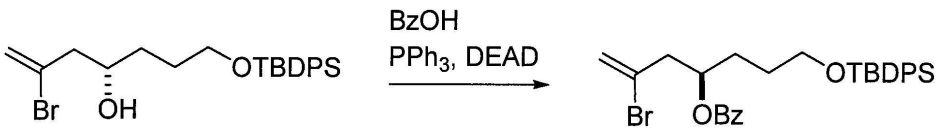
【化２４１】



【０３４８】

（Ｒ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－イルベンゾアート

【化２４２】

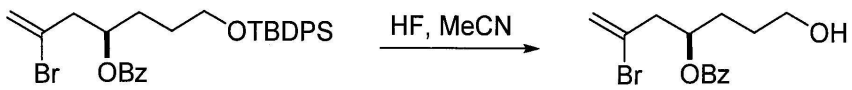


トルエン（２００ｍＬ）における（Ｓ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－オール（２５．０ｇ、５５．９ｍｍｏｌ）の溶液は、安息香酸（８．１９ｇ、６７．０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１７．５８ｇ、６７．０ｍｍｏｌ）により処理された。０℃まで冷却後、混合物は、内部温度を６℃以下に維持しつつ、ＤＥＡＤ（２４．３２ｍＬ、６１．４６ｍｍｏｌ）により、２０分にわたり処理され、そして０℃で２時間撹拌された。混合物は、ｎ－ヘプタン（８３ｍＬ）で処理され、そして０℃で３０分間撹拌された。沈殿物は濾過され、そしてｎ－ヘプタン（８３ｍＬ）によって洗浄された。濾液は減圧下で濃縮されて、標題化合物（４６．６ｇ）をもたらした。

【０３４９】

（Ｒ）－２－ブロモ－７－ヒドロヘプト－１－エン－４－イルベンゾアート

【化２４３】



アセトニトリル（２００ｍＬ）における（Ｒ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－イルベンゾアート（３０．８ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）の溶液は、水における４８％ＨＦ（１０．１ｍＬ、２７９ｍｍｏｌ）により処理され、そして室温で１３時間撹拌された。反応は、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０８ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（１５４ｍＬ）で希釈された。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（１５４ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（１４．６７ｇ、８４％）をもたらした。

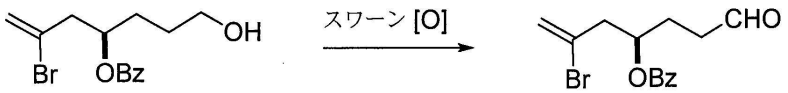
【数７０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.69 (t, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

【０３５０】

（Ｒ）－２－ブロモ－７－オキソヘプト－１－エン－４－イルベンゾアート

【化２４４】

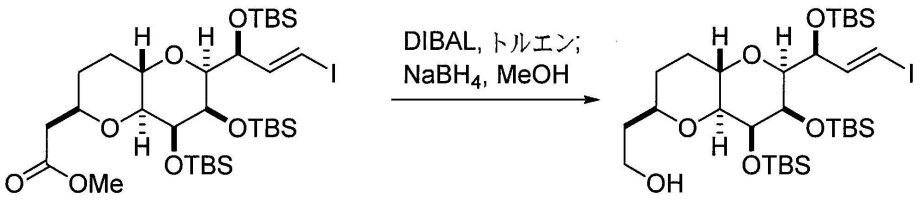


CH_2Cl_2（２１．８０ｍＬ）におけるCH_2Cl_2中の２Ｍ　塩化オキサリル（６．９６ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そして内部温度を－６０℃以下に維持しつつ、ＤＭＳＯ（１．９７６ｍＬ、２７．８４３ｍｍｏｌ）で処理された。－７８℃で１０分間撹拌した後に、CH_2Cl_2（１０．９０ｍＬ）における（Ｒ）－２－ブロモ－７－ヒドロキシヘプト－１－エン－４－イルベンゾアート（２．１８ｇ、６．９６１ｍｍｏｌ）の溶液が添加され、そして撹拌は、－７８℃で３０分間続けられた。内部温度を－６０℃以下に維持しつつ、トリエチルアミン（９．７０ｍＬ、６９．６ｍｍｏｌ）が添加された。それから混合物は、－７８℃で１０分間、そして０℃で３０分間、撹拌された。混合物は、水（２１．８０ｍＬ）で処理され、そしてＭＴＢＥ（３２．７ｍＬ）で２回抽出された。有機層は、合わされて、水（２１．８０ｍＬ）および塩水により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／３）により精製されて、標題化合物（１．４７７ｇ、６８％）をもたらした。

【数７１】

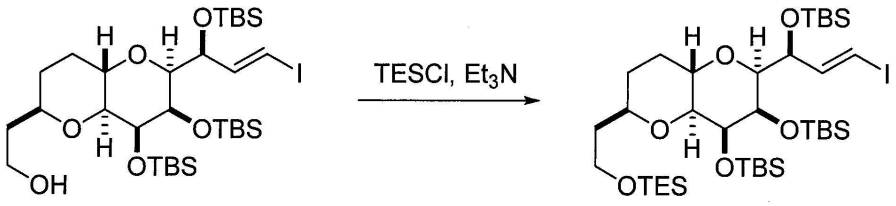
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.04 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 9.79 (s, 1H).

【０３５１】
２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エタノール
【化２４５】



メチル２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）アセタート（９０．０ｇ、３１．５ｍｍｏｌ、トルエンにおける溶液、約２７％）は、トルエン（３１６ｍＬ）で希釈され、そして－７８℃に冷却された。混合物は、トルエンにおける１Ｍ　ＤＩＢＡＬ（３７．８ｍＬ、３７．８ｍｍｏｌ）で処理され、そして－７８℃で１時間撹拌された。コールドバスを取り除いた後に、反応は、メタノール（７．６５ｍＬ、１８９ｍｍｏｌ）により停止され、そして１Ｎ　ＨＣｌ（２４３ｍＬ、２４３ｍｍｏｌ）およびＭＴＢＥ（１７０ｍＬ）により処理された。室温で３０分間撹拌した後に、有機層は分離され、そして水性層はＭＴＢＥ（１７０ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、１Ｎ　ＨＣｌ（１２２ｍＬ）、水（１２２ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（１２２ｍＬ）、および塩水（１２０ｍＬ）により、順次洗浄された。
【０３５２】
濃縮後、残渣はメタノール（１９４ｍＬ）に溶解され、０℃に冷却され、そして水素化ホウ素ナトリウム（０．５９６ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）で処理された。反応混合物は、０℃で１時間撹拌され、そして１Ｎ　ＨＣｌ（６３．０ｍＬ、６３．０ｍｍｏｌ）により停止された。ＭＴＢＥ（３６５ｍＬ）による希釈後、有機層は分離され、そして、１Ｎ　ＨＣｌ（６３．０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（１２２ｍＬ）（塩水と共に）により、順次洗浄された。有機層は$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（２３．４４ｇ、１００％）をもたらした。
【０３５３】
（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－２－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－３，４－ジイル）ビス（オキシ））ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）

【化２４６】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２１１ｍＬ）における２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）エタノール（２３．４４ｇ、３１．５４８ｍｍｏｌ）の溶液は、クロロトリエチルシラン（６．４４ｍＬ、３７．９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（８．７９ｍＬ、６３．１ｍｍｏｌ）により処理され、そして室温で３時間撹拌された。さらなるクロロトリエチルシラン（１．０６ｍＬ、６．３１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．３２ｍＬ、９．４６ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温でさらに８時間続けられた。反応は、水（１１７ｍＬ）により停止された。有機層は分離され、そして水性層は、ＭＴＢＥ（１１７ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、そしてＭｇＳＯ$_4$で乾燥された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／１０）により精製されて、標題化合物（２３．７ｇ、９５％）をもたらした。

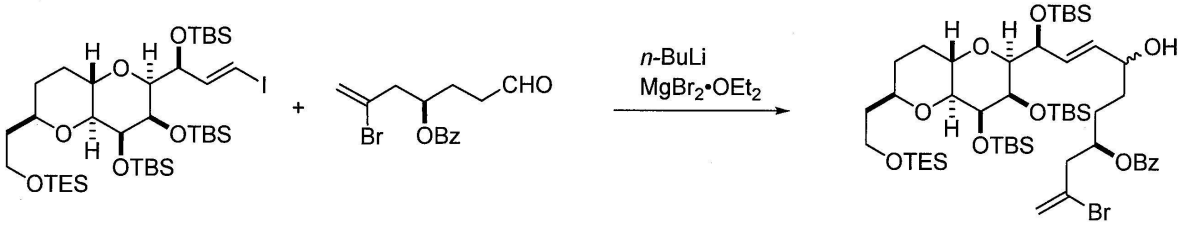
【数７２】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.59 (q, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.9-1.0 (m, 27 H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H).

【０３５４】

（４Ｒ，１０Ｓ，Ｅ）－１０－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－２－ブロモ－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－ヒドロキシデカ－１，８－ジエン－４－イルベンゾアート

【化２４７】

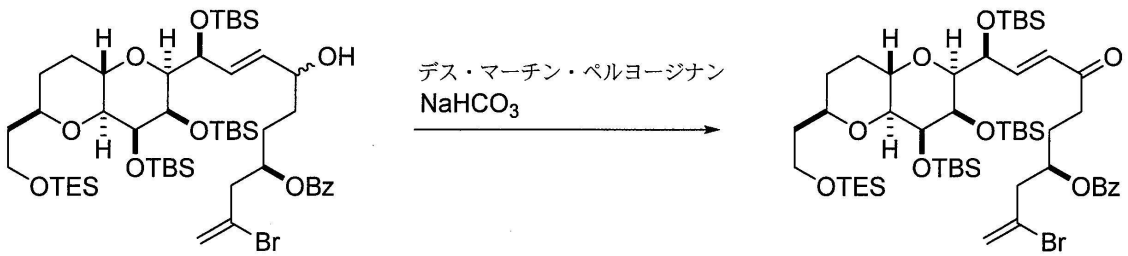


ＴＨＦ（３２．５ｍＬ）における（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－２－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－３，４－ジイル）ビス（オキシ））ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）（４．４８ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そして内部温度を－６５℃以下に維持しつつ、ｎ－ヘキサンにおける１．６Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（３．２６ｍＬ、５．２２ｍｍｏｌ）で処理された。－７８℃で２０分間撹拌した後に、混合物は、内部温度を－６５℃以下に維持しつつ、ＴＨＦ（１６．２５ｍＬ）における臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体（１．３５ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）の溶液で処理され、そして－７８℃で３０分間撹拌された。（Ｒ）－２－ブロモ－７－オキソヘプト－１－エン－４－イルベンゾアート（１．４７７ｇ、４．７４７ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１８．３ｍＬ）における臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体（１．３５ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）の溶液が添加され、そして結果として生じる混合物は、－７８℃で１０分間撹拌され、４時間にわたりゆっくりと－２５℃まで温められ、そして－２５℃で１時間撹拌された。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（２９．５ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（２９．５ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／５）により精製されて、標題化合物（３．３５ｇ、６８％）をもたらした。

【０３５５】

（４Ｒ，１０Ｓ，Ｅ）－１０－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－２－ブロモ－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－オキソデカ－１，８－ジエン－４－イルベンゾアート

【化２４８】



CH_2Cl_2（３３．５ｍＬ）における（４Ｒ，１０Ｓ，Ｅ）－１０－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－２－ブロモ－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－ヒドロキシデカ－１，８－ジエン－４－イルベンゾアート（３．３５ｇ、３．２１３ｍｍｏｌ）の溶液は、重炭酸ナトリウム（０．５４０ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（１．６４ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、１時間、室温にて撹拌された。反応は、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５．１ｍＬ）および２０％Na_2SO_3（２５．１ｍＬ）によって停止され、そして、ＭＴＢＥ（２６．８ｍＬ）により２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水（１６．７５ｍＬ）により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／８）により精製されて、標題化合物（２．２６ｇ、６８％）をもたらした。

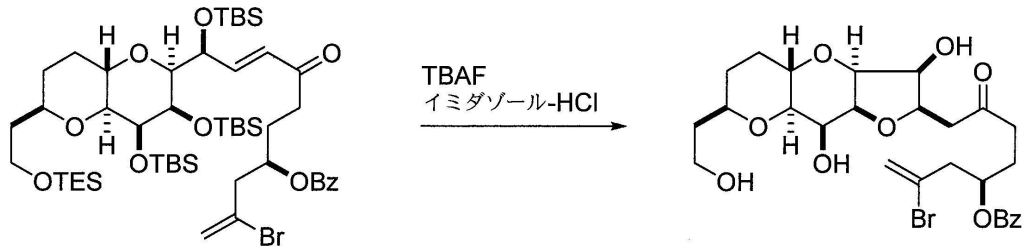
【数７３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.60 (q, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.88 (t, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.05-1.25 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.82 (d, 2H), 2.91 (dd, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.10 (bs, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (m, 2H).

【０３５６】

（Ｒ）－２－ブロモ－８－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－３，９－ジヒドロキシ－７－（２－ヒドロキシエチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－７－オキソオクト－１－エン－４－イルベンゾアート

【化２４９】

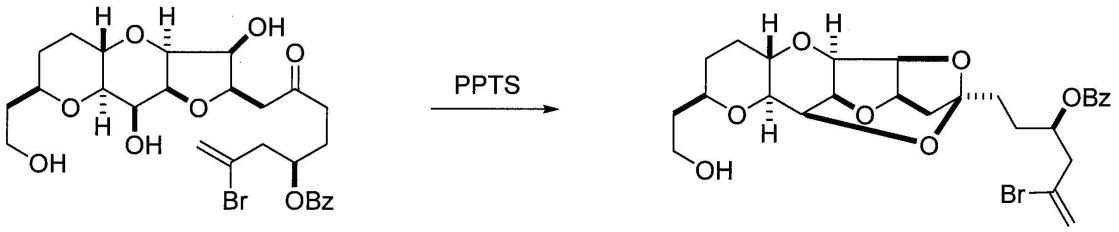


イミダゾール塩酸塩（０．７０４ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（４５．２ｍＬ）におけるＴＨＦ中の１Ｍ　ＴＢＡＦ（１４．１２ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）の混合物は、ＴＨＦ（３１．６ｍＬ）における（４Ｒ，１０Ｓ，Ｅ）－１０－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－２－ブロモ－１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－７－オキソデカ－１，８－ジエン－４－イルベンゾアート（２．２６ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液で処理された。混合物は、室温で７日間撹拌された。混合物は、トルエン（５６．５ｍＬ）および水（５６．５ｍＬ）で処理された。有機層は分離され、そして水性層は、トルエン（３８．４ｍＬ）およびＴＨＦ（３８．４ｍＬ）の混合物で２回、抽出された。有機層は合わせられ、減圧下で濃縮され、そしてアセトニトリル（１８．１ｍＬ）で３回共沸されて、標題化合物（１．４ｇ）をもたらした。

【０３５７】

（Ｒ）－５－ブロモ－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（２－ヒドロキシエチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）ヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート

【化２５０】



CH_2Cl_2（６８．４ｍＬ）における（Ｒ）－２－ブロモ－８－（（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，４ａＳ，７Ｒ，８ａＲ，９Ｓ，９ａＳ）－３，９－ジヒドロキシ－７－（２－ヒドロキシエチル）デカヒドロフロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－７－オキソオクト－１－エン－４－イルベンゾアート（１．２７ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液は、ＰＰＴＳ（３．００ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）で処理され、そして室温で２３時間撹拌された。濃縮後、残留固形物（ＰＰＴＳ）は酢酸エチル（５０．７ｍＬ）で処理され、室温で１０分間撹拌され、濾過され、そして酢酸エチルによってリンスされた。濾液は濃縮され、酢酸エチル（１０．１４ｍＬ）で再び処理され、そして室温で２時間撹拌された。沈殿物は濾過され、酢酸エチル（３ｍＬ）により洗浄され、そしてN_2パージ下で乾燥されて、標題化合物（１回目の産物、４９５ｍｇ、１４％のＰＰＴＳが混入）をもたらした。

【０３５８】

濾液は、４０℃で酢酸エチル（約３ｍＬ）で処理され、そして周囲温度で２時間撹拌された。沈殿物は濾過され、酢酸エチル（１ｍＬ）により洗浄され、そしてN_2パージ下で乾燥されて、標題化合物（２回目の産物、１７５ｍｇ、２ステップで計４７％（１回目および２回目の産物を合わせた））をもたらした。

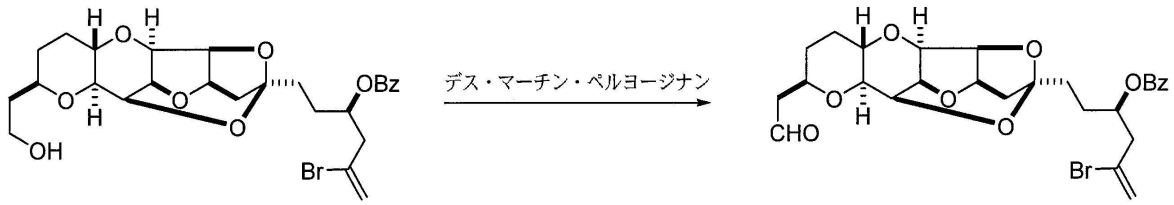
【数７４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.50 (m, 2H), 1.65-2.16 (m, 10H), 2.79 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.03 (m, 2H).

【０３５９】

（Ｒ）－５－ブロモ－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（２－オキソエチル）デカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２（３Ｈ）－イル）ヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート

【化２５１】



（Ｒ）－５－ブロモ－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（２－ヒドロキシエチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）ヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート（０．４９ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびCH_2Cl_2（４．９ｍＬ）における重炭酸ナトリウム（０．１８２ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の混合物は、デス・マーチン・ペルヨージナン（０．５５１ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）で処理され、そして室温で２時間撹拌された。反応は、２０％Na_2SO_3（２．５ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（２．５ｍＬ）により停止された。混合物は、ＭＴＢＥ（４．９ｍＬ）および酢酸エチル（４．９ｍＬ）で３回抽出された。合わせた有機層は、$MgSO_4$で乾燥され、減圧下で濃縮された。

【０３６０】

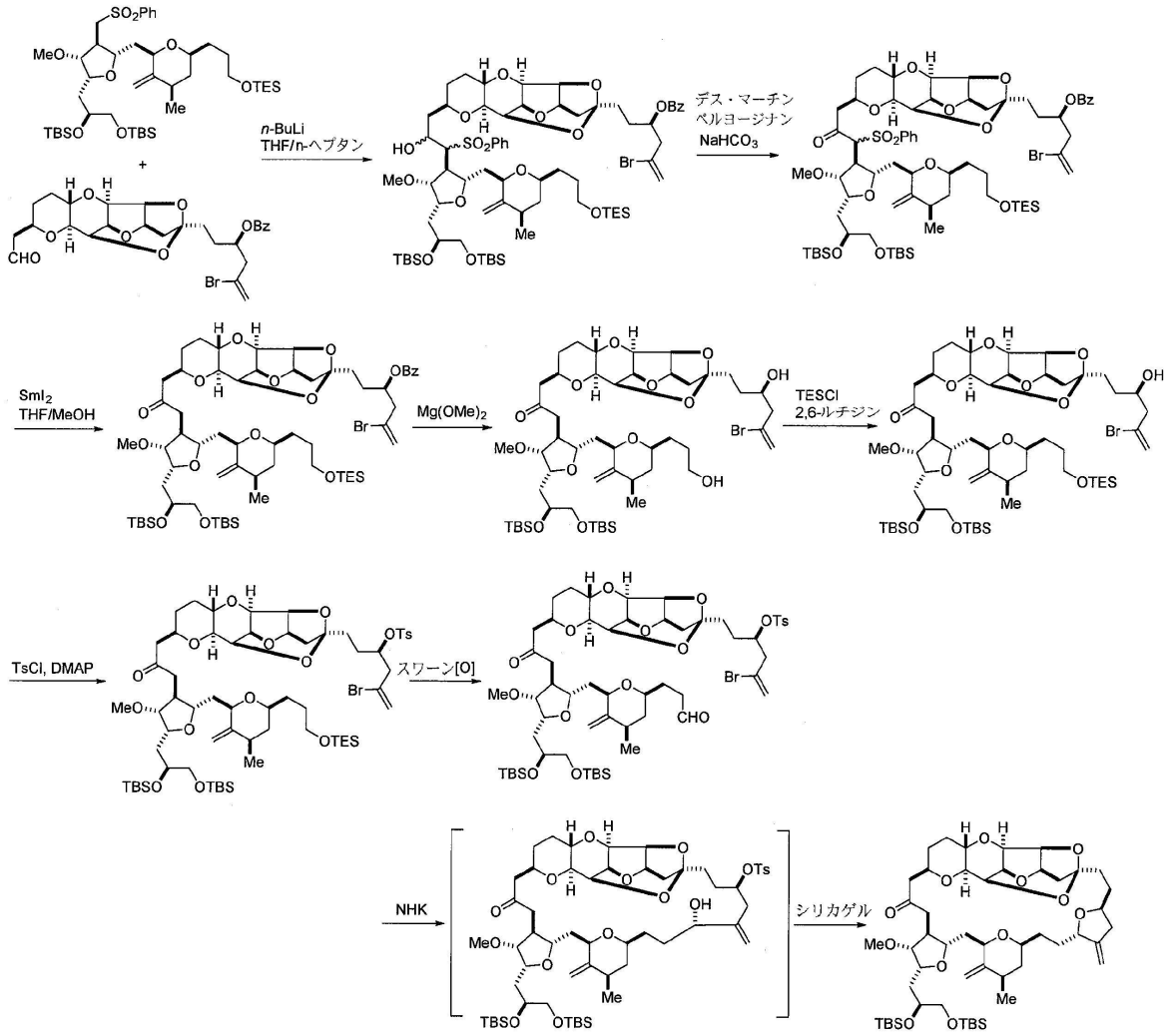
残渣は、酢酸エチル（約３ｍＬ）に加熱しつつ溶解され、そして２０時間にわたってゆっくり室温に冷却された。沈殿物は、濾過され、酢酸エチル（１ｍＬ）により洗浄され、そしてN_2パージ下で２時間乾燥されて、濾液の２００ｍｇとともに標題化合物（２１６ｍｇ、４４％）をもたらした。

【数７５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.92-2.16 (m, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 9.79 (s, 1H).

【０３６１】

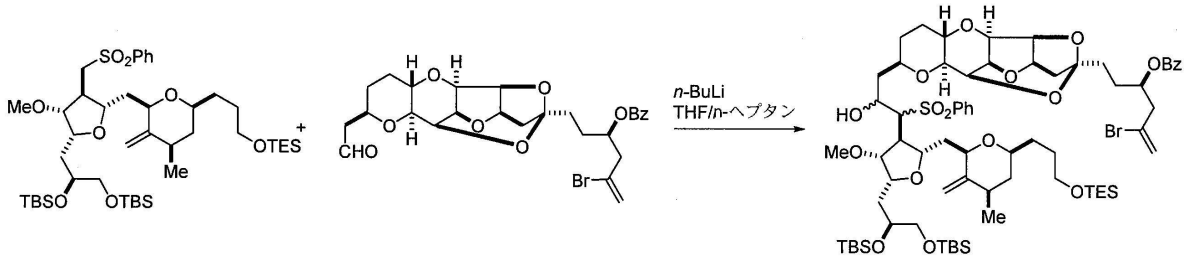
【化２５２】



【０３６２】

（３Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－ヒドロキシ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート

【化２５３】

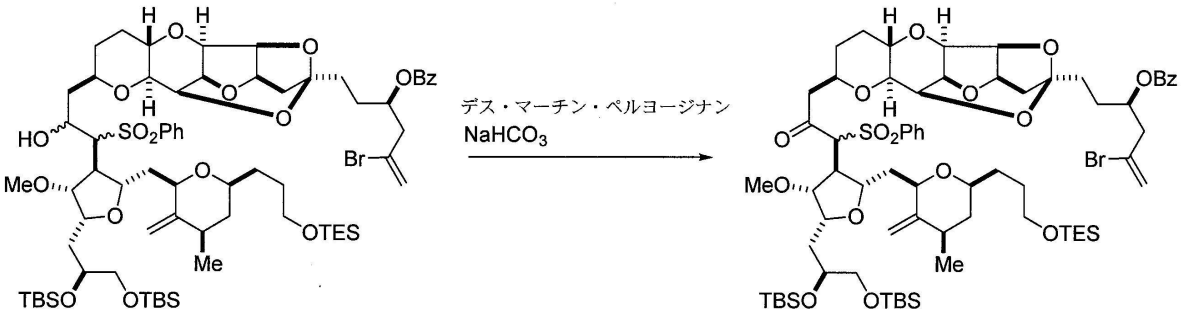


ＴＨＦ（４．２ｍＬ）における（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン（０．４７８ｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）の溶液は、－５℃に冷却された。混合物は、ｎ－ヘキサンにおける１．６Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（０．３４９ｍＬ、０．５５９ｍｍｏｌ）により処理され、そして－５℃で３０分間撹拌された。－７８℃へ冷却後、当該混合物は、内部温度を－６５℃以下に維持しつつ、ｎ－ヘプタン（１．１ｍＬ）およびＴＨＦ（３．２ｍＬ）の混合物における（Ｒ）－５－ブロモ－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（２－オキソエチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）ヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート（０．２１ｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）の溶液で処理された。－７８℃で４時間撹拌した後に、反応は、飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で３回抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（６９０ｍｇ、１３０％）をもたらした。

【０３６３】

（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート

【化２５４】

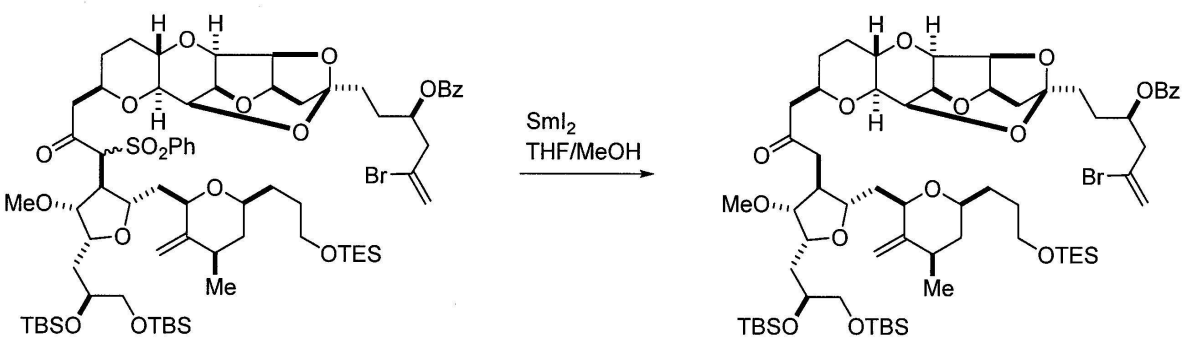


ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６．９ｍＬ）における（３Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－ヒドロキシ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート（０．６９ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液は、重炭酸ナトリウム（０．０６１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．２４８ｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）により処理された。反応混合物は、室温で１時間撹拌され、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（６．９ｍＬ）および２０％Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$（６．９ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（１０．３５ｍＬ、８６．８８８ｍｍｏｌ）により２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（３６６ｍｇ、２ステップで６９％）をもたらした。

【０３６４】

（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート

【化２５５】



ＴＨＦ（２．９ｍＬ）およびメタノール（１．８ｍＬ）の混合物における（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート（０．３６６ｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そしてＴＨＦにおける０．１Ｍ　SmI_2（５．５５ｍＬ、０．５５５ｍｍｏｌ）により処理された。－７８℃で１時間撹拌した後に、コールドバスが取り外され、そして当該混合物は、水（１８．３ｍＬ）における酒石酸カリウムナトリウム（１．８３ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．７ｇ、１３ｍｍｏｌ）の混合物によって処理された。混合物は、室温で１０分間活発に撹拌され、そしてＭＴＢＥ（７．３２ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（２８９ｍｇ、８８％）をもたらした。

【数７６】

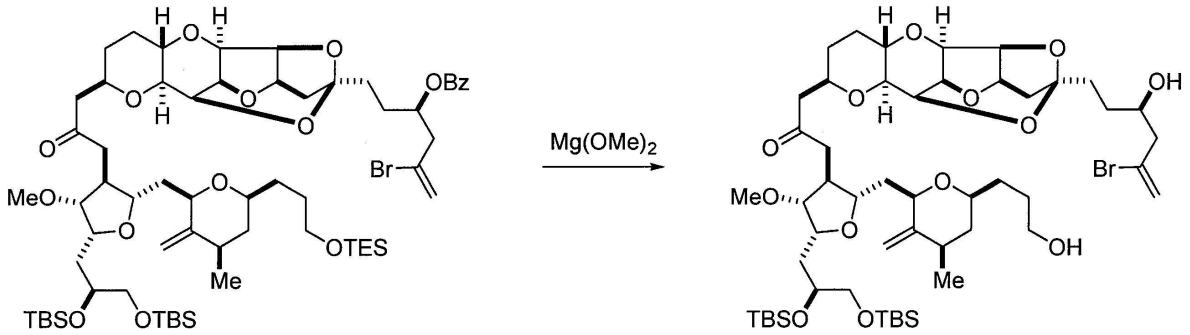
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.15 (s, 9H), 0.30 (s, 3H), 0.58 (q, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.95 (t, 9H), 0.98-1.05 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 1.20-1.72 (m, 7H), 1.72-1.84 (m, 3H), 1.84-2.16 (m, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.68 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

【０３６５】

１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（３－ヒドロキシプロピル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（（Ｒ）－５－ブロモ－３－ヒドロキシヘクス－５－エン－１－イル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２

’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）プロパン－２－オン

【化２５６】

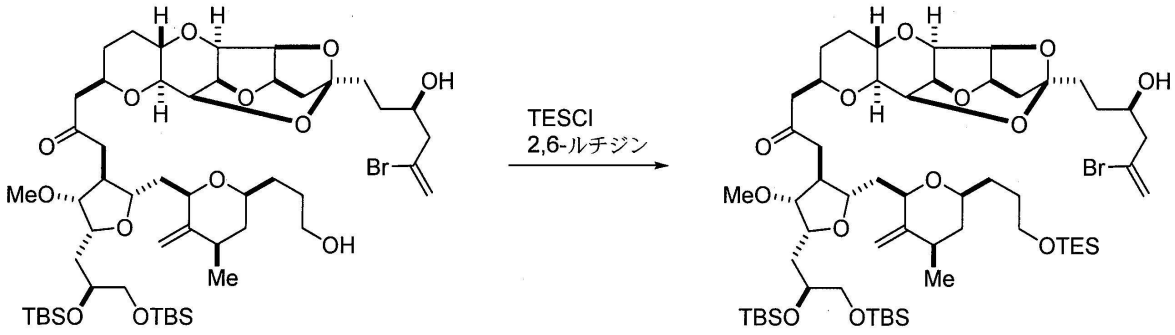


メタノール（５．７ｍＬ）およびＴＨＦ（０．２９ｍＬ）の混合物における（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート（０．２８５ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）の溶液は、メタノールにおける６～１０％Ｍｇ（ＯＭｅ）$_2$（１．２９ｇ、０．８９３ｍｍｏｌ）により処理され、そして室温で５日間撹拌された。炭酸カリウム（０．０９３ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温でさらに１日間続けられた。反応は、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（４．２８ｍＬ）および塩水（４．２８ｍＬ）で停止され、そしてＭＴＢＥ（１１．４０ｍＬ）により３回抽出された。有機層は合わせられ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（２８０ｍｇ、１１９％）をもたらした。

【０３６６】

１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（（Ｒ）－５－ブロモ－３－ヒドロキシヘクス－５－エン－１－イル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）プロパン－２－オン

【化２５７】

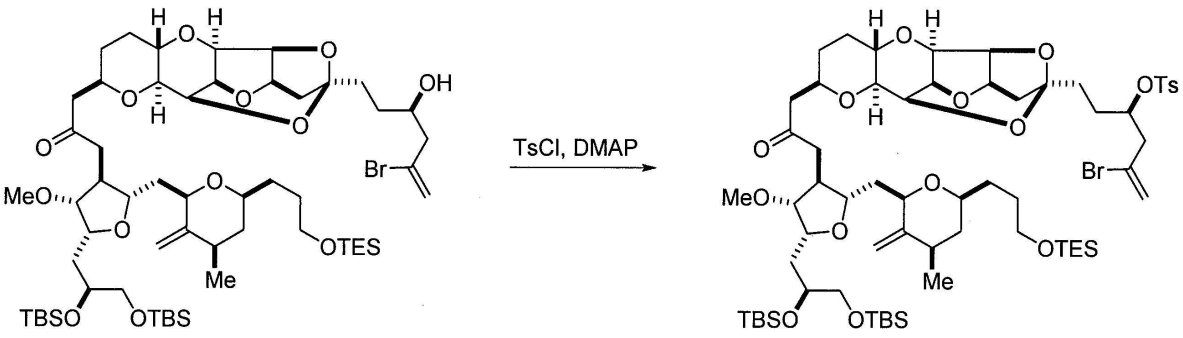


CH_2Cl_2（５．６ｍＬ）における１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－６－（３－ヒドロキシプロピル）－４－メチル－３－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（（Ｒ）－５－ブロモ－３－ヒドロキシヘクス－５－エン－１－イル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）プロパン－２－オン（０．２８ｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そして２，６－ルチジン（０．１２３ｍＬ、１．０６ｍｍｏｌ）およびクロロトリエチルシラン（０．０５４ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）により処理された。反応混合物は、－７８℃で２時間撹拌された。反応は、メタノール（０．１０７ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ）により停止され、そして－７８℃で１０分間撹拌された。クールバスを取り外した後に、混合物は水（５．６ｍＬ）で処理され、そして室温に温められた。混合物は、ＭＴＢＥ（１１．２０ｍＬ）により２回抽出された。有機層は、合わせられ、０．１Ｎ　ＨＣｌ（６．０９ｍＬ、０．６０９ｍｍｏｌ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（２．８０ｍＬ）により洗浄され、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、標題化合物（３２７ｍｇ、１０５％）をもたらした。

【０３６７】

（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）デカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２（３Ｈ）－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イル４－メチルベンゼンスルホナート

【化２５８】



１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－３－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（（Ｒ）－５－ブロモ－３－ヒドロキシヘクス－５－エン－１－イル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）プロパン－２－オン（０．３２７ｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）は、CH_2Cl_2（４．９ｍＬ）に溶解され、そしてＤＭＡＰ（０．１０２ｇ、０．８３７ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴｓＣｌ（０．０６４ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、室温で１６時間撹拌された。さらなるＤＭＡＰ（０．０２０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴｓＣｌ（０．０１６ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温でさらに２４時間続けられた。反応混合物は、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で希釈され、そして、０．１Ｎ　ＨＣｌ（８．４ｍＬ×２）、飽和$NaHCO_3$水溶液（３．３ｍＬ）、および塩水（３．３ｍＬ）により、順次洗浄された。濃縮後、残渣は、カラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から２／３）によって精製されて、標題化合物（２１５ｍｇ、３ステップで７２％）をもたらした。

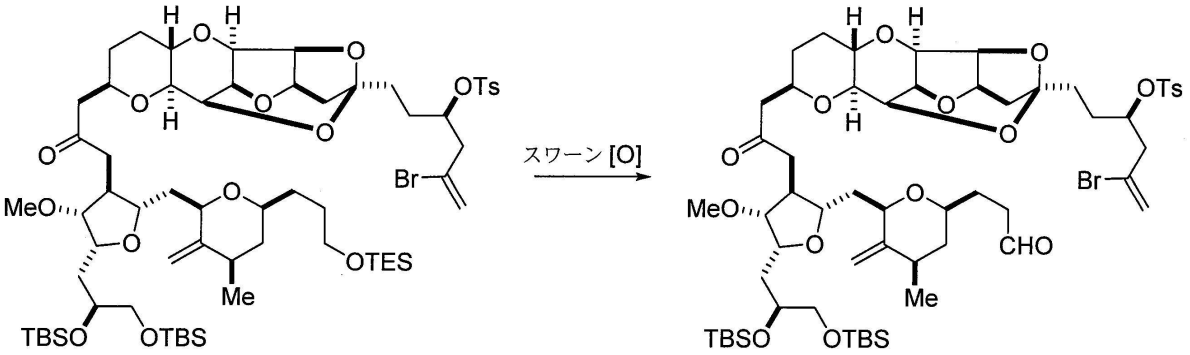
【数７７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 0.03 (2s, 9H), 0.60 (s, 3H), 0.59 (q, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.94 (t, 9H), 0.96-1.10 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 1.28-1.60 (m, 5H), 1.60-1.84 (m, 6H), 1.84-2.16 (m, 8H), 2.24 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.68 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)

【０３６８】

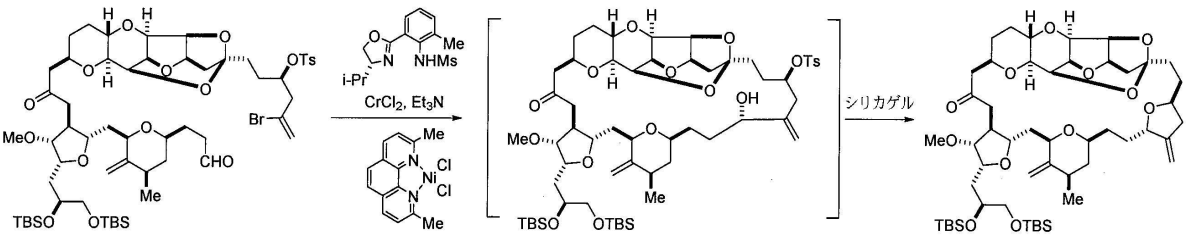
（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－オキソプロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イル４－メ

チルベンゼンスルホナート
【化２５９】



CH_2Cl_2（４．３０ｍＬ）におけるCH_2Cl_2中の２Ｍ　塩化オキサリル（０．８１０ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そしてＤＭＳＯ（０．２３０ｍＬ、３．２４ｍｍｏｌ）により処理された。－７８℃で１０分間撹拌した後に、CH_2Cl_2（２．２ｍＬ）における（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イル４－メチルベンゼンスルホナート（０．２１５ｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）の溶液は添加された。混合物は、－７８℃で１０分間、そして－４０℃で１時間、撹拌された。－７８℃にまた冷却後、混合物はトリエチルアミン（１．１３ｍＬ、８．１０ｍｍｏｌ）で処理され、そして－７８℃で１０分間、そして０℃で２０分間、撹拌された。結果として生じる混合物は、水（４．３ｍＬ）で処理され、そしてＭＴＢＥ（２１．５ｍＬ）で希釈された。有機層は分離されて、そして塩水により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／１）により精製されて、標題化合物（１６６ｍｇ、８５％）をもたらした。

【０３６９】
ＢｉｓＴＢＳエーテル
【化２６０】



塩化第１クロム（０．５２０ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）が、５分間N_2パージされた３つ

口フラスコに添加され、そしてフラスコに、脱気ＴＨＦ（７．５ｍＬ）における（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミド（１．２５ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）の溶液が添加された。混合物は３０℃まで加熱され、トリエチルアミン（０．５９０ｍＬ、４．２３ｍｍｏｌ）により処理され、そして３３℃で１時間撹拌された。０℃まで冷却後、混合物は、ニッケル（ＩＩ）クロリド２，９－ジメチル－１，１０－フェナントロリン錯体（０．０２３ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）により処理され、そして５分間N_2パージされた。アイスバスを取り外した後に、脱気ＴＨＦ（４．９８ｍＬ）における（Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－オキソプロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イル４－メチルベンゼンスルホナート（０．０８３ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）の溶液が、シリンジポンプにより２時間にわたって添加された。混合物は、室温でさらに２時間撹拌された。０℃まで冷却後、内部温度を１０℃以下に維持しつつ、反応は、エチレンジアミン（０．９２６ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）により停止され、そして室温で１０分間撹拌された。混合物は、水（９．９６ｍＬ）で処理され、そしてＭＴＢＥ（９．９６ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。

【０３７０】

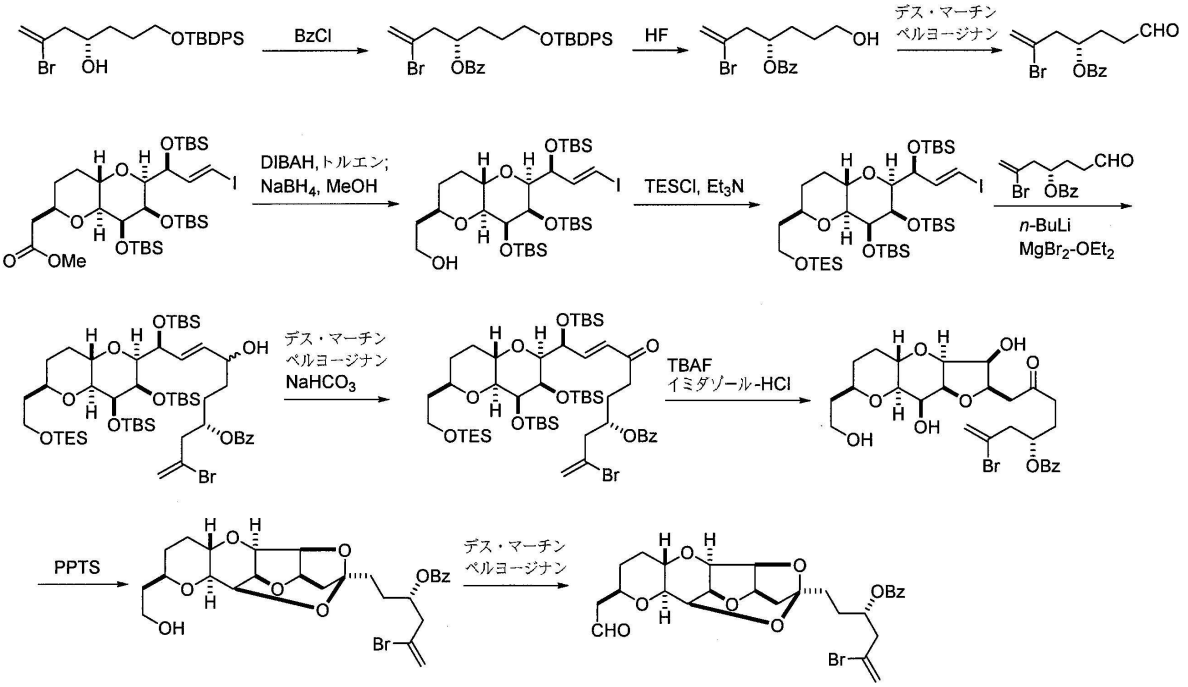
残渣は、イソプロパノール（ＩＰＡ）（４．９８ｍＬ）に溶解され、シリカゲル（１６６ｍｇ）で処理され、そして室温で２３時間撹拌された。沈殿物は濾過され、そしてＩＰＡ（３ｍＬ）およびヘプタン（３ｍＬ）で洗浄された。濾液は、フリーザにおいて２日間エージングされた。結果として生じる沈殿物は濾過され、そしてＩＰＡ（５ｍＬ）により洗浄された。濾液は濃縮され、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から３／２）によって精製され、標題化合物（３３ｍｇ、５０％）がもたらされ、その構造は、その^{1}ＨＮＭＲスペクトルと標準品のものとの比較により確認された。

【数７８】

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.05 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.77 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.05-1.30 (m, 2H), 1.30-1.46 (m, 3H), 1.20-1.72 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.84-2.00 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.22 (m, 7H), 4.04 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.56 (bm, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.98 (m, 2H).

【０３７１】

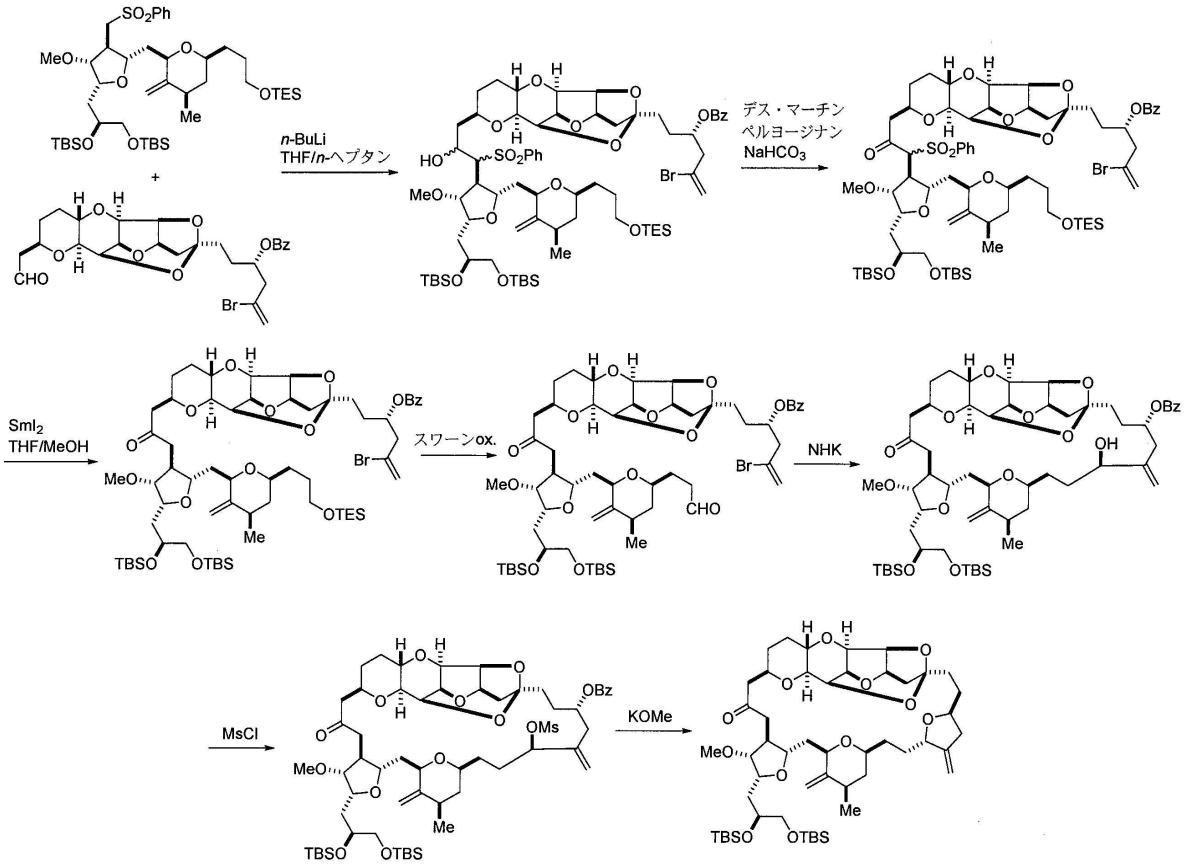
【化２６１】



【０３７２】

すべての化合物は、上記の（Ｓ）－２－ブロモ－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－４－イルベンゾアートより出発する同じ製法に従って調製された。

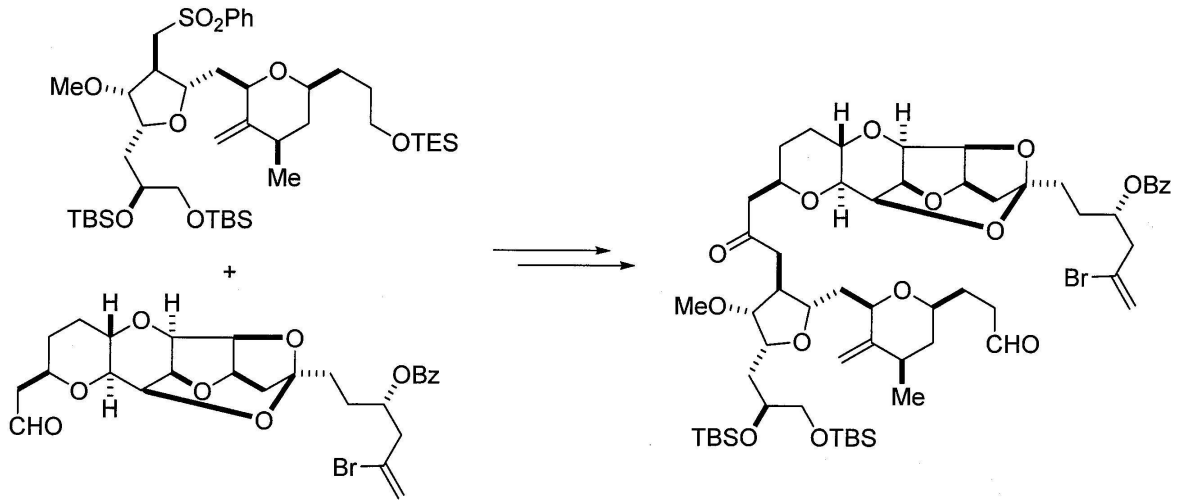
【化２６２】



【０３７３】

（Ｓ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－オキソプロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート

【化２６３】

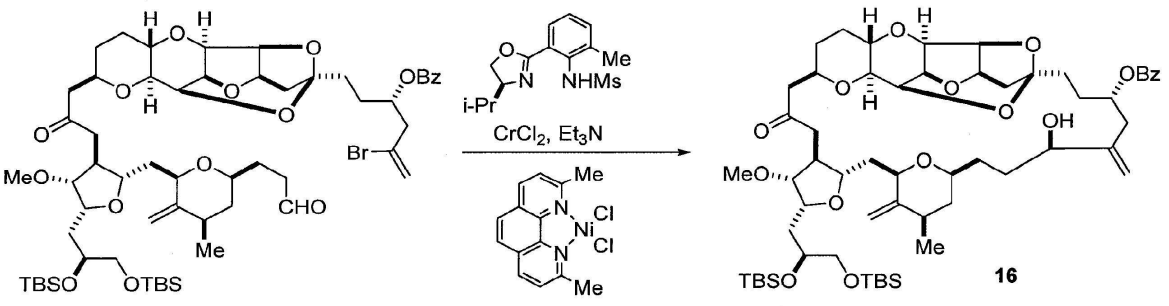


化合物は、上述した、（３Ｒ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－ヒドロキシ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘキス－５－エン－３－イルベンゾアートであって、（Ｓ）－５－ブロモ－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（２－オキソエチル）デカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２（３Ｈ）－イル）ヘクス－５－エン－３－イルベンゾアートを除くものを出発原料として使用した、同じ製法に従って調製された。

【０３７４】

ＮＨＫ大環化

【化２６４】



塩化第１クロム（０．６３６ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）は、５分間N_2パージされた３つ

口フラスコに添加され、そしてフラスコに脱気ＴＨＦ（６．８０ｍＬ）における（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミド（１．５３５ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）の溶液が添加された。結果として生じる混合物は、３０℃まで加熱され、トリエチルアミン（０．７２２ｍＬ、５．１８ｍｍｏｌ）を入れて、そして３３℃で１時間撹拌された。０℃まで冷却後、混合物は、ニッケル（ＩＩ）クロリド２，９－ジメチル－１，１０－フェナントロリン錯体（０．０４０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）で処理され、そして５分間N_2パージされた。アイスバスを取り外した後に、脱気ＴＨＦ（６．８０ｍＬ）における（Ｓ）－１－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－７－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（３－オキソプロピル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－２－イル）－５－ブロモヘクス－５－エン－３－イルベンゾアート（化合物８；０．１３６ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）の溶液は、シリンジポンプにより、１．５時間にわたって添加された。混合物は、室温でさらに２時間撹拌された。反応は０℃に冷却され、内部温度を１０℃以下に維持しつつ、エチレンジアミン（１．０４５ｍＬ、１５．４７ｍｍｏｌ）により停止され、そして室温で１０分間撹拌された。混合物は水（１６．３ｍＬ）で処理され、そしてｎ－ヘプタン（８．２ｍＬ）により抽出され、それからＭＴＢＥ（１６．３ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、ｎ－ヘプタン（２０ｍＬ）で処理され、そして室温で２０分間撹拌された。沈殿した配位子は濾過され、そしてヘプタン（２０ｍＬ）およびＩＰＡ（１０ｍＬ）でリンスされた。濾液は、フリーザ（－２０℃）において２０時間エージングされた。沈殿物は、ＩＰＡによって濾過され、そしてリンスされた。濾液は濃縮され、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／１）により精製されて、化合物１６（８８ｍｇ、６９％）をもたらした。

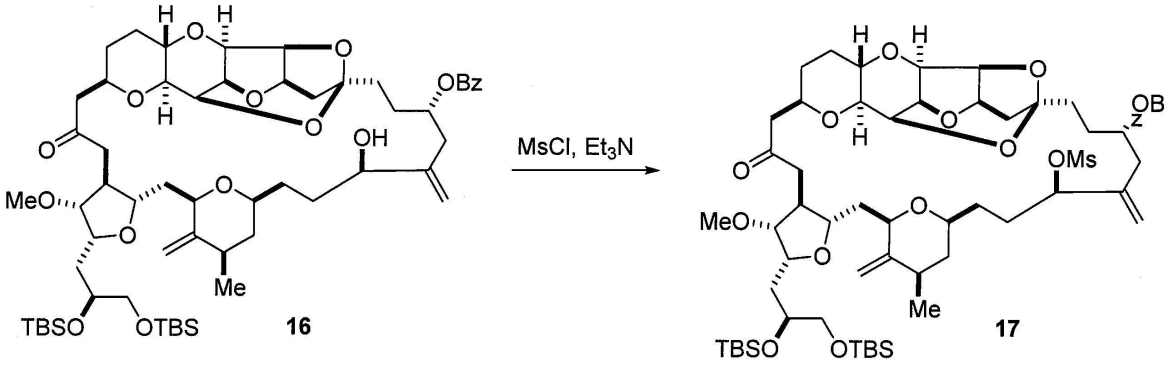
【数７９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 9H), 0.6 (s, 3H), 0.86 (s, 18H), 1.10 (m, 4H), 1.42 (m, 3H), 1.64-2.00 (m, 8H), 2.06-2.30 (m, 8H), 2.45 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.64-3.90 (m, 5H), 3.80-4.30 (m, 4H), 4.41 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

【０３７５】

ＮＨＫ生成物のメシル化

【化２６５】

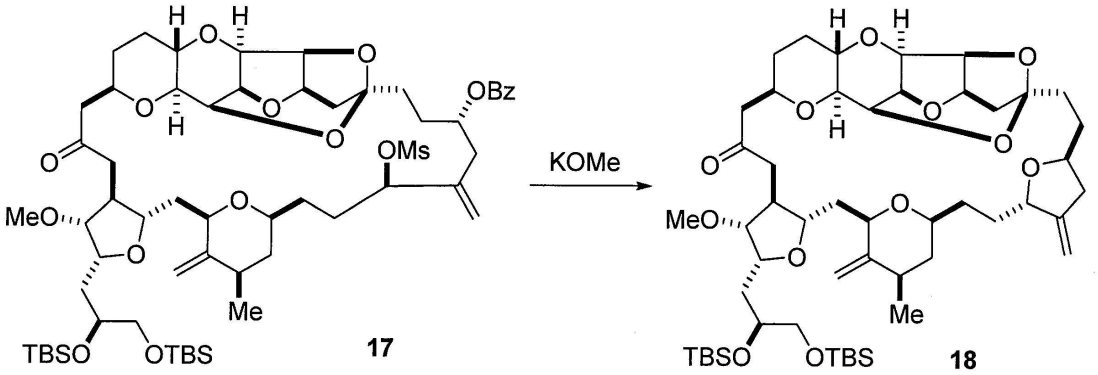


ＴＨＦ（２．９４ｍＬ）における化合物１６（０．０８４ｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、そしてトリエチルアミン（０．０４３ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．０１８ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）で処理された。３０分間、０℃にて撹拌した後に、反応は、水（３．３６ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（５．０４ｍＬ）により、３回抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして濃縮されて、化合物１７（８８ｍｇ）をもたらした。

【０３７６】

ＫＯＭｅによる環化

【化２６６】



ＴＨＦ（４．０ｍＬ）における化合物１７（０．０８０ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、メタノールにおける２５％ポタシウムメトキシド（０．０６８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、室温まで２０時間にわたってゆっくりと温められた。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（２．４ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（６．４ｍＬ）により３回抽出された。有機層は合わせられ、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から２／１）により精製されて、化合物１８（４５ｍｇ、２ステップで６８％）をもたらした。

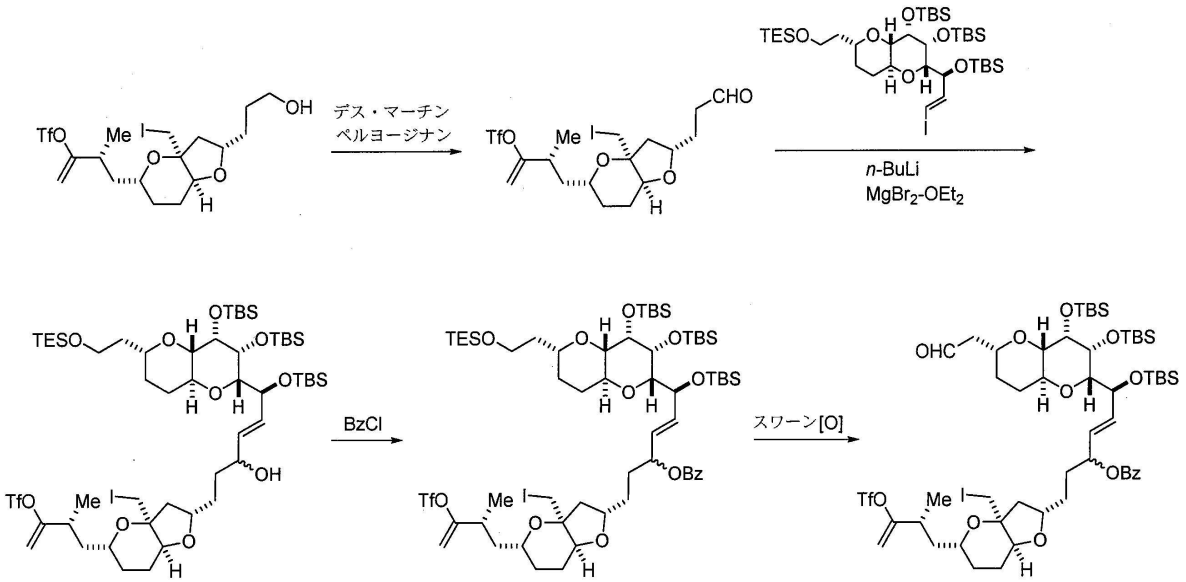
【数８０】

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.05 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.77 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.05-1.30 (m, 2H), 1.30-1.46 (m, 3H), 1.20-1.72 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.84-2.00 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.22 (m, 7H), 4.04 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.56 (bm, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.98 (m, 2H).

【０３７７】

実施例８：Ｃ．２６－Ｃ．２７大環化による式（ＩＤ）の化合物の調製

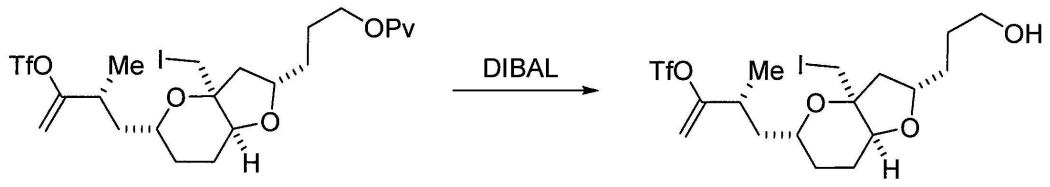
【化２６７】



【０３７８】

（Ｒ）－４－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－２－（３－ヒドロキシプロピル）－３ａ－（ヨードメチル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－５－イル）－３－メチルブト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート

【化２６８】



CH_2Cl_2（６８．０ｍＬ）における３－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）プロピルピバラート（６．８０ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）の溶液は、－

７８℃に冷却され、そして２０分にわたり内部温度を－７０℃以下に維持しつつ、トルエンにおける１Ｍ　ＤＩＢＡＬ（２３．８８ｍＬ、２３．８８ｍｍｏｌ）により処理された。反応混合物は、－７８℃で３０分間撹拌された。反応は、内部温度を－６０℃以下に維持しつつ、メタノール（４．３９ｍＬ）によって停止された。コールドバスを取り外した後に、混合物は、１Ｎ　ＨＣｌ（１０９ｍＬ）およびＭＴＢＥ（１０２ｍＬ）で処理され、そして周囲温度で２０分間撹拌された。有機層は分離され、そして水性層はＭＴＢＥ（１０２ｍＬ）で抽出された。有機層は合わせられ、$MgSO_4$で乾燥され、そして濃縮されて、標題化合物（８．８ｇ、トルエン混入）をもたらした。

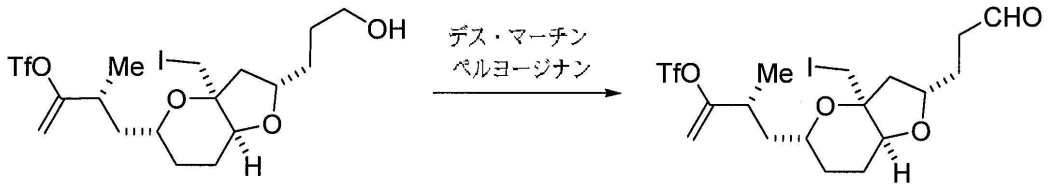
【数８１】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.45-1.70 (m, 8H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.10 (d, 1H).

【０３７９】

（Ｒ）－４－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－２－（３－オキソプロピル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－５－イル）－３－メチルブト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート

【化２６９】



CH_2Cl_2（２６．４ｍＬ）における（Ｒ）－４－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－２－（３－ヒドロキシプロピル）－３ａ－（ヨードメチル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－５－イル）－３－メチルブト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート（２．６４ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の溶液は、デス・マーチン・ペルヨージナン（３．１０ｇ、７．３０ｍｍｏｌ）により処理され、そして室温で１時間撹拌された。反応は、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）および２０％Na_2SO_3（２０ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（２０ｍＬ）により３回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／３）により精製されて、標題化合物（９７０ｍｇ、２ステップで５６％）をもたらした。

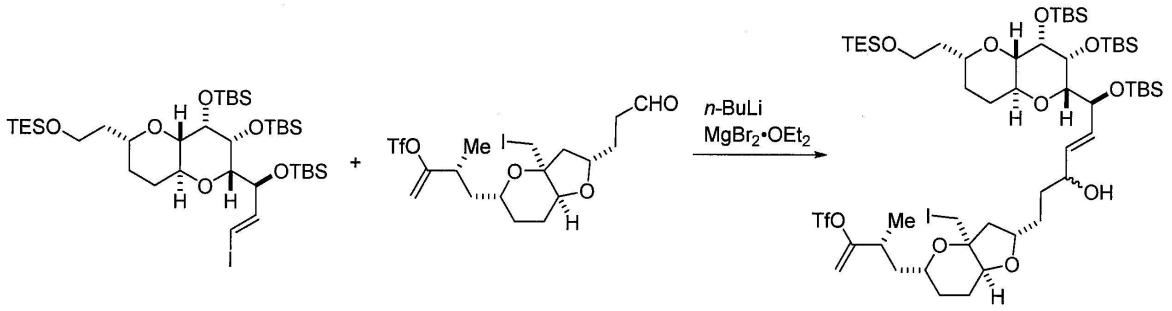
【数８２】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.45-1.70 (m, 5H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.32 (dd, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 9.76 (s, 1H).

【０３８０】

（３Ｒ）－４－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－２－（（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヒドロキシヘクス－４－エン－１－イル）－３ａ－（ヨードメチル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－５－イル）－３－メチルブト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート

【化２７０】

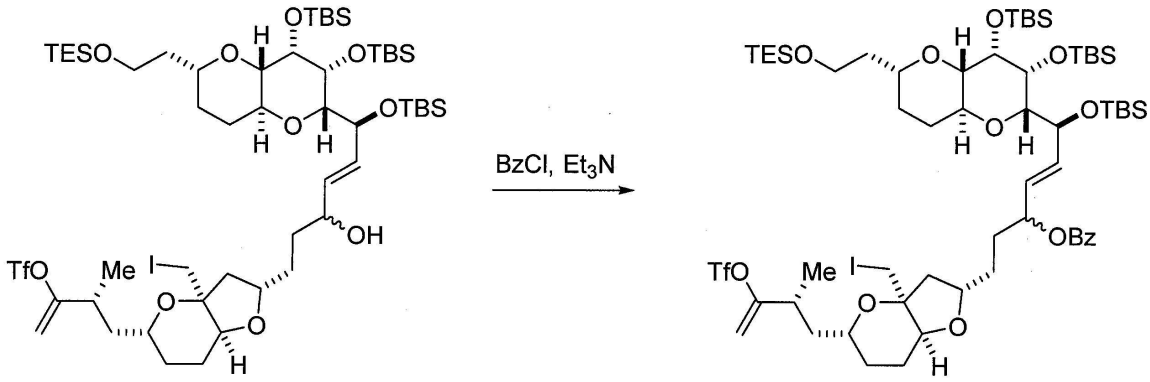


ＴＨＦ（１０．２０ｍＬ）における（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－２－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－３，４－ジイル）ビス（オキシ））ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）（１．２９５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却されそして内部温度を－６０℃以下に維持しつつ、ヘキサンにおける１．６Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（０．９４４ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）により処理された。－７８℃で１５分間撹拌した後に、混合物は、内部温度を－６０℃以下に維持しつつ、ＴＨＦ（６ｍＬ）およびトルエン（１ｍＬ）の混合物における、臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体（０．３９０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の溶液により処理され、そして－７８℃で３０分間撹拌された。ＴＨＦ（６．８０ｍＬ）における（Ｒ）－４－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－２－（３－オキソプロピル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－５－イル）－３－メチルブト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート（０．６８ｇ、１．２５８ｍｍｏｌ）の溶液が添加され、そして結果として生じる混合物は、－７８℃で３時間撹拌され、そして１４時間にわたって室温までゆっくりと温められた。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（６．８０ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（０．１５０ｍＬ）により２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／３）により精製されて、標題化合物（４５５ｍｇ、２８％）をもたらした。

【０３８１】

（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート

【化２７１】



CH_2Cl_2（４．５５ｍＬ）における（３Ｒ）－４－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－２－（（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヒドロキシヘクス－４－エン－１－イル）－３ａ－（ヨードメチル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－５－イル）－３－メチルブト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート（０．４５５ｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）の溶液は、塩化ベンゾイル（０．０８３ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（４．４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、周囲温度にて４０時間撹拌された。反応は、水（４．６ｍＬ）によって停止され、ＭＴＢＥ（９．１ｍＬ）により二回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／５）により精製されて、標題化合物（３１６ｍｇ、６４％）をもたらした。

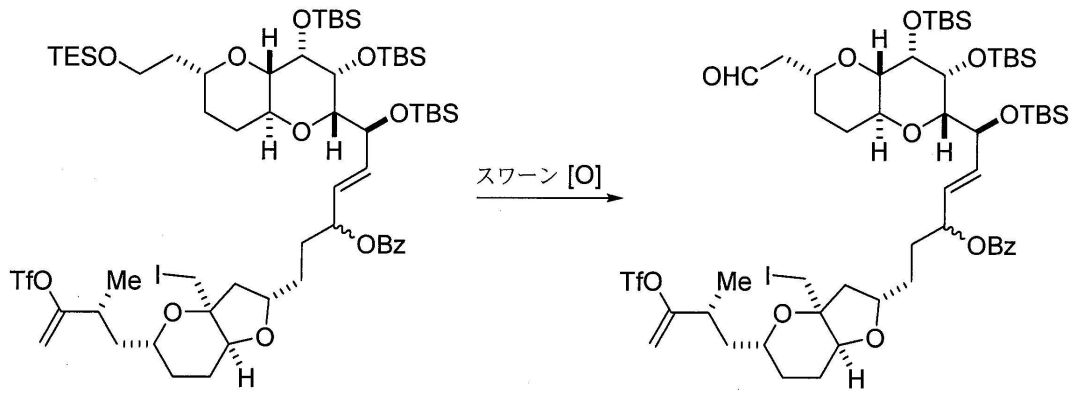
【数８３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0.08-0.12 (multiple s, 18H), 0.55 (m, 6H), 0.81 (2s, 9H), 0.85-1.00 (m, 27H), 1.05-1.30 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 1.40-1.90 (m, 16H), 2.29 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.02 (m, 2H).

【０３８２】

（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－オキソエチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート

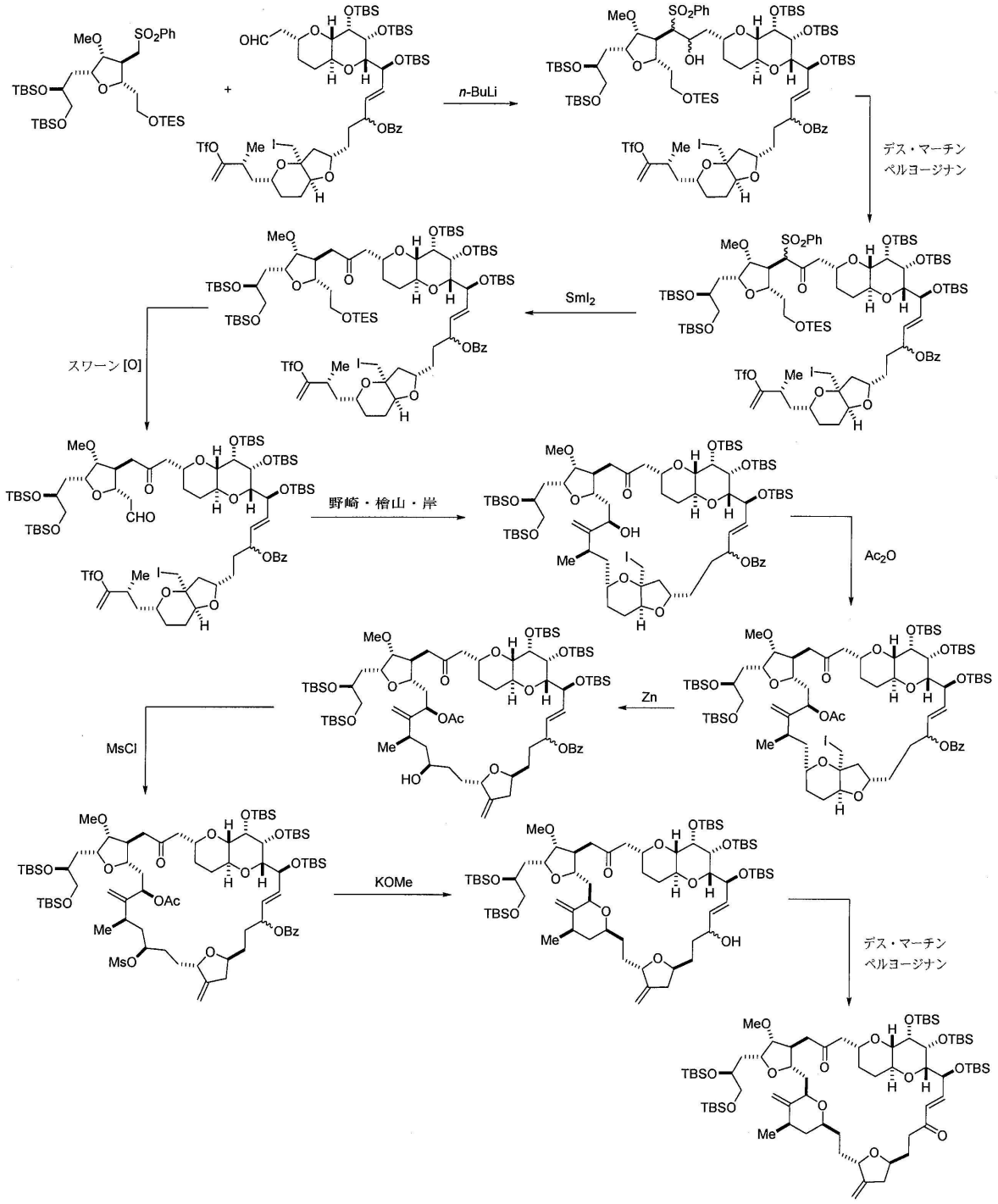
【化２７２】



CH_2Cl_2（６．３２ｍＬ）における塩化オキサリル（０．１４１ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そしてＤＭＳＯ（０．２２８ｍＬ、３．２２ｍｍｏｌ）によって処理された。－７８℃で１０分間撹拌した後に、混合物は、CH_2Cl_2（３．８ｍＬ）における（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート（０．３１６ｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）の溶液で処理された。混合物は、－７８℃で２０分間、および－４０℃で１時間、撹拌された。－７８℃まで冷却後、混合物は、トリエチルアミン（１．１２ｍＬ、８．０４ｍｍｏｌ）で処理され、そして、－７８℃で１０分間、および０℃で２０分間、撹拌された。反応混合物は、水（６．３ｍＬ）で処理され、そしてＭＴＢＥ（６．３２ｍＬ）で希釈された。有機層は分離され、塩水により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（２８４ｍｇ）をもたらした。

【０３８３】

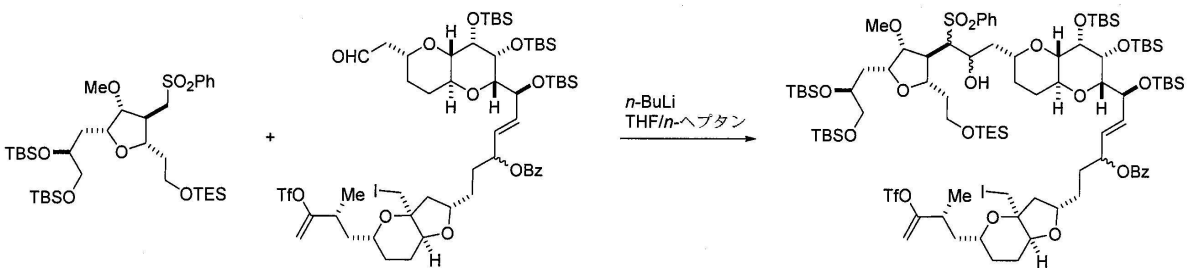
【化２７３】



【０３８４】

（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－ヒドロキシ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－

１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート
【化２７４】

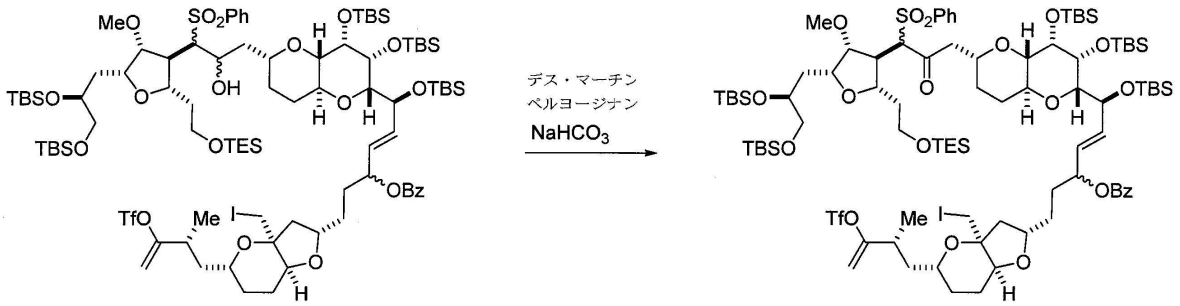


ＴＨＦ（３ｍＬ）における（Ｓ）－５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）－５－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－２，２，３，３，８，８，９，９－オクタメチル－４，７－ジオキサ－３，８－ジシラデカン（０．２１４ｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）の溶液は、－５℃に冷却された。混合物は、ヘキサンにおける１．６Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ（０．１８６ｍＬ、０．２９８ｍｍｏｌ）で処理され、そして－５℃で２０分間撹拌された。－７８℃に冷却後、混合物は、ｎ－ヘプタン（４．２ｍＬ）における（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（２－オキソエチル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート（０．１５０ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の溶液で処理された。混合物は、－７８℃で４時間撹拌された。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（７．５ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（１５ｍＬ）により２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／２０から１／２）により精製されて、標題化合物（１７７ｍｇ、７５％）をもたらした。

【０３８５】

（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート

【化２７５】

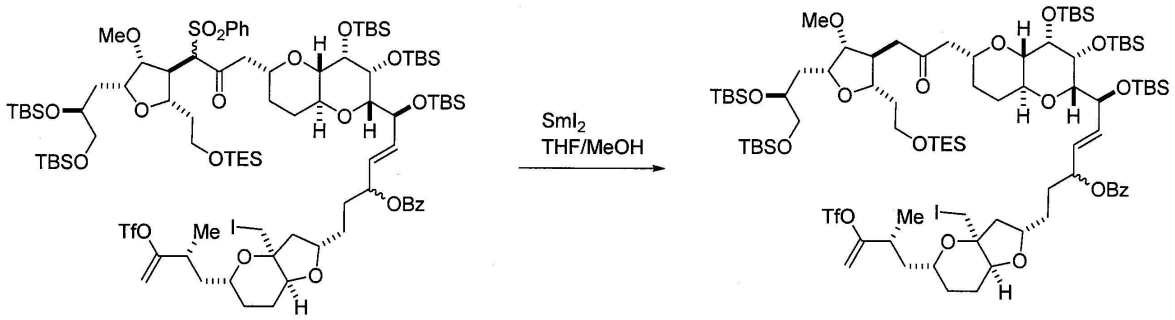


CH_2Cl_2（３．５４ｍＬ）における（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－ヒドロキシ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート（０．１７７ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液は、重炭酸ナトリウム（０．０１１ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．０５７ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）で処理され、そして室温で１時間撹拌された。さらなるデス・マーチン・ペルヨージナン（０．０１９ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）が、添加され、そして撹拌は、室温でさらに１時間続けられた。反応は、飽和$NaHCO_3$水溶液（３．５ｍＬ）および２０％Na_2SO_3（３．５ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（３．５ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／３）により精製されて、標題化合物（１７０ｍｇ、９６％）をもたらした。

【０３８６】

（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート

【化２７６】

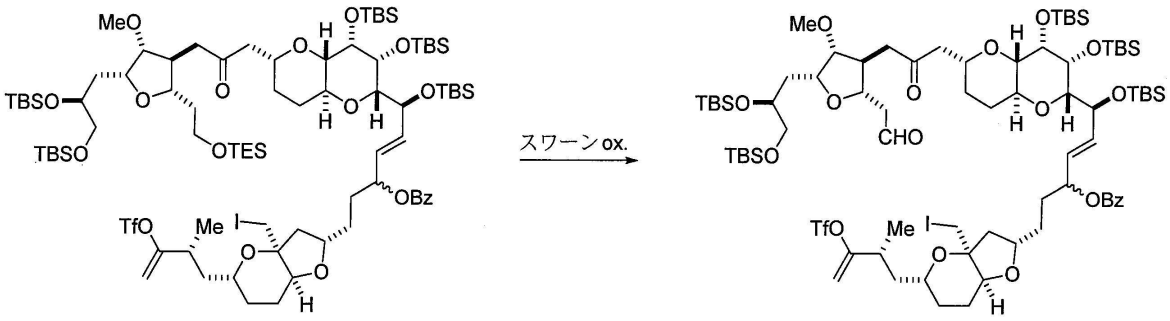


ＴＨＦ（１．４ｍＬ）およびメタノール（０．８５ｍＬ）の混合物における（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソ－３－（フェニルスルホニル）プロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エヌ－３－イルベンゾアート（０．１７ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そしてＴＨＦにおける０．１Ｍ　SmI_2（１．２９ｍＬ、０．１２９ｍｍｏｌ）によって処理された。－７８℃で１時間撹拌した後に、さらなるＴＨＦにおける０．１Ｍ　SmI_2（０．８６ｍＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌が－７８℃でさらに２時間続けられた。反応は、ロシェル塩（５１０ｍｇ、１．８０７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５０９ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、および水（５．１ｍＬ）の混合物によって停止され、そしてＭＴＢＥ（８．５ｍＬ）２回抽出された。有機層は合わせられ、そして$MgSO_4$で乾燥されて、標題化合物（１２７ｍｇ、８０％）をもたらした。

【０３８７】

（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート

【化２７７】

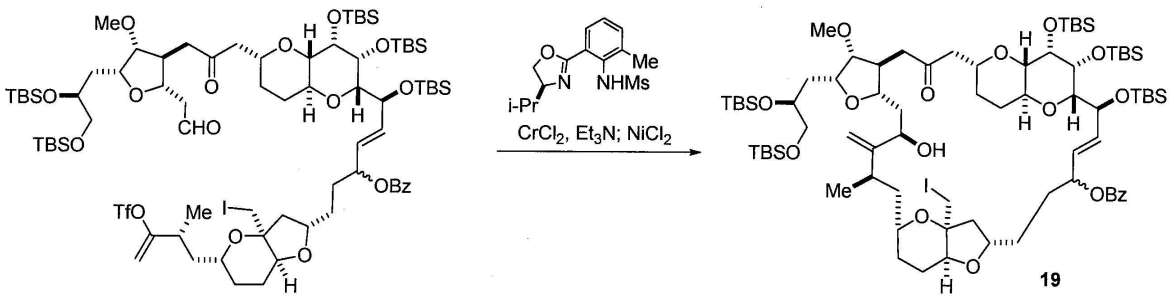


ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２．５４ｍＬ）における塩化オキサリル（０．０６１ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そしてＤＭＳＯ（０．０９８ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）により処理された。－７８℃で１０分間撹拌した後に、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２．５ｍＬ）における（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－（（トリエチルシリル）オキシ）エチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート（０．１２７ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）の溶液が添加された。結果として生じる溶液は、－７８℃で１０分間、および－４０℃で１時間撹拌された。－７８℃まで冷却後、混合物は、トリエチルアミン（０．５ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）で処理され、そして、－７８℃で１０分間、および０℃で２０分間撹拌された。混合物は、水（５ｍＬ）で処理され、そしてＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／５）により精製されて、標題化合物（８６ｍｇ、７２％）をもたらした。

【０３８８】

ＮＨＫ大環化

【化２７８】

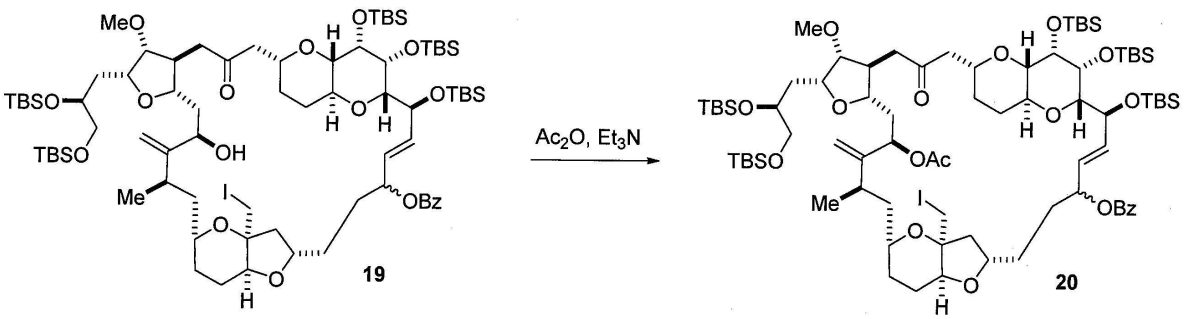


（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミド（０．８２９ｇ、２．７９７ｍｍｏｌ）は、脱気アセトニトリル（７．１２ｍＬ）に溶解され、そして塩化クロム（０．３４６ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）により処理された。５分間の窒素ガスパージ後に、混合物は３０℃まで加熱され、そしてEt_3N（０．３９ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、３４℃で１時間撹拌された。０℃まで冷却後、混合物は、塩化ニッケル（６．７ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）で処理され、そして５分間、窒素ガスパージされた。アイスバスを取り外した後に、当該混合物は、ＴＨＦ（３．１ｍＬ）およびアセトニトリル（１．４ｍＬ）の混合物における（６Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，４ａＳ，６Ｒ，８ａＳ）－６－（３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－２－（２－オキソエチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－２－オキソプロピル）－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）－６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（２Ｓ，３ａＳ，５Ｒ，７ａＳ）－３ａ－（ヨードメチル）－５－（（Ｒ）－２－メチル－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ブト－３－エン－１－イル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）ヘクス－４－エン－３－イルベンゾアート（０．０８９ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の溶液により、シリンジポンプにより４０分間にわったって処理された。混合物は、２０℃でさらに２時間撹拌された。混合物は、ｎ－ヘプタン（８．９０ｍＬ）で希釈され、濾過して不溶性残渣を除去し、そしてｎ－ヘプタン（８．９０ｍＬ）により洗浄された。ヘプタン層は分離され、そしてアセトニトリル層は、ｎ－ヘプタン（８．９ｍＬ）により抽出された。ヘプタン層は合わせられ、そしてアセトニトリル（８．９０ｍＬ）により２回洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、化合物１９（１８ｍｇおよび１１ｍｇのＣ．１４でエピマーの２つ生成物、計３６％）をもたらした。２つの生成物はそれぞれ、Mass $[M+NH_4]$ = 1587.0 および 1586.9 (calc. 1586.8)。

【０３８９】

アセチル化

【化２７９】



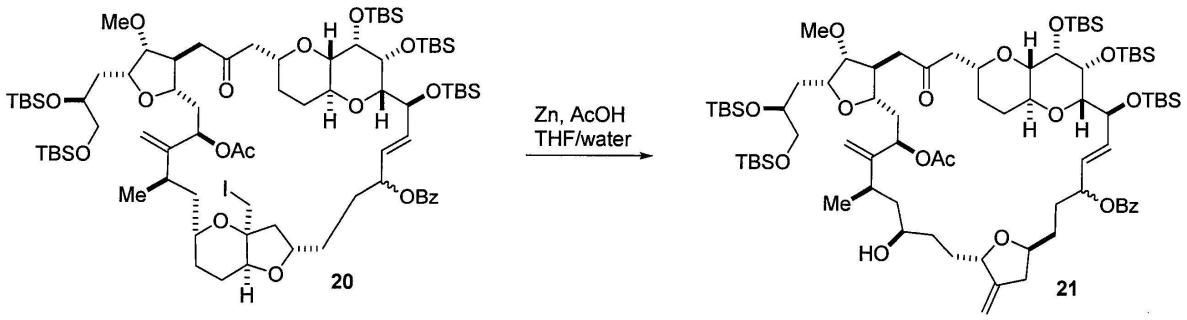
CH_2Cl_2（３ｍＬ）における化合物１９（０．０２９ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の溶液は、無水酢酸（０．０１２ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０２６ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（０．２２６ｍｇ、１．８５μｍｏｌ）によって処理された。室温で１時間撹拌した後に、さらなるトリエチルアミン（０．０２６ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．０１２ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＤ

ＭＡＰ（０．２２６ｍｇ、１．８５μｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温でさらに３時間続けられた。反応は、水により停止され、ＭＴＢＥにより２回抽出された。有機層は合わせられ、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮後、残渣はシリカゲルパッドにより濾過され、そして濾液は、減圧下で濃縮されて、化合物２０（３０ｍｇ）をもたらした。

【０３９０】

Vasellaフラグメンテーション

【化２８０】

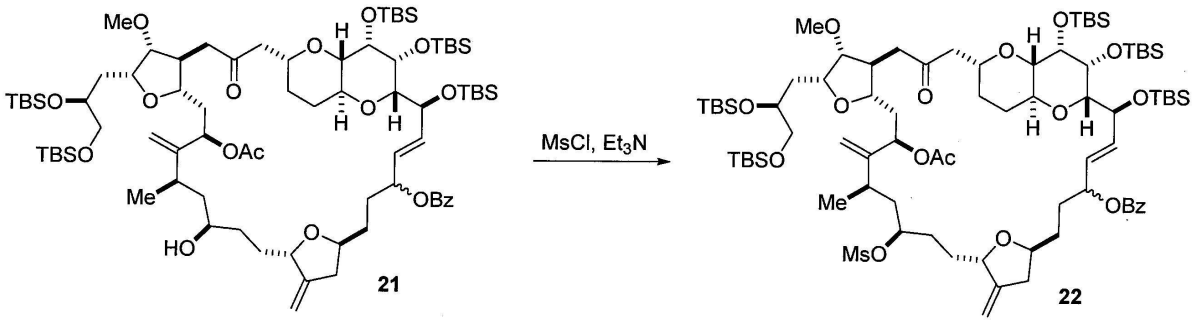


ＴＨＦ（１．２ｍＬ）における化合物２０（０．０３０ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液は、水（０．３ｍＬ）、亜鉛末（０．０３６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、および酢酸（０．０２１ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、室温で２時間撹拌された。さらなる亜鉛末（０．０３６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２１ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温で１５時間続けられた。混合物は、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で希釈され、そしてセライト（登録商標）パッドにより濾過して不溶性固形物が除去された。濾液は、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）により２回洗浄され、$MgSO_4$により乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、化合物２１（２７ｍｇ）をもたらした。

【０３９１】

メシル化

【化２８１】



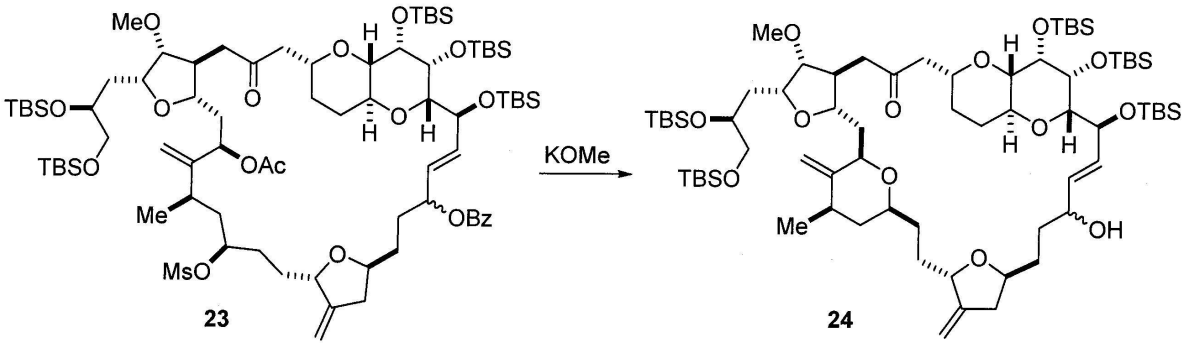
ＴＨＦ（２ｍＬ）における化合物２１（０．０２７ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、そしてＭｓＣｌ（５．７μＬ、０．０７３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０２０ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、１時間、０℃にて撹拌された。反応は、水（４ｍＬ）により停止され、ＭＴＢＥ（８ｍＬ）により

２回抽出された。有機層は合わせられ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、化合物２２（２７ｍｇ）をもたらした。

【０３９２】

ＫＯＭｅによる環化

【化２８２】

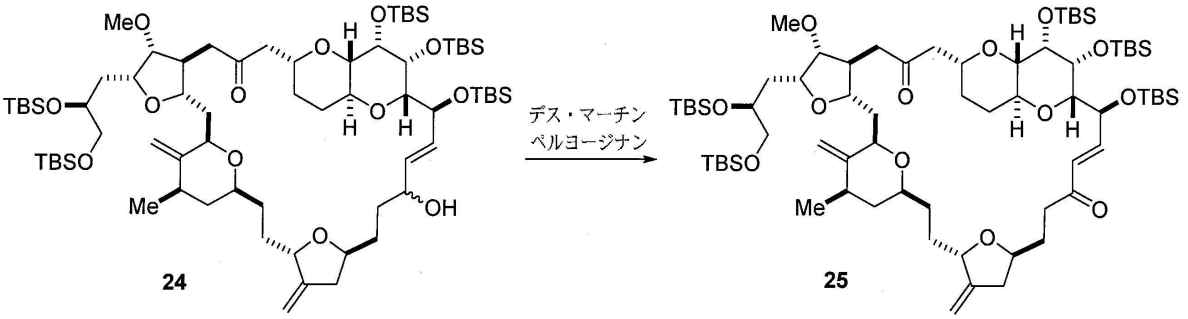


ＴＨＦ（３ｍＬ）における化合物２３（０．０２７ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液は、０℃に冷却され、そしてメタノールにおける２５％ポタシウムメトキシド（０．０２５ｍＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、０℃で３時間撹拌され、そして１５℃まで１４時間にわたってゆっくりと温められた。反応は、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２．７０ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（８．１０ｍＬ）により抽出された。有機層は分離され、ＭｇＳＯ$_4$により乾燥され、そして減圧下で濃縮されて、化合物２４（２３ｍｇ）をもたらした。

【０３９３】

共役ケトンに対する酸化

【化２８３】



ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍＬ）における化合物２４（０．０２３ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液は、デス・マーチン・ペルヨージナン（０．０１５ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）で処理され、そして室温で３０分間撹拌された。反応は、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２ｍＬ）および２０％Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$（２ｍＬ）により停止され、そしてＭＴＢＥ（２ｍＬ）により抽出された。有機層は、ＭｇＳＯ$_4$により乾燥された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／５）により精製されて、化合物２５（１ｍｇ）をもたらした。構造は、^{1}ＨＮＭＲスペクトルと標準品のものと

の比較によって確認された。

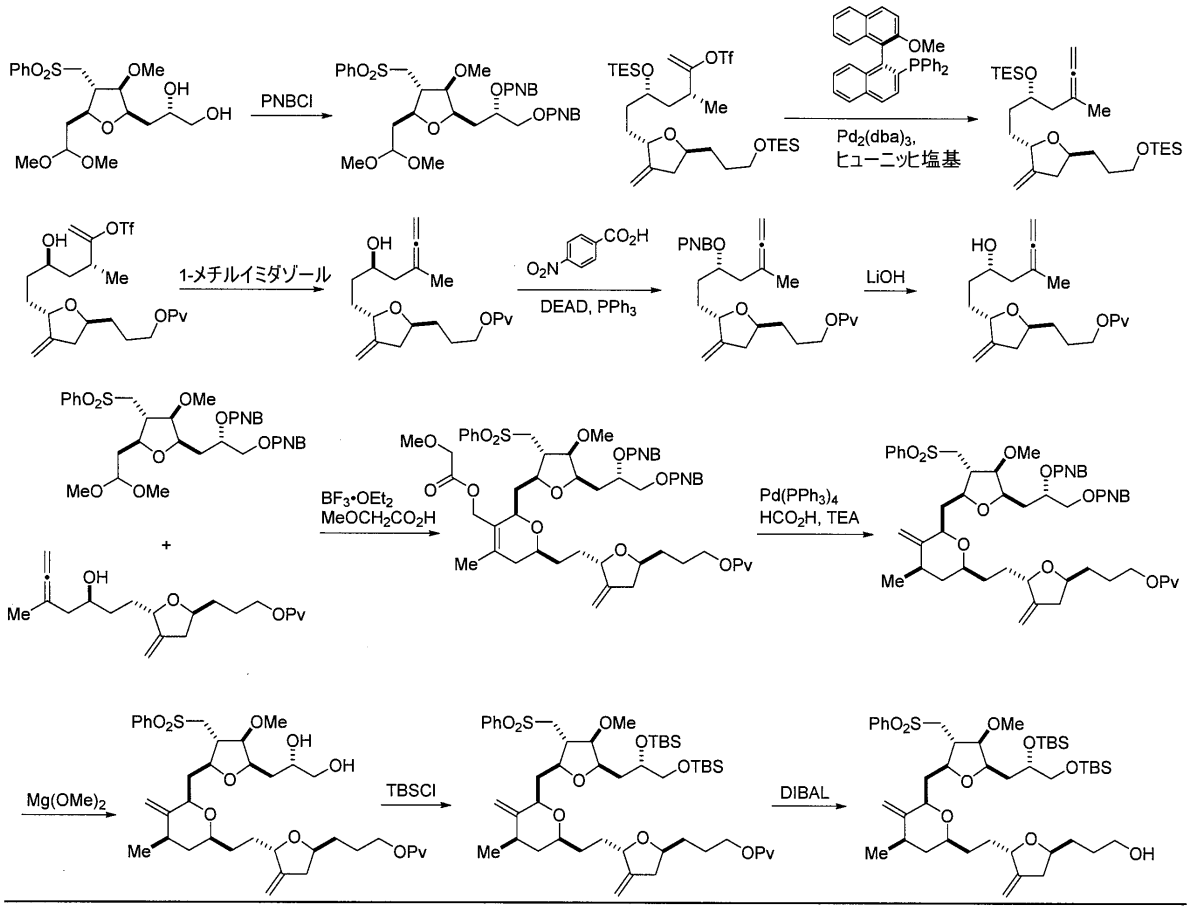
【数８４】

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ -0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 12H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.85 (s, 27H), 0.92 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 1.01 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.53 (m, 3H), 1.60-1.85 (m, 7H), 1.92 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.84 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H).

【０３９４】

実施例９：Ｃ．０－Ｃ．１大環化による式（ＩＤ）の化合物の調製

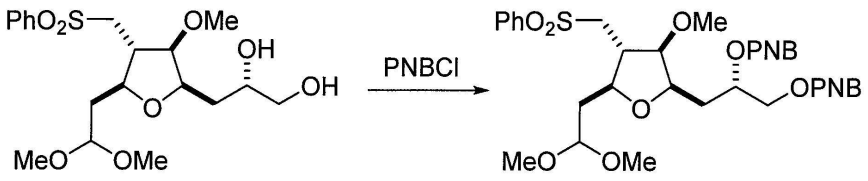
【化２８４】



【０３９５】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルビス（４－ニトロベンゾアート）

【化２８５】



（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジオール（１．９０ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）の溶液は、CH_2Cl_2（１９ｍＬ）に溶解され、そして、ピリジン（２．２０３ｍＬ、２７．２４ｍｍｏｌ）および４－ニトロベンゾイルクロリド（２．５３ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、室温で２０時間、および４０℃で２０時間撹拌された。さらなる４－ニトロベンゾイルクロリド（０．８４２ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）およびピリジン（０．７３４ｍＬ、９．０８ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、４０℃でさらに１日間続けられた。反応は、水（２５ｍＬ）により停止され、濾過して不溶性固形物が除去され、そしてＭＴＢＥ（２５ｍＬ）により２回抽出された。有機層は合わせられ、１Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）により、そして飽和$NaHCO_3$水溶液（１５ｍＬ）により洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／１）により精製されて、標題化合物（２．０５ｇ、２ステップで７７％）をもたらした。

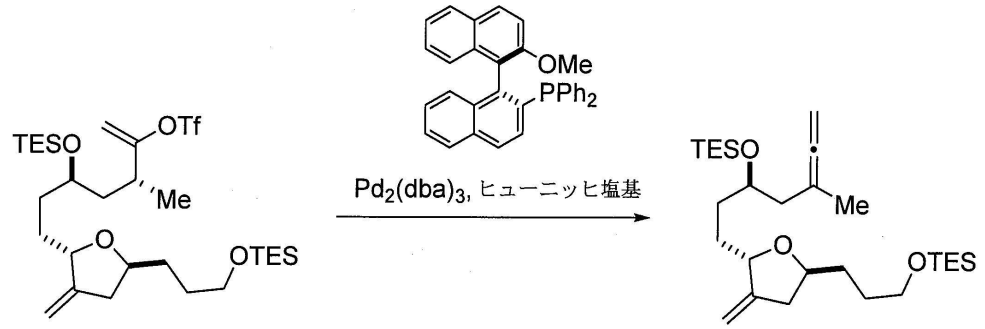
【数８５】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.85 (t, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (q, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.25 (m, 4H).

【０３９６】

トリエチル（（（Ｓ）－５－メチル－１－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）ヘプタ－５，６－ジエン－３－イル）オキシ）シラン

【化２８６】

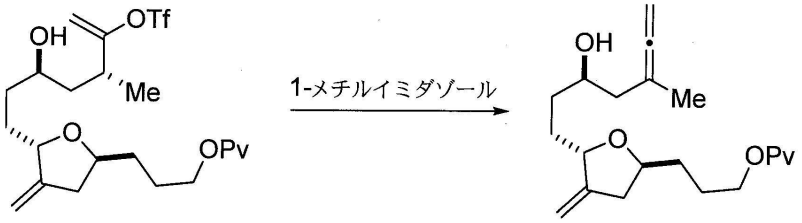


Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（５．７ｍｇ、６．２μｍｏｌ）および（Ｓ）－（－）－（ジフェニルホスフィノ）－２’－メトキシ－１，１’－ビナフチル（０．０１２ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の混合物は、５分間、窒素パージされ、ｎ－ヘプタン（１ｍＬ）で処理され、そして室温で１０分間撹拌された。ヒューニッヒ塩基（０．１１ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）およびｎ－ヘプタン（２ｍＬ）における（３Ｒ，５Ｒ）－３－メチル－７－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（（トリエチルシリル）オキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（（トリエチルシリル）オキシ）ヘプト－１－エン－２－イルトリフルオロメタンスルホナート（０．２０ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液の添加後、混合物は、室温で２０時間、３５℃で２日間、そして５０℃で１日間撹拌された。混合物は、室温まで冷却され、セライト（登録商標）パッドにより濾過して触媒が除去され、そしてパッドは、ｎ－ヘプタンでリンスされた。無色の濾液は減圧下で濃縮されて、標題化合物（ＳＭおよびアレンの１：１の混合物）をもたらした。

【０３９７】

３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプタ－５，６－ジエン－１－イル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート

【化２８７】



３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチル－６－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ヘプト－６－エン－１－イル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート（９０．０ｇ、１８０ｍｍｏｌ）は、１，２－ジクロロエタン（９００ｍＬ）に溶解され、そして、１－メチルイミダゾール（２５．８ｍＬ、３２３．６３２ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、８５℃で５時間撹拌された。室温まで冷却後、混合物は、ＭＴＢＥ（１．８Ｌ）で希釈され、水における１．０Ｍ　ＨＣｌ（５００ｍＬ）、水（２００ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）、および塩水（１５０ｍＬ）により、順次洗浄され、そしてＮａ$_2$ＳＯ$_4$

で乾燥された。濃縮後、残渣は、カラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝３／７）により精製されて、アレンおよびアセチレンの混合物をもたらした。混合物は、ＨＰＬＣによってさらに精製されて、標題化合物（２０ｇ、３１％）をもたらした。

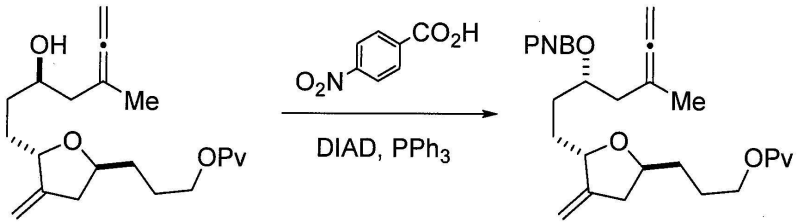
【数８６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (s, 9H), 1.40-1.80 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.27 (dd, 1H), 2.46 (bs, 1H), 2.70 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 4.39 (bm, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.00 (s, 1H).

【０３９８】

（Ｓ）－５－メチル－１－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）ヘプター５，６－ジエン－３－イル４－ニトロベンゾアート

【化２８８】



３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプター５，６－ジエン－１－イル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート（６．９４ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）は、トルエン（３５．４ｍＬ）に溶解され、そして、４－ニトロ安息香酸（４．３０ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（６．７５ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）で処理された。０℃に冷却後、混合物に、ＤＩＡＤ（４．６２ｍＬ、２３．７ｍｍｏｌ）が入れられ、そして０℃で２．５時間撹拌された。混合物は、ＭＴＢＥ（１５６ｍＬ）で希釈され、そして飽和$NaHCO_3$水溶液（３９．０ｍＬ）によって洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／９）により精製されて、標題化合物（９．９ｇ、１００％）をもたらした。

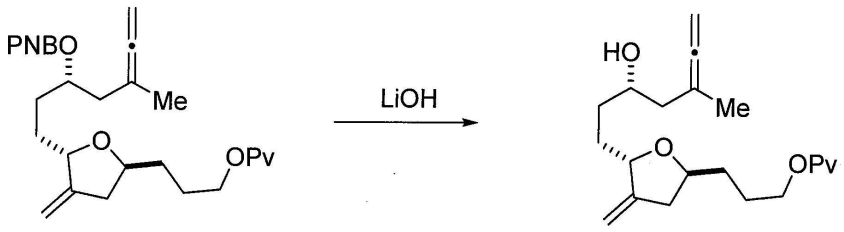
【数８７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (s, 9H), 1.49 (m, 1H), 1.53-1.80 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.30 (m, 2H).

【０３９９】

３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプター５，６－ジエン－１－イル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート

【化２８９】



（Ｓ）－５－メチル－１－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）ヘプター５，６－ジエン－３－イル４－ニトロベンゾアート（９．９０ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（１００ｍＬ）および水（５０ｍＬ）の混合物に溶解され、そして、水酸化リチウム１水和物（２．５０ｇ、５９．４ｍｍｏｌ）で処理された。混合物は、室温で１６時間撹拌された。反応混合物は、塩水（１１８ｍＬ）で希釈され、そしてＭＴＢＥ（４７０ｍＬ）によって抽出された。有機層は濃縮され、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１５／８５）により精製されて、標題化合物（５．５５ｇ、８０％）をもたらした。

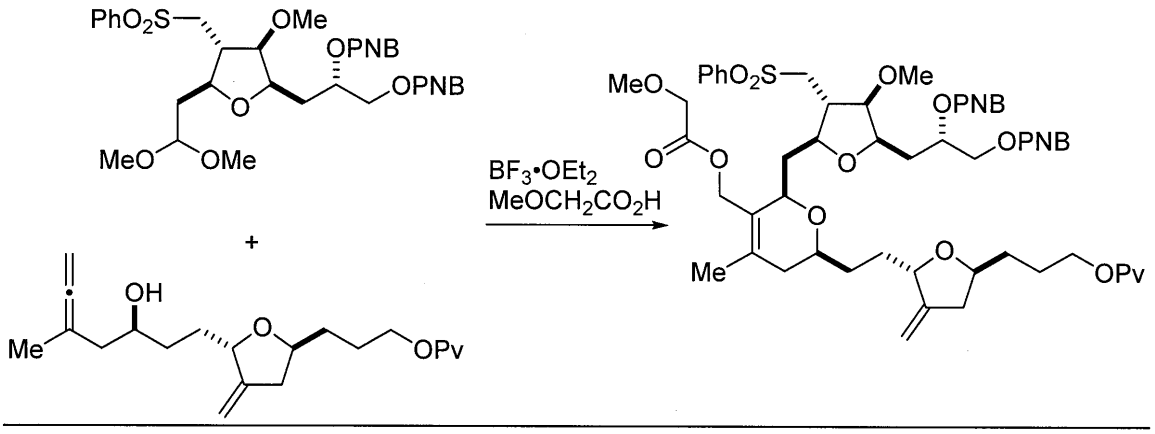
【数８８】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 9H), 1.40-1.80 (m, 9H), 1.65 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.00 (s, 1H).

【０４００】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，６Ｓ）－３－（２－メトキシアセトキシ）メチル－４－メチル－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルビス（４－ニトロベンゾアート）

【化２９０】



３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－メチルヘプター５，６－ジエン－１－イル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート

（０．２００ｇ、０．５７１ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（２，２－ジメトキシエチル）－３－メトキシ－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルビス（４－ニトロベンゾアート）（０．５７３ｇ、０．７９９ｍｍｏｌ）の混合物は、CH_2Cl_2（８．０ｍＬ）に溶解され、そして－３０℃に冷却された。混合物は、メトキシ酢酸（０．６５７ｍＬ、８．５６ｍｍｏｌ）、それからBF_3－OEt_2（０．２１７ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）により、順次処理され、そして、－３０℃から－２０℃の間で７時間撹拌された。反応は、飽和$NaHCO_3$水溶液（１４．４ｍＬ）によって停止され、そしてＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩水で洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から２／３）により精製されて、標題化合物（５１８ｍｇ、８３％）をもたらした。

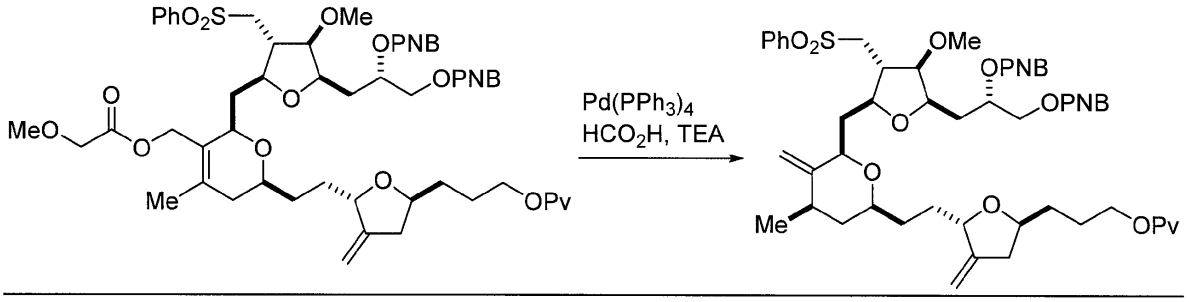
【数８９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (s, 9H), 1.40-1.74 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.16-2.34 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.94-3.46 (m, 7H), 4.26 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.58-4.69 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.1-8.3 (m, 8H).

【０４０１】

（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルビス（４－ニトロベンゾアート）

【化２９１】



ＴＨＦ（２．３ｍＬ）におけるＰｄ（Ph_3P）$_4$（０．０２４ｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．０２２ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の（キャップ付きバイアルにおける）混合物は、６０℃まで加熱され、そして５分間撹拌された。当該混合物は、ＴＨＦ（３．４ｍＬ）における（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，６Ｓ）－３－（２－メトキシアセトキシ）メチル－４－メチル－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルビス（４－ニトロベンゾアート）（０．２３０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ギ酸（０．０４０ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（０．１４７ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物により処理された。混合物は、６０℃（バス）で４６時間撹拌された。室温まで冷却後、混合物は、水（１０．５ｍＬ）で処理され、そしてＭＴＢＥ（１０．５ｍＬ）で２回抽出された。有機層は合わせられ、そして塩

水（１０ｍＬ）により洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から１／２）により精製されて、標題化合物（１４８ｍｇ、７０％）をもたらした。

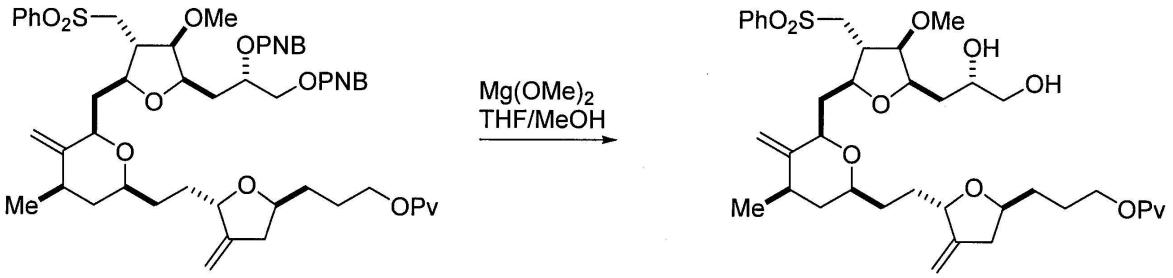
【数９０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (d, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.24-1.68 (m, 8H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.60-4.72 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.1-8,3 (m, 8H).

【０４０２】

３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート

【化２９２】



ＴＨＦ（１．９ｍＬ）およびメタノール（３８ｍＬ）の混合物における（Ｓ）－３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－５－（（（２Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－メチル－３－メチレン－６－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－３－メチレン－５－（３－（ピバロイルオキシ）プロピル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル）－４－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１，２－ジイルビス（４－ニトロベンゾアート）（１．９０ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の溶液は、メタノールにおける６～１０％$Mg(OMe)_2$（２．０７ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、室温で２時間撹拌された。反応は、飽和NH_4Cl水溶液（１９ｍＬ）により停止され、濃縮してメタノールを除去し、そして酢酸エチル（１９ｍＬ）により３回抽出された。有機層は合わせられ、そして$MgSO_4$で乾燥された。濃縮後、残渣は、カラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から２／１）によって精製されて、標題化合物（９３４ｍｇ、７０％）をもたらした。

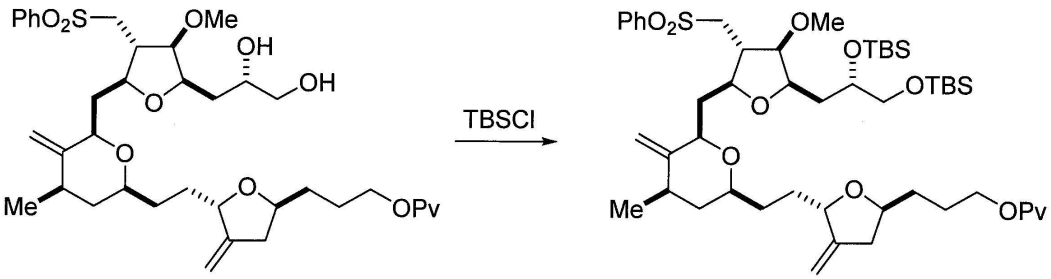
【数９１】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (d, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.34-1.84 (m, 11H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.26 (bm, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.99 (m, 2H).

【０４０３】

３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート

【化２９３】

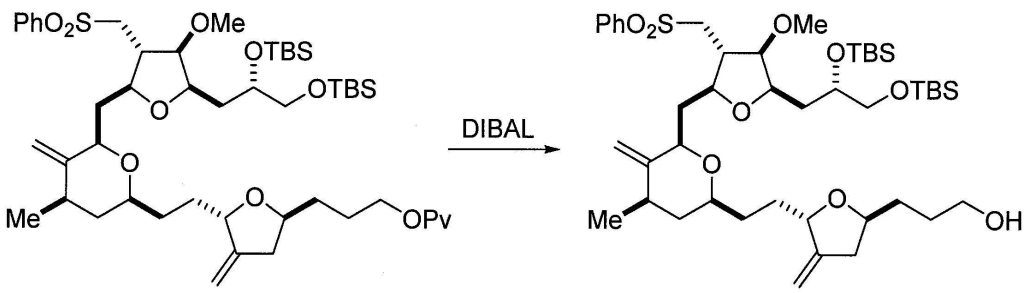


ＤＭＦ（１ｍＬ）における３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート（０．０４０ｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）の溶液は、イミダゾール（０．０１９ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＴＢＳＣｌ（０．０２６ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）により処理され、そして、室温で３時間撹拌された。さらなるＴＢＳＣｌ（０．０２６ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（０．０１９ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、室温で３日間続けられた。反応は、水（４ｍＬ）によって停止されて、ＭＴＢＥ（５ｍＬ）で希釈された。有機層は分離され、水（４ｍＬ）によって２回洗浄され、そして$MgSO_4$で乾燥されて、標題化合物（４０ｍｇ）をもたらした。

【０４０４】

３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１－オール

【化２９４】



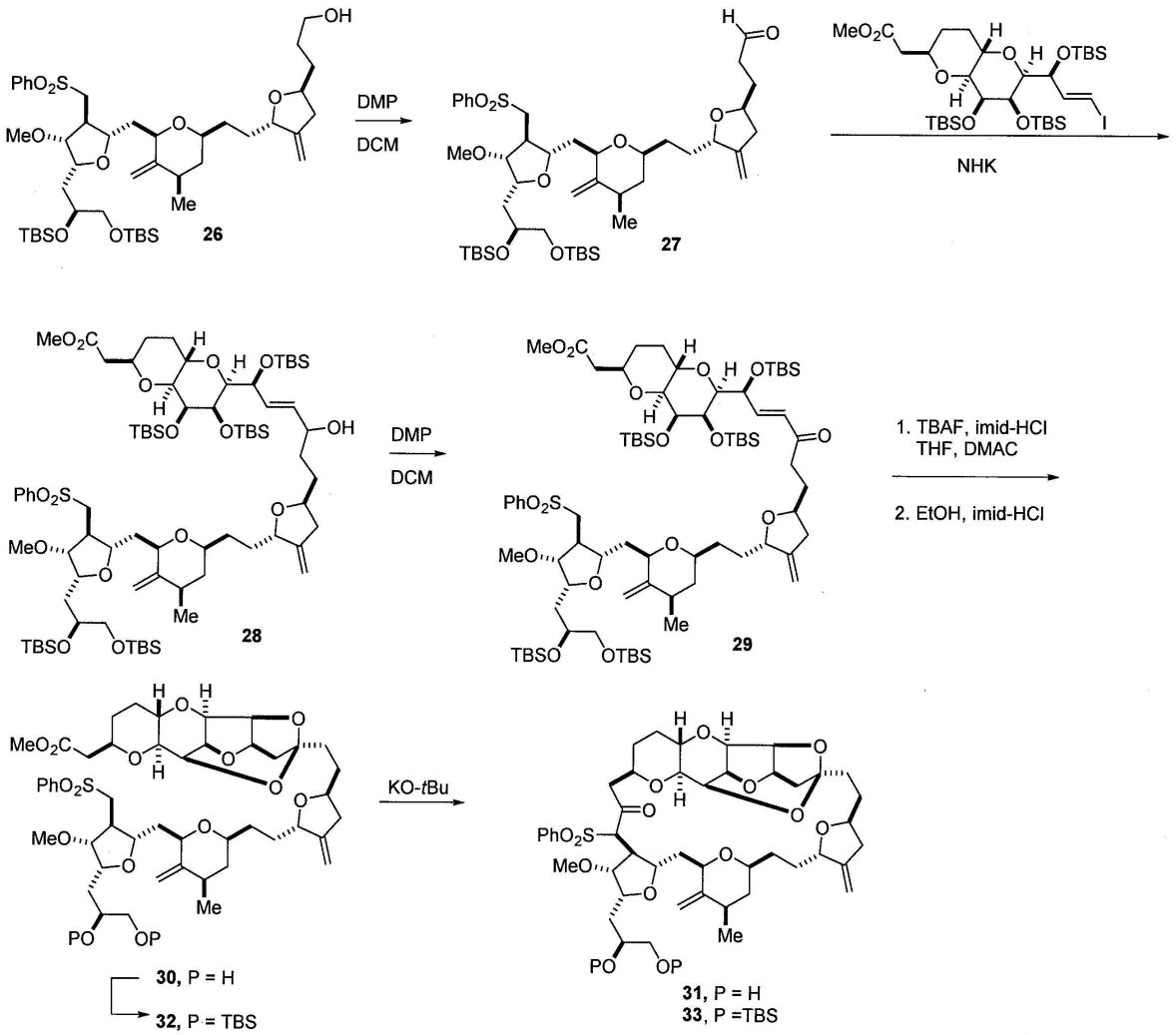
トルエン（１．５ｍＬ）における３－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロピルピバラート（０．０４０ｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液は、－７８℃に冷却され、そして、トルエンにおける１．５Ｍ　ＤＩＢＡＬ（０．１１４ｍＬ、０．１７１ｍｍｏｌ）により処理された。混合物は、－７８℃で３０分間撹拌された。さらなるトルエンにおける１．５Ｍ　ＤＩＢＡＬ（０．０５７ｍＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）が添加され、そして撹拌は、－７８℃でさらに１時間続けられた。反応は、１Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）およびＭＴＢＥ（１０ｍＬ）によって停止され、そして室温で１時間撹拌された。有機層は分離され、そして、水（５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍＬ）、および塩水（３ｍＬ）により、順次洗浄された。濃縮後、残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン＝１／１０から２／３）により精製されて、標題化合物（１３ｍｇ、３ステップで６０％）をもたらした。

【数９２】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.02 (d, 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.48-1.70 (m, 6H), 1.76 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H), 3.65-3.72 (m, 5H), 3.76-3.86 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 8.21 (m, 2H).

【０４０５】

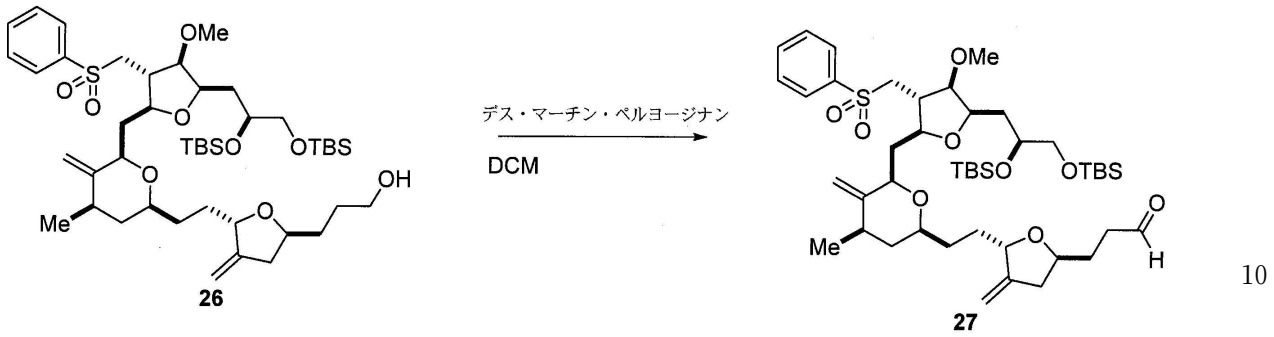
【化２９５】



【０４０６】

３－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１－アール

【化２９６】

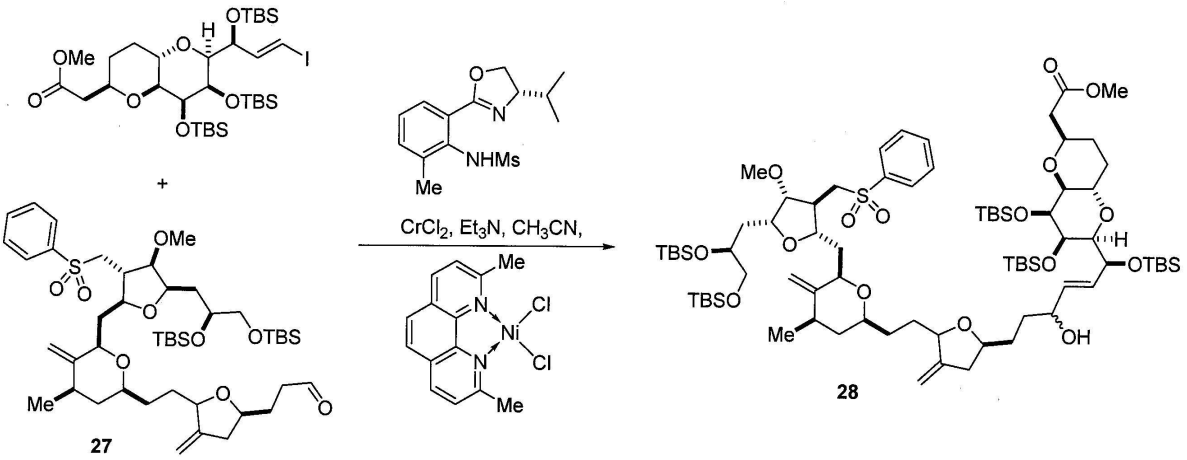


３－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロパン－１－オール　２６（５．７２ｇ、６．７２１ｍｍｏｌ）は、ＤＣＭ（４３．３ｍＬ、６７３．７１１ｍｍｏｌ）に溶解され、そして水（０．０３６ｍＬ、２．０１６ｍｍｏｌ）が添加された。温度を２５℃以下に維持しつつ、デス・マーチン・ペルヨージナン（ＤＭＰ）（３．６０ｇ、８．４８８ｍｍｏｌ）が、４分間にわたり複数回に分けて添加された、そして反応は、ＴＬＣ（ＭＴＢＥおよびシリカゲル）によってモニタされた。さらなるＤＭＰ（２．５５０ｇ、５．０１２ｍｍｏｌ）が添加され、そして反応は、化合物２６が消費されるまで撹拌された。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、続いて１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）が添加された。混合物は分けられ、そして水性層はジクロロメタン（ＤＣＭ）で２回抽出された。混合したＤＣＭ抽出物は、水で洗浄され、そして溶液は、硫酸ナトリウムで乾燥され、そして濃縮されて、オレンジ色の油状物として２７（５．６３ｇ、９９％の収率）をもたらし、これは次のステップにてそのまま使用された。

【０４０７】

メチル２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－６－（（１Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－ヒドロキシヘクス－２－エン－１－イル）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）アセタート

【化２９７】



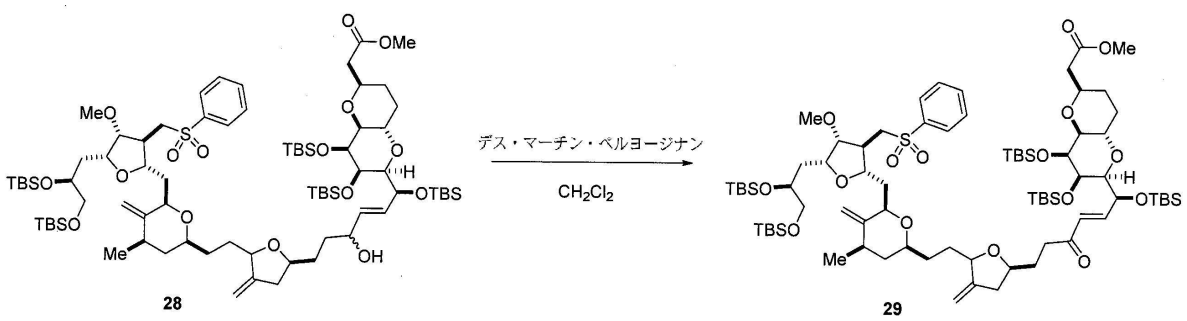
（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミド（３．８４ｇ、１２．９４ｍｍｏｌ）は、三方活栓、隔壁、および固形物添加ピストルが取り付けられた３つ口フラスコに添加された。塩化クロム（ＩＩ）（１．５９ｇ、１２．９４ｍｍｏｌ）が、固形物添加ピストルに添加され、そして装置は窒素パージされた（三方活栓による、３×バキューム／$Ｎ_2$－バックフラッシュ）。テトラヒドロフラン（１７．５８ｍＬ）が、添加された。$ＣｒＣｌ_2$は、活発に撹拌された溶液に、複数回に分けて添加された。結果として生じる懸濁液は、３０℃に温められ、そしてＴＥＡ（１．８５ｍＬ、１２．９４ｍｍｏｌ）が添加された。溶液は、０℃に冷却する前に、６０分間撹拌された。テトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）における［（２，９－ジメチル－１，１０－フェナントロリン）ジクロロニッケル（ＩＩ）］錯体（０．２２４ｇ、０．６６３ｍｍｏｌ）が添加され、続いてＴＨＦ（４．４ｍＬ）における３－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）プロパナール　２７（２．１９８ｇ、２．５８８ｍｍｏｌ）およびメチル２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－６－（（Ｓ，Ｅ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヨードアリル）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）アセタート（２．３９４ｇ、３．１０６ｍｍｏｌ）の混合物が添加された。反応は、室温に温められ、そしてＴＬＣおよびＨＰＬＣによりモニタされた。完了時に、反応は５～１０℃に冷却され、そしてエチレンジアミン（２．１８４ｍＬ、２５．８８ｍｍｏｌ）が添加された。混合物は、１時間撹拌され、そしてｎ－ヘプタン（２５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）が添加された。層は分離され、そして水性層は、ｎ－ヘプタン（２５ｍＬ）で２回抽出された。合わせた有機層は、塩化水素水溶液（１．０Ｎ、２５ｍＬ）、水（２５ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）、および飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）と混合され、洗浄された。溶液は、硫酸ナトリウムで乾燥され、濾過され、そして部分的に減圧下で濃縮された。（Ｓ）－Ｎ－（２－（４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾル－２－イル）－６－メチルフェニル）メタンスルホンアミドの沈殿物が濾過され、そして固形物はヘプタン（２０ｍＬ）により洗浄された。濾液および洗浄液は、濃縮乾固され、そして粗生成物は、Biotage（登録商標）Snap KP－Sil　１００ｇヘプタン調節カートリッジ（4CV）で精製

された。粗生成物は、ヘプタンによりローディングされ、そしてヘプタン／酢酸エチル（９：１、４：１、７：３および１：１のヘプタン／酢酸エチル、各々５ＣＶ）によって溶出された。生成物を含む画分が集められ、減圧下の揮発性物質除去により、淡黄色の油状物としての２８（２．７７３ｇ、７２％）をもたらした。

【０４０８】

メチル２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－６－（（１Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－オキソヘクス－２－エン－１－イル）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）アセタート

【化２９８】



メチル２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－６－（（１Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－ヒドロキシヘクス－２－エン－１－イル）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）アセタート　２８（２．７７３ｇ、０．１．８５６ｍｍｏｌ）は、ＤＣＭ（１３．４ｍＬ）に溶解され、そして、水（１．６７μＬ、０．０９３ｍｍｏｌ）が添加された。温度を２２℃以下に維持しつつ、デス・マーチン・ペルヨージナン（０．９４４ｇ、２．２２７ｍｍｏｌ）が、複数回に分けて添加された。反応が完了したと思われたとき、２５ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いて１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）が添加された。混合物は２０分間撹拌され、そして層が分けられた。水性層は、ジクロロメタン（ＤＣＭ）（２×４０ｍＬ）で抽出された。合わせた有機層は、減圧下で濃縮されて、２９（２．６８８ｇ、１．８ｍｍｏｌ、９７％の収率）をもたらした。

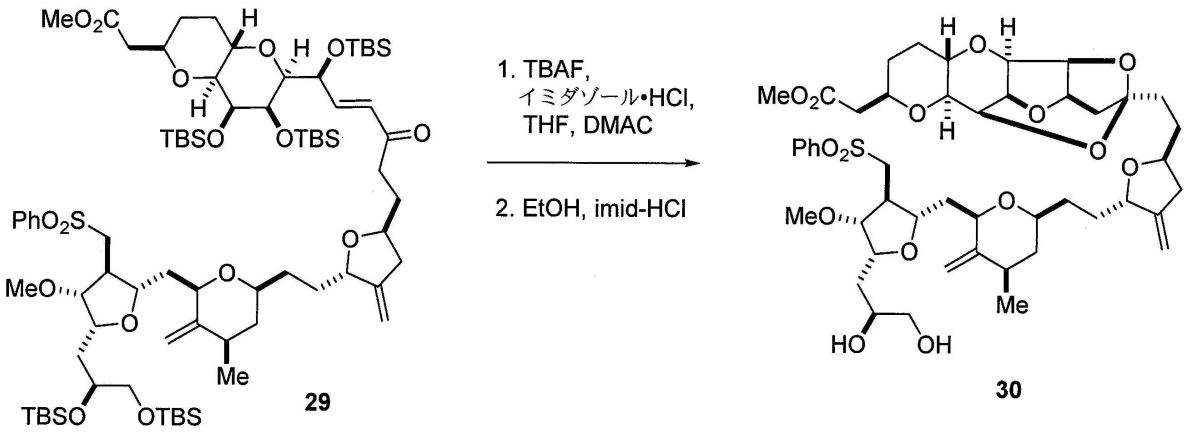
【数９３】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.92 (dd, 2H), 7.68 (t,1H), 7.60 (t, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.65-3.66 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.41-3.42 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.43 (m, 6H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.44-2.73 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.63-1.92 (m, 6H), 1.13-1.58 (m, 5H), 1.02-1.08 (m, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.98-1.10 (m, 3H), 0.93-0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

【０４０９】

メチル２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセタート

【化２９９】



メチル２－（（２Ｒ，４ａＳ，６Ｓ，７Ｒ，８Ｓ，８ａＳ）－６－（（１Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－オキソヘクス－２－エン－１－イル）－７，８－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オクタヒドロピラノ［３，２－ｂ］ピラン－２－イル）アセタート　２９（４．２６ｇ、２．８５４ｍｍｏｌ）は、ＴＨＦ（６３．９ｍＬ、７７９．８５５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２１．３０ｍＬ、

２２７．３７５ｍｍｏｌ）において溶解された。イミダゾール塩酸塩（０．８８０ｇ、８．４２１ｍｍｏｌ）、続いてＴＨＦにおけるＴＢＡＦ（１８．５５ｍＬ、１８．５５４ｍｍｏｌ）が添加された。反応は、ＴＬＣ（シリカゲル；１：１のＭＴＢＥ／ヘプタンおよび９：１のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）によりモニタされ、そして１０日間撹拌された。反応が完了したと思われたときに、反応混合物は、室温減圧下で濃縮され、そして残渣は、エタノール（９０ｍＬ）に溶解された。１Ｈ－イミダゾール塩酸塩（２．５１０ｇ、２４．００７ｍｍｏｌ）および水（４２．６ｍＬ、２３６４．６５９ｍｍｏｌ）が添加され、そして反応は、化合物３０の生成についてＴＬＣによりモニタされた。２４時間後、さらなるイミダゾール塩酸塩（２．５ｇ）が添加され、そして溶液は、７２時間撹拌された。水性飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いてトルエンが添加され、そして、混合物は、減圧下で濃縮されて、ＥｔＯＨが除去された。残渣は、２：１（ｖ／ｖ）ＴＨＦ／トルエンの３０容量で希釈され、そして相分離された。水性層は、１：１（ｖ／ｖ）ＴＨＦ／トルエンの１０容量で抽出された。合わせた有機層は、水（２×１０容量）で洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥され、そして減圧下で濃縮された。残渣は、２：１のトルエン／アセトニトリル（１Ｌ）、１：１のトルエン／アセトニトリル（２Ｌ）、および９：１のアセトニトリル／ＭｅＯＨを使用した３００ｇのHP－Silカートリッジによる Biotage（登録商標）で精製された。化合物３０を含む画分が集められ、そして減圧下で濃縮されて１．８ｇの生成物をもたらした。

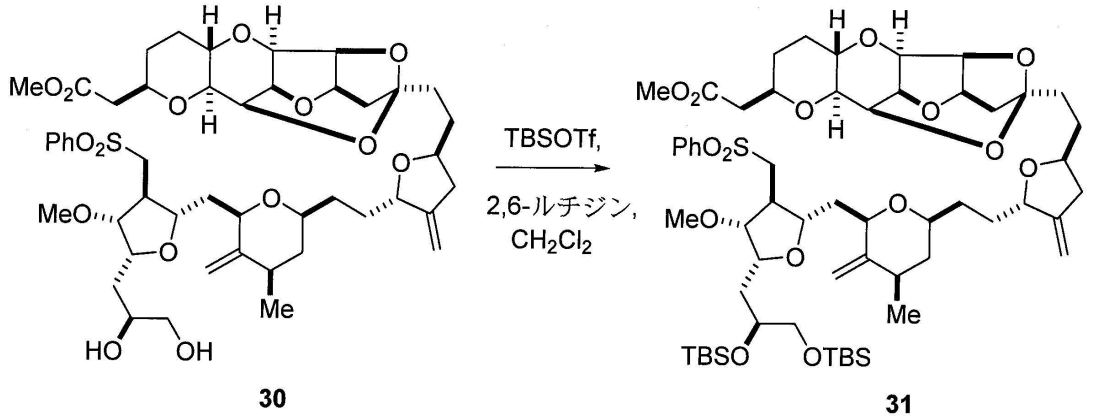
【数９４】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 2H), 4.60 - 4.57 (m, 1H), 4.42 - 4.40 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.18 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 3.80 (td, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.70 - 3.49 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.38 (d, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 6H), 2.11 - 1.84 (m, 5H), 1.84 - 1.57 (m, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 4H), 1.09 - 0.97 (m, 4H).

【０４１０】

メチル２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセタート

【化３００】



メチル２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセタート　３０（０．７３４ｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）が、ジクロロメタン（ＤＣＭ）（７．３４ｍＬ、１１４．０７６ｍｍｏｌ）に溶解された。２，６－ルチジン（０．５６８ｍＬ、４．８７７ｍｍｏｌ）が当該溶液に添加され、それから０℃に冷却された。ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（０．４６７ｍＬ、２．０３２ｍｍｏｌ）が添加され、そして反応は、撹拌され、そしてＴＬＣにより完了をモニタした。反応が完了したときに、飽和重炭酸ナトリウム水溶液が添加され、そして混合物は１５分間撹拌された。層は分離され、そして水性層はＤＣＭで抽出された。合わせた有機層は、水、０．１Ｎ　ＨＣｌ、水、および飽和重炭酸ナトリウム水溶液により、順次洗浄された。合わせた有機層は、減圧下で濃縮されて、黄色の油状物をもたらした。生成物は、サクションシリカゲルカラムクロマトグラフィ（１４ｇ　SiO_2、２３０～４００ｍ）により精製された。粗反応混合物は、ＤＣＭ／ヘプタンによりローディングされ、そしてカラムは、ヘプタン／ＭＴＢＥ（１：１（ｖ／ｖ）、１５０ｍＬ）、続いてＭＴＢＥ（２×１５０ｍＬ）によって溶出された。生成物を含む画分が集められ、そして減圧下で濃縮されて、白色泡状物の３１（８４８ｍｇ）をもたらした。

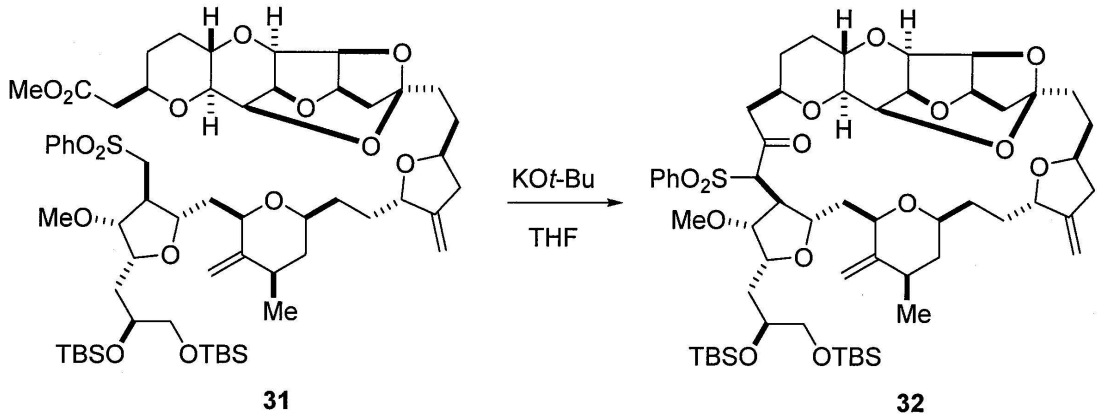
【数９５】

^{1}H NMR (400MHz, C_6D_6) δ = 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 4.03 - 3.84 (m, 5H), 3.81 - 3.60 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.30 - 1.87 (m, 12H), 1.00 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 0.93 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 0.89 - 0.81 (m, 8H), 0.19 (s, 2H), 0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H)

【０４１１】

ビス－ＴＢＳエーテルフェニルスルホン　３２

【化３０１】



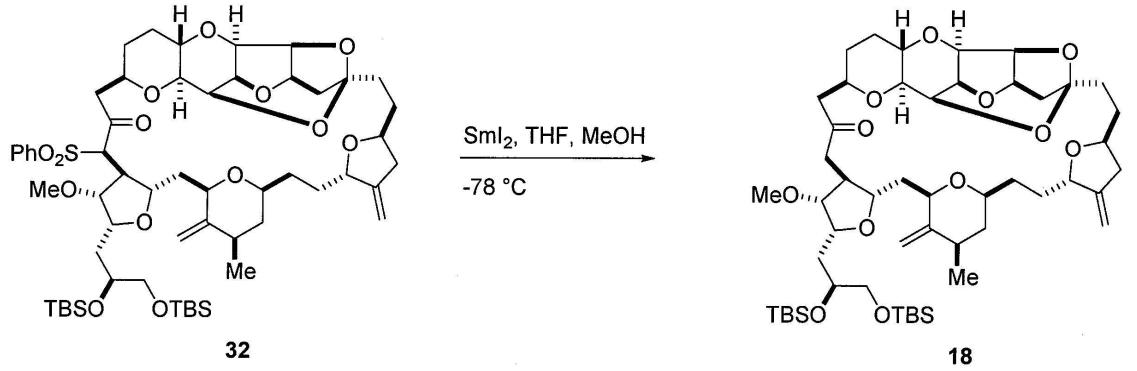
31　　32

溶媒（例えば、ＴＨＦ、２－メチルテトラヒドロフラン、ＭＴＢＥ、ＤＭＥ、トルエン、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノール、イソプロパノールまたは他の溶媒）（３０～１００容量）における、メチル２－（（２Ｓ，３ａＲ，４ａＲ，５Ｓ，５ａＳ，７Ｒ，９ａＳ，１０ａＲ，１０ｂＳ）－２－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－（２－（（２Ｓ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－２，３－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－４－メトキシ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－４－メチル－５－メチレンテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）－４－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）エチル）ドデカヒドロ－２，５－エポキシフロ［２’，３’：４，５］フロ［３，２－ｂ］ピラノ［２，３－ｅ］ピラン－７－イル）アセタート　３１を、塩基（例えば、ポタシウムｔ－ブトキシド、ＫＨＭＳＡ、ポタシウムペントキシド、または類似の塩基）（１～５当量）によって処理する。結果として生じる混合物は、－２０℃と還流の間の温度にて撹拌され、そして、出発原料の消費についてモニタされる。反応は、０．１Ｎ　ＨＣｌ（１０容量）の添加により停止されることができる。混合物は、ＭＴＢＥまたは他の適切な有機溶剤によって抽出されることができる。有機層は合わせられ、そして、水、飽和水性重炭酸ナトリウム、および水により、順次洗浄されることができる。結果として生じる有機溶液は、Na_2SO_4で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、３２をもたらすことができる。生成物は、必要に応じてクロマトグラフィによって精製されることができる。

【０４１２】

ビスＴＢＳ－エーテル　１８

【化３０２】



32 18

化合物３２は、ＴＨＦ（０．３５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）に溶解され、そして溶液は－７８℃に冷却された。ヨウ化サマリウム（ＩＩ）（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、０．１２ｍＬ、２．５ｅｑ）が、添加され、そして反応はＴＬＣによってモニタされた。反応は、約５０％の完了に進行した。さらなるヨウ化サマリウム（ＩＩ）（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、０．６ｍＬ、１２．５ｅｑ）が、複数回に分けて１時間にわたり添加された。反応変換は５０％に留まった。反応混合は、ロッシェル塩／炭酸カリウム／水（１：１：１０の比率；２０ｍＬ）の添加によりなされ、そしてＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出された。合わせた抽出物は、硫酸ナトリウムで乾燥させる前に、飽和重炭酸ナトリウム、水、および塩水により、順次洗浄された。濾過後、濾液は減圧下で濃縮されて、１８および３２の残渣をもたらした。１８の標準品に対する^{1}ＨＮＭＲ分析により、構造帰属を確認した。

【０４１３】

他の実施態様

本発明の記載された装置および使用の方法の様々な改変および様々な変形は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者にとって明白である。本発明が特定の実施態様に関して記載されているものの、請求される本発明は、このような特定の実施態様に不当に制限されるものではないことは、理解されるべきである。実際に、本発明を実施するために記載されている態様の、当業者にとって自明な様々な改変は、本発明の範囲内にあることを意図している。他の実施態様は、特許請求の範囲に包含される。

【図１】

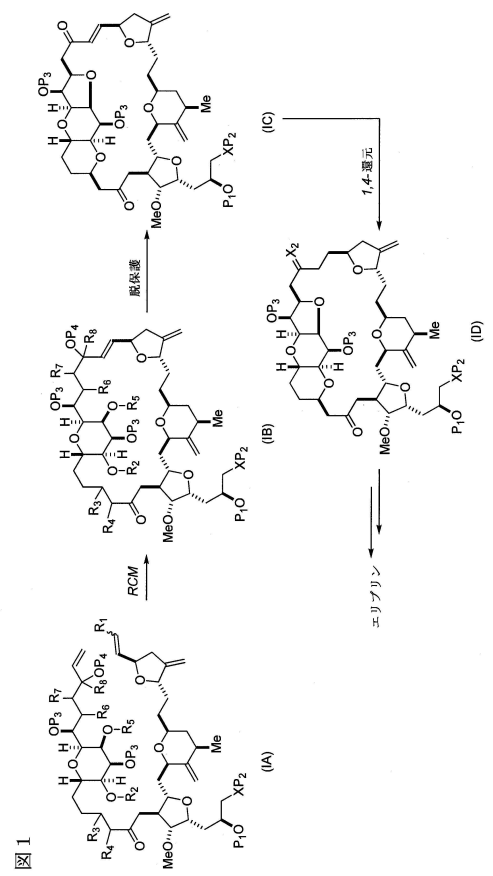


図１

【図２】

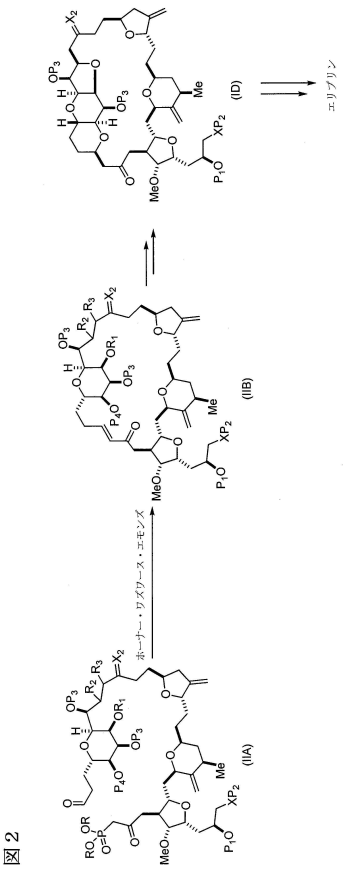


図２

【図３】

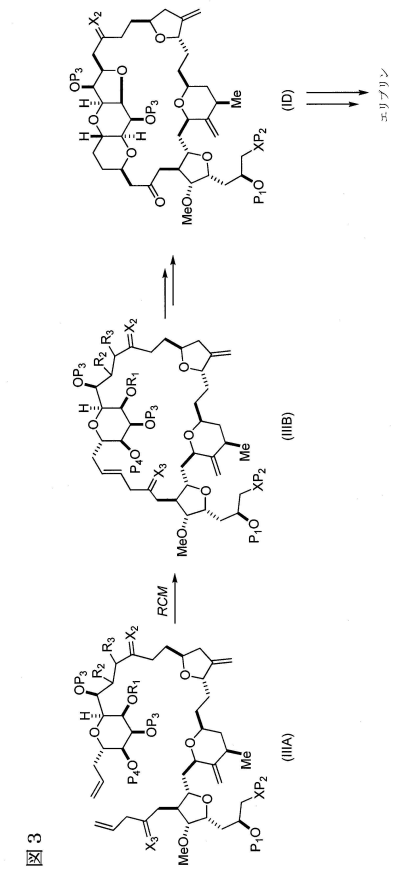


図３

【図４】

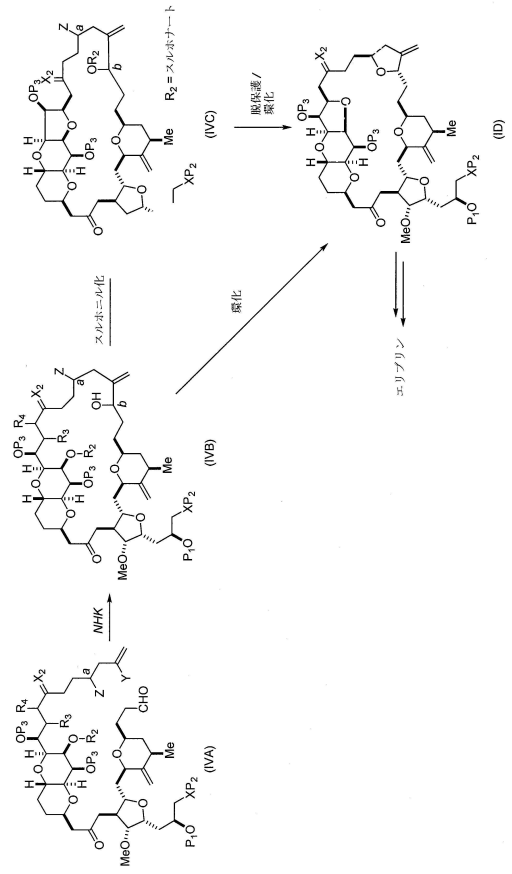


図４

【図５】

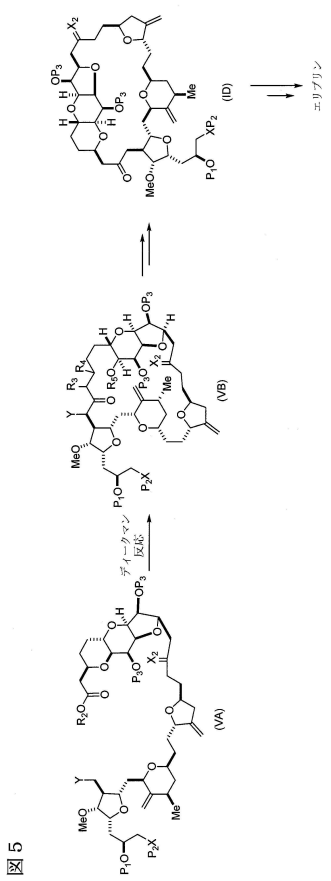


図５

【図６】

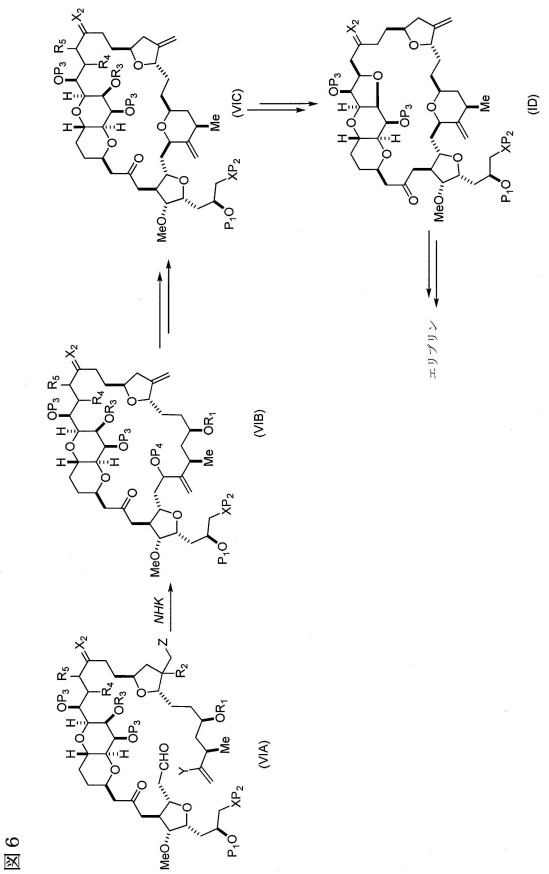


図６

【図７】

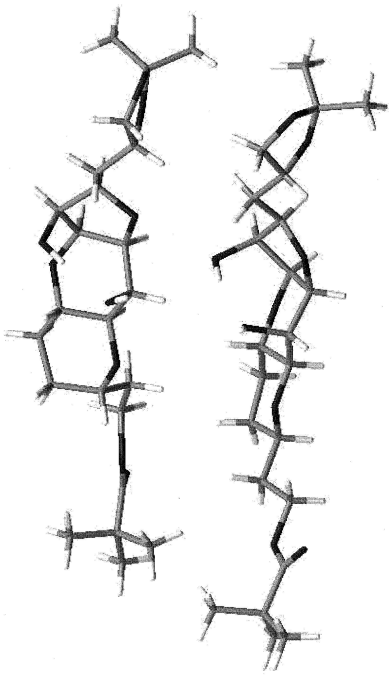


図７

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
C07F 7/18	*(2006.01)*		C07F	7/18	S
C07B 61/00	*(2006.01)*		C07F	7/18	V
			C07B	61/00	300

(72)発明者 ファン，フランシス，ジー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０１８１０，アンドーバー，グレイバーチ・ロード・１６
(72)発明者 キム，ダエ－シック
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０１８１０，アンドーバー，ダスコーム・ロード・７９
(72)発明者 チョイ，ヒョン－ウーク
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０１８１０，アンドーバー，ジュニパー・ロード・３９
(72)発明者 チェイス，チャールズ，イー
アメリカ合衆国ニューハンプシャー州０３０５３，ロンドンデリー，デヴォンシャー・レーン・１８
(72)発明者 リー，ジョムン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０１８１０，アンドーバー，アルギラ・ロード・５７

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第２０１３／１４２９９９（WO，Ａ１）
J.Am.Chem.Soc.，２０１３年，135，PP.10986-10989
J.Am.Chem.Soc.，２０１２年，134，PP.893-896

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ｃ０７Ｆ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）