



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗腫瘍活性を有するハリコンドリンBの合成研究 : C[27] - C[54]ポリエーテル部分の立体選択的合成
Author(s)	櫻井, 庸二
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬学)
Dissertation Number	乙第4503号
Issue Date	1994-03-25
DOI	<a href="https://doi.org/10.11501/3076823">https://doi.org/10.11501/3076823</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/50202">https://hdl.handle.net/2115/50202</a>
Type	doctoral thesis
File Information	000000272901.pdf



---

抗腫瘍活性を有するハリコンドリンBの合成研究：  
C27~C54ポリエーテル部分の立体選択的合成

---

櫻井 庸二

---

①

本文中に於て、縮略語の位置番号はハリコンドリンBの位置番号に替った。また、  
7章の縮略語を引用した。

Ac Acetyl THF Tetrahydrofuran  
Bn Benzyl TMEDA Tetramethyl-ethylene-diamine

### 抗腫瘍活性を有するハリコンドリンBの合成研究： C27~C54ポリエーテル部分の立体選択的合成

m-CPBA m-Chloroperoxybenzoic acid  
CMA 4-(1R)-Camphorsulfonic acid  
DETA Diethyl triazane  
DBAH Diisobutylaluminum hydride  
DDQ 2,2-Dichloro-1,1-dicyanobenzene  
DMAP 4-Dimethylaminopyridine  
DMF Dimethylformamide  
DMSO Dimethyl sulfoxide  
DMS 1,5-Dimethylbenzyl  
Et Ethoxyethyl  
Et Ethyl  
HMPA Hexamethylphosphoramide  
Me Methyl  
MEK Methyl ethyl ketone  
MP 4-Methoxyphenyl  
MPM 4-Methoxybenzyl  
Ms Methanesulfonyl  
MS Molecular sieves  
NMO N-Methylmorpholine N-oxide  
Ph Phenyl  
PPTS Pyridinium p-toluenesulfonate  
Pr Propyl  
Pv Pivaloyl  
Py Pyridine  
Siu Sianyl  
TBAP Tetrabutylammonium fluoride  
TBHP tert-Butyl hydroperoxide  
TBS tert-Butyldimethylsilyl  
TBDPS tert-Butyldipropylsilyl  
Tf trifluoromethylsulfonate

櫻井 庸二

本論文において、炭素鎖の位置番号はハリコンドリンBの位置番号に従った。また、下記の略号を使用した。

Ac	Acetyl	THF	Tetrahydrofuran
Bn	Benzyl	TMEDA	Tetramethylethylenediamine
BOM	Benzyloxymethyl	TMS	Trimethylsilyl
Bu	Butyl	Ts	<i>p</i> -Toluenesulfonyl
Bz	Benzoyl		
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chloroperbenzoic acid		
CSA	<i>dl</i> -10-Camphorsulfonic acid		
DETA	Diethyl tartrate		
DIBAH	Diisobutylaluminium hydride		
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone		
DMAP	4-Dimethylaminopyridine		
DMF	Dimethylformamide		
DMSO	Dimethyl sulfoxide		
DNBz	3,5-Dinitrobenzoyl		
EE	Ethoxyethyl		
Et	Ethyl		
HMPA	Hexamethylphosphoramide		
Me	Methyl		
MEK	Methyl ethyl ketone		
MP	4-Methoxyphenyl		
MPM	4-Methoxybenzyl		
Ms	Methanesulfonyl		
MS	Molecular sieves		
NMO	N-Methylmorpholine N-oxide		
Ph	Phenyl		
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate		
Pr	Propyl		
Pv	Pivaloyl		
Py	Pyridine		
Sia	Siamyl		
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride		
TBHP	tert-Butyl hydroperoxide		
TBS	tert-Butyldimethylsilyl		
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl		
Tf	Trifluoromethanesulfonyl		

## 目次

### 総論の部

#### 序論

- 第一節 始めに 1
- 第二節 岸らによるハリコンドリンBの合成 3
- 第三節 SalomonらのハリコンドリンBモデル化合物の合成研究 9
- 第四節 合成計画 11

#### 本論

- 第一章 C27~C36, C37~C54フラグメントの共通原料となるアルコール体(7)の合成 14
  
- 第二章 C27~C36フラグメント(4)の立体選択的合成  
合成計画 16
  - 第一節 アリルアルコール(32)の合成 17
  - 第二節 C30位水酸基とC31位メチル基の導入 19
  - 第三節 C-グリコシル化によるC27位側鎖導入の検討 22
  - 第四節 C34-C35エポキシドを経由するC35位水酸基導入の試み 29
  - 第五節 C35-C36エポキシドを経由するC35位水酸基の導入 31
  - 第六節 選択的C-グリコシル化によるC29位不斉中心の構築によるC27~C36フラグメント(4)の立体選択的合成 33
  
- 第三章 C37~C54フラグメント(5)の立体選択的合成  
合成計画 40
  - 第一節 Michael付加反応を用いたC39~C54フラグメント(88)の合成の試み 42
  
  - 第二節 C37~C54フラグメント(5)の立体選択的合成
    - 2-1) C38~C43フラグメント(8)の立体選択的合成 46
    - 2-2) C44~C54フラグメント(9)の立体選択的合成 47
    - 2-3) C38~C43フラグメント(8)とC44~C54フラグメント(9)のカップリングによるC37~C54フラグメント(5)の立体選択的合成 53
  
- 第四章 ハリコンドリンB C27~C54ポリエーテル部分(6)の立体選択的合成 56
  
- 結語 58
- 謝辞 60

実験の部	61
第一章に関する実験	62
第二章第一節に関する実験	68
第二章第二節に関する実験	75
第二章第三節に関する実験	81
第二章第四節に関する実験	94
第二章第五節に関する実験	100
第二章第六節に関する実験	109
第三章第一節に関する実験	116
第三章第二節に関する実験	123
第四章に関する実験	158
参考文献	160
付図	163



## 序論

### 第一節 始めに

新たな生理活性物質のシーズを天然物に求める研究は、エレクトロニクス技術の発達と相俟って、天然に極く微量しか存在しない種々の新規で複雑な化合物の構造を次々と明らかにし、有用な医薬品や試薬、あるいはそれらのリード化合物を提供してきた<sup>1)</sup>。それら新規で複雑な構造を有する化合物の合成に挑むことにより、合成法及び方法論はより深く精緻なものとなり今日の精密有機合成化学が築き上げられてきている。

堀田、米光らにより、これまでにサリノマイシン<sup>2)</sup>、ラサロシドA、イソラサロシドA<sup>3)</sup>等のポリエーテル系抗生物質やエリスロノリドA<sup>4)</sup>等のマクロリドの立体選択的全合成が達成され、それらの研究より、水酸基の新規保護基の開発<sup>5)</sup>やコンホメーション<sup>6)</sup>を制御した超効率的マクロラクトン化等の新規方法論が展開されている。その研究の一環として、これまでに培ってきた知見を活かし、ポリエーテルとマクロリド両者の構造を併せ持ち、より複雑なハリコンドリンBの合成を検討することとした。著者は、その重要なポリエーテル部分であるC27~C54フラグメントの立体選択的合成を行なった。

今回、標的化合物として選んだハリコンドリンBは、わが国の太平洋岸に広く生息するクロイソカイメンの一種である *Halichondria okadai* Kadota の極微量成分の検索において、1985年上村らにより見いだされた七種の同族体(ハリコンドリン類, Figure 1)の一つである<sup>7)</sup>。ハリコンドリンBはメラノーマB16細胞に対し、*in vitro*で  $IC_{50}=0.093\text{ng/ml}$ 、*in vivo*では  $5\mu\text{g/kg}$  腹腔内投与で  $T/C=224\%$  と強い延命効果を示し、また、P 388細胞に対しては *in vivo*で  $5\mu\text{g/kg}$  及び  $10\mu\text{g/kg}$  の腹腔内投与でそれぞれ  $T/C=236, 323\%$  の強い活性を示し、かつ毒性が弱いことから抗癌性化合物、あるいはそのリード化合物として注目を集めている<sup>8)</sup>。

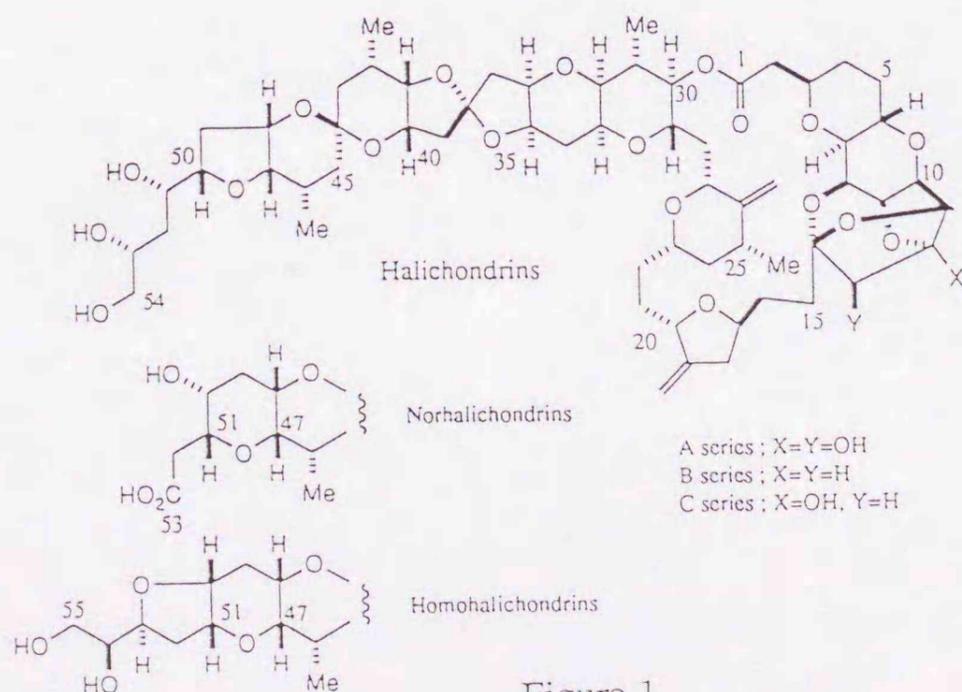
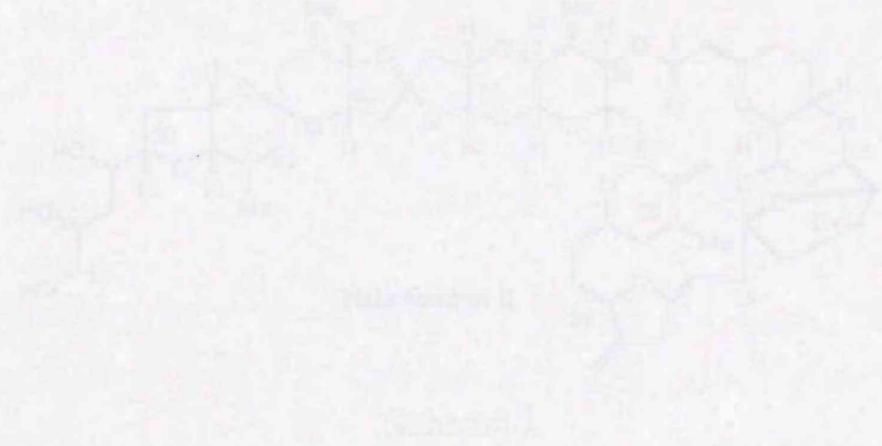
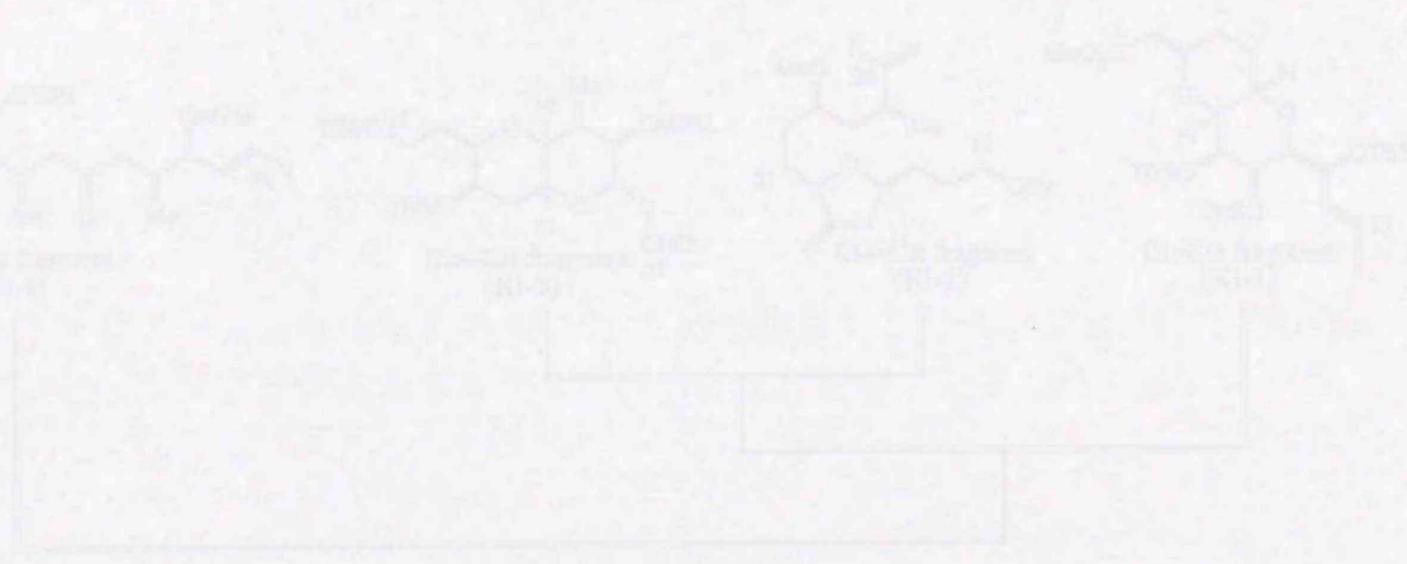


Figure 1

また、ハリコンドリンBは、連続したテトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、スピロケタール、大環状ラク톤の多様で複雑な化学構造を有し、有機合成化学的にも極めて興味深い化合物であるため、著者らの他に、岸ら<sup>9)</sup>や Salomon ら<sup>10)</sup>によって合成研究が行なわれており、1992年岸らによる全合成が報告された。

今回、著者はこの複雑な構造を有するハリコンドリンBの重要なポリエーテル部分、即ちC<sub>27</sub>~C<sub>54</sub>位部分の立体選択的かつ効率的な合成を行なったので、第一章から第四章において述べる。以下、序論の第二節では岸らのハリコンドリンBの全合成、第三節では Salomon らのハリコンドリンBのモデル化合物の合成研究、第四節では著者らの合成計画について述べる。



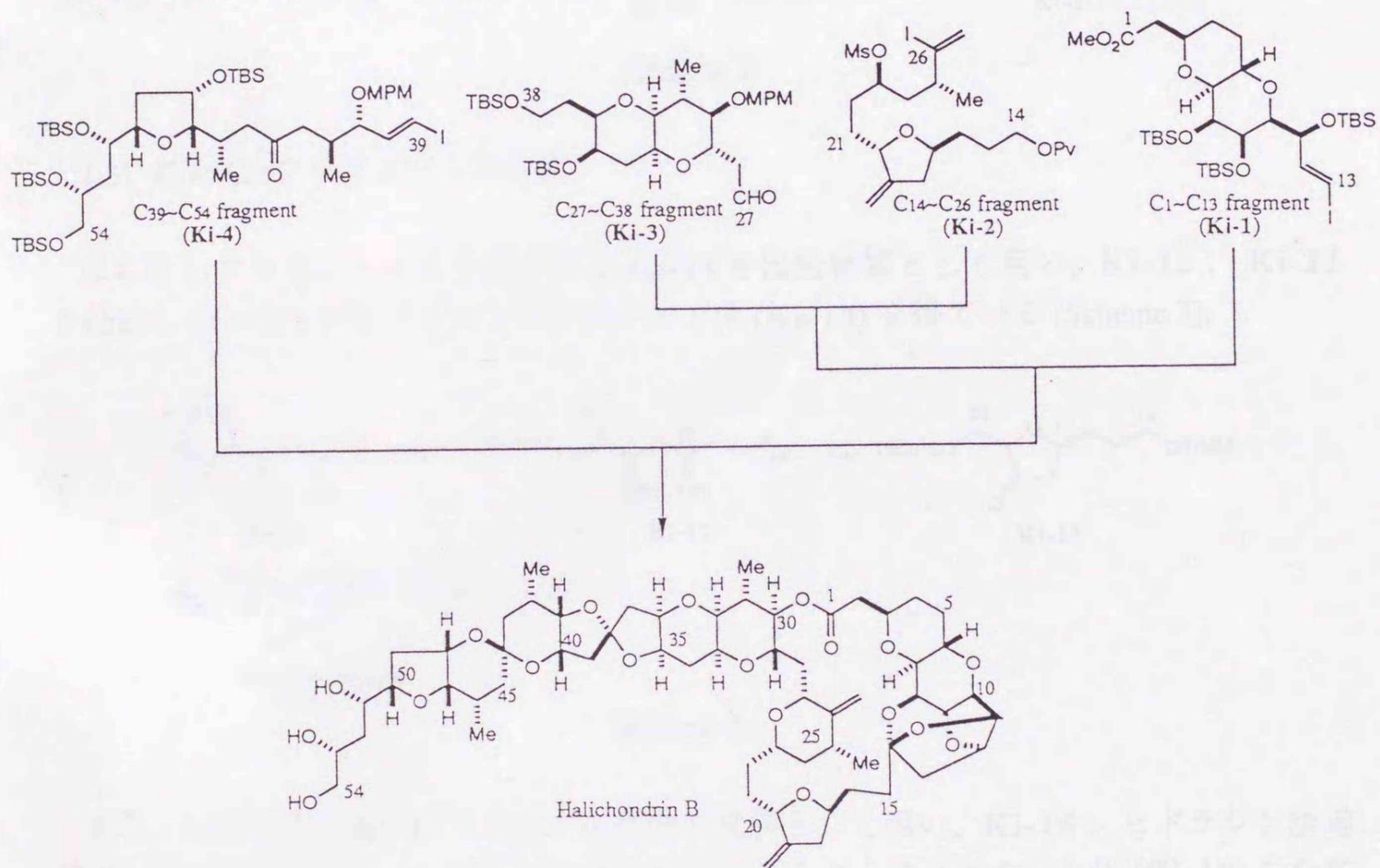
## 第二節 岸らによるハリコンドリンBの合成<sup>9)</sup>

### 2-1) 合成の概観

岸らは、ハリコンドリンBをC1~C13 (**Ki-1**)、C14~C26 (**Ki-2**)、C27~C38 (**Ki-3**)、C39~C54 (**Ki-4**)の四つのフラグメントに分け、パリトキシンの合成の際に用いた、高度に官能基化された不安定なアルデヒドにも適応可能な、Ni(II)-Cr(II)によるアルデヒドとヨウ化アルケンとのカップリング反応を駆使して全合成を達成した (Scheme 1)。

堀田、米光らによって、ハリコンドリンBの合成研究が開始された1989年の時点で、C1~C13 (**Ki-1**)フラグメントの合成のみは報告されていたが、他のフラグメントについては1992年まで知られていなかった。

以下岸らの合成について概説する。

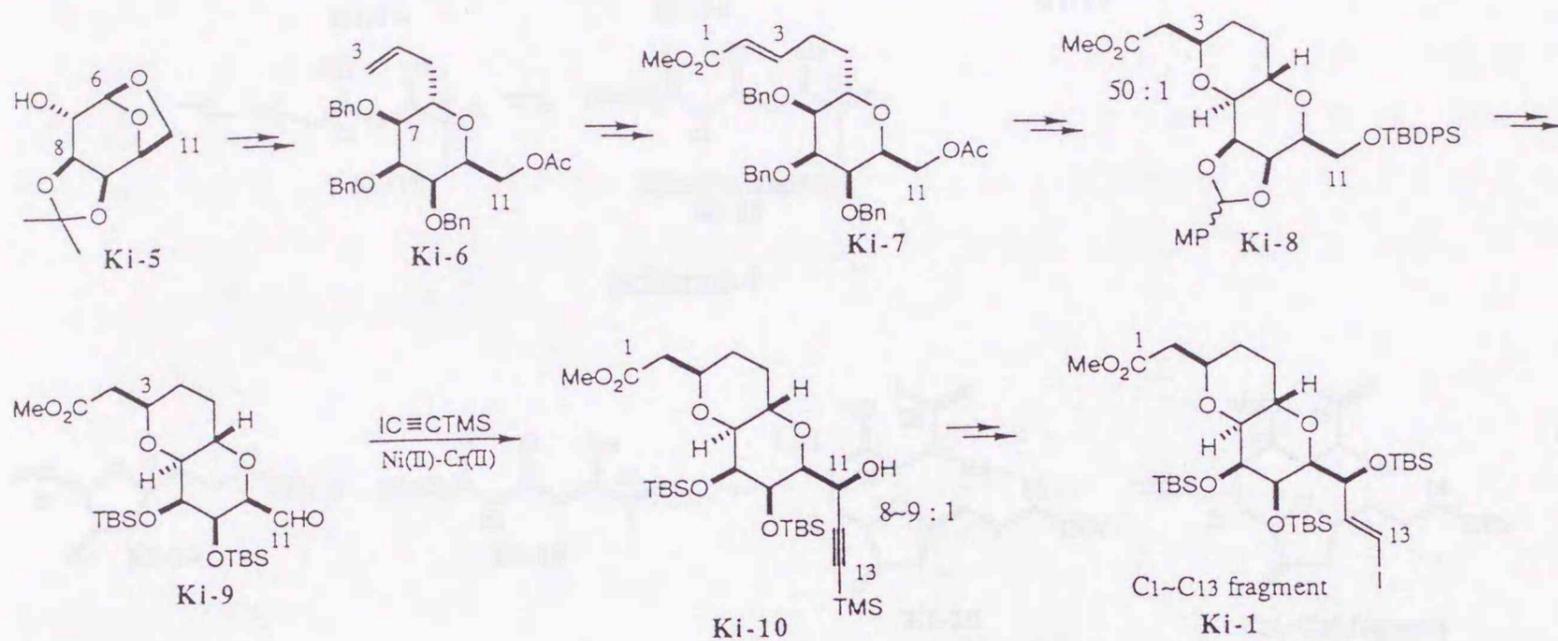


Scheme 1

### 2-2) C1~C13フラグメントの合成

岸らは1,6-アンヒドロ-D-ガラクトース-3,4-アセトニド (**Ki-5**)を出発物質として用い、アリル体 (**Ki-6**)を経由して $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (**Ki-7**)に導いている。水酸基のMichael付加反応と引き続くC3位の異性化により、**Ki-8**得て、アルデヒド体 (**Ki-9**)に変換している。**Ki-9**とヨウ化アセチレン誘導体とのNi(II)-Cr(II)によるカップリングに

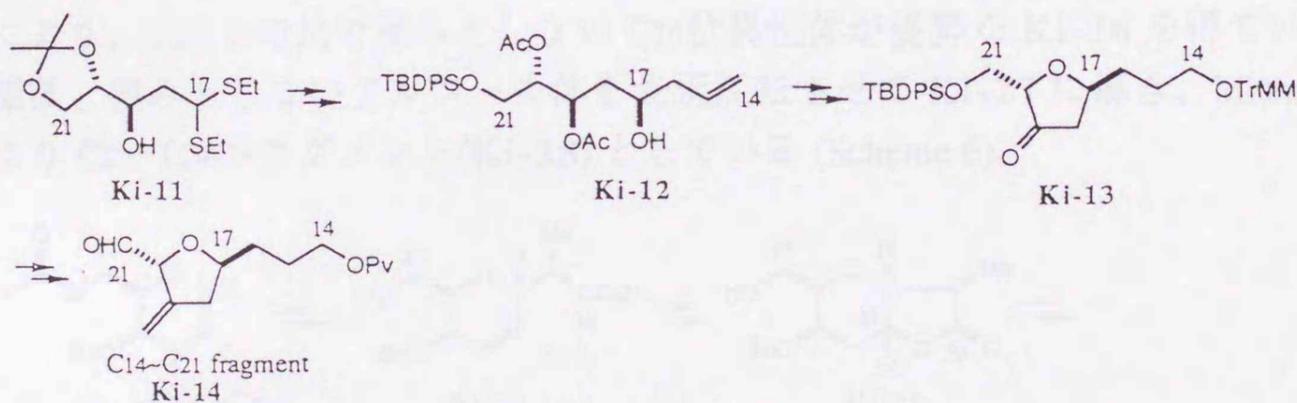
より、C11位の選択性8~9対1の比で **Ki-10** を得、ヨウ化ビニル誘導体の C1~C13フラグメント (**Ki-1**) を合成している (Scheme 2)。



Scheme 2

### 2-3) C14~C26フラグメントの合成

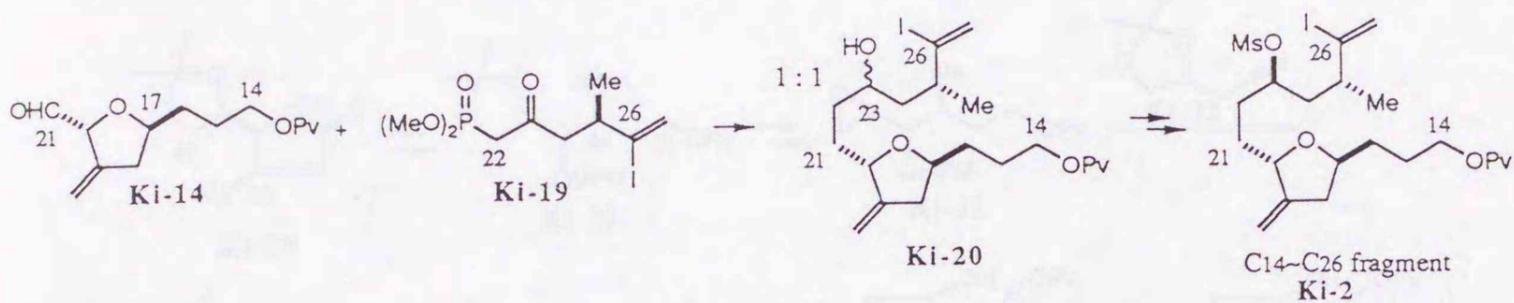
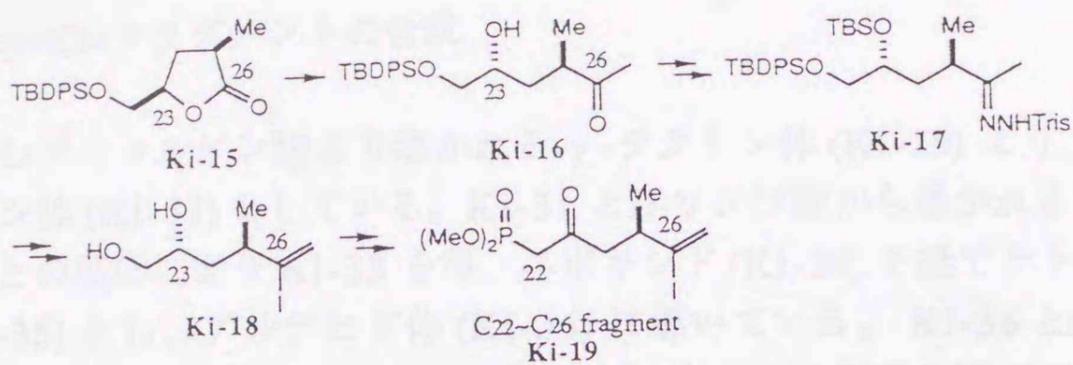
岸らはL-アラビノースより得られる **Ki-11** を出発物質として用い、**Ki-12**、**Ki-13** を経由し C14~C21 フラグメントのアルデヒド体 (**Ki-14**) を得ている (Scheme 3)。



Scheme 3

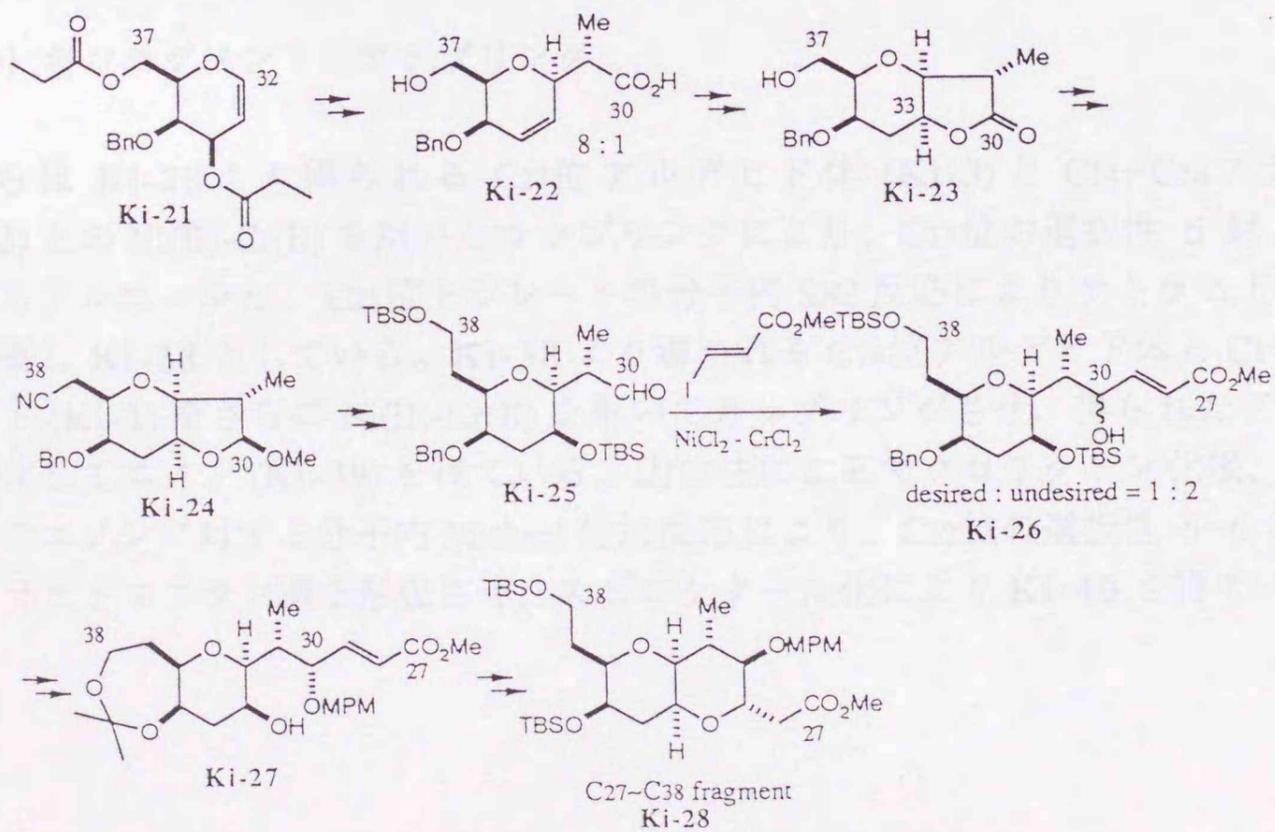
また、文献既知の **Ki-15** を C22~C26 部分の原料として用い、**Ki-16**、ヒドラジン誘導体 (**Ki-17**) を経由してヨウ化ビニル部分を有する  $\beta$ -ケトホスホナート体 (**Ki-19**) を合成している (Scheme 4)。

こうして得た **Ki-14** と **Ki-19** の Horner-Emmons 反応によりエノン体とし、エノン部を還元し、1対1の比で C23位アルコール混合物 (**Ki-20**) としている。両方の異性体を分離し、望みとしないアルコール体を光延反転させ、C14~C26フラグメント (**Ki-2**) に導いている (Scheme 5)。



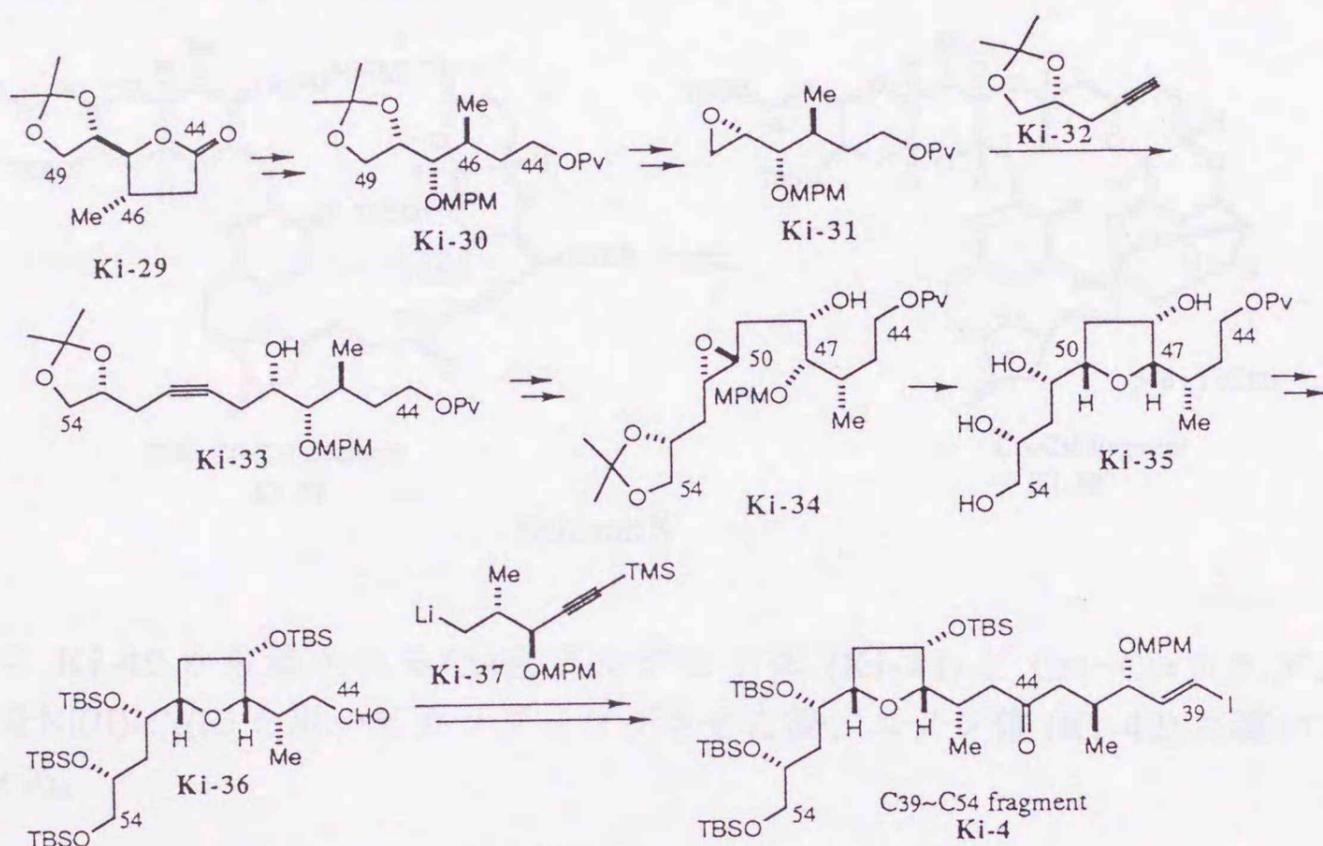
#### 2-4) C27~C38フラグメントの合成

岸らはD-ガラクトースグリカルより得られる **Ki-21** の Ireland-Claisen 転移反応により、C31位の選択性 8 対 1 の比で **Ki-22** を得、**Ki-23**、**Ki-24** を経由してアルデヒド体 (**Ki-25**) を得ている。**Ki-25** とヨウ化ビニル誘導体との Ni(II)-Cr(II) を用いたカップリングにより、1 対 2 の比で望みとしない C30位異性体が優勢な **Ki-26** を得ている。両者を分離後、望みとしないアルコール体を光延反転させて **Ki-27** に導き、Michael 付加反応により C27~C38フラグメント(**Ki-28**)としている (Scheme 6)。



## 2-5) C<sub>39</sub>~C<sub>54</sub>フラグメントの合成

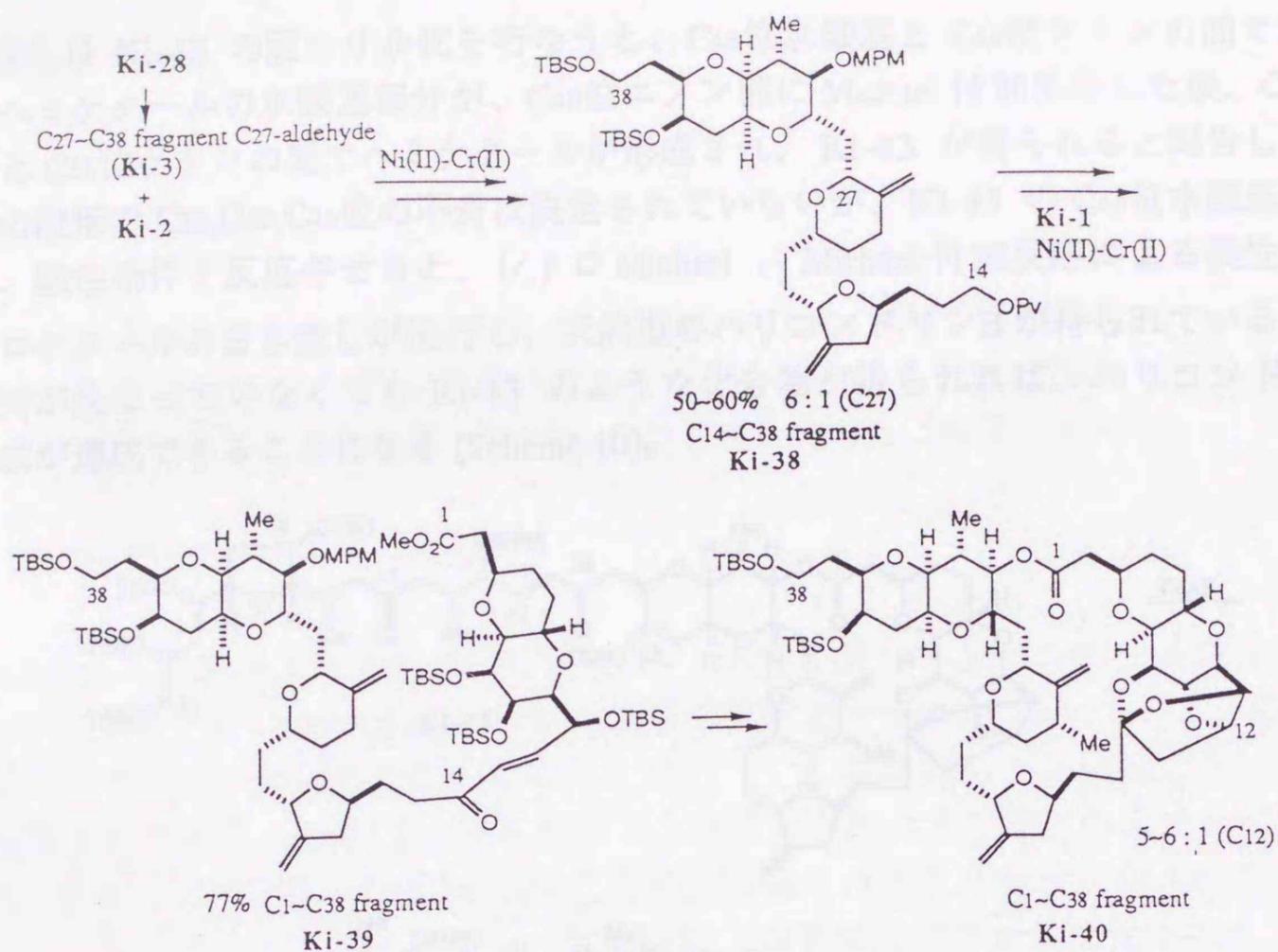
岸らはL-アスコルビン酸より導かれる  $\gamma$ -ラクトン体 (Ki-29) より、Ki-30 を経由してエポキシ体 (Ki-31) としている。Ki-31 とD-リンゴ酸から導かれるアセチレン誘導体 (Ki-32) との反応により Ki-33 を得、エポキシド (Ki-34) を経てテトラヒドロフラン誘導体 (Ki-35) とし、アルデヒド体 (Ki-36) に導いている。Ki-36 と(S)-(+)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルより得られる Ki-37 の反応を経て C<sub>39</sub>~C<sub>54</sub>フラグメント (Ki-4) を得ている (Scheme 7)。



Scheme 7

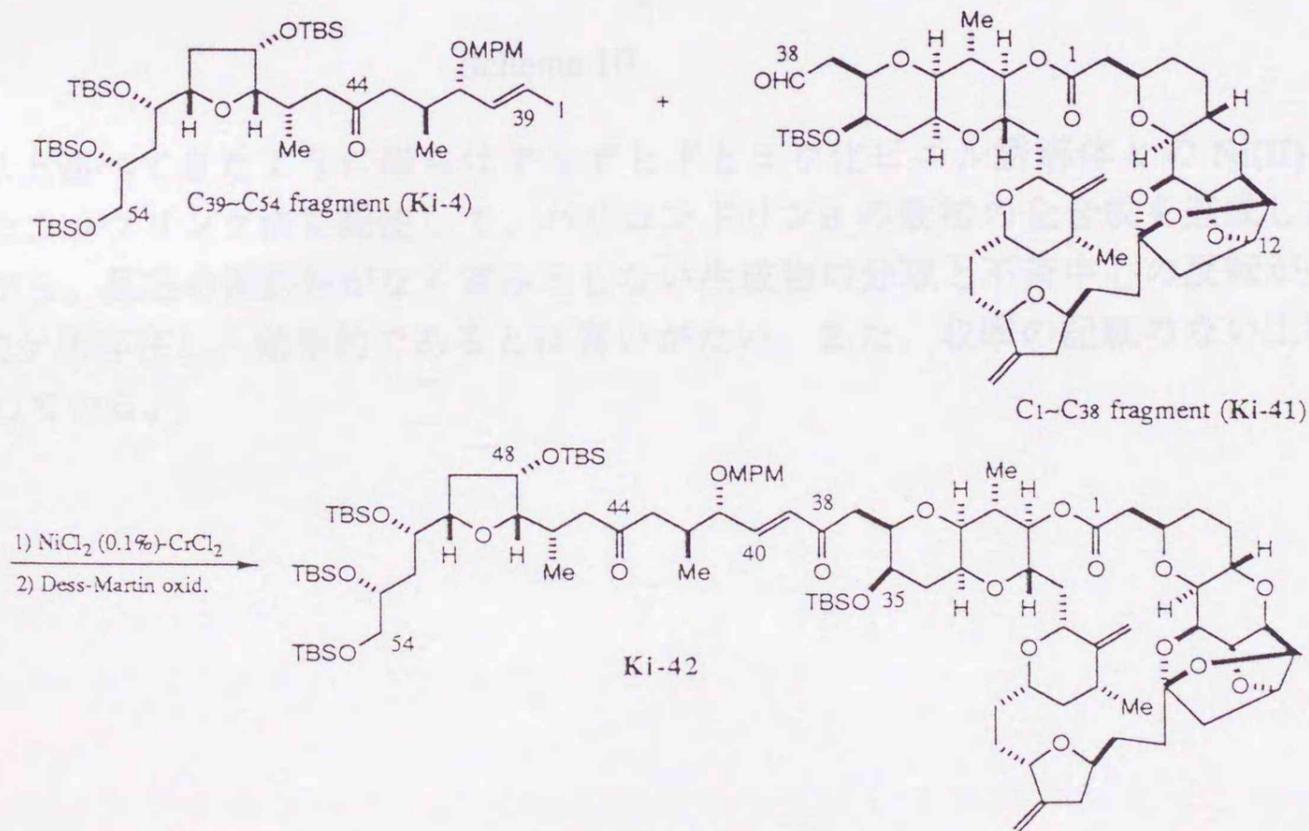
## 2-6) 各フラグメントのカップリング

岸らは Ki-28 より得られる C<sub>27</sub>位アルデヒド体 (Ki-3) と C<sub>14</sub>~C<sub>26</sub>フラグメント (Ki-2) との Ni(II)-Cr(II) を用いたカップリングにより、C<sub>27</sub>位の選択性 6 対 1 の比で得られるアルコールと、C<sub>23</sub>位トシレート分子内 S<sub>N</sub>2 反応によりテトラヒドロピラン環を構築し Ki-38 としている。Ki-38 より導かれる C<sub>14</sub>位アルデヒド体と C<sub>1</sub>~C<sub>13</sub>フラグメント (Ki-1) をさらに Ni(II)-Cr(II) を用いてカップリングさせ、得られたアルコール体を酸化してエノン (Ki-39) を得ている。山口法によるマクロラクトン化後、9-位アルコールのエノンに対する分子内 Michael 付加反応により、C<sub>12</sub>位の選択性 5~6 対 1 の比でテトラヒドロフラン環を形成させ、スピロケタール化により Ki-40 を得ている (Scheme 8)。



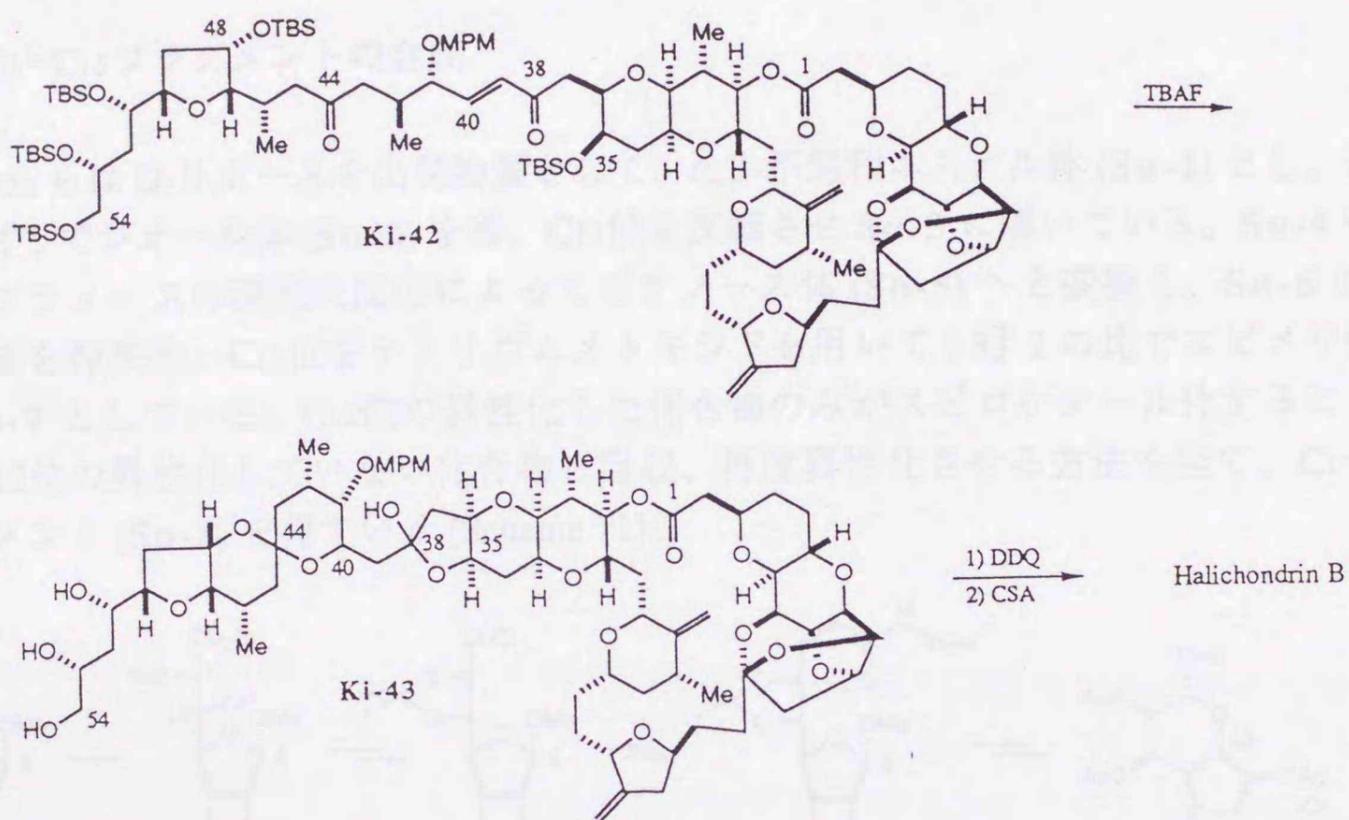
Scheme 8

続いて **Ki-40** から導かれる C38位アルデヒド体 (**Ki-41**) と C39~C54フラグメント (**Ki-4**) を Ni(II)-Cr(II) を用いてカップリングさせた後、エノン体 (**Ki-42**) に導いている (Scheme 9)。



Scheme 9

岸らは **Ki-42** の脱シリル化を行なうと、C48位水酸基と C44位ケトンの間で形成されるヘミケタールの水酸基部分が、C40位エノン部に Michael 付加反応した後、C35位水酸基と C38位ケトンの間でヘミケタールが形成され、**Ki-43** が得られると報告している。この段階で C38, C40, C44位の不斉は決定されていないが、**Ki-43** の C44位水酸基を脱保護し、酸性条件下反応させると、レトロ Michael、Michael 付加反応による異性化及びスピロケタールのまき直しが進行し、天然型のハリコンドリンB が得られている。即ち、不斉が決まっていなくても **Ki-43** のような化合物が得られれば、ハリコンドリンB の合成が達成できることになる (Scheme 10)。



Scheme 10

以上述べてきたように岸らはアルデヒドとヨウ化ビニル誘導体との Ni(II)-Cr(II) を用いたカップリング法を駆使して、ハリコンドリンB の最初の全合成を達成した。しかしながら、反応の選択性がなく望みとしない生成物の分取と不斉中心の反転が必要な工程が2ヶ所存在し、効率的であるとは言いがたい。また、収率の記載のない工程が多く存在している。

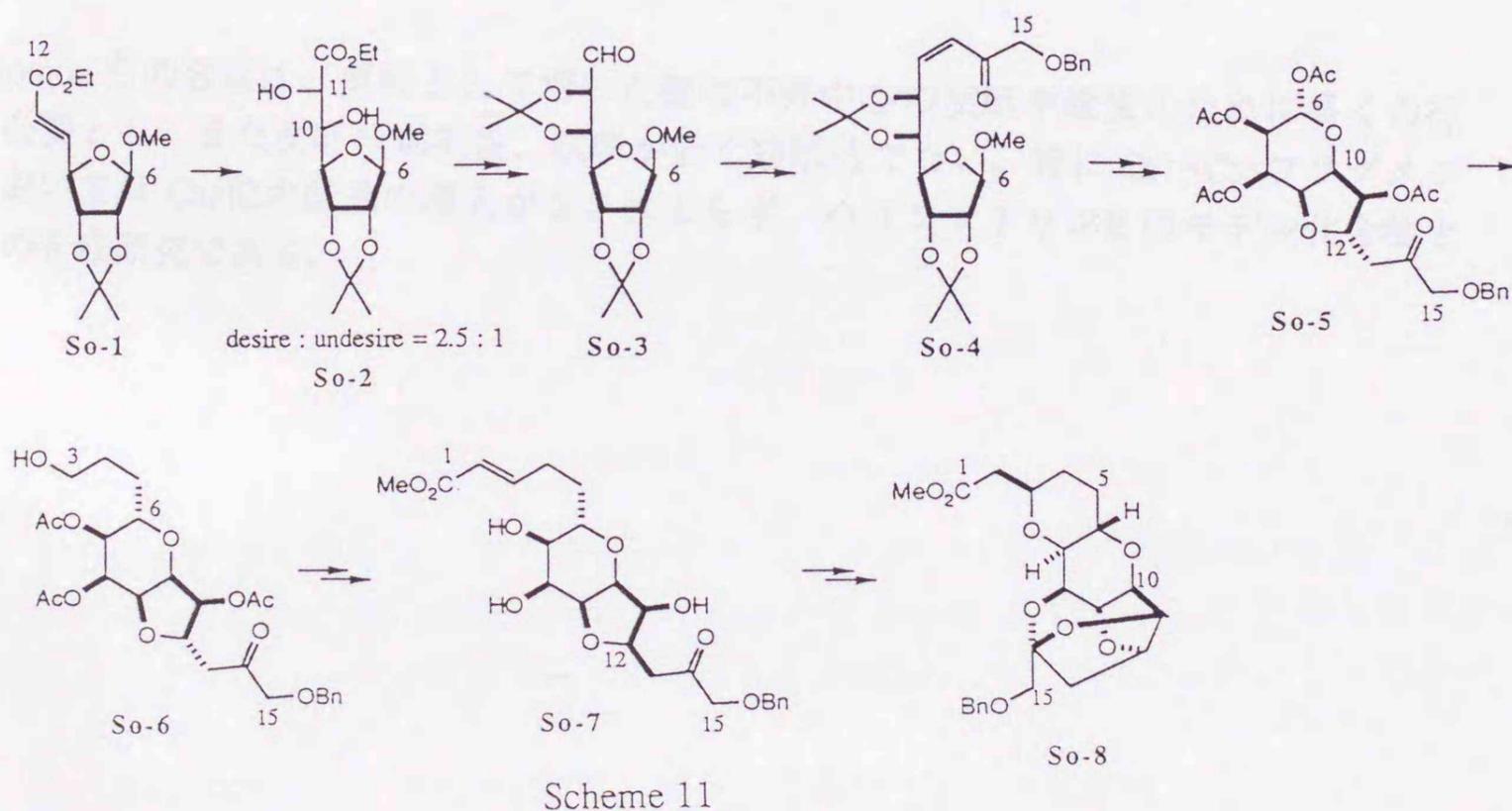
### 第三節 Salomon らのハリコンドリンB モデル化合物の合成研究<sup>10)</sup>

#### 3-1) 合成の概観

Salomon らはフラノースからピラノースあるいはピラノースからフラノースへの変換とそれぞれの環上での立体制御を用い、ハリコンドリンBのモデル化合物である C1~C15フラグメント (So-8) と C27~C35フラグメント (So-18) を合成した。

#### 3-2) C1~C15フラグメントの合成

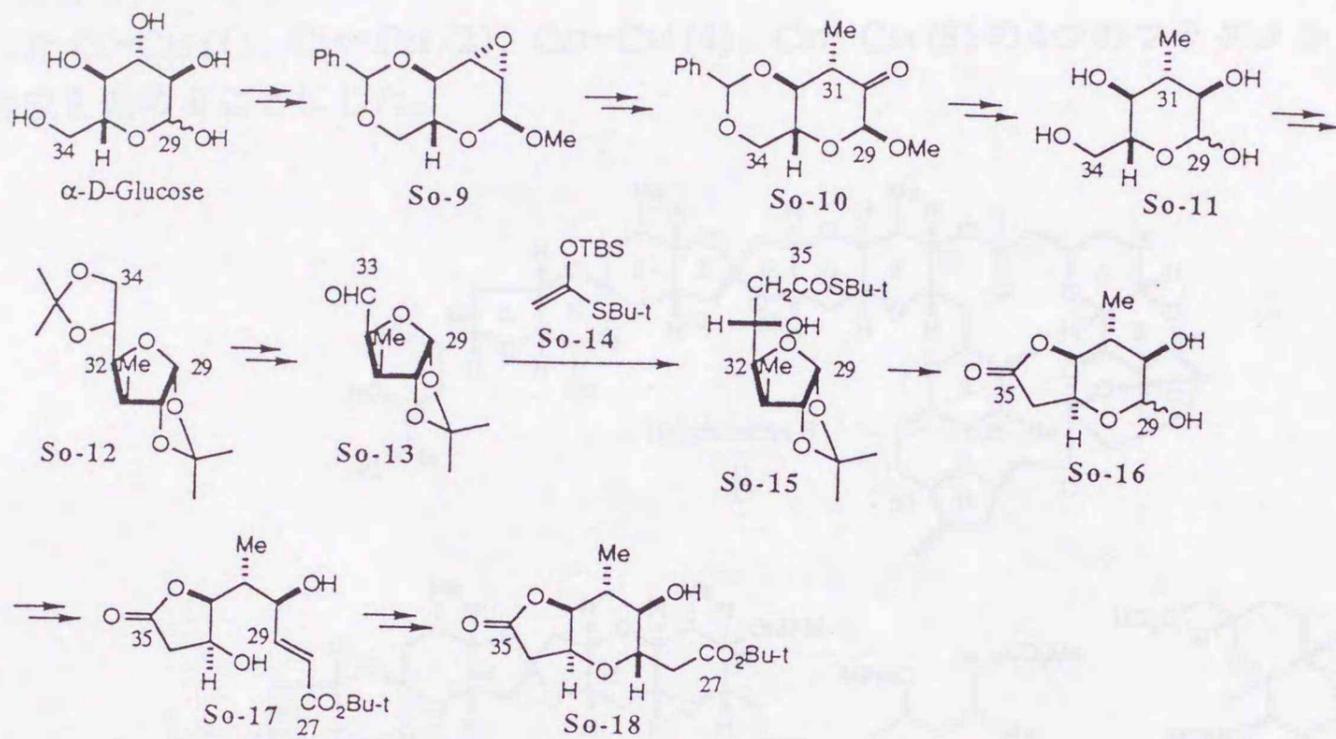
Salomon らは D-リボースを出発物質として、 $\alpha, \beta$ -不飽和エステル体 (So-1) とし、選択性 2.5 対 1 でジオール体 (So-2) を得、C11位を反転させ So-3 に導いている。So-4 を経由するフラノースの環拡大反応によってピラノース体 (So-5) へと変換し、So-6 の C1 側炭素鎖を伸長後、C12位をナトリウムメトキシドを用いて 1 対 2 の比でエピメリ化させて So-7 としている。C12位の異性化した化合物のみがスピロケタール化することを用い、12位の異性化していない化合物を回収、再度異性化させる方法を経て、C1~C15フラグメント (So-8) を得ている (Scheme 11)。



#### 3-3) C27~C35フラグメントの合成

Salomon らは  $\alpha$ -D-グルコースを出発物質として用いてエポキシド (So-9) に導き、So-9 をメチルマグネシウムクロリドによりメチル化後、ケトンの  $\alpha$ 位の C31位を異性化させて So-10 としている。So-11 を一旦フラノース (So-12) に変換し、アルデヒド

So-13 と、シリルエノールエーテル So-14 の四塩化チタン触媒を用いたキレーション制御によるカップリング反応によって、炭素鎖を伸長するとともにC33位を反転させた So-15 を得、再びピラノース誘導体 (So-16) としている。So-17 を経由して、C27~C35 フラグメント (So-18) を得ている (Scheme 12)。



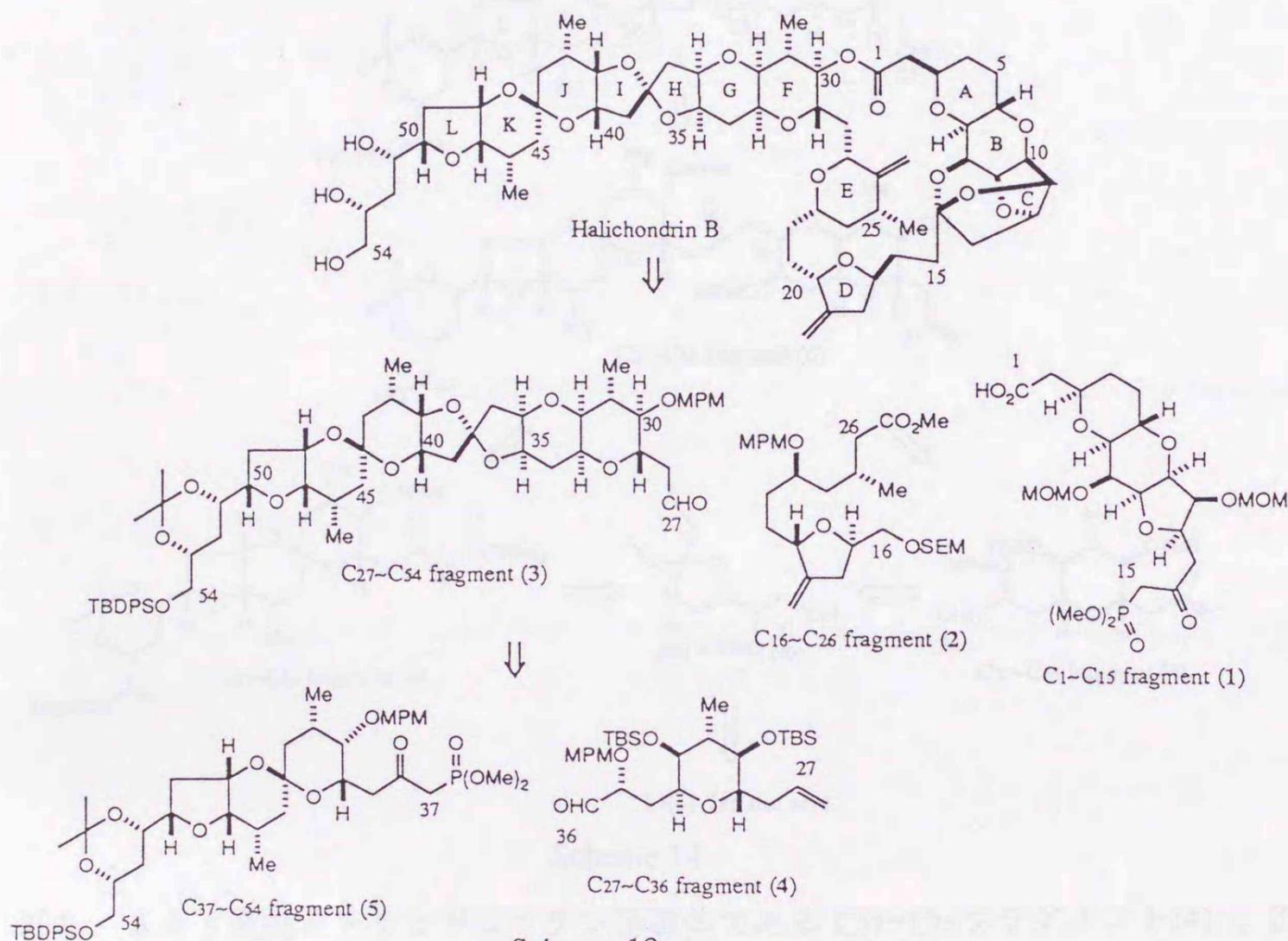
Scheme 12

Salomon らの合成は、原料として用いた糖の不斉中心の反転や除去のために多くの行程を必要とし、また反応の選択性、収率が低く効率的でない。特に C27~C35 フラグメントにおいては C35 位水酸基の導入がなされおらず、ハリコンドリン B のモデル化合物としての合成研究である。

## 第四節 合成計画

### 4-1) ハリコンドリンBの合成計画

著者らはハリコンドリンBをラクトン部とスピロケタール部で開き、Scheme 13 に示した C1~C15 (1)、C16~C26 (2)、C27~C36 (4)、C37~C54 (5) の4つのフラグメントに分け、合成を進めることにした。



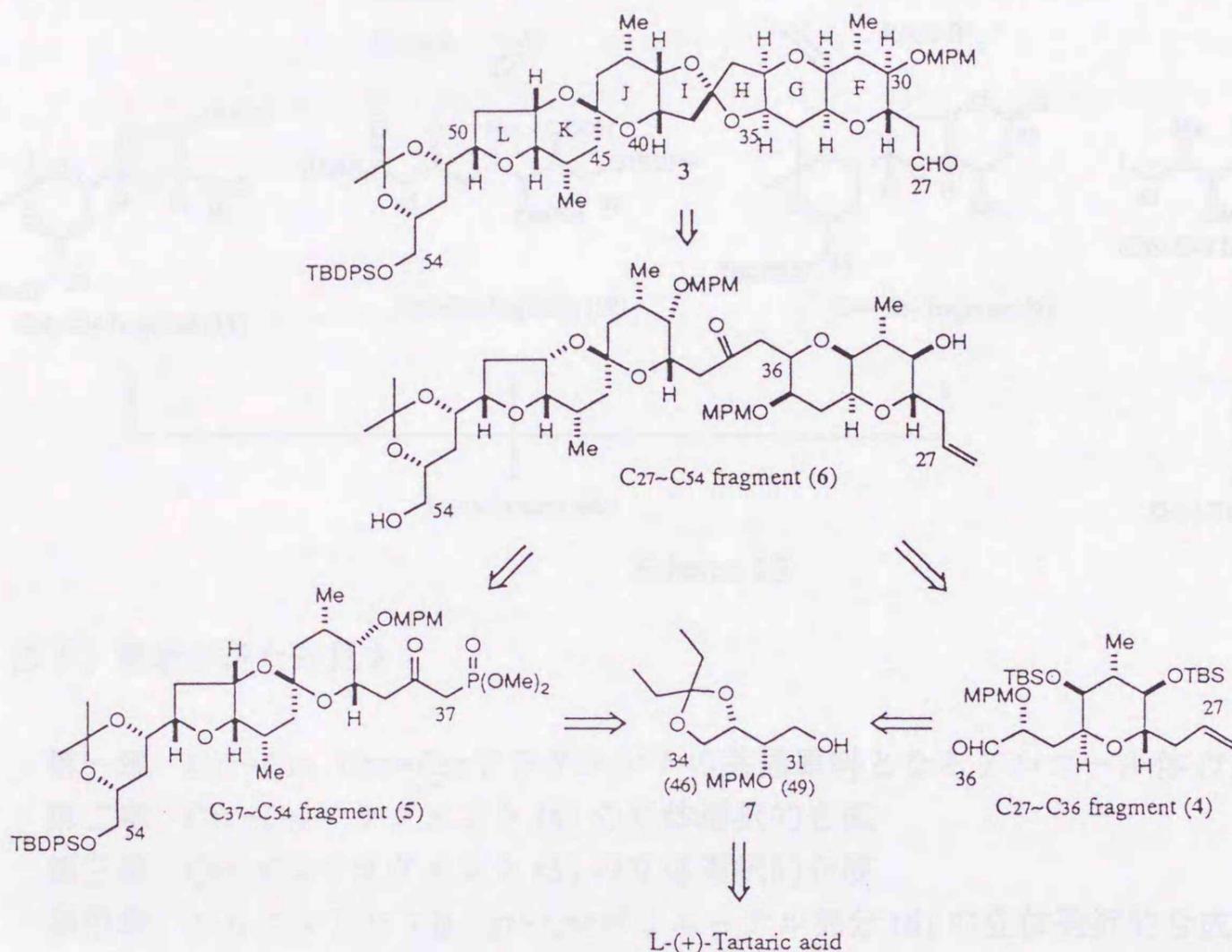
この合成計画に従うならば、それぞれのフラグメントを立体選択的に合成した後、 $[(1+2)+4]+5$ ,  $[(2+4)+5]+1$ ,  $[(2+4)+1]+5$ , あるいは  $[(4+5)+2]+1$  といった多様な組み合わせによるカップリングが可能であり、効率的な合成ルートになり得ると考えられる。

### 4-2) ハリコンドリンB C27~C54ポリエーテル部分(6)の合成計画

著者が行なった、ハリコンドリンBの重要なポリエーテル部分であるC27~C54フラグメントの合成計画をScheme 14 に示した。

3 は、連続した置換テトラヒドロフラン環、置換テトラヒドロピラン環、5員環-5員環及び6員環-6員環スピロケタールの特徴的な構造を有する、18の不斉中心を含むフラグメントである。このような複雑な構造を有する3であるが、そのC32, C33位、C40, C41位及びC47, C48位の6つの不斉中心が天然型のL-(+)-酒石酸と同一の立体配置を有し

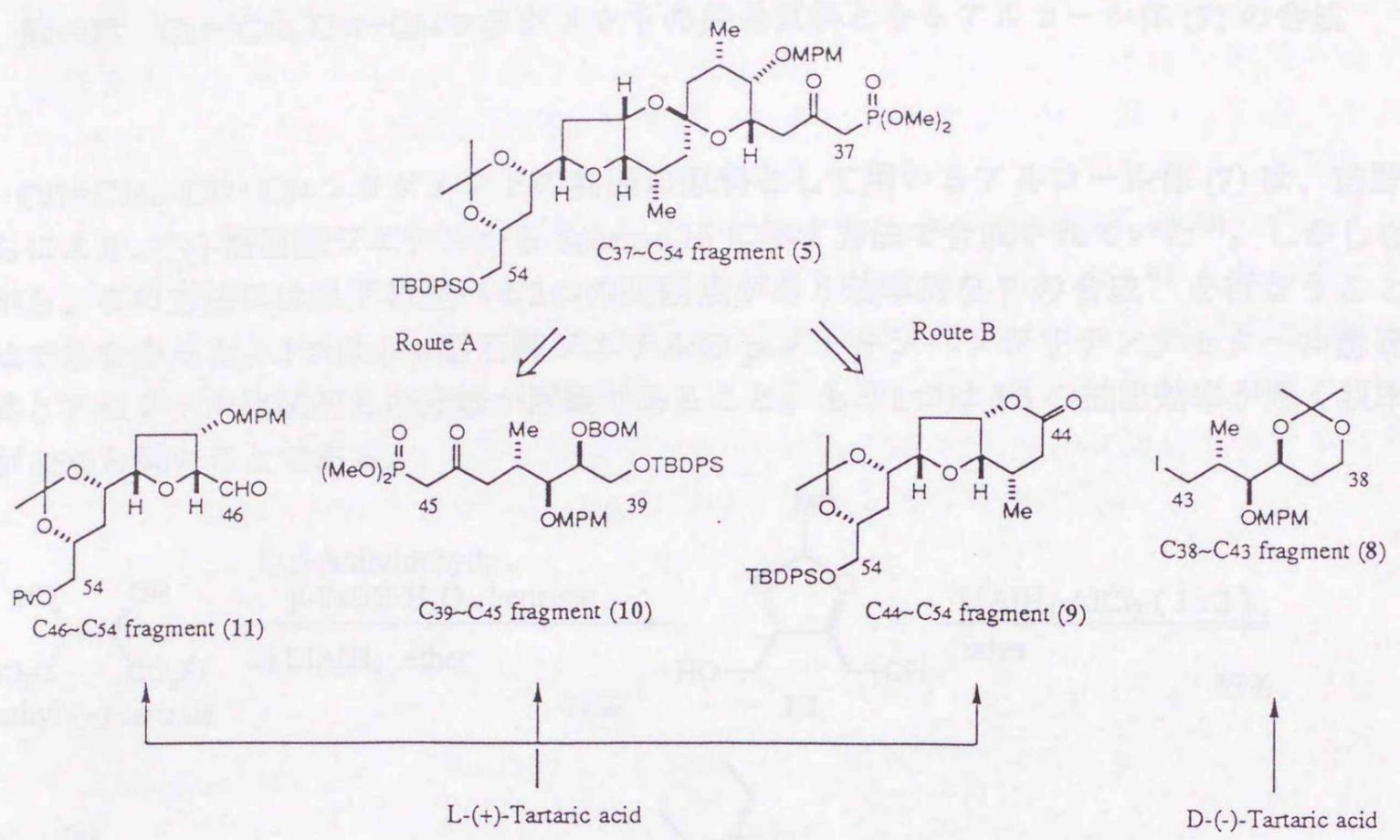
ている。このことに着目して容易に入手可能な酒石酸を原料として用い、効率的な合成を目指す立場から、高選択的な不斉炭素の構築により3を合成することを計画した。合成計画中の3のアルデヒド部分は不安定であるので、ビニル基でマスクした形で合成を進め、スピロケタル部分の構築は最も適当な段階で行なうこととし、合成上3と等価である6の立体選択的合成を行なうことにした。



Scheme 14

即ち、6を5置換テトラヒドロフラン誘導体であるC27~C36フラグメント(4)とβ-ケトホスホナート誘導体であるC37~C54フラグメント(5)の2つの部分に分け、4及び5を天然型のL-(+)-酒石酸より導かれるアルコール(7)を共通の出発原料として用いて選択的かつ効率的に合成することにした(Scheme 14)。

また、5を立体選択的に合成する方法として、β-ケトホスホナート誘導体のC39~C45フラグメント(10)とアルデヒド誘導体のC46~C54フラグメント(11)から合成するAルートと、ヨウ素体のC38~C43フラグメント(8)とラクトン誘導体のC44~C54フラグメント(9)のカップリングにより合成するBルートの二つの方法を計画し、それぞれのフラグメントを酒石酸ユニットを用いて合成することにした(Scheme 15)。



Scheme 15

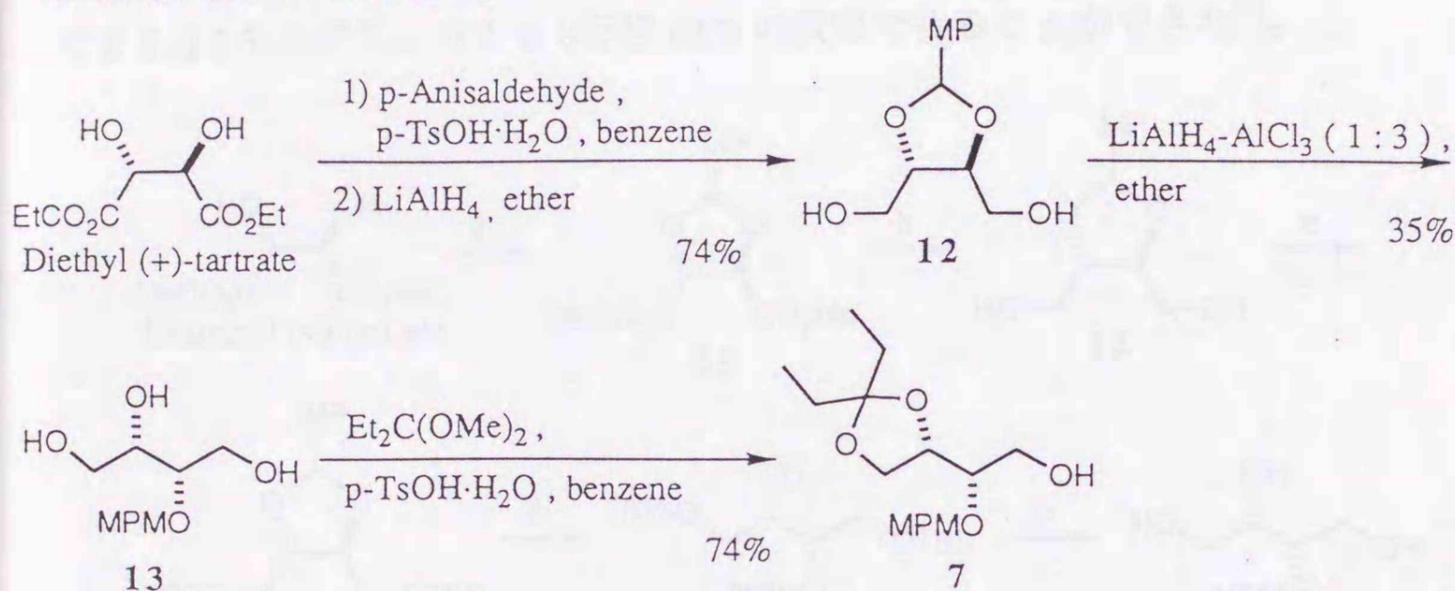
以下、著者が得た知見を

- 第一章 C27~C36, C37~C54 フラグメントの共通原料となるアルコール体 (7) の合成
- 第二章 C27~C36 フラグメント (4) の立体選択的合成
- 第三章 C37~C54 フラグメント (5) の立体選択的合成
- 第四章 ハリコンドリンB C27~C54 ポリエーテル部分 (6) の立体選択的合成

の順に述べる。

第一章 C27~C36, C37~C54フラグメントの共通原料となるアルコール体(7)の合成

C27~C36, C37~C54フラグメントの共通の原料として用いるアルコール体(7)は、前野らにより、(+)-酒石酸ジエチルから Scheme 16 に示す方法で合成されていた<sup>13)</sup>。しかしながら、この方法には以下に述べる2つの問題点があり効率的な7の合成<sup>\*</sup>を行なうことはできなかった。1つは(+)-酒石酸ジエチルの *p*-メトキシベンジリデンアセタール誘導体とアセタール化試剤との分離が困難であること。もう1つは13の抽出効率が悪く収率が35%と低いことである。

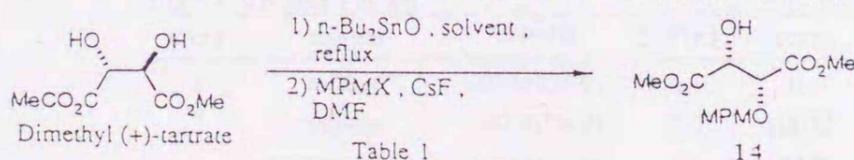


Scheme 16

そこで、*p*-メトキシベンジリデンアセタール誘導体とアセタール化試剤との分離の容易さを考慮して、L-(+)-酒石酸ジメチルを原料とし、*p*-メトキシベンジリデンジメチルアセタールをアセタール化試剤として用いることにした。また、12の水酸基を保護し、還元後生成するアルコール体の抽出を容易にすることにした。

改良を加えた7の合成法を Scheme 18 に示した。L-(+)-酒石酸ジメチルの *p*-メトキシベンジリデンアセタール体(15)<sup>15)</sup>は結晶として得られ、再結晶による単離精製が可能となった。15のエステル部を還元して得られるジアルコール体(12)を *t*-ブチルジメチルシリル (TBS) 基で保護してジシリルエーテル体(16)に変換し、アセタール環の還元を行なうと、81%の収率で目的とする17が得られた。12の水酸基をシリル基で保護する

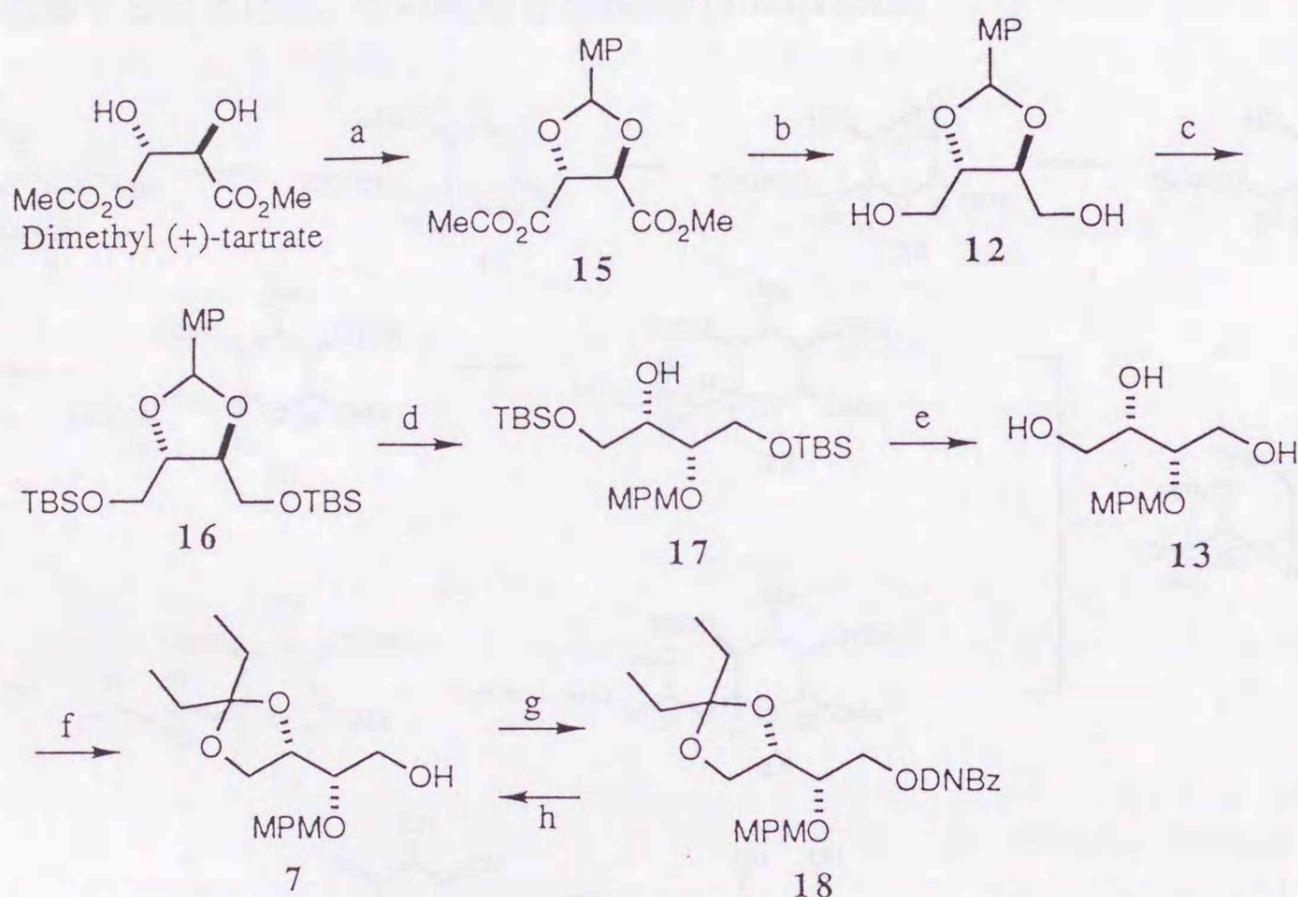
<sup>\*</sup> 当初7の合成法として、取扱が容易なジブチルスズオキシドと(+)-酒石酸ジメチルの *O*-スタニレンアセタールを用いる *p*-メトキシフェニルメチルエーテル化反応<sup>14)</sup>も検討した (Scheme 17)。しかしながら、Table 1 にまとめたように目的とする14は最高でも24%しか得ることができず、この方法による7の合成を断念した。



Scheme 17

(次頁脚注へ)

ことにより、12 を直接還元する場合に比べて収率を大幅に改善することができた。17 の水酸基をカンファースルホン酸 (CSA) で脱保護し、トリオール体 (13) を単離することなく、7 に導いた。13 は五員環と六員環のケタールを形成する 2通りの可能性があり<sup>16)</sup>が、ペンチリデンジメチルをケタール化試剤として用いると速度論的に五員環ケタールを形成した 7 が92%の収率で得られた (Scheme 18)。7 の効率的合成法を確立することができたので、次に1キログラムの (+)-酒石酸ジメチルを用いた 7 の大量合成を行なった。大量合成の際には 15 を再結晶により単離精製した後は他の工程で精製を行わずに合成を進めて 7 に導き、粗生成物の 7 を結晶性の 3,5-ジニトロベンゾエート体 (18) に変換して、再結晶により単離精製を行なった。18 をアルカリ加水分解することにより 1.1キログラムの 7 を 8行程 62% の収率で得ることができた<sup>17)</sup>。



(a) MPCH(OMe)<sub>2</sub>, p-TsOH·H<sub>2</sub>O, benzene 97% (b) LiAlH<sub>4</sub>, THF 91% (c) TBDMSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97% (d) DIBAH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 81% (e) CSA, MeOH (f) Et<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, p-TsOH·H<sub>2</sub>O, benzene 2 steps 92% (g) 3,5-Dinitrobenzoylchloride, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 89% (h) 15% NaOH aq. 97%

Scheme 18

容易に入手可能な天然型の (+)-酒石酸ジメチルを原料として用い、ハリコンドリンB の C27~C36, C37~C54 フラグメントの共通の出発物質となるアルコール体 (7) の効率的な大量合成が達成できた。

\*) 前頁脚注より

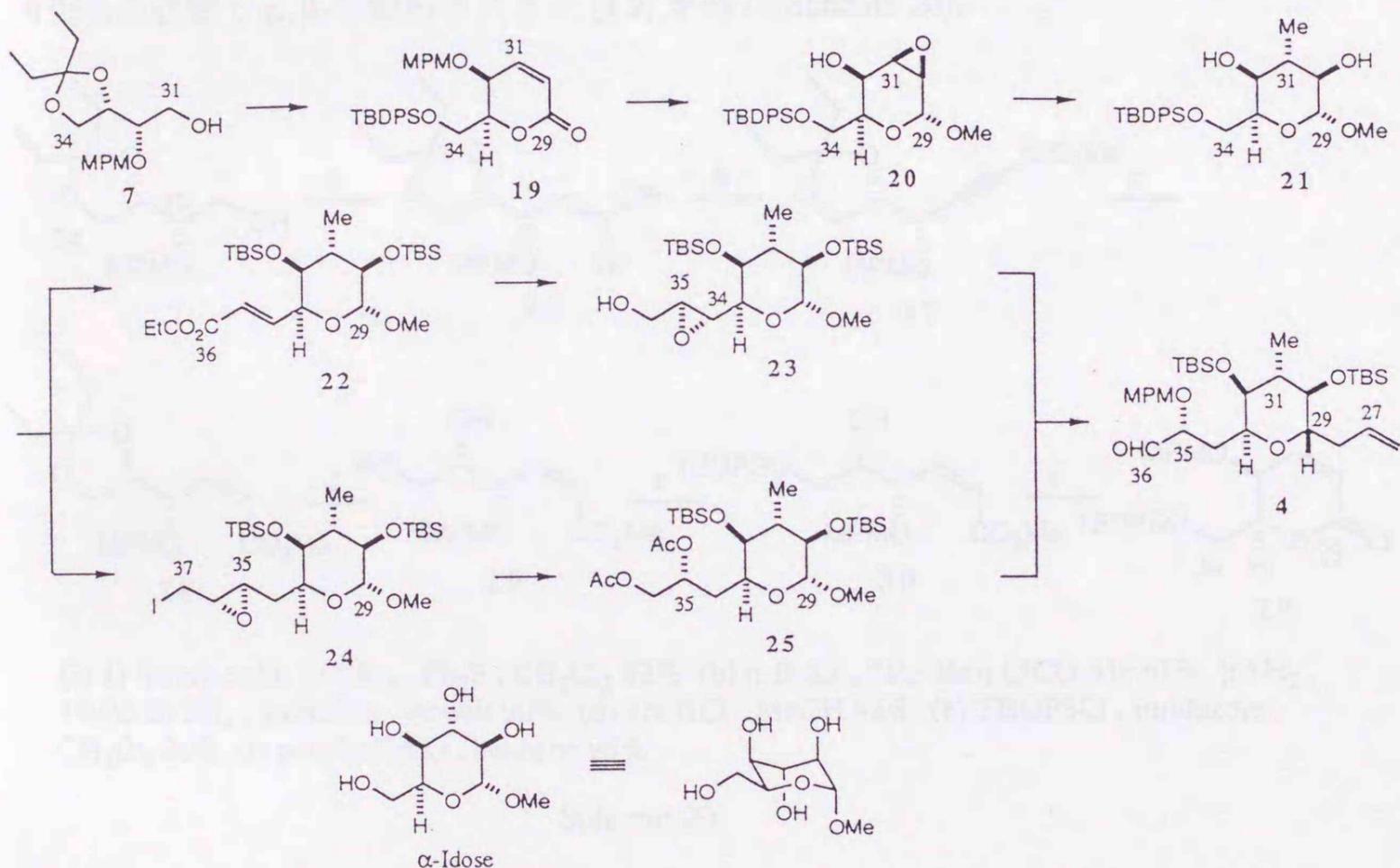
Table 1. Synthesis of 14

entry	solvent	MPMX	CsF(eq.)	temp.	yield of 14 (%)
1	toluene	MPMCl+KI	1.9	rt.	0
2	toluene	MPMCl+KI	2.2	100°C	24
3	MeOH, toluene	MPMCl+KI	0	100°C	10
4	toluene	MPMBr	0	100°C	16

## 第二章 C27~C36フラグメント (4) の立体選択的合成

### 合成計画

6つの不斉中心を有する五置換テトラヒドロピラン誘導体であるC27~C36フラグメント (4) を共通中間体アルコール (7) から合成する上で、いかにして、C29, C30, C31位に不斉炭素を構築するかが重要なポイントとなる。4 は4つの置換基がトランスとなるイドース型化合物であるため、直鎖状化合物として合成したのち閉環させる方法での合成は困難であると考えられる。そこで、テトラヒドロピラン環上での立体制御により不斉炭素を構築することにし、その概略を Scheme 19 に示した。



Scheme 19

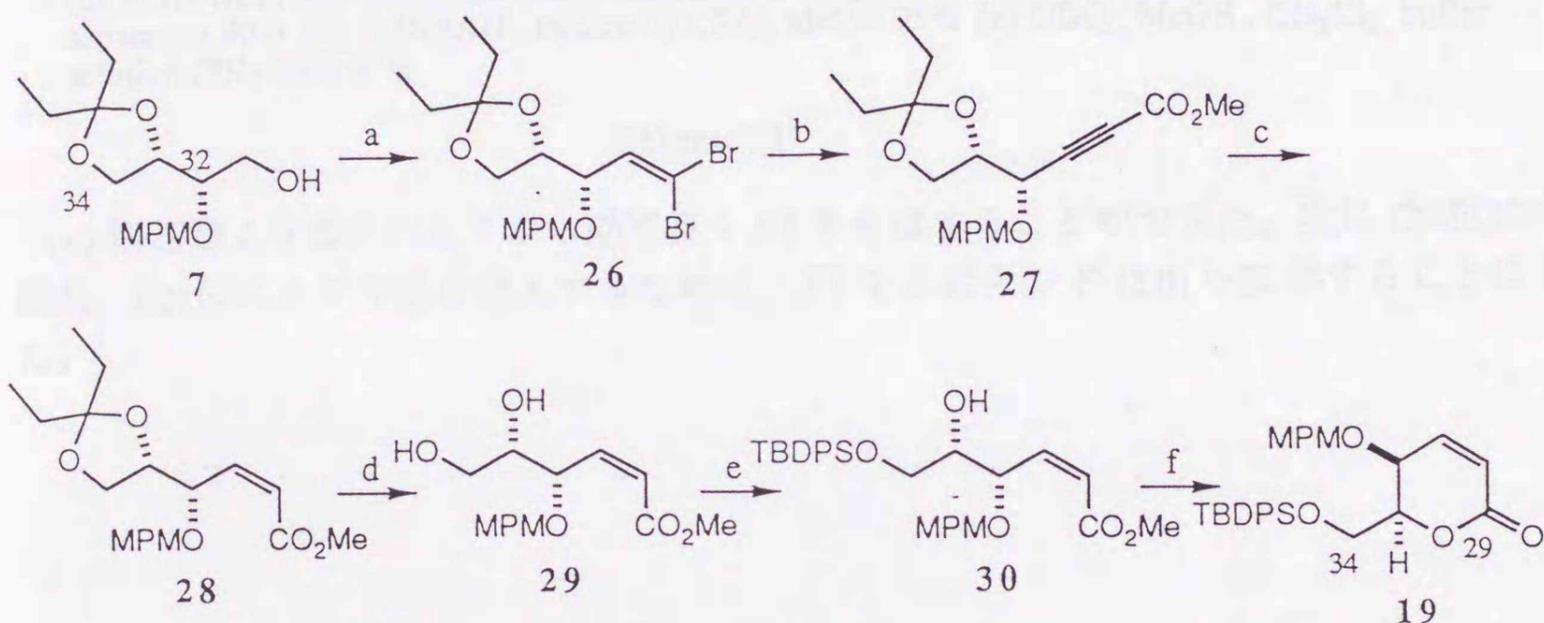
C30位への水酸基の導入と C31位メチル基の位置及び立体選択的導入は、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン (19) から導かれるエポキシド (20) に対し、メチル基を求核付加させることにより行なえると考えられる。また、C28位側鎖と C34位側鎖が trans の関係になる C29位の不斉構築は、イドース型化合物に対する C-グリコシル化の例は知られていないものの、C-グリコシル化反応により達成されると考えた。その際、後にアルデヒド基に変換する必要性からアリル基を導入することにした。

C35位水酸基の導入はC34-35エポキシド (23)、あるいは、C35-36エポキシド (24) を經由することによって行なうこととした (Scheme 19)。

## 第一節 アリルアルコール (32) の合成

本節では、テトラヒドロピラン環上での立体制御を行なう上で重要な中間体であるエポキシド (20) の合成に必要なアリルアルコール体 (32) の合成について述べる。第一章で得られたアルコール体 (7) の2つの不斉中心を C32、C33位として用い、まず、32 の前駆体である cis- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル体 (30) の合成を行なった。

7 を Swern 酸化して得られるアルデヒド体を、ジブromoオレフィン化し 26 を得た。次に、26 を n-ブチルリチウムで処理して得られるリチウムアセチリドを塩化炭酸メチルと反応させて 62% の収率でアセチレンカルボン酸誘導体 (27) へ導いた。27 を Pd/BaSO<sub>4</sub>-キノリン触媒により Lindlar 還元し、cis- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (28) を得、保護基の変換を行ない 30 とし、ベンゼン中 p-トルエンスルホン酸を用いたラクトン化により 95% の収率で  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン (19) を得た (Scheme 20)。

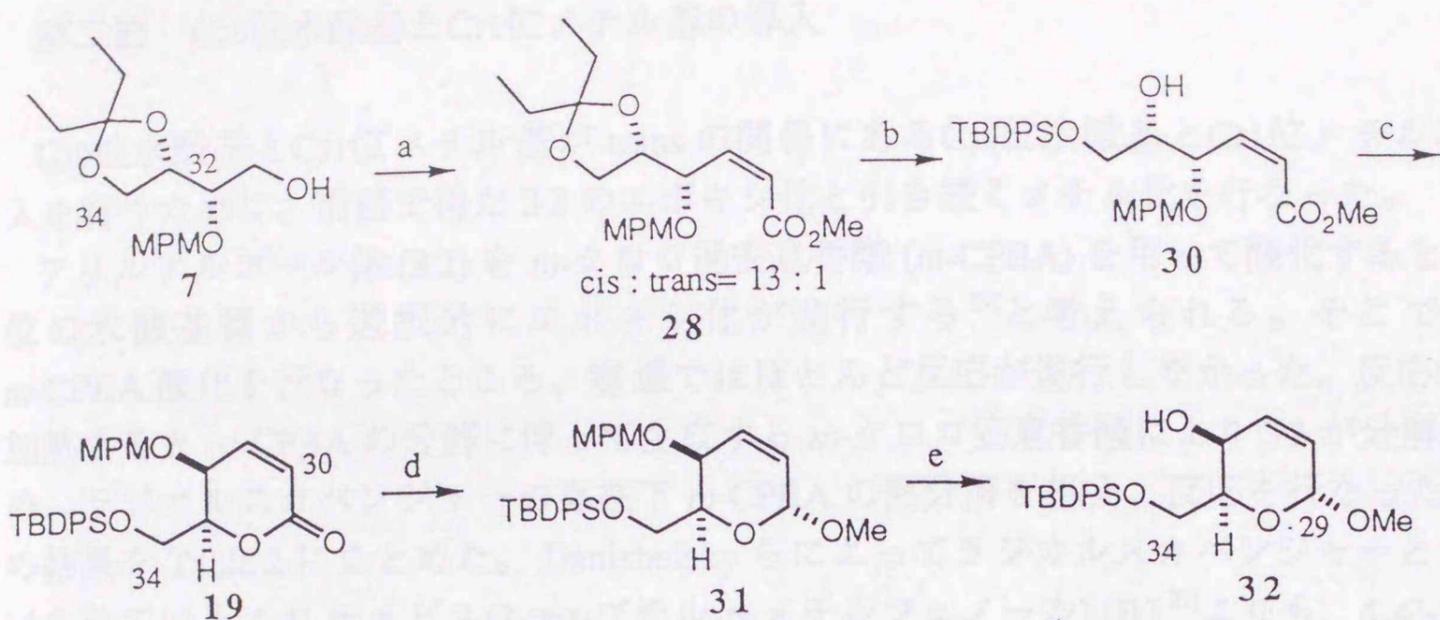


(a) 1) Swern oxid. 2) CBr<sub>4</sub>, Ph<sub>3</sub>P, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 82% (b) n-BuLi, THF then ClCO<sub>2</sub>Me 62% (c) H<sub>2</sub>, 5%Pd-BaSO<sub>4</sub>, quinoline, AcOEt 90% (d) 1N HCl, MeOH 98% (e) TBDPSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90% (f) p-TsOH·H<sub>2</sub>O, benzene 95%

Scheme 20

目的とするラクトン体 (19) を得ることができたものの、アセチレンカルボン酸エステル (27) を得る際、副生成物が生じ、単離精製が困難であった。そこで、直接 cis- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル誘導体を得ることができる cis 選択的 Horner-Emmons 反応<sup>18)</sup>を行なったところ、cis : trans = 13 : 1 の比で目的とする 28 が優先的に得られた (Scheme 21)。望みとは逆の trans 体の分離はラクトン化後の精製により除く事ができた。この方法によって、ジブromoオレフィン体からアセチレンカルボン酸を経由して Lindlar 還元を行なう工程を短縮し、7 から 28 を得る収率を 46% から 84% に向上させる事ができた。

19 を DIBAH 還元によりラクトールとした後、ラクトールを単離することなくメチルグリコシド体 (31) に導き、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (DDQ) により脱 MPM 化を行ない目的とするアリルアルコール体 (32) を得た。



(a) 1) Swern oxid. 2)  $(CF_3CH_2O)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ , 18-crown-6-ether,  $KN(TMS)_2$ , THF 90%  
 (b) 1) 1N HCl, MeOH 2) TBDPSCl, imidazole,  $CH_2Cl_2$  87% (c) 1) p-TsOH·H<sub>2</sub>O, benzene 2) separation 90% (d) 1) DIBAH, toluene 2) CSA, MeOH 95% (e) DDQ, MeOH,  $CH_2Cl_2$ , buffer solution (PH=6.86) 97%

Scheme 21

(+)-酒石酸より導かれる 7 から効率良く 32 を合成することができた。次に C30 位に水酸基、C31 位にメチル基を導入するために、32 をエポキシド (20) へ変換することにした。

Table 2. Synthesis of 31

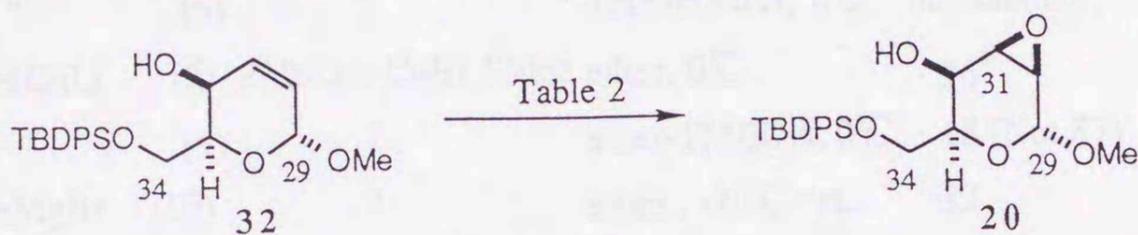
entry	reagents	conditions	yield of 31 (%)
1	m-CPBA, cat.A	$CH_2Cl_2$ , reflux	74
2	m-CPBA, cat.A, NaHPO <sub>4</sub>	$CH_2Cl_2$ , reflux	10 <sup>a</sup>
3	m-CPBA, cat.B	$CH_2Cl_2$ , reflux	74
4	m-CPBA, cat.C	$CH_2Cl_2$ , rt	31

<sup>a</sup> 10% of 32 was recovered.

## 第二節 C30位水酸基とC31位メチル基の導入

C30位水酸基とC31位メチル基が trans の関係にあるC30位水酸基とC31位メチル基の導入を行うために、前節で得た 32 のエポキシ化と引き続くメチル化を行なった。

アリルアルコール体 (32) を *m*-クロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) を用いて酸化すると、C32位の水酸基側から選択的にエポキシ化が進行する<sup>19)</sup>と考えられる。そこで 32 の *m*-CPBA 酸化を行なったところ、室温ではほとんど反応が進行しなかった。反応溶液を加熱すると *m*-CPBA の分解に伴って生成する *m*-クロロ安息香酸により 32 が分解するため、ラジカルスカベンジャーの存在下 *m*-CPBA の熱分解を抑え、反応を行なった<sup>20)</sup>。その結果を Table 2 にまとめた。Danishefsky らによってラジカルスカベンジャーとして用いられている 4,4'-チオビス(2-tert-ブチル-6-メチルフェノール) (B)<sup>21)</sup> よりも、4,4'-チオビス(2-tert-ブチル-5-メチルフェノール) (A) を用いた場合の方が良い結果を与え、74%の収率で目的とするエポキシド (20) が得られた(Scheme 22, Table 2)。

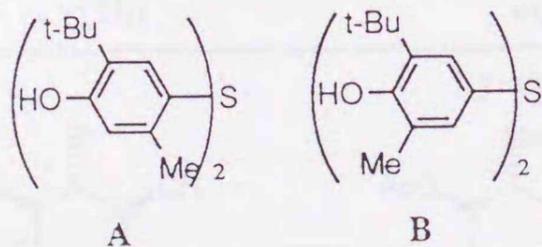


Scheme 22

Table 2. Epoxidation of 32

entry	oxidizing agents	conditions	yild of 20 (%)
1	<i>m</i> -CPBA, cat.A	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	74
2	<i>m</i> -CPBA, cat.A, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	16*
3	<i>m</i> -CPBA, cat.B	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	34
4	VO(acac), <i>t</i> -BuOOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt.	21

\* 61% of 32 was recovered



次に、エポキシド (20) に対する求核試剤の trans-アキシアル攻撃による、C31位への位置選択的メチル基の導入を行なった。エポキシドに対する求核試剤として一般的な、銅試薬を用いたメチル化を行なったところ、20 の原料である 32 が20~40%生成した。32 は目的とするメチル体 (21) との分離が困難であり、収率の点からも合成法として用いることができないため、種々のメチル化条件を検討し、その結果を Table 3 にまとめた(Scheme 23, Table 3)。

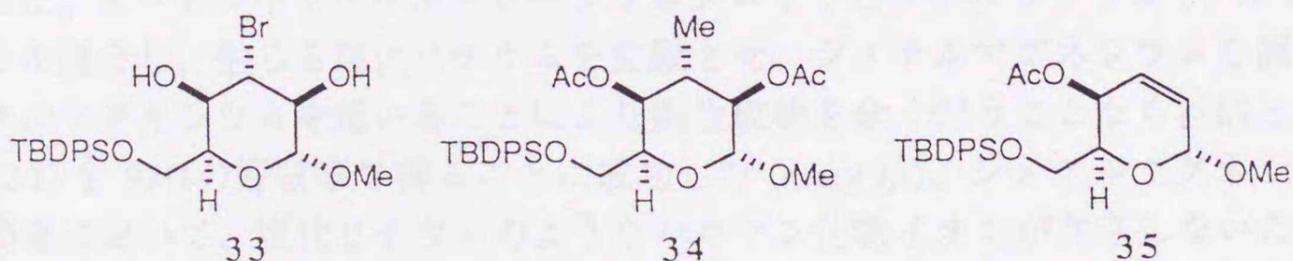


Scheme 23

Table 3. Methylation of **20**

entry	reagent (eq.)	conditions	yield of <b>21</b> (%)	<b>32</b> (%)
1	Li <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> CuCN (5) 2MeLi + CuCN	ether, 0°C	55	29
2	" (10) "	ether, 0°C	47	41
3	" (5) "	ether, rt.	45	20
4	" (5) "	ether-HMPA, 0°C	51	37
5	" (5) "	THF-HMPA, 0°C	no reaction	
6	Me <sub>2</sub> CuLi (5) 2MeLi + CuBr·SMe <sub>2</sub>	ether, 0°C	56 <sup>#</sup>	39 <sup>##</sup>
7	" (5) "	ether-TMEDA, 0°C	18 (Net 87)	
8	MeMgBr (10) "	ether, -20°C~rt.	33	43*
9	MeCuCN (5) MeMgBr + CuCN	ether, 0°C	26	28*
10	Me <sub>2</sub> CuCN (5) 2MeMgBr + CuCN	ether, 0°C	32	56*
-----				
11	Me <sub>2</sub> Mg (3) MeMgCl + MeLi	THF-ether, rt.	97	
-----				
12	" (3) "	THF-ether-TMEDA	21	
13	Me <sub>2</sub> Mg·LiCl (3) MeMgCl + MeLi	THF-ether, rt.	0	
14	" (3) 2MeLi + MgCl <sub>2</sub>	THF-ether, rt.	0	
15	Me <sub>3</sub> Al (10)	ether, -78°C~rt.	no reaction	
16	Me <sub>2</sub> Zn (10)	ether, -78°C~rt.	no reaction	

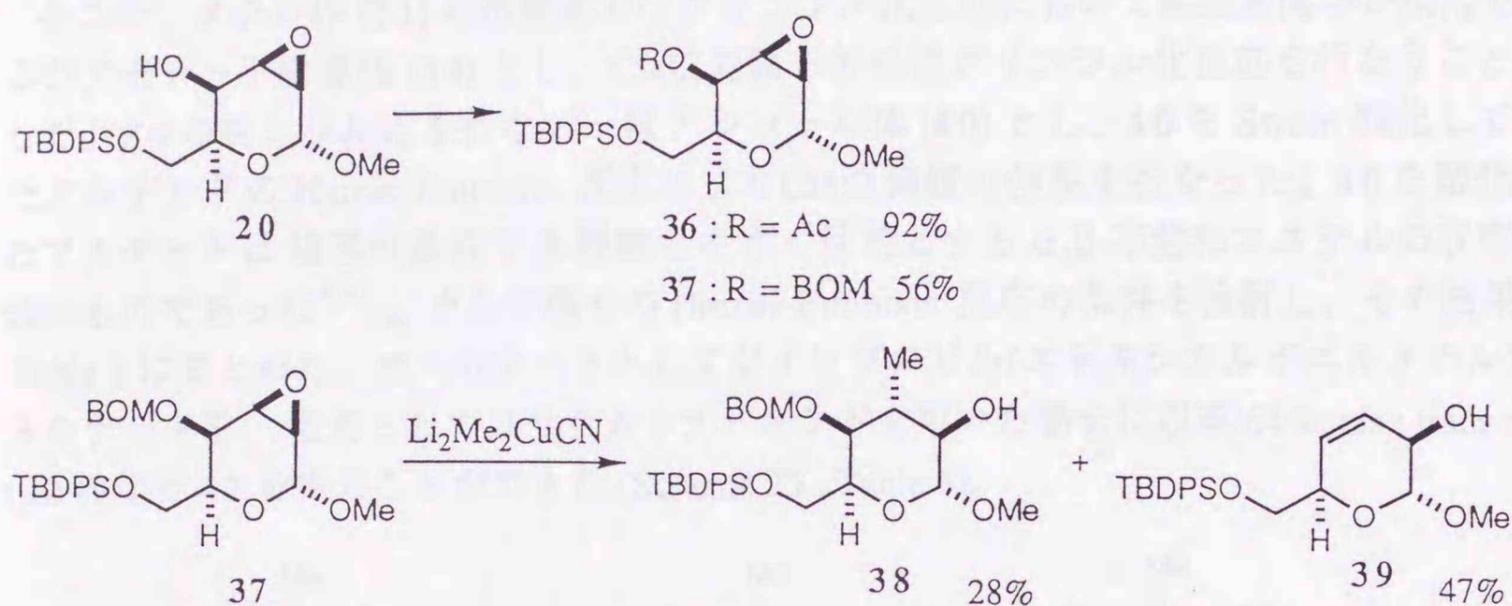
\* yield of **33**, # yield of **34**, ## yield of **35**



シアン化銅 (I) とメチルリチウムより調製したハイオーダーキュープレートを用いた場合、20~40%の収率で**32**が得られた (entry 1~4)。この反応において、溶媒としてテトラヒドロフラン (THF) を用いると全く反応は進行せず (entry 5)、反応に銅試薬の会合状態が関与することが示唆された。そこで、ジメチルスルフィドが配位子として存在する系で反応を行なってみた。臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体とメチルリチウムより調製したキュープレートを用いた場合、反応の再現性に関してはシアン化銅 (I) とメチルリチ

ウムより調製したキュプレートの場合より優れていたが、収率的な改善を行なうことはできなかった (entry 6)。溶媒の効果をみるために、entry 6 で示した反応条件にテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) を添加すると 21 のみが生成したが、収率は 18% と低く合成に用いることはできなかった (entry 7)。

また、C32位水酸基を保護したエポキシドを合成し、キュプレートとの反応を行なってみた。アセテート体 (36) を用いた場合、水酸基の脱保護が起きたのみであった。ベンジルオキシメチルエーテル (BOMエーテル) 体 (37) を用いた場合は、BOMエーテルが脱離したオレフィン体 (39) の生成が優先した (Scheme 24)。



Scheme 24

メチルマグネシウムブロミドとシアン化銅より調製したキュプレートあるいはメチルマグネシウムブロミド自身を求核試剤として用いた場合には、ブromoヒドリン体 (33) の生成が優先した (Table 3, entry 8~10)。

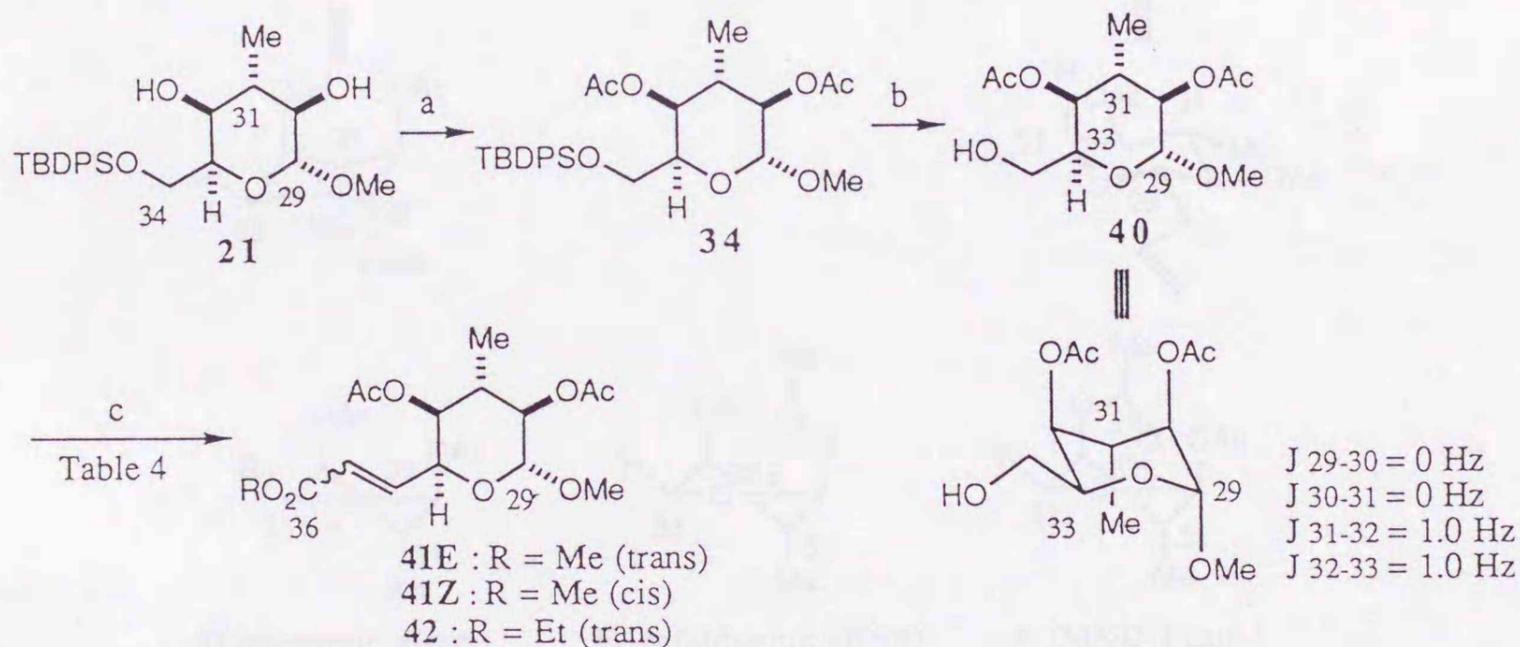
ハロゲン化物イオンが反応系中に存在するとハロヒドリン体が生成するため、次にハロゲン化物イオンを含まない求核試薬を用いたメチル化を行なうことにした。トリメチルアルミニウムやジメチル亜鉛を用いて 20 のメチル化を行なってみたが、原料を回収したのみであった (entry 15,16)。続いて、ジメチルマグネシウム<sup>21)</sup>を用いたメチル化を行なった。エーテル中でメチルマグネシウムクロリドとメチルリチウム (ソルトフリー) を等モル混合し、生じる塩化リチウムを沈殿させ、ジメチルマグネシウムを調製した。ジメチルマグネシウムを用いることにより副生成物を全く伴うことなく目的とするメチル体 (21) を 97% の好収率で得ることに成功した (entry 11)。ジメチルマグネシウムを用いる場合において、塩化リチウムのようなハロゲン化物イオンが共存しないことが重要であり、メチルマグネシウムクロリドとメチルリチウムの等モル混合物や、メチルリチウムと塩化マグネシウム (II) の混合物を用いた場合、目的とする 21 はまったく得られなかった (entry 13,14)。

以上述べたように、(+)-酒石酸ジメチルより導かれるアルコール (7) をエポキシド (20) に導き、ジメチルマグネシウムによる求核付加により、位置及び立体選択的に C31 位にメチル基を導入し C30, C31 位の不斉炭素の構築を完了した。

### 第三節 C-グリコシル化による C27位側鎖導入の検討

C30, C31位の不斉炭素の構築が完了し、残る最大の問題点はいかに 2,6-trans 置換されたテトラヒドロピラン環を構築するかである<sup>23,24)</sup>。C29, C30, C31, C32位の4つの置換基がアキシャル配置となるイドース型の立体配置を有する糖誘導体に対するグリコシル化の例は知られていないが、テトラヒドロピラン環上での立体制御により 2,6-trans の関係になるように不斉炭素を構築するには C-グリコシル化反応を用いるのが最も妥当であると考えた。

そこで、メチル体 (21) の水酸基を C-グリコシル化反応において隣接基関与が期待できるジアセテート誘導体 (34) とし、C34位側鎖を伸長後グリコシル化反応を行なうことにした。34 の脱シリル化を行ない一級アルコール体 (40) とし、40 を Swern 酸化して得たアルデヒドの Horner-Emmons 反応により C34位側鎖の伸長を行なった。40 を酸化したアルデヒドは塩基性条件下  $\beta$ -脱離しやすく目的とする  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの収率は低いものであった<sup>\*\*)</sup>。そこで種々の Horner-Emmons 反応の条件を検討し、その結果を Table 4 にまとめた。ホスホナートとしてジイソプロピル(エトキシカルボニルメチル)ホスホナートを、塩基としてカリウム *t*-ブトキシドを用いた場合に収率 64%, cis : trans = 1 : 10 の比で 42 を得ることができた (Scheme 25, Table 4)。



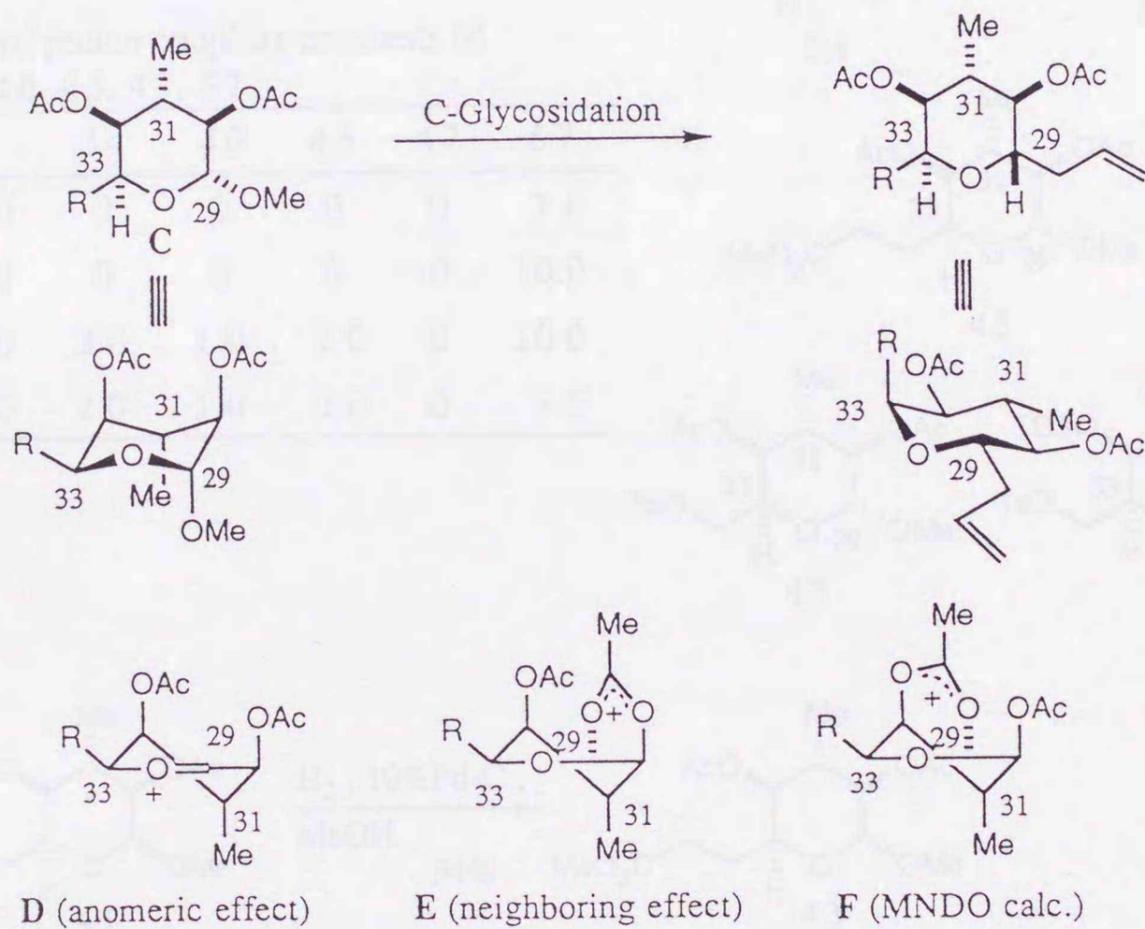
(a) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99% (b) TBAF, AcOH, THF 100% (c) 1) Swern oxid.  
2) Horner-Emmons reaction

Scheme 25

<sup>\*\*)</sup> 40 の <sup>1</sup>H-NMR を測定すると C29-C33位の間の場合結合定数はそれぞれ J<sub>29-30</sub> = 0 Hz, J<sub>30-31</sub> = 0 Hz, J<sub>31-32</sub> = 1.0 Hz, J<sub>32-33</sub> = 1.0 Hz である。これらの結合定数は 40 が Scheme 25 中に示したコンホメーションをとっていることを支持する。即ち、C29, C30, C31, C32位の4つの置換基がアキシャルで C34位側鎖のみがエクアトリアルであるコンホメーションである。40 の C33位プロトンと C32位アセテート基がアンチペリプラナーの関係となることから、40 を酸化したアルデヒドは  $\beta$ -脱離しやすいと考えられる。

Table 4. Horner-Emmons reaction of 40

phosphonate	R	conditions	yield of 41 (42)	cis : trans
(MeO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	NaH, THF, 0°C	65	1 : 2
"	"	NaH, THF, 0°C~rt.	66	1 : 4
"	"	NaH, THF, -78°C	19	1 : 1
"	"	KN(TMS) <sub>2</sub> , THF, 0°C	0	
(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	"	NaH, THF, 0°C~rt.	0	
(i-PrO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Et	NaH, THF, -78°C	45	1 : 10
"	"	t-BuOK, THF, -78°C~0°C	64	1 : 10
"	"	t-BuOK, THF, 0°C	41	1 : 10
"	"	Et <sub>3</sub> N, LiI, THF, -78°C	no reaction	



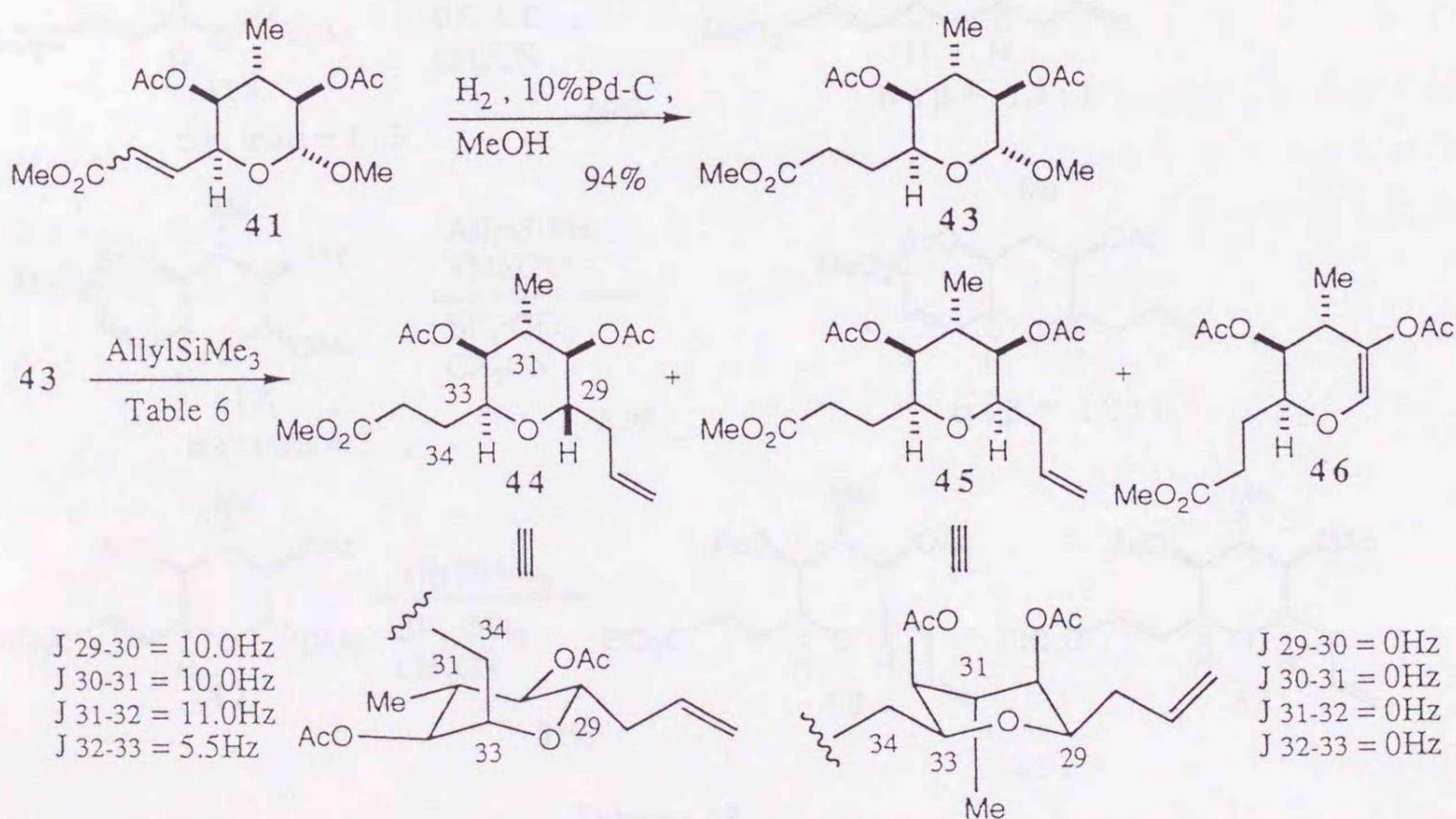
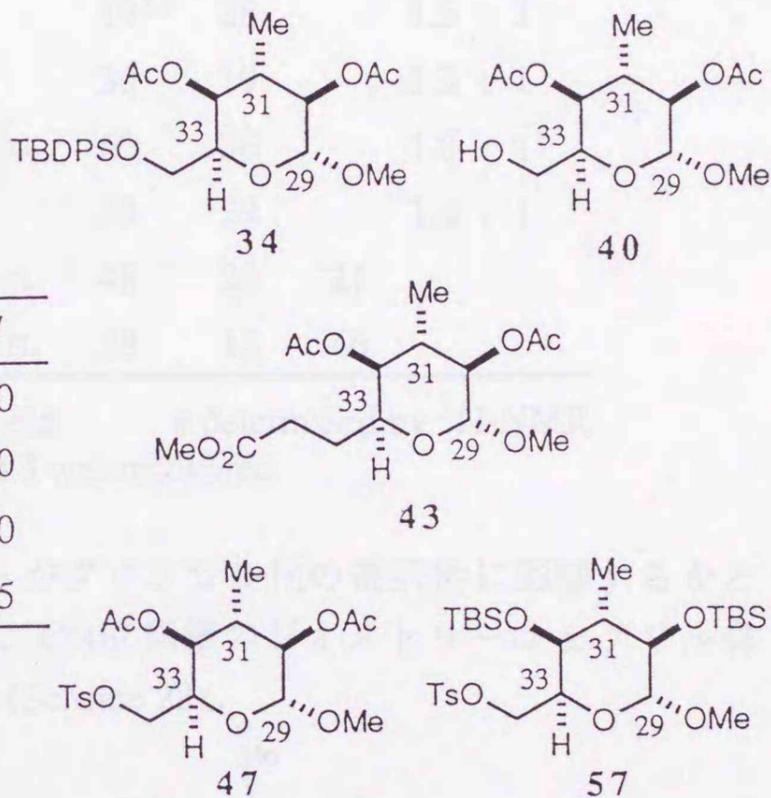
Scheme 26

次に、C<sub>29</sub>位に不斉炭素を構築するためにC-グリコシル化反応を行なうことにした。C-グリコシル化を試みるジアセテート誘導体(34,43,47)の<sup>1</sup>H-NMRの測定結果をTable 5にまとめた。その結果によるとジアセテート誘導体はいずれもScheme 26に示したCのようにC<sub>34</sub>位側鎖のみがエクアトリアルで他の置換基がすべてアキシアルの配置をとっている。C-グリコシル化反応の選択性については、用いるLewis酸と脱離基の関係、溶媒、隣接基関与など複雑な要因があるものの、オキソカルベニウムイオンの安定コンホマーへの求核試剤のアキシアル攻撃として説明されている<sup>23)</sup>。Cのコンホメーション

に対して、アノマー効果により求核試剤がアキシアル側から攻撃すれば、目的とする $\alpha$ -アリル体の生成が優先すると考えられる。また、グリコシル化反応において、近傍にアセチル基のような隣接基が存在すると、オキソカルベニウムイオンより速やかにアシロキソニウムイオン (E) が生じ、隣接基の反対側から求核試剤が攻撃することも広く知られている<sup>25)</sup>。C30位アセチル基の隣接基関与を考慮すると、目的とする $\alpha$ -アリル体の生成が優先すると考えられる。また、C (R=Me) のオキソカルベニウムイオンの MNDO 計算の結果より、F に示す C32位アセチル基が隣接基関与した構造のアシロキソニウムイオンが最も安定であるという結果が得られた。この F を考慮しても、C32位隣接基の反対側から求核試剤が攻撃し目的とする $\alpha$ -アリル体の生成が優先すると考えられる (Scheme 26)。

Table 5. Vicinal proton coupling constants of 34, 40, 43, 47, 57

	34	40	43	47	57
J 29-30 (Hz)	0	0	0	0	7.0
J 30-31 (Hz)	0	0	0	0	10.0
J 31-32 (Hz)	2.0	1.0	2.0	0	10.0
J 32-33 (Hz)	2.0	1.0	2.0	0	5.5



Scheme 27

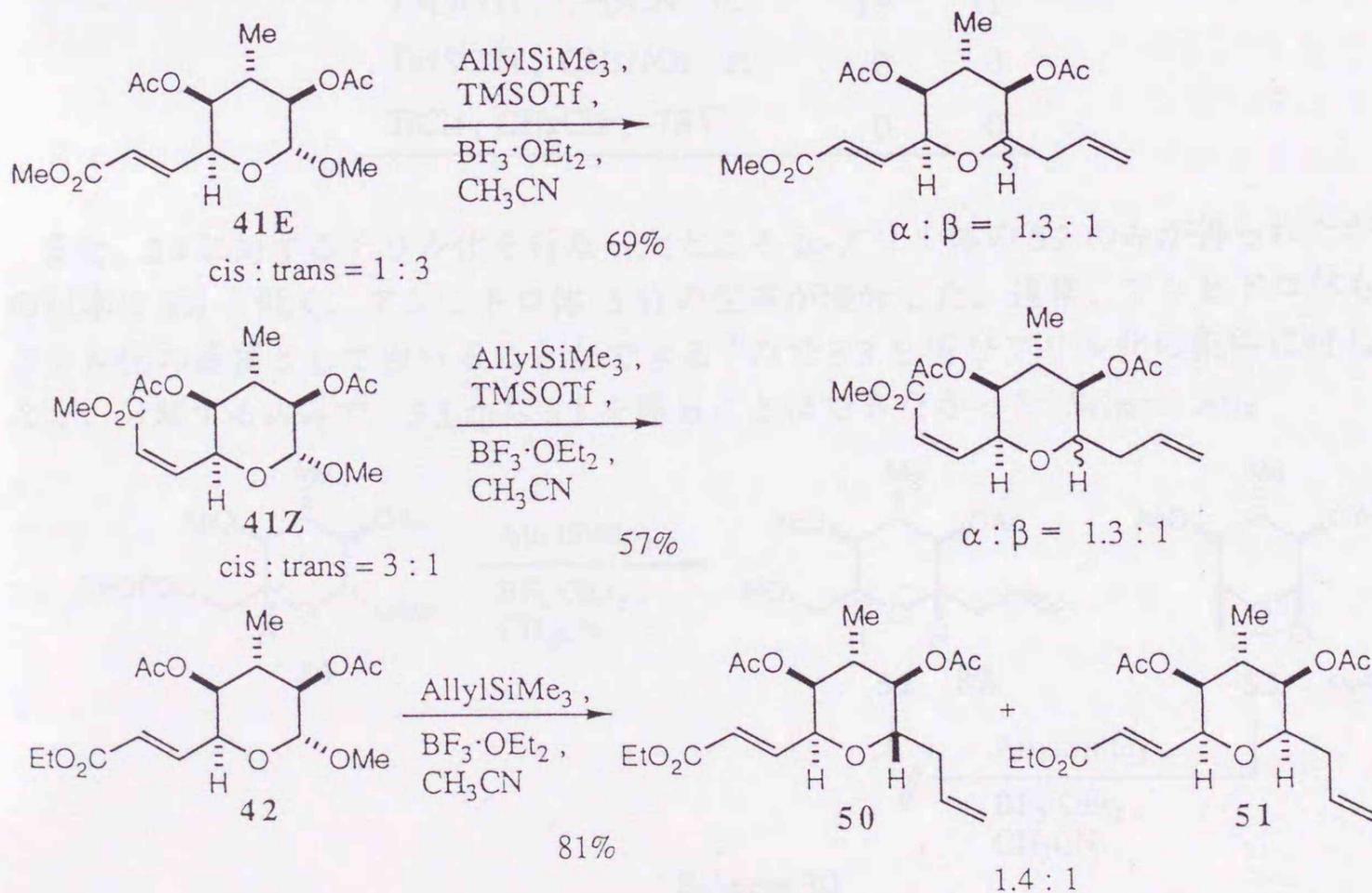
まず、C-グリコシル化反応のモデルとして $\alpha$ -アリル体の生成が優先すると考えられる43に対してアリル化を行ない、その結果をTable 6にまとめた(Scheme 27)。アセトニトリル中、Lewis酸として三フッ化ホウ素エーテル錯体、トリメチルシリルトリフレートを用いた場合<sup>26)</sup>に99%の収率でアリル化が進行したが、 $\alpha$ -アリル体と $\beta$ -アリル体との比率は1.8対1であった。アリル体の構造決定はScheme 27中に示した<sup>1</sup>H-NMR測定による結合定数により行なった。

Table 6. C-Allylation of 43

conditions (eq.)	yield (%) <sup>*</sup>			ratio <sup>#</sup>
	44	45	46	$\alpha : \beta$
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (3), CH <sub>3</sub> CN, rt.	39**	26		1.5 : 1
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5), CH <sub>3</sub> CN, reflux	36	19		1.3 : 1
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5), TMSOTf (0.5), CH <sub>3</sub> CN, rt.	63	36		1.8 : 1
TMSOTf (2), CH <sub>3</sub> CN, rt.	55	39		1.4 : 1
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5), TMSOTf (0.5), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt.	48	23	21	
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5), TMSOTf (0.5), benzene, rt.	28	15	46	

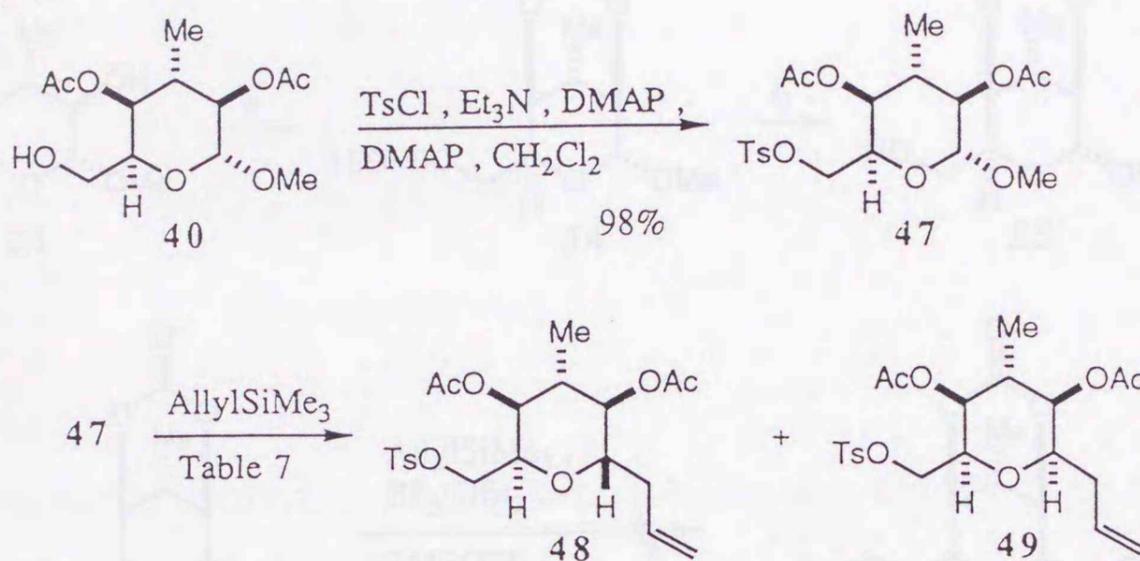
\* isolated yield      # determined by <sup>1</sup>H-NMR  
 \*\* 26% of 43 was recovered

C34位側鎖のオレフィン部分のジオメトリーがグリコシル化の選択性に影響するかどうかアリル化を行なってみた。しかしながら、C34位側鎖のジオメトリーは $\alpha$ -アリル体と $\beta$ -アリル体の選択性に影響を与えなかった(Scheme 28)。



Scheme 28

次に、トシレート体(47)に対してアリル化を行ない、その結果を Table 7 にまとめた。Lewis 酸として三フッ化ホウ素エーテル錯体を用いると、室温では反応が進行せず、アセトニトリル中還流を行なう必要があった。トシレート体(47)を基質として用いた場合、アリル化の収率は64%、 $\alpha$ -アリル体と $\beta$ -アリル体との比率は1.5対1と低いものであった(Scheme 29)。

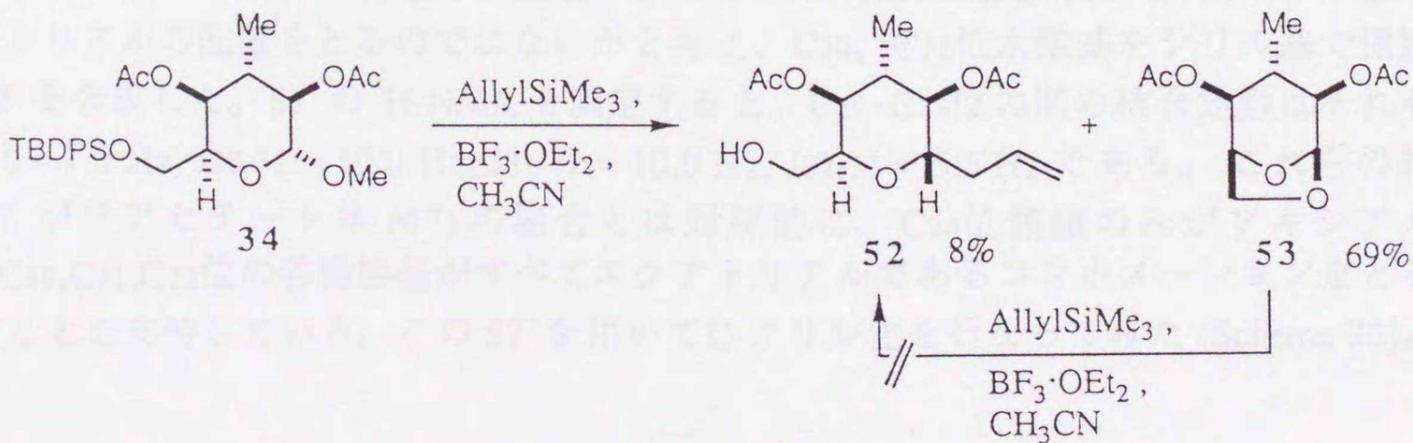


Scheme 29

Table 7. C-Allylation of 47

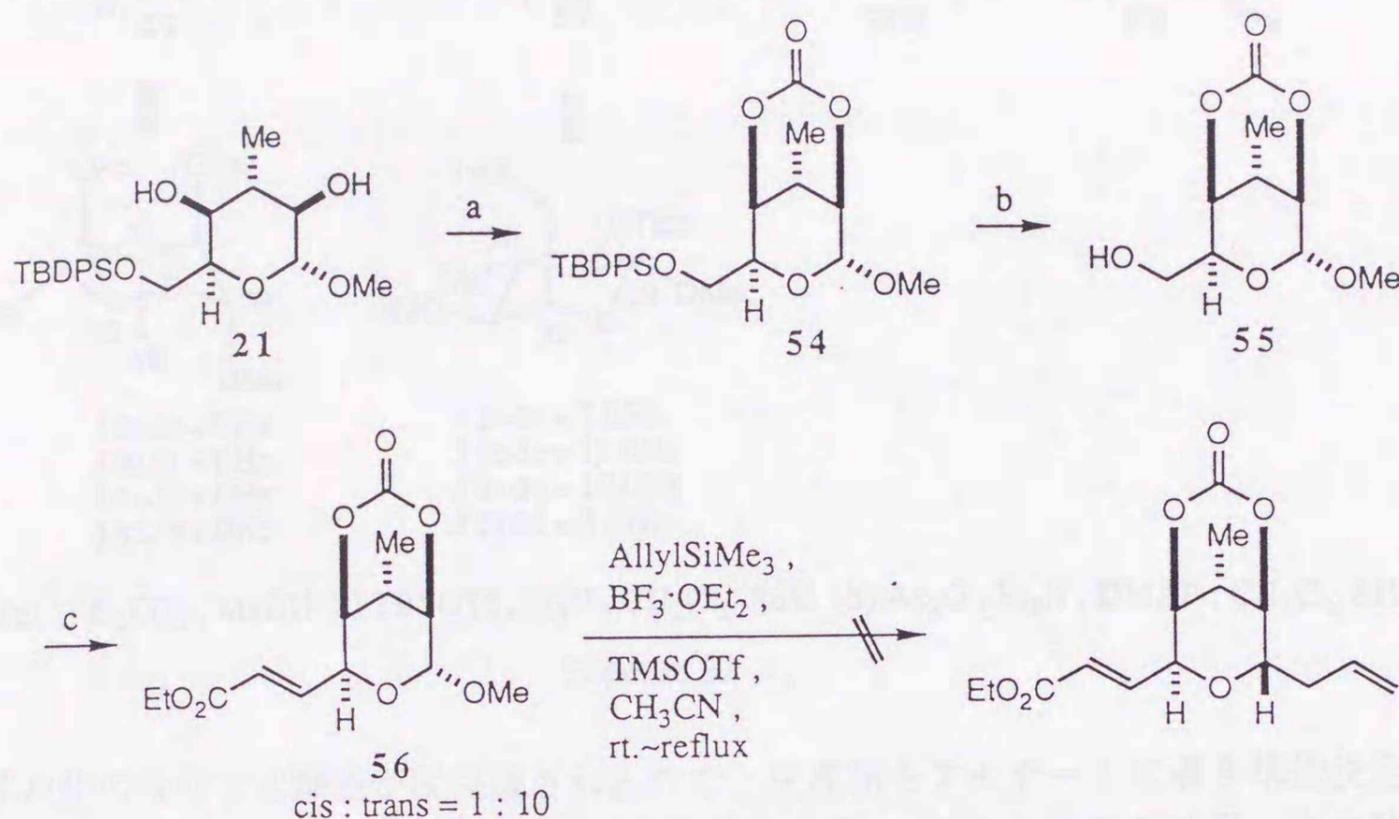
conditions	yield (%)	
	48	49
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, rt.	no reaction	
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, reflux	39	26
TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, rt.	19	11
TMSOTf, CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , rt.	0	0
TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C	0	0

また、34に対するアリル化を行なったところ $\alpha$ -アリル体の52のみが得られたが、その収率は8%と低く、アンヒドロ体(53)の生成が優先した。通常、アンヒドロ体もグリコシル化の基質として用いることができる<sup>21)</sup>ので53を再びアリル化の条件に付してみたが、分解するのみで、53から52を得ることはできなかった(Scheme 30)。



Scheme 30

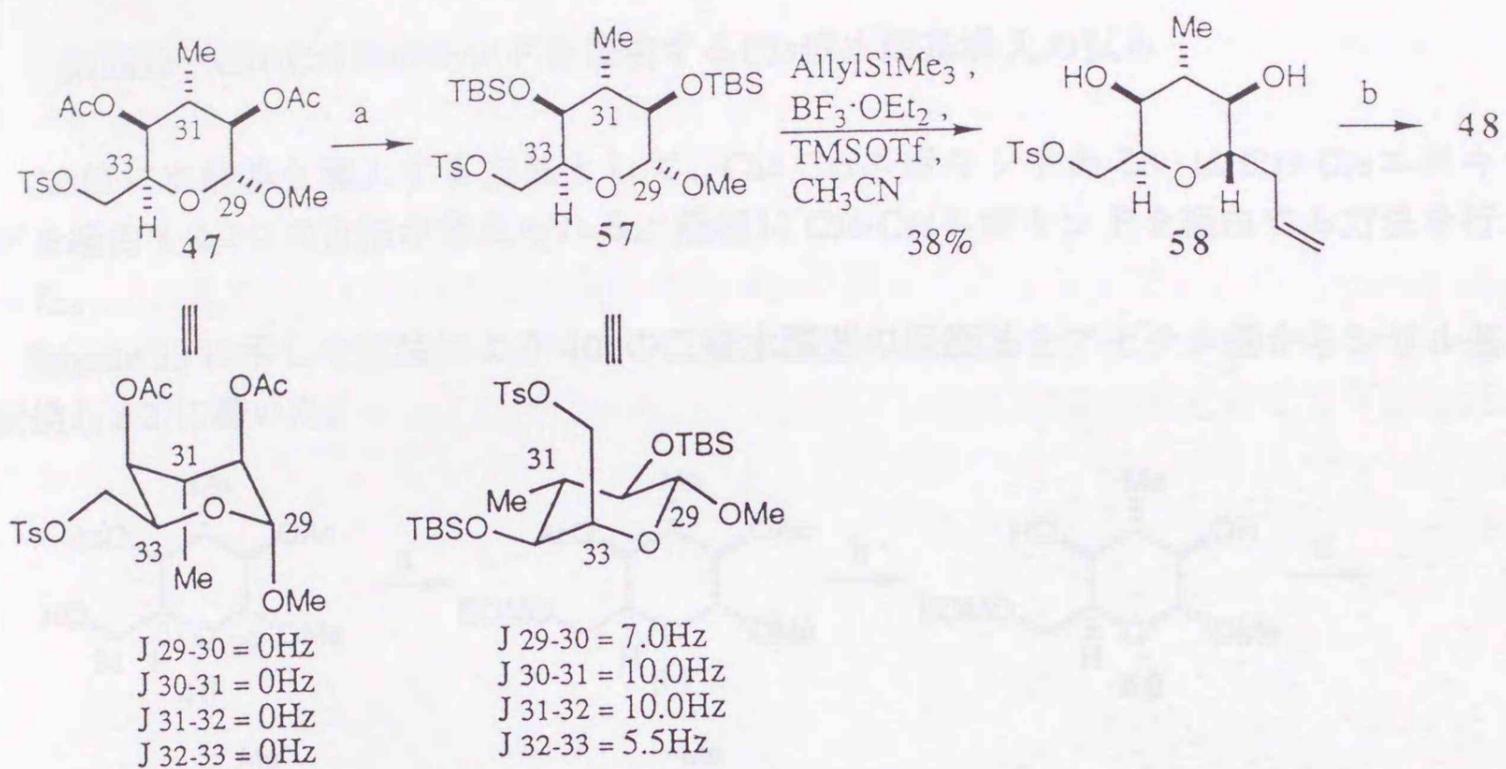
さらに、C30位水酸基と C32位水酸基を分子内炭酸エステルとして架橋し、C30,C32位をアキシアル配置に固定した 56 を合成し、アリル化を行なった (Scheme 31)。しかしながら、基質が分解するのみで、アリル体を得ることはできなかった。



(a) 1,1'-Carbonyldiimidazole, DMAP, dioxane 29% (2 steps from 20) (b) TBAF, AcOEt, THF 74%  
 (c) 1) Swern oxid. 2) (i-PrO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, toluene 39%

Scheme 31

C34位側鎖のみがエクアトリアルで C29,C30,C31,C32位の各置換基がすべてアキシアルであるコンホメーションを考慮しても、隣接基関与を考慮しても  $\alpha$ -選択性を示すと考えられるジアセテート体を用いて C-グリコシル化を行なったが、その選択性は 1 対 2 を越えるものではなかった。また、コンホメーションを固定すると、目的とする C-グリコシル化反応が進行しなくなった。その理由として、求核試剤がアキシアル方向から接近すると、アキシアルに立つ C31位メチル基と求核試剤の間で 1,3-ジアキシアルの立体反発を生じることが考えられる。そこで、C31位メチル基がエクアトリアル配置をとる基質を用いて C-アリル化を行なってみることにした。C30,C32位水酸基の保護基を嵩高いものに変換すると、立体障害を回避するために C30,C32位側鎖及び C31位メチル基がエクアトリアルの配置をとるのではないかと考え、C30、C32位水酸基をシリル基で保護した 57 を合成した。57 の <sup>1</sup>H-NMR を測定すると、C29~C33位の間の場合定数はそれぞれ  $J_{29-30} = 7.0$  Hz,  $J_{30-31} = 10.0$  Hz,  $J_{31-32} = 10.0$  Hz,  $J_{32-33} = 5.5$  Hz である。これらの結果は 57 がジアセテート体 (47) の場合とは対照的に、C34位側鎖のみがアキシアルで C29,C30,C31,C32位の各置換基がすべてエクアトリアルであるコンホメーションをとっていることを支持している。この 57 を用いて C-アリル化を行なってみた (Scheme 32)。



(a) 1)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH 2) TBSOTf,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  86% (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  81%

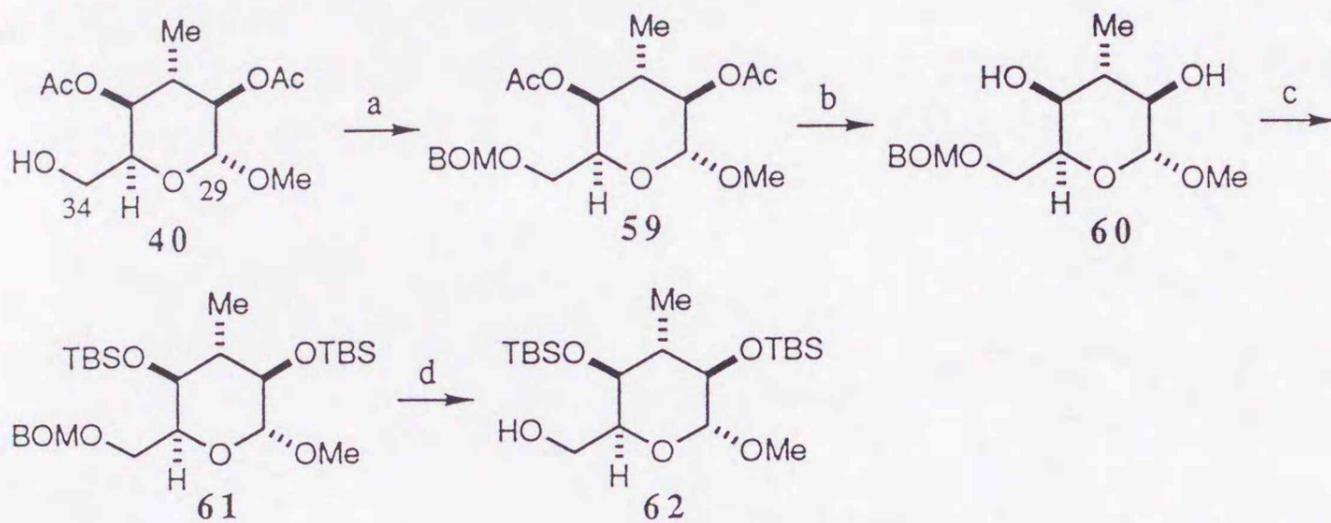
Scheme 32

アリル化の条件で水酸基が脱保護されるので、生成物をアセテートに導き構造決定を行なったところ収率は38%と低いものの、目的とする $\alpha$ -アリル体のみが単一生成物として得られた。C34位側鎖を適切な形に変換後、グリコシル化を行なえば収率も向上するものと考え、先にC35位に水酸基を導入してからアリル化を行なうことにした。

第四節 C34-C35エポキシドを経由するC35位水酸基導入の試み

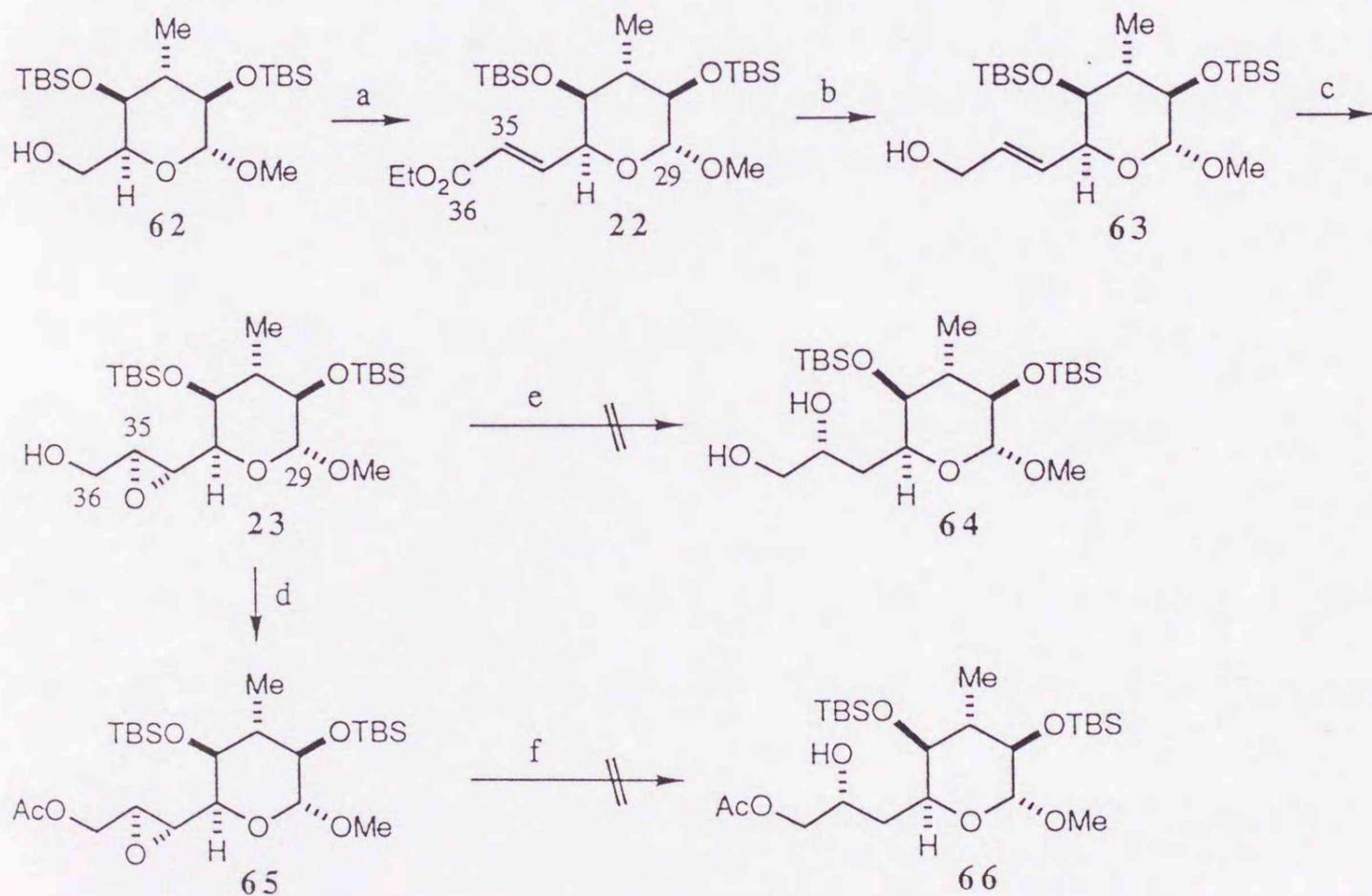
C35位に水酸基を導入する方法として、C34-C35エポキシドあるいはC35-C36エポキシドを経由する2つの方法が考えられる。最初にC34-C35エポキシドを経由する方法を行なった。

Scheme 33 に示した方法により 40 の二級水酸基の保護基をアセチル基からシリル基に変換し 62 に導いた。



(a) BOMCl, (i-Pr)<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96% (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH 97% (c) TBSOTf, 2,6-di-t-Bu-Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 93% (d) H<sub>2</sub>, 10%Pd(OH)<sub>2</sub>, AcOEt 87%

Scheme 33

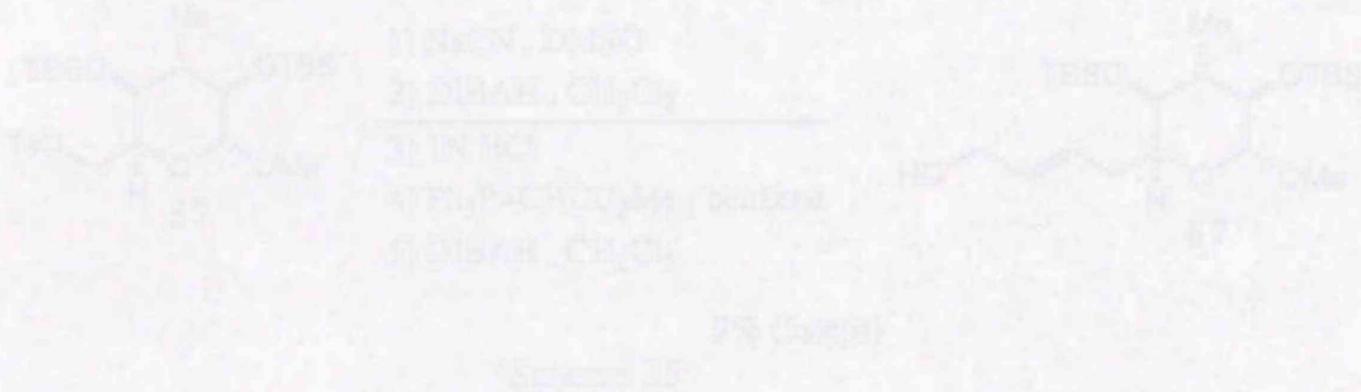


(a) 1) Swern oxid. 2) (i-PrO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, t-BuOK, THF 97% (b) DIBAH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% (c) (-)-DETA, Ti(i-PrO)<sub>4</sub>, TBHP, MS4A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 62% (d) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96% (e) DIBAH, benzene (f) H<sub>2</sub>, 10% Pd-C, AcOEt

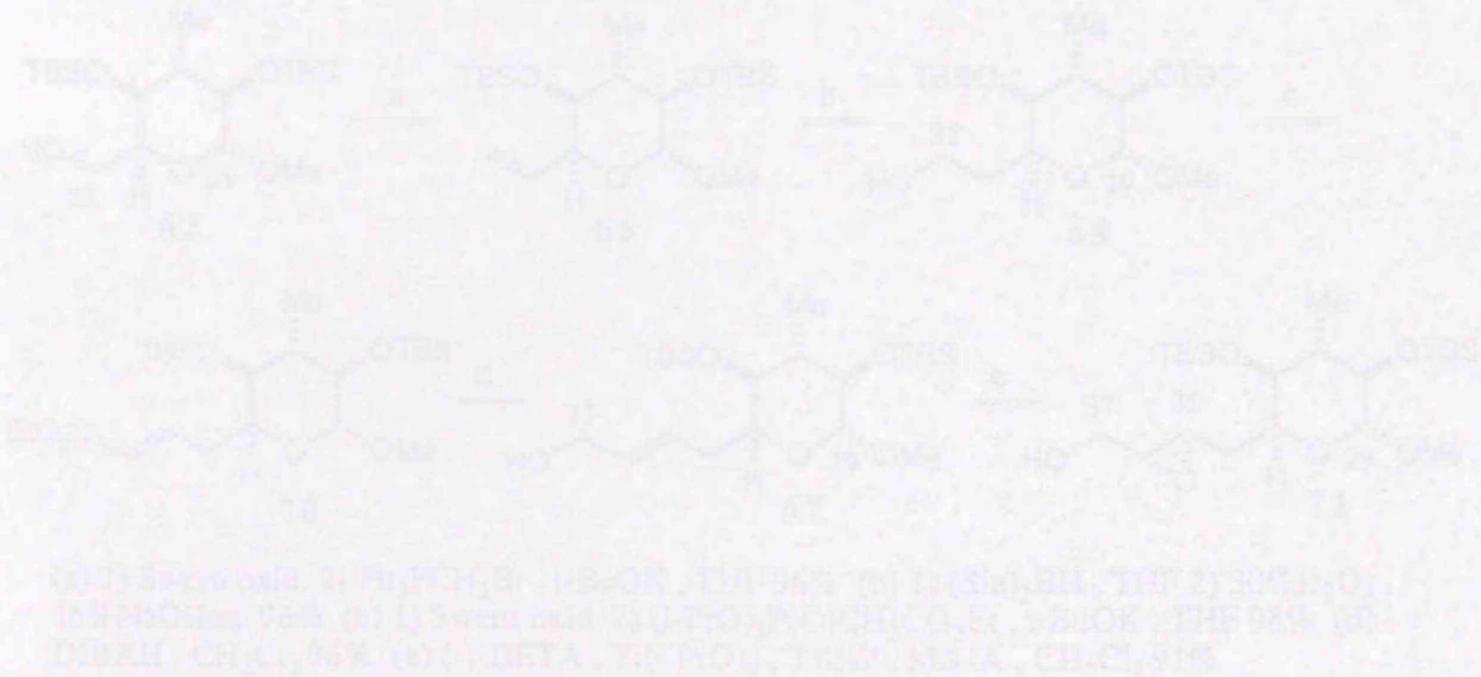
Scheme 34

62をSwern酸化して得られるアルデヒドは、 $\beta$ -脱離を伴うことなく97%の収率で $\alpha,\beta$ -不飽和エステル(22)に導かれた。22をScheme 34に示した方法により $\alpha$ -ヒドロキシシメチルエポキシド体(23)に導きDIBAH還元<sup>27)</sup>を行なったが目的とする64を得ることはできなかった。また、23の一級水酸基をアセチル基で保護した65のパラジウムを用いた接触還元を行なったが目的とする66を得ることはできなかった(Scheme 34)。

C34-C35エポキシド(23)を経由してC35位に水酸基を導入することはできなかったため、次にC35-C36エポキシドを経由する方法によりC35位水酸基の導入を行なうことにした。

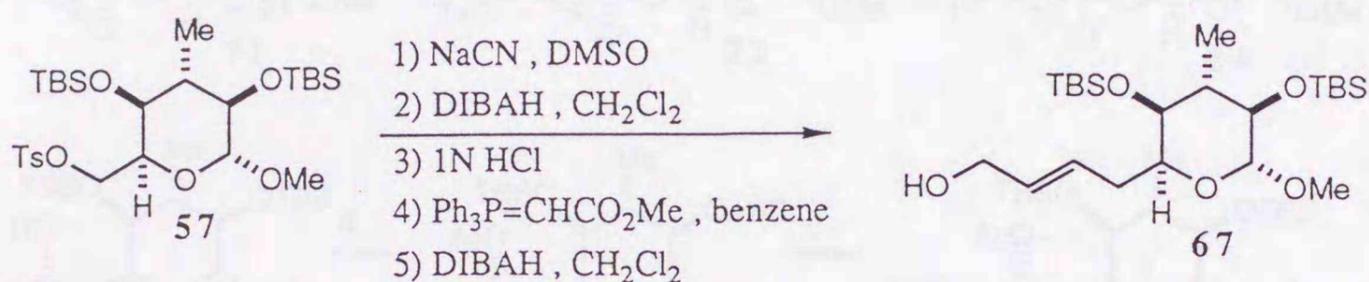


次に、 $\alpha$ -ヒドロキシシメチル(23)をSwern酸化して得られる $\alpha,\beta$ -不飽和エステル(22)へのWittig反応を用いた一級水酸基の導入を行なった。目的とするメチル基の導入も、この段階で、ジラアミドによるバクテロシクロシス反応により69とした。69をSwern酸化して得られるアルデヒドをHorner-Bronner反応により70とした後、DIBAH還元を行ない $\alpha$ -ヒドロキシシメチル(67)に導いた。67をSharpless酸化しC34-C35エポキシド体(71)を得ることに成功し、目的物を得た(Scheme 36)。



第五節 C35-C36エポキシドを経由するC35位水酸基の導入

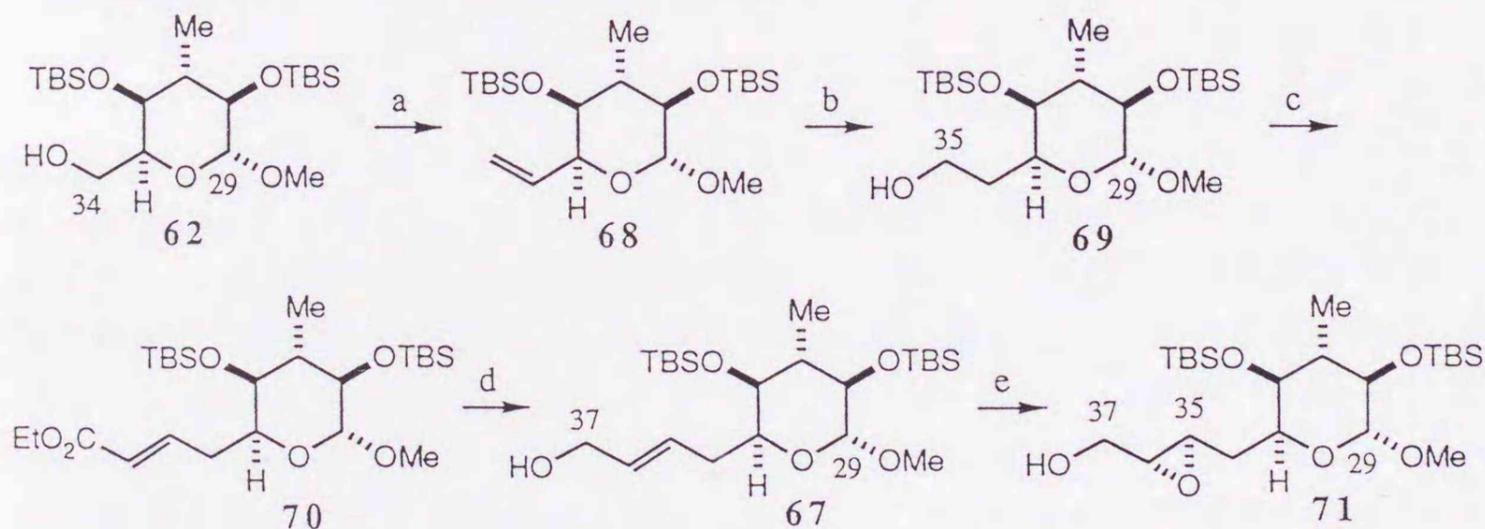
C-グリコシル化反応を行なうために必要な25のC35位水酸基の導入を、次にC35-C36エポキシドを経由して行なうことにした。C35-C36エポキシド(71)を得るには、C34位側鎖を一炭素増炭する必要があるため、トシレート(57)のシアノ化を行なった。室温での57のシアノ化反応は遅く、加熱条件下反応を行なうとトシレートの脱離反応が競争し、目的とするシアノ体は僅かしか得られず、副生成物との分離も困難であった。シアノ体を粗生成物として得、DIBAH還元によりアルデヒドとした。続いてWittig反応を行なった後エステル部分をDIBAH還元して目的とするアリルアルコール体(67)を得ることができたが、5行程、収率9%と合成法としては不適當であった(Scheme 35)。



9% (5steps)

Scheme 35

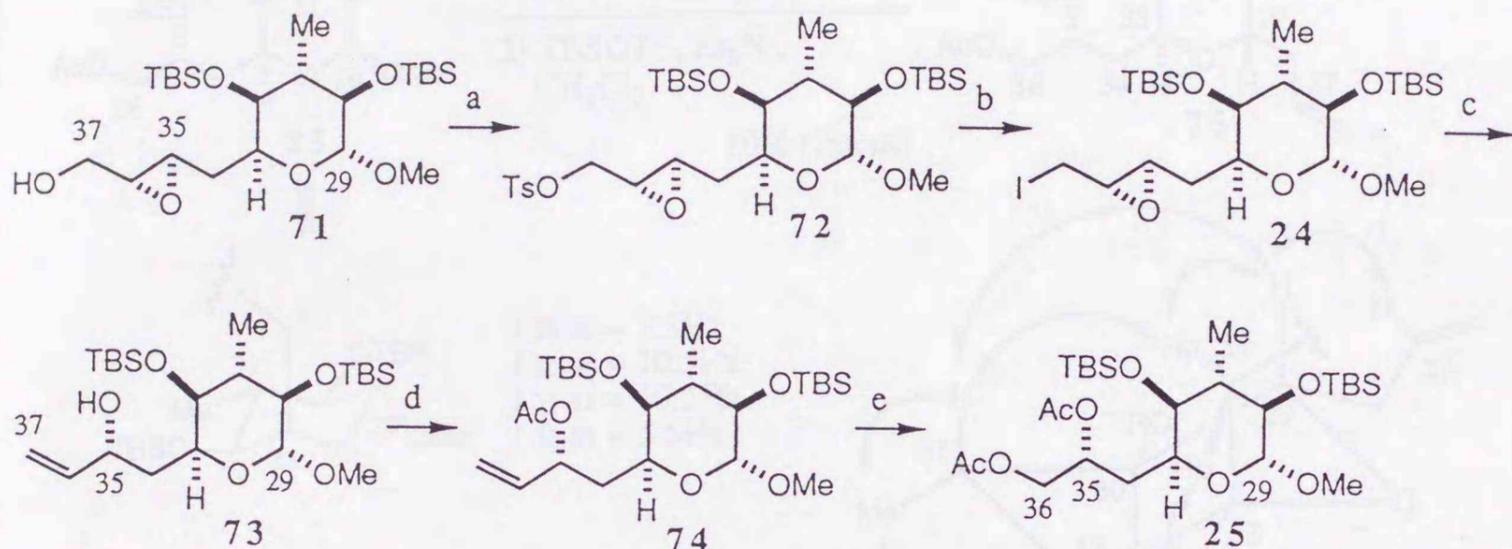
次に、アルコール体(62)をSwern酸化して得られるアルデヒド体へのWittig反応を用いた一炭素増炭反応を行なった。目的とするメチレン体(68)を96%の収率で得、ジシアンミルボランによるヒドロボレーション反応により69とした。69をSwern酸化して得られるアルデヒドをHorner-Emmons反応によって70とした後、DIBAH還元を行ないアリルアルコール体(67)に導いた。67をSharpless酸化しC35-C36エポキシド体(71)を68から5行程、収率82%で得た(Scheme 36)。



(a) 1) Swern oxid. 2)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ ,  $t\text{-BuOK}$ , THF 96% (b) 1)  $(\text{Sia})_2\text{BH}$ , THF 2) 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 15%  $\text{NaOH aq.}$  96% (c) 1) Swern oxid. 2)  $(i\text{-PrO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $t\text{-BuOK}$ , THF 98% (d) DIBAH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  96% (e)  $(-)\text{-DETA}$ ,  $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ , TBHP, MS4A,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  91%

Scheme 36

C35-C36エポキシド体(71)をトシレート体(72)を経由して、ヨウ素体(24)へと導いた。24をt-ブチルリチウムを用いてリチオ化して、オキシラン環を開裂させC35位に水酸基を導入し73を得た。続いて73をアセチル化後、74の末端ビニル部分を四酸化オスミウムで酸化してジオールとし、ジオール体混合物を単離することなく過ヨウ素酸ナトリウムを用いて酸化的に減炭してアルデヒドを得た。このアルデヒドを単離することなく還元してアルコール体とした後、アセチル化し最終的なC-アリル化を行なう基質(25)を71から8行程、収率73%で得た(Scheme 37)。



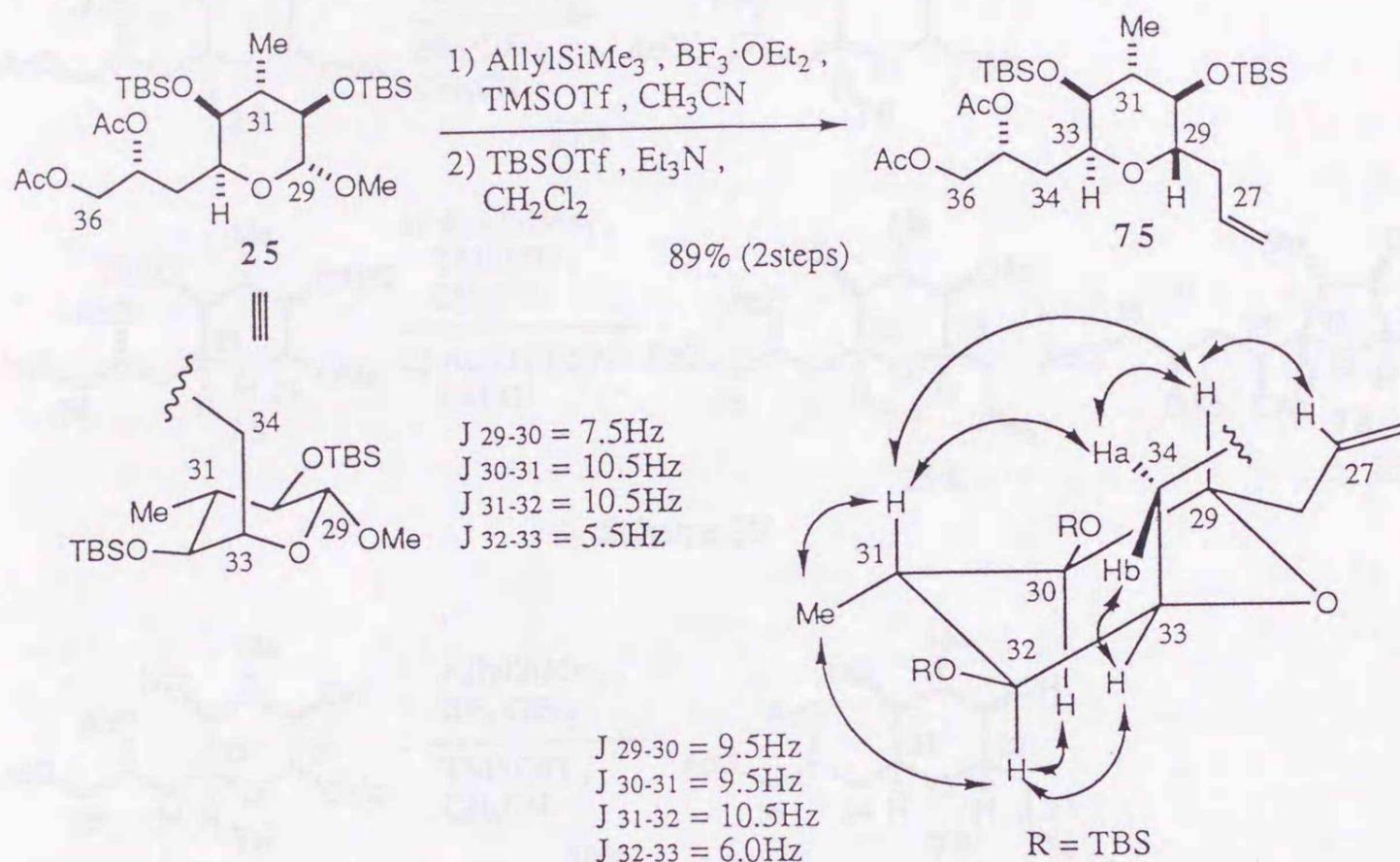
(a) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98% (b) NaI, NaHCO<sub>3</sub>, MEK 97% (c) t-BuLi, ether 94% (d) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98% (e) 1) OsO<sub>4</sub>, NMO, acetone-H<sub>2</sub>O 2) NaIO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O 3) NaBH<sub>4</sub>, Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 83%

Scheme 37

以上述べたように、C35-C36エポキシド体を経由してC35位不斉炭素の構築を達成し、C29位を除く5つの不斉炭素の揃った25の合成を完了した。

第六節 選択的 C-グリコシル化による C29位不斉中心の構築による C27~C36フラグメント (4) の立体選択的合成

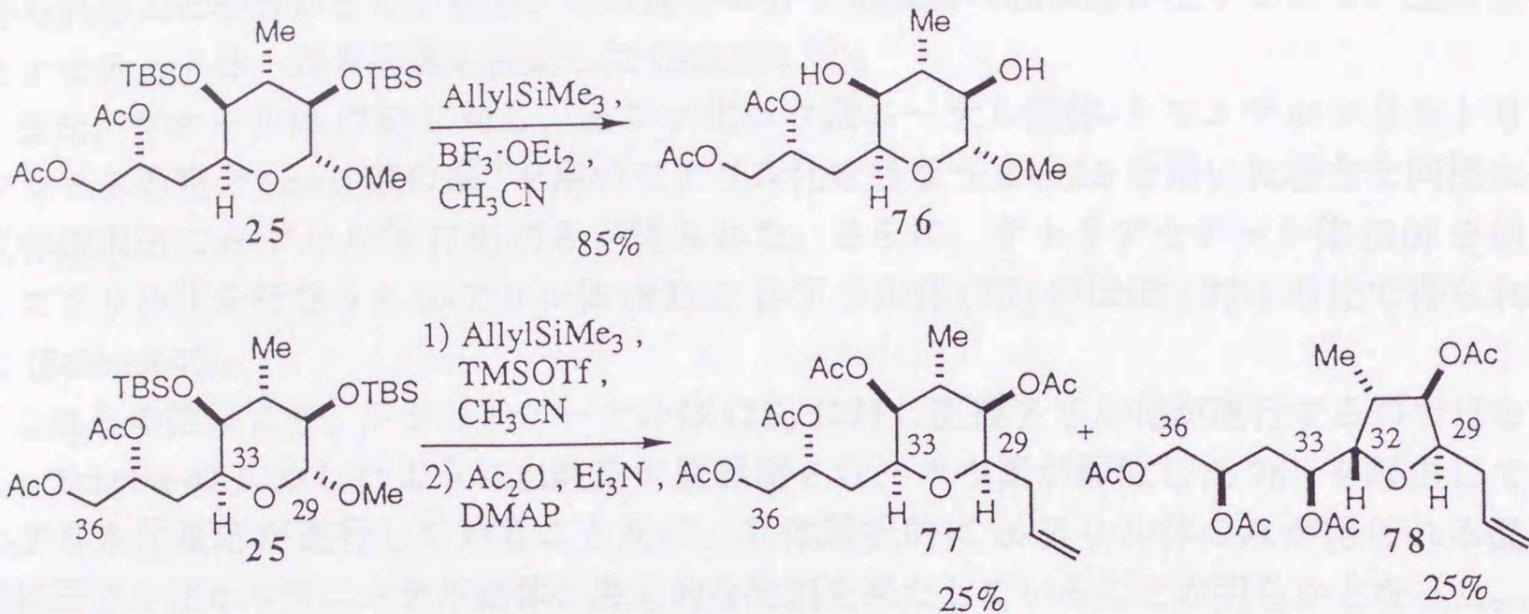
C30, C31, C32, C33, C35位の 5つの不斉炭素が整った 25 の合成が完了したので、いよいよ残る C29位の不斉炭素の構築を C-グリコシル化反応により行なうことにした。



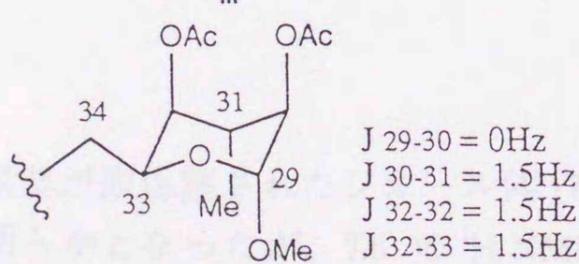
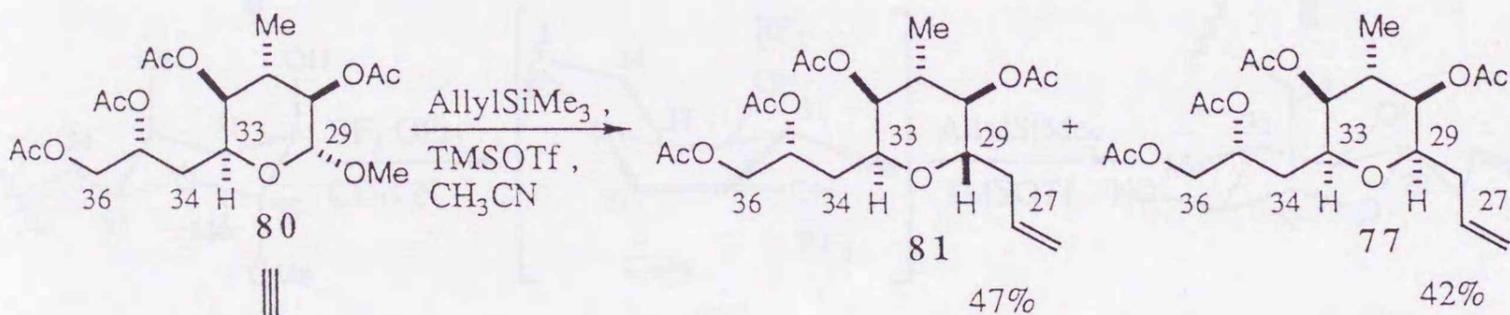
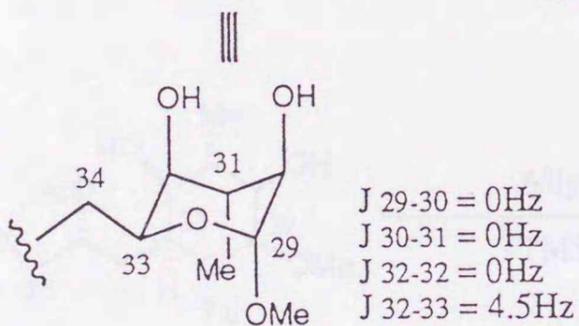
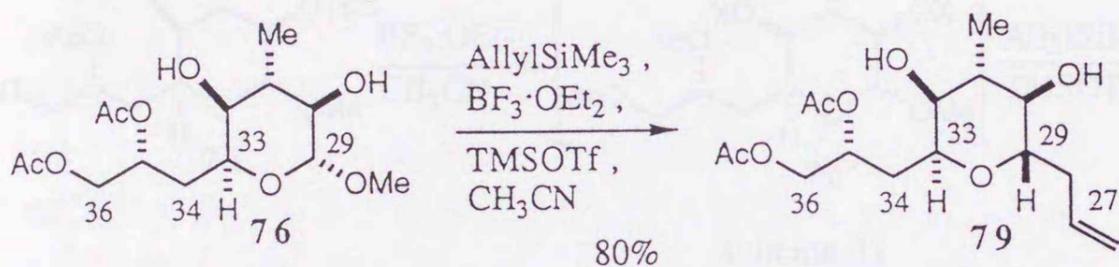
Scheme 38

最終的なC-アリル化を行なう 25 の<sup>1</sup>H-NMR を測定すると、J<sub>29-30</sub>=7.5Hz, J<sub>30-31</sub>=10.5 Hz, J<sub>31-32</sub>=10.5Hz, J<sub>32-33</sub>=5.5Hz の結合定数を示す。この結果は 25 が本章第三節に示した 57 と同様、C34位側鎖のみがアキシアルで C29, C30, C31, C32位の 4つの置換基がすべてエクアトリアルであるコンホメーションをとっていることを支持している (Scheme 38)。この 25 に対し、溶媒としてアセトニトリル、Lewis 酸として三フッ化ホウ素エーテル錯体、トリメチルシリルトリフレートの混合系<sup>26)</sup>を用いアリル化を行なった。このグリコシル化の条件において水酸基が脱保護されるので、生成物の水酸基を再びシリル基で保護し、目的とする α-アリル体 (75) を単一生成物として 89%の収率で得た。75 の構造は、Scheme 38 中に示したように J<sub>29-30</sub>=9.5Hz, J<sub>30-31</sub> = 9.5Hz, J<sub>31-32</sub> = 10.5Hz, J<sub>32-33</sub>=6.0Hz であること及び NOESY の測定により矢印で示したプロトン間にクロスピークが観測されることにより決定した。25 に対する立体選択的アリル化反応により C29位の不斉炭素の構築に成功し、C27~C36フラグメント (4) に必要な 6つの不斉炭素の構築を完了した。C30, C32ジシリルエーテル誘導体 (25) を用い、立体選択的なアリル化反応を行なうことに成功したが、本章第三節で述べたように C30, C32ジアセテート誘導体を用いた場合には選択性が得られなかった。そこで、25 を用いた場合に選択性が得られる理由について検討を加えた。

まず、Lewis 酸として三フッ化ホウ素エーテル錯体のみを用いて 25 のアリル化反応を行なった。この場合 C-グリコシル化反応は全く進行せず、水酸基の脱保護のみが進行しジオール体 (76) が得られた (Scheme 39)。



Scheme 39

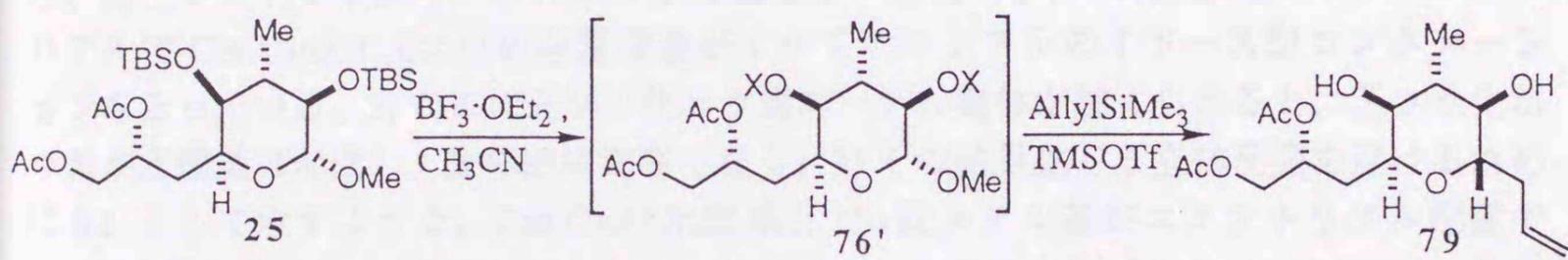


Scheme 40

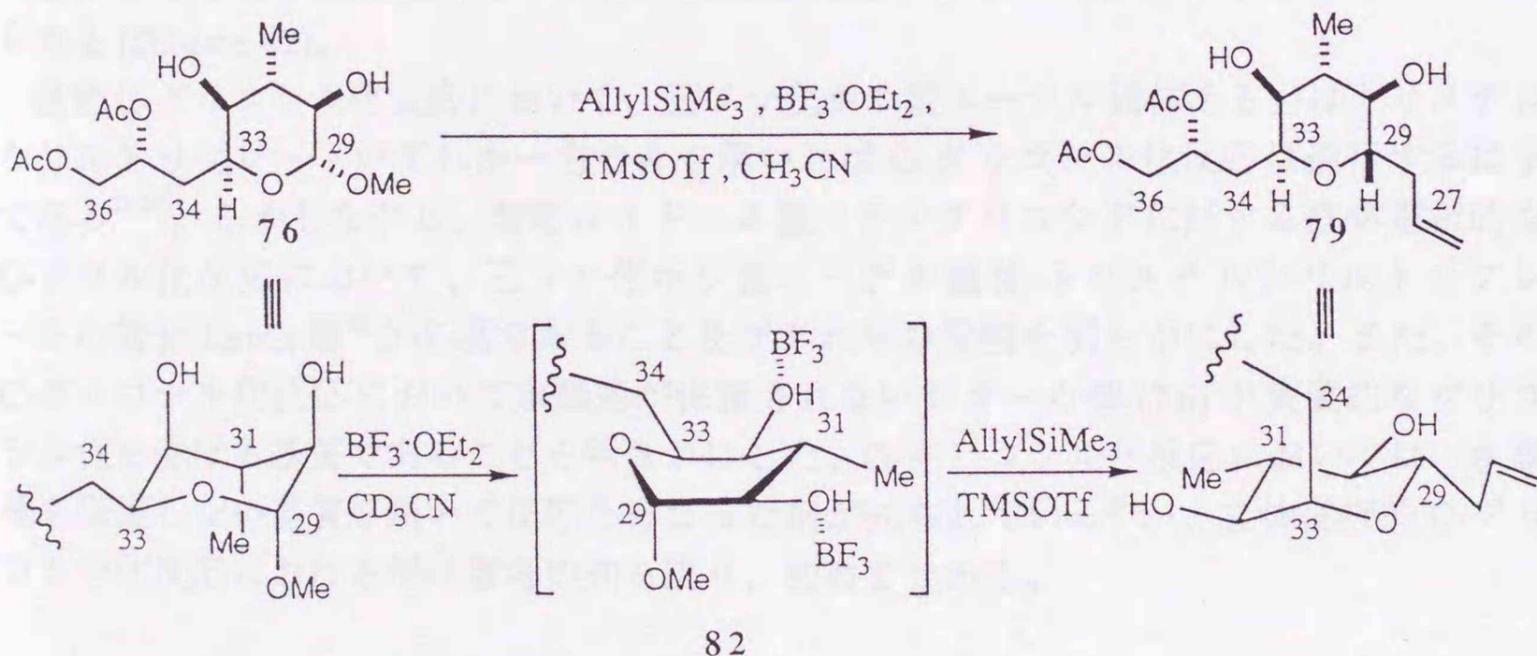
次に、Lewis 酸としてトリメチルシリルトリフレートのみを用いて、アリル化を行なったところ、その反応機構の詳細は明らかではないが、 $\alpha$ -アリル体ではなく、 $\beta$ -アリル体 (77) とテトラヒドロフラン誘導体 (78) がほぼ 1 対 1 の比で各々単一生成物として得られることが分かった。なお、この反応条件下水酸基の脱保護が生ずるので、生成物をアセテート体へ導き構造を決定した (Scheme 39)。

また、ジオール体 (76) に対し、三フッ化ホウ素エーテル錯体-トリメチルシリルトリフレートの複合 Lewis 酸の系<sup>26)</sup>を用いてアリル化を行なうと、25 を用いた場合と同様に立体選択的に  $\alpha$ -アリル体 (79) のみが得られた。さらに、テトラアセテート体 (80) を用いてアリル化を行なうと  $\alpha$ -アリル体 (81) と  $\beta$ -アリル体 (77) がほぼ 1 対 1 の比で得られた (Scheme 40)。

これらの結果より、ジシリルエーテル体 (25) に対し直接アリル化が進行するのではなく、Scheme 41 に示したように水酸基が脱保護され、ホウ素が配位した 76' を経由して C-アリル化反応が進行していること及び、立体選択的に  $\alpha$ -アリル体のみが得られる機構に三フッ化ホウ素エーテル錯体が決定的な役割を果たしていることが明らかとなった。



Scheme 41



Scheme 42

水酸基が脱保護されたジオール体 (76) に対して立体選択的にアリル化が進行することが明らかとなったが、76 の <sup>1</sup>H-NMR を測定すると  $J_{29-30}=0\text{Hz}$ ,  $J_{30-31}=0\text{Hz}$ ,  $J_{31-32}=0\text{Hz}$ ,  $J_{32-33}=4.5\text{Hz}$  の結合定数を示す。これらの結合定数は、76 がアリル化の選択性が見られなかった C30, C32 位ジアセテート誘導体と同じく、C34 位側鎖のみがエクアトリアルで

C<sub>29</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>31</sub>, C<sub>32</sub>位の4つの置換基がすべてアキシアルとなるイドース型のコンホメーションをとっていることを支持している。同様のコンホメーションをとっているにもかかわらず、ジアセテート誘導体を用いたC-グリコシル化においては選択性が得られず、76を用いた場合には立体選択的にグリコシル化が進行する理由についてさらに検討した。76はアセトニトリル中、三フッ化ホウ素エーテル錯体を添加しても安定であるので、<sup>1</sup>H-NMR実験によって検討を加えることにした。三フッ化ホウ素エーテル錯体が存在しない場合、重アセトニトリル中76の<sup>1</sup>H-NMRを測定すると、C<sub>29</sub>位プロトンは  $\delta=4.53\text{ppm}$  (d,  $J_{29-30}=2.0\text{Hz}$ )、C<sub>31</sub>位メチルは  $\delta=1.06\text{ppm}$  (d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) のピークを示す。ここに、実際の反応条件と同様に10等量の三フッ化ホウ素エーテル錯体を加えるとC<sub>29</sub>位プロトンのピークは  $\delta=6.24\text{ppm}$  (d,  $J_{29-30}=6.0\text{Hz}$ )、C<sub>31</sub>位メチルのピークは  $\delta=1.21\text{ppm}$  (d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) へと低磁場シフトする (Figure 2)。76のC<sub>29</sub>位プロトンのピーク拡大した<sup>1</sup>H-NMRチャートを Figure 3 に示した。三フッ化ホウ素エーテル錯体を添加した際に生じる、この76のC<sub>29</sub>位プロトン及びC<sub>31</sub>位メチルのピークの低磁場シフトと、C<sub>29</sub>位プロトンの結合定数の増加は Scheme 42 に示したような経路を支持している。即ち、1) 三フッ化ホウ素エーテル錯体が存在しない場合76はC<sub>34</sub>位側鎖のみがエクアトリアルでC<sub>29</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>31</sub>, C<sub>32</sub>位の各置換基がすべてアキシアルのイドース型コンホメーションをとっている。2) ここに三フッ化ホウ素エーテル錯体が加えられると、三フッ化ホウ素が水酸基に配位し、立体的に嵩高くなる。3) その結果生じる立体反発を避けるために82として示すような、C<sub>30</sub>, C<sub>32</sub>位水酸基とC<sub>31</sub>位メチル基がエクアトリアル配置でC<sub>29</sub>位メチルグリコシドのみがアキシアル配置の、ねじれ舟型コンホメーションへと変化する経路である。従って、このねじれ舟型コンホメーション(82)に対し、アキシアル側からC-アシル化が進行する結果、立体選択的に $\alpha$ -アシル体を得られるものと考えられる (Scheme 42)。

通常C-グリコシル化反応において、三フッ化ホウ素エーテル錯体あるいはトリメチルシリルトリフレートいずれか一方のみを用いればC-グリコシル化反応は進行するはずである<sup>23,24)</sup>。しかしながら、著者はイドース型メチルグリコシドに対する立体選択的なC-アシル化反応において、三フッ化ホウ素エーテル錯体-トリメチルシリルトリフレートの複合Lewis酸<sup>26)</sup>が必須であること及びそれらの役割を明らかにした。また、そのC-グリコシル化反応において水酸基が保護されないジオール体(76)が実質的なグリコシル化を受ける基質であることを明らかにした。O-グリコシル化反応においては、水酸基を保護しない基質を用いて反応を行なった例が知られている<sup>28)</sup>が、立体選択的C-グリコシル化反応における例は著者の知る限り、初めてである。

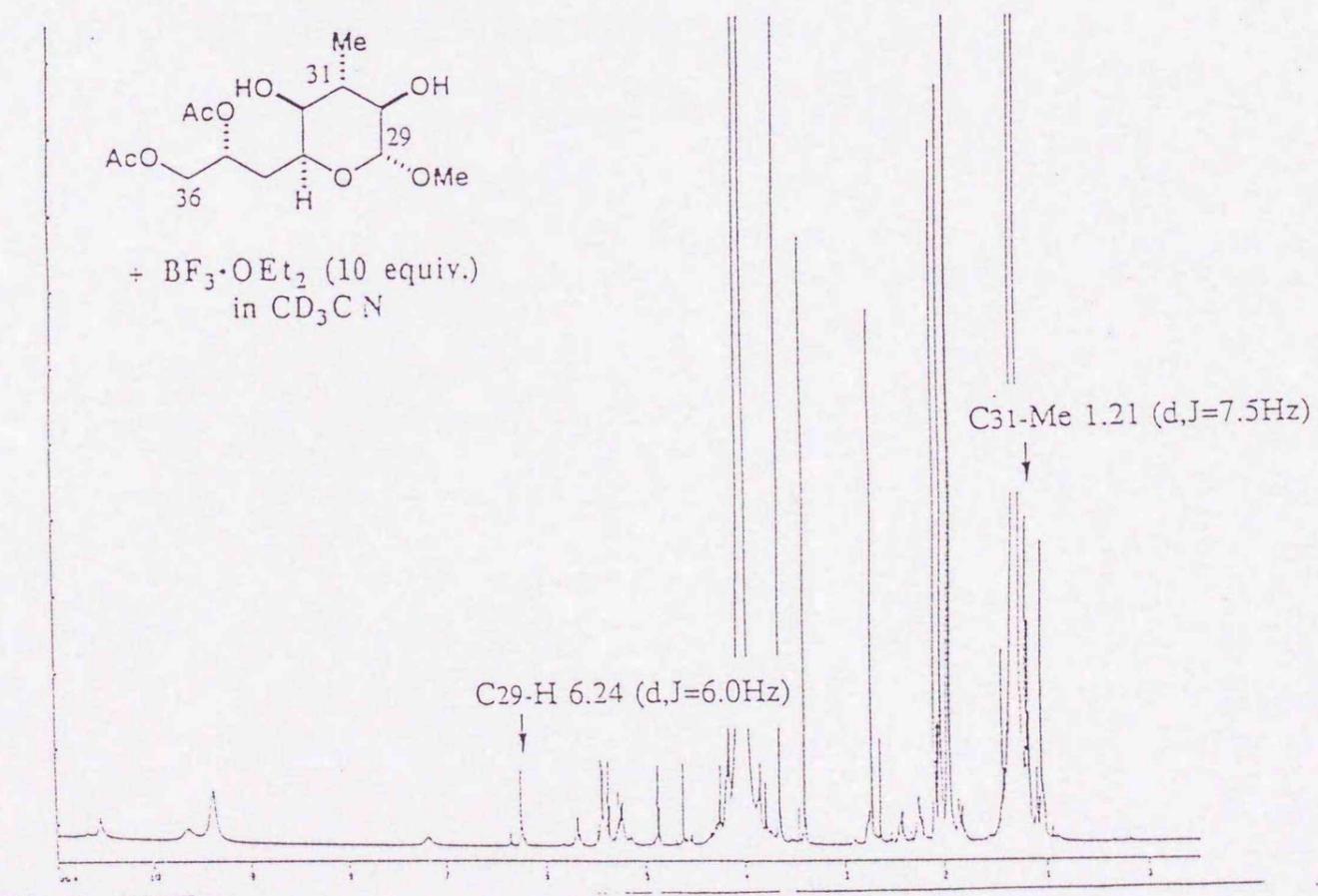
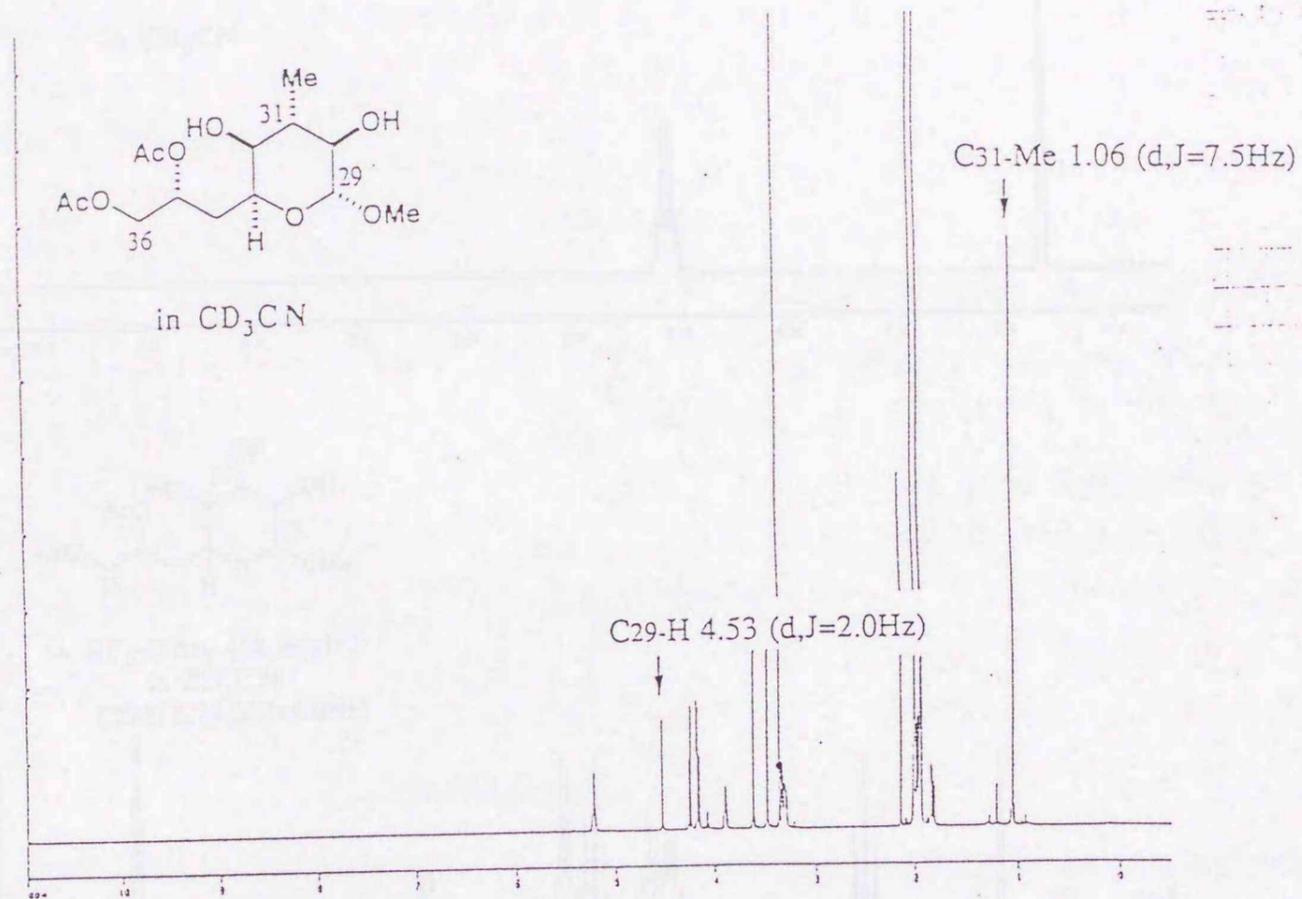


Figure 2

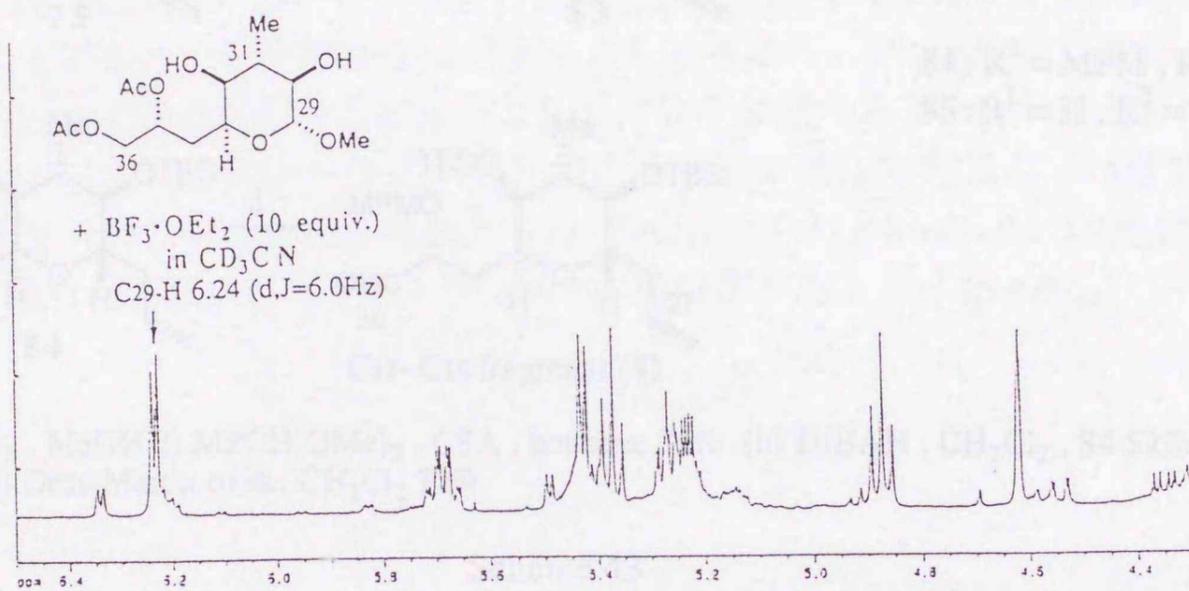
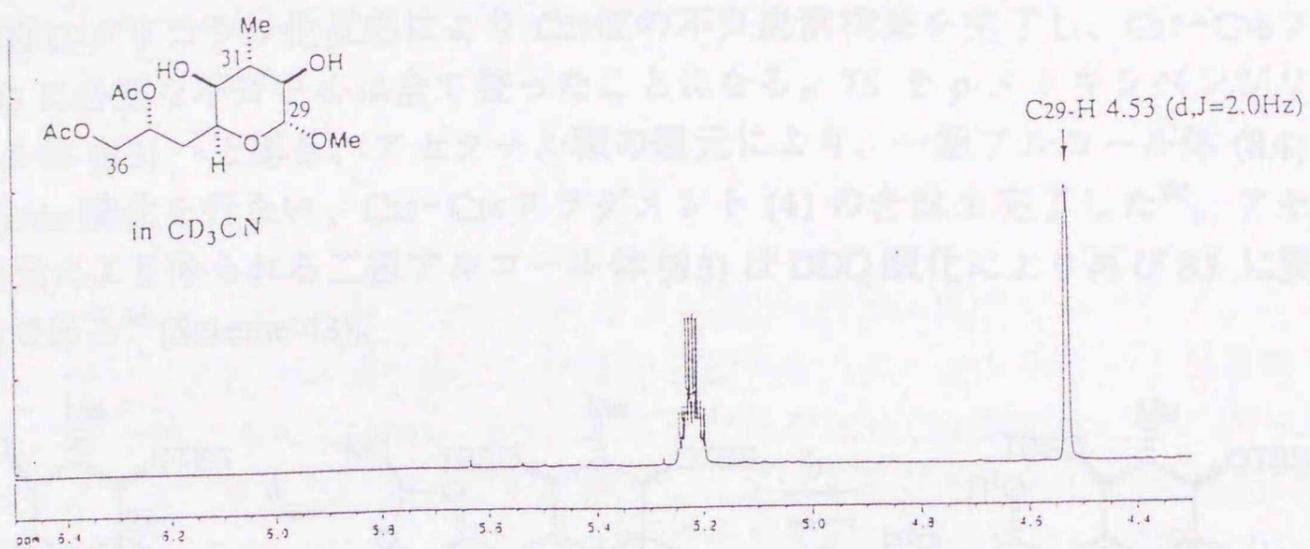
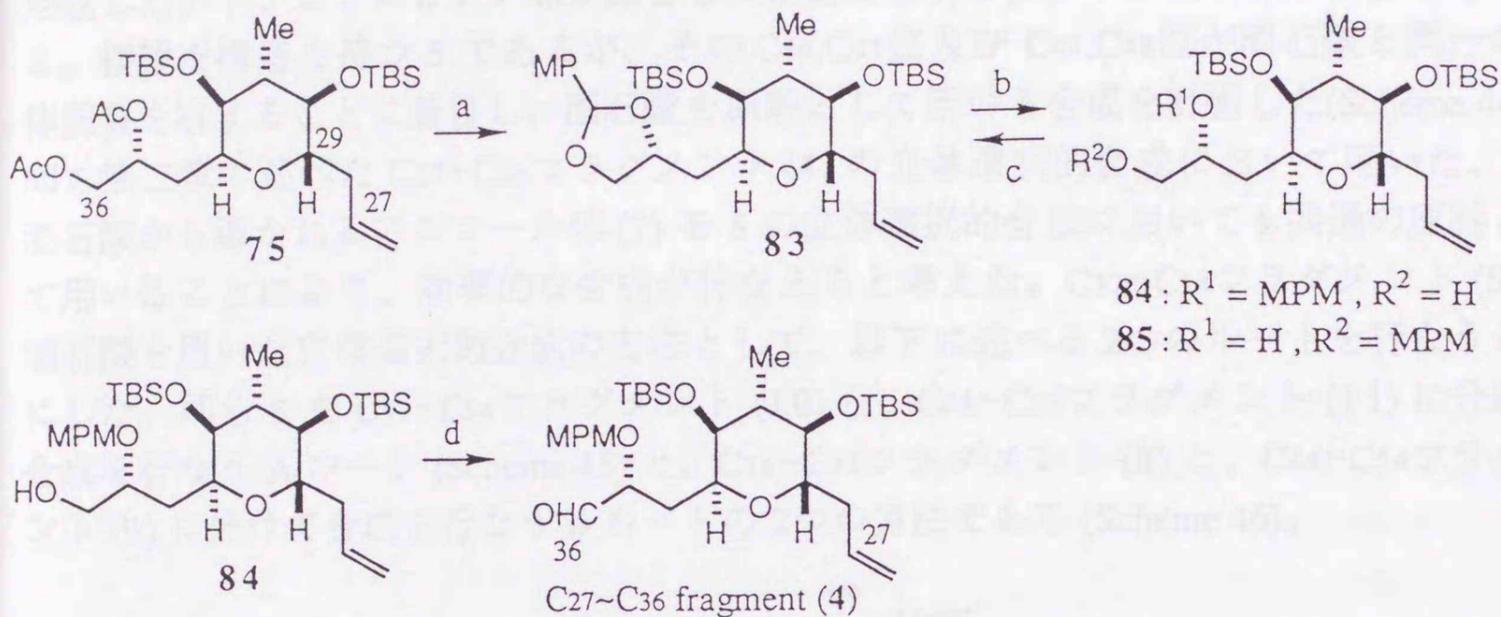


Figure 3

立体選択的 C-グリコシル化反応により C29位の不斉炭素構築を完了し、C27~C36フラグメント (4) に必要な不斉中心は全て整ったことになる。75 を *p*-メトキシベンジリデンアセタール体 (83) へと導き、アセタール環の還元により、一級アルコール体 (84) を得、Dess-Martin 酸化を行ない、C27~C36フラグメント (4) の合成を完了した<sup>29)</sup>。アセタール環の還元により得られる二級アルコール体 (85) は DDQ 酸化により再び 83 に戻すことが可能である<sup>30)</sup> (Scheme 43)。



(a) 1) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH 2) MPCH(OMe)<sub>2</sub>, CSA, benzene 84% (b) DIBAH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84 52% 85 20%  
(c) DDQ (d) Dess-Martin oxid., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 72%

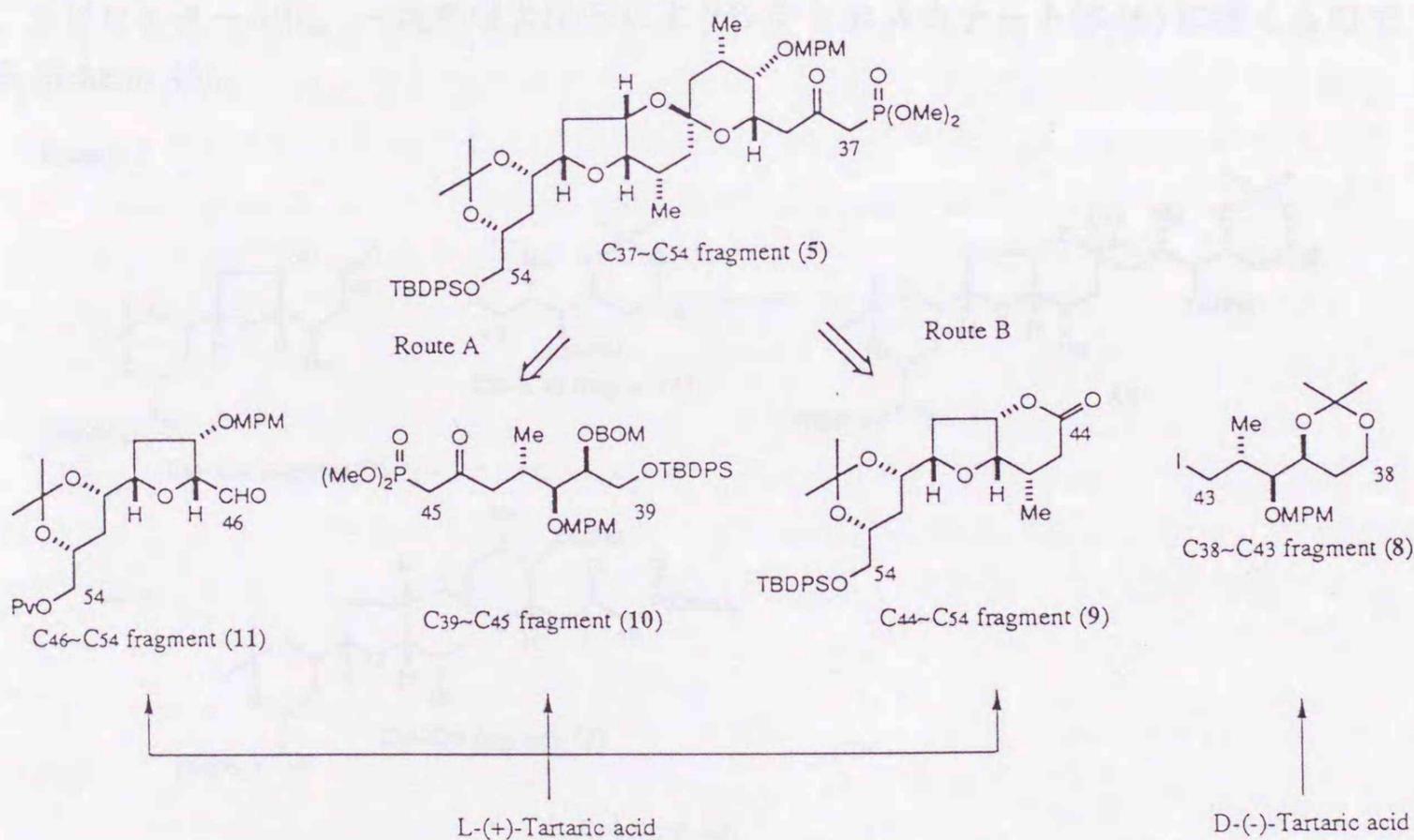
Scheme 43

ここに、天然型の酒石酸より導かれるアルコール体 (7) を出発原料として用いた C27~C36フラグメント (4) の立体選択的合成を終了した。

### 第三章 C37~C54フラグメント (5) の立体選択的合成

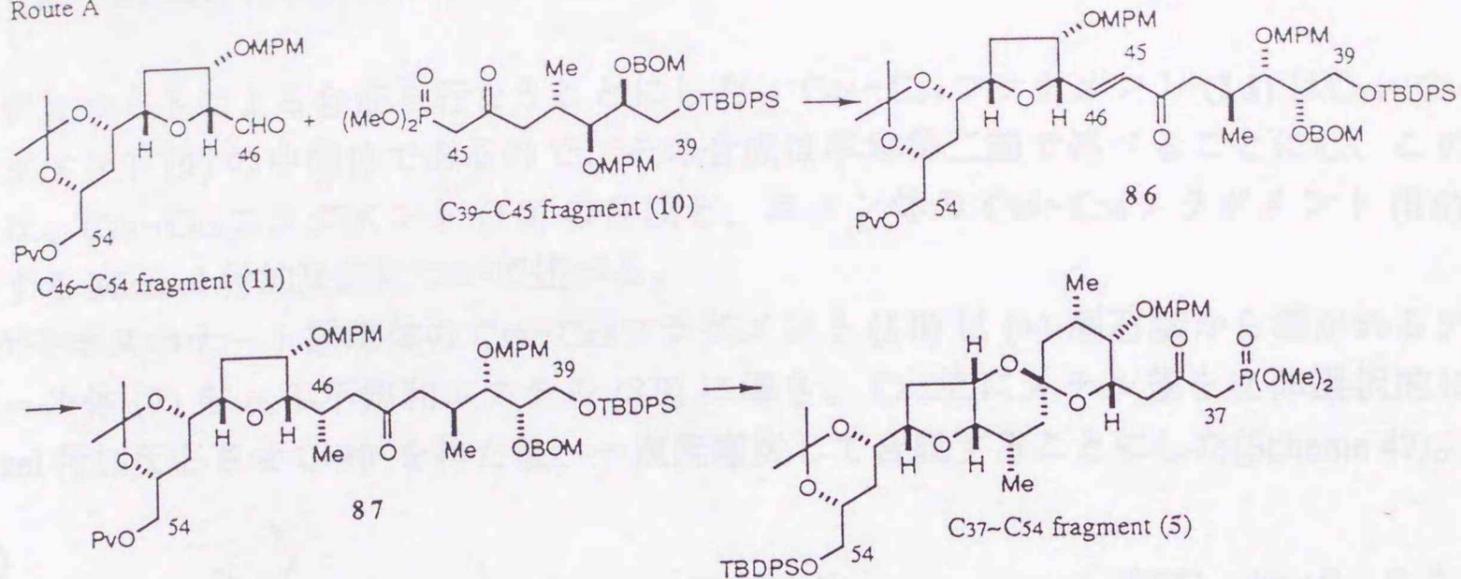
#### 合成計画

C37~C54フラグメント (5) はテトラヒドロフラン環と6員環-6員環のスピロケタールを形成したテトラヒドロピラン環が縮合した構造を有するβ-ケトホスホナート誘導体である。複雑な構造を持つ5であるが、そのC40,C41位及びC47,C48位が酒石酸と同一の立体配置を有することに着目し、酒石酸を原料として用いる合成を計画した(Scheme 44)。即ち第二章で述べたC27~C36フラグメント (4) の立体選択的合成において用いた、(+)-酒石酸から導かれるアルコール体 (7) を5の立体選択的合成においても共通の原料として用いることにより、効率的な合成が行なえろと考えた。C37~C54フラグメント (5) の酒石酸を用いた立体選択的合成の方法として、以下に述べる2つのルートを行なうことにした。即ち5をC37~C54フラグメント (10) と、C46~C54フラグメント (11) に分けて合成を行なうAルート (Scheme 45) と、C38~C43フラグメント (8) と、C44~C54フラグメント (9) に分けて合成を行なうBルートの2つの方法である (Scheme 46)。



Aルートは(+)-酒石酸から導かれるアルコール体 (7) からβ-ケトホスホナート誘導体のC39~C45フラグメント (10) を得、9の合成中間体であるアルデヒド (11) と縮合させてエノン体 (86) とし、C46位にメチル基を立体選択的にMichael付加反応させC39~C54フラグメント (87) を得、スピロケタール化、二炭素増炭反応により5に導くものである。この方法によれば、本章第二節で述べるように11も7より導かれるので、ハリコンドリリンBのC27~C54フラグメントがすべて、天然型の(+)-酒石酸から構築できることになる (Scheme 45)。

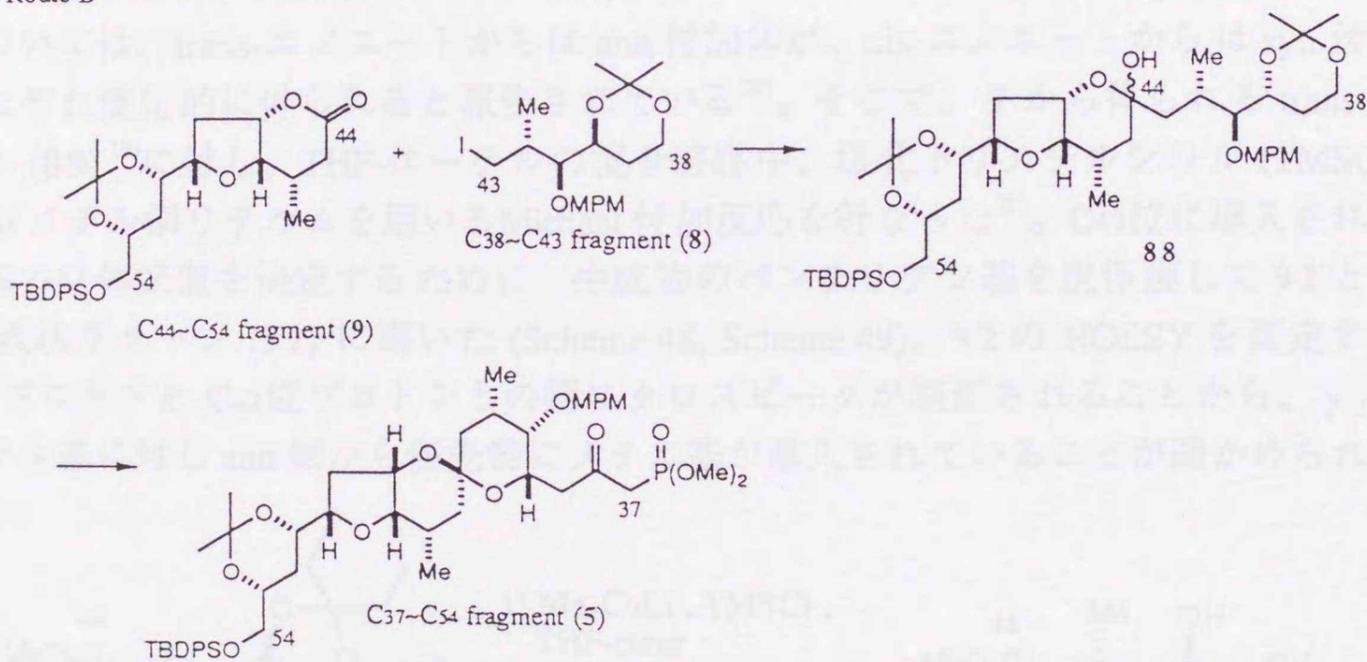
Route A



Scheme 45

B ルートはアルコール体 (7) より合成される C44~C54フラグメントのラクトン体 (9) と、D-(-)-酒石酸ジエチルより得られる ヨウ素体 C38~C43フラグメント (8) より調製されるアニオンとのカップリングにより、C38~C54フラグメントのラクトール体 (88) を得て、スピロケタール化、一炭素増炭反応によりβ-ケトホスホナート体 (5) に導くものである (Scheme 46)。

Route B

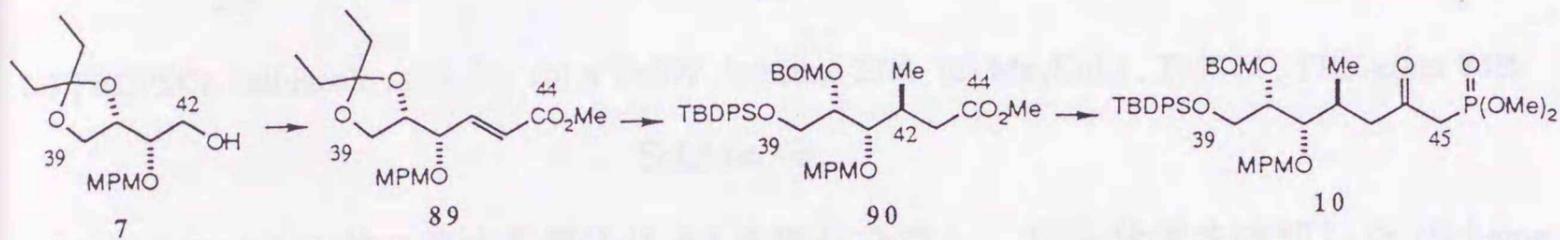


Scheme 46

第一節 Michael 付加反応を用いた C39~C54フラグメント (87) 合成の試み

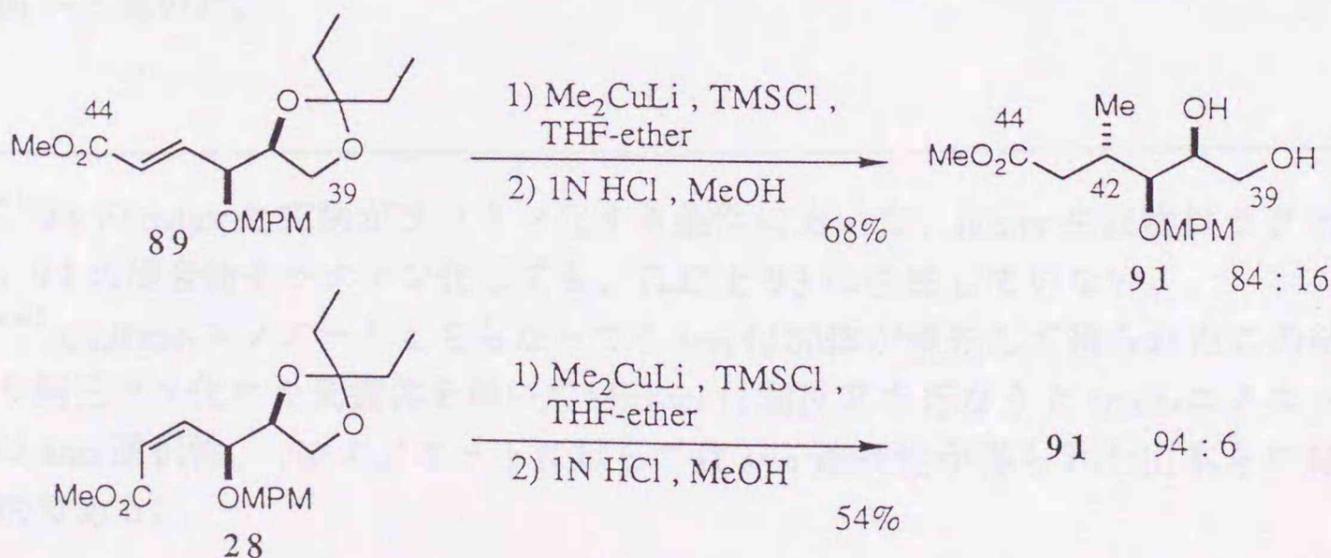
まず A ルートによる合成を行なうことにした。C46~C54フラグメント (11) はC44~C54フラグメント (9) の中間体であるので、その合成は本章第二節で述べることにし、この節では、C39~C45フラグメント (10) の合成と、エノン体の C39~C54フラグメント (86) に対する Michael 付加反応について述べる。

$\beta$ -ケトホスホナート誘導体の C39~C45フラグメント (10) は (+)-酒石酸から導かれるアルコール体 (7) を  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (89) に導き、C42位にメチル基を立体選択的に Michael 付加反応させて 90 を得た後、一炭素増炭して合成することにした (Scheme 47)。

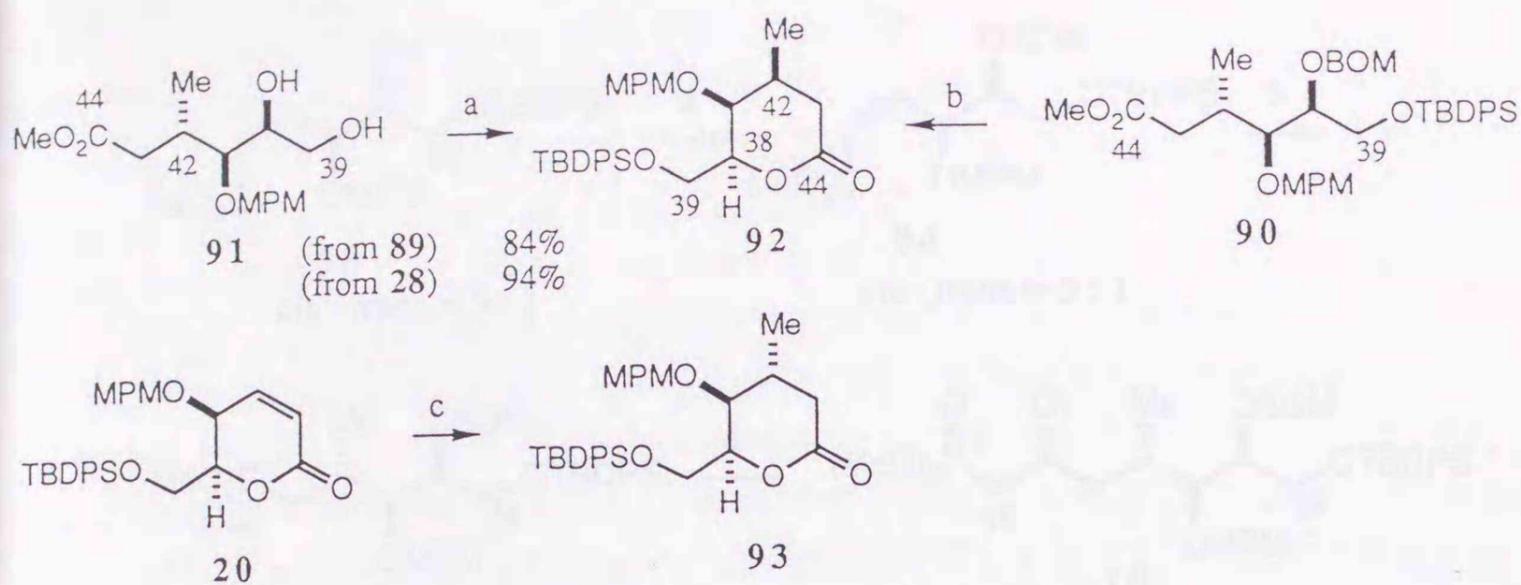


Scheme 47

(+)-酒石酸から導かれるアルコール体 (7) から C39~C54フラグメント (87) を得るために、 $\gamma$ -位に酸素官能基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル及び  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対する anti 選択的 Michael 付加反応の達成が必要となる。 $\gamma$ -位に酸素官能基を有する非環状  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対するアルキル銅を用いた Michael 付加反応の syn, anti 立体選択性については、trans-エノエートからは anti 付加体が、cis-エノエートからは syn 付加体がそれぞれ優先的に得られると報告されている<sup>30)</sup>。そこで、7 から得られる trans-エノエート (89)<sup>13)</sup> に対し、THF-エーテルの混合溶媒中、塩化トリメチルシリル (TMSCl) 存在下ジメチル銅リチウムを用いる Michael 付加反応を行なった<sup>31)</sup>。C42位に導入されたメチル基の立体配置を決定するために、生成物のペンチリデン基を脱保護して 91 とし、91 を環状ラクトン (92) に導いた (Scheme 48, Scheme 49)。92 の NOESY を測定すると C38位プロトンと C42位プロトンとの間にクロスピークが観測されることから、 $\gamma$ -位のエーテル基に対し anti 側から優先的にメチル基が導入されていることが確かめられた。



Scheme 48



(a) TBDPSCI, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (b) p-TsOH, benzene 27% (c) Me<sub>2</sub>CuLi, TMSCl, THF-ether 74%

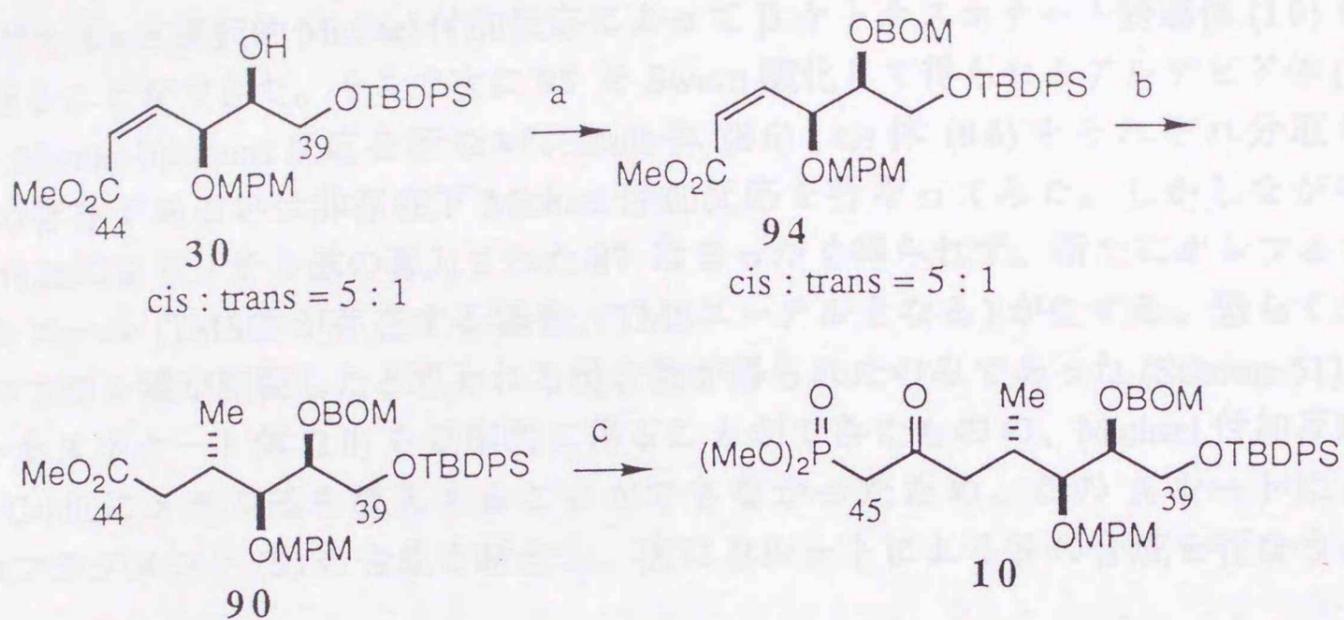
Scheme 49

また、92のメチル基に関する異性体93を別途合成し、立体化学を確認した (Scheme 49)。Michael付加反応を行なった段階での syn,anti 体の生成比は決定されていないが、Scheme 49に示したように89より得られた91は84%の収率で92を与えたことから anti 対 syn の比は84対16と推定している<sup>\*\*\*)</sup>。89の cis-異性体である28に対しても同様の反応を行なったところ、trans-体の89の場合と同じく91が優先的に得られた (Scheme 48)。28から得られた91は94%の収率で92を与えたことから anti 対 syn の比は94対6と推定している<sup>\*\*\*\*)</sup> (Scheme 49)。この Michael 付加反応において、TMSCl は必須であり、TMSCl が存在しないと反応は進行しない<sup>32)</sup>。

また、第二章で述べた C<sub>27</sub>~C<sub>36</sub>フラグメント合成(4)の際に中間体として用いた α,β-不飽和エステル誘導体(30)の cis,trans-混合物 (cis : trans = 5 : 1) から得られる94に対する Michael 付加反応<sup>31)</sup>を行なった (Scheme 50)。94は cis,trans-混合物であるが、90のみを単一生成物として91%の収率で与えた。90の構造は、90を酸性条件下反応させるとラクトン(92)を与えることにより決定された (Scheme 49)。100%の anti 選択性で得られたエステル誘導体(90)を一炭素増炭して C<sub>39</sub>~C<sub>54</sub>フラグメントの β-ケトホスホナート体(10)へと導いた。

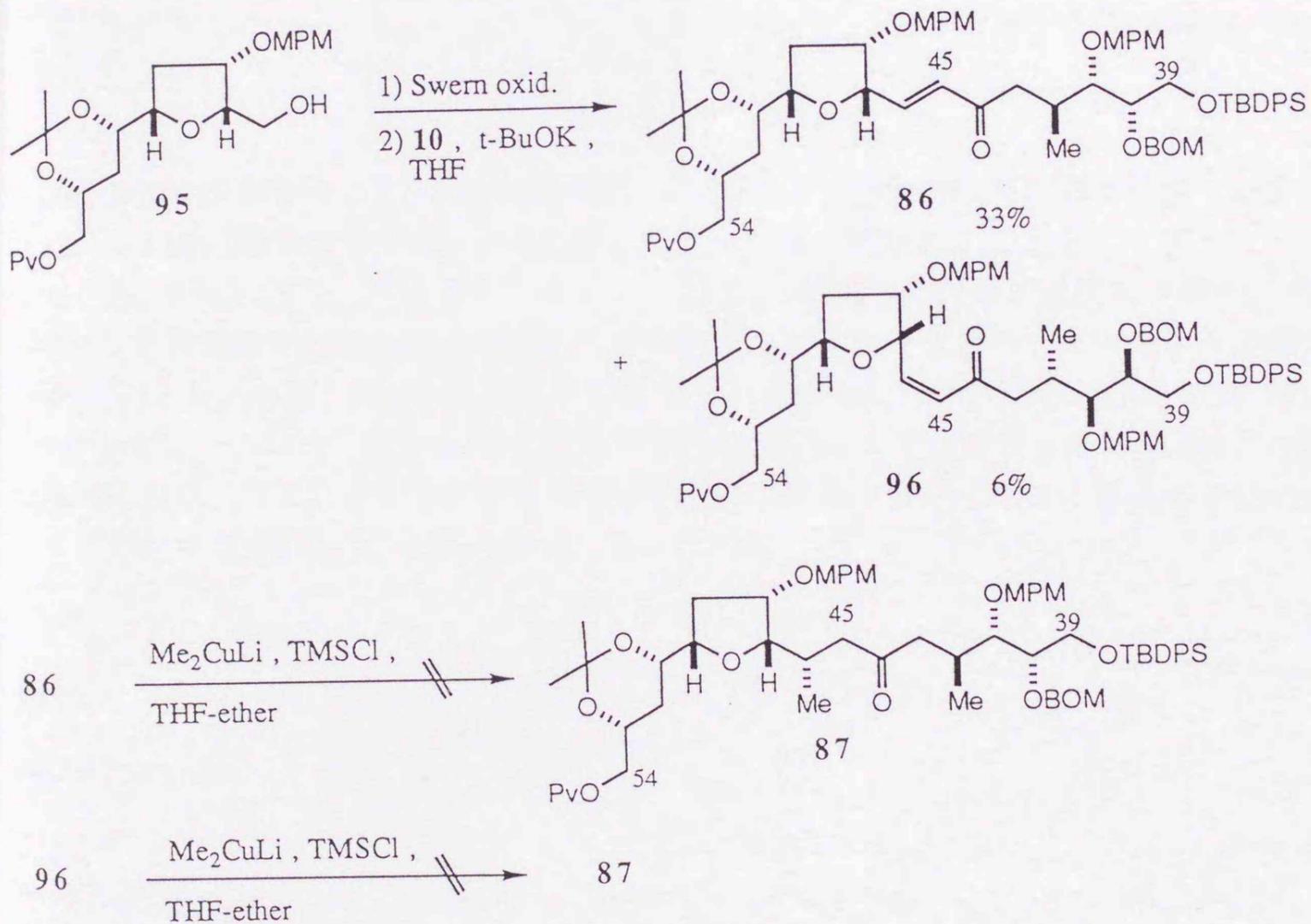
\*\*\*<sup>)</sup> 91の major 生成物がラクトン化する条件において、minor 生成物はラクトン化しない。91の混合物をラクトン化しても、TLC上93は生成していない。

\*\*\*\*<sup>)</sup> cis,trans-エノエートどちらからでも anti 付加体が優先して得られたこの結果は、メチル銅三フッ化ホウ素錯体を用いて Michael 付加反応を行なうと trans-エノエートに対しては anti 選択性、cis-エノエートに対しては syn 選択性が得られた山本らの結果<sup>30)</sup>と対照的である。



(a) BOMCl,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80% (b)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , TMSCl, THF-ether 91%  
 (c)  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $n\text{-BuLi}$ , ether 80%

Scheme 50



Scheme 51

94 に対する anti 選択的 Michael 付加反応によって  $\beta$ -ケトホスホナート誘導体 (10) を効率的に得ることができた。そこで次に 95 を Swern 酸化して得られるアルデヒド体 (11) と 10 の Horner-Emmons 反応を行ない、trans 体 (86), cis 体 (96) をそれぞれ分取し、TMSCl の存在下あるいは非存在下 Michael 付加反応を行なってみた。しかしながら、Michael 付加によりメチル基の導入された 87 はまったく得られず、新たにオレフィン部分とアルコール (TMSCl が存在する場合、TMSエーテルとなる) が生ずる、恐らくテトラヒドロフラン環が開裂したと思われる混合物が得られたのみであった (Scheme 51)。

$\beta$ -ケトホスホナート体 (10) を効率的に得ることができたものの、Michael 付加反応によって C46位にメチル基を導入することができなかつたため、この A ルートによる C37~C54 フラグメント (5) の合成を断念し、次に B ルートによる 5 の合成を行なうことにした。



Scheme 51

既述のように、C37~C54 フラグメント (5) の合成を断念し、次に B ルートによる 5 の合成を行なうことにした。B ルートでは、C37~C54 フラグメント (5) の合成を断念し、次に B ルートによる 5 の合成を行なうことにした。B ルートでは、C37~C54 フラグメント (5) の合成を断念し、次に B ルートによる 5 の合成を行なうことにした。



101: 104 (2.0 g, 5.0 mmol), NaOH (0.5 g, 9.0 mmol), EtOH (50 mL), 25°C, 2 h; 102: 101 (1.0 g, 2.5 mmol), NaOH (0.25 g, 5.0 mmol), EtOH (50 mL), 25°C, 2 h; 103: 102 (1.0 g, 2.5 mmol), NaOH (0.25 g, 5.0 mmol), EtOH (50 mL), 25°C, 2 h; 104: 103 (1.0 g, 2.5 mmol), NaOH (0.25 g, 5.0 mmol), EtOH (50 mL), 25°C, 2 h.

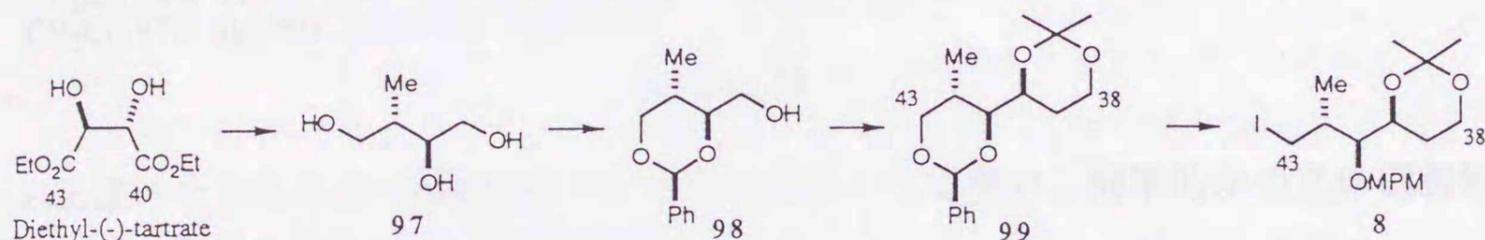
Scheme 52

第二節 C37~C54フラグメント (5) の立体選択的合成

2-1) C38~C43フラグメント (8) の立体選択的合成

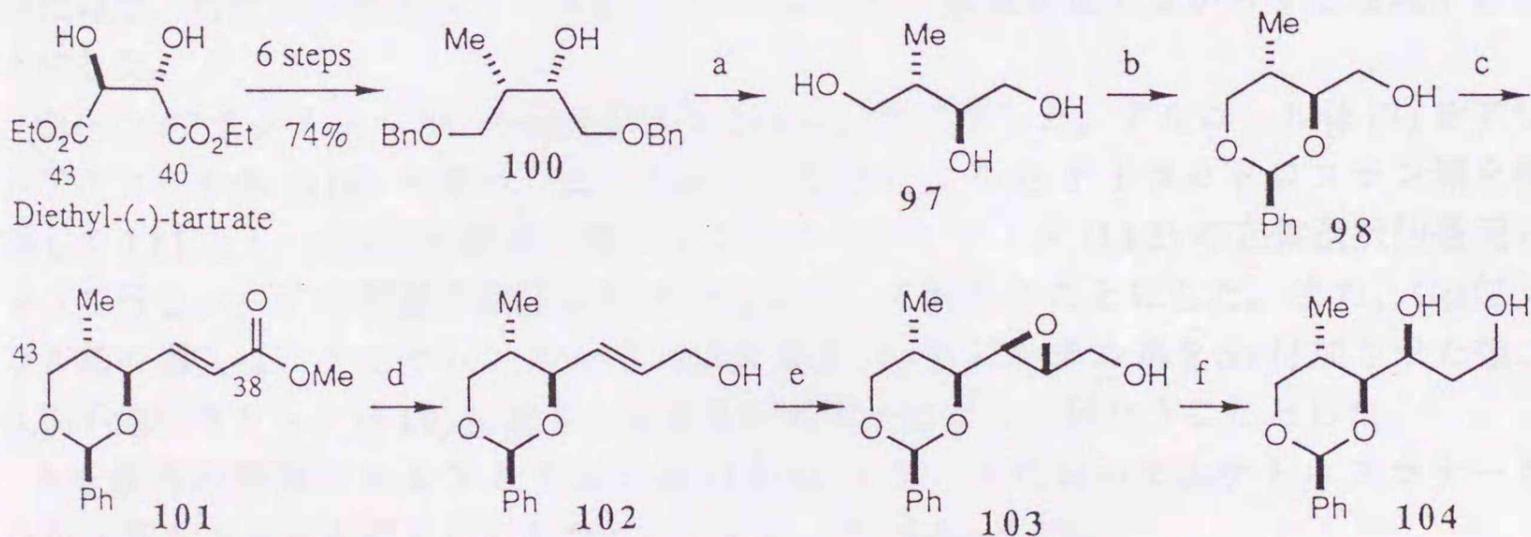
次に L-(+)-酒石酸より導かれるアルコール体 (7) から合成されるラクトン誘導体 C44~C54フラグメント (9) と、D-(-)-酒石酸ジエチルより得られる ヨウ素体 C38~C43フラグメント (8) から C37~C54フラグメント (5) を得る B ルートによる合成を行なうことにした。

C40, C41位に酒石酸の立体配置を有する C38~C34フラグメント (8) は、D-(-)-酒石酸ジエチルより得られる文献既知のトリオール体 (97)<sup>11)</sup> を原料として用い、97 を熱力学的条件下でアセタール化<sup>16)</sup> して六員環アセタール体 (98) とし、99 を経由してヨウ素体の C38~C43フラグメント (8) へと導くことにした (Scheme 52)。



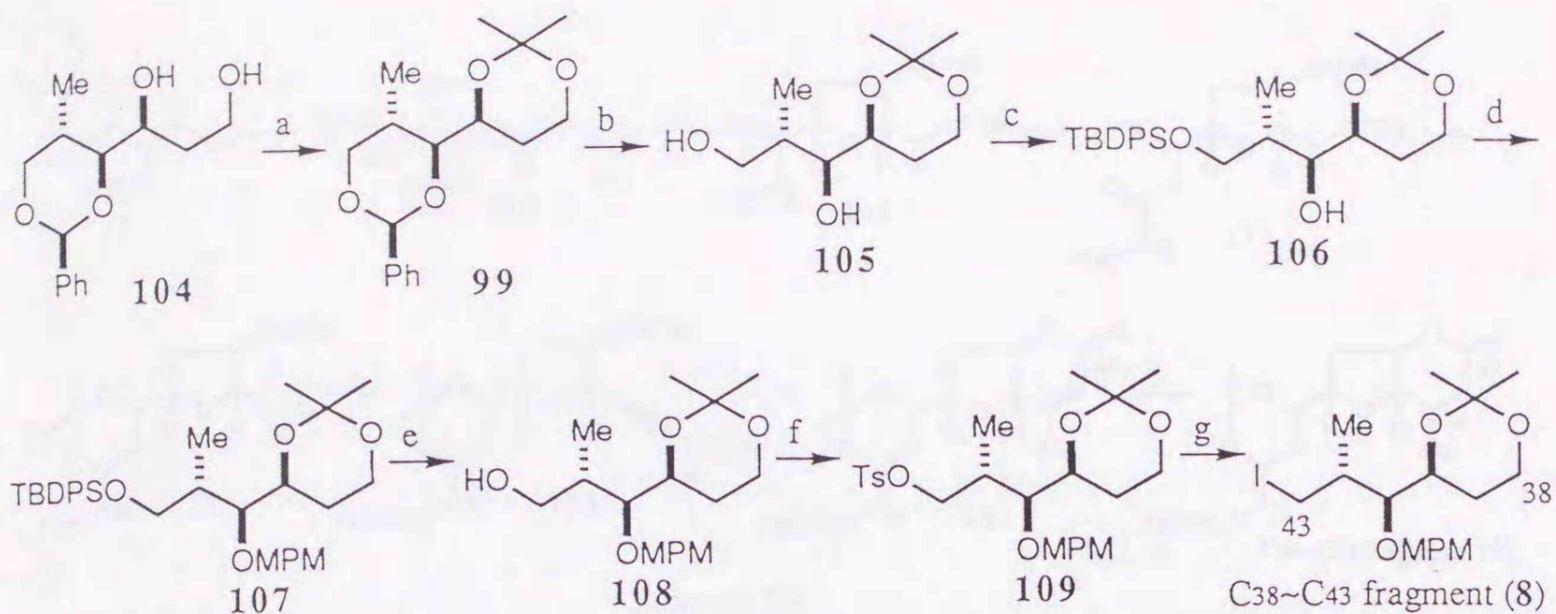
Scheme 52

反応条件に改良を加えて、D-(-)-酒石酸ジエチルより 6行程 74%の収率で合成した文献既知<sup>11)</sup>の 100 を原料として用い、97 のトリオール体を単離することなく、アセタール化し、熱力学的に安定な<sup>16)</sup>六員環アセタール体 (98) を 92%の収率で選択的に得た。98 の C40位側炭素鎖を 101, 102 を経由して伸長後、 $\alpha$ -ヒドロキシメチルエポキシド誘導体 (103) を得た。103 の Red-Al 還元<sup>33)</sup>を行ない 1,3-ジオール誘導体 (104) に導いた (Scheme 53)。104 を Scheme 54 に示した一連の反応によりアルコール体 (108) に 5行程 85%の収率で導き、トシレート体 (109) を経由してヨウ素化してヨウ素体の C38~C43フラグメント (8) を得た<sup>34)</sup> (Scheme 54)。



(a)  $H_2$ , 10%Pd-C, AcOH, EtOH (b)  $PhCH(OMe)_2$ , CSA,  $CH_2Cl_2$  91% (2steps) (c) 1) Swern oxid. 2)  $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Me$ , NaH, THF 83% (d) DIBAH,  $CH_2Cl_2$  95% (e) (-)-DETA,  $Ti(Oi-Pr)_4$ , TBHP, MS4A,  $CH_2Cl_2$  95% (f) Red-Al, THF 98%

Scheme 53



(a) 2-Methoxypropene, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100% (b) liq.  $\text{NH}_3$ , Na, ether 99% (c) TBDPSCl, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95% (d) MPMCl,  $\text{KN}(\text{TMS})_2$ , THF 96% (e) TBAF, THF 94% (f) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  97% (g) NaI,  $\text{NaHCO}_3$ , MEK 81%

Scheme 54

以上述べたように D-(-)-酒石酸ジエチルを原料として用い、効率的かつ立体選択的な C38~C43 フラグメント (8) の合成を達成した。

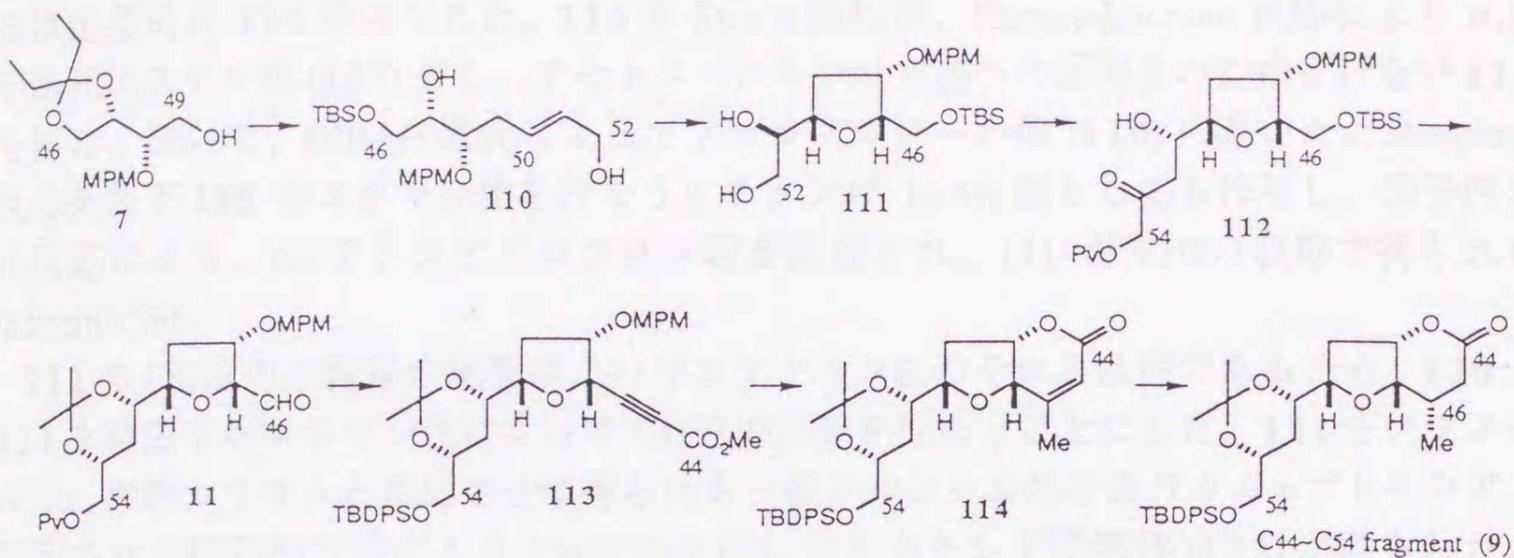
## 2-2) C44~C54 フラグメント (9) の立体選択的合成

C44~C54 フラグメント (9) をアルコール体 (7) を原料として用いて立体選択的に合成するうえで、C47, C50位が cis の関係にあるテトラヒドロフラン環の構築、C46位へのメチル基の導入、C51, C53位への水酸基の導入をいかに行なうかが重要となる。

少量の C38~C43 フラグメント (9) はすでに前野らによって合成されている<sup>12)</sup>が、C46位メチル基を導入するのに必要なアセチレン誘導体を得る反応に再現性がなく、反応の最適化が行なわれていなかった。また、C53位水酸基の立体配置の確定がなされていなかったため、前野らの合成ルートに概ね従いながらも、改良を加えながら 9 を合成することにした。

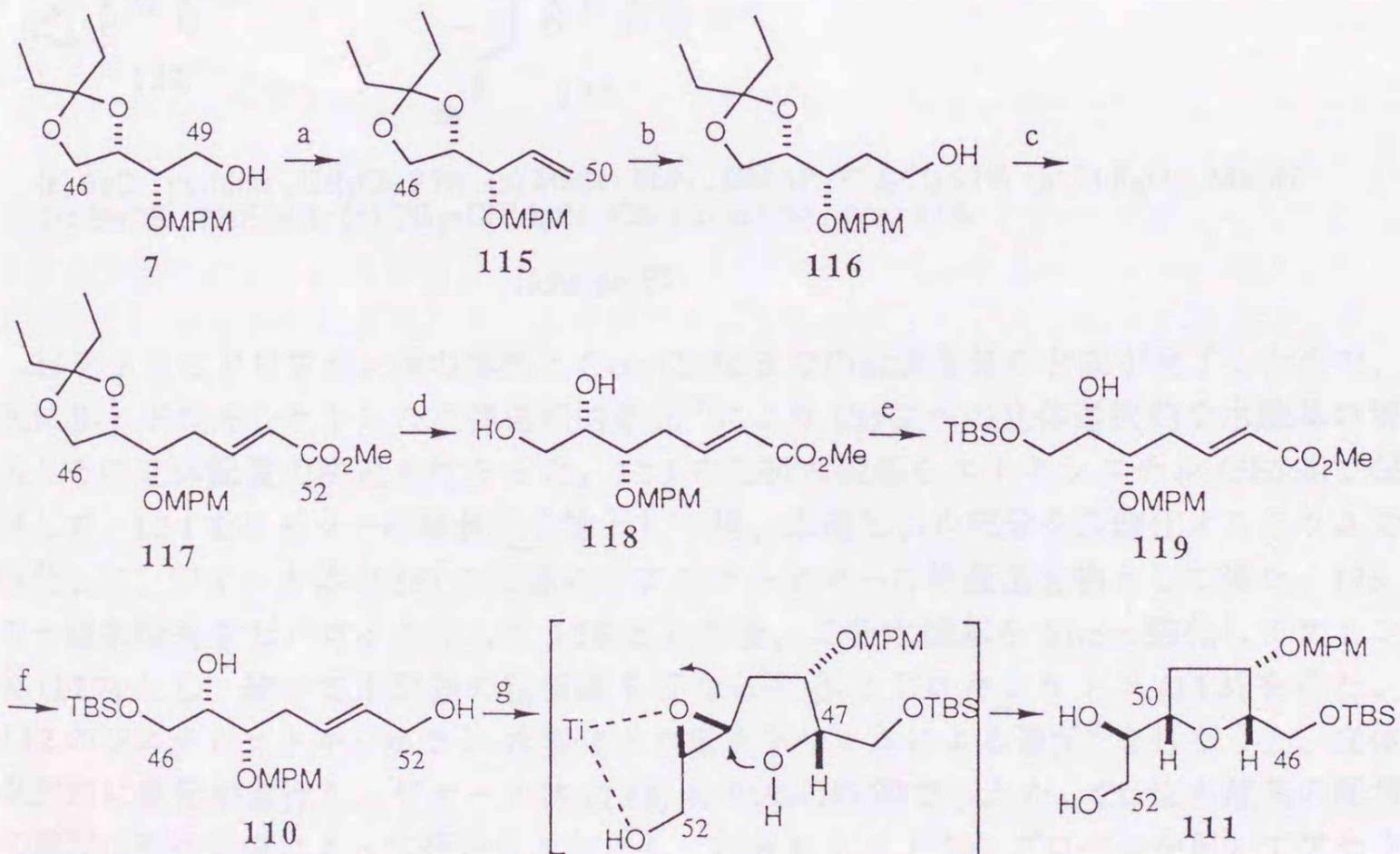
C44~C54 フラグメント (9) の合成計画を Scheme 55 に示した。アルコール体 (7) をアリールアルコール体 (110) へ導いた後、Sharpless 反応により cis-テトラヒドロフラン環を構築して 111 とし、C53位水酸基の導入は  $\beta$ -ヒドロキシケトン (112) の立体選択的還元によって行ない、その配置の確認は別途合成によって行なうこととした。また、C46位メチル基の導入は、アセチレンカルボン酸誘導体 (113) にメチル基を cis 付加させた後、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン (114) に導き、立体選択的還元によって行なうこととした。

9 合成の中間体であるアルデヒド体 (11) は A ルートにおいて  $\beta$ -ケトホスホナート (10) と反応させる基質としても用いることとした (Scheme 55)。



Scheme 55

C23~C36フラグメント合成の出発物質としても用いた、アルコール体 (7) の不斉中心を今度は C47, C48部分として用い、cis-テトラヒドロフラン環を構築するために炭素鎖の伸長を行なった。前野らは7を酸化して得られるアルデヒドと(ベンジルオキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドを用いた Wittig 反応と、引き続き Raney Ni 還元<sup>12)</sup>により116への増炭反応を行っていた。しかしながら、Raney Niによる還元再現性がなく大量合成には適さなかった。そこで、増炭の方法を、115を経由する方法に変更した。115のヒドロボレーション反応は、ジボランあるいはカテコールボランを用いた場合、収率、反応の選択性ともに低いものであったが、ジシァミルボランを用いると、

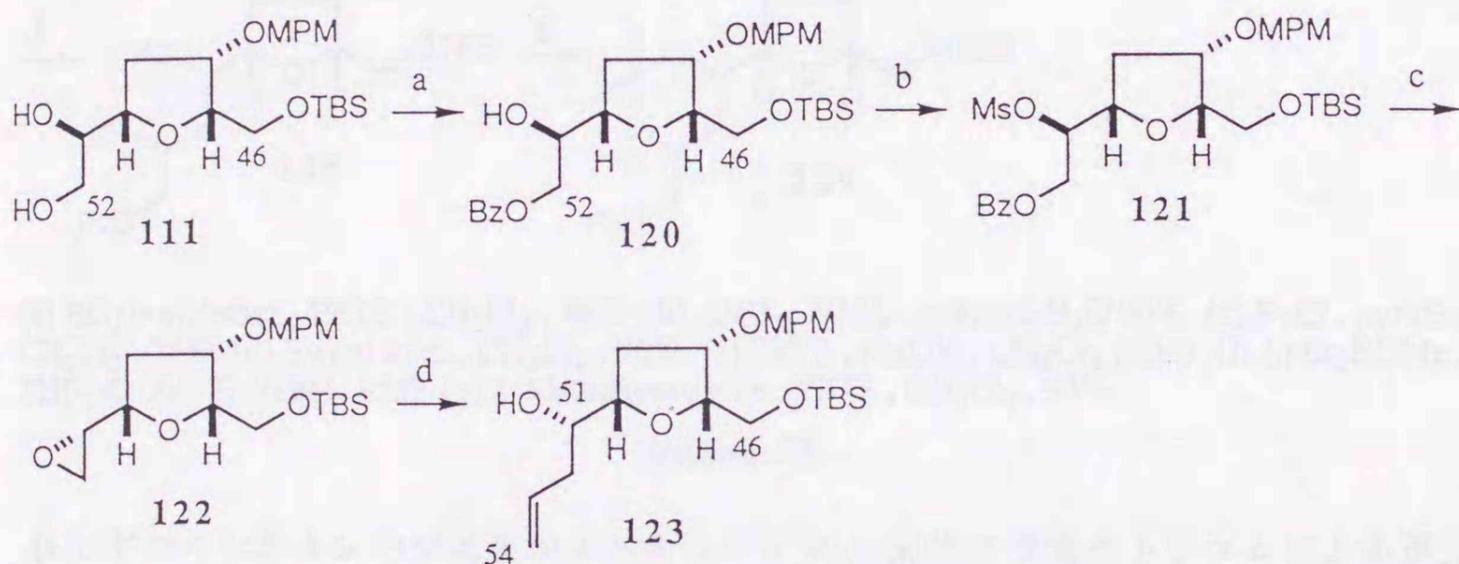


(a) 1) Swern oxid. 2)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ ,  $t\text{-BuOK}$ , THF 82% (b) 1)  $(\text{Sia})_2\text{BH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2) 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 15%  $\text{NaOH aq.}$  98% (c) 1) Swern oxid. 2)  $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{NaH}$ , THF 89% (d) 1N  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$  95% (e)  $\text{TBSCl}$ , imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  98% (f)  $\text{DIBALH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  97% (g) (-)-DETA,  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ ,  $\text{TBHP}$ ,  $\text{MS 4A}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  92%

Scheme 56

ほぼ定量的に 116 が得られた。116 を Swern 酸化後、Horner-Emmons 反応により  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル体 (117) とし、アセトニドからシリル基への保護基の変換を行ない 119 を得た。続いて、DIBAH 還元によってアリルアルコール体 (110) に導いた。Sharpless 反応条件下 110 のエポキシ化を行なうとチタンが Lewis 酸としても作用し、分子内環化反応により、cis-テトラヒドロフラン環が形成され、111 が 92% の収率で得られた (Scheme 56)。

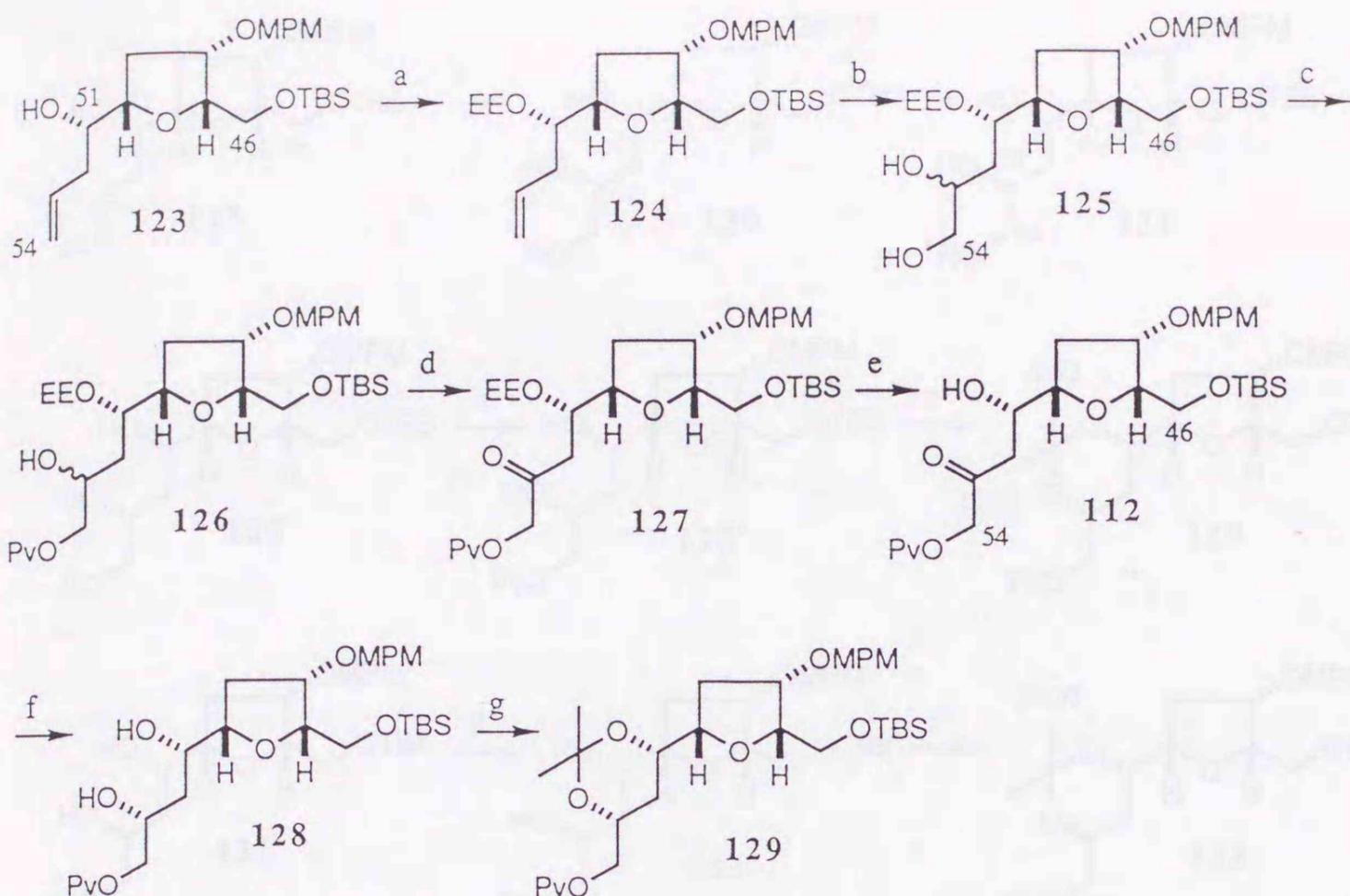
111 の C51 位の水酸基の配置は、ハリコンドリン B のそれとは逆であるため、120、121 を経由するエポキシ化によって C51 位の反転を行なうことにした。121 をメタノール中、炭酸カリウムと反応させて得られる一級アルコール体をカリウム *t*-ブトキシドと反応させる段階的方法により C51 位の反転したエポキシド誘導体 (122) が得られた。122 をヨウ化銅 (I) 触媒存在下、ビニルマグネシウムブロミドと反応させて C54 位までに相当する炭素鎖を導入して 123 とした (Scheme 57)。



(a) BzCl, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 95% (b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97% (c) 1) K<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MeOH  
2) *t*-BuOK, THF 84% (d) CH<sub>2</sub>=CHMgBr, CuI (10 mol%), ether 97%

Scheme 57

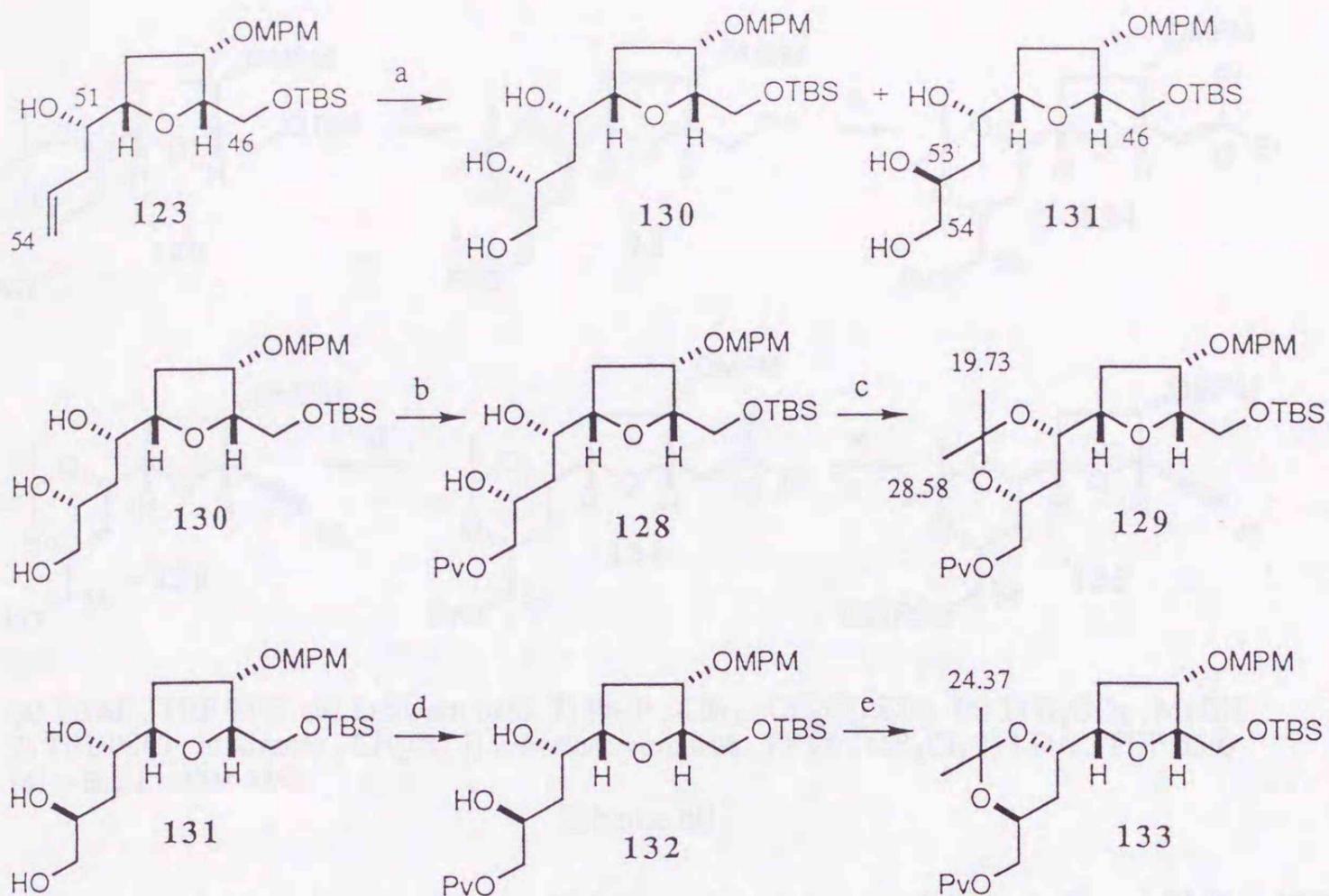
cis-テトラヒドロフラン環の構築と C46~C54 位までの炭素骨格の合成が完了したので、次に  $\beta$ -ヒドロキシケトンの立体選択的還元<sup>35)</sup>により C53 位への立体選択的な水酸基の導入とその立体配置の決定を行なった。123 の二級水酸基をエトキシエチル (EE) 基で保護して、124 をエピマーの等量混合物として得、末端ビニル部分を四酸化オスミウムで酸化して、ジオール体 (125) を四種のジアステレオマーの等量混合物として得た。125 の一級水酸基をピバロイル化して 126 とした後、二級水酸基を Swern 酸化してケトン体 (127) とし、続いて水酸基の脱保護を行なって  $\beta$ -ヒドロキシケトン (112) を得た。112 のジエチルメトキシボラン-水素化ホウ素ナトリウムによる還元<sup>35)</sup>を行なうと、立体選択的に還元が進行し、ジオール体 (128) を 95% の収率で与えた。C53 位水酸基の配置の確認は別途合成によって行なうことにし、128 を 2-メトキシプロペンを用いてアセトニド体 (129) へと導いた (Scheme 58)。



(a) Ethylvinylether, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% (b)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetone- $\text{H}_2\text{O}$  90% (c)  $\text{PvCl}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 78% (d) Swern oxid.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% (e) PPTS, MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93% (f) 1)  $\text{Et}_2\text{BOMe}$ , THF-MeOH 2)  $\text{NaBH}_4$  95% (g) 2-Methoxypropene, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95%

Scheme 58

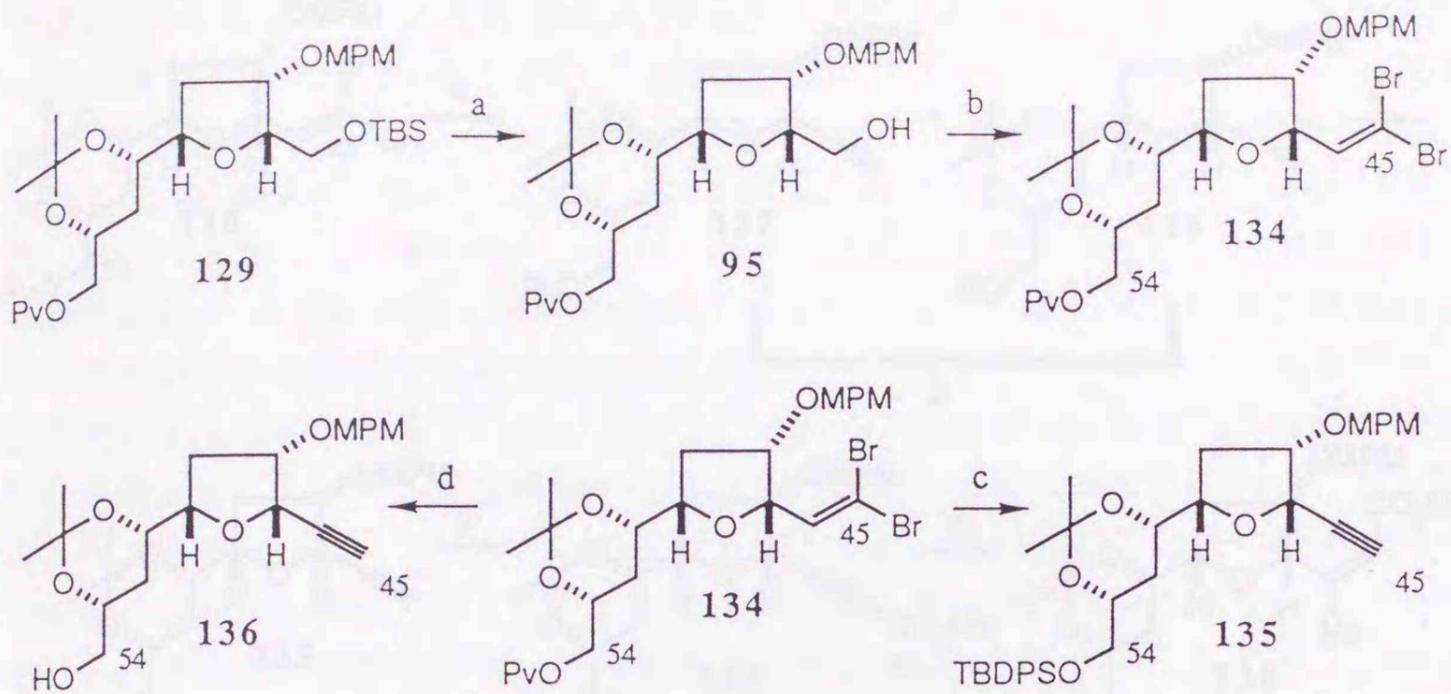
$\beta$ -ヒドロキシケトンのジエチルメトキシボラン-水素化ホウ素ナトリウムによる還元は、キレーションによる制御によって *syn* 選択的であるとされているが、C53位水酸基の立体配置を確かなものとするために次の実験を行なった。123を四酸化オスミウムで酸化して、二種のジオール体の等量混合物を得、ジオール体のカラムクロマト分取により、130と131をそれぞれ単離した。各々のジオールを対応するピバレートに変換すると、130から導かれたピバレートが、 $\beta$ -ヒドロキシケトン(112)のジエチルメトキシボラン-水素化ホウ素ナトリウムによる還元体128と一致した。131から導かれたピバレート(132)をアセトニド体(133)とし、129と133の $^{13}\text{C}$ -NMRを測定した。129の場合、アセトニドのメチル基のケミカルシフトが19.73及び28.58 ppmに現われた。一方、133のそれは24.37及び24.55 ppmに観測された。この結果は129のアセトニドによって形成される六員環が、いす型配座をとっており、133のそれはねじれ舟型配座をとっていることを示唆している。*syn*-1,3-ジオールのアセトニド誘導体はいす型配座をとり、*anti*-1,3-ジオールのアセトニド誘導体はねじれ舟型配座をとることが知られている<sup>36)</sup>ことから、129が目的とする*syn*-1,3-ジオール誘導体であることが確認できた(Scheme 59)。



(a) 1)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetone- $\text{H}_2\text{O}$  79% 2) separation (b)  $\text{PvCl}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  77%  
 (c) 2-Methoxypropene, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95% (d)  $\text{PvCl}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  86% (e) 2-Methoxypropene, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  81%

Scheme 59

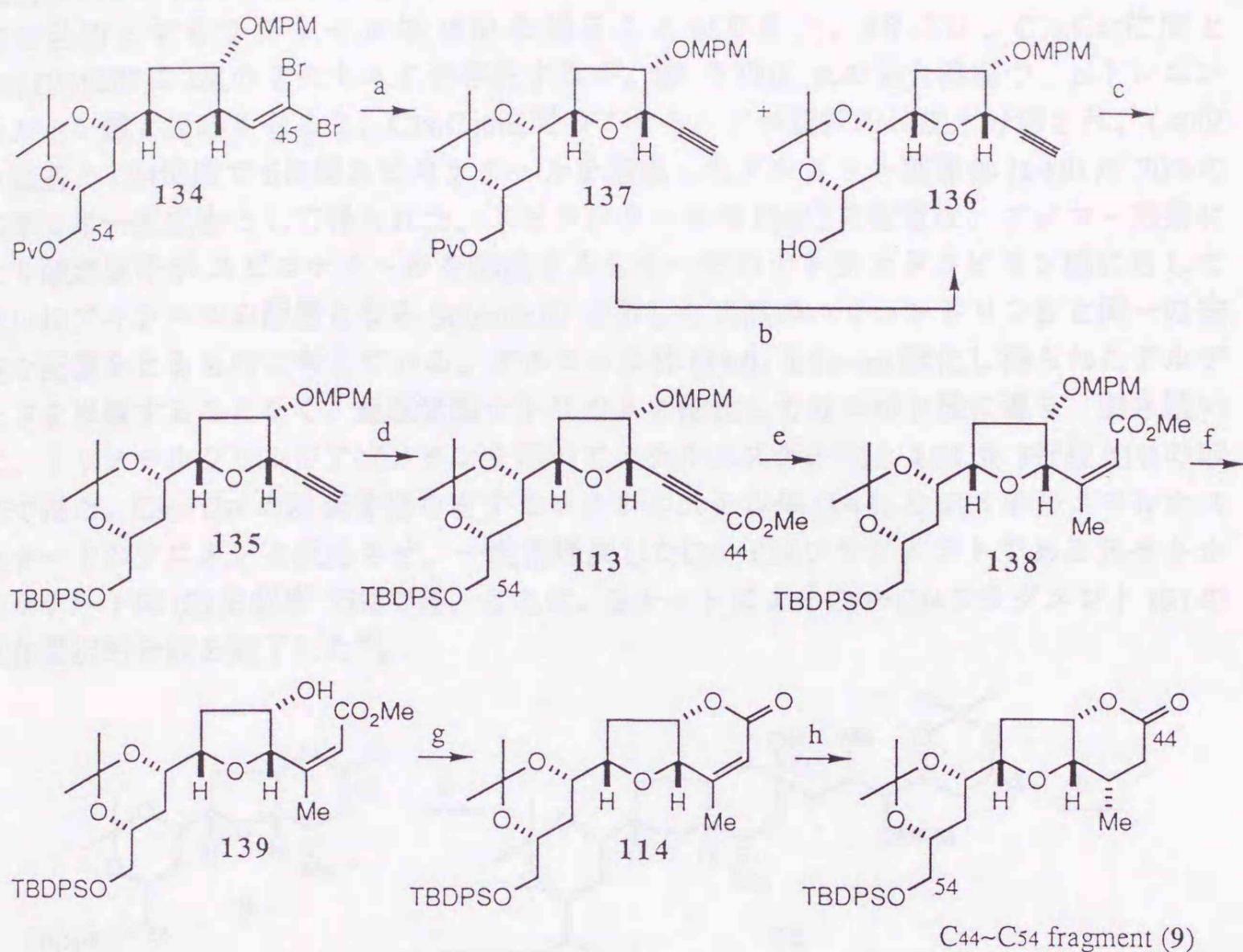
C53位の立体選択的な不斉炭素の構築が完了し、C44~C54フラグメント(9)に必要な6つの不斉中心のうちC47,C48,C50,C51,C53位が揃った129を共通中間アルコール体(7)から効率良く得ることができた。次に、残るC46位へのメチル基の導入を行なった。C46位へのメチル基の導入は、アセチレンカルボン酸誘導体(113)に対してメチル基をcis付加させた後、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン誘導体(114)へと導き、114を立体選択的に還元することにより行なうことにし、まずメチル基の導入に必要なアセチレンカルボン酸誘導体(113)の合成を行なった。C46位以外の不斉が揃った129をアルコール体(95)とした後、ジブロモオレフィン体(134)に導いた。前野らは、ピバレート部分を先にt-ブチルジフェニルシリルエーテルに変換した後、ジブロモオレフィン部分をアセチレン誘導体としていた<sup>12)</sup>が、まったく目的物が得られない場合があり、反応の再現性がなかった。この方法を追試したところ、アセトニドの脱保護や、生成物の分解が起きることが分かった。また、134を過剰のn-ブチルリチウムと反応させ、一工程で136を得ようとしたが、反応系は複雑になり、44%の収率でしか136は得られなかった(Scheme 60)。



(a) TBAF, THF 93% (b) 1) Swern oxid. 2)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  82% (c) 1)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 2) TBDPSCl, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3) 2-Methoxypropene, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4) LDA, THF 55%  
 (d) n-BuLi, ether 44%

Scheme 60

そこで、134のジブロモオレフィン部を先にアセチレンに変換した後、水酸基の保護基の交換を行なうことにした。134をLDAと反応させると、アセチレン誘導体(137)とピバロイル部分も脱離したアセチレン誘導体(136)が合わせて79%の収率で得られた。ピバレート(137)は、炭酸カリウム、メタノールの条件ではほぼ定量的に加水分解され、136に誘導できた。136の水酸基をt-ブチルジフェニルシリル基で保護して、135とした後、リチウムアセチリドを経てアセチレンカルボン酸誘導体(113)を得た。塩化メチルマグネシウムとヨウ化銅(I)より調製したジメチル銅を用い113に対するメチル基のcis付加反応によって138を得、DDQによる脱MPM化を行ない139とし、塩基性条件下でのラクトン化により、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン誘導体(114)へと導いた。114の水素添加反応を行なうと、予想通り環の立体障害の少ない側から還元が進行し、C46位に $\alpha$ -メチルが導入されたC44~C54フラグメント(9)を効率的に得ることに成功した(Scheme 61)。



(a) LDA, THF **138** 56%, **137** 23% (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH 99% (c) TBDPSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 94%  
 (d) n-BuLi, THF then ClCO<sub>2</sub>Me 90% (e) MeMgCl, CuI, THF 89% (f) DDQ, buffer solution(pH 6.86), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% (g) NaH, THF 87% (h) H<sub>2</sub>, 10%Pd-C, ether 98%

Scheme 61

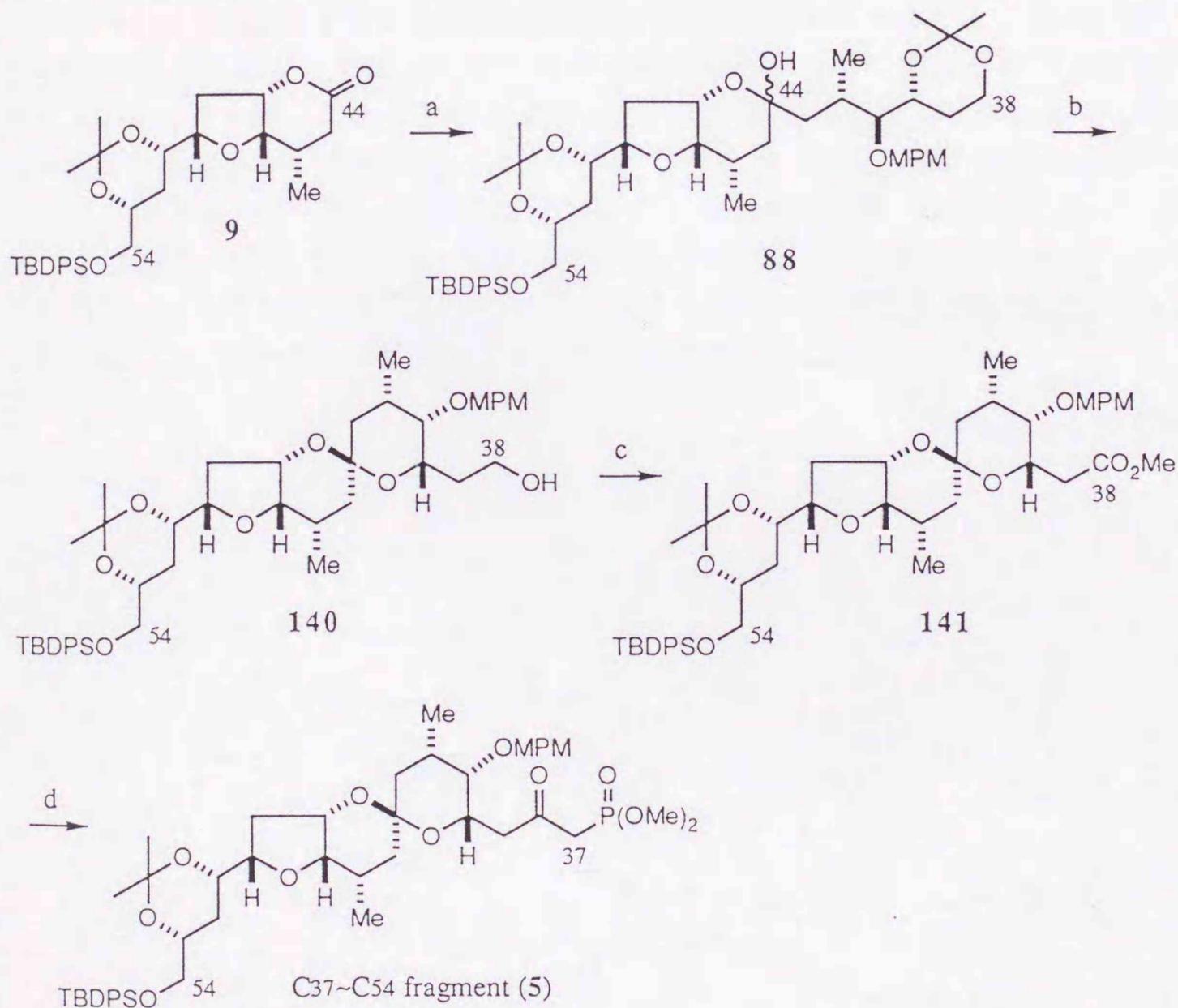
ここに、(+)-酒石酸ジメチルから導かれるアルコール体 (7) を原料として用いた C44~C54フラグメント (9) の効率的かつ立体選択的合成を終了した<sup>34)</sup>。

### 2-3) C38~C43フラグメント (8) と C44~C54フラグメント (9) のカップリングによる C37~C54フラグメント (5) の立体選択的合成

(-)-酒石酸ジエチルより導かれたヨウ素体 C38~C43フラグメント (8) から調製されるアニオンと、(+)-酒石酸ジメチルから得られるラクトン体の C44~C55フラグメント (9) をカップリングさせて C37~C54フラグメント (5) の立体選択的合成を行なうことにした。

エーテル、ペンタン混合溶媒中 -78°C で t-BuLi を用いる条件<sup>37)</sup>によりヨウ素体 C38~C43フラグメント (8) からリチウム塩を調製し、ラクトン (9) との反応を行なったところ、9%でしかカップリング生成物 (88) を得ることができなかった。この原因として、ラクトンがエノール化するためではないかと考え、リチウム塩より塩基性が低いセリウム塩との反応を検討した<sup>38)</sup>。エーテル中 8 より調製したリチウム塩を THF 中、等モルの無水

塩化セリウム (III) と反応させて、セリウム塩に変換し **9** と反応させたところ、84%の収率で目的とするラクトール体 (**88**) を得ることができた。**88** には、C38,C40位間と C51,C53位間に2組のアセトニドが存在するが、**88** をTHF-水の混合溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸と反応させると、C38,C40位間のアセトニドが選択的に加水分解され、C40位水酸基と C44位間で6員環スピロケタールを形成したアルコール誘導体 (**140**) が70%の収率で単一生成物として得られた。スピロケタールのC44位の配置は、アノマー効果により酸素原子がスピロケタールを形成するもう一方のテトラヒドロピラン環に対して互いにアキシシャルの配置となる Scheme 62 に示した天然のハリコンドリンB と同一の安定な配置をとるものと考えている。アルコール体 (**140**) をSwern 酸化し得られたアルデヒドを単離することなく、亜塩素酸ナトリウムで酸化してカルボン酸に導き、引き続いて、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてメチルエステル化し **141** を3行程81%の収率で得た。C38~C54の炭素骨格を有するメチルエステル体 (**141**) をジメチルメチルホスホナートのアニオンと反応させ、一炭素増炭したC37~C54フラグメントであるβ-ケトホスホナート体 (**5**) を収率75%で得、ここに、BルートによるC37~C54フラグメント (**5**) の立体選択的合成を完了した<sup>34)</sup>。



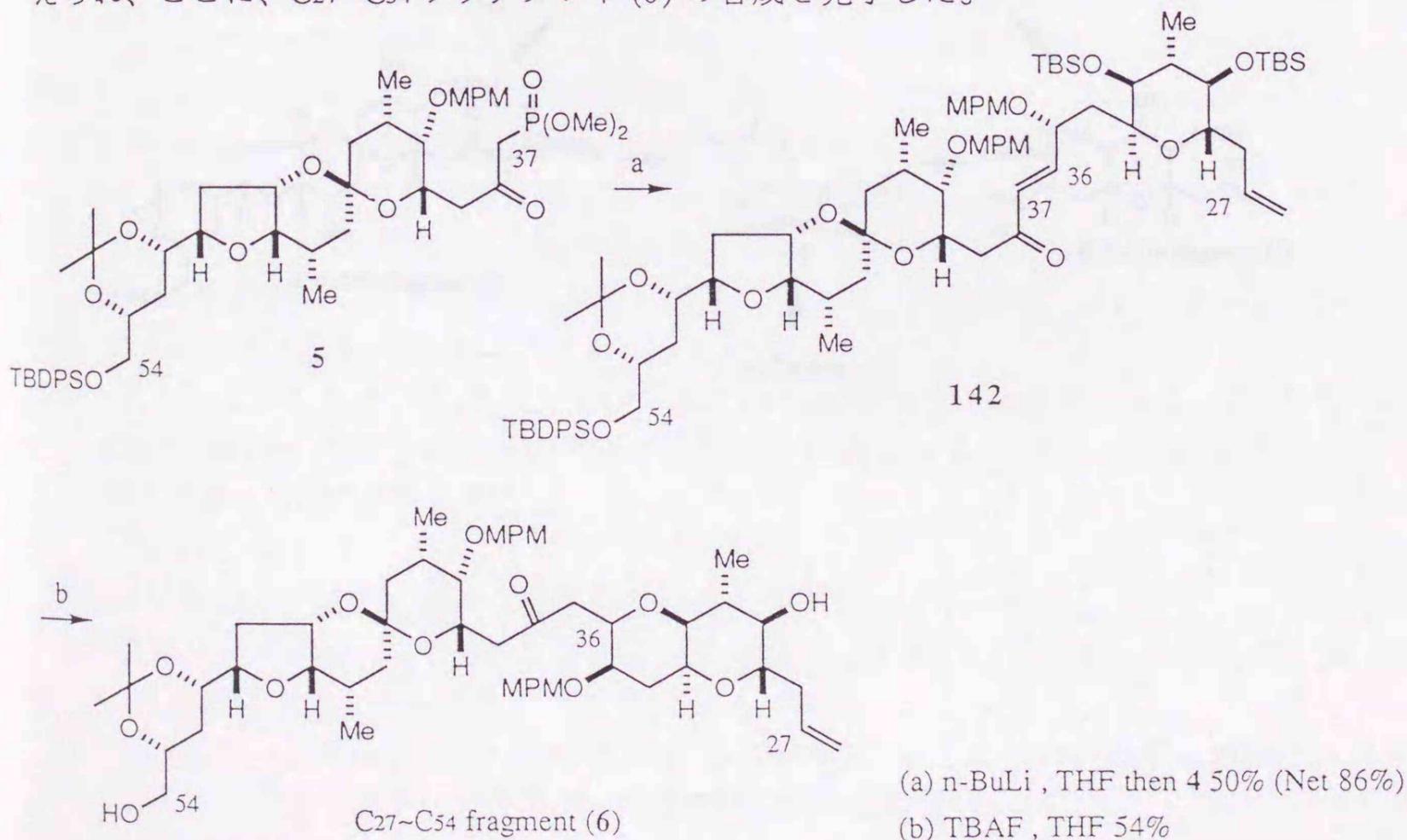
(a) method 1) **8**, t-BuLi, ether -n-pentane 9% (Net 45%) method 2) **8**, t-BuLi, ether then CeCl<sub>3</sub>, THF, 84% (b) *p*-TsOH, THF-H<sub>2</sub>O 70% (d) 1) Swern oxid. 2) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, t-BuOH 3) Me<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>, ether-MeOH 81% (d) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>3</sub>, n-BuLi, THF 75%

Scheme 62



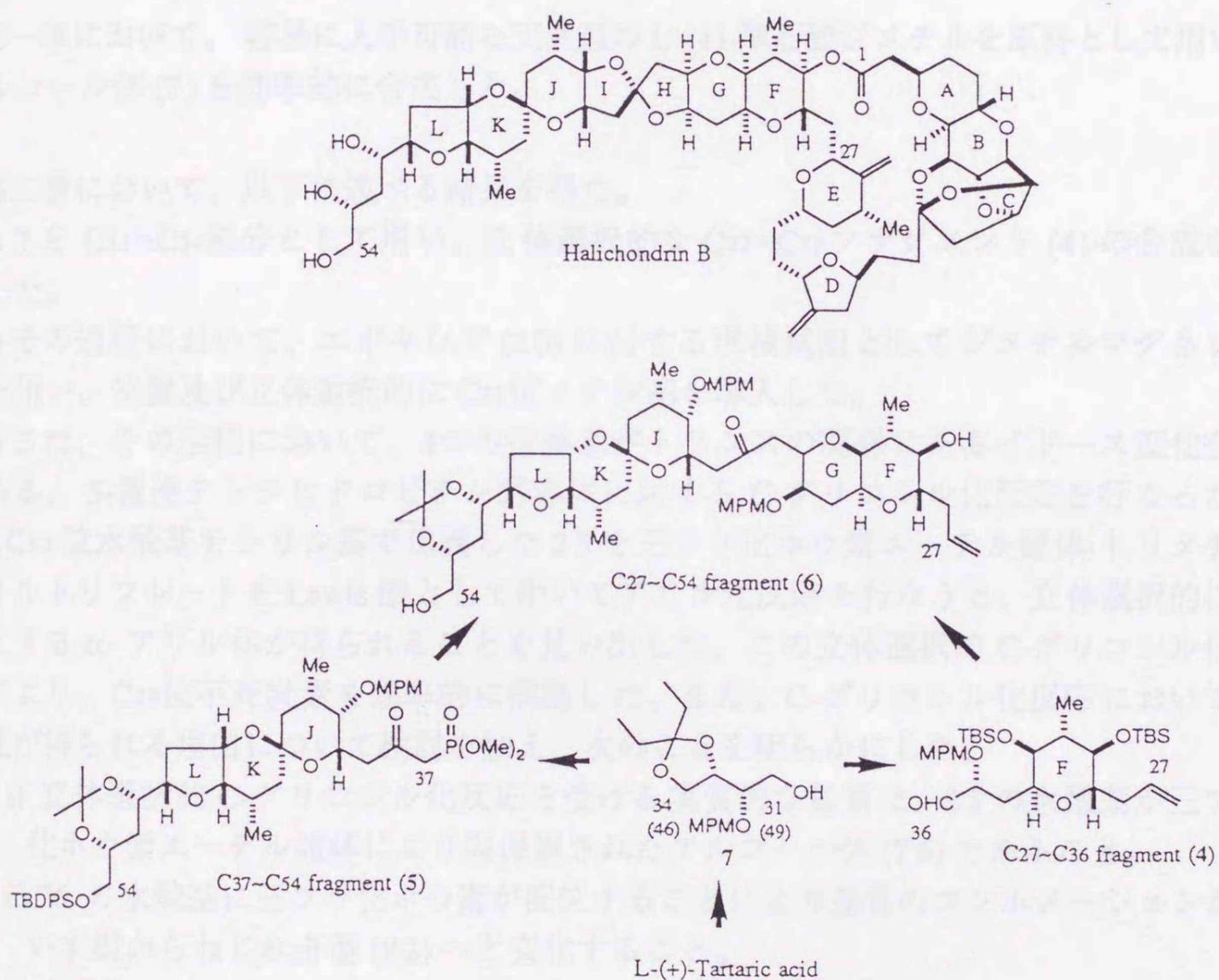
第四章 ハリコンドリンB C27~C54ポリエーテル部分(6)の立体選択的合成

天然型の(+)-酒石酸ジメチルより導かれるアルコール(7)を共通の出発原料として用いて、アルデヒド誘導体 C27~C36フラグメント(4)とβ-ケトホスホナート誘導体 C37~C54フラグメント(5)の2つのフラグメントの立体選択的合成を達成した。そこでいよいよ2つのフラグメントのカップリングを行なった。第三章で得られた C37~C54フラグメント(5)をTHF中n-ブチルリチウムを用いてホスホナートアニオンとし、第二章で得られた C27~C36フラグメント(4)と反応させ50%の収率(4の回収を考慮すると86%の収率)でエノン体(142)を得ることに成功した。THF中TBAFを用いてこのエノン体(142)の脱シリル化を行なうと、C32位水酸基がエノン部にMichael付加し、G環を形成した6が単一生成物として収率54%で得られた(Scheme 63)。6の構造は、<sup>1</sup>H-NMRの測定においてエノンのピークが消失し、ケトンのα位であるC37位プロトンがδ=2.53(dd,1H,J=9.5,16.0Hz),2.93(dd,1H,J=2.5,16.0Hz)に、C39位プロトンがδ=2.45(dd,1H,J=4.0,16.5Hz),3.04(dd,1H,J=8.5,16.5Hz)に観測されること、IRの測定において3450cm<sup>-1</sup>に水酸基、1720cm<sup>-1</sup>にケトンの吸収を示すこと、質量分析で909(M<sup>+</sup>)の分子イオンピークを示すことから決定された。単一生成物として得られた6のC36位の配置は未決定であるが、序論で述べた岸らのハリコンドリンBの合成例<sup>9d)</sup>から酸性条件下、ハリコンドリンBと同一の配置に異性化することが明らかである。従って、仮にC36位の配置が逆であるとしても、合成上最も適当な段階において酸性条件下スピロケタール化を行なうことにより、ハリコンドリンBと同一の立体配置に異性化できると考えられ、ここに、C27~C54フラグメント(6)の合成を完了した。



Scheme 63

以上述べてきたように、著者は、強い抗腫瘍活性を有するポリエーテルマクロリド、ハリコンドリンBの全合成研究の一環として、その重要なポリエーテル部分であるC27~C54フラグメント(6)の立体選択的合成を行なった。即ち、C27~C54フラグメント中のC32,C33位、C40,C41位、C47,C48位の6つの不斉中心が天然の酒石酸と同一の立体配置を有することに着目し、Scheme 64に示したように、容易に入手可能な天然型の(+)-酒石酸より導かれるアルコール体(7)を共通の出発原料として用いてC27~C36フラグメント(4)及びC37~C54フラグメント(5)を立体選択的に合成し、この2つのフラグメントのカップリングによりハリコンドリンBの炭素鎖の半分に相当するC27~C54フラグメント(6)の立体選択的合成に成功した。



## 結語

強い抗腫瘍活性を有する海洋天然物ポリエーテルマクロリド、ハリコンドリンBの全合成研究の一環として、その重要なポリエーテル部分であるC<sub>27</sub>~C<sub>54</sub>フラグメント(6)の立体選択的合成を行なった。6中のC<sub>32</sub>,C<sub>33</sub>位、C<sub>40</sub>,C<sub>41</sub>位、C<sub>47</sub>,C<sub>48</sub>位が酒石酸と同一の立体配置を有することに着目し、酒石酸を原料として用いる合成を行なった。天然型のL-(+)-酒石酸ジメチルよりアルコール体(7)を得、7を共通の原料として用い、6を2つに分けたC<sub>27</sub>~C<sub>36</sub>(4)及びC<sub>37</sub>~C<sub>54</sub>フラグメント(5)をそれぞれ立体選択的に合成した。4と5のカップリングにより6の立体選択的合成を達成した。

第一章において、容易に入手可能な天然型のL-(+)-酒石酸ジメチルを原料として用い、アルコール体(7)を効率的に合成した。

第二章において、以下に述べる結果を得た。

1) 7をC<sub>31</sub>~C<sub>34</sub>部分として用い、立体選択的なC<sub>27</sub>~C<sub>36</sub>フラグメント(4)の合成を達成した。

2) その過程において、エポキシド(20)に対する求核試剤としてジメチルマグネシウムを用い、位置及び立体選択的にC<sub>31</sub>位メチル基を導入した。

3) また、その過程において、4つの置換基がトランスの関係にあるイドース型化合物である、5-置換テトラヒドロピラン誘導体に対するC-グリコシル化反応を行なった。C<sub>30</sub>,C<sub>32</sub>位水酸基をシリル基で保護した25を三フッ化ホウ素エーテル錯体-トリメチルシリルトリフレートLewis酸として用いてアリル化反応を行なうと、立体選択的に目的とする $\alpha$ -アリル体が見いだされた。この立体選択的C-グリコシル化反応により、C<sub>29</sub>位不斉炭素を効率的に構築した。また、C-グリコシル化反応において選択性が得られる理由について検討を加え、次のことを明らかにした。

i) 立体選択的C-グリコシル化反応を受ける実質的な基質は、25の水酸基が三フッ化ホウ素エーテル錯体により脱保護されたアルコール体(76)であること。

ii) 76の水酸基に三フッ化ホウ素が配位することにより基質のコンホメーションが、いす型からねじれ舟型(82)へと変化すること。

ii) トリメチルシリルトリフレートにより、ねじれ舟型コンホメーション(82)から立体選択的にC-グリコシル化反応が進行し、目的とする $\alpha$ -アリル体(79)のみが得られることの3点である。

第三章において、以下に述べる結果を得た。

1) 容易に入手可能なD-(-)-酒石酸ジエチルを原料として用い、C<sub>38</sub>~C<sub>43</sub>フラグメント(8)の立体選択的合成を達成した。

2) 第二章においても原料として用いた7をC<sub>46</sub>~C<sub>49</sub>部分として用い、前野らの方法に改良を加えてC<sub>44</sub>~C<sub>54</sub>フラグメント(9)の立体選択的合成を達成した。

3) 8から調製したセリウム塩と9をカップリングさせた後、一炭素増炭させて

C37~C54フラグメント (5) を立体選択的に得た。

第四章において、以下に述べる結果を得た。

- 1) 第三章で得た 5 と第二章で得た 4 をカップリングさせエノン (142) を得た。
- 2) 142 の脱シリル化を行ない、ハリコンドリン B の炭素鎖の半分に相当する重要なポリエーテル部分である C27~C54フラグメント (6) の立体選択的合成を完了した。

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学薬学部 米光 宰教授に心より感謝いたします。

有益なる御教示、御指導をいただきました北海道大学薬学部 堀田 清博士に深謝いたします。

オキソカルベニウムイオンのMNDO計算を行なっていただきました三共製薬株式会社 成戸 俊二博士に深謝いたします。

有益なる御助言、御討論をしていただきました北海道大学薬学部 濱田 辰夫 助教授、中島 範行博士、西田 まゆみ博士、松嶋 知広修士、ならびに精密合成化学講座の皆様感謝いたします。

合成の一部を担当していただき、また有益なる御助言、御討論をしていただきましたゼリア新薬株式会社 長澤 正明氏、北海道大学薬学部 八谷 俊一郎修士、前野 恭一修士、木佐貫 由賀氏 に深く感謝いたします。

各種スペクトルの測定をしていただきました北海道大学薬学部機器分析センター 三須 由美子氏、千葉 博美氏、中岡 和代氏、ならびに北海道大学薬学部機器分析センターの皆様感謝いたします。

北海道大学薬学部における研究の機会を与えて下さいました大塚製薬株式会社 大塚 明彦社長に深謝いたします。

北海道大学薬学部における研究の機会を与えて下さり、有益なる御助言をいただいた大塚製薬株式会社新薬第三研究所 森田 誠治所長、西 孝夫副所長、梶原 大義所長(現 藤井記念研究所所長)に深く感謝いたします。

質量分析をしていただきました大塚製薬株式会社製剤研究所 永澤 正和氏に感謝いたします。

1994年2月

実験の部

測定装置

IR : JASCO IRA-7

JASCO IR-510

NMR : JEOL JNM GX-100

JEOL JNM GX-270

BRUKER AC-251

化学シフトは、テトラメチルシランを内留標準として化学シフトの 0 値を用いて表示し、シグナルの多重度は d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad) の符号を用いた。また、溶媒シフトの場合、メペタキルが左右対称で容易に重心が求められるものに準じては、その重心の化学シフトを示し、重心を求めにくいものに関しては、化学シフトの幅として示した。

実験の部

メキシンの結合定数は、1 値 (Hz) で表示した。

MASS : JEOL JMX-HX100

JEOL JMX-DX100

基準ピークを 100% としたとき相対強度を電算した。

比放射能 : JASCO DIP-370

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、Merck 社製 Kieselgel 60 (70-120 mesh) を用い、分取用溶剤クロマトグラフィー及び TLC プレートには、Merck 社製 Kieselgel 50F-254 を用いた。

テトラヒドロフラン (THF)、エーテルは、金属ナトリウム-ベンゼン/フェノンナフタレンより、ベンゼン、トルエンは、金属ナトリウムより、四水化リン酸-トリロキソランは、五酸化リン酸より、ジメチルホルムアミド、トリクロロエタンは、水酸化カルシウムより、メタノール、エタノールは、塩酸マグネシウムより、アセトンは、過マンガン酸カリウムよりそれぞれ蒸留して用いた。

## 実験の部

### 測定機器

IR : JASCO IRA-2  
JASCO IR-810  
NMR : JEOL EX-400  
JEOL JNM GX-270  
BRUKER AC-250

化学シフトは、テトラメチルシランを内部標準としたときの  $\delta$  値を用いて表示し、シグナルの多重度は、s : singlet, d : doublet, t : triplet, q : quartet, m : multiplet, br : broad の略号を用いて示した。マルチプレットの場合、スペクトルが左右対称で容易に重心が求められるものに関しては、その重心の化学シフトを示し、重心を求めにくいものに関しては、化学シフトの幅として示した。

スピンの結合定数は、J 値 (Hz) で表示した。

MASS : JEOL JMX-HX100  
JEOL JMX-DX300

基準ピークを100%としたときの相対強度を%表示した。

比旋光度 : JASCO DIP-370

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、Merck 社製 Kieselgel 60 (70-325mesh) を用い、分取用薄層クロマトグラフィー及び TLC プレートには、Merck 社製 Kieselgel 60F-254 を用いた。

テトラヒドロフラン(THF)、エーテルは、金属ナトリウム-ベンゾフェノンケチルより、ベンゼン、トルエンは、金属ナトリウムより、塩化メチレン、クロロホルムは、五酸化二リンより、ジメチルホルムアミド、トリエチルアミンは、水素化カルシウムより、メタノール、エタノールは、金属マグネシウムより、アセトンは、過マンガン酸カリウムよりそれぞれ蒸留して用いた。

## 第一章に関する実験

### Dimethyl (2S,3S)-3hydroxy-2-(4-methoxybenzylidenedioxy)-1,4-butanedioate (**14**)

減圧下加熱乾燥して活性化させたモレキュラーシーブス4Aを充填した Dean-Stark トラップを装着した反応フラスコ中に L-(+)-酒石酸ジメチル (515.0mg, 2.89mol)、ジ-n-ブチルスズオキシド (722.7mg, 2.90mmol) を取り、トルエン (17ml) に溶解させ、アルゴン雰囲気下 2 時間加熱還流させた。溶媒をエバポレート後、得られた残渣を真空ポンプを用いて乾燥させた。得られたスタニレンアセタール中に、アルゴン雰囲気下フッ化セシウム (975.0mg, 6.42mmol)、ヨウ化カリウム (728.2mg, 4.37mmol) を加え、再び真空ポンプを用いて乾燥させた。この混合物中にアルゴン雰囲気下、無水 DMF (17ml) を加えて懸濁させ、続いて 4-メトキシベンジルクロリド (0.59ml, 4.35mmol) を加え、100°C で 4.5 時間激しく攪拌した。溶媒をエバポレートして除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、Rf 値 0.32 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**14**) (208.8mg, 0.70mmol) を収率 24% で得た。

$[\alpha]_D^{26} +81.8^\circ$  (C=0.68, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3500, 2950, 1760, 1615, 1590, 1520, 1440, 1255, 1180, 1140, 1100, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 3.08 (d, 1H, J=9.0Hz), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.31 (d, 1H, J=2.0Hz), 4.36 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.58 (dd, 1H, J=2.0, 9.0Hz), 4.79 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.85~6.89 (m, 2H), 7.17~7.21 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 52.42, 52.63, 55.27, 72.33, 72.53, 113.78, 128.64, 129.98, 159.60, 169.84, 171.45

MS (FAB, m/e) 321 (M<sup>+</sup>+Na, 30%), 297 (M<sup>+</sup>-1, 6.9%), 241 (2.3%), 184 (4.4%), 165 (11%), 149 (15%), 137 (20%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 321.0950 found 321.0971

上記の実験に準じ、Table 1 に示した条件で他の実験を行なった。

### Dimethyl (2S,3S)-2,3-(4-methoxybenzylidenedioxy)-1,4-butanedioate (**15**)

減圧下加熱乾燥して活性化させたモレキュラーシーブス4Aを充填した Dean-Stark トラップを装着した反応フラスコ中に L-(+)-酒石酸ジメチル (45.0g, 0.25mol) を取り、無水ベンゼン (500ml) に溶解させた。この溶液に p-アニスアルデヒドジメチルアセタール (134.2g, 0.74mol)、続いて p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.0g, 5.3mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 16 時間加熱還流させた。反応混合物を放冷後、トリエチルアミン (1ml) を

加えて反応を停止させ、続いて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3 後に 1:1) に付し、Rf 値 0.19 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の白色粉末状結晶 (**15**) (72.8g, 0.25mol) を収率 97% で得た。

mp. 71~72 °C (実測値) [文献値 72~73 °C]<sup>15)</sup>

$[\alpha]_D^{27}$  -35.1° (C=1.11, MeOH) [文献値  $[\alpha]_D^{24}$  -18.8° (C=21, MeOH)]<sup>15)</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.84 (d, 1H, J=4.0Hz), 4.96 (d, 1H, J=4.0Hz), 6.10 (s, 1H), 6.87~6.96 (m, 2H), 7.47~7.55 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 52.82, 52.84, 55.29, 77.20, 77.34, 106.72, 113.78, 127.34, 128.72, 160.95, 169.54, 170.14

MS (m/e) 296 (M<sup>+</sup>, 5.6%), 295 (16%), 237 (36%), 152 (94%), 135 (100%), 121 (45%), 108 (25%), 77 (12%), 59 (10%)

Anal. (%) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> C; 56.76, H; 5.44

found C; 56.51, H; 5.21

#### (2S,3S)-2,3-(4-Methoxybenzylidenedioxy)-1,4-butanediol (**12**)

氷冷、アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (2.5g, 65.9mmol) を無水THF (25ml) に懸濁させ、同条件下、この懸濁液中に **15** (10.0g, 33.8mmol) の無水THF (100ml) 溶液を20分かけて加え、滴下終了後、室温、アルゴン雰囲気下1時間攪拌した。次に反応混合物を再び氷冷し、アルゴン雰囲気下、もはや水素の発生が見られなくなるまでメタノールを加えて反応を停止させた。続いて、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を加えて30分、水 (7.5ml) を加えて更に30分間室温で攪拌し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。セライトを敷いたヌッチェを用いてこの混合物を濾過し、セライトパッドをTLC上で目的物が検出されなくなるまで塩化メチレンで繰り返し洗った。濾液を合わせて濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取 (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール = 10:1) に付し、Rf 値 0.19 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の粘稠な無色油状化合物 (**12**) (7.4 g, 30.8mmol) を収率 91% で得た。この化合物は、冷所で保管すると白色粉末状結晶となった。

mp. 52~53 °C

$[\alpha]_D^{25}$  +10.5° (C=1.92, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3360, 2930, 1615, 1520, 1440, 1390, 1305, 1250, 1175, 1025

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.88~2.16 (brt, 2H, J=6.0Hz), 3.72~4.00 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.14~4.24 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.86~6.97 (m, 2H), 7.35~7.46 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 55.31, 62.29, 62.40, 78.29, 79.23, 103.82, 113.69, 113.86, 127.99, 129.28, 160.62

MS (m/e) 240 (M<sup>+</sup>, 21%), 239 (65%), 209 (33%), 137 (83%), 135 (100%), 121 (36%)

Exact MS calcd for  $C_{12}H_{16}O_7$  ( $M^+$ ) 240.0970 found 240.0999

Anal. (%) calcd for  $C_{12}H_{16}O_5$  C; 59.99, H; 6.71

found C; 59.83, H; 6.60

(2S,3S)-2,3-(4-Methoxybenzylidenedioxy)-1,4-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)butane (**16**)

氷冷、アルゴン雰囲気下、**12** (41.3g, 171.9mmol) の無水塩化メチレン (600ml) 溶液にイミダゾール (25.7g, 0.38mol) 続いて、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (57.0g, 0.38mol) を加えた。氷浴を除き、室温で30分間攪拌を行なった後、反応混合物を再び氷冷し、水を加えて反応を停止した。混合物に飽和食塩水を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf 値 0.76 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (**16**) (78.5 g, 167.5mol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{25} +10.5^\circ$  (C=1.11,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2900, 2850, 1610, 1520, 1460, 1250, 1080

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.08 (s, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 3.74~3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dt, 1H, J=6.0, 4.0Hz), 4.18 (dt, 1H, J=5.0, 6.0Hz), 5.91 (s, 1H), 6.85~6.90 (m, 2H), 7.24~7.42 (m, 2H)

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) -5.38, 18.32, 25.90, 55.29, 63.93, 64.01, 79.15, 104.03, 113.62, 128.14, 130.03, 160.38

MS (m/e) 4.68 ( $M^+$ , 7.1%), 467 (13%), 411 (7.8%), 143 (23%), 117 (86%), 89 (100%), 7.3 (99%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{24}H_{44}O_5Si_2Na$  ( $M^+ + Na$ ) 491.2625 found 491.2633

(2S,3S)-1,4-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-butanol (**17**)

**16** (1.64g, 3.50mmol) の無水塩化メチレン 溶液 (16ml) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78°C で 0.94 M 水素化ジイソブチルアルミニウム (n-ヘキサン溶液) (19.0ml, 17.9mmol) を滴下し、-78°C で1時間、更に -30°C で30分間攪拌を行なった。アルゴン雰囲気下 -30°C でもはや水素の発生が見られなくなるまでメタノールを加えて反応を停止させ、飽和食塩水を加えて塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.60 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (**17**) (1.34g, 2.85mmol) を収率 81% で得た。

$[\alpha]_D^{27} +23.4^\circ$  (C=1.16,  $CHCl_3$ )

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3480, 2930, 2850, 1615, 1520, 1465, 1390, 1250, 1175, 1100  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.53 (d, 1H, J=6.0Hz), 3.55~  
3.85 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.53 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.69 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.85~6.89 (m,  
2H), 7.24~7.28 (m, 2H)  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -5.45, -5.37, 16.23, 25.88, 55.26, 63.05, 63.78, 71.71,  
72.89, 78.03, 113.75, 129.55, 130.66, 159.24  
MS (m/e) 470 (M<sup>+</sup>, 0.3%), 469 (1.1%), 364 (2.2%), 122 (10%), 121 (100%)  
Exact MS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 493.2781 found 493.2766

(2S,3S)-2-(4-Methoxybenzyloxy)-3,4-pentylidenedioxy-1-butanol (7)

17 (115.8mg, 0.24mmol) のメタノール (1ml) 溶液に *dl*-カンファースルホン酸 (4.0mg, 0.02mmol) を加え、室温で1時間攪拌後、トリエチルアミン 20.0μl を加えて反応を停止させた。溶媒を留去後、真空ポンプを用いて乾燥を行ない、得られた粗トリオール体を単離することなく無水ベンゼン (1ml) に溶解させた。この溶液に、3,3-ジメトキシペンタン (75.0ml, 0.49mmol)、次いで、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (5.3mg, 0.03mmol) を加え、室温で3時間攪拌後、反応溶液中に、トリエチルアミン 20.0μl を加えて反応を停止させた。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.22 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (7) (67.9mg, 0.22mmol) を収率 92% で得た。

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -28.3° (C=1.07, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 2950, 1600, 1500, 1240

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.91 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.59~1.72 (m, 4H), 2.13 (brs, 1H), 3.52~3.59 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J=8.0, 8.5Hz), 3.81 (s, 3H), 4.00 (dd, 1H, J=6.5, 8.0Hz), 4.26 (ddd, 1H, J=6.0, 6.5, 8.5Hz), 4.62 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.75 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.86~6.91 (m, 2H), 7.28~7.32 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 8.07, 8.22, 29.13, 29.59, 55.27, 61.69, 66.18, 72.47, 77.27, 79.05, 113.35, 113.88, 129.57, 130.34, 159.35

MS (m/e) 310 (M<sup>+</sup>, 0.1%), 295 (0.2%), 281 (2.8%), 224 (7.3%), 193 (2.8%), 129 (15%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 310.1795 found 310.1604

7 の大量合成

減圧下加熱乾燥して活性化させたモレキュラーシーブス4Aを充填した Dean-Stark トラップを装着した反応フラスコ中に、アルゴン雰囲気下 L-(+)-酒石酸ジメチル (1021g, 5.73mol) を取り、無水ベンゼン (5l) に溶かし、*p*-アニスアルデヒドジメチルアセタール (2528g, 13.87mol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (22g, 0.12mol) を加え27時間還流さ

せた。トリエチルアミン (20ml) を加え反応を停止させ、溶媒を留去後、得られた残渣をヘキサン-エーテルより再結晶し、白色粉末状結晶 (**15**) (1417g, 4.78mol) を得た。

氷冷アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (150g, 3.95mol) を無水THF (2l) に懸濁させ、**15** (600g, 2.03mol) の無水THF溶液 (2.5l) を滴下漏斗を用いて少量ずつ加え、滴下終了後、同条件下1時間攪拌した。氷冷アルゴン雰囲気下、反応混合物中に、もはや水素が発生しなくなるまでメタノールを少量ずつ加え、続いて注意深く水 (150g) を加えた。発熱がおさまった後、15%水酸化ナトリウム水溶液 (150ml) を加えて30分攪拌し、さらに水 (350ml) を加え30分攪拌した。得られた混合物中に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、不溶物をセライト濾過により除き、セライトパッドを塩化メチレンで繰り返し洗った。濾液をあわせ、減圧下溶媒を留去し、油状の粗 **12** (482g) を得た。同様に **15** (817g, 2.76mol) を処理し、粗 **12** (787g) を得た。

アルゴン雰囲気下、粗 **12** (1269g, ca 5.28mol) を無水塩化メチレン (5l) に溶かし、氷冷下イミダゾール (791g, 11.62mol)、*t*-ブチルクロロジメチルシラン (1632g, 10.83mol) を加え、室温で1時間攪拌した。飽和食塩水を加えて反応を停止させ、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、油状の粗 **16** (2494g) を得た。

-40°Cアルゴン雰囲気下、粗 **16** (825g, ca 1.76mol) の無水塩化メチレン溶液 (3l) に1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン溶液) (2.6l, 3.9mol) を滴下漏斗を用いて少量ずつ加え、滴下終了後、同条件下1時間攪拌した。反応混合物中に、もはや水素が発生しなくなるまでメタノールを少量ずつ加え、続いて注意深く水 (555g) を加えた。発熱がおさまった後、15%水酸化ナトリウム水溶液 (555ml) を加えて30分攪拌し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた。セライト濾過により不溶物を除き、セライトパッドを塩化メチレンで繰り返し洗った。濾液をあわせ、減圧下溶媒を留去し、油状の粗 **17** (530g) を得た。同様に **16** (832g, 837g) を処理し、それぞれ、粗 **17** (705g, 802g) を得た。

粗 **17** (2037g, ca 4.33mol) をメタノール (10l) に溶かし、氷冷攪拌下、*dl*-カンファースルホン酸 (40g, 0.17mol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物中にトリエチルアミン (48ml, 0.34mol) を加えて停止させた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を無水ベンゼン (7l) に溶かし、氷冷攪拌下、3,3-ジメトキシペンタン (1350g, 10.21mol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (74g, 0.39mol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物中にトリエチルアミン (110ml, 0.79mol) を加えて停止させた後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を1N塩酸で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、油状の粗 **7** (1280g) を得た。

(2*S*,3*S*)-1-(3,5-Dinitrobenzyloxy)-2-(4-methoxybenzyloxy)-3,4-pentylidenedioxybutane (**18**)

粗7 (1280g, ca 4.11mol) を無水塩化メチレン (7l) に溶かし、氷冷下トリエチルアミン (825ml, 5.92mol)、3,5-ジニトロベンゾイルクロリド (1137g, 4.93mol) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶 (**18**) (1844g, 3.65mol) を得た。

mp. 81~82 °C

$[\alpha]_D^{27}$  -52.8° (C=0.13, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3020, 1740, 1635, 1620, 1555, 1520, 1470, 1355, 1290, 1260, 1220, 1175, 1085

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.92 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.66 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.71 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.70 (s, 3H), 3.80~3.93 (m, 2H), 4.07 (dd, 1H, J=7.5, 8.0Hz), 4.32 (dd, 1H, J=7.5, 13.0Hz), 4.45~4.56 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.72 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.70~6.73 (m, 2H), 7.21~7.24 (m, 2H), 9.03 (d, 2H, J=2.0Hz), 9.23 (t, 1H, J=2.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 8.15, 8.27, 28.75, 29.44, 55.13, 65.80, 65.88, 72.88, 75.96, 76.18, 113.71, 113.75, 122.38, 129.35, 129.75, 129.89, 133.51, 148.57, 159.27, 162.31

MS (FAB, m/e) 527 (M<sup>+</sup>+Na, 9.5%), 475 (4.8%), 413 (27%), 391 (33%), 369 (5.6%), 313 (4.0%), 279 (6.5%), 195 (9.7%), 149 (69%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 527.1642 found 527.1638

Anal. (%) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub> C; 57.14, H; 5.59, N; 5.55  
found C; 57.08, H; 5.47, N; 5.56

**18** (1421g, 2.82mol) をTHF (2.5l) に溶かし、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1l) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を原点成分を除く程度のシリカゲルショートカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、無色油状の **7** (882g) を得た。同様に **18** (423g) を処理し、**7** (224g) を得た。

結局、L-(+)-酒石酸ジメチル (1021g, 5.73mol) より7行程、収率62%で **7** (1106g, 3.55 mol) を得た。

## 第二章第一節に関する実験

### (3S,4S)-1,1-Dibromo-3-(4-methoxybenzyloxy)-4,5-pentylidenedioxy-1-pentene (26)

塩化オギザリル (0.21ml, 2.41mmol) の無水塩化メチレン (7ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下  $-78^{\circ}\text{C}$  でジメチルスルホキシド (0.23ml, 3.24mmol) を加えた。同条件下、この溶液を5分間攪拌後、7 (503.2mg, 1.62mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液をカニューレを用いて30分にわたって加え、得られた懸濁液を  $-78^{\circ}\text{C}$  で20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (0.90ml, 6.46mmol) を少量ずつ滴下した。反応混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で10分間、更に  $-60^{\circ}\text{C}$  で10分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、続いて、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:1) に付し、TLC上でテーリングする粗アルデヒド体 (448.3mg) を淡黄色油状物質として得た。このアルデヒド体を直ちに次のジブromoオレフィン化に用いた。

一方、四臭化炭素 (1.89g, 5.70mmol) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液に、氷冷アルゴン雰囲気下、カニューレを用いてトリフェニルホスフィン (2.99g, 11.40mmol) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液を加え、この混合溶液を  $0^{\circ}\text{C}$  で10分間、更に  $-78^{\circ}\text{C}$  で10分間攪拌した。この溶液中に  $-78^{\circ}\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、粗アルデヒド体の無水塩化メチレン (10ml) 溶液をカニューレを用いて加えた。滴下終了後、同条件下20分間攪拌を行ない、反応溶液中に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を一気に加えて反応を停止させた。続いて、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を除いて、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.60 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (26) (643.3mg, 1.39mmol) を収率 82% (2行程) で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +23.7^{\circ}$  (C=0.79,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2970, 2940, 1615, 1515, 1465, 1305, 1250, 1175, 1035

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.88 (dd, 3H,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 0.89 (dd, 3H,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 1.55~1.70 (m, 4H), 3.75~3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.94~4.01 (m, 1H), 4.12~4.25 (m, 2H), 4.42 (d, 1H,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4.61 (d, 1H,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 6.41 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.85~6.90 (m, 2H), 7.25~7.30 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 8.07, 8.17, 28.86, 29.42, 55.27, 65.67, 70.80, 76.93, 79.00, 93.97, 113.75, 113.95, 129.58, 129.74, 135.69, 159.32

MS (FAB, m/e) 489 ( $^{81}\text{Br}_2\text{M}^+\text{Na}$ , 4.5%), 487 ( $^{79,81}\text{Br}_2\text{M}^+\text{Na}$ , 8.3%), 489 ( $^{79}\text{Br}_2\text{M}^+\text{Na}$ , 4.7%), 466 (2.9%), 465 (5.8%), 464 (5.9%), 463 (9.1%), 462 (3.5%), 461 (4.7%), 437 (20%), 435 (34%), 433 (22%), 327 (32%), 297 (10%), 241 (12%), 213 (10%), 154 (14%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$   $^{79}\text{Br}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ) 484.9939 found 484.9963

Methyl (4S,5S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-5,6-pentylidenedioxy -2-hexynoate (27)

フレームドライを行なった反応フラスコに **26** (432.2mg, 0.93mmol) の無水THF (10ml) 溶液を取り、アルゴン雰囲気下 -78°C で、1.55M n-ブチルリチウム (n-ヘキサン溶液) (4.2ml, 6.51mmol) を加えた。同条件下、1時間攪拌後、このリチウム塩溶液中に新たに蒸留したメチルクロロ炭酸エステル (0.50ml, 6.47mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後昇温させ、室温で1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。エーテルで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を除いて、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.57 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の淡黄色油状化合物 (**27**) (209.9mg, 0.58mmol) を収率62%で得た。

$[\alpha]_D^{26} +119.5^\circ$  (C=0.43, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2980, 2945, 2220, 1725, 1520, 1255, 1085

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.86 (t, 3H, J=7.5), 0.87 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.61 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.64 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84~3.94 (m, 1H), 4.07~4.16 (m, 1H), 4.22~4.31 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.78 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.88 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.5Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.99, 8.09, 28.93, 29.44, 52.86, 55.29, 66.69, 69.49, 71.08, 77.20, 78.65, 83.18, 113.90, 114.43, 128.54, 130.01, 135.34, 159.61

MS (FAB, m/e) 385 (M<sup>+</sup>+Na, 5.6%), 361 (M<sup>+</sup>-1, 8.6%), 333 (28%), 281 (2.2%), 245 (6.4%), 225 (5.3%), 195 (4.8%), 129 (46%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 385.1637 found 385.1640

Methyl (2Z,4S,5S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-5,6-pentylidenedioxy -2-hexenoate (28)

還元による合成法

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコに 5% Pd-BaSO<sub>4</sub> (161.7mg)、**27** (383.3mg, 1.06mmol) を取り、酢酸エチル (4ml) と、キノリン (24.1 $\mu$ l) を加えた。反応フラスコ中を水素で置換し、常温常圧で15分間激しく攪拌しながら水素添加を行なった。反応容器をアルゴンで置換した後、触媒を濾別し、塩化メチレンで洗った。濾液を合わせ、0.5N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.28 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) の無色油状化合物 (**28**) (324.5mg, 0.95mmol) を収率90%で得た。

$[\alpha]_D^{27} -9.50^\circ$  (C=1.39, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2975, 2940, 2880, 1730, 1650, 1620, 1520, 1465, 1440, 1405, 1305, 1255, 1205, 1085, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.87 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.62 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.67 (t, 2H, J=7.5Hz), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (dd, 1H, J=8.0, 8.0Hz), 3.93 (dd, 1H, J=6.5, 8.0Hz), 4.20 (ddd, 1H, J=5.5, 6.5, 8.0Hz), 4.44 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.5Hz), 5.13 (dd, 1H, J=5.5, 9.0Hz), 6.48 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.17 (dd, 1H, J=9.0, 11.5Hz), 6.80~6.93 (m, 2H), 7.18~7.32 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 8.06, 8.12, 29.14, 29.56, 51.46, 55.24, 65.78, 71.17, 74.30, 78.04, 113.62, 113.68, 122.79, 129.39, 130.30, 146.22, 166.11

MS (m/e) 364 (M<sup>+</sup>, 0.2%), 335 (8.8%), 142 (12%), 129 (44%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 364.1886 found 364.1886

#### Still の方法による合成

塩化オギザリル (1.55ml, 17.77mmol) の無水塩化メチレン (40ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下 -78°C でジメチルスルホキシド (1.68ml, 3.24mmol) を少量ずつ加えた。同条件下、この溶液を10分間攪拌後、7 (1.84g, 5.92mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液をカニューレを用いて40分にわたって加え、得られた懸濁液を -78°C で20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (6.6ml, 47.35mmol) の無水塩化メチレン (40ml) 溶液をカニューレを用いて1時間にわたって少量ずつ滴下した。反応混合物を -78°C で20分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、続いて、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲル分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、粗アルデヒド体を得た。このアルデヒド体をただちに次の反応に用いた。

一方、フレイムドライを行なった反応フラスコにビス-2,2,2-トリフルオロエチル(メトキシカルボニルメチル)ホスホナート (2.26g, 7.10mmol)、8-クラウン-6-エーテル (7.81g, 29.55mmol) を取り、アルゴン雰囲気下 -78°C で、無水 THF (100ml) に懸濁させた。同条件下、この懸濁液中に 0.6N カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (無水THF溶液) (11.8ml, 7.08mmol) を加え、30分間攪拌を行なった。このカリウム塩溶液中に、粗アルデヒド体の無水THF溶液 (20ml) をカニューレを用いて -78°C で30分間かけて滴下した。反応混合物を -78°C、アルゴン雰囲気下、1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。還元法により表記化合物を得たのと同様な方法で単離を行ない、270MHz NMRより、cis:trans 比 13:1 の無色油状化合物 (28) (1.95g, 5.34mmol) を収率 90% で得た。

#### Methyl (2Z,4S,5S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-5,6-dihydroxy -2-hexenoate (29)

28 (214.5mg, 0.59mmol) のメタノール溶液 (8ml) に1N 塩酸 (4ml) を加え、室温で2時間

攪拌した。この反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取（展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=10:1）に付し、Rf値 0.39（塩化メチレン:メタノール=10:1）の無色油状化合物 (**29**) (170.8mg, 0.58mmol) を収率 98% で得た。

$[\alpha]_D^{27} -5.95^\circ$  (C=1.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2950, 1720, 1650, 1615, 1520, 1440, 1400, 1305, 1250, 1205, 1180, 1120, 1070, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 2.60 (dd, 1H, J=6.0, 6.0Hz), 2.93 (d, 1H, J=5.0Hz), 3.63~3.78 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.38 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.53 (d, 1H, J=11.0Hz), 5.08 (ddd, 1H, J=1.0, 5.0, 8.5Hz), 6.06 (dd, 1H, J=1.0, 11.5Hz), 6.25 (dd, 1H, J=8.5, 11.5Hz), 6.83~6.97 (m, 2H), 7.20~7.25 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 51.63, 55.27, 63.23, 71.56, 73.48, 75.85, 113.90, 123.08, 129.54, 129.72, 147.58, 159.50, 166.84

MS (FAB, m/e) 319 (M<sup>+</sup>+Na, 21%), 295 (M<sup>+</sup>-1, 12%), 279 (2.0%), 241 (6.6%), 189 (6.1%), 159 (12%), 137 (44%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 319.1158 found 319.1133

Methyl (2Z,4S,5S)-5-hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-6-tert-butylidiphenylsilyloxy-2-hexenoate (**30**)

氷冷、アルゴン雰囲気下、**29** (1.42g, 4.81mmol) の無水塩化メチレン溶液 (14ml) 溶液にイミダゾール (0.49g, 7.20mmol) 続いて、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.88ml, 7.23mmol) を加えた。氷浴を除き、室温で1時間攪拌を行なった後、反応混合物を再び氷冷し、水を加えて反応を停止させた。混合物に飽和食塩水を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取（展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4）に付し、Rf値 0.31（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3）の無色油状化合物 (**30**) (2.47g, 4.62mmol) を収率 96% で得た。

$[\alpha]_D^{26} -7.37^\circ$  (C=1.14, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3460, 3070, 3000, 2930, 2850, 1725, 1620, 1520, 1470, 1430, 1400, 1250, 1180, 1115, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.05 (s, 9H), 2.55 (d, 1H, J=5.5Hz), 3.65~3.84 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.50 (d, 1H, J=11.0Hz), 5.20 (ddd, 1H, J=1.0, 3.5, 9.0Hz), 5.98 (dd, 1H, J=1.0, 12.0Hz), 6.29 (dd, 1H, J=9.0, 12.0Hz), 6.79~6.83 (m, 2H), 7.14~7.18 (m, 2H), 7.34~7.43 (m, 6H), 7.64~7.68 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 19.23, 26.81, 51.42, 55.24, 64.52, 71.21, 74.03, 74.45,

113.71, 122.29, 127.67, 129.52, 129.66, 130.10, 133.35, 135.60, 147.30, 159.23, 166.17

MS (FAB, m/e) 557 ( $M^+Na$ , 17%), 533 ( $M^+-1$ , 1.1%), 379 (1.1%), 319 (2.1%), 287 (2.0%), 241 (2.1%), 197 (9.5%), 181 (4.0%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{31}H_{38}O_6SiNa$  ( $M^+Na$ ) 557.2336 found 557.2319

(5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-5,6-dihydro-5-(4-methoxybenzyloxy)-2H-pyran-2-one (19)

43 (11.8mg, 22.0mmol) の無水ベンゼン (1.0ml) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (4.2mg, 22.0mmol) を加え室温で17時間攪拌した。反応混合物中に過剰のトリエチルアミンを加えて反応を停止し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルTLC (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) を用いて精製し、Rf 値 0.26 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (19) (10.6mg, 21.0mmol) を収率 95% で得た。

$[\alpha]_D^{27} +119.6^\circ$  (C=1.22,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 3050, 2920, 2850, 1720, 1610, 1515, 1425, 1240, 1100

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.07 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (dd, 1H, J=5.5Hz, 10.0Hz), 4.12 (dd, 1H, J=8.0Hz, 10.0Hz), 4.18 (dd, 1H, J=3.0Hz, 5.5Hz), 4.45 (ddd, 1H, J=3.0Hz, 5.5Hz, 8.0Hz), 4.56 (s, 2H), 6.29~6.47 (m, 1H), 6.11 (d, 1H, J=10.0Hz), 6.82~6.87 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, J=5.5Hz, 10.0Hz), 7.17~7.20 (m, 2H), 7.32~7.47 (m, 6H), 7.62~7.68 (m, 4H)

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 19.20, 28.84, 55.29, 61.09, 65.51, 71.67, 79.76, 113.93, 123.70, 127.83, 129.45, 129.63, 129.89, 129.94, 132.77, 132.92, 135.50, 143.00, 159.51, 162.65

MS (FAB, m/e) 503 ( $M^++1$ , 1.2%), 395 (1.1%), 341 (0.8%), 307 (3.7%), 197 (5.8%), 154 (14%), 137 (12%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{30}H_{35}O_5Si$  ( $M^++1$ ) 503.2254 found 503.2207

Stillらの方法によって調製した *cis*-オレフィン体の場合 *trans*-オレフィン体を含んでおり、これは保護基の変換によっても単離する事は困難であったので、本工程での単離精製を行った。

30 (*cis*:*trans* = 13:1) (2.47g, 2.62mmol) の無水ベンゼン (60ml) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (176mg, 0.93mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物中に過剰のトリエチルアミンを加えて反応を停止し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4) に付し、出発物と同一の Rf 値 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) を示す無色油状物 (0.43g) を回収し、Rf 値 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の 19 (1.81g, 3.61mmol) を得た。

高 Rf 値成分には、*cis*-オレフィン体が含まれていたため、無水ベンゼン (10ml)、*p*-ト

ルエンスルホン酸一水和物 (30.4mg) を用いて、再び室温で18時間反応させた後、同様な方法で後処理し、更に **19** (0.29g, 0.57mmol) を得た。両者を合わせ、収率は90%となる。

(2R,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-5,6-dihydro-2-methoxy-5-(4-methoxybenzyloxy)-2H-pyran (**31**)

加熱乾燥させたフラスコに **19** (530.6mg, 1.06mmol) を取り、アルゴン雰囲気下、無水トルエン (5ml) に溶解させた。この溶液中にアルゴン雰囲気下-78°Cで0.94M水素化ジイソブチルアルミニウム (n-ヘキサン溶液) (2.2ml, 2.09mmol) を滴下し、-78°Cで1時間攪拌を行なった。アルゴン雰囲気下-78°Cでもはや水素の発生が見られなくなるまでメタノールを加えて反応を停止させ、0.5N塩酸を加えてエーテルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を単離することなくメタノール (10ml) に溶かし、この溶液中に0°Cでdl-カンファースルホン酸 (24.5mg, 0.11mmol) を加え、引き続き室温で30分間攪拌後、過剰のトリエチルアミンで反応を停止させた。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) に付し、R<sub>f</sub>値0.56 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状化合物 (**31**) (526.5mg, 1.01mmol) を収率95%で得た。この化合物を冷所保存すると、白色のアモルファス状結晶を与えた。

mp. 35.5~36.5 °C

$[\alpha]_D^{25} +73.5^\circ$  (C=1.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2920, 2850, 1610, 1510, 1425, 1245, 1110, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.06 (s, 9H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H, J=2.5, 5Hz), 3.78 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H, J=6.0, 10Hz), 3.97 (dd, 1H, J=6.0, 10Hz), 4.11 (ddd, 1H, J=2.5, 6.0, 6.0Hz), 4.50 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.57 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.92 (d, 1H, J=3.0Hz), 5.96 (dd, 1H, J=3.0, 11.0Hz), 6.09 (dd, 1H, J=5.0, 11.0Hz), 6.76~6.82 (m, 2H), 7.13~7.18 (m, 2H), 7.32~7.46 (m, 6H), 7.67~7.72 (m, 4H),

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 19.19, 26.81, 63.15, 66.73, 70.86, 71.13, 95.03, 113.69, 27.45, 127.67, 129.22, 129.36, 129.63, 130.60, 133.45, 133.56, 135.56, 135.61, 159.14

MS (m/e) 517 (M<sup>+</sup>-1, 0.1%), 487 (0.5%), 429 (0.7%), 350 (0.7%), 309 (5.4%), 293 (35%), 241 (45%), 163 (50%), 121 (100%)

Anal. (%) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Si C; 71.78, H; 7.38

found C; 71.83, H; 7.43

(2R,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-5,6-dihydro-5-hydroxy-2-methoxy-2H-pyran

(32)

31 (1.77g, 3.40mmol) を塩化メチレン (60ml) に溶かし、メタノール (3ml)、緩衝液 (PH 6.86, 3ml)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (1.55g, 6.83mmol) を加えて室温で1時間激しく攪拌した。10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を加えて反応を停止させ、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲル分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4) に付し、Rf 値 0.18 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (32) (1.31g, 3.30mmol) を収率 97% で得た。この化合物を冷所保存すると、白色のアモルファス状結晶を与えた。

mp. 58.5~59.5 °C

$[\alpha]_D^{24} +52.2^\circ$  (C=1.03, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 3000, 1430, 1115, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.07 (s, 9H), 1.89 (d, 1H, J=8.5Hz), 3.41 (s, 3H), 3.86~3.98 (m, 3H), 4.10 (ddd, 1H, J=2.0, 6.0, 6.0Hz), 4.90 (d, 1H, J=3.0Hz), 5.90 (dd, 1H, J=3.0, 10.0Hz), 6.17 (dd, 1H, J=5.0, 10.0Hz), 7.36~7.47 (m, 6H), 7.69~7.74 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 19.17, 26.78, 55.42, 61.81, 63.51, 70.67, 95.22, 127.73, 128.40, 129.71, 129.74, 129.77, 133.18, 133.28, 135.57, 135.63

MS (m/e) 397 (M<sup>+</sup>-1, 0.1%), 386 (0.1%), 367 (0.2%), 349 (0.8%), 323 (1.9%), 309 (20%), 241 (100%), 199 (64%), 163 (79%)

Anal. (%) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si C; 69.31, H; 7.59

found C; 69.30, H; 7.65

## 第二章第二節に関する実験

(2R,3R,4R,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3,4-epoxy-3,4,5,6-tetrahydro-5-hydroxy-2-methoxy-2H-pyran (**20**)

**32** (205.4mg, 0.515mmol) を無水塩化メチレン (2.5ml) に溶かし、4,4'-チオビス(6-tert-ブチル m-クレゾール) (5.0mg, 0.014mmol)、80% m-クロロ過安息香酸 (277.9mg, 1.29mmol) を加え、アルゴン雰囲気下40時間還流させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、Rf値 0.51 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状化合物 (**20**) (158.7mg, 0.383mmol) を収率 74%で得た。

$[\alpha]_D^{24} +4.73^\circ$  (C=1.24, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3475, 2950, 1735, 1590, 1475, 1430, 1390, 1245, 1100

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.05 (s, 9H), 2.27 (d, 1H, J=11.0Hz), 3.18 (d, 1H, J=3.5Hz), 3.43 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H, J=3.5, 6.0Hz), 3.66~3.87 (m, 3H), 3.95 (ddd, 1H, J=2.0, 6.0, 11.0Hz), 4.87 (s, 1H), 7.33~7.46 (m, 6H), 7.64~7.71 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 19.14, 26.77, 51.66, 52.56, 55.57, 61.45, 62.43, 69.68, 95.78, 127.68, 129.66, 129.71, 133.27, 133.36, 135.56, 133.35, 135.59

MS (m/e) 415 (M<sup>+</sup>+1, 0.1%), 397 (0.1%), 383 (0.1%), 339 (1.0%), 325 (9.5%), 295 (17%), 279 (16%), 249 (23%), 223 (31%), 199 (87%), 181 (67%), 163 (100%), 105 (39%)

Exact MS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>-MeO) 383.1678 found 383.1694

上記の実験に準じて、Table 2 に示した条件で各実験を行なった。

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3,5-dihydroxy-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**21**)

### MeMgCl - MeLi (Me<sub>2</sub>Mg) を用いる方法

一端にガラスフィルターを装着したカニューレを付けたフラスコを加熱乾燥させ、アルゴン雰囲気下無水エーテル (90ml) を取り、3M メチルマグネシウムクロリド (THF溶液) (9.6ml, 28.9mmol) を懸濁させた。氷冷攪拌下、この懸濁溶液中に 1.4M メチルリチウム (エーテル溶液、ソルトフリー) (21.0ml, 28.9mmol) を少量づつ加え、一旦均一溶液となった後生ずる懸濁溶液をアルゴン雰囲気下0°Cで1時間攪拌を行なった後、静置し上澄みを生じさせた。一方、加熱乾燥させたフラスコにアルゴン雰囲気下 **20** (3.0g, 7.23 mmol) を取り、無水エーテル (90ml) に溶解させ、この溶液中にアルゴン雰囲気下-78°C

で、先に調製したジメチルマグネシウムの上澄みをカニューレで加えた。滴下終了後、反応溶液を室温まで昇温させ、アルゴン雰囲気下3日間攪拌を行なった。アルゴン雰囲気下0°Cで、メタノールを少量ずつ加えて反応を停止させ、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、Rf値0.17(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状化合物(21)(3.0g, 6.97mmol)を収率97%で得た。

$[\alpha]_D^{26} -42.8^\circ$  (C=1.20, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3420, 2950, 1480, 1430, 1115, 1045

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.08 (s,9H), 1.09 (d,3H,J=6.5Hz), 2.23 (m,1H), 3.30 (s,3H), 3.44 (brd,1H,J=9.5Hz), 3.78 (brdd,3H,J=3.5,3.5Hz), 3.84 (brs,1H), 3.97 (dd,1H,J=3.5,11.0Hz), 4.03 (dd,1H,J=3.5,11.0Hz), 4.14 (brd,1H,J=9.5Hz), 4.45 (brs,1H), 4.78 (brs,1H), 7.37-7.49 (m, 6H), 7.67-7.78 (m,4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 14.53, 19.11, 26.72, 38.21, 55.07, 64.57, 66.90, 70.15, 72.85, 103.62, 127.78, 127.87, 129.98, 132.13, 132.63, 135.55, 135.84

MS (m/e) 431 (M<sup>+</sup>+1, 0.1%), 399 (0.1%), 394 (0.1%), 365 (0.1%), 355 (0.5%), 341 (5.3%), 323 (12%), 263 (24%), 221 (13%), 199 (100%), 91 (61%)

Exact MS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 431.2254 found 431.2259

Me<sub>2</sub>CuLi を用いる方法

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Acetoxy-6-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (34)

(2R,5S,6S)-5-Acetoxy-6-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-5,6-dihydro-2-methoxy-2H-pyran (35)

加熱乾燥させた反応フラスコに、アルゴン雰囲気下、臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体(393.5mg, 1.91mmol)を取り、無水エーテル(2ml)に懸濁させ、-78°Cで1.08Mメチルリチウム(エーテル溶液、ソルトフリー)(3.5ml, 3.78mmol)を少量ずつ加えた。この混合液をアルゴン雰囲気下-78°Cで10分間、0°Cまで昇温させて10分間攪拌し、再び-78°Cに冷却し、同条件下20(158.7mg, 0.38mmol)の無水エーテル溶液(2ml)をカニューレを用いて少量ずつ加え、0°Cまで徐々に昇温させ2時間攪拌を行なった。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液中に注ぎ、反応を停止させ酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を2mlの無水塩化メチレンに溶かし、トリエチルアミン(0.27ml, 1.94mmol)、4-N,N-ジメチルピリジン(DMAP)(20.0mg)、無水酢酸(0.18ml, 1.91mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、Rf値0.55(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状化合物(35)(66.7mg, 0.15mmol)を収率39%(2行程)で、Rf値0.43(酢酸エチル:n-

ヘキサン = 1 : 3) の無色油状化合物 (34) (109.5mg, 0.21mmol) を収率 56% (2行程) で得た。

35

$[\alpha]_D^{27} +111.3^\circ$  (C=1.13, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3075, 3050, 2960, 2930, 2890, 2860, 1740, 1595, 1480, 1435, 1395, 1375, 1240, 1190, 1120, 1050

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.04 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.81 (d, 2H, J=6.5Hz), 4.25 (dt, 1H, J=2.5, 6.5Hz), 4.93 (d, 1H, J=3.0Hz), 5.07 (dd, 1H, J=2.5, 5.5Hz), 6.00 (dd, 1H, J=3.0, 10.0Hz), 6.19 (dd, 1H, J=5.5, 10.0Hz), 7.35~7.46 (m, 6H), 7.63~7.70 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 19.12, 20.80, 26.68, 55.59, 62.39, 62.91, 69.20, 94.97, 125.81, 127.71, 127.73, 129.71, 129.77, 130.36, 133.25, 135.52, 135.54, 170.31

MS (FAB, m/e) 463 (M<sup>+</sup>+Na, 13%), 409 (46%), 383 (20%), 349 (68%), 323 (43%), 303 (33%), 241 (100%), 221 (51%), 199 (50%), 135 (84%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 463.1916 found 463.1949

MeMgBr と CuCN より調製した Me<sub>2</sub>CuMgBr を用いる方法

(2R,3R,4R,5S,6S)-4-Bromo-6-tert-butyl-diphenylsilyloxymethyl-3,5-dihydroxy-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (33)

加熱乾燥させた反応フラスコに、アルゴン雰囲気下、シアン化銅(I) (11.2mg, 0.125 mmol) を取り、無水エーテル (1ml) に懸濁させ、-78°C で 0.82M メチルマグネシウムブロミド (THF溶液) (0.30ml, 0.246mmol) を少量ずつ加えた。この混合液をアルゴン雰囲気下 -78°C で 10分間、0°C まで昇温させて 10分間攪拌し、再び -78°C に冷却し、同条件下 20 (10.4mg, 0.025mmol) の無水エーテル溶液 (1ml) をカニユーレを用いて少量ずつ加え、0°C まで徐々に昇温させ 2時間攪拌を行なった。反応混合物にアンモニア水と飽和塩化アンモニウム水溶液 1対9の混合溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲル TLC 分取 (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.23 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (33) (6.8mg, 0.014mmol) を収率 56% で、21 (3.6mg, 0.008mmol) を収率 32% で得た。

33

$[\alpha]_D^{24} -45.1^\circ$  (C=0.55, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3440, 2930, 2850, 1430, 1115, 1030

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.07 (s, 9H), 3.37 (s, 3H), 3.80~3.95 (m, 2H), 3.96~4.09 (m, 2H), 4.18~4.27 (m, 3H), 4.69 (d, 1H, J=2.0Hz), 4.86 (brs, 1H), 7.38~7.68 (m, 6H), 7.70~7.77 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 19.08, 26.72, 45.55, 55.54, 64.46, 66.42, 69.46, 72.27, 102.81, 172.86, 127.95, 130.08, 130.12, 131.91, 132.27, 135.53, 135.77

MS (FAB, m/e) 519 (<sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>+Na, 19%), 518 (<sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>+Na-1, 64%), 517 (<sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>+Na, 20%),

516 ( $^{79}\text{BrM}^+\text{Na}$ -1, 62%), 496 ( $^{81}\text{BrM}^+$ , 17%), 494 ( $^{79}\text{BrM}^+$ , 16%), 437 (5.8%), 391 (14%), 305 (18%), 241 (44%), 221 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5$   $^{81}\text{BrSiNa}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ) 519.1001 found 519.1025

#### MeMgBr を用いる方法

加熱乾燥させた反応フラスコに、**20** (37.0mg, 0.089mmol) の無水エーテル溶液 (1ml) を調製し、アルゴン雰囲気下  $-20^\circ\text{C}$  で 0.99M メチルマグネシウムブロミド (THF溶液) (0.90 ml, 0.89mmol) を少量ずつ加えた。アルゴン雰囲気下、反応混合物を室温まで1時間かけて徐々に昇温させ、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。エーテルで抽出を行ない、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:3) に付し、**33** (19.0mg, 0.038mmol) を収率 43% で、**21** (12.5mg, 0.029mmol) を収率 33% で得た。

上記の実験に準じて、Table 3 に示した試薬、条件で各実験を行なった。

(2R,3R,4R,5S,6S)-5-Acetoxy-6-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-3,4-epoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2-methoxy-2*H*-pyran (**36**)

**20** (31.3mg, 0.075mmol) を無水塩化メチレン (2ml) に溶かし、トリエチルアミン (42.0 $\mu\text{l}$ , 0.301mmol)、DMAP (10.0mg)、無水酢酸 (28.4 $\mu\text{l}$ , 0.301mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:3) に付し、*R<sub>f</sub>* 値 0.73 (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:2) の無色油状化合物 (**36**) (31.4mg, 0.069mmol) を収率 92% で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +34.3^\circ$  (C=0.21,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3075, 2930, 2860, 1740, 1595, 1475, 1430, 1375, 1240, 1200, 1155, 1115, 1090, 1030, 1010

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.03 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 3.13 (d, 1H,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 3.42 (s, 3H), 3.66~3.81 (s, 3H), 4.02 (dt, 1H,  $J=3.0, 6.5\text{Hz}$ ), 4.93 (s, 1H), 3.84 (brs, 1H), 5.03 (dd, 1H,  $J=3, 5.5\text{Hz}$ ), 7.35~7.50 (m, 6H), 7.61~7.70 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 19.08, 20.52, 26.66, 49.84, 50.36, 55.77, 61.55, 64.40, 66.96, 95.83, 127.74, 129.75, 129.82, 133.06, 133.09, 135.48, 170.52

MS (FAB, *m/e*) 479 ( $\text{M}^+\text{Na}$ , 7.2%), 457 ( $\text{M}^++1$ , 8.9%), 425 (12%), 399 (16%), 379 (5.0%), 339 (7.4%), 297 (8.3%), 279 (7.4%), 241 (76%), 199 (58%), 135 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ) 479.1866 found 479.1842

(2R,3R,4R,5S,6S)-5-Benzoyloxymethoxy-6-tert-butyl-diphenylsilyloxymethyl-3,4-epoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2-methoxy-2H-pyran (37)

20 (63.5mg, 0.135mmol) を無水塩化メチレン (0.5ml) に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.28μl, 1.61mmol)、ベンジルクロロメチルエーテル (0.11μl, 0.79mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) に付し、Rf値 0.46 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状化合物 (37) (46.2mg, 0.086mmol) を収率 56% で得た。

$[\alpha]_D^{22} +3.94^\circ$  (C=0.66, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2930, 2890, 1600, 1480, 1435, 1385, 1250, 1155, 1115, 1085, 1040, 1025

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.04 (s, 9H), 3.13 (d, 1H, J=4.0Hz), 3.39 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H, J=4.0, 5.0Hz), 3.71~3.96 (m, 3H), 4.03 (dd, 1H, J=3.0, 5.0Hz), 4.52 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.77 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.82 (d, 1H, J=7.0Hz), 4.94 (s, 1H), 4.95 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.29~7.45 (m, 11H), 7.64~7.69 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 19.14, 20.52, 26.79, 50.28, 51.07, 55.56, 62.13, 67.28, 68.36, 69.90, 94.53, 95.90, 127.73, 128.02, 128.42, 129.73, 133.22, 133.32, 135.47, 135.55, 137.55

MS (FAB, m/e) 557 (M<sup>+</sup>+Na, 3.3%), 535 (M<sup>+</sup>+1, 3.0%), 503 (23%), 427 (22%), 365 (2.8%), 269 (6.7%), 221 (16%), 197 (27%), 163 (15%), 135 (62%), 91 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+1) 535.2516 found 535.2517

(2R,3R,4S,5S,6S)-5-Benzoyloxymethoxy-6-tert-butyl-diphenylsilyloxymethyl-3-hydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-methoxy-2H-pyran (38)

(2R,3R,6S)-6-tert-Butyl-diphenylsilyloxymethyl-3,6-dihydro-3-hydroxy-2-methoxy-2H-pyran (39)

加熱乾燥させた反応フラスコに、アルゴン雰囲気下、シアン化銅(I) (26.8mg, 0.299mmol) を取り、無水エーテル (1ml) に懸濁させ、-78°Cで 1.5M メチルリチウム (エーテル溶液、含LiBr) (0.40ml, 0.60mmol) を少量ずつ加えた。この混合液をアルゴン雰囲気下-78°Cで10分間、0°Cまで昇温させて10分間攪拌し、再び-78°Cに冷却し、同条件下 37 (32.0mg, 0.060mmol) の無水エーテル溶液 (1ml) をカニューレを用いて少量ずつ加え、0°Cまで徐々に昇温させ2時間攪拌を行なった。反応混合物にアンモニア水と飽和塩化ア

ンモニウム水溶液 1 対 9 の混合溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3)に付し、Rf 値 0.44 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3)の無色油状化合物(38) (9.1mg, 0.017mmol)を収率 28%で、Rf 値 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3)の無色油状化合物(39) (11.3mg, 0.028mmol)を収率 47%で得た。

### 38

$[\alpha]_D^{22} -27.5^\circ$  (C=0.46, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3540, 2930, 1430, 1170, 1115, 1050, 1025

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.06 (s, 9H), 1.11 (d, 3H, J=7.5Hz), 2.32 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.39 (brd, 1H, J=11.0Hz), 3.53 (d, 1H, J=11.0Hz), 3.67 (brs, 1H), 3.83~3.97 (m, 3H), 4.49 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.58 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.67 (brs, 1H), 4.73 (d, 1H, J=7.0Hz), 4.82 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.20~7.47 (m, 11H), 7.62~7.72 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 14.89, 19.15, 26.84, 35.97, 55.03, 63.35, 66.46, 70.01, 70.45, 75.34, 93.80, 102.73, 127.73, 127.79, 128.44, 129.77, 133.33, 133.39, 135.51, 135.84, 137.29

MS (FAB, m/e) 575 (M<sup>+</sup>+Na, 2.3%), 551 (M<sup>+</sup>+1, 2.8%), 501 (0.9%), 443 (5.1%), 411 (4.5%), 381 (2.3%), 335 (3.4%), 303 (11%), 243 (12%), 233 (29%), 199 (39%), 135 (74%), 91 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 573.2648 found 573.2637

### 39

$[\alpha]_D^{22} -71.71^\circ$  (C=0.57, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3430, 2930, 2850, 1470, 1430, 1390, 1365, 1190, 1115, 1070, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.06 (s, 9H), 1.99 (d, 1H, J=10.5Hz), 3.45 (s, 3H), 3.70~3.85 (m, 3H), 4.22 (ddd, 1H, J=2.0, 4.0, 9.0Hz), 4.79 (brs, 1H), 5.94 (dd, 1H, J=2.0, 10.5Hz), 6.04~6.12 (m, 1H), 7.35~7.47 (m, 6H), 7.65~7.70 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 19.24, 26.81, 51.97, 56.00, 63.69, 65.52, 69.37, 101.29, 125.66, 127.73, 129.78, 129.62, 130.51, 133.12, 133.16, 135.61, 135.66

MS (FAB, m/e) 421 (M<sup>+</sup>+Na, 1.3%), 381 (1.3%), 369 (2.4%), 349 (4.6%), 309 (23%), 289 (17%), 263 (7.1%), 239 (15%), 199 (97%), 135 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 421.1811 found 421.1784

## 第二章第三節に関する実験

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-3,5-diacetoxy-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**34**)

**21** (1.47g, 3.41mmol) を無水塩化メチレン (8ml) に溶かし、トリエチルアミン (1.42ml, 10.19mmol)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (40mg)、無水酢酸 (0.96ml, 10.17mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.45 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (**34**) (1.73g, 3.37mmol) を収率 99% で得た。

$[\alpha]_D^{24} -16.4^\circ$  (C=1.29, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 1740, 1430, 1380, 1255, 1240, 1120, 1050

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.05 (s, 9H), 1.21 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.78 (d, 2H, J=7.0Hz), 4.05 (dt, 1H, J=2.0, 7.0Hz), 4.58 (brs, 1H), 4.65 (dd, 1H, J=2.0, 2.0Hz), 4.71 (brs, 1H), 7.33~7.47 (m, 6H), 7.61~7.68 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 15.24, 19.09, 21.08, 21.18, 26.75, 34.23, 55.18, 62.40, 65.39, 69.79, 70.81, 99.51, 127.71, 129.74, 129.78, 133.15, 133.27, 135.55, 135.57, 169.90, 170.27

MS (m/e) 483 (M<sup>+</sup>-MeO, 2.9%), 457 (10%), 425 (3.6%), 397 (6.9%), 365 (20%), 333 (37%), 323 (18%), 277 (7.9%), 241 (74%), 199 (60%), 139 (76%), 43 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>-MeO) 483.2203 found 483.2188

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-6-hydroxymethyl-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**40**)

**34** (3.73g, 7.25mmol) を無水THF (40ml) に溶かし、氷冷攪拌下、酢酸 (2.5ml, 43.5mmol)、1M フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (THF溶液) (36.3ml, 36.3mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.16 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**40**) (2.00g, 7.24mmol) を収率100% で得た。

$[\alpha]_D^{24} -70.9^\circ$  (C=0.73, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 2950, 1730, 1440, 1380, 1240, 1120, 1050

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.24 (d, 3H, J=7.5Hz), 2.09 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.13~2.24 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H, J=6.0, 11.5Hz), 3.78 (dd, 1H, J=7.5, 11.5Hz), 4.11 (ddd, 1H, J=1.0,

6.0, 7.5 Hz), 4.61 (dd, 1H, J=1.0, 1.0 Hz), 4.70 (brs, 1H), 4.72 (brs, 1H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 15.39, 21.08, 21.19, 34.62, 55.35, 61.69, 65.52, 70.16, 70.65, 99.70, 169.95, 171.07

MS (m/e) 245 ( $\text{M}^+$ -MeO, 3.4%), 185 (6.2%), 149 (19%), 142 (29%), 116 (11%), 100 (19%), 69 (39%), 43 (100%)

Exact MS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ -MeO) 245.1025 found 245.1020

(2E,2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-6-(2-ethoxycarbonyl-ethenyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**42**)

塩化オギザリル (168.4  $\mu\text{l}$ , 1.93 mmol) の無水塩化メチレン (12 ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  でジメチルスルホキシド (182.7  $\mu\text{l}$ , 2.57 mmol) を少量続つづつ加えた。同条件下、この溶液を10分間攪拌後、**40** (177.8 mg, 0.644 mmol) の無水塩化メチレン (6 ml) 溶液をカニューレを用いて20分にわたって加え、得られた懸濁液を $-78^\circ\text{C}$  で20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (0.72 ml, 5.15 mmol) の無水塩化メチレン (9 ml) 溶液をカニューレを用いて30分にわたって少量づつ滴下した。反応混合物を $-78^\circ\text{C}$  で20分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、続いて、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲル分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1 次いで 2:1) に付し、(164.7 mg, 0.601 mmol) のアルデヒド体を得、このアルデヒド体をただちに次の反応に用いた。

一方、フレイムドライを行なった反応フラスコにジイソプロピル(エトキシカルボニルメチル)ホスホナート (217.9  $\mu\text{l}$ , 0.916 mmol) を取り、アルゴン雰囲気下、無水THF (20 ml) に溶かし、1.0N t-ブトキシカリウム (THF溶液) (721.2  $\mu\text{l}$ , 0.712 mmol) を加え、室温で10分間攪拌を行なった。このカリウム塩溶液を $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、アルゴン雰囲気下、粗アルデヒド体の無水THF溶液 (9 ml) をカニューレを用いて $-78^\circ\text{C}$  で30分間かけて滴下した。反応混合物を $0^\circ\text{C}$  まで昇温させながら10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.64 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**42**) (cis : trans = 1 : 10) (134.3 mg, 0.390 mmol) を収率 61% (2行程) で得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.23 (d, 3H, J=7.5 Hz), 1.29 (t, 3H, J=7.0 Hz), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.21 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.62 (dd, 1H, J=2.5, 2.5 Hz), 4.69 (ddd, 1H, J=2.0, 2.0, 4.0 Hz), 4.71~4.77 (m, 2H), 6.22 (dd, 1H, J=2.0, 15.5 Hz), 6.87 (dd, 1H, J=4.0, 15.5 Hz)

上記の実験に準じ、Table 4 に示した条件を用いて **42** を得る各実験を行なった。

(2E,2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-2-methoxy-6-(2-methoxycarbonylethenyl)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**41E**)

42 合成時の Swern 酸化の条件により、**40** (19.0mg, 0.069mmol) よりアルデヒド体 (18.0 mg, 0.066mmol) を得た。一方、フレイムドライを行なった反応フラスコにアルゴン雰囲気下、トリメチルホスホノアセテート (11.9mg, 0.65mmol) 取り、無水THF(1ml) に溶かし、60%水素化ナトリウム (26mg, 0.65mmol) を室温に加え、同条件下20分間攪拌を行なった。この懸濁液中にアルゴン雰囲気下、アルデヒド体の無水THF溶液 (1ml) をカニューレを用いて室温に加え同条件下、1時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.52 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**41E**) (cis:trans = 1:4) (13.9mg, 0.042mmol) を収率 64% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.23 (d, 2.4H, J=7.5Hz), 1.33 (d, 0.6H, J=7.5Hz), 2.06 (s, 2.4H), 2.07 (s, 0.6H), 2.08 (s, 2.4H), 2.09 (s, 0.6H), 2.00~2.34 (m, 1H), 3.37 (s, 0.6H), 3.3.39 (s, 2.4H), 3.74 (s, 0.6H), 3.78 (s, 2.4H), 4.57~4.97(m, 3.8H), 5.57~5.71 (m, 0.2H), 5.89 (dd, 0.2H, J=1.5, 11.5Hz), 6.22 (dd, 0.8H, J=1.5, 16.0Hz), 6.36 (dd, 0.2H, J=7.0, 11.5Hz), 6.89 (dd, 0.8H, J=4.0, 16.0Hz)

上記の実験に準じ、Table 4 に示した条件を用いて**41E**を得る各実験を行なった。

(2Z,2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-2-methoxy-6-(2-methoxycarbonylethenyl)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**41Z**)

42 合成時の Swern 酸化の条件により、**40** (66.3mg, 0.240mmol) よりアルデヒド体 (58.1 mg, 0.212mmol) を得た。一方、フレイムドライを行なった反応フラスコにアルゴン雰囲気下ビス-(2,2,2-トリフルオロエチル)(エトキシカルボニルメチル)ホスホナート (101.1mg, 0.318mmol)、18-クラウン-6-エーテル (280.0mg, 1.06mmol) を取り、無水THF (2ml) に溶かし、0.6N カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド (無水THF溶液) (0.42ml, 0.25mmol) を-78℃に加え、-78℃で30分間攪拌を行なった。このカリウム塩懸濁液中にアルゴン雰囲気下、アルデヒド体の無水THF溶液 (1ml) をカニューレを用いて-78℃で10分間かけて滴下し同条件下、30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.33 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (cis:trans = 20:1) (25.7mg, 0.078 mmol) を収率 37% で得た。

得られた混合物をヘキサンより再結晶し、ほぼ純粋な **41Z** を無色プリズム状結晶とし

て得ることができた。

#### 41Z

mp. 116~118 °C

$[\alpha]_D^{27} +41.6^\circ$  (C=0.255, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3025, 1730, 1445, 1380, 1240, 1220, 1120

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.33 (d, 3H, J=7.5Hz), 2.07 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.62 (brs, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.89 (brs, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.89 (dd, 1H, J=1.5, 11.5 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=7.0, 11.5Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 15.06, 21.07, 21.22, 34.64, 51.56, 55.51, 62.96, 70.19, 72.42, 99.74, 120.65, 146.23, 165.72, 169.92, 170.27

MS (FAB, m/e) 353 (M<sup>+</sup>+Na, 6.7%), 331 (M<sup>+</sup>+1, 10%), 299 (100%), 289 (6.6%), 270 (4.6%), 239 (72%), 225 (14%), 211 (10%), 197 (9.1%), 179 (67%), 154 (34%), 137 (37%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 353.1212 found 353.1218

Anal. (%) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub> C; 54.54, H; 6.71

found C; 54.34, H; 6.64

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-2-methoxy-6-(2-methoxycarbonyl)ethyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**43**)

**41** (cis,trans混合物) (139.8mg, 0.423mmol)、10% Pd-C (10.0mg) にメタノール (6ml) を加え、水素雰囲気下、室温で、1時間激しく攪拌した。触媒を濾別し、塩化メチレンで洗い、濾液を合わせて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) に付し、Rf値 0.14 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状化合物 (**43**) (132.6mg, 0.399mmol) を収率94%で得た。

$[\alpha]_D^{25} -59.2^\circ$  (C=0.55, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3650, 2950, 1740, 1440, 1380, 1240, 1115, 1050

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.18 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.62~1.76 (m, 1H), 1.86~2.14 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.32~2.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.93 (ddd, 1H, J=2.0, 3.5, 10.5Hz), 4.57 (brs, 1H), 4.60 (dd, 1H, J=2.0, 2.0Hz), 4.60 (brs, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 15.27, 21.11, 21.19, 25.89, 29.98, 34.69, 51.63, 55.30, 63.96, 70.64, 72.01, 99.81, 169.93, 170.46, 173.51

MS (FAB, m/e) 355 (M<sup>+</sup>+Na, 32%), 331 (M<sup>+</sup>-1, 2.4%), 301 (100%), 273 (2.4%), 241 (3.1%), 227 (6.1%), 213 (7.7%), 199 (11%), 181 (23%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 355.1369 found 355.1363

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-6-(2-methoxycarbonyl)ethyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (44)

(2R,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-6-(2-methoxycarbonyl)ethyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (45)

アルゴン雰囲気下 43 (25.1mg, 0.076mmol) を無水アセトニトリル (1ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (36.0 $\mu$ l, 0.227mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (46.4 $\mu$ l, 0.377mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (7.3 $\mu$ l, 0.038mmol) の順に加え、アルゴン雰囲気下室温で25時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.60 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の白色針状結晶 (44) (16.5mg, 0.048mmol) を収率 63% で、Rf 値 0.36 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (45) (9.1mg, 0.024mmol) を収率 36% で得た。

#### 44

mp. 114~115 °C

$[\alpha]_D^{26}$  -71.9° (C=0.37, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3025, 1750, 1445, 1380, 1235, 1100, 1035

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.92 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.72 (m, 1H), 1.94~2.51 (m, 6H), 2.06 (s, 6H), 3.50 (ddd, 1H, J=4.5, 7.0, 10.0Hz), 3.69 (s, 3H), 4.01 (ddd, 1H, J=3.5, 5.5, 11.0Hz), 4.56 (dd, 1H, J=10.0, 10.0Hz), 4.79 (dd, 1H, J=5.5, 11.0Hz), 5.02~5.10 (m, 2H), 5.80 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 13.91, 20.08, 20.85, 20.91, 29.75, 35.75, 36.49, 51.69, 70.18, 71.72, 73.24, 74.62, 117.38, 133.93, 161.58, 170.03, 173.80

MS (FAB, m/e) 343 (M<sup>+</sup>+1, 76%), 311 (28%), 283 (42%), 255 (12%), 223 (91%), 181 (55%), 169 (45%), 115 (100%), 95 (55%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>+1) 343.1757 found 343.1727

Anal. (%) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> C; 59.64, H; 7.65

found C; 59.56, H; 7.31

#### 45

$[\alpha]_D^{27}$  -3.30° (C=0.55, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 1745, 1440, 1380, 1255, 1090, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.16 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.71 (m, 1H), 1.92~2.33 (m, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.37~2.60 (m, 3H), 3.62~3.73 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.03~5.13 (m, 2H), 5.80 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 14.95, 21.11, 21.15, 26.40, 29.83, 35.56, 35.94, 51.58, 71.29, 71.80, 73.00, 74.04, 117.48, 133.79, 170.37, 170.44, 173.68

MS (FAB, m/e) 343 (M<sup>+</sup>+1, 100.0%), 307 (16.0%), 283 (83.6%), 223 (39.5%), 181 (31.5)

%), 154 (97.5%), 136 (83.3%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{17}H_{27}O_7$  ( $M^+ + 1$ ) 343.1757 found 343.1771

塩化メチレン中での **44** のアリル化

(2S,3S,4S)-3,5-Diacetoxy-3,4-dihydro-2-(2-methoxycarbonyl)ethyl-4-methyl-2H-pyran (**46**)

アルゴン雰囲気下 **43** (21.9mg, 0.076mmol) を無水塩化メチレン (1ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (31.4 $\mu$ l, 0.198mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (40.5 $\mu$ l, 0.329mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (6.4 $\mu$ l, 0.033mmol) の順に加え、アルゴン雰囲気下室温で8時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.60 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の白色針状結晶 (**44**) (11.0mg, 0.032mmol) を収率 48% で、Rf 値 0.50 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の不安定な無色油状物 (**46**) (4.6mg, 0.014mmol) を収率 21% で、Rf 値 0.36 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**45**) (5.1mg, 0.015mmol) を収率 23% で得た。

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.11 (d, 3H,  $J=7.5$ Hz), 1.73~2.64 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H,  $J=3.5, 3.5$ Hz), 6.51 (s, 1H)

上記の実験に準じ、Table 6 に示した条件により各実験を行なった。

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-6-(4-toluenesulfonyloxy)methyl-2H-pyran (**47**)

**40** (187.1mg, 0.677mmol) をピリジン (1.5ml) に溶かし、氷冷攪拌下 DMAP (50.0mg)、4-トルエンシルホニルクロリド (193.7mg, 1.02mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物にメタノール (0.5ml) を加えて室温で30分攪拌した後、水を加えてエーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.58 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**47**) (286.8mg, 0.666mmol) を収率 98% で得た。

$[\alpha]_D^{27}$  -45.4° (C=0.52,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2940, 1740, 1605, 1455, 1370, 1245, 1180, 1120, 1050

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.18 (d, 3H,  $J=7.5$ Hz), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.10~2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.08~4.25 (m, 3H), 4.55 (brs, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.64 (brs, 1H), 7.36 (d, 2H,  $J=8.0$ Hz), 7.79 (d, 2H,  $J=8.0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 15.17, 20.91, 21.11, 21.63, 34.25, 55.47, 63.16, 68.29, 69.51, 70.24, 99.52, 127.97, 129.90, 132.75, 145.05, 169.78, 170.03

MS (FAB,  $m/e$ ) 453 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 16%), 431 ( $\text{M}^+\text{+1}$ , 3.8%), 399 (100%), 371 (3.8%), 307 (4.4%), 259 (12%), 227 (13%), 185 (18%), 154 (39%), 137 (51%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{SNa}$  ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ) 453.1195 found 453.1178

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-6-(4-toluenesulfonyloxy)methyl-2H-pyran (**48**)

(2R,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-6-(4-toluenesulfonyloxy)methyl-2H-pyran (**49**)

アルゴン雰囲気下 **47** (148.5mg, 0.345mmol) を無水アセトニトリル 5ml に溶かし、アリルトリメチルシラン (164.4 $\mu\text{l}$ , 1.03mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (212.1 $\mu\text{l}$ , 1.72mmol) を加え、アルゴン雰囲気下24時間還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、 $R_f$  値 0.23 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**48**) (58.5mg, 0.133mmol) を収率 39% で、 $R_f$  値 0.17 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**49**) (38.9mg, 0.088mmol) を収率 26% で得た。

#### 48

$[\alpha]_D^{25}$   $-66.2^\circ$  ( $C=0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2980, 2940, 1740, 1650, 1600, 1435, 1360, 1230, 1180, 1110, 1030

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.91 (d, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.86~2.29 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.53 (ddd, 1H,  $J=4.5, 7.0, 9.5\text{Hz}$ ), 4.14~4.27 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H,  $J=9.5, 9.5\text{Hz}$ ), 4.80 (m, 1H), 4.98~5.09 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.36 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.52 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 14.05, 20.64, 20.87, 21.65, 36.29, 36.68, 65.43, 69.98, 71.65, 71.77, 73.80, 117.27, 127.93, 129.89, 132.79, 133.47, 145.08, 169.81, 169.89

MS (FAB,  $m/e$ ) 463 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 20%), 441 ( $\text{M}^+\text{+1}$ , 37%), 399 (7.4%), 381 (13%), 321 (3.9%), 269 (14%), 209 (8.0%), 167 (13%), 149 (100%), 137 (28%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{S}$  ( $\text{M}^+\text{+1}$ ) 441.1583 found 441.1573

#### 49

$[\alpha]_D^{20}$   $+35.1^\circ$  ( $C=0.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2980, 2960, 1740, 1650, 1605, 1375, 1260, 1170, 1105

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.12 (d, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.96 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05~2.45 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.65 (ddd, 1H,  $J=1.5, 7.0, 9.0\text{Hz}$ ), 3.95 (ddd, 1H,  $J=1.5, 6.0, 6.5\text{Hz}$ ), 4.08 (dd, 1H,

J=6.0,10.0Hz), 4.14 (dd,1H,J=6.5,10.0Hz), 4.54 (s,3H), 4.56 (brs,1H), 5.03~5.10 (m,2H), 5.73 (m, 1H), 7.32~7.36 (m,2H), 7.76~7.79 (m,2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 14.67, 20.91, 21.01, 21.64, 35.35, 67.87, 69.28, 70.72, 71.65, 73.98, 117.86, 128.02, 129.89, 132.69, 133.28, 145.02, 169.93, 170.12

MS (FAB, m/e) 463 (M<sup>+</sup>+Na, 6.3%), 441 (M<sup>+</sup>+1, 48%), 391 (16%), 381 (52%), 369 (7.5%), 291 (25%), 269 (100%), 209 (21%), 167 (21%), 154 (61%), 149 (85%), 137 (61%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>8</sub>S (M<sup>+</sup>+1) 441.1583 found 441.1562

上記の実験に準じ、Table 7 に示した条件により各実験を行なった。

### 58 からの 48 の合成

58 (9.1mg, 0.026mmol) を無水塩化メチレン (1ml) に溶かし、トリエチアミン (14.2μl, 0.102mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (10mg)、無水酢酸 (9.6μl, 0.102mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し無色油状物 (48) (9.4mg, 0.021mmol) を収率 81% で得た。

(2E,2S,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-6-(2-ethoxycarbonylethenyl)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (50)

(2E,2R,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-6-(2-ethoxycarbonylethenyl)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (51)

アルゴン雰囲気下 22 (102.7mg, 0.298mmol) を無水アセトニトリル (2ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (142.2μl, 0.895mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (183.4μl, 1.491mmol) を0℃で加え、アルゴン雰囲気下室温で44時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.42 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (50) (49.6mg, 0.140mmol) を収率 47% で、Rf 値 0.23 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (51) (35.9mg, 0.101mmol) を収率34%で得た。

### 50

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.92 (d,3H,J=6.0Hz), 1.32 (t,3H,J=7.0Hz), 1.93 (m,1H), 2.07 (s,3H), 2.10 (s,3H), 2.12~2.31 (m,2H), 3.65 (m,1H), 4.24 (q,2H,J=7.0Hz), 4.63 (dd,1H,J=10.0, 10.0Hz), 4.72 (ddd,1H,J=2.0,4.0,6.0Hz), 4.84 (dd,1H,J=6.0,11.0Hz), 5.05~5.10 (m,2H), 5.84 (m,1H), 6.13 (dd,1H,J=2.0,16.0Hz), 7.02 (dd,1H,J=4.0,16.0Hz)

## 51

$[\alpha]_D^{21} -15.6^\circ$  (C=0.40, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2980, 1740, 1730, 1660, 1445, 1380, 1300, 1250, 1180, 1035

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.21 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.28 (t, 3H, J=7.0Hz), 2.04 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.13~2.38 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.77 (ddd, 1H, J=1.5, 6.0, 7.5Hz), 4.14~4.26 (m, 2H), 4.39 (ddd, 1H, J=1.5, 2.0, 4.0Hz), 4.57 (brs, 1H), 4.67 (brs, 1H), 5.05~5.17 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.19 (dd, 1H, J=2.0Hz, 15.5Hz), 6.81 (dd, 1H, J=4.0Hz, 15.5Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 14.20, 14.97, 21.02, 21.08, 35.56, 35.70, 60.43, 70.83, 71.28, 73.03, 73.81, 117.78, 122.96, 133.57, 143.21, 165.97, 170.28, 170.36

MS (m/e) 355 (M<sup>+</sup>+1, 100%), 309 (25%), 295 (30%), 235 (25%), 207 (17%), 154 (54%), 137 (53%)

Exact MS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>+1) 355.1755 found 355.1740

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-diacetoxy-6-hydroxymethyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**52**)

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Diacetoxy-2,6-epoxymethano-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**53**)

アルゴン雰囲気下 **34** (67.3mg, 0.131mmol) を無水アセトニトリル (1ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (62.3 $\mu$ l, 0.392mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (80.4 $\mu$ l, 0.654mmol) を0 $^\circ$ Cで加え、アルゴン雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4 次いで 1:1)に付し、Rf値 0.55 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1)の無色油状物 (**53**) (22.2mg, 0.091mmol) を収率 69% で、Rf値 0.33 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1)の白色針状結晶 (**52**) (3.1mg, 0.011mmol) を収率 8% で得た。

## 52

mp. 96~98  $^\circ$ C

$[\alpha]_D^{27} -94.3^\circ$  (C=0.093, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3550, 3020, 1745, 1380, 1220, 1105, 1035

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.95 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.78 (dd, 1H, J=2.0, 9.0Hz), 1.93~2.30 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.53~3.68 (m, 2H), 4.00 (ddd, 1H, J=2.0, 11.0, 11.0Hz), 4.13 (ddd, 1H, J=4.0, 5.5, 11.0Hz), 4.61 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 4.88 (dd, 1H, J=5.5, 10.5Hz), 5.06~5.16 (m, 2H), 5.83 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 14.21, 20.75, 20.90, 36.12, 36.70, 57.68, 71.17, 72.34, 74.13, 77.20, 117.88, 133.68, 169.98

MS (FAB, m/e) 287 (M<sup>+</sup>+1, 61%), 255 (7.3%), 227 (29%), 185 (9.1%), 167 (29%), 154

(100%), 136 (80%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{14}H_{23}O_6$  ( $M^+ + 1$ ) 287.1494 found 287.1497

53

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.98 (d, 3H,  $J=6.5$ Hz), 1.95~2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H,  $J=5.0, 7.5$ Hz), 4.09 (d, 1H,  $J=7.5$ Hz), 4.49~4.55 (m, 2H), 4.74 (dd, 1H,  $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.37 (s, 1H)

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenysilyloxymethyl-3,5-oxocarbonyloxy-4-methyl-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (54)

アルゴン雰囲気下、臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体 (429.7mg, 2.09mmol) を無水エーテル (3ml) に懸濁させ、 $-78^\circ C$  で 1.08M メチルリチウム (エーテル溶液、ソルトフリー) (3.9ml, 4.2mmol) を少量ずつ加え、 $-78^\circ C$  で 10分、 $0^\circ C$  で 10分間攪拌した。氷冷アルゴン雰囲気下、得られた溶液に無水  $N,N,N',N'$ -テトラメチルエチレンジアミン (1ml) を加え、**20** (173.3mg, 0.418mmol) の無水エーテル溶液 (4ml) をカニューレを用いて少量ずつ加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下  $0^\circ C$  で 2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を単離精製することなく次の反応に用いた。

先のメチル化によって得られた粗 **21** を無水 1,4-ジオキサン (3ml) に溶かし、 $N,N$ -カルボニルジイミダゾール (81.3mg, 0.501mmol)、DMAP (10.0mg) を加え、アルゴン雰囲気下 21時間還流させた。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:  $n$ -ヘキサン = 1:3) に付し、 $R_f$  値 0.26 (酢酸エチル:  $n$ -ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**54**) (55.4mg, 0.121mmol) を収率 29% (2行程) で得た。

$[\alpha]_D^{25} -22.5^\circ$  ( $C=1.11, CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2930, 2850, 1770, 1475, 1430, 1380, 1360, 1180, 1140, 1120, 1055

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.07 (s, 9H), 1.28 (d, 3H,  $J=7.5$ Hz), 2.55 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.72~3.98 (m, 3H), 4.17 (dd, 1H,  $J=2.0, 5.0$ Hz), 4.40 (dd, 1H,  $J=3.0, 3.0$ Hz), 4.75 (brs, 1H), 7.35~7.48 (m, 6H), 7.63~7.68 (m, 4H)

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 11.45, 19.16, 26.80, 30.14, 55.77, 62.02, 66.57, 74.83, 75.35, 99.38, 127.78, 127.81, 129.89, 132.91, 133.15, 135.50, 148.47

MS (FAB,  $m/e$ ) 479 ( $M^+ + Na$ , 100%), 455 ( $M^+ - 1$ , 3.0%), 399 (4.8%), 379 (12%), 303 (11%), 277 (12%), 233 (17%), 1971 (48%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{25}H_{32}O_6SiNa$  ( $M^+ + Na$ ) 479.1866 found 479.1880

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Carbonyldioxy-6-hydroxymethyl-4-methyl-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (55)

54 (55.4mg, 0.121mmol) を無水THF (1ml) に溶かし、酢酸 (76.4 $\mu$ l, 1.33mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (THF溶液) (1.21ml, 1.21mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1 次いで 2:1) に付し、Rf値 0.11 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状物 (55) (19.4mg, 0.089mmol) を収率 74% で得た。

$[\alpha]_D^{26}$  -110.1° (C=0.43, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 2940, 1740, 1380, 1180, 1140, 1115, 1095, 1050

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.35 (d, 3H, J=7.5Hz), 2.08 (brs, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H, J=6.0, 11.0Hz), 3.89 (dd, 1H, J=7.0, 11.0Hz), 4.13 (dd, 1H, J=6.0, 7.0Hz), 4.23 (dd, 1H, J=2.0, 5.0Hz), 4.33 (dd, 1H, J=2.5, 2.5Hz), 4.86 (brs, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 11.44, 30.19, 56.06, 61.68, 66.79, 74.90, 75.76, 99.46, 148.58

MS (FAB, m/e) 219 (M<sup>+</sup>+1, 100%), 202 (29%), 186 (64%), 157 (27%), 136 (25%), 125 (22%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>+1) 219.0868 found 219.0880

(2E,2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Carbonyldioxy-6-(2-ethoxycarbonyl-ethenyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (56)

塩化オギザリル (23.3 $\mu$ l, 0.267mmol) の無水塩化メチレン (2ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下 -78°C でジメチルスルホキシド (25.2 $\mu$ l, 0.355mmol) を少量ずつ加えた。同条件下、この溶液を10分間攪拌後、55 (19.4mg, 0.089mmol) の無水塩化メチレン (1ml) 溶液をカニューレを用いて20分にわたって加え、得られた懸濁液を -78°C で20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (99.1 $\mu$ l, 0.711mmol) の無水塩化メチレン (1ml) 溶液をカニューレを用いて20分にわたって少量ずつ滴下した。反応混合物を -78°C で20分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、続いて、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲル分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1) に付しアルデヒド体を得た。このアルデヒド体をただちに次の反応に用いた。

一方、フレイムドライを行なった反応フラスコに 60% 水素化ナトリウム (17.8mg, 0.445mmol) を取り、無水トルエン (3ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、ジイソプロピ

ル(エトキシカルボニルメチル)ホスホナート (105.8 $\mu$ l, 0.445mmol) をを加え、室温で10分間攪拌を行なった。このナトリウム塩溶液を-78 $^{\circ}$ Cに冷却し、アルゴン雰囲気下、アルデヒド体の無水トルエン溶液 (1.5ml) をカニューレを用いて-78 $^{\circ}$ Cで10分間かけて滴下した。反応混合物をアルゴン雰囲気下-78 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.27 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の白色粉末状結晶 (56) (cis:trans = 1:10) (10.1mg, 0.035mmol) を収率 39% (2行程) で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) major 1.30 (t,3H,J=7.5Hz), 1.38 (d,3H,J=7.5Hz), 2.62 (m,1H), 3.46 (s,3H), 4.21 (q,2H,J=7.5Hz), 4.22 (m,1H), 4.26 (brd,1H,J=4.0Hz), 4.67 (dd,1H,J=1.5, 4.5Hz), 4.92 (brs,1H), 6.21 (dd,1H,J=1.5,15.5Hz), 6.86 (dd,1H,J=4.5,15.5Hz)

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-6-(4-toluenesulfonyloxy)methyl-2H-pyran (57)

47 (34.0mg, 0.079mmol) をメタノール (1ml) に溶かし、炭酸カリウム (22.0mg, 0.159mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除いた。得られた残渣を無水塩化メチレン (1ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (55.0ml, 0.395mmol)、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (72.6 $\mu$ l, 0.316mmol) を加え、室温アルゴン雰囲気下1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.67 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (57) (39.0mg, 0.068mmol) を収率 86% (2行程) で得た。

$[\alpha]_D^{24}$  -30.9 $^{\circ}$  (C=0.22, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2930, 2850, 1600, 1470, 1375, 1260, 1190, 1180, 1080, 1060

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -0.05 (s,3H), 0.02 (s,3H), 0.04 (s,6H), 0.79 (s,9H), 0.87 (s,9H), 0.99 (d,3H,J=6.5Hz), 1.49~1.65 (m,1H), 2.44 (s,3H), 3.07 (dd,1H,J=7.0,10.0Hz), 3.83 (s,3H), 3.52 (dd,1H,J=5.5,10.0Hz), 4.04 (ddd,1H,J=3.0,5.5,10.0Hz), 4.14 (dd,1H,J=3.0,11.0Hz), 4.27 (d,1H,J=7.0Hz), 4.41 (dd,1H,J=10.0,11.0Hz), 7.34 (d,2H,J=8.0Hz), 7.81 (d,1H,J=8.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -4.90, -4.85, -4.60, -4.10, 15.27, 17.84, 18.33, 21.60, 25.65, 25.96, 40.76, 56.31, 66.36, 71.86, 72.93, 74.98, 101.11, 127.97, 129.86, 132.92, 144.85

MS (FAB, m/e) 597 ( $M^+Na$ , 20%), 573 ( $M^+-1$ , 6.3%), 543 (20%), 517 (27%), 485 (7.1%), 427 (8.4%), 411 (69%), 403 (50%), 385 (34%), 371 (12%), 303 (14%), 271 (64%), 239 (72%), 229 (100%), 213 (53%), 185 (45%), 115 (60%), 89 (100%), 73 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{27}H_{50}O_7Si_2SNa$  ( $M^+Na$ ) 597.2713 found 597.2725

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-Allyl-3,5-dihydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-6-(4-toluenesulfonyloxy)methyl-2H-pyran (**58**)

アルゴン雰囲気下 **57** (39.0mg, 0.068mmol) を無水アセトニトリル (1ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (107.8 $\mu$ l, 0.678mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (212.1 $\mu$ l, 0.678mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (65.5 $\mu$ l, 0.339mmol) の順に加え、アルゴン雰囲気下室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.22 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状物 (**58**) (9.1mg, 0.026mmol) を収率 38% で得た。

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.12 (d, 1H, J=6.5Hz), 1.66 (m, 1H), 1.87 (brm, 1H), 2.01~2.49 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=8.0, 8.0Hz), 3.43 (ddd, 1H, J=4.5, 8.0, 8.0Hz), 3.58 (dd, 1H, J=5.5, 9.0Hz), 4.10 (ddd, 1H, J=4.0, 5.5, 8.0Hz), 4.29 (dd, 1H, J=4.0, 11.0Hz), 4.39 (dd, 1H, J=8.0, 11.0Hz), 5.05~5.15 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.81 (d, 2H, J=8.0Hz)

## 第二章第四節に関する実験

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-Benzylloxymethyloxymethyl-3,5-diacetoxy-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (59)

40 (2.00g, 7.24mmol) を無水塩化メチレン (3ml) に溶かし、氷冷攪拌下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.7ml, 15.2mmol)、ベンジルクロロメチルエーテル (2.0ml, 14.5mmol) を加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物に氷冷下メタノール (2ml) を加え、室温で30分間攪拌して過剰のベンジルクロロメチルエーテルを消費した後、水-塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、Rf値 0.18 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状化合物 (59) (2.75g, 6.93mmol) を収率 96% で得た。

$[\alpha]_D^{24} -19.9^\circ$  (C=0.72, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2930, 1730, 1460, 1375, 1235, 1170, 1115, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.22 (d, 3H, J=7.5Hz), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, J=6.0Hz), 4.14 (dt, 1H, J=1.5, 6.0Hz), 4.60 (brs, 3H), 4.66 (dd, 1H, J=1.5, 2.0Hz), 4.70 (brs, 1H), 4.76 (d, 1H, J=6.5Hz), 4.79 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.27~7.396 (m, 5H)

MS (m/e) 396 (M<sup>+</sup>, 0.03%), 395 (M<sup>+</sup>-1, 0.04%), 386 (0.2%), 364 (0.8%), 335 (1.8%), 290 (1.4%), 258 (4.0%), 245 (6.3%), 198 (8.0%), 171 (7.2%), 120 (25%), 91 (100%), 43 (87%)

Exact MS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>-1) 395.1706 found 395.1725

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-Benzylloxymethyloxymethyl-3,5-dihydroxy-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (60)

59 (2.66g, 6.71mmol) をメタノール (27ml) に溶かし、炭酸カリウム (1.85g, 13.39mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出を行ない、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、Rf値 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)の無色油状化合物 (60) (2.03g, 6.51mmol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{27} -83.9^\circ$  (C=1.48, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3425, 2930, 2900, 1455, 1380, 1115, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.11 (d, 3H, J=7.5Hz), 2.24 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.73 (brs, 1H), 3.88~3.96 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.77 (brs, 1H), 4.82 (d, 1H, J=7.0Hz), 4.85 (d, 1H,

J=7.0Hz), 7.29~7.37 (m,5H)

MS (FAB, m/e) 313 ( $M^+ + 1$ , 13%), 281 (15%), 251 (7.0%), 205 (9.3%), 173 (27%), 137 (11%), 91 (100%)

Exact MS(FAB) calcd for  $C_{16}H_{25}O_6$  ( $M^+ + 1$ ) 313.1651 found 313.1636

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-Benzoyloxymethyloxymethyl-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**61**)

**60** (1.98g, 6.33mmol) を無水塩化メチレン (20ml) に溶かし、氷冷アルゴン雰囲気下、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン (3.2ml, 16.03mmol)、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (3.2ml, 13.93mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf 値 0.36 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状化合物 (**61**) (3.18g, 5.87mmol) を収率 93% で得た。

$[\alpha]_D^{25} -39.3^\circ$  (C=1.72,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2925, 2875, 2850, 1475, 1380, 1360, 1240, 1075, 1050

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.05 (s,3H), 0.06 (s,9H), 0.87 (s,6H), 0.88 (s,6H), 0.89 (s,6H), 1.03 (d,J=6.0Hz,1H), 1.71 (m,1H), 3.11 (dd,J=7.0Hz,10.0Hz,1H), 3.43 (s,3H), 3.57 (dd,J=5.0,10.0Hz,1H), 3.79 (dd,J=10.0,10.0Hz,1H), 4.00 (dd,J=10.0,10.0Hz,1H), 4.10 (ddd, J=3.0,5.0,10.0Hz,1H), 4.41 (d,J=7.0Hz,1H), 4.46 (s,2H), 4.83 (s,2H), 7.28~7.36 (m,5H)

MS (m/e) 509 ( $M^+ - MeO$ , 0.1%), 483 (0.1%), 453 (1.1%), 421 (1.0%), 375 (0.7%), 345 (1.9%), 331 (32%), 213 (5.6%), 199 (10%), 172 (8.9%), 115 (21%), 91 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{27}H_{49}O_5Si_2$  ( $M^+ - MeO$ ) 509.3118 found 509.3145

(2R,3R,4S,5S,6S)-6-Hydroxymethyl-3,5-di(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**62**)

**61** (87.6mg, 0.162mmol) と10% 水酸化パラジウム-炭素 (20.0mg) に酢酸エチル (3ml) を加え、室温常圧で7時間水素添加を行った。触媒を濾別し、塩化メチレンで繰り返し洗った。濾液を合わせて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.12 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色粉末状結晶 (**62**) (59.3mg, 0.141mmol) を収率 87% で得た。

mp. 82.5~83.5 °C

$[\alpha]_D^{21} -45.4^\circ$  (C=0.54,  $CHCl_3$ )

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3475, 3020, 2930, 2855, 1475, 1465, 1365, 1260, 1220, 1080, 1060, 1005

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.06 (s, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.76 (m, 1H), 1.97 (brs, 1H), 3.12 (dd, 1H, J=6.5, 10.0Hz), 3.43 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H, J=5.0, 10.0Hz), 3.75~3.99 (m, 3H), 4.36 (d, 1H, J=6.5Hz)

MS (FAB, m/e) 421 (M<sup>+</sup>+1, 10%), 389 (14%), 331 (40%), 257 (100%), 199 (19%), 171 (16%), 115 (21%), 73 (91%)

Exact MS(FAB) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+1) 421.2808 found 421.2816

Anal. (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> C; 57.09, H; 10.54

found C; 56.99, H; 10.80

(2E,2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Di-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-(2-ethoxycarbonyl-1-yl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**22**)

塩化オギザリル (17.7μl, 0.203mmol) の無水塩化メチレン (1.5ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下、-78°Cでジメチルスルホキシド (19.2μl, 0.271mmol) を少量続つづ加えた。同条件下、この溶液を10分間攪拌後、**62** (31.9mg, 0.076mmol) の無水塩化メチレン (1ml) 溶液をカニューレを用いて加え、得られた懸濁液を-78°Cで20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (75.4μl, 0.541mmol) の無水塩化メチレン (1.5ml) 溶液をカニューレを用いて少量づつ滴下した。反応混合物を-78°Cで20分、-40°Cで20分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、続いて、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲル分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)に付し、アルデヒド体を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2930, 2860, 1735, 1470, 1255, 1120, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.05 (s, 6H), 0.12 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.05 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.57 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, J=7.0, 9.5Hz), 3.52 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, J=6.0, 10.5Hz), 4.33 (d, 1H, J=6.0Hz), 4.60 (d, 1H, J=7.0Hz), 9.94 (s, 1H)

このアルデヒド体をただちに次の反応に用いた。

一方、フレイムドライを行なった反応フラスコにジイソプロピル(エトキシカルボニルメチル)ホスホナート (28.3μl, 0.119mmol) を取り、アルゴン雰囲気下、無水THF (1.5ml) に溶かし、1.0N t-ブトキシカリウム (THF溶液) (94.8μl, 0.095mmol) を加え、室温で10分間攪拌を行なった。このカリウム塩溶液を-78°Cに冷却し、アルゴン雰囲気下、上記アルデヒド体の無水THF溶液 (1ml) をカニューレを用いて-78°Cで20分間かけて滴下した。反応混合物を0°Cまで昇温させながら10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒

酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)に付し、Rf値0.63(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7)の無色油状化合物(22)(36.0mg, 0.074mmol)を収率97%(2行程)で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.04 (s,3H), 0.05 (s,3H), 0.06 (s,3H), 0.08 (s,3H), 0.87 (s,9H), 0.90 (s, 9H), 1.03 (d,3H,J=6.0Hz), 1.32 (t,3H,J=7.5Hz), 1.63 (m,1H), 3.09 (dd,1H,J=7.5,10.0 Hz), 3.47 (s,3H), 3.59 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 4.22 (q,2H,J=7.5Hz), 4.33 (d,1H,J=7.5Hz), 4.52 (ddd,1H, J=2.5,3.5,6.0Hz), 6.20 (dd,1H,J=2.5,16.0Hz), 7.18 (dd,1H,J=3.5,16.0Hz)

(6E,2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(3-hydroxy-1-propen-1-yl)-4-methyl-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (63)

アルゴン雰囲気下、(22)(36.0mg, 0.064mmol)を無水塩化メチレン(1ml)に溶かし、-78℃で0.95M水素化ジイソブチル(ヘキサン溶液)(0.30ml, 0.285mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下-78℃で1時間攪拌後、もはや、水素の発生が認められなくなるまでメタノールを少量ずつ加えて反応を停止させた。続いて、0.5N塩酸を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7)に付し、Rf値0.09(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7)の無色油状化合物(63)(34.5mg, 0.077mmol)を定量的に得た。

$[\alpha]_D^{27} -121.1^\circ$  (C=0.19, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3430, 2950, 2925, 2850, 1480, 1470, 1390, 1360, 1255, 1115, 1080, 1065

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.02 (s,3H), 0.05 (s,3H), 0.06 (s,6H), 0.87 (s,18H), 1.02 (d,3H,J=6.0 Hz), 1.46 (brm,1H), 1.67 (m,1H), 3.08 (dd,1H,J=7.0,10.0Hz), 3.44 (s,3H), 3.53 (dd,1H, J=5.5,10.0Hz), 4.37 (brm,2H), 4.36 (d,1H,J=7.0Hz), 4.40 (m,1H), 5.93~6.15 (m,2H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -4.82, -4.32, -3.95, 14.80, 18.03, 18.41, 25.78, 26.02, 40.31, 56.32, 63.49, 72.86, 75.09, 75.82, 100.63, 126.18, 133.48

MS(FAB,m/e) 469 (M<sup>+</sup>+Na, 9%), 447 (M<sup>+</sup>+1, 11%), 415 (52%), 397 (22%), 357 (21%), 315 (12%), 283 (16%), 241 (21%), 215 (37%), 188 (25%), 131 (39%), 73 (100%)

Exact MS(FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na) 469.2781 found 469.2800

[2R,3R,4S,5S,6S,6(1R,2R)]-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(1,2-epoxy-3-hydroxy-1-propyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (23)

フレイムドライを行なった丸底フラスコに、減圧乾燥下活性化させたモレキュラーシ-ブス4A(300mg)を取り、アルゴン雰囲気下 L-(+)-酒石酸ジエチル(93.6mg, 0.454

mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1ml) をカニューレを用いて加え、 $-25^{\circ}\text{C}$  でチタニウムテトライソプロポキシド (135.0 $\mu\text{l}$ , 0.454mmol) を滴下し、同条件下10分間攪拌した。得られたスラリー中に $-25^{\circ}\text{C}$  アルゴン雰囲気下 **63** (34.5mg, 0.077mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1ml) をカニューレを用いて加え、続いて 3M tert-ブチルヒドロキシパーオキシド (2,2,4-トリメチルペンタン溶液) (151.4 $\mu\text{l}$ , 0.454mmol) を加え、同条件下、9日間攪拌を行なった。反応混合物中に、硫酸鉄(II)七水和物 (6.6g) と酒石酸 (2.2g) を水 (22ml) に溶かした溶液を加えて攪拌後、セライト濾過し不溶物を除いた。セライトパッドを繰り返し塩化メチレンで洗い、濾液を合わせて、塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.10 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状物 (**23**) (22.4mg, 0.048mmol) を収率 62% で得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.03 (s,3H), 0.06 (s,6H), 0.08 (s,3H), 0.88 (s,9H), 0.89 (s,9H), 1.04 (d,3H,J=6.0Hz), 1.69 (dd,1H,J=6.5,6.5Hz), 1.93 (m,1H), 3.06 (dd,1H,J=7.0,10.0Hz), 3.17 (ddd,1H,J=2.0,2.0,4.0Hz), 3.38~3.53 (m,1H), 3.45 (s,3H), 3.54~3.78 (m,1H), 3.59 (dd,1H,J=5.5,10.0Hz), 3.75 (dd,1H,J=5.5,5.5Hz), 4.00 (ddd,1H,J=2.0,6.0,13.0Hz), 4.56 (d,1H,J=7.0Hz)

[2R,3R,4S,5S,6S,6(1R,2R)]-6-(3-Acetoxy-1,2-epoxy-1-propyl)-3,5-di-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**65**)

**23** (22.4mg, 0.048mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1ml) にトリエチルアミン (13.2 $\mu\text{l}$ , 0.095mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (2.0mg)、無水酢酸 (6.7 $\mu\text{l}$ , 0.071mmol) を加え、室温で30分間攪拌を行なった。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.27 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状物 (**65**) (23.2mg, 0.046mmol) を収率 96% で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -67.2^{\circ}$  (C=0.53,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2960, 2930, 2860, 1755, 1480, 1470, 1370, 1255, 1120, 1080

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.04 (s,3H), 0.05 (s,6H), 0.09 (s,3H), 0.88 (s,9H), 0.90 (s,9H), 1.04 (d,3H,J=6.0Hz), 1.92 (m,1H), 2.10 (s,3H), 3.04 (dd,1H,J=7.0,10.0Hz), 3.25 (ddd,1H,J=2.0,2.5,6.0Hz), 3.44 (s,3H), 3.59 (dd,1H,J=6.0,10.0Hz), 3.82 (dd,1H,J=4.0,6.0Hz), 4.96 (dd,1H,J=6.0,12.5Hz), 4.48 (dd,1H,J=2.5,12.5Hz), 4.56 (d,1H,J=7.0Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) -4.87, -4.21, -3.98, 14.98, 17.96, 18.37, 20.73, 25.75, 25.99, 40.47, 52.58, 53.82, 56.58, 64.05, 72.32, 73.59, 75.36, 102.58, 170.68

MS (FAB,m/e) 527 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 58%), 505 ( $\text{M}^+\text{+1}$ , 19%), 473 (67%), 447 (92%), 415 (6%), 373

(17%), 331 (10%), 315 (11%), 281 (15%), 245 (23%), 215 (31%), 159 (31%), 115 (60%), 73 (100%)

Exact MS(FAB) calcd for  $C_{24}H_{48}O_7Si_2Na$  ( $M^+Na$ ) 527.2836 found 527.2840

37 からの合成

37 (79.3mg, 0.138mmol) をアセトン溶液中に溶解し、水酸化ナトリウム (10.0mg, 0.138mmol) を加えて室温で 2 時間反応させた。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、エーテル抽出を行った。有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラム (100g) を用いて、ヘキサン/エーテル (1:1) に抽出し、収量は 70% (0.100mmol) 付近の純度の生成物 (31.0mg) を得た。

得られた粗生成物をアセトン溶液中に溶解し、水酸化ナトリウム (10.0mg, 0.138mmol) を加えて室温で 2 時間反応させた。反応混合物中に 10% 塩酸 (10.0ml) を加え、室温で希釈して 20 分静置した。抽出メソッドで抽出を行った。有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラム (100g) を用いて、ヘキサン/エーテル (1:1) に抽出し、収量は 70% (0.100mmol) 付近の純度の生成物 (31.0mg) を得た。

得られた粗生成物をアセトン溶液中に溶解し、水酸化ナトリウム (10.0mg, 0.138mmol) を加えて室温で 2 時間反応させた。反応混合物中に 10% 塩酸 (10.0ml) を加え、室温で希釈して 20 分静置した。抽出メソッドで抽出を行った。有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラム (100g) を用いて、ヘキサン/エーテル (1:1) に抽出し、収量は 70% (0.100mmol) 付近の純度の生成物 (31.0mg) を得た。

mp: 65.5-66.5 °C

$[\alpha]_D^{25} +51.7$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat): 2901, 2850, 1735, 1650, 1595, 1550

<sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>, 4 ppm): 7.35 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.95 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.00 (t, 1H, J=7.5 Hz), 5.50 (d, 1H, J=7.5 Hz), 4.12 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 173.0, 165.0, 159.0, 155.0, 135.0, 130.0, 125.0, 120.0, 115.0, 110.0, 105.0, 100.0, 95.0, 90.0, 85.0, 80.0, 75.0, 70.0, 65.0, 60.0, 55.0, 50.0, 45.0, 40.0, 35.0, 30.0, 25.0, 20.0, 15.0, 10.0, 5.0

## 第二章第五節に関する実験

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-6-(4-hydroxy-2E-butenyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (67)

### 57からの合成

57 (79.3mg, 0.138mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶かし、シアン化ナトリウム (27.0mg, 0.551mmol) を加えアルゴン雰囲気下70°Cで3日間加熱攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.70 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) 付近の油状の分画 (31.6mg) を得た。

得られた粗シアノ体をアルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン (1ml) に溶かし、-78°Cで0.95M水素化ジイソブチルアルミニウムリチウム (n-ヘキサン溶液) (0.20ml, 0.19mmol) を加え、同条件下、2時間攪拌した。反応混合物中に-78°Cで1N塩酸 (2ml) を加え、室温まで昇温させて30分攪拌し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を無水ベンゼン (1ml) に溶かし、メチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (20.0mg) を加え、室温で1日攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf 値 0.70 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) 付近の油状の分画 (25.2mg) を得た。

得られた粗 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体をアルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン (1ml) に溶かし、-78°Cで0.95M水素化ジイソブチルアルミニウムリチウム (n-ヘキサン溶液) (0.31ml, 0.29mmol) を加え、同条件下、1時間攪拌した。反応混合物中に-78°Cで1N塩酸 (1ml) を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.34 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (67) (5.4mg, 0.012mmol) を収率9% (5行程) で得た。この無色油状化合物を冷所保存すると、白色アモルファス状結晶を与えた。

mp. 65.5~66.5 °C

$[\alpha]_D^{20}$  -55.7° (C=0.90, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2920, 2850, 1470, 1460, 1360, 1250, 1085, 1050

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 18H), 1.03 (d, 3H, J=6.0 Hz), 1.27 (dd, 1H, J=5.5, 5.5Hz), 1.73 (m, 1H), 2.28~2.39 (m, 1H), 2.46~2.60 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, J=7.5, 10.5Hz), 3.38 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H, J=5.5, 10.5Hz), 3.88 (ddd, 1H, J=3.5, 5.5, 12.0Hz), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.26 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.76~5.81 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -4.81, -4.29, -3.96, 15.22, 18.01, 18.40, 25.80, 26.03, 28.19

, 39.85, 56.32, 63.70, 73.00, 75.61, 100.32, 129.49, 131.19

MS (m/e) 460 ( $M^+$ , 0.03%), 429 ( $M^+ - \text{MeO}$ , 0.4%), 403 (1.5%), 389 (3.7%), 371 (17%), 297 (14%), 239 (18%), 215 (13%), 171 (17%), 165 (20%), 159 (50%), 147 (18%), 131 (21%), 115 (37%), 89 (65%), 73 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{22}H_{45}O_4Si_2(M^+ - \text{MeO})$  429.2856 found 429.2835

#### 70からの合成

70 (46.0mg, 0.091mmol) を無水塩化メチレン (2ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下 $-78^\circ\text{C}$  で1.0M 水素化ジイソブチルアルミニウム (THF溶液) (0.46ml, 0.46mmol) を少量ずつ加えた。同条件下、4.5時間攪拌を行ない、0.5N 塩酸を加えて反応を停止させた。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、67 (40.4mg, 0.088mmol) を収率97%で得た。この無色油状化合物を冷所保存すると、白色アモルファス状結晶を与えた。

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-6-vinyl-2H-pyran (68)

塩化オギザリル (0.19ml, 2.19mmol) の無水塩化メチレン (14ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下 $-78^\circ\text{C}$  でジメチルスルホキシド (0.21ml, 2.92mmol) を少量ずつ加えた。同条件下、この溶液を10分間攪拌後、62 (306.7mg, 0.729mmol) の無水塩化メチレン (9ml) 溶液をカニユーレを用いて20分にわたって加え、得られた懸濁液を $-78^\circ\text{C}$  で20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (0.81ml, 5.83mmol) の無水塩化メチレン (14ml) 溶液をカニユーレを用いて30分間にわたって少量ずつ滴下した。反応混合物を $-40^\circ\text{C}$  で30分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、続いて、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、アルデヒド体を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2930, 2860, 1735, 1470, 1255, 1120, 1080

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.05 (s, 6H), 0.12 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.05 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.57 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H,  $J=7.0, 9.5$  Hz), 3.52 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H,  $J=6.0, 10.5$  Hz), 4.33 (d, 1H,  $J=6.0$  Hz), 4.60 (d, 1H,  $J=7.0$  Hz), 9.94 (s, 1H)

このアルデヒド体を直ちに次の反応に用いた。

一方、フレームドライを行なった反応フラスコに、アルゴン雰囲気下メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (390.2mg, 1.092mmol) の無水THF溶液 (15ml) を調製し、 $-20^\circ\text{C}$  アルゴン雰囲気下、1.0M t-ブトキシカリウム (無水THF溶液) (1.1ml, 1.1mmol) を加えた。得られた黄色溶液を30分間攪拌し、この溶液中に、粗アルデヒド体の無水THF

(10ml) 溶液をカニューレを用いて  $-78^{\circ}\text{C}$  で30分間かけて滴下した。反応混合物を徐々に昇温させ、アルゴン雰囲気下室温で40時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)に付し、Rf値 0.57(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7)の無色油状化合物(68)(293.1mg, 0.703mmol)を収率96%で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -96.9^{\circ}$  (C=1.10,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2940, 2870, 1475, 1465, 1365, 1255, 1125, 1085

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.03 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.67 (ddt, 1H, J=10.0, 10.0, 6.5 Hz), 3.08 (dd, 1H, J=7.5, 10.0 Hz), 3.45 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, J=6.0, 10.0 Hz), 4.36~4.42 (m, 1H), 4.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.38 (ddd, 1H, J=2.0, 2.0, 11.0 Hz), 6.11 (ddd, 1H, J=4.5, 11.0, 17.5 Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) -4.84, -4.36, -3.97, 14.79, 18.00, 18.38, 25.76, 26.01, 40.32, 56.26, 72.84, 75.64, 75.85, 100.38, 118.56, 132.95

MS (FAB, m/e) 417 ( $\text{M}^+ + 1$ , 1.0%), 401 (3.8%), 385 (14%), 359 (18%), 327 (17%), 253 (13%), 211 (16%), 185 (23%), 147 (21%), 115 (16%), 89 (34%), 73 (100%)

Exact MS(FAB) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}_2$  ( $\text{M}^+ - 1$ ) 415.2700 found 415.2720

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Di(tert-butyl dimethylsilyloxy)-6-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (69)

フレイムドライを行なった丸底反応フラスコに、アルゴン雰囲気下2-メチル-2-ブテン(2.76ml, 26.05mmol)を取り、 $0^{\circ}\text{C}$ で90%ボラン-ジメチルスルフィド錯体(1.1ml, 13.03mmol)を加え、同条件下、2時間激しく攪拌した。得られたアモルファス状のジシヤミルボランを無水THF(10ml)に溶かした。一方、フレイムドライにより乾燥させた反応フラスコ中に、アルゴン雰囲気下68(1.57g, 3.76mmol)の無水THF溶液(15ml)を用意し、 $0^{\circ}\text{C}$ アルゴン雰囲気下、先程のジシヤミルボランの無水THF溶液をカニューレを用いて少量ずつ加えた。同条件下、7時間攪拌を行なった後、反応混合液中に注意深く15%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、続いて30%過酸化水素(5ml)を加えた。この懸濁液を室温で10時間攪拌し、水で希釈してエーテル抽出を行なった。エーテル層を0.5N塩酸、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)に付し、Rf値0.25(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7)の無色油状化合物(69)(1.59g, 3.66mmol)を収率96%で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.0^{\circ}$  (C=0.72,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3425, 2950, 2860, 1475, 1465, 1390, 1360, 1250, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.05 (s,3H), 0.06 (s,6H), 0.07 (s,3H), 0.88 (s,9H), 0.89 (s,9H), 1.04 (d,3H,J=6.5Hz), 1.66~2.11 (m,4H), 3.10 (dd,1H,J=7.0,10.0Hz), 3.42 (s,3H), 3.52 (dd,1H, J=5.5,10.0Hz), 3.78~3.88 (m,2H), 4.02 (ddd,1H,J=4.0,5.5,11.0Hz), 4.35 (d,1H,J=7.0Hz)  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -4.83, -4.73, -4.23, -4.03, 15.26, 18.05, 18.36, 25.84, 25.99, 28.27, 39.85, 56.25, 60.90, 73.02, 74.30, 75.54, 101.31  
MS (FAB, m/e) 435 (M<sup>+</sup>+1, 6.0%), 403 (8.6%), 343 (23%), 271 (78%), 253 (19%), 213 (22%), 185 (16%), 159 (15%), 145 (15%), 139 (24%), 89 (39%), 73 (100%)  
Exact MS(FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>+1) 435.2962 found 435.2942

(2R,3R,4S,5S,6S)-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(3-E-ethoxycarbonyl-2-propenyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (70)

塩化オギザリル (23.5 $\mu$ l, 0.269mmol) の無水塩化メチレン (3ml) 溶液中にアルゴン雰囲気下 -78 $^{\circ}$ Cでジメチルスルホキシド (25.5 $\mu$ l, 0.359mmol) を少量ずつ加えた。同条件下、この溶液を10分間攪拌後、69 (40.4mg, 0.093mmol) の無水塩化メチレン (2ml) 溶液をカニューレを用いて20分にわたって加え、得られた懸濁液を-78 $^{\circ}$ Cで20分間攪拌し、次にトリエチルアミン (100.2 $\mu$ l, 0.719mmol) の無水塩化メチレン (3ml) 溶液をカニューレを用いて30分間にわたって少量ずつ滴下した。反応混合物を-78 $^{\circ}$ Cで30分続いて-40 $^{\circ}$ Cで30分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、粗アルデヒド体を得た。このアルデヒド体を直ちに次の反応に用いた。

一方、フレイムドライを行なった反応フラスコに、アルゴン雰囲気下ジイソプロピル(エトキシカルボニルメチル)ホスホナート (32.1 $\mu$ l, 0.135mmol) の無水THF溶液 (15ml) を用意し、0 $^{\circ}$ Cアルゴン雰囲気下、1.0M t-ブトキシカリウム (無水THF溶液) (108.0 $\mu$ l, 0.108mmol) を加え、30分間攪拌した。この溶液中に、粗アルデヒド体の無水THF (1ml) 溶液をカニューレを用いて-78 $^{\circ}$ Cで20分間かけて滴下した。反応混合物を徐々に昇温させ、アルゴン雰囲気下0 $^{\circ}$ Cで20分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf値 0.54 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状化合物 (70) (46.0mg, 0.091mmol) を収率 98% で得た。

$[\alpha]_D^{19}$  -68.2 $^{\circ}$  (C=0.96, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2920, 2850, 1720, 1650, 1470, 1360, 1310, 1250, 1080, 1045

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.04 (s,3H), 0.05 (s,3H), 0.06 (s,3H), 0.07 (s,3H), 0.88 (s,18H), 1.04 (d,3H,J=6.0Hz), 1.28 (t,3H,J=7.0Hz), 1.72 (m,1H), 2.47 (dddd,1H,J=2.0,3.0,6.5,16.0Hz), 2.67 (dddd,1H,J=1.0,8.0,11.5,16.0Hz), 3.08 (dd,1H,J=7.5,10.5Hz), 3.36 (s,3H), 3.55 (dd,

1H, J=5.5, 10.5 Hz), 3.98 (ddd, 1H, J=3.0, 5.5, 11.5 Hz), 4.19 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.23 (d, 1H, J=7.5 Hz), 5.97 (ddd, 1H, J=1.0, 2.0, 11.5 Hz), 7.04 (ddd, 1H, J=6.5, 8.0, 15.5 Hz)  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -4.79, -4.35, -3.98, 14.26, 15.17, 18.00, 18.40, 25.79, 26.02, 28.58, 39.87, 56.35, 60.23, 72.82, 74.77, 75.45, 101.46, 123.27, 145.90, 166.31  
MS (FAB, m/e) 417 (M<sup>+</sup>+1, 1.0%), 401 (3.8%), 385 (14%), 359 (18%), 327 (17%), 253 (13%), 211 (16%), 185 (23%), 147 (21%), 115 (16%), 89 (34%), 73 (100%)  
Exact MS(FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>-1) 415.2700 found 415.2720

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S),6(3R)]-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-6-(2,3-epoxy-4-butanol)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (71)

反応フラスコに粉碎し乾燥させたモレキュラーシーブス 4A (500mg) を取り、アルゴン雰囲気下、D-(-)-酒石酸ジエチル (403.9mg, 1.958mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1.5ml)、続いてチタニウムテトライソプロポキシド (0.58ml, 1.96mmol) を加えた。得られたスラリー状の混合物を -20°C で 30 分攪拌後、アルゴン雰囲気下 67 (180.0mg, 0.391mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1.5ml) をカニューレを用いて加え、次に 3M t-ブチルヒドロパーオキシド (2,2,4-トリメチルペンタン溶液) (0.65ml, 1.96mmol) を加えた。-20°C アルゴン雰囲気下、24 時間攪拌を行ない、反応混合物中に、硫酸鉄(II)七水和物 (6.6g) と酒石酸 (2.2g) を水 (22ml) に溶かした溶液を加えて攪拌後、セライト濾過し不溶物を除いた。セライトパッドを繰り返し塩化メチレンで洗い、濾液を合わせて、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層に 30% 水酸化ナトリウム溶液 (50ml) を加えて 1 時間激しく攪拌後、有機層を分取し、水続いて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.01 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状化合物 (71) (169.8mg, 0.356mmol) を収率 91% で得た。

$[\alpha]_D^{21} -36.5^\circ$  (C=0.73, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3420, 2930, 2850, 1470, 1460, 1385, 1360, 1250, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.88 (s, 18H), 1.02 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.66 (m, 1H), 1.86~2.87 (m, 2H), 2.97 (ddd, 1H, J=2.5, 2.5, 7.5 Hz), 3.07 (dd, 1H, J=7.5, 10.0 Hz), 3.14 (ddd, 1H, J=2.5, 5.0, 6.5 Hz), 3.46 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, J=5.5, 10.0 Hz), 3.66 (ddd, 1H, J=5.0, 7.5, 12.0 Hz), 3.95 (ddd, 1H, J=2.5, 5.0, 12.0 Hz), 4.00 (ddd, 1H, J=4.5, 5.5, 12.0 Hz), 4.36 (d, 1H, J=7.5 Hz)

アルコールプロトンは観測されなかった。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -4.82, -4.24, -3.97, 15.13, 17.97, 18.37, 25.79, 26.01, 27.52, 39.76, 54.03, 56.34, 57.06, 61.60, 72.77, 74.34, 75.63, 100.59

MS (m/e) 476 (M<sup>+</sup>, 0.03%), 445 (0.1%), 429 (0.2%), 387 (5.4%), 331 (4.4%), 313 (3.9%), 287 (34%), 255 (18%), 199 (10%), 181 (17%), 172 (19%), 159 (36%), 147 (31%), 115

(43%), 73 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{23}H_{48}O_6Si_2(M^+)$  476.2990 found 476.2969

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S),6(3R)]-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-6-[2,3-epoxy-4-(4-toluenesulphonyl)oxybutyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (72)

71 (154.4mg, 0.324mmol) を無水塩化メチレン (2.0ml) に溶かし、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (0.18ml, 1.30mmol)、DMAP (40.0mg)、*p*-トルエンスルホニルクロリド (185.2mg, 0.971mmol) の順に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、メタノール (0.5ml) を加え、室温で30分攪拌を行ない反応を停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:6) に付し、Rf 値 0.55 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (72) (201.2mg, 0.319mmol) を収率 98% で得た。

$[\alpha]_D^{21} -24.6^\circ$  (C=0.72,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2930, 2860, 1600, 1460, 1365, 1250, 1180, 1080

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.01 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.63 (m, 1H), 1.86~1.96 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.94~3.04 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H, J=7.5, 10.0Hz), 3.41 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=5.5, 10.0Hz), 3.95 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, J=5.5, 11.5 Hz), 4.23 (dd, 1H, J=3.5, 11.5Hz), 4.29 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.34 (d, 2H, J=7.5Hz), 7.80 (d, 2H, J=8.5Hz)

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) -4.87, -4.28, -4.01, 15.07, 17.92, 18.33, 21.61, 25.75, 25.97, 27.28, 39.68, 53.36, 54.78, 56.30, 70.04, 72.61, 73.87, 75.50, 100.50, 127.93, 129.84, 132.71, 144.99

MS (m/e) 629 ( $M^+-1$ , 0.02%), 599 ( $M^+-MeO$ , 0.5%), 573 (4.6%), 541 (6.9%), 467 (5.2%), 441 (18%), 409 (9.3%), 369 (6.3%), 295 (14%), 229 (93%), 159 (44%), 129 (40%), 115 (44%), 95 (44%), 89 (61%), 73 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{29}H_{51}O_7Si_2S(M^+-MeO)$  599.2895 found 599.2909

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S),6(3R)]-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-6-(4-iodo-2,3-epoxybutyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (24)

89 (197.8mg, 0.313mmol) をメチルエチルケトン (2ml) に溶かし、炭酸水素ナトリウム (52.7mg, 0.627mmol)、ヨウ化ナトリウム (70.5mg, 0.470mmol) を加えて60°Cで12時間加熱攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られ

た残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf 値 0.66 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (24) (178.1mg, 0.304mmol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{21} -43.4^\circ$  (C=0.89, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2940, 2870, 1475, 1465, 1390, 1360, 1255, 1085

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.05 (s,3H), 0.06 (s,9H), 0.88 (s,18H), 1.02 (d,3H,J=6.5Hz), 1.66 (m,1H), 1.86 (ddd,1H,J=3.5,5.0,15.0Hz), 2.06 (ddd,1H,J=5.5,11.5,15.0Hz), 2.96~3.11 (m, 4H), 3.28 (m,1H), 3.48 (s,3H), 3.53 (dd,1H,J=5.5,10.5Hz), 4.02 (ddd,1H,J=3.5,5.5,11.5 Hz), 4.34 (d,1H,J=7.5Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -4.82, -4.19, -3.97, 14.75, 15.10, 17.99, 18.38, 25.80, 26.01, 27.35, 39.71, 56.55, 57.41, 60.47, 72.62, 73.95, 75.61, 100.57

MS (m/e) 585 (M<sup>+</sup>-1, 0.02%), 555 (0.3%), 529 (2.8%), 497 (5.5%), 423 (4.2%), 397 (12%), 365 (19%), 313 (13%), 241 (11%), 199 (13%), 172 (20%), 159 (39%), 115 (45%), 89 (64%), 73 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>I (M<sup>+</sup>-1) 585.1929 found 585.1879

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-3,5-Di-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-(2-hydroxy-3-butenyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (73)

加熱乾燥させた反応フラスコにアルゴン雰囲気下 21 (173.4mg, 0.296mmol) の無水エーテル溶液 (3.0ml) を調製し、-78°C で 1.7M t-ブチルリチウム (トルエン溶液) (0.70ml, 1.19 mmol) を少量ずつ加え、同条件下 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液を加え反応を停止させた。エーテルで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.09 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状化合物 (73) (128.3mg, 0.278mmol) を収率 94% で得た。この無色油状化合物を冷所保存すると、白色アモルファス状の結晶が得られた。

mp. 59.0~61.0 °C

$[\alpha]_D^{23} -45.9^\circ$  (C=0.50, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3425, 2930, 2860, 1470, 1460, 1390, 1360, 1250, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.02 (s,3H), 0.06 (s,9H), 0.88 (s,18H), 1.03 (d,3H,J=6.5Hz), 1.64~1.81 (m,2H), 2.04 (ddd,1H,J=7.5,11.5,14.5Hz), 2.59 (d,1H,J=2.5Hz), 3.09 (dd,1H,J=7.0, 10.0Hz,1H), 3.45 (s,3H), 3.48 (dd,1H,J=5.0,10.0Hz), 4.01 (ddd,1H,J=2.5,5.0,11.5Hz), 4.34 (m,1H), 4.42 (d,1H,J=7.0Hz), 5.14 (ddd,1H,J=1.5,1.5,10.5Hz), 5.28 (ddd,1H,J=1.5, 1.5,17.0Hz), 5.88 (ddd,1H,J=6.5,10.5,17.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -4.85, -4.75, -4.27, -4.03, 15.20, 18.01, 18.34, 25.80, 25.99,

32.26, 39.83, 56.36, 72.63, 72.85, 75.09, 75.54, 101.30, 115.19, 140.25

MS (m/e) 429 ( $M^+$ -MeO, 0.1%), 411 (0.2%), 385 (0.4%), 371 (10%), 317 (8.0%), 271 (9.8%), 239 (14%), 215 (15%), 171 (44%), 159 (23%), 131 (26%), 115 (32%), 89 (49%), 73 (100%)

Anal. (%) calcd for  $C_{23}H_{48}O_5Si_2$  C; 59.95, H; 10.50

found C; 59.89, H; 10.66

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-6-(2-Acetoxy-3-butenyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (74)

73 (127.8mg, 0.277mmol) を無水塩化メチレン (2.0ml) に溶かし、トリエチルアミン (58.1 $\mu$ l, 0.417mmol)、DMAP (20.0mg)、無水酢酸 (39.3 $\mu$ l, 0.417mmol) の順に加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10) に付し、Rf値 0.53 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7) の無色油状化合物 (74) (127.4mg, 0.253mmol) を収率 91% で得た。

$[\alpha]_D^{23} -55.7^\circ$  (C=1.07,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2950, 2930, 2860, 1735, 1470, 1460, 1370, 1240, 1110, 1080

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.01 (s,3H), 0.05 (s,3H), 0.06 (s,6H), 0.89 (s,18H), 1.02 (d,3H,J=6.0 Hz), 1.62~1.84 (m,2H), 2.07 (s,3H), 2.17 (ddd,1H,J=4.0,12.0,13.5Hz), 3.04 (dd,1H,J=7.5, 10.5Hz), 3.50 (s,3H), 3.50 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 3.90 (ddd,1H,J=3.0,6.0,12.0Hz), 4.40 (d,1H,J=7.5Hz), 5.26 (brd,1H,J=10.5Hz), 5.35 (brd,1H,J=17.0Hz), 5.44 (m,1H), 5.80 (ddd, 1H,J=7.5,10.5,17.0Hz)

MS (m/e) 471 ( $M^+$ -MeO, 0.3%), 455 (0.1%), 445 (1.4%), 395 (1.9%), 385 (11%), 353 (20%), 331 (23%), 279 (12%), 253 (27%), 171 (30%), 159 (28%), 117 (40%), 89 (56%), 73 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{24}H_{47}O_5Si_2$  ( $M^+$ -MeO) 471.2962 found 471.2977

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-6-(2,3-Diacetoxypropyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (25)

74 (29.6mg, 0.059mmol) をアセトン-水 5:1 の混合溶媒 (2.0ml) に溶かし、4-メチルモルホリン N-オキシド-水和物 (15.6mg, 0.115mmol)、4% 四酸化オスミウム (t-ブチルアルコール溶液) (0.8ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に過剰の次亜硫酸ナトリウムとセライトを加え、得られた懸濁液をセライト濾過した。セライトパッドを塩化メチレンで繰り返し洗い、得られた濾液をあわせて、0.5N 塩酸続いて飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた油状物を単離精製することなく次の反応に用いた。

先の行程で得られたジオールの混合物をTHF (2.0ml) に溶かし、過ヨウ素酸 (54.8mg, 0.256mmol) を水 (2.5ml) に溶かした溶液を加え、室温で12時間激しく攪拌した。この溶液中に氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (43.7mg, 1.16mmol) を少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を無水塩化メチレン (1.0ml) に溶かし、トリエチルアミン (12.1 $\mu$ l, 0.087mmol)、DMAP (10.0mg)、無水酢酸 (8.2 $\mu$ l, 0.087mmol) の順に加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5) に付し、Rf値 0.56 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状化合物 (25) (26.6mg, 0.048mmol) を収率 84% (4行程) で得た。

$[\alpha]_D^{24}$  -54.4° (C=0.83, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2970, 2950, 2870, 1745, 1465, 1370, 1250, 1225, 1085

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.03 (s,3H), 0.06 (s,9H), 0.89 (s,9H), 1.01 (s,9H), 1.02 (d,3H,J=6.5 Hz), 1.69 (m,1H), 1.92~2.13 (m,2H), 2.07 (s,3H), 2.08 (s,3H), 3.05 (dd,1H,J=7.5,10.0Hz), 3.47 (s,3H), 3.52 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 3.95 (ddd,1H,J=3.5,6.0,12.0Hz), 4.18 (dd,1H,J=5.5,12.0Hz), 4.36 (dd,1H,J=3.0,12.0Hz), 4.37 (d,1H,J=7.5Hz), 5.28 (m,1H)

MS (m/e) 517 (M<sup>+</sup>-MeO, 0.5%), 491 (1.7%), 459 (5.8%), 399 (6.0%), 371 (12%), 359

(9.3%), 299 (35%), 256 (12%), 239 (20%), 193 (23%), 159 (49%), 117 (92%), 89 (58%), 73 (100%), 43 (70%)

Exact MS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>49</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>-MeO) 517.3017 found 517.3041

第二章第六節に関する実験

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-(2,3-diacetoxypropyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (75)

25 (13.5mg, 0.025mmol) をアルゴン雰囲気下、無水アセトニトリル (1.0ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (38.4 $\mu$ l, 0.242mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (29.7 $\mu$ l, 0.241mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (23.3 $\mu$ l, 0.121mmol) の順に加え、アルゴン雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を、アルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン (1.0ml) に溶かし、トリエチルアミン (16.0 $\mu$ l, 0.115mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (21.9 $\mu$ l, 0.095mmol) を加え、30分攪拌した。反応混合物にトリエチルアミンを加えて、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.36 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状化合物 (75) (12.2mg, 0.0218mmol) を収率 89% (2行程) で得た。

$[\alpha]_D^{27}$  -53.3° (C=0.30, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2930, 2850, 1760, 1740, 1650, 1480, 1370, 1260, 1230, 1110, 1070

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.03 (s,3H), 0.06 (s,3H), 0.08 (s,3H), 0.09 (s,3H), 0.89 (s,9H), 0.90 (s,9H), 1.00 (d,3H,J=6.5Hz), 1.64 (m,1H), 1.86~2.19 (m,3H), 2.06 (s,6H), 2.58 (m,1H), 2.97 (dd, 1H,J=9.5,9.5Hz), 3.41 (ddd,1H,J=2.0,9.5,9.5Hz), 3.46 (dd,1H,J=6.0,10.5 Hz), 3.89 (ddd,1H,J=3.5,6.0,12.0Hz), 4.14 (dd,1H,J=5.0,12.0Hz), 4.32 (dd,1H,J=3.0,12.0 Hz), 5.02~5.12 (m, 2H), 5.16 (m,1H), 5.87 (dddd,1H,J=7.0,7.5,10.0,12.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -4.92, -4.20, -3.10, 15.32, 17.95, 18.34, 20.86, 21.24, 24.59, 25.79, 26.10, 37.18, 40.76, 64.04, 69.69, 72.76, 72.90, 116.84, 135.29, 170.28, 170.67

MS (FAB, m/e) 559 (M<sup>+</sup>+1, 16%), 501 (33%), 441 (13%), 427 (13%), 367 (39%), 307 (21%), 267 (22%), 213 (67%), 175 (51%), 117 (100%)

[2R,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-6-(2,3-Diacetoxypropyl)-3,5-dihydroxy-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (76)

25 (10.1mg, 0.0184mmol) をアルゴン雰囲気下、無水アセトニトリル (0.5ml) に溶かし、アリルトリメチルシラン (28.9 $\mu$ l, 0.182mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (22.5 $\mu$ l, 0.182mmol) の順に加え、アルゴン雰囲気下室温で15分間攪拌した。氷冷下、反応混合物

を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を、シリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.23 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) の無色油状化合物 (76) (5.0mg, 0.0156mmol) を収率 85% で得た。

$[\alpha]_D^{24} -61.0^\circ$  (C=0.48, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3460, 2940, 1745, 1580, 1440, 1380, 1240, 1120, 1045

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.00 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.92 (ddd, 1H, J=6.0, 12.0, 14.5Hz), 2.04~2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 3.02 (br, 1H), 3.13 (br, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.44 (d, 1H, J=4.5Hz), 3.94 (dd, 1H, J=6.0, 6.0Hz), 4.18 (dd, 1H, J=7.0, 12.0Hz), 4.30 (dd, 1H, J=3.0, 12.0Hz), 4.64 (s, 1H), 5.28 (m, 1H)

MS (FAB, m/e) 321 (M<sup>+</sup>+1, 19%), 307 (18%), 289 (61%), 229 (54%), 154 (100%), 136 (78%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>+1) 321.1549 found 321.1563

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-(2,3-diacetoxypentyl)-3,5-di-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (77)

[2R,3R,4R,5S,5(1S,3S)]-3-Acetoxy-2-allyl-4-methyl-5-(1,3,4-triacetoxypentyl)tetrahydrofuran (78)

25 (13.5mg, 0.025mmol) をアルゴン雰囲気下、無水アセトニトリル (0.5ml) に溶かし、氷冷下、アリルトリメチルシラン (39.5 $\mu$ l, 0.249mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (23.7 $\mu$ l, 0.123mmol) の順に加え、氷冷アルゴン雰囲気下30分間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出を行ない、有機層を水、続いて飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を、無水塩化メチレン (1.0ml) に溶かし、トリエチルアミン (17.1 $\mu$ l, 0.123mmol)、無水酢酸 (11.6 $\mu$ l, 0.123mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (77) (2.5mg, 0.006mmol) を収率 25% (2行程) で、Rf 値 0.31 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (78) (2.5mg, 0.006mmol) を収率 25% (2行程) で得た。

77

$[\alpha]_D^{20} -7.15^\circ$  (C=0.49, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 1740, 1650, 1440, 1380, 1250, 1090, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.16 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.71 (ddd, 1H, J=4.0, 6.0, 14.5Hz), 2.01 (ddd, 1H, J=6.5, 9.0, 14.5Hz), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.18~2.29 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, J=6.5, 6.5Hz), 3.79 (dd, 1H, J=2.5, 9.0Hz), 4.13 (dd, 1H, J=6.5, 12.0Hz),

4.23 (dd,1H,J=3.0,12.0Hz), 4.53 (s,1H), 4.55 (s,1H), 5.06~5.10 (m,2H), 5.25 (m,1H), 5.77 (m,1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 14.95, 20.80, 21.15, 32.74, 35.65, 35.83, 64.80, 69.19, 70.84, 70.93, 71.80, 74.11, 117.93, 133.58, 170.27, 170.35, 170.42, 170.70

MS (FAB, m/e) 415 ( $\text{M}^+ + 1$ , 22%), 391 (9%), 373 (17%), 355 (97%), 295 (61%), 253 (26%), 233 (15%), 193 (39%), 175 (60%), 154 (62%), 43 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) 415.1968 found 415.1981

78

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +0.80^\circ$  (C=0.38,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3000, 2950, 1745, 1650, 1440, 1380, 1250, 1055

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.10 (d,3H,J=7.0Hz), 1.88 (ddd,1H,J=7.0,7.0,14.0Hz), 1.94 (m,1H), 2.05 (s,3H), 2.06 (s,3H), 2.08 (s,3H), 2.09 (s,3H), 2.23 (ddd,1H,J=7.0,7.0,14.0Hz), 2.26~2.41 (m,1H), 4.07 (dd,1H,J=6.5,12.0Hz), 4.12 (dd,1H,J=6.0,6.0Hz), 4.24 (ddd,1H,J=4.5,9.0,9.0Hz), 4.32 (dd,1H,J=3.0,12.0Hz), 5.01~5.07 (m,3H), 5.09~5.14 (m,2H), 5.74 (m,1H)

MS (FAB, m/e) 415 ( $\text{M}^+ + 1$ , 59%), 391 (8%), 373 (17%), 355 (36%), 307 (14%), 295 (37%), 235 (24%), 175 (53%), 154 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) 415.1968 found 415.1986

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-(2,3-diacetoxypropyl)-3,5-di-hydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (79)

76 (3.4mg, 10.6 $\mu\text{mol}$ ) をアルゴン雰囲気下、無水アセトニトリル (0.5ml) に溶かし、氷冷アルゴン雰囲気下、アリルトリメチルシラン (16.9 $\mu\text{l}$ , 0.106mmol)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (13.0 $\mu\text{l}$ , 0.016mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (10.0 $\mu\text{l}$ , 53.0 $\mu\text{mol}$ ) の順に加え、同条件下3時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf 値 0.13 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (79) (3.5mg, 8.5 $\mu\text{mol}$ ) を収率 80% で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -53.8^\circ$  (C=0.32,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3460, 3020, 1740, 1375, 1220, 1380, 1015

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.16 (d,3H,J=6.5Hz), 1.61~1.80 (m,2H), 1.89~2.13 (m,3H), 2.08 (s,6H), 2.27 (m,1H), 2.52 (m,1H), 3.04 (m,1H), 3.45~3.63 (m,2H), 3.96 (ddd,1H,J=5.5,5.5,9.5Hz), 4.22 (dd,1H,J=5.0,11.5Hz), 4.26 (dd,1H,J=3.5,11.5Hz), 5.06~5.19 (m,2H), 5.24 (m,1H), 5.91 (m,1H)

MS (FAB, m/e) 331 ( $\text{M}^+ + 1$ , 21%), 307 (22%), 289 (23%), 271 (17%), 253 (14%), 219 (14%),

155 (100%), 136 (77%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{16}H_{27}O_7$  ( $M^+ + 1$ ) 331.1757 found 331.1757

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-3,5-Diacetoxy-6-(2,3-diacetoxypropyl)-2-methoxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**80**)

**76** (8.7mg, 27.2 $\mu$ mol) を無水塩化メチレン (0.5ml) に溶かし、トリエチルアミン (10.0 $\mu$ l, 71.7 $\mu$ mol)、無水酢酸 (6.7 $\mu$ l, 71.6 $\mu$ mol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.30 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**80**) (10.4mg, 25.7 $\mu$ mol) を収率 94% で得た。

$[\alpha]_D^{19}$  -42.3° (C=0.37,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2930, 1725, 1430, 1370, 1240, 1110, 1040

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.20 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.80 (ddd, 1H, J=4.5, 7.0, 14.5Hz), 2.00 (ddd, 1H, J=5.5, 9.0, 14.5Hz), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.

(s, 3H), 4.10 (ddd, 1H, J=1.5, 4.5, 9.0Hz), 4.30 (dd, 1H, J=6.5, 12.0Hz), 4.59 (dd, 1H, J=3.5, 12.0Hz), 4.58 (dd, 1H, J=1.5, 1.5Hz), 4.59 (d, 1H, J=1.5Hz), 4.66 (s, 1H), 5.26 (m, 1H)

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 15.21, 20.75, 21.03, 21.08, 21.19, 31.93, 34.60, 55.94, 62.02, 64.64, 68.93, 70.52, 71.89, 100.02, 169.93, 170.17, 170.37, 170.40, 170.66

MS (FAB, m/e) 403 ( $M^+ - 1$ , 3.2%), 373 (100%), 313 (12%), 271 (11%), 211 (17%), 193 (25%), 154 (25%), 136 (32%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{18}H_{27}O_{10}$  ( $M^+ - 1$ ) 403.1604 found 403.1636

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-(2,3-diacetoxypropyl)-3,5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**81**)

**80** (4.4mg, 10.9 $\mu$ mol) をアルゴン雰囲気下、無水アセトニトリル (0.5ml) に溶かし、氷冷下、アリルトリメチルシラン (15.7 $\mu$ l, 0.099mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (9.6 $\mu$ l, 0.050mmol) の順に加え、アルゴン雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出を行ない、有機層を水、続いて飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.46 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**81**) (2.1mg, 5.1 $\mu$ mol) を収率 47% で、Rf 値 0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状化合物 (**77**) (1.9mg, 4.6 $\mu$ mol) を収率 42% で得た。

$[\alpha]_D^{28} -83.5^\circ$  (C=0.23, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3030, 2950, 2930, 1740, 1380, 1240, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.91 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.75 (m, 1H), 1.90~2.33 (m, 4H), 2.07 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 4.10~4.30 (m, 3H), 4.56 (dd, 1H, J=10.0, 10.0Hz), 4.75 (dd, 1H, J=6.0, 11.0Hz), 5.00~5.19 (m, 3H), 5.83 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 13.77, 20.72, 20.90, 21.11, 25.86, 35.68, 36.53, 64.05, 68.67, 69.25, 70.42, 73.07, 74.40, 117.40, 133.73, 169.83, 166.99, 170.37, 170.57

MS (FAB, m/e) 403 (M<sup>+</sup>-1, 3.2%), 373 (100%), 313 (12%), 271 (11%), 211 (17%), 193 (25%), 154 (25%), 136 (32%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub> (M<sup>+</sup>+1) 415.1968 found 415.1963

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-[2,3-(4-methoxybenzylidenedi-*o*xy)propyl]-3,5-di-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (83)

75 (27.0mg, 48.3 $\mu$ mol) をメタノール (0.5ml) に溶かし、炭酸カリウム (13.3mg, 96.6 $\mu$ mol) を加え、室温で30分時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き無色油状物 (21.5mg) を得た。このジオール体をさらに精製することなく次の反応に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.02 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.00 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.59~1.71 (m, 2H), 1.90~2.02 (m, 2H), 2.21 (dd, 1H, J=6.0, 6.0Hz), 2.62 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 3.23 (d, 1H, J=1.5Hz), 3.43 (dd, 1H, J=6.0, 10.5Hz), 3.46~3.54 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 5.09~5.15 (m, 2H), 5.79 (m, 1H)

粗ジオール体 (21.5mg) を無水ベンゼン (0.5ml) に溶かし、*p*-アニスアルデヒドジメチルアセタール (12.4mg, 68.1 $\mu$ mol)、*dl*-カンファースルホン酸 (2mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物中にトリエチルアミン (0.1ml) を加え、10分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出を行なった。有機層を水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.83 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状化合物 (83) (24.0mg, 40.4 $\mu$ mol) を収率 84% (2行程) で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2970, 2950, 2870, 1620, 1520, 1480, 1470, 1395, 1365, 1310, 1260, 1180, 1100

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.03 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 18H), 1.02 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.69 (m, 1H), 1.85 (ddd, 1H, J=3.0, 9.0, 14.5Hz), 1.96 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0,

14.5Hz), 2.37 (ddd, 1H, J=4.5, 12.0, 14.5Hz), 2.57 (dd, 1H, J=6.0, 14.0Hz), 2.99 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 3.41 (ddd, 1H, J=2.0, 9.5, 9.5Hz), 3.48 (dd, 1H, J=6.0, 10.5Hz), 3.66 (dd, 1H, J=7.5, 7.5Hz), 3.79~3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.30 (dd, 1H, J=6.0, 7.5Hz), 4.36 (m, 1H), 4.97~5.09 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.88~6.91 (m, 2H), 7.39~7.42 (m, 2H)

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-[3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)propyl]-3,5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (84)

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-[2-hydroxy-3-(4-methoxybenzyloxy)propyl]-3,5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (85)

83 (202.0mg, 0.341mmol) をアルゴン雰囲気下無水塩化メチレン (5.5ml) に溶かし、-78℃で0.93M水素化ジイソブチルアルミニウム (n-ヘキサン溶液) (1.28ml, 1.192mmol) を少量ずつ加え、同条件下1時間攪拌した。反応混合物中に、-78℃アルゴン雰囲気下メタノールを少量ずつ加え、過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムを分解し、飽和 Rochelle 塩水溶液、エーテルを加え室温で30分攪拌した。エーテルで抽出を行ない、有機層を水で洗った後無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5) に付し、原料の83 (37.0mg) を回収し、Rf値0.58 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5) の無色油状化合物(85) (40.0mg, 0.067mmol) を収率20%で得、また、Rf値0.46 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5) の無色油状化合物(84) (105.0mg, 0.176mmol) を収率52%で得た。

#### 84

$[\alpha]_D^{22} -53.9^\circ$  (C=0.31, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3440, 2970, 2950, 2875, 1620, 1520, 1480, 1470, 1370, 1260, 1110, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.01 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.67 (m, 1H), 1.81 (ddd, 1H, J=2.5, 9.5, 14.5Hz), 1.96 (m, 1H), 2.08~2.17 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 3.30 (ddd, 1H, J=2.5, 9.5, 9.5Hz), 3.46 (dd, 1H, J=6.0, 10.5Hz), 3.55 (dd, 1H, J=5.0, 10.0Hz), 3.63 (ddd, 1H, J=2.5, 5.0, 10.0Hz), 3.73~3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (ddd, 1H, J=2.5, 6.0, 12.0Hz), 4.46 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.57 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.99~5.08 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 6.86~6.90 (m, 2H), 7.26~7.29 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -4.94, -4.15, -3.25, -3.02, 15.40, 17.96, 18.34, 24.51, 25.82, 26.12, 37.11, 40.73, 53.40, 55.27, 63.28, 70.81, 72.81, 72.92, 73.19, 76.24, 76.56, 113.90, 116.84, 129.30, 130.52, 135.41, 159.29

#### 85

$[\alpha]_D^{22} -30.7^\circ$  (C=0.068, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3530, 2950, 2870, 1620, 1520, 1480, 1470, 1365, 1260, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.01 (s,3H), 0.05 (s,3H), 0.08 (s,3H), 0.09 (s,3H), 0.86 (s,9H), 0.90 (s,9H), 1.10 (d,3H,J=6.5Hz), 1.65 (m,1H), 1.81 (ddd,1H,J=2.5,4.5,14.5Hz), 1.89~2.22 (m,2H), 2.60 (m,1H), 2.94 (d,1H,J=2.5Hz), 2.98 (dd,1H,J=9.5,9.5Hz), 3.40~3.52 (m,4H), 3.80 (s,3H), 3.92~4.02 (m,2H), 4.49 (s,2H), 5.06~5.13 (m,2H), 5.80 (m,1H), 4.46 (d,1H,J=11.0 Hz), 6.84~6.88 (m,2H), 7.23~7.27 (m,2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -4.88, -4.21, -3.29, -3.04, 15.36, 17.98, 18.31, 25.81, 26.08, 27.01, 37.38, 40.80, 55.29, 70.89, 72.86, 72.95, 73.03, 73.72, 76.56, 76.72, 113.75, 117.68, 129.30, 30.38, 135.15, 159.18

[2S,3R,4S,5S,6S,6(2S)]-2-Allyl-6-[2-(4-methoxybenzyloxy)-3-propanal]-3,5-di-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (4)

84 (17.3mg, 29.1μmol) をアルゴン雰囲気下無水塩化メチレン (1.0ml) に溶かし、Dess-Martin 試薬 (31.0mg, 72.8μmol) を加え、室温アルゴン雰囲気下20分間攪拌した。反応混合物中に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) に付し、Rf 値 0.6 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:5) 付近の TLC 上テーリングする無色油状化合物 (4) (12.4mg, 20.9 μmol) を収率 72% で得た。得られた 4 は直ちに反応に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.02 (s,3H), 0.05 (s,3H), 0.08 (s,3H), 0.09 (s,3H), 0.88 (s,9H), 0.90 (s,9H), 0.99 (d,3H,J=6.5Hz), 1.59 (m,1H), 1.97~2.10 (m,2H), 2.20 (ddd,1H,J=3.0,12.0,15.0 Hz), 2.46 (m,1H), 2.99 (dd,1H,J=9.5,9.5Hz), 3.19 (ddd,1H,J=2.5,9.5,9.5Hz), 3.44 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 3.80 (s,3H), 3.87 (ddd,1H,J=2.0,2.0,7.5Hz), 4.10 (ddd,1H,J=2.0,6.0,13.5 Hz), 4.52 (d,1H,J=11.5Hz), 4.58 (d,1H,J=11.5Hz), 5.00~5.06 (m,2H), 5.75 (m,1H), 6.86~6.89 (m,2H), 7.25~7.31 (m,2H), 9.69 (d,1H,J=2.0Hz)

### 第三章第一節に関する実験

#### Methyl (3S,4S,5S)-5,6-dihydroxy-3-methyl-4-(4-methoxybenzyloxy)hexanoate (91)

##### trans- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (89)からの合成

フレイムドライにより乾燥させた反応フラスコに、アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅 (I) (201.1mg, 1.056mmol) を取り、無水THF (1.1ml) に懸濁させた。氷冷攪拌下、この懸濁液中に1.4M メチルリチウム (エーテル溶液、ソルトフリー) (1.50ml, 2.10mmol) を少量ずつ加え、0°Cで15分、-78°Cで15分間攪拌した。-78°Cアルゴン雰囲気下、この溶液中に、89 (66.4mg, 0.182mmol) の無水THF溶液(2.2ml) にクロロトリメチルシラン (134.0 $\mu$ l, 1.056mmol) を加えた溶液をカニューレを用いて少量ずつ加え、-20°Cまで徐々に昇温させ、2時間攪拌した。反応混合物中に、飽和塩化アンモニウム水溶液とアンモニア水、9対1の混合液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を単離することなく、次の反応に付した。

先の反応で得られた粗生成物をメタノール (2.0ml) に溶かし、1N 塩酸 (1.0ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.12 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の91を主成分とする無色油状物 (38.3mg, 0.123mmol) を収率 68% (2行程) で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) major 1.08 (d,3H,J=6.5Hz), 1.76 (m,1H), 2.07~2.30 (m,2H), 2.49 (d,2H,J=9.5Hz), 3.54~3.90 (m,6H), 3.81 (s,3H), 4.36 (ddd,1H,J=2.0,6.0,7.0Hz), 4.55 (d,1H,J=11.0Hz), 4.60 (d,1H,J=11.0Hz), 6.86~6.90 (m,2H), 7.23~7.26 (m,2H)

##### cis- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (28)からの合成

ヨウ化銅 (I) (349.1mg, 1.833mmol)、1.5M メチルリチウム (エーテル溶液、含 LiBr) (2.44ml, 3.66mmol)、28 (115.2mg, 0.316mmol)、クロロトリメチルシラン (232.7 $\mu$ l, 1.833mmol)、1N 塩酸 (1.5ml) を用い、89からの合成に準じて反応を行ない、91を主成分とする無色油状物 (53.2mg, 0.170mmol) を収率 54% (2行程) で得た。

#### (4R,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-on (92)

89より得られた91 (40.7mg, 0.130mmol) を無水塩化メチレン (1.0ml) に溶かし、イミダゾール (19.6mg, 0.288mmol)、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (74.4 $\mu$ l, 0.286

mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、Rf値 0.30(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状物(8.9mg)と、Rf値 0.24(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状物(92) (50.7mg, 0.098mmol) を収率 75% で得た。

Rf値 0.30(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状物は一級アルコールがシリル化されたのみで、ラクトンに閉環していない化合物が主成分であったので、これを無水ベンゼン(1.0ml)に溶かし、無水 *p*-トルエンスルホン酸(2.4mg, 0.014mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(1.0ml)を加えて反応を停止し、溶媒を留去し、得られた残渣をTLC分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、92 (55.8mg, 0.011mmol) を得た。結局、91 (0.130mmol) より、92 (0.109mmol) が得られたことになる(84%)。

また28より得られた91より同様の条件下反応を行ない(tert-ブチルクロロジフェニルシランを加え室温で4時間攪拌)、収率94%で92を得た。

$[\alpha]_D^{26} -29.9^\circ$  (C=0.59, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3075, 3050, 2950, 2925, 1730, 1615, 1590, 1515, 1460, 1430, 1355, 1300, 1250, 1180, 1100, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.07 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.10 (s, 9H), 2.11 (m, 1H), 2.45 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H, J=2.0, 3.5Hz), 3.96 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 4.34 (ddd, 1H, J=2.0, 5.5, 9.5Hz), 4.59 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.76 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.81~6.87 (m, 2H), 7.14~7.17 (m, 2H), 7.33~7.48 (m, 6H), 7.61~7.66 (m, 4H)

MS (FAB, m/e) 519 (M<sup>+</sup>+1, 2.6%), 518 (M<sup>+</sup>, 2.5%), 517 (M<sup>+</sup>-1, 5.7%), 461 (0.6%), 411 (1.2%), 391 (1.5%), 341 (2.4%), 307 (4.7%), 289 (3.6%), 241 (2.9%), 219 (3.1%), 197 (10%), 181 (4.2%), 165 (4.1%), 154 (25%), 137 (20%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>-1) 517.2410 found 517.2390

#### 90からの合成

90 (36.8mg, 0.055mmol) を無水ベンゼン(1.0ml)に溶かし、無水 *p*-トルエンスルホン酸(10.0mg, 0.058mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(1.0ml)を加えて反応を停止し、溶媒を留去し、得られた残渣をTLC分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、92 (8.0mg, 0.015mmol) を収率 27% で得た。

(4S,5S,6S)-6-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-on (93)

フレイムドライにより乾燥させた反応フラスコに、アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅(I)

(255.5mg, 1.342mmol) を取り、無水THF (1.4ml) に懸濁させた。氷冷攪拌下、この懸濁液中に1.5M メチルリチウム (エーテル溶液、含 LiBr) (1.79ml, 2.69mmol) を少量ずつ加え、0°Cで15分、-78°Cで15分間攪拌した。-78°Cアルゴン雰囲気下、この溶液中に、**20** (116.3mg, 0.231mmol) の無水THF溶液 (2.8ml) にクロロトリメチルシラン (170.3 $\mu$ l, 1.34mmol) を加えた溶液をカニューレを用いて少量ずつ加え、-20°Cまで徐々に昇温させ、2時間攪拌した。反応混合物中に、飽和塩化アンモニウム水溶液とアンモニア水、9対1の混合液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.42 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**93**) (89.3mg, 0.172mmol) を収率 74% で得た。

$[\alpha]_D^{25}$  -23.8° (C=0.94, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2970, 2950, 2870, 1740, 1615, 1590, 1520, 1465, 1430, 1365, 1305, 1250, 1180, 1115, 1080, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.06 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 2.18 (dd, 1H, J=5.5, 17.0Hz), 2.42 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J=6.5, 17.0Hz), 3.59 (dd, 1H, J=2.5, 4.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, 1H, J=5.0, 10.0Hz), 3.98 (dd, 1H, J=7.0, 10.0Hz), 4.38 (ddd, 1H, J=2.5, 5.0, 7.0Hz), 4.44 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.56 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.80~6.85 (m, 2H), 7.13~7.18 (m, 2H), 7.32~7.47 (m, 6H), 7.62~7.66 (m, 6H)

MS (FAB, m/e) 519 (M<sup>+</sup>+1, 8.4%), 518 (M<sup>+</sup>, 16%), 517 (M<sup>+</sup>-1, 36%), 411 (5.7%), 381 (5.8%), 303 (5.5%), 263 (5.3%), 241 (17%), 199 (34%), 197 (40%), 153 (22%), 137 (41%), 135 (68%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>) 518.2488 found 518.2495

Methyl (4S,5S)-5-benzyloxymethyloxy-6-tert-butylidiphenylsilyloxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-2-hexenoate (**94**)

シス体を主成分とする **30** (cis : trans = 5 : 1) (1.05g, 1.97mmol) を無水塩化メチレン (2.0ml) に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.10ml, 6.31mmol)、ベンジルクロロメチルエーテル (0.82ml, 5.90mmol) を加え、室温で36時間攪拌した。反応混合物中に過剰のメタノールを加えて室温で30分攪拌し、ベンジルクロロメチルエーテルを分解後、水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) に付し、Rf 値 0.45 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**94**) (cis : trans = 5 : 1) (1.03g, 1.57mmol) を収率 80% で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2925, 2875, 2850, 1730, 1615, 1520, 1470, 1440, 1390, 1300, 1255, 1200, 1175, 1115, 1100, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.02 (s, 1.5H), 1.04 (s, 7.5H), 3.68 (s, 2.5H), 3.71 (s, 0.5H), 3.77 (s, 2.5H), 3.78 (s, 0.5H), 3.80~3.89 (m, 2H), 4.00 (ddd, 1H, J=3.0, 6.0, 6.0Hz), 4.34 (d, 0.17H, J=11.5Hz), 4.36 (d, 0.83H, J=11.5Hz), 4.44 (d, 0.17H, J=12.0Hz), 4.48 (d, 0.83H, J=12.0Hz), 4.51 (d, 0.83H, J=11.5Hz), 4.55 (d, 0.17H, J=11.5Hz), 4.57 (d, 0.17H, J=12.0Hz), 4.58 (d, 0.83H, J=12.0Hz), 4.76 (d, 0.17H, J=7.0Hz), 4.77 (d, 0.83H, J=7.0Hz), 4.81 (d, 0.17H, J=7.0Hz), 4.84 (d, 0.83H, J=7.0Hz), 5.32 (ddd, 1H, J=1.0, 3.0, 9.0Hz), 5.90 (dd, 0.83H, J=1.0, 12.0Hz), 6.11 (dd, 0.17H, J=1.0, 16.0Hz), 6.34 (dd, 0.83H, J=9.0, 12.0Hz), 6.75~6.82 (m, 2H), 7.01 (dd, 0.17H, J=6.0, 16.0Hz), 7.14~7.43 (m, 13H), 7.60~7.69 (m, 4H)

Methyl (3S,4S,5S)-5-benzyloxymethyloxy-6-tert-butyldiphenylsilyloxy-3-methyl-4-(4-methoxybenzyloxy)hexanoate (**90**)

フレイムドライにより乾燥させた反応フラスコに、アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅 (I) (593.1mg, 3.114mmol) を取り、無水THF (3.3ml) に懸濁させた。氷冷攪拌下、この懸濁液中に1.5M メチルリチウム (エーテル溶液、含 LiBr) (4.15ml, 6.26mmol) を少量ずつ加え、0°Cで15分、-78°Cで15分間攪拌した。-78°Cアルゴン雰囲気下、この溶液中に、**94** (cis : trans = 5 : 1) (351.7mg, 0.537mmol) の無水THF溶液 (6.5ml) にクロロトリメチルシラン (395.3μl, 3.115 mmol) を加えた溶液をカニューレを用いて少量ずつ加え、-20°Cまで徐々に昇温させ、2時間攪拌した。反応混合物中に、飽和塩化アンモニウム水溶液とアンモニア水、9対1の混合液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) に付し、Rf 値 0.48 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**90**) (328.9mg, 0.490mmol) を収率 91% で得た。

$[\alpha]_D^{27} +0.13^\circ$  (C=1.66, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2940, 2870, 1730, 1615, 1590, 1510, 1455, 1430, 1245, 1170, 1110, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.99 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.06 (s, 9H), 2.17 (dd, 1H, J=9.0, 15.0Hz), 2.36 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H, J=4.5, 15.0Hz), 3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81~3.90 (m, 3H), 4.47 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.48 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.59 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.62 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.76 (d, 1H, J=7.0Hz), 4.83 (d, 1H, J=7.0Hz), 6.78~6.87 (m, 2H), 7.16~7.46 (m, 13H), 7.64~7.69 (m, 4H)

MS (FAB, m/e) 671 (M<sup>+</sup>+1, 1.1%), 670 (M<sup>+</sup>, 2.5%), 549 (10%), 505 (7.8%), 441 (6.6%), 413 (13%), 395 (19%), 355 (19%), 335 (21%), 281 (15%), 261 (22%), 241 (27%), 227 (17%), 211 (64%), 197 (65%), 163 (25%), 149 (41%), 135 (100%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>) 670.3299 found 670.3381

Dimethyl [(4S,5S,6S)-6-benzyloxymethyloxy-7-tert-butylidiphenylsilyloxy-2-keto-4-methyl-5-(4-methoxybenzyloxy)hept-1-yl] phosphonate (**10**)

-78°Cアルゴン雰囲気下、ジメチルメチルホスホナート (310.6mg, 2.50mmol) を無水エーテル (3.0ml) に溶かし、1.66M n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (1.5ml, 2.49mmol) を少量ずつ加えた、得られた懸濁液を同条件下30分攪拌した。この懸濁液中に、-78°Cアルゴン雰囲気下、この溶液中に、**90** (305.4mg, 0.455mmol) の無水エーテル溶液 (2.0ml) をカニューレを用いて少量ずつ加え、-78°Cで2時間、0°Cまで徐々に昇温させ2時間攪拌した。反応混合物中に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、Rf 値 0.17 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**10**) (277.5mg, 0.364 mmol) を収率 80% で得た。

$[\alpha]_D^{26} -4.64^\circ$  (C=1.91, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 2950, 1710, 1615, 1515, 1460, 1430, 1430, 1250, 1180, 1110, 1035

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.96 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.06 (s, 9H), 2.38~2.54 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H, J=14.0, 19.5Hz), 3.01 (dd, 1H, J=14.0, 19.5Hz), 3.49 (m, 1H), 3.70 (d, 3H, J=1.0 Hz), 3.74 (d, J=1.0Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81~3.89 (m, 3H), 4.43 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.49 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.59 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.60 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.75 (d, 1H, J=7.0Hz), 4.82 (d, 1H, J=7.0 Hz), 6.78~6.83 (m, 2H), 7.14~7.46 (m, 13H), 7.64~7.69 (m, 4H)

MS (FAB, m/e) 785 (M<sup>+</sup>+Na, 3.8%), 761 (M<sup>+</sup>-1, 2.8%), 705 (4.0%), 655 (2.2%), 625 (8.1%), 597 (8.7%), 533 (5.5%), 517 (18%), 477 (12%), 469 (9.9%), 457 (35%), 447 (33%), 431 (14%), 427 (31%), 409 (31%), 349 (14%), 261 (21%), 241 (18%), 231 (45%), 211 (59%), 197 (38%), 183 (13%), 163 (15%), 151 (36%), 135 (65%), 121 (100%), 91 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>O<sub>9</sub>SiP (M<sup>+</sup>-1) 761.3674 found 761.3267

[2S,3S,4S,8{(2S,3S,5S),5(1S,3R)},8E]-2-Benzyloxymethyloxy-1-tert-butylidiphenylsilyloxy-8-[5-(1,3-isopropylidenedioxy-6-pivaloyloxy)butyl-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran-2-yl]-4-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)-7-octene-6-on (**86**)

[2S,3S,4S,8{(2S,3S,5S),5(1S,3R)},8Z]-2-Benzyloxymethyloxy-1-tert-butylidiphenylsilyloxy-8-[5-(1,3-isopropylidenedioxy-6-pivaloyloxy)butyl-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran-2-yl]-4-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)-7-octene-6-on (**96**)

-78°Cアルゴン雰囲気下、オギザリルクロリド (94.4 $\mu$ l, 1.08mmol) の無水塩化メチレン溶液 (3.0ml) にジメチルスルホキシド (102.4 $\mu$ l, 1.44mmol) を加え、同条件下10分間攪拌した後、**95** (168.3mg, 0.36mmol) の無水塩化メチレン溶液 (2.0ml) をカニューレを用いて

少量ずつ加え、30分攪拌した。得られた懸濁液中に、 $-78^{\circ}\text{C}$ アルゴン雰囲気下トリエチルアミン (402.3 $\mu\text{l}$ , 2.89mmol) の無水塩化メチレン溶液 (2.0ml) をカニューレを用いて少量ずつ加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ で30分、 $-50^{\circ}\text{C}$ まで昇温させて20分攪拌した。反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、TLC上テーリングする無色油状のアルデヒド体 (**11**) (160.4mg) を得た。

一方、 $-78^{\circ}\text{C}$ アルゴン雰囲気下 **10** (412.8mg, 0.54mmol) の無水THF溶液 (3.0ml) に 1.0M t-ブトキシカリウム (THF溶液) (0.53ml, 0.53mmol) を加え、同条件下30分間攪拌した。このホスホナートアニオン溶液中に $-78^{\circ}\text{C}$ アルゴン雰囲気下、先の反応で得たアルデヒド体の無水THF溶液 (2.0ml) をカニューレを用いて少量ずつ加え、同条件下1時間攪拌した。反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 次いで 1 : 1) に付し、Rf値 0.22 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**96**) (25.6mg, 0.02mmol) を収率 6% (2行程) で、Rf値 0.12 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**86**) (129.9mg, 0.12mmol) を収率 33% (2行程) で得た。

86

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -11.7^{\circ}$  (C=0.76,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2950, 2940, 2880, 1730, 1670, 1610, 1510, 1460, 1380, 1365, 1300, 1285, 1250, 1205, 1170, 1150, 1110, 1035

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.94 (d, 3H, J=6.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.17~1.42 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.76 (ddd, 1H, J=5.5, 8.5, 13.0Hz), 2.14 (ddd, 1H, J=6.5, 6.5, 13.0Hz), 2.38~2.81 (d, 1H, J=13.0Hz), 3.55 (dd, 1H, J=3.0, 6.0Hz), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79~3.90 (m, 4H), 3.91~4.11 (m, 4H), 4.17 (dd, 1H, J=6.0, 11.5Hz), 4.35 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.39~4.45 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.47 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.49 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.56 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.63 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.74 (d, 1H, J=7.0Hz), 4.82 (d, 1H, J=7.0Hz), 6.33 (dd, 1H, J=1.5, 15.5Hz), 6.77~6.89 (m, 5H), 7.14~7.45 (m, 15H), 7.64~7.69 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 17.54, 19.22, 19.72, 26.90, 27.16, 28.81, 29.96, 31.00, 34.49, 43.49, 53.42, 55.25, 63.57, 66.70, 66.92, 69.72, 71.29, 71.53, 74.27, 77.63, 78.73, 79.35, 80.19, 80.72, 82.08, 95.19, 98.94, 113.70, 113.88, 127.49, 127.76, 128.31, 129.15, 129.65, 129.74, 130.82, 131.07, 133.28, 133.39, 135.64, 137.95, 141.72, 141.93, 142.57, 159.13, 199.69, 203.13

MS (FAB, m/e) 1123 ( $\text{M}^+$ +Na, 7.9%), 1100 ( $\text{M}^+$ , 4.9%), 963 (68%), 785 (13%), 677 (5.3%), 598 (5.4%), 447 (5.7%), 403 (7.3%), 381 (9.5%), 335 (7.4%), 311 (8.3%), 281 (29%), 261 (44%), 241 (58%), 227 (31%), 211 (100%), 197 (100%), 135 (100%), 122 (100%), 91 (100%), 57 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{65}\text{H}_{84}\text{O}_{13}\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 1100.5682 found 1100.5750

96

$[\alpha]_D^{24} +93.6^\circ$  (C=0.64, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2960, 2940, 2860, 1730, 1690, 1615, 1520, 1465, 1380, 1250, 1170, 1150, 1115, 1080, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.91 (d, 3H, J=6.0Hz), 1.07 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.20~1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.74 (ddd, 1H, J=3.5, 8.0, 13.0Hz), 2.14~2.29 (m, 2H), 2.32~2.44 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, J=3.0, 15.5Hz), 3.50 (dd, 1H, J=3.0, 7.0Hz), 3.72~3.90 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.96~4.14 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.40~4.46 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.49 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.57 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.63 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.75 (d, 1H, J=7.0 Hz), 4.83 (d, 1H, J=7.0Hz), 5.01 (dd, 1H, J=5.0, 5.0Hz), 6.16~6.29 (m, 2H), 6.78~6.84 (m, 4H), 7.12~7.46 (m, 15H), 7.64~7.69 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 17.34, 19.22, 19.75, 26.92, 27.18, 28.81, 29.98, 31.26, 34.84, 38.83, 47.20, 55.27, 63.48, 66.79, 66.97, 69.73, 71.29, 71.49, 74.34, 78.55, 80.43, 80.52, 80.72, 82.04, 95.21, 98.88, 113.70, 113.73, 127.03, 127.54, 127.72, 127.76, 127.80, 128.35, 129.02, 129.66, 129.77, 129.81, 130.41, 130.67, 133.25, 133.32, 135.64, 137.89, 145.15, 159.11, 159.20, 178.31, 200.95

MS (FAB, m/e) 1101 (M<sup>+</sup>+1, 6.0%), 1100 (M<sup>+</sup>, 7.0%), 963 (94%), 871 (10%), 855 (13%), 843 (13%), 813 (10%), 785 (12%), 735 (21%), 693 (10%), 677 (22%), 571 (8.9%), 449 (9.2%), 403 (15%), 381 (10%), 363 (11%), 347 (12%), 335 (12%), 317 (11%), 307 (14%), 281 (39%), 261 (71%), 241 (87%), 227 (61%), 211 (100%), 197 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>65</sub>H<sub>84</sub>O<sub>13</sub>Si (M<sup>+</sup>) 1100.5681 found 1100.5770

### 第三章第二節に関する実験

#### (2S,3S)-2,4-Benzylidenedioxy-3-methyl-1-butanol (98)

100 (11.17g, 37.06mmol) をエタノール (100ml) に溶かし、10% パラジウム-炭素 (2.0g)、酢酸 (10ml) を加え、水素雰囲気下、室温で14時間激しく攪拌した。反応容器をアルゴンで置換後、触媒を濾別し、メタノールで繰り返し洗った。濾液を合わせて濃縮し、無色油状物として粗 97 を得た。97 をさらに精製することなく次の反応に用いた。

97 を無水塩化メチレン (60ml) に溶かし、ベンズアルテヒドジメチルアセタール (11.2ml, 74.62mmol)、*dl*-カンファースルホン酸 (0.4g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応をトリエチルアミンで停止させ、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3 次いで 1:1) に付し、Rf 値 0.17 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (98) (6.99g, 33.56mmol) を収率 91% (2行程) で得た。この化合物を冷所保存すると、白色アモルファス状の結晶となった。

mp. 33~35 °C

$[\alpha]_D^{25} +13.9^\circ$  (C=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2900, 2800, 1450, 1400, 1300, 1200

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.83(d,3H,J=7.0Hz), 1.98~2.16 (m,2H), 3.53 (dd,1H,J=11.5,11.5 Hz), 3.58~3.66 (m,1H), 3.72 (dd,1H,J=6.0,11.5Hz), 3.86 (ddd,1H,J=2.5,7.5,11.5Hz), 4.15 (dd,1H,J=5.0,11.5Hz), 5.54 (s,1H), 7.31~7.52 (m,5H)

MS (m/e) 208 (M<sup>+</sup>, 4.7%), 207 (5.3%), 191 (8.8%), 177 (9.1%), 162 (8.8%), 149 (45%), 105 (100%), 91 (51%)

Exact MS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 208.1100 found 208.1109

Anal. (%) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> C; 69.21, H; 7.74  
found C; 69.27, H; 7.87

#### Methyl (2E,4S,5S)-4,6-benzylidenedioxy-5-methyl-hexenoate (101)

アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (479μl, 5.49mmol) の無水塩化メチレン (15ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (780μl, 10.98mmol) を -78°C にて滴下し、続いて、98 (354.6mg, 1.70mmol) の無水塩化メチレン (7ml) 溶液を徐々に加えた。-78°C で30分間反応させた後、トリエチルアミン (2.0ml, 14.64mmol) を徐々に滴下した。反応温度を -50°C まで上げた後、エーテルを加え反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) に付し、無色油状物としてアルデヒド体を得た。

一方、60%水素化ナトリウム (304mg, 7.65mmol) をアルゴン雰囲気下、無水ヘキサンで3回洗浄してオイルを除いた後、減圧下乾燥して無水THF (10ml) を加えて懸濁液とした。この懸濁液中にメチルジエチルホスホノアセテート (1.6ml, 8.5mmol) の無水THF (3ml) 溶液を滴下し、室温で水素の発生が止るまで攪拌した。上記反応液に、アルデヒド体の無水THF (3ml) 溶液を加え室温で1時間掩搾した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液中にあけ反応を停止させ、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) に付し、Rf 値 0.44 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**101**) (371.7mg, 1.42mmol) を収率 83% で得た。この化合物を冷所保存すると、白色針状結晶が得られた。

mp. 47~48 °C

$[\alpha]_D^{18} +15.6^\circ$  (C=1.14, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2830, 1720, 1655, 1450, 1430, 1390, 1360, 1305, 1295, 1270, 1215, 1190, 1170, 1135, 1100, 1065, 1010

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.88 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.94 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H, J=11.5, 11.5Hz), 3.76 (m, 3H), 4.10 (ddd, 1H, J=1.5, 5.0, 10.0Hz), 4.18 (dd, 1H, J=5.0, 11.5Hz), 5.56 (s, 1H), 6.18 (dd, 1H, J=1.5, 11.5Hz), 7.05 (dd, 1H, J=5.0, 15.5Hz), 7.31~7.41 (m, 3H), 7.48~7.65 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 12.15, 34.12, 51.66, 72.85, 100.93, 121.91, 126.10, 128.25, 128.93, 138.00, 144.36, 166.71

MS (FAB, m/e) 263 (M<sup>+</sup>+1, 43%), 261 (M<sup>+</sup>-1, 8.9%), 242 (3.3%), 219 (5.7%), 195 (2.4%), 183 (1.9%), 166 (5.2%), 154 (100%), 136 (62%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>+1) 263.1283 found 263.1296

Anal. (%) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> C; 68.69, H; 6.92  
found C; 68.49, H; 6.95

#### (2E,4S,5S)-4,6-Benzylidenedioxy-5-methyl-1-hexenol (**102**)

**101** (5.78g, 22.04mmol) の無水塩化メチレン (100ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下-78°C で0.93 M水素化ジイソプチルアルミニウム (n-ヘキサン溶液) (71.1ml, 66.12mmol) を少量づつ加え、同条件下1時間攪拌した。過剰の水素化ジイソプチルアルミニウムをアルゴン雰囲気下-78°Cでメタノールを加えて分解した後、飽和 Rochell 塩水溶液を加え、室温で30分攪拌し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.15 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の白色粉末状結晶 (**102**) (4.89g, 20.89mmol) を収率 95% で得た。

mp. 53~55 °C

$[\alpha]_D^{19} +46.8^\circ$  (C=1.11, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.80 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.40 (m, 1H), 1.84~2.06 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, J=11.5, 11.5Hz), 3.94 (dd, 1H, J=7.0, 10.0Hz), 4.16~4.21 (m, 2H), 4.18 (dd, 1H, J=8.0, 11.0 Hz), 5.55 (s, 1H), 5.80 (dddd, 1H, J=1.5, 3.0, 7.0, 15.5Hz), 5.94~6.60 (m, 1H), 7.26~7.52 (m, 5H)

MS (FAB, m/e) 235 (M<sup>+</sup>+1, 49%), 233 (M<sup>+</sup>-1, 8.5%), 219 (6.7%), 195 (2.9%), 154 (100%), 136 (60%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+1) 235.1335 found 235.1331

Anal. (%) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> C; 71.77, H; 7.74

found C; 71.71, H; 7.78

(2R,3R,4S,5S)-4,6-Benzylidenedioxy-2,3-epoxy-5-methylhexanol (**103**)

アルゴン雰囲気下、モレキュラーシーブス4A (2g)、D-(-)-酒石酸ジエチル (5.72g, 27.74mmol)の無水塩化メチレン (20ml) 溶液をカニユーレを用いて加え、この懸濁液中に -25°Cアルゴン雰囲気下、チタニウムテトライソプロポキシド (7.6ml, 25.53mmol) を加え -25°Cで30分間攪拌した。得られた懸濁液中に -25°Cアルゴン雰囲気下、**102** (5.00g, 21.34mmol) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液をカニユーレを用いて加え、続いて 3M t-ブチルヒドロパーオキシド (2,2,4-トリメチルプロパン溶液) (17.1ml, 51.3mmol) を加え、 -25°Cで19時間攪拌した。反応液に15%水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) を加えて、室温で2時間攪拌した。不溶物をセライト濾過した後、濾液を水で希釈し、エーテルで抽出を行ない、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、Rf値 0.27 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) の白色粉末状結晶 (**103**) (5.09g, 20.34mmol) を収率 95%で得た。

mp. 89~90 °C

$[\alpha]_D^{19} +45.3^\circ$  (C=1.07, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.89 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.64 (dd, 1H, J=5.0, 8.0Hz), 2.14 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H, J=2.0, 10.5Hz), 3.27 (ddd, 1H, J=2.0, 2.0, 4.0Hz), 3.42 (dd, 1H, J=5.5, 10.5Hz), 3.54 (dd, 1H, J=11.5, 11.5Hz), 3.73 (ddd, 1H, J=4.0, 8.0, 13.0Hz), 3.99 (ddd, 1H, J=2.0, 5.0, 13.0Hz), 4.17 (dd, 1H, J=5.0, 11.5Hz), 5.49 (s, 1H), 7.31~7.40 (m, 3H), 7.46~7.53 (m, 2H)

MS (m/e) 251 (M<sup>+</sup>+1, 7.7%), 250 (M<sup>+</sup>, 46%), 177 (12%), 149 (12%), 105 (100%), 97 (43%)

Exact MS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 250.1205 found 250.1203

Anal. (%) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> C; 67.18, H; 7.25

found C; 66.74, H; 7.32

(3S,4S,5S)-4,6-Benzylidenedioxy-5-methyl-1,3-hexanediol (**104**)

30% ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム (Red-Al, トルエン溶液) (17.82g, 26.44mmol) の無水THF溶液 (50ml) 中に -40°C アルゴン雰囲気下、**103** (5.09g, 20.34mmol) の無水THF溶液 (50ml) を加え、-40°C で2時間、室温に昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、メタノールを滴下して過剰の Red-Al を分解した後、飽和 Rochell 塩水溶液を加え、室温で30分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール = 10:1) に付し、Rf 値 0.08 (塩化メチレン:メタノール = 20:1) の白色針状結晶 (**104**) (5.02g, 19.90mmol) を収率 98% で得た。

mp. 146~147 °C

$[\alpha]_D^{19} +4.30^\circ$  (C=0.52, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.86 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.82 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.19 (dd, 1H, J=5.5, 5.5Hz), 2.20 (d, 1H, J=10.0Hz), 2.32 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, J=1.5, 10.0Hz), 3.54 (dd, 1H, J=11.5, 11.5Hz), 3.88 (ddd, 2H, J=5.5, 5.5, 5.5Hz), 4.01 (dddd, 1H, J=1.5, 3.5, 10.0, 10.0Hz), 4.18 (dd, 1H, J=5.0, 11.5Hz), 5.55 (s, 1H), 7.33~7.42 (m, 3H), 7.43~7.51 (m, 2H)

MS (m/e) 252 (M<sup>+</sup>, 4.7%), 177 (62%), 160 (6.9%), 147 (3.2%), 134 (15%), 129 (23%), 107 (100%)

Anal. (%) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> C; 66.65, H; 7.99

found C; 66.46, H; 8.11

(2S,3S,4S)-1,3-Benzylidenedioxy-4,6-isopropylidenedioxy-2-methylhexane (**99**)

アルゴン雰囲気下、**104** (5.02g, 19.90mmol) を無水塩化メチレン (200ml) に溶かし、2-メトキシプロペン (2.9ml, 30.28mmol)、ピリジニウム

-

トルエンスルホン酸 (0.50g, 1.99mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に過剰のトリエチルアミンを加えて反応を停止させた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf 値 0.20 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:7) の無色油状物 (**99**) (5.81g, 19.87mmol) を収率 100% で得た。

$[\alpha]_D^{18} +4.66^\circ$  (C=1.10, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2975, 2880, 1460, 1400, 1380, 1370, 1275, 1245, 1205, 1150, 1110, 1075, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.85 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.26 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J=2.5, 10.0Hz), 3.51 (dd, 1H, J=11.5, 11.5Hz), 3.90

(ddd, 1H, J=2.0, 5.5, 11.5Hz), 4.00 (ddd, 1H, J=2.5, 12.0, 12.0Hz), 4.12 (dd, 1H, J=5.0, 11.5 Hz), 4.14 (ddd, 1H, J=2.5, 2.5, 11.5Hz), 5.47 (s, 1H), 7.31~7.40 (m, 3H), 7.47~7.53 (m, 2H)  
MS (m/e) 292 ( $M^+$ , 2.3%), 277 (18%), 205 (1.8%), 190 (1.4%), 177 (12%), 149 (2.8%), 138 (2.3%), 129 (9.1%), 115 (100%), 111 (50%)

Exact MS calcd for  $C_{17}H_{24}O_4$  ( $M^+$ ) 292.1675 found 292.1672

(2S,3S,4S)-1,3-Dihydroxy-4,6-isopropylidenedioxy-2-methylhexane (**105**)

アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で液体アンモニアにナトリウム (ca. 6.5g, ca. 28.27mmol) を加え、20分間攪拌した後、**99** (5.81g, 19.87mmol) の無水エーテル (60ml) 溶液をカニューレを用いて40分にわたって加え、同条件下1時間攪拌した。反応混合物中にアルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で固体飽和塩化アンモニウムを少量ずつ加えて反応を停止させた後、室温まで昇温させアンモニアを除いた。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=10:1) に付し、Rf値 0.11 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) の無色油状物 (**105**) (4.00g, 19.58mmol) を収率 99%で得た。この化合物を冷所保存すると、白色粉末状結晶が得られた。

mp.  $113\sim 115^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} +24.3^\circ$  (C=0.68,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.96 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.35 (dddd, 1H, J=2.0, 3.0, 3.0, 13.0Hz), 1.39 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.80~2.04 (m, 2H), 2.64 (d, 1H, J=7.0Hz), 2.95 (dd, 1H, J=5.5, 5.5Hz), 3.34 (ddd, 1H, J=3.5, 7.0, 7.0Hz), 3.67 (ddd, 1H, J=5.5, 5.5, 17.0Hz), 3.67 (ddd, 1H, J=5.5, 17.0, 17.0Hz), 3.87 (ddd, 1H, J=2.0, 7.0, 11.5Hz), 3.99 (ddd, 1H, J=3.0, 11.5, 11.5Hz), 4.00 (ddd, 1H, J=3.0, 3.0, 11.5Hz)

MS (m/e) 189 ( $M^+ - 1\text{-O}$ , 9.6%), 147 (3.8%), 129 (18.7%), 115 (100.0%), 59 (83.2%)

Anal. (%) calcd for  $C_{10}H_{20}O_4$  C; 58.80, H; 9.87

found C; 58.53, H; 9.83

(2S,3S,4S)-1-tert-Butyldiphenylsilyloxy-4,6-isopropylidenedioxy-2-methyl-3-hexanol (**106**)

**105** (4.00g, 19.58mmol) を無水塩化メチレン (100ml) に溶かし、アルゴン雰囲気氷冷下、イミダゾール (2.67g, 39.22mmol)、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド (6.1ml, 23.46mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5) に付し、Rf値 0.44 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状物 (**106**) (8.20g, 18.52mmol) を収率 95%で得

た。

$[\alpha]_D^{19} +2.91^\circ$  (C=1.45, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3600, 3050, 2800, 2400, 1980, 1910, 1840, 1600, 1480, 1450, 1400, 1290, 1230, 1000

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.95 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.33 (dddd, 1H, J=2.0, 3.0, 3.0, 13.0Hz), 1.38 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.79~2.00 (m, 2H), 2.68 (d, 1H, J=5.5Hz), 3.36 (ddd, 1H, J=5.5, 6.0, 6.0Hz), 3.66 (dd, 1H, J=5.5, 10.0Hz), 3.77 (dd, 1H, J=6.5, 10.0Hz), 3.83 (ddd, 1H, J=2.0, 6.0, 11.5Hz), 3.92 (ddd, 1H, J=3.0, 12.0, 12.0Hz), 4.01 (ddd, 1H, J=3.0, 5.0, 12.0Hz), 7.35~7.46 (m, 6H), 7.65~7.71 (m, 4H)

MS (FAB, m/e) 443 (M<sup>+</sup>+1, 29%), 427 (5.4%), 385 (25%), 367 (8.3%), 327 (100%), 307 (35%), 289 (14%), 249 (23%), 229 (34%), 199 (77%), 135 (58%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 443.2618 found 443.2592

(2S,3S,4S)-1-tert-Butyldiphenylsilyloxy-4,6-isopropylidenedioxy-2-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)hexane (**107**)

アルゴン雰囲気下、**106** (8.20g, 18.52mmol) を無水 THF (200ml) に溶かし、-78°C で 0.6M カリウムビストリメチルシリルアミド (THF 溶液) (37.0ml, 22.2mmol) を少量ずつ加え、同条件下 30 分攪拌した。-78°C アルゴン雰囲気下、この溶液中に p-メトキシベンジルクロリド (3.0ml, 22.13mmol) を少量ずつ加え、室温まで徐々に昇温させながら 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、メタノール、トリエチルアミンを加えて反応を停止させ、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.27 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 7) の無色油状物 (**107**) (10.02g, 17.80mmol) を収率 96% で得た。

$[\alpha]_D^{21} -0.40^\circ$  (C=1.22, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2925, 2850, 1610, 1515, 1460, 1425, 1380, 1300, 1245, 1200, 1170, 1110, 1070

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.98 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.22 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, J=5.5, 5.5Hz), 3.63 (dd, 1H, J=6.0, 10.0Hz), 3.74 (dd, 1H, J=5.5, 10.0Hz), 3.78~3.91 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (ddd, 1H, J=2.5, 5.5, 11.5 Hz), 4.49 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.63 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.79~6.86 (m, 2H), 7.15~7.22 (m, 2H), 7.31~7.41 (m, 6H), 7.64~7.75 (m, 4H)

MS (m/e) 562 (M<sup>+</sup>, 0.06%), 547 (0.1%), 489 (0.3%), 447 (0.3%), 429 (0.3%), 369 (1.5%), 327 (0.9%), 311 (1.5%), 269 (1.0%), 241 (9.6%), 199 (6.3%), 147 (9.8%), 135 (6.6%), 121 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{34}H_{46}O_5Si$  ( $M^+$ ) 562.3114 found 562.3088

(2S,3S,4S)-4,6-Isopropylidenedioxy-2-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-hexanol (**108**)

**107** (10.02g, 17.80mmol) を無水THF (100ml) に溶かし、1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム (THF溶液) (21.4ml, 21.4mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3 次いで 1:1) に付し、Rf値 0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状物 (**108**) (5.42g, 16.71mmol) を収率 94% で得た。

$[\alpha]_D^{21}$  -24.0° (C=1.19,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 3470, 2980, 2950, 2900, 1620, 1520, 1470, 1390, 1255, 1210, 1180, 1110, 1080, 1045

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.02 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.33~1.41 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.78 (dddd, 1H, J=6.0, 12.0, 12.0, 12.0Hz), 1.93 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H, J=6.0, 6.0Hz), 3.34 (dd, 1H, J=5.5, 5.5Hz), 3.56 (ddd, 1H, J=6.0, 6.0, 11.0Hz), 3.68 (ddd, 1H, J=3.5, 6.0, 11.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.88 (ddd, 1H, J=2.0, 6.0, 12.0Hz), 3.98 (ddd, 1H, J=3.0, 12.0, 12.0Hz), 4.14 (ddd, 1H, J=3.0, 5.5, 12.0Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.73 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.84~6.90 (m, 2H), 7.25~7.30 (m, 2H)

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 15.35, 19.12, 27.37, 29.89, 35.36, 55.27, 59.76, 65.29, 71.60, 74.79, 85.70, 98.40, 113.76, 129.70, 130.62, 159.27

MS (FAB, m/e) 325 ( $M^+ + 1$ , 13%), 307 (29%), 289 (14%), 266 (5.8%), 442 (0.9%), 219 (2.2%), 186 (1.8%), 154 (57%), 137 (33%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{18}H_{29}O_5$  ( $M^+ + 1$ ) 325.2015 found 325.1997

(2S,3S,4S)-4,6-Isopropylidenedioxy-2-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-toluenesulfonyl)-oxyhexane (**109**)

**108** (276.0mg, 0.851mmol) を無水塩化メチレン (3ml) に溶かし、氷冷アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (0.71ml, 5.09mmol)、DMAP (60.0mg)、次いで塩化 *p*-トルエンスルホン (648.8mg, 3.40mmol) を加え室温で2時間攪拌後、再び反応混合物を氷冷し、メタノールを加えて過剰の塩化 *p*-トルエンスルホンを分解した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4) に付し、Rf値 0.29 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**109**) (394.3mg, 0.824mmol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{20} -15.9^\circ$  (C=0.49, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3010, 2980, 2950, 2900, 1620, 1605, 1520, 1470, 1365, 1255, 1185, 1105, 1080, 1045

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.95 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.26~1.34 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.81 (dddd, 1H, J=6.0, 12.0, 12.0, 12.0Hz), 2.16 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, J=5.0, 6.5 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.82~4.12 (m, 5H), 4.40 (d, 1H, J=10.5), 4.55 (d, 1H, J=10.5Hz), 6.80~6.86 (m, 2H), 7.13~7.24 (m, 2H), 7.32 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.0Hz)

MS (FAB, m/e) 479 (M<sup>+</sup>+1, 9.9%), 460 (2.7%), 420 (6.3%), 371 (3.1%), 307 (21%), 289 (10%), 241 (5.3%), 154 (43%), 136 (26%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>7</sub>S (M<sup>+</sup>+1) 479.2104 found 479.2097

(2S,3S,4S)-1-Iodo-4,6-isopropylidenedioxy-2-methyl-3-(4-methoxybenzyl)oxy-hexane (8)

109 (330.7mg, 0.691mmol) をメチルエチルケトン (5ml) に溶かし、炭酸水素ナトリウム (174.1mg, 2.07mmol)、ヨウ化ナトリウム (207.1mg, 1.38mmol) を加え、アルゴン雰囲気下60°Cで18時間加熱攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) に付し、Rf値 0.52 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (8) (244.1mg, 0.5621mmol) を収率 81% で得た。

$[\alpha]_D^{18} -41.2^\circ$  (C=0.76, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2980, 2950, 2925, 2860, 1605, 1580, 1505, 1455, 1370, 1240, 1190, 1065, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.03 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.33 (dddd, 1H, J=2.0, 3.0, 3.0, 12.0Hz), 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.94 (dddd, 1H, J=5.5, 12.0, 12.0, 24.0Hz), 3.18 (dd, 1H, J=4.0, 8.0Hz), 3.36 (dd, 1H, J=3.5, 10.0Hz), 3.43 (dd, 1H, J=6.0, 10.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.88 (ddd, 1H, J=2.0, 5.5, 12.0Hz), 4.06 (ddd, 1H, J=3.0, 4.0, 12.0Hz), 4.64 (s, 2H), 6.85~6.90 (m, 2H), 7.27~7.32 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 435 (M<sup>+</sup>+1, 6.4%), 434 (M<sup>+</sup>, 6.9%), 433 (M<sup>+</sup>-1, 11%), 419 (1.8%), 376 (22%), 341 (2.6%), 307 (28%), 289 (15%), 273 (3.1%), 239 (7.8%), 219 (4.4%), 165 (6.1%), 154 (59%), 136 (63%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>I (M<sup>+</sup>) 434.0954 found 434.0963

### 第三章第三節に関する実験

#### (3S,4S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4,5-pentylidenedioxy-1-pentene (**115**)

アルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ で、オキサリルクロリド (605.1ml, 6.94mmol) の無水塩化メチレン溶液 (14ml) に、ジメチルスルホキシド (656.3ml, 9.25mmol) を滴下し、同条件下10分間攪拌した。続いて、**7** (720.0mg, 2.31mmol) の無水塩化メチレン (7ml) 溶液をカニューレを用いて少量ずつ加えた。 $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した後、トリエチルアミン (2.6ml, 18.51mmol) の無水塩化メチレン (7ml) 溶液をカニューレを用いて少量ずつ加えた。アルゴン雰囲気下 $-70^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した後、反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) に付し、無色油状物としてアルデヒド体を得た。

一方、アルゴン雰囲気下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.24g, 3.47mmol) に無水THF (10ml) を加えて懸濁液とし、この懸濁液中に $-20^{\circ}\text{C}$ で 1.0M t-ブトキシカリウム (THF溶液) (3.47ml, 3.47mmol) を少量ずつ加え、同条件下30分攪拌した。上記反応液に $-78^{\circ}\text{C}$ アルゴン雰囲気下、アルデヒド体の無水THF (7ml) 溶液をカニューレを用いて少量ずつ加え、 $0^{\circ}\text{C}$ まで徐々に昇温させながら9時間掩搾した。反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 n-ヘキサン、次いで酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10) に付し、Rf値 0.54 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状物 (**115**) (579.3mg, 1.42mmol) を収率 82% で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +15.8^{\circ}$  (C=1.21,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 2900, 2950, 2900, 1615, 1515, 1465, 1305, 1250, 1180, 1085, 1040

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.63 (q, 4H, J=7.5Hz), 3.64 (dd, 1H, J=8.0, 8.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H, J=7.5, 7.5Hz), 3.93 (dd, 1H, J=6.5, 8.0Hz), 4.18 (ddd, 1H, J=6.5, 7.5, 8.0Hz), 4.42 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.63 (d, 1H, J=12.0Hz), 5.28~5.36 (m, 2H), 6.84~6.90 (m, 2H), 7.25~7.31 (m, 2H)

MS (m/e) 306 (M<sup>+</sup>, 0.2%), 277 (6.2%), 164 (2.5%), 137 (2.5%), 129 (47%), 121 (100%)

Exact MS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (M<sup>+</sup>) 306.1831 found 306.1813

#### (3S,4S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4,5-pentylidenedioxy-1-pentanol (**116**)

フレイムドラを行なった丸底反応フラスコにアルゴン雰囲気下、2-メチル-2-ブテン (38.6ml, 0.36mol) を取り、氷冷下 90% ボラン-メチルスルフィド錯体 (15.4ml, 0.18mol) を加え、同条件下3時間激しく攪拌した。得られたジシアミルボランを無水 THF (155ml)

に溶かし、氷冷アルゴン雰囲気下、**115** (16.10g, 52.55mmol) の無水THF溶液 (155ml) 中にカニューレを用いて加えた。同条件下6時間攪拌後、反応混合物中に15%水酸化ナトリウム水溶液 (35ml) を少量ずつ注意深く加え、続いて、30%過酸化水素 (35ml) を少量ずつ注意深く加えた。この混合溶液を室温で10時間攪拌した。反応混合液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、エーテルで抽出を行ない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 次いで 1 : 1) に付し、Rf 値 0.42 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**116**) (16.68g, 51.41mmol) を収率 98% で得た。

$[\alpha]_D^{24} -52.3^\circ$  (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3430, 2975, 2950, 2890, 1610, 1515, 1460, 1305, 1250, 1175, 1090, 1035

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.92 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.93 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.58~1.73 (m, 4H), 2.24 (t, 1H, J=5.5Hz), 3.58 (dd, 1H, J=8.0, 8.0Hz), 3.65 (m, 1H), 3.71 (ddd, 2H, J=5.5, 5.5, 5.5Hz), 3.80 (s, 3H), 3.99 (dd, 1H, J=6.5, 8.0Hz), 4.22 (ddd, 1H, J=6.5, 6.5, 8.0Hz), 4.61 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.78 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.85~6.92 (m, 2H), 7.27~7.32 (m, 2H)

MS (m/e) 324 (M<sup>+</sup>, 0.04%), 295 (1.0%), 238 (2.4%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 324.1936 found 324.1933

#### Methl (5S,6S)-5-(4-methoxybenzyloxy)-6,7-pentylidenedioxy-2-trans-heptenoate (**117**)

アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (544ml, 6.24mmol) の無水塩化メチレン (30ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (886ml, 12.5mmol) を-78°Cで滴下し、続いて、**116** (1.00g, 3.10mmol) の無水塩化メチレン (10ml) 溶液を徐々に加えた。-78°Cで30分間反応させた後、トリエチルアミン (2.2ml, 17.80mmol) を徐々に滴下した。反応温度を-40°Cまで上げた後、エーテルを加え反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.35 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) のアルデヒド体 (992.3mg) を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.89 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.58~1.74 (m, 4H), 2.54 (ddd, J=1.5, 5.0, 16.5Hz, 1H), 2.62 (ddd, J=2.0, 7.5, 16.5Hz, 1H), 3.68 (dd, J=7.0, 8.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (dd, J=7.0, 8.0Hz, 1H), 4.10 (ddd, J=5.0, 6.0, 7.5Hz, 1H), 4.25 (ddd, J=6.0, 7.0, 8.0Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.5Hz, 1H), 6.84~6.86 (m, 2H), 6.88~6.89 (m, 2H), 9.74 (dd, J=1.5, 2.0Hz, 1H)

一方、60%水素化ナトリウム (543mg, 13.64mmol) をアルゴン雰囲気下、無水ヘキサン

で3回洗浄して油分を除き減圧下乾燥させた後、無水 THF (5ml) を加えて懸濁液とした。この懸濁液中にメチルジエチルホスホノアセテート (3.25g, 15.5mmol) の無水 THF 溶液 (5ml) を滴下し、室温で水素の発生がとまるまで攪拌した。この溶液中に上記アルデヒド体の無水 THF 溶液 (10ml) を加え1時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ反応を停止させた、エーテルで抽出を行ない、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4) に付し、Rf 値 0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**117**) (1.05g, 2.77mmol) を収率 89% (2行程) で得た。

$[\alpha]_D^{24} -21.2^\circ$  (C=1.24, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2900, 2850, 1720, 1650, 1600, 1580, 1500, 1450, 1420, 1240, 1160, 1080, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.58~1.72 (m, 4H), 2.25~2.45 (m, 2H), 3.57 (ddd, 1H, J=5.0, 6.5, 6.5Hz), 3.63 (dd, 1H, J=8.0, 8.0Hz), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H, J=6.5, 8.0Hz), 4.18 (ddd, 1H, J=6.5, 6.5, 8.0Hz), 4.57 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.67 (d, 1H, J=11.5Hz), 5.86 (ddd, 1H, J=1.5, 1.5, 16.0Hz), 6.83~6.89 (m, 2H), 6.97 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 16.0Hz), 7.23~7.29 (m, 2H)

MS (m/e) 378 (M<sup>+</sup>, 0.2%), 349 (2.9%), 292 (2.1%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 378.2042 found 378.2065

#### Methyl (5S,6S)-6,7-dihydroxy-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-trans-heptenoate (**118**)

**117** (6.40g, 16.91mmol) をメタノール (60ml) に溶かし、1N 塩酸 (60ml) を加え室温で1.5時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、Rf 値 0.13 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状物 (**118**) (4.97g, 16.03mmol) を収率 95% で得た。

$[\alpha]_D^{25} +19.0^\circ$  (C=1.19, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2950, 1710, 1650, 1600, 1580, 1510, 1430, 1320, 1300, 1240, 1170, 1070, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 2.00~2.30 (brs, 2H), 2.44~2.69 (m, 2H), 3.56~3.70 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.41 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.62 (d, 1H, J=11.0Hz), 5.93 (ddd, 1H, J=1.5, 1.5, 16.0Hz), 6.87~6.92 (m, 2H), 6.98 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 16.0Hz), 7.22~7.26 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 33.72, 51.91, 55.68, 64.03, 72.57, 73.09, 78.31, 114.42, 124.01, 129.97, 130.12, 143.03, 159.96, 167.05

MS (m/e) 310 ( $M^+$ , 0.3%), 208 (1.9%), 156 (100%), 121 (100%)

Exact MS calcd for  $C_{16}H_{22}O_6$  ( $M^+$ ) 310.1416 found 310.1443

Methyl (5S,6S)-6-hydroxy-5-(4-methoxybenzyloxy)-7-tert-butyldimethylsilyloxy-2-E-heptenoate (**119**)

氷冷アルゴン雰囲気下、**118** (4.97g, 16.03mmol) を無水塩化メチレン (50ml) に溶かし、イミダゾール (2.18g, 32.02mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (2.66g, 17.65mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 7) に付し、*R<sub>f</sub>* 値 0.37 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**119**) (6.70g, 15.78mmol) を収率 98% で得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.16^\circ$  ( $C=1.34$ ,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 3450, 2900, 2800, 1710, 1640, 1600, 1570, 1500, 1450, 1420, 1240, 1160, 1070

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.38 (m, 1H), 2.42~2.64 (m, 2H), 3.57~3.70 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (d, 1H,  $J=11.0$ Hz), 4.57 (d, 1H,  $J=11.0$ Hz), 5.90 (ddd, 1H,  $J=1.5, 1.5, 15.5$ Hz), 6.84~6.90 (m, 2H), 6.97 (ddd, 1H,  $J=7.5, 7.5, 15.5$ Hz), 7.22~7.26 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 424 ( $M^+$ , 3.7%), 423 ( $M^+-1$ , 13%), 362 (2.4%), 335 (5.4%), 269 (3.5%), 255 (5.6%), 241 (14%), 213 (6.3%), 197 (3.1%), 154 (6.6%), 137 (35%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{22}H_{36}O_6Si$  ( $M^+$ ) 424.2281 found 424.2255

(5S,6S)-1,6-Dihydroxy-5-(4-methoxybenzyloxy)-7-tert-butyldimethylsilyloxy-2-E-heptene (**110**)

**119** (44.12g, 0.103mol) の無水塩化メチレン溶液 (340ml) に、アルゴン雰囲気下-78°Cで0.93M水素化ジイソブチルアルミニウム (*n*-ヘキサン溶液) (444.0ml, 0.413mol) を加え、同条件下、2時間攪拌した。アルゴン雰囲気下-78°Cでメタノールを少量ずつ加え、過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムを分解した後、混合物を氷冷した1N塩酸 (2l) 中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 2 次いで 1 : 1) に付し、*R<sub>f</sub>* 値 0.32 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**110**) (39.96g, 0.101mol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{24} +10.6^\circ$  (C=1.18, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2950, 2850, 1610, 1580, 1520, 1460, 1250, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.25~2.10 (brs, 2H), 2.23~2.43 (m, 2H), 3.48~3.59 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.02 (d, 2H, J=4.5Hz), 4.41 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.51 (d, 1H, J=11.5Hz), 5.60 (dd, 1H, J=5.5, 11.5Hz), 5.69 (dd, 1H, J=4.5, 11.5Hz), 6.79~6.84 (m, 2H), 7.16~7.21 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 397 (M<sup>+</sup>+1, 2.4%), 396 (M<sup>+</sup>, 3.0%), 395 (M<sup>+</sup>-1, 9.9%), 321 (3.2%), 259 (2.5%), 241 (8.3%), 154 (6.5%), 137 (20%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>-1) 395.2254 found 395.2263

[2S,3S,5S,5(1R)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,2-dihydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**111**)

アルゴン雰囲気下、モレキュラーシーブス 4A (300mg) に D-(-)-酒石酸ジエチル (252.5mg, 1.22mmol) の無水塩化メチレン (1.5ml) 溶液を加えた後、-20℃でチタニウムテトライソプロポキシド (290ml, 1.02mmol) を加え10分間攪拌した。同条件下この懸濁液中に、**110** (288.9mg, 0.728mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1.0ml) を加え30分間攪拌した後、3M t-ブチルヒドロパーオキシド (2,2,4-トリメチルペンタン溶液) (760ml, 2.28mmol) を加え、アルゴン雰囲気下-20℃で37時間攪拌した。反応混合物中に30%水酸化ナトリウム水溶液 (2.0ml) を加えて10時間攪拌後、不溶物をセライト濾過し、濾液を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1) に付し、Rf 値 0.27 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) の無色油状物 (**111**) (275.4mg, 0.667mmol) を 92% で得た。

$[\alpha]_D^{26} +31.0^\circ$  (C=1.62, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3300, 2900, 2800, 1600, 1570, 1500, 1440, 1230, 1060

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.19~2.23 (m, 3H), 3.22 (d, 1H, J=3.5Hz), 3.51~3.71 (m, 2H), 3.77~3.92 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.06~4.14 (m, 2H), 4.40 (d, 1H, J=11.5 Hz), 4.56 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.84~6.90 (m, 2H), 7.21~7.26 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.42, -5.29, 18.38, 25.92, 31.91, 55.26, 61.51, 63.91, 71.25, 72.69, 77.81, 79.26, 82.21, 113.81, 129.31, 129.78, 159.27

MS (FAB, m/e) 435 (M<sup>+</sup>+Na, 1.6%), 413 (M<sup>+</sup>+1, 5.3%), 305 (0.6%), 289 (0.9%), 201 (0.9%), 183 (1.3%), 154 (4.0%), 137 (6.5%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 413.2360 found 413.2349

[2S,3S,5S,5(1R)]-5-(2-Benzoyloxy-1-hydroxyethyl)-2-tert-butylidimethylsilyloxymethyl-3-(4-

methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**120**)

アルゴン雰囲気下、**111** (29.70g, 71.98mmol) を無水塩化メチレン (300ml) に溶かし、氷冷下ピリジン (18.9ml, 0.11mol)、塩化ベンゾイル (11.7ml, 0.10mol) を加え、0°Cで6時間、室温で17時間攪拌した。反応液に氷を加えて反応を停止し、塩化メチレンで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4) に付し、Rf値 0.57 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (ジベンゾエート体) (7.00g, 11.1mmol) と、Rf値 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**120**) (31.47g, 60.9mmol) を得た。

Rf値 0.57 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) のジベンゾエート (7.00g, 11.1mmol) をメタノール (70ml) に溶かし、炭酸カリウム (3.10g, 22.4mmol) を加え室温で6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3 次いで 1:1) に付し、**111** (3.93g, 9.53mmol) を得た。この **111** を再び無水塩化メチレン (40ml)、ピリジン (1.1ml)、塩化ベンゾイル (1.4ml) を用いて同様の条件下反応を行ない、**120** (4.01g, 7.77mmol) を得た。結果、収率 95% で目的物が得られたことになる。

$[\alpha]_D^{27} +16.3^\circ$  (C=1.72, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3500, 3000, 2900, 1740, 1630, 1530, 1410, 1290, 1260, 1190, 1100

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.09 (ddd, 1H, J=5.0, 8.5, 13.5Hz), 2.29 (ddd, 1H, J=2.5, 5.0, 13.5Hz), 3.34 (brd, 1H, J=2.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.84 (dd, 1H, J=3.5, 11.5Hz), 3.84 (ddd, 1H, J=3.5, 3.5, 8.0Hz), 3.90 (dd, 1H, J=8.0, 11.5Hz), 4.06~4.20 (m, 2H), 4.23 (ddd, 1H, J=3.5, 5.0, 8.0Hz), 4.33 (dd, 1H, J=5.0, 11.5Hz), 4.37 (dd, 1H, J=5.5, 11.5Hz), 4.40 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.58 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.85~6.90 (m, 2H), 7.22~7.26 (m, 2H), 7.40~7.47 (m, 2H), 7.53~7.60 (m, 1H), 8.02~8.07 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -5.41, -5.29, 18.37, 25.92, 31.20, 55.24, 61.47, 66.00, 70.87, 71.14, 77.62, 78.55, 82.61, 113.80, 128.36, 129.36, 129.67, 129.90, 133.07, 159.26, 166.61

MS (FAB, m/e) 517 (M<sup>+</sup>+1, 4.6%), 409 (2.1%), 379 (5.9%), 272 (2.1%), 241 (4.6%), 179 (5.1%), 137 (9.5%), 121 (100%), 105 (37%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 517.2621 found 517.2614

[2S,3S,5S,5(1R)]-5-(2-Benzoyloxy-1-methanesulfonyloxyethyl)-2-tert-butyldimethylsilyloxy-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**121**)

氷冷アルゴン雰囲気下、**120** (31.40g, 60.77mmol) を無水塩化メチレン (300ml) に溶か

し、トリエチルアミン (16.9ml, 0.121mol)、4,4-ジメチルアミノピリジン (1.0g)、塩化メタンサルホニル (5.2ml, 63.55mmol) を加え、同条件下1時間攪拌した。反応液に氷を加えて反応を停止させた後、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.26 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**121**) (35.20g, 59.18mmol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{27} +36.7^\circ$  (C=1.68, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2940, 2855, 1720, 1615, 1585, 1515, 1450, 1350, 1270, 1245, 1175, 1080, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.16 (ddd, 1H, J=5.5, 9.0, 14.0Hz), 2.38 (ddd, 1H, J=2.0, 4.5, 14.0Hz), 3.02 (s, 3H), 3.78~3.93 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (ddd, 1H, J=2.0, 5.5, 7.0Hz), 4.23 (ddd, 1H, J=4.5, 6.0, 9.0Hz), 4.36 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.44 (dd, 1H, J=6.0, 12.5Hz), 4.59 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.75 (dd, 1H, J=2.5, 12.5Hz), 5.13 (ddd, 1H, J=2.5, 6.0, 6.0Hz), 6.85~6.89 (m, 2H), 7.26~7.29 (m, 2H), 7.42~7.48 (m, 2H), 7.55~7.61 (m, 2H), 8.05~8.09 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.31, -5.28, 18.33, 25.92, 32.93, 38.88, 55.26, 61.31, 63.50, 71.03, 76.09, 77.46, 80.39, 84.40, 113.79, 128.49, 129.49, 129.62, 129.78, 130.08, 133.26, 159.23, 166.13

MS (FAB, m/e) 595 (M<sup>+</sup>+1, 4.3%), 593 (M<sup>+</sup>-1, 10%), 537 (7.2%), 487 (2.2%), 401 (4.1%), 272 (2.3%), 241 (11%), 179 (4.9%), 153 (8.2%), 137 (12%), 121 (100%), 105 (49%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>O<sub>9</sub>SiS (M<sup>+</sup>-1) 593.2241 found 593.2297

[2S,3S,5S,5(1S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,2-epoxyethyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**122**)

**121** (1.00g, 1.68mmol) をメタノール (20ml) に溶かし、無水炭酸カリウム (0.50g) を加え、室温で90分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、アルコール体 (780.7mg) を得た。得られたアルコール体を、アルゴン雰囲気下無水THF (16ml) に溶かし、氷冷下 t-ブトキシカリウム (268.0mg, 2.34mmol) を徐々に加えた。氷冷下、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.76 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**122**) (558.2mg, 1.41mmol) を収率 84% で得た。

$[\alpha]_D^{26} +39.5^\circ$  (C=1.21, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2900, 2800, 1600, 1500, 1240, 1070

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.98 (ddd, 1H, J=3.0, 5.5, 13.5Hz), 2.28 (ddd, 1H, J=5.5, 8.0, 13.5Hz), 2.76 (dd, 1H, J=4.5, 5.0Hz), 3.17 (ddd, 1H, J=3.0, 4.5, 7.0Hz), 3.62 (ddd, 1H, J=5.5, 7.0, 8.0Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80~4.20 (m, 4H), 4.40 (d, 1H, J=12.0Hz), 4.56 (d, 1H, J=12.0Hz), 6.82~6.91 (m, 2H), 7.21~7.30 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.36, -5.30, 18.32, 25.95, 34.81, 44.02, 54.20, 55.26, 61.38, 71.29, 77.66, 79.55, 83.47, 113.73, 128.97, 130.42, 159.11

MS (FAB, m/e) 395 (M<sup>+</sup>+1, 0.6%), 393 (M<sup>+</sup>-1, 10%), 258 (4.3%), 199 (8.7%), 169 (54%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>-1) 393.2097 found 393.2119

[2S,3S,5S,5(1S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1-hydroxy-3-butenyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**123**)

フレイムドライを行なった反応フラスコ中アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅(I) (2.06g, 10.82mmol) を無水エーテル (100ml) に懸濁させ、-20°Cで 0.98M ビニルマグネシウムブロミド (THF溶液) (110.4ml, 108.19mmol) を少量ずつ加え、同条件下20分間攪拌した。この懸濁液中にアルゴン雰囲気下-20°Cで **122** (12.20g, 30.92mmol) の無水エーテル溶液 (60ml) をカニューレを用いて少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10) に付し、R<sub>f</sub>値 0.45 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状物 (**123**) (12.72g, 30.10mmol) を収率 97% で得た。

$[\alpha]_D^{27} +30.2^\circ$  (C=1.78, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2900, 2800, 1600, 1500, 1240, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.01 (ddd, 1H, J=3.0, 5.5, 13.0Hz), 2.14 (ddd, 1H, J=5.5, 8.5, 13.0Hz), 2.25~2.33 (m, 2H), 3.08 (d, 1H, J=4.5Hz), 3.58 (m, 1H), 3.78~3.92 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.99 (ddd, 1H, J=4.5, 5.5, 9.0Hz), 4.08 (ddd, 1H, J=3.0, 3.0, 6.0Hz), 4.39 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.5Hz), 5.03~5.16 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.83~6.89 (m, 2H), 7.20~7.26 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.35, -5.29, 18.33, 25.91, 34.00, 38.62, 55.24, 61.50, 71.16, 73.10, 77.89, 79.66, 82.82, 113.77, 116.91, 129.29, 129.89, 135.21, 159.21

MS (FAB, m/e) 423 (M<sup>+</sup>+1, 16%), 307 (3.6%), 285 (3.7%), 219 (2.2%), 154 (19%), 137 (17%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 423.2567 found 423.2560

[2S,3S,5S,5(1S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-[1-(ethoxy)ethoxy-3-butenyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**124**)

アルゴン雰囲気下、**123** (1.07g, 2.53mmol) を無水塩化メチレン (10ml) に溶かし、エチルビニルエーテル (480ml, 5.00mmol)、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸 (20.0mg) を加え室温で1時間攪拌後、トリエチルアミン (2ml) を加え反応を停止させた。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.56 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無状物 (**124**) (1.24g, 2.51mmol) をエトキシエチル基に起因する2種類のジアステレオマーの 1 : 1 混合物として収率 99% で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2930, 2850, 1610, 1510, 1460, 1375, 1300, 1250, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.16 (t, 1.5H, J=7.5Hz), 1.17 (t, 1.5H, J=7.5Hz), 1.29 (d, 1.5H, J=8.5Hz), 1.31 (d, 1.5H, J=8.5Hz), 1.75 (ddd, 0.5H, J=4.0, 7.5, 13.5Hz), 1.84 (ddd, 0.5H, J=4.0, 7.5, 13.5Hz), 2.04~2.22 (m, 2H), 2.30~2.44 (m, 1H), 3.41~4.00 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.39 (d, 0.5H, J=11.5Hz), 4.41 (d, 0.5H, J=11.5Hz), 4.49 (d, 0.5H, J=11.5Hz), 4.50 (d, 0.5H, J=11.5Hz), 4.82 (q, 0.5H, J=5.5Hz), 4.93 (q, 0.5H, J=5.5Hz), 4.89~5.12 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 6.83~6.89 (m, 2H), 7.21~7.65 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 495 (M<sup>+</sup>+1, 0.9%), 493 (M<sup>+</sup>-1, 5.6%), 449 (5.6%), 421 (8.8%), 285 (13%), 145 (7.9%), 121 (100%), 73 (65%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>-1) 493.2985 found 493.2969

[2S,3S,5S,5(1S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-[1-(ethoxy)ethoxy-3,4-dihydroxybutyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**125**)

**124** (615.5mg, 1.24mmol) をアセトン : 水 = 4 : 1 の混合溶媒 (7ml) に溶かし、*N*-メチルモルホリンオキシド一水和物 (672.6mg, 4.988mmol)、4% 四酸化オスミウム (*t*-ブタノール溶液) (0.84ml, 0.13mmol) を加え、室温で24時間攪拌した後、反応液にチオ硫酸ナトリウム (2.3g) を水 (10ml) に溶かした溶液とセライトを加え、3時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除き、濾液をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 2 : 1) に付し、Rf 値 0.04 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**125**) (587.2mg, 1.11mmol) を4種のジアステレオマーの等量混合物として収率 90% で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3425, 2940, 2860, 1740, 1615, 1570, 1520, 1465, 1380, 1300, 1250, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.05 (s,3H), 0.06 (s,3H), 0.89 (s,4.5H), 0.90 (s,4.5H), 1.15~1.34 (m,6H), 1.42~1.95 (m,4H), 2.02~2.31 (m,2H), 3.36~4.42 (m,11H), 3.80 (s, 3H), 4.29~4.53 (m,2H), 4.86~4.99 (m, 1H), 6.85~6.88 (m,2H), 7.21~7.24 (m,2H)

MS (FAB, m/e) 551 (M<sup>+</sup>+Na, 7.5%), 483 (8.7%), 319 (8.5%), 169 (5.3%), 137 (14%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 551.3016 found 551.3013

[2S,3S,5S,5(1S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-[1-(ethoxy)ethoxy-3-hydroxy-4-pivaloyloxybutyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**126**)

氷冷アルゴン雰囲気下、**125** (580.8mg, 1.10mmol) を無水塩化メチレン (6ml) に溶かし、ピリジン (177.7μl, 2.20mmol)、塩化ピバロイル (162.3μl, 1.32mmol) を加え、同条件下10時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) に付し、Rf値 0.26~0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状物 (**126**) (524.7mg, 0.86mmol) を4種のジアステレオマーの等量混合物として収率 78% で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3470, 2960, 2940, 2870, 1730, 1615, 1520, 1465, 1400, 1290, 1250, 1160, 1090

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.05 (s,3H), 0.06 (s,3H), 0.89 (s,4.5H), 0.90 (s,4.5H), 1.14~1.20 (m,3H), 1.19 (s,3H), 1.20 (s,3H), 1.21 (s,3H), 1.27~1.33 (m,3H), 1.44~1.95 (m,4H), 2.05~2.16 (m,1H), 3.40~4.18 (m,1H), 3.80 (s,3H), 4.33~4.52 (m,2H), 4.86~4.99 (m,1H), 6.83~6.88 (m, 2H), 7.19~7.26 (m,2H)

MS (FAB, m/e) 611 (M<sup>+</sup>-1, 2.6%), 565 (11%), 447 (8.3%), 403 (19%), 345 (10%), 272 (21%), 154 (35%), 122 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>55</sub>O<sub>9</sub>Si (M<sup>+</sup>-1) 611.3616 found 611.3622

[1S,1(2S,4S,5S)]-1-[5-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-4-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran-2-yl]-1-(ethoxy)ethoxy-4-pivaloyloxy-3-butanone (**127**)

アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (480μl, 5.50mmol) の無水塩化メチレン溶液 (20ml) に、ジメチルスルホキシド (78μl, 11.0mmol) を-78°Cで少量ずつ加え、同条件下10分間攪拌後、**126** (1.12g, 1.83mmol) の無水塩化メチレン溶液 (10ml) を徐々に加えた。-78°Cで30分間攪拌後、トリエチルアミン (2.2ml, 17.80mmol) を徐々に滴下した。反応混合物を-50°Cまで昇温し30分攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶

媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:3) に付し、Rf 値 0.43 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**127**) (1.07mg, 1.75mmol) をエトキシエチル基に起因する2種類のジアステレオマーの 1:1 混合物として収率 96% で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2870, 1730, 1615, 1520, 1465, 1400, 1365, 1285, 1250, 1155, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.06 (s,6H), 0.89 (s,9H), 1.11~1.29 (m,6H), 1.24 (s,4.5H), 1.25 (s,4.5H), 1.80~2.00 (m,1H), 2.03~2.18 (m,1H), 2.41~2.55 (m,1H), 2.60~2.78 (m,1H), 3.31~4.84 (m,13H), 3.81 (s,3H), 6.86~6.89 (m,2H), 7.23~7.26 (m,2H)

MS (FAB, m/e) 610 (M<sup>+</sup>, 3.3%), 565 (7.0%), 537 (14%), 401 (15%), 343 (2.8%), 281 (7.4%), 251 (7.0%), 137 (11%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>9</sub>Si (M<sup>+</sup>) 610.3537 found 610.3519

[1S,1(2S,4S,5S)]-1-[5-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-4-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran-2-yl]-1-hydroxy-4-pivaloyloxy-3-butanone (**112**)

**127** (463.2mg, 0.76mmol) を無水塩化メチレン (10ml) に溶かし、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸 (10.0mg)、メタノール (0.5ml) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて停止させ、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:4) に付し、Rf 値 0.25 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:3) の無色油状物 (**112**) (383.6mg, 0.71mmol) を収率 93% で得た。

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +20.5° (C=1.16, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 2950, 1740, 1730, 1620, 1520, 1250

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.06 (s,6H), 0.90 (s,9H), 1.26 (s,9H), 2.04~2.22 (m,2H), 2.57 (dd, 1H, J=5.0, 15.5Hz), 2.73 (dd, 1H, J=7.5, 15.5Hz), 3.45 (d, 1H, J=5.5Hz), 3.76~3.90 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.98~4.12 (m, 3H), 4.38 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.64 (d, 1H, J=17.0Hz), 4.72 (d, 1H, J=17.0Hz), 6.83~6.88 (m, 2H), 7.21~7.25 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) -5.38, -5.29, 18.34, 25.90, 27.13, 33.57, 38.67, 43.48, 55.23, 61.29, 68.57, 69.19, 71.16, 79.41, 83.05, 113.61, 129.43, 129.57, 159.30, 177.81, 203.08

MS (FAB, m/e) 561 (M<sup>+</sup>+Na, 0.7%), 539 (M<sup>+</sup>+1, 7.8%), 431 (2.1%), 401 (1.5%), 281 (2.1%), 241 (3.2%), 154 (5.0%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O<sub>8</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 539.3040 found 539.3047

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,3-dihydroxy-4-pivaloyloxy-butyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxytetrahydrofuran (**128**)

アルゴン雰囲気下、**112** (676.2mg, 1.25mmol) を無水THF (6ml) と無水メタノール (3ml) に溶かし、-70°Cで 1.0M ジエチルメトキシボラン (THF溶液) (3.13ml, 3.13mmol) をゆっくり加えた。同条件下、30分攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (118mg, 3.13mmol) を加え、更に1時間攪拌した。反応混合物中に-70°Cで酢酸 (1ml) を加えて反応を停止させ、0°Cまで昇温させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣にメタノールを加え、数回共沸した後、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.14 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**128**) (642.8mg, 1.19mmol) を収率 95% で得た。

$[\alpha]_D^{25} +20.2^\circ$  (C=0.78, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 1720, 1000

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.58~1.80 (m, 2H), 2.05 (ddd, 1H, J=2.5, 5.0, 14.0Hz), 2.17 (ddd, 1H, J=5.5, 8.5, 14.0Hz), 3.67 (d, 1H, J=5.0Hz), 3.78~3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.99~4.10 (m, 6H), 4.40 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.84~6.89 (m, 2H), 7.21~7.24 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.41, -5.30, 18.34, 25.90, 27.20, 33.87, 36.89, 38.81, 55.26, 61.39, 68.11, 69.40, 71.33, 73.42, 77.50, 77.64, 80.29, 82.88, 113.84, 129.38, 129.59, 159.34, 1178.51

MS (m/e) 541 (M<sup>+</sup>+1, 0.01%), 404 (0.2%), 329 (0.6%), 145 (3.3%), 121 (100%), 75 (4.0%), 73 (5.0%), 57 (12%)

Exact MS calcd for C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 541.3199 found 541.3160

### 130 からの合成

氷冷アルゴン雰囲気下、**130** (316.7mg, 0.69mmol) を無水塩化メチレン (0.8ml) に溶かし、ピリジン (112.2 $\mu$ l, 1.39mmol)、塩化ピバロイル (102.5 $\mu$ l, 0.83mmol) を加え、室温アルゴン雰囲気下15時間攪拌した。反応混合物を 0.5N 塩酸で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、**128** (288.4mg, 0.53mmol) を収率 77% で得た。

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,3-isopropylidenedioxy-4-pivaloyloxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**129**)

氷冷アルゴン雰囲気下、**128** (3.54g, 6.55mmol) を無水塩化メチレン (60ml) に溶かし、2-メトキシプロペン (1.90ml, 19.84mmol)、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸 (200.0mg) を加え同条件下、2時間攪拌した。トリエチルアミン (2ml) を加え反応を停止させ、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5) に付し、Rf 値 0.49 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**129**) (3.63g, 6.25mmol) を収率 95% で得た。

$[\alpha]_D^{28} +11.1^\circ$  (C=1.62, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2950, 2875, 1730, 1615, 1515, 1460, 1380, 1365, 1285, 1250, 1205, 1150, 1090, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.10~1.60 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.81 (ddd, 1H, J=4.0, 7.5, 13.0Hz), 2.09 (ddd, 1H, J=7.0, 8.0, 13.0Hz), 3.76~4.15 (m, 9H), 3.80 (s, 3H), 4.45 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.50 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.85~6.88 (m, 2H), 7.22~7.25 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.32, -5.27, 18.35, 19.73, 25.97, 27.14, 28.58, 29.94, 33.39, 38.80, 55.27, 61.53, 66.78, 66.96, 71.27, 71.37, 77.67, 79.77, 82.44, 98.81, 113.73, 128.96, 130.52, 159.11, 178.27

MS (m/e) 580 (M<sup>+</sup>, 0.02%), 579 (M<sup>+</sup>-1, 0.04%), 465 (2.6%), 345 (0.6%), 329 (0.9%), 285 (0.7%), 171 (3.9%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>O<sub>8</sub>Si (M<sup>+</sup>-1) 579.3402 found 579.3325

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,3,4-trihydroxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**130**)

[2S,3S,5S,5(1S,3S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,3,4-trihydroxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**131**)

**123** (1.25g, 2.94mmol) をアセトン : 水 = 4 : 1 の混合溶媒 (15ml) に溶かし、N-メチルモルホリンオキシド一水和物 (1.59g, 11.76mmol)、4% 四酸化オスミウム (*t*-ブタノール溶液) (2.0ml, 0.31mmol) を加え、室温で24時間攪拌した後、反応液に固体のチオ硫酸ナトリウム (4.0g) とセライトを加え、3時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除き、セライトを塩化メチレンで繰り返し洗った。濾液を合わせ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 2 : 1 次いで 3 : 1) に付し、無色油状物 (1.16g, 2.31mmol) をエピマーの等量混合物として収率 79% で得た。

このカラム分取を二度繰り返して、Rf 値 0.23 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 2 : 1 二回展開) の無色油状物 (**130**) (326.7mg) と、Rf 値 0.14 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 2 : 1 二回展開) の無色油状物 (**131**) (429.3mg) をそれぞれ分取した。

## 130

$[\alpha]_D^{27} +25.7^\circ$  (C=1.11, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3350, 2925, 2900, 1615, 1510, 1460, 1300, 1245, 1175, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.56 (ddd, 1H, J=2.5, 2.5, 14.5Hz), 1.84 (ddd, 1H, J=9.5, 9.5, 14.5Hz), 2.04 (ddd, 1H, J=3.0, 5.0, 14.0Hz), 2.18 (ddd, 1H, J=5.5, 8.5, 14.0Hz), 2.41 (dd, 1H, J=6.0, 6.5Hz), 3.51 (ddd, 1H, J=5.5, 5.5, 11.0Hz), 3.61 (ddd, 1H, J=3.0, 7.0, 11.0Hz), 3.74~3.92 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.93~4.14 (m, 4H), 4.41 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.84~6.92 (m, 2H), 7.20~7.26 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.41, -5.30, 18.35, 25.89, 33.99, 36.81, 55.26, 61.38, 66.73, 71.00, 71.37, 73.10, 77.67, 80.53, 82.85, 113.84, 129.40, 129.58, 159.35

MS (FAB, m/e) 479 (M<sup>+</sup>+Na, 3.2%), 457 (M<sup>+</sup>+1, 14%), 349 (1.2%), 241 (1.1%), 154 (2.5%), 137 (4.8%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 457.2622 found 457.2606

## 131

$[\alpha]_D^{28} +31.1^\circ$  (C=1.20, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3350, 2925, 2900, 1615, 1510, 1460, 1300, 1245, 1175, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.66 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.55~1.74 (m, 2H), 2.07 (ddd, 1H, J=3.0, 5.0, 14.0Hz), 2.18 (ddd, 1H, J=5.5, 8.5, 14.0Hz), 2.34 (m, 1H), 3.14 (d, 1H, J=4.5Hz), 3.48~3.69 (m, 3H), 3.75~3.91 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.96~4.05 (m, 2H), 4.09 (ddd, 1H, J=3.0, 3.0, 6.0Hz), 4.40 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.84~6.90 (m, 2H), 7.20~7.26 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.37, -5.29, 18.34, 25.90, 34.08, 36.73, 55.26, 61.46, 66.90, 69.72, 70.70, 71.31, 77.74, 80.69, 82.87, 113.83, 129.36, 129.69, 159.30

MS (FAB, m/e) 479 (M<sup>+</sup>+Na, 3.5%), 457 (M<sup>+</sup>+1, 20%), 349 (2.0%), 319 (2.6%), 241 (2.3%), 154 (7.3%), 137 (11%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 457.2622 found 457.2654

[2S,3S,5S,5(1S,3S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,3-dihydroxy-4-pivaloyloxy-butyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**132**)

氷冷アルゴン雰囲気下、**131** (289.8mg, 0.63mmol) を無水塩化メチレン (0.7ml) に溶かし、ピリジン (102.7 $\mu$ l, 1.27mmol)、塩化ピバロイル (93.8 $\mu$ l, 0.76mmol) を加え、室温アルゴン雰囲気下15時間攪拌した。反応混合物を 0.5N 塩酸で希釈し、塩化メチレンで抽出を行ない、有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.50 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**132**) (291.2mg, 0.86mmol) を収率 86% で得た。

$[\alpha]_D^{27} +27.5^\circ$  (C=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3425, 2940, 1720, 1615, 15100, 1460, 1285, 1245, 1160, 1080

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.06 (s,6H), 0.89 (s,9H), 1.21 (s,9H), 1.50~1.62 (m,1H), 1.76 (ddd, 1H, J=3.0,10.0,14.0Hz), 2.05 (ddd,1H, J=3.0,5.5,13.5Hz), 2.17 (ddd,1H, J=5.5,8.5,13.5Hz), 2.88 (d,1H, J=4.0Hz), 3.36 (d,1H, J=5.0Hz), 3.77~3.91 (m,3H), 3.80 (s,3H), 3.96~4.24 (m, 6H), 4.39 (d,1H, J=11.5Hz), 4.55 (d,1H, J=11.5Hz), 6.85~6.88 (m,2H), 7.21~7.26 (m,2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.37, -5.28, 18.35, 25.92, 27.20, 34.00, 36.82, 38.82, 55.26, 61.42, 67.39, 68.39, 70.21, 71.25, 77.72, 80.65, 82.94, 113.81, 129.37, 129.69, 159.29, 178.56

MS (FAB, m/e) 563 (M<sup>+</sup>+Na, 1.1%), 541 (M<sup>+</sup>+1, 13%), 433 (1.4%), 403 (2.8%), 241 (2.0%), 201 (1.8%), 149 (5.4%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>O<sub>8</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 541.3197 found 541.3175

[2S,3S,5S,5(1S,3S)]-2-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-5-(1,3-isopropylidenedioxy-4-pivaloyloxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**133**)

氷冷アルゴン雰囲気下、**132** (281.2mg, 0.52mmol) を無水塩化メチレン (5ml) に溶かし、2-メトキシプロペン (153.2 $\mu$ l, 1.60mmol)、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸 (50.0mg) を加え室温で1時間攪拌した。トリエチルアミン (2ml) を加え反応を停止させ、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 4) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.47 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**133**) (246.4mg, 0.42 mmol) を収率 81% で得た。

$[\alpha]_D^{28} +12.2^\circ$  (C=1.40, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2925, 2850, 1725, 1610, 1510, 1455, 1375, 1280, 1245, 1200, 1150, 1085, 1030

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.05 (s,6H), 0.89 (s,9H), 1.20 (s,9H), 1.35 (s,3H), 1.37 (s,3H), 1.42 (m,1H), 1.46~1.66 (m,1H), 1.74 (ddd,1H, J=4.0,7.0,13.0Hz), 2.11 (ddd,1H, J=6.0,7.0, 13.0Hz), 3.76~4.15 (m, 9H), 3.81 (s,3H), 4.45 (d,1H, J=11.5Hz), 4.50 (d,1H, J=11.5Hz), 6.83~6.90 (m, 2H), 7.20~7.26 (m,2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) -5.35, -5.29, 18.32, 24.37, 24.55, 25.95, 27.14, 30.35, 33.62, 38.78, 55.26, 61.41, 65.04, 65.90, 69.12, 71.36, 77.63, 79.41, 82.72, 100.73, 113.73, 128.95, 130.52, 159.09, 178.32

MS (FAB, m/e) 603 (M<sup>+</sup>+Na, 8.5%), 579 (M<sup>+</sup>-1, 3.9%), 565 (2.3%), 521 (1.8%), 465 (14%), 415 (2.1%), 403 (2.7%), 345 (3.2%), 329 (3.1%), 265 (4.9%), 241 (4.1%), 171 (8.3%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 603.3329 found 603.3345

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-Hydroxymethyl-5-(1,3-isopropylidenedioxy-4-pivaloyloxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**95**)

**129** (3.63g, 6.25mmol) を無水THF (30ml) に溶かし、1.0M フッ化テトラ n-ブチルアンモニウム (THF溶液) (12.5ml, 12.5mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、Rf 値 0.20 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (**95**) (2.70g, 5.79mmol) を収率 93% で得た。

$[\alpha]_D^{28} +21.0^\circ$  (C=1.17, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3400, 2900, 2800, 1710, 1600, 1570, 1500, 1350, 1270, 1240, 1140, 1020

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.20 (s, 9H), 1.20~1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.94 (ddd, 1H, J=7.5, 9.5, 12.0Hz), 2.14 (ddd, 1H, J=7.0, 12.0, 12.0Hz), 2.60~2.80 (m, 1H), 3.77~4.15 (m, 8H), 3.80 (s, 3H), 4.28 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 7.0Hz), 4.40 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.52 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.86~6.91 (m, 2H), 7.22~7.25 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 19.65, 27.11, 28.93, 29.75, 32.86, 38.78, 55.26, 62.11, 66.62, 66.99, 70.52, 71.75, 78.81, 79.20, 79.59, 98.99, 113.91, 129.19, 129.66, 159.38, 178.26

MS (m/e) 467 (M<sup>+</sup>+1, 0.04%), 466 (M<sup>+</sup>, 0.1%), 451 (1.9%), 408 (0.7%), 390 (0.4%), 330 (0.7%), 201 (6.3%), 121 (100%)

Exact MS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) 466.2569 found 466.2573

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-(2,2-Dibromoethenyl)-5-(1,3-isopropylidenedioxy-4-pivaloyloxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**134**)

-78°C アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (1.4ml, 16.05mmol) の無水塩化メチレン溶液 (40ml) に、ジメチルスルホキシド (1.4ml, 19.73mmol) を少量ずつ滴下し、同条件下 20分攪拌後、**95** (1.82g, 3.90mmol) の無水塩化メチレン溶液 (25ml) をカニューレを用いて20分にわたって加えた。-78°Cで30分間攪拌後、得られた懸濁液中にアルゴン雰囲気下トリエチルアミン (5.5ml, 39.46mmol) の無水塩化メチレン溶液 (30ml) をカニューレを用いて20分にわたって加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下-78°Cで30分-50°Cで1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、TLC上テーリングするアルデヒド体を得た。

一方、氷冷アルゴン雰囲気下、四臭化炭素 (3.87g, 11.67mmol) を無水塩化メチレン (50ml) に溶かし、トリフェニルホスフィン (6.14g, 23.41mmol) の無水塩化メチレン溶液 (50ml) をカニューレを用いて30分にわたって加えた。得られた橙色の溶液を0°Cで20分、-78°Cで10分間攪拌し、この溶液中に上記アルテヒド体の無水塩化メチレン溶液 (25ml) を-78°Cアルゴン雰囲気下、カニューレを用いて45分にわたって加えた。同条件下3時間攪拌後、-78°Cでトリエチルアミン (2.2ml) を加えて反応を停止させ、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.58 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**134**) (1.98g, 3.20mmol) を収率 82% (2行程) で得た。

$[\alpha]_D^{23} +19.2^\circ$  (C=0.67, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2975, 2920, 2880, 1730, 1615, 1520, 1485, 1465, 1385, 1370, 1290, 1250, 1205, 1160, 1110, 1075, 1040, 1000

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.20 (s, 9H), 1.22~1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.85 (ddd, 1H, J=5.0, 8.0, 13.0Hz), 2.18 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 13.0Hz), 3.81 (s, 3H), 3.81~3.86 (m, 1H), 3.94 (ddd, 1H, J=3.0, 6.5, 11.0Hz), 3.98~4.12 (m, 3H), 4.21 (ddd, 1H, J=5.0, 5.0, 7.0Hz), 4.43 (s, 2H), 4.50 (dd, 1H, J=5.0, 8.0Hz), 6.71 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.86~6.92 (m, 2H), 7.22~7.28 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 621 (<sup>79,81</sup>Br<sub>2</sub>M<sup>+</sup>+1, 4.8%), 466 (<sup>79</sup>Br<sub>2</sub>M<sup>+</sup>+1, 3.9%), 581 (3.2%), 483 (6.9%), 441 (6.4%), 307 (16%), 289 (8.9%), 227 (4.7%), 171 (5.0%), 154 (46%), 136 (29%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+1) 619.0906 found 619.0916

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-Acetylene-5-(4-tert-butylidiphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxy-butyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**135**)

### 136からの合成

氷冷アルゴン雰囲気下、**137** (625.1mg, 1.66mmol) を無水塩化メチレン (7ml) に溶かし、イミダゾール (340.3mg, 5.00mmol)、t-ブチルクロロジフェニルシラン (0.65ml, 2.50mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌し、反応混合物中に氷冷下メタノールを加えて反応を停止させた。混合物を飽和食塩水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) に付し、Rf 値 0.38 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**135**) (1.02g, 1.66mmol) を収率 100% で得た。

$[\alpha]_D^{22} -21.7^\circ$  (C=0.71, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3300, 2950, 2875, 2260, 1615, 1590, 1520, 1465, 1430, 1380, 1360, 1305, 1250, 1205, 1175, 1110, 1040, 1000

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.05 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.47~1.55 (m, 2H), 1.85 (ddd, 1H, J=8.0, 9.0, 14.0 Hz), 2.18 (ddd, 1H, J=7.0, 7.0, 14.0 Hz), 2.56 (d, 1H, J=2.0 Hz), 3.53 (dd, 1H, J=6.0, 10.5 Hz), 3.71 (dd, 1H, J=5.0, 10.5 Hz), 3.75~3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81~4.20 (m, 3H), 4.50 (d, 1H, J=11.5 Hz), 4.63 (dd, 1H, J=2.0, 6.0 Hz), 4.64 (d, 1H, J=11.5 Hz), 6.86~6.90 (m, 2H), 7.27~7.45 (m, 8H), 7.64~7.67 (m, 4H)

MS (FAB, m/e) 615 (M<sup>+</sup>+1, 7.7%), 557 (11%), 361 (5.3%), 301 (6.7%), 272 (5.8%), 241 (23%), 197 (47%), 154 (26%), 135 (83%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 615.3142 found 615.3159

### 134 からの合成

134 (59.1mg, 0.095mmol) を無水メタノール (1ml) に溶かし、無水炭酸カリウム (26.3mg, 0.190mmol) を加え、室温で32時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、残渣を得た。NMR より、ピバレートが加水分解された目的物と、ピバレートが加水分解され、さらにアセトニドも脱保護されたトリオール体の混合物であることが示唆された。そこで、単離精製を行なうことなく次の反応に付した。

先の行程で得た油状物を氷冷アルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン (2ml) に溶かし、イミダゾール (25.9mg, 0.38mmol)、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン (49.5μl, 0.19mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、反応混合物中に氷冷下メタノールを加えて反応を停止させた。混合物を飽和食塩水で希釈し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣のシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5) を試みた。一級アルコールはシリル化されたものの、生成物は不安定で、徐々にアセトニドが脱保護される事が示唆された。そこで、溶出物を合わせさらに次の反応に付した。

先の行程で得られた油状混合物を氷冷アルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン (1ml) に溶かし、2-メトキシプロペン (27.3μl, 0.29mmol)、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸 (10.0mg) を加え同条件下、1時間攪拌した。トリエチルアミン (1ml) を加え反応を停止させ、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.47 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物を得た。

この油状物を直ちにアルゴン雰囲気下無水THF (1.5ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下 -78°C で、無水THF (3ml) 中ジイソプロピルアミン (55.0μl, 0.39mmol)、1.6N *n*-ブチルリチウム (*n*-ヘキサン溶液) (0.23ml, 0.38mmol) より調製したLDA溶液中に -78°C アルゴン雰囲気下、カニューレを用いて加え、同条件下30分攪拌した。反応混合物中に -78°C で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 1) に付し、135 (32.2mg, 0.052mmol) を収率

55% (4行程) で得た。

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-Acetylene-5-(1,3-isopropylidenedioxy-4-hydroxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**136**)

[2S,3S,5S,5(1S,3R)]-2-Acetylene-5-(1,3-isopropylidenedioxy-4-pivaloyloxybutyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran (**137**)

アルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ で、ジイソプロピルアミン (2.3ml, 16.41mmol) を無水THF (60ml) に溶かし、1.6N n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (9.6ml, 15.94mmol) を加え、同条件下30分攪拌し、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) を調製した。このLDA溶液中に $-78^{\circ}\text{C}$ アルゴン雰囲気下、**134** (1.98g, 3.20mmol) の無水 THF 溶液 (30ml) をカニュレを用いて20分にわたって加え、30分攪拌した。反応混合物中に $-78^{\circ}\text{C}$ で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、Rf値 0.66 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) の無色油状物 (**137**) (821.9mg, 1.78mmol) を収率 56% で、Rf値 0.13 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) の無色油状物 (**136**) (276.9mg, 0.74 mmol) を収率 23% で得た。

### 136

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -30.2^{\circ}$  (C=1.16,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3470, 3260, 2980, 2930, 2100, 1610, 1585, 1515, 1460, 1380, 1300, 1245, 1200, 1170, 1120, 1080, 1030

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.19~1.36 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.86 (ddd, 1H, J=7.5, 9.0, 12.5Hz), 1.95 (dd, 1H, J=6.0, 7.0Hz), 2.18 (ddd, 1H, J=6.5, 6.5, 12.5Hz), 2.57 (d, 1H, J=2.0Hz), 3.49 (ddd, 1H, J=6.0, 6.0, 11.5Hz), 3.62 (ddd, 1H, J=3.5, 7.0, 11.5Hz), 3.78~3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95~4.18 (m, 3H), 4.50 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.61 (dd, 1H, J=2.0, 6.0Hz), 4.64 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.85~6.91 (m, 2H), 7.27~7.31 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 377 ( $\text{M}^+ + 1$ , 12%), 307 (19%), 289 (11%), 154 (48%), 136 (31%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) 377.1964 found 377.1981

### 137

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -34.7^{\circ}$  (C=1.26,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3270, 2970, 1730, 1615, 1520, 1485, 1460, 1385, 1370, 1290, 1250, 1205, 1160, 1040, 1000

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.19 (s, 9H), 1.37~1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.86 (ddd, 1H, J=8.0, 9.5, 13.0Hz), 2.19 (ddd, 1H, J=6.5, 6.5, 13.0Hz), 2.56 (d, 1H, J=2.0Hz), 3.78~3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.97~4.19 (m, 5H), 4.50 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.62 (dd, 1H, J=2.0, 6.0)

Hz), 4.63 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.86~6.90 (m, 2H), 7.27~7.31 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 461 ( $M^+ + 1$ , 8.1%), 445 (3.7%), 402 (3.6%), 301 (3.0%), 241 (4.3%), 187 (3.4%), 171 (8.7%), 154 (15%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{26}H_{37}O_7$  ( $M^+ + 1$ ) 461.2539 found 461.2534

#### 134 からの n-ブチルリチウムを用いた 136 の合成

アルゴン雰囲気下 -78°C で、134 (82.3mg, 0.133mmol) を無水THF (2ml) に溶かし、1.6N n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (0.8ml, 1.28mmol) を少量ずつ加え、同条件下2時間攪拌した。反応混合物中に -78°C で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、136 (22.1mg, 0.059mmol) を収率 44% で得た。

#### 137 からの 136 の合成

137 (171.6mg, 0.373mmol) を無水メタノール (8ml) に溶かし、無水炭酸カリウム (103.0mg, 0.75mmol) を加え、室温で33時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出を行なった。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、Rf 値 0.13 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) の無色油状物 (136) (139.6mg, 0.371mmol) を収率 99% で得た。

Methyl [3{2S,3S,5S,5(1S,3R)}]-3-[5-(4-tert-butyl-diphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxy-butyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran-2yl]propiolate (113)

アルゴン雰囲気下 -78°C で、135 (240.7mg, 0.39mmol) を無水THF (3ml) に溶かし、1.6N n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (0.47ml, 0.75mmol) を少量ずつ加え、同条件下30分間攪拌した。反応混合物中に -78°C で塩化ギ酸メチル (0.12ml, 1.55mmol) を加え、-78°C アルゴン雰囲気下さらに1時間攪拌した。トリエチルアミン (2ml) を加えて反応を停止させ、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) に付し、Rf 値 0.29 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (113) (235.7mg, 0.35mmol) を収率 90% で得た。

$[\alpha]_D^{21}$  -35.8° (C=0.62,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2950, 2870, 2250, 1725, 1715, 1615, 1590, 1515, 1465, 1430, 1380, 1360, 1300, 1250, 1200, 1175, 1110, 1035

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.01~1.17 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.48~1.56 (m, 1H), 1.86 (ddd, 1H, J=8.0, 9.0, 12.5Hz), 2.21 (ddd, 1H, J=6.5, 6.5, 12.5Hz), 3.53 (dd, 1H, J=

6.0,10.5Hz), 3.71 (dd,1H,J=5.0,10.5Hz), 3.76~3.88 (m,1H), 3.78 (s,3H), 3.80 (s,3H), 3.93~4.09 (m,2H), 4.22 (ddd,1H,J=7.0,8.0,8.0Hz), 4.49 (d,1H,J=11.5Hz), 4.60 (d,1H,J=11.5Hz), 4.74 (d,1H,J=6.0Hz), 6.85~6.91 (m,2H), 7.28~7.45 (m,8H), 7.65~7.68 (m,4H)  
MS (FAB, m/e) 673 ( $M^+ + 1$ , 9.7%), 615 (20%), 359 (6.5%), 307 (21%), 289 (12%), 241 (19%), 197 (32%), 154 (54%), 135 (57%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{39}H_{49}O_8Si$  ( $M^+ + 1$ ) 673.3196 found 673.3165

Methyl [3{2S,3S,5S,5(1S,3R)}]-3-[5-(4-tert-butylidiphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxy-butyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)tetrahydrofuran-2yl]-3-methyl-2Z-propenoate (**138**)

アルゴン雰囲気下、ヨウ化銅(I) (1.08g, 5.66mmol) を無水THF (40ml) に懸濁させ、氷冷攪拌下 3.0M 塩化メチルマグネシウム (THF溶液) (3.77ml, 11.31mmol) を徐々に滴下し、0°Cで15分間、-78°Cで15分間攪拌した。-78°Cアルゴン雰囲気下、得られた懸濁液中に **113** (634.5mg, 0.943mmol) の無水THF溶液 (20ml) をカニュレを用いて40分にわたって加え、同条件下2時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) に付し、Rf値 0.49 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**138**) (570.5mg, 0.828mmol) を収率 88% で得た。

$[\alpha]_D^{22} +130.6^\circ$  (C=0.98,  $CHCl_3$ )

IR ( $cm^{-1}$ , neat) 2950, 2870, 1710, 1645, 1615, 1520, 1430, 1380, 1240, 1155, 1110  
NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 1.05 (s,9H), 1.19 (ddd,1H,J=12.0,12.0,12.0Hz), 1.39 (s,3H), 1.42 (s,3H), 1.50~1.59 (m,1H), 1.75 (ddd,1H,J=3.0,7.5,13.5Hz), 2.06 (d,3H,J=1.0Hz), 2.20 (ddd,1H,J=7.0,7.0,13.5Hz), 3.54 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 3.64 (s,3H), 3.73 (dd,1H,J=5.0,10.5Hz), 3.78 (s,3H), 3.81 (ddd,1H,J=7.5,7.5,7.5Hz), 3.82~4.12 (m,2H), 4.31 (d,1H, J=11.5Hz), 4.39 (d,1H, J=11.5Hz), 4.48 (ddd,1H,J=3.0,5.0,6.5Hz), 5.39 (dd,1H,J=1.0,5.0 Hz), 5.80 (dd,1H,J=1.0,1.0 Hz), 6.80~6.84 (m,2H), 7.13~7.16 (m,2H), 7.33~7.44 (m,6H), 7.65~7.68 (m,4H)

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 19.30, 19.75, 22.28, 26.87, 29.19, 30.01, 34.38, 50.92, 53.38, 55.21, 67.56, 69.44, 71.32, 71.43, 80.08, 80.21, 81.57, 98.59, 113.66, 116.17, 127.60, 128.88, 129.61, 130.56, 133.72, 135.66, 159.05, 159.44, 166.24

MS (FAB, m/e) 689 ( $M^+ + 1$ , 7.9%), 631 (4.3%), 567 (2.5%), 435 (3.2%), 403 (6.1%), 343 (3.9%), 307 (2.9%), 241 (8.9%), 197 (22%), 154 (12%), 135 (41%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $C_{40}H_{53}O_8Si$  ( $M^+ + 1$ ) 689.3510 found 689.3506

Methyl [3{2S,3S,5S,5(1S,3R)}]-3-[5-(4-tert-butylidiphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxy-butyl)-3-hydroxytetrahydrofuran-2yl]-3-methyl-2Z-propenoate (**139**)

**138** (1.06g, 1.535mmol) を無水塩化メチレン (35ml) に溶かし、pH 6.86 の緩衝液 (2ml)、DDQ (697.1mg, 3.070mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) に付し、Rf 値 0.27 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状物 (**139**) (872.5mg, 1.534mmol) を収率 100% で得た。

$[\alpha]_D^{21} +119.1^\circ$  (C=0.96, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3430, 2925, 2850, 1710, 1635, 1425, 1380, 1230, 1145, 1075

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.05 (s,9H), 1.42 (s,3H), 1.43 (s,3H), 1.43~1.53 (m,1H), 1.81~1.97 (m,2H), 2.04 (brs,3H), 2.48 (ddd,1H,J=5.5,10.0,14.0Hz), 3.61 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 3.66 (s,3H), 3.74 (dd,1H,J=5.0,10.5Hz), 3.84 (m,1H), 3.88 (m,1H), 4.11~4.20 (m,2H), 4.52 (m,1H), 5.33 (m,1H), 5.82 (m,1H), 7.33~7.45 (m,6H), 7.66~7.71 (m,4H)

MS (FAB, m/e) 569 (M<sup>+</sup>+1, 20%), 553 (5.0%), 511 (12%), 453 (16%), 403 (27%), 383 (11%), 323 (5.1%), 297 (5.4%), 255 (53%), 241 (25%), 223 (63%), 199 (67%), 135 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>+1) 569.2935 found 569.2911

[2Z,1S,6S,8S,8(1S,3R)]-Bicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butylidiphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxybutyl)-2-methyl-5,9-dioxo-2-nonen-4-one (**114**)

アルゴン雰囲気下、60% 水素化ナトリウム (25.4mg, 0.635mmol) を無水THF (2ml) に懸濁させ、この懸濁液中に-78°Cで、**139** (120.2mg, 0.211mmol) の無水THF溶液 (2ml) をカニューレを用いて少量ずつ加え、-78°Cで1時間、-20°Cまで昇温させて30分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、Rf 値 0.09 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) の無色油状物 (**114**) (98.4mg, 0.183mmol) を収率 87% で得た。この化合物は、冷所で保管すると白色アモルファス状結晶となった。

mp. 38~41 °C

$[\alpha]_D^{21} +44.3^\circ$  (C=0.62, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2925, 2855, 1710, 1660, 1590, 1425, 1375, 1245, 1100

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 1.05 (s,9H), 1.19~1.64 (m,2H), 1.38 (s,3H), 1.39 (s,3H), 2.09 (d,1H,J=1.5Hz), 2.11 (ddd,1H,J=4.5,7.5,14.0Hz), 2.44 (ddd,1H,J=7.0,7.5,14.0Hz), 3.55 (dd,1H,J=6.0,10.5Hz), 3.71 (dd,1H,J=5.0,10.5Hz), 3.80~4.01 (m,3H), 4.14 (d,1H,J=5.5Hz),

5.01 (ddd, 1H, J=4.5, 5.5, 7.0 Hz), 5.87~5.88 (m, 1H), 7.30~7.50 (m, 6H), 7.60~7.75 (m, 4H)  
MS (FAB, m/e) 559 (M<sup>+</sup>+Na, 2.6%), 536 (M<sup>+</sup>, 1.9%), 521 (9.6%), 479 (55%), 459 (27%),  
421 (16%), 403 (72%), 383 (45%), 343 (9.5%), 295 (9.3%), 241 (58%), 223 (100%), 199  
(80%), 181 (41%), 135 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>) 536.2594 found 536.2603

[1S,6S,8S,8(1S,3R)]-Bicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butyl-diphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxy-  
butyl)-2-methyl-5,9-dioxanonane-4-one (9)

丸底フラスコに **114** (688.4mg, 1.28mmol)、10%パラジウム-炭素(100mg)を取り、無水エーテル(40ml)を加え、水素雰囲気下室温で4時間激しく攪拌した。反応容器中をアルゴンで置換後、触媒を濾別し、塩化メチレンで洗った。濾液を合わせて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム分取(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、Rf値0.09(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)の無色油状物(9)(673.9mg, 1.25mmol)を収率98%で得た。

$[\alpha]_D^{21} +28.8^\circ$  (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2975, 2950, 2870, 1750, 1595, 1435, 1385, 1260, 1205, 1110, 1005

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 1.05 (s, 9H), 1.15 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40~1.54 (m, 2H), 2.08 (ddd, 1H, J=2.0, 6.0, 14.5 Hz), 2.12~2.24 (m, 1H), 2.32 (ddd, 1H, J=1.0, 5.0, 16.5 Hz), 2.43 (ddd, 1H, J=7.0, 9.0, 14.5 Hz), 2.56 (dd, 1H, J=13.0, 16.5 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=6.0, 10.5 Hz), 3.72 (dd, 1H, J=5.0, 10.5 Hz), 3.84 (m, 1H), 3.92~3.98 (m, 2H), 4.91 (ddd, 1H, J=2.0, 5.0, 7.0 Hz), 7.35~7.44 (m, 6H), 7.66~7.68 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 17.34, 19.33, 19.57, 26.87, 29.43, 29.52, 29.76, 32.46, 36.05, 67.34, 69.95, 70.32, 77.74, 79.61, 81.75, 98.79, 127.62, 129.63, 133.61, 133.72, 135.66, 135.73, 170.59

MS (FAB, m/e) 561 (M<sup>+</sup>+Na, 1.3%), 539 (M<sup>+</sup>+1, 2.1%), 538 (M<sup>+</sup>, 1.0%), 523 (8.0%), 481 (33%), 461 (17%), 423 (10%), 363 (6.0%), 325 (7.1%), 303 (13%), 267 (11%), 241 (29%), 225 (100%), 207 (44%), 135 (80%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>) 538.2751 found 538.2781

[1S,4(2S,3S,4S),6S,8S,8(1S,3R)]-Bicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butyl-diphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxybutyl)-4-hydroxy-2-methyl-4-[2-methyl-3-(4-methoxybenzyloxy)-4,5-isopropylidenedioxy]hexyl-5,9-dioxanonane (88)

**8**のセリウム塩を用いる方法

フレイムドライを行なった反応フラスコにアルゴン雰囲気下 **8** (134.9mg, 0.311mmol)

をとり無水エーテル (2ml) に溶かし、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.7M *t*-ブチルリチウム (ペンタン溶液) (365.9 $\mu\text{l}$ , 0.622mmol) を加え、同条件下1時間攪拌し、**8** のリチウム塩懸濁液を調製した。一方、フレイムドライを行なった反応フラスコにアルゴン雰囲気下、無水塩化セリウム(III) (76.4mg, 0.310mmol) の無水THF (2ml) 懸濁液を調製し、この懸濁液中に、アルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$  で、先程の **8** のリチウム塩懸濁液をカニユーレを用いて加え、同条件下更に1時間攪拌した。この懸濁液中に、 $-78^{\circ}\text{C}$  アルゴン雰囲気下 **9** (50.6mg, 0.094mmol) の無水エーテル溶液 (2ml) をカニユーレを用いて加え、同条件下4時間攪拌した。反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止させエーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 1) に付し、 $R_f$  値 0.18 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3, 2回展開) の無色油状物 (**88**) (66.8mg, 0.079mmol) を収率 84% で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.7^{\circ}$  (C=0.64,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3470, 2980, 2950, 2890, 1715, 1620, 1520, 1470, 1435, 1385, 1255, 1210, 1175, 1120, 1080, 1045

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.91 (d, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 0.93 (d, 3H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 1.05 (s, 9H), 1.30~1.53 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.60~1.81 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.20~2.56 (m, 5H), 2.70 (dd, 1H,  $J=3.0, 15.5\text{Hz}$ ), 3.15 (dd, 1H,  $J=3.5, 3.5\text{Hz}$ ), 3.29 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H,  $J=6.0, 10.0\text{Hz}$ ), 3.70~4.07 (m, 9H), 3.78 (s, 3H), 4.51 (d, 1H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.67 (d, 1H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 6.82~6.86 (m, 2H), 7.24~7.27 (m, 2H), 7.30~7.39 (m, 6H), 7.64~7.68 (m, 4H)

MS (FAB,  $m/e$ ) 869 ( $\text{M}^{\dagger}+\text{Na}$ , 2.1%), 829 (1.0%), 771 (0.6%), 709 (0.6%), 651 (0.6%), 593 (1.9%), 563 (0.7%), 515 (0.6%), 457 (0.9%), 395 (5.0%), 337 (2.1%), 279 (0.7%), 241 (1.7%), 197 (4.5%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{70}\text{O}_{10}\text{SiNa}$  ( $\text{M}^{\dagger}+\text{Na}$ ) 869.4636 found 869.4655

#### **8** のリチウム塩を用いる方法

フレイムドライを行なった反応フラスコにアルゴン雰囲気下 **8** (41.8mg, 0.096mmol) をとり無水 *n*-ペンタン (0.6ml) と無水エーテル (0.4ml) の混合溶媒に溶かし、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.7M *t*-ブチルリチウム (ペンタン溶液) (124.2 $\mu\text{l}$ , 0.211mmol) を加え、同条件下20分、室温に昇温しながら1時間攪拌した。得られたリチウム塩懸濁液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  アルゴン雰囲気下 **9** (36.3mg, 0.067mmol) の無水エーテル溶液 (2ml) をカニユーレを用いて少量ずつ加え、同条件下3.5時間攪拌した。セリウム塩を用いた反応の場合と同様に処理し、原料の **9** (28.5mg) を回収し、**88** (5.1mg, 0.006mmol) を収率 9% (変換収率 45%) で得た。

[1*S*,4'*S*,5'*S*,6*S*,6'*S*,8*S*,8(1*S*,3*R*)]-Bicyclo[4.3.0]-8-(4-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxybutyl)-2-methyl-5,9-dioxa-4,2'-spirononane-2'-[6'-(2-hydroxyethyl)-5'-(4-methoxybenzyloxy)-4'-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2*H*-pyran] (**140**)

88 (23.0mg, 0.027mmol) を無水THF (1ml) と水 (0.1ml) の混合溶媒に溶かし、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (5.2mg, 0.027mmol) を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 1) に付し、Rf 値 0.58 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 1, 2回展開) の無色油状物 (**140**) (15.1mg, 0.019mmol) を収率 70% で得た。

$[\alpha]_D^{27} -42.1^\circ$  (C=0.39, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3480, 2960, 2930, 2870, 1745, 1620, 1520, 1465, 1435, 1380, 1250, 1115, 1045

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 0.90 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.02 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.22~1.62 (m, 7H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.82 (dd, 1H, J=4.0, 14.0Hz), 2.02~2.25 (m, 5H), 3.16 (brs, 1H), 3.53~3.63 (m, 2H), 3.70~4.12 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 4.51 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.56 (d, 1H, J=11.5Hz), 6.82~6.88 (m, 2H), 7.24~7.44 (m, 8H), 7.66~7.70 (m, 4H)

MS (FAB, m/e) 811 (M<sup>+</sup>+Na, 0.6%), 789 (0.1%), 699 (0.1%), 673 (0.6%), 653 (0.2%), 593 (0.2%), 499 (0.2%), 475 (1.6%), 421 (0.5%), 337 (1.8%), 241 (5.0%), 197 (26%), 135 (59%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>O<sub>9</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 811.4217 found 811.4212

[1S,4'S,5'S,6S,6'S,8S,8(1S,3R)]-Bicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butylidiphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxybutyl)-2-methyl-5,9-dioxa-4,2'-spirononane-2'-[6'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-(4-methoxybenzyloxy)-4'-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2*H*-pyran] (**141**)

アルゴン雰囲気下、オキサリルクロリド (18.4 $\mu$ l, 0.211mmol) の無水塩化メチレン (1ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (20.0 $\mu$ l, 0.282mmol) の無水塩化メチレン (1ml) 溶液を-78 $^\circ$ Cでカニューレを用いて加え、同条件下10分間攪拌した。続いて、**140** (18.0mg, 0.023mmol) の無水塩化メチレン (1.5ml) 溶液を-78 $^\circ$ Cアルゴン雰囲気下カニューレを用いて徐々に加えた。-78 $^\circ$ Cで30分間攪拌後、得られた懸濁液中に同条件下トリエチルアミン (73.8 $\mu$ l, 0.529mmol) の無水塩化メチレン (1.5ml) 溶液をカニューレを用いて加え、-78 $^\circ$ Cで30分、-40 $^\circ$ Cまで昇温して30分間攪拌した。反応溶液中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、塩化メチレンで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) に付し、Rf 値 0.23 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) のアルデヒド体を無色油状物として得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2960, 2925, 1730, 1615, 1520, 1430, 1375, 1250, 1200, 1115, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.94 (d, 3H, J=7.0Hz), 0.99 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.20~1.35 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.41~1.54 (m, 4H), 1.82 (dd, 1H, J=4.0, 14.0Hz), 2.02~2.25 (m, 2H), 2.30 (ddd, 1H, J=1.5, 5.0, 17.5Hz), 2.76 (ddd, 1H, J=3.0, 8.5, 17.5Hz), 3.22 (m, 1H), 3.51~3.60 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H, J=6.0, 10.0Hz), 3.81 (s, 3H), 3.87~4.18 (m, 5H), 4.40 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.56 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.85~6.89 (m, 2H), 7.24~7.28 (m, 2H), 7.32~7.42 (m, 6H), 7.65~7.69 (m, 4H), 9.71 (dd, 1H, J=1.5, 3.0Hz)

上記アルデヒドをただちに *t*-ブチルアルコール (1ml) に溶かし、2-メチル-2-ブテン (125μl, 1.49mmol)、亜塩素酸ナトリウム (20.6mg, 0.228mmol) とリン酸ニ水素ナトリウムニ水和物 (27.0mg, 0.173mmol) の水 (0.2ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をエバポレートして揮発性成分を除き、得られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を、無水エーテル (1ml)、無水メタノール (0.1ml) の混合溶媒に溶かし、10% トリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン溶液) (0.2ml, 0.175mmol) を加え、アルゴン雰囲気下室温で8時間攪拌した。溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) に付し、R<sub>f</sub> 値 0.29 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) の無色油状物 (**141**) (15.1mg, 0.018mmol) を収率 81% (3行程) で得た。

$[\alpha]_D^{28}$  -47.7° (C=0.73, CHCl<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2960, 2930, 1740, 1615, 1520, 1430, 1380, 1310, 1250, 1200, 1175, 1115, 1040

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0.93 (d, 3H, J=7.0Hz), 0.99 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.20~1.59 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.81 (dd, 1H, J=4.0, 14.0Hz), 2.02~2.26 (m, 3H), 2.31 (dd, 1H, J=4.5, 15.5Hz), 2.64 (dd, 1H, J=9.0, 15.5Hz), 3.25 (brs, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H, J=6.0, 10.0Hz), 3.64 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H, J=5.5, 10.0Hz), 3.81 (s, 3H), 3.86~4.13 (m, 5H), 4.44 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.56 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.85~6.88 (m, 2H), 7.25~7.29 (m, 2H), 7.32~7.44 (m, 6H), 7.66~7.70 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 17.94, 18.20, 19.33, 19.77, 25.81, 26.88, 28.59, 29.99, 30.27, 34.04, 36.74, 36.85, 38.02, 51.52, 55.29, 67.76, 69.57, 69.64, 70.83, 71.47, 74.89, 77.10, 77.23, 79.28, 79.81, 79.82, 98.46, 113.68, 127.62, 129.61, 129.86, 130.60, 133.78, 133.85, 135.68, 159.27, 172.40

MS (FAB, m/e) 839 (M<sup>+</sup>+Na, 1.1%), 815 (0.6%), 701 (1.3%), 681 (0.4%), 563 (0.6%), 503 (2.8%), 421 (0.6%), 365 (1.7%), 325 (1.5%), 281 (2.6%), 221 (14%), 197 (48%), 135 (100%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for C<sub>47</sub>H<sub>64</sub>O<sub>10</sub>SiNa (M<sup>+</sup>+Na) 839.4167 found 839.4152

[1S,4'S,5'S,6S,6'S,8S,8(1S,3R)]-Bicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butylidiphenylsilyloxy-1,3-iso-

propylidenedioxybutyl)-2-methyl-5,9-dioxa-4,2'-spirononane-2'-[6'-{3-(dimethoxy phosphoryl)propyl-2-one}-5'-(4-methoxybenzyloxy)-4'-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-pyran] (5)

フレームドライを行なった反応フラスコにアルゴン雰囲気下ジメチルメチルホスホナート (300mg, 2.42mmol) をとり無水THF (4ml) に溶かし、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.6M n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (1.0ml, 1.6mmol) を加え、同条件下30分間攪拌し。得られた懸濁液中に、アルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$  で、**141** (87.0mg, 0.106mmol) の無水THF溶液 (3ml) をカニューレを用いて加え、同条件下3時間攪拌した。反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止させエーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1) に付し、無色油状物 (5) (72.0mg, 0.079mmol) を収率 75% で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -30.0^{\circ}$  (C=0.14,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , neat) 3475, 2950, 2925, 1745, 1620, 1520, 1465, 1435, 1385, 1255, 1210, 1120, 1040

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 0.90 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.00 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.06 (s, 9H), 1.22~1.76 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.85 (dd, 1H, J=4.0, 14.0Hz), 1.97~2.20 (m, 6H), 3.19 (brs, 1H), 3.52~3.60 (m, 2H), 3.69 (d, 3H, J=1.5Hz), 3.70~3.77 (m, 1H), 3.73 (d, 3H, J=1.5Hz), 3.81 (s, 3H), 3.89~4.12 (m, 5H), 4.31 (brs, 1H), 4.55 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.58 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.85~6.89 (m, 2H), 7.26~7.42 (m, 8H), 7.66~7.70 (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 14.10, 17.92, 18.10, 19.30, 19.71, 23.19, 25.86, 26.09, 26.86, 28.48, 29.94, 30.04, 34.13, 36.27, 36.62, 38.18, 55.24, 67.72, 69.56, 70.63, 71.88, 72.48, 75.23, 79.19, 79.42, 97.28, 98.44, 113.61, 127.58, 129.59, 129.66, 130.92, 133.72, 133.77, 135.65, 159.17, 187.79

MS (FAB, m/e) 909 ( $\text{M}^+ + 1$ , 2.6%), 851 (3.2%), 771 (2.1%), 713 (2.1%), 635 (4.3%), 497 (5.6%), 391 (4.3%), 300 (12%), 275 (12%), 197 (32%), 121 (100%)

Exact MS (FAB) calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{70}\text{O}_{12}\text{SiP}$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) 909.4374 found 909.4377

#### 第四章に関する実験

[1S,4'S,5'S,6S,6'S,6'{5R,6(2S,3S,4R,5R,6S)},8S,8(1S,3R)]-5,9-Dioxabicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butyl-diphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxybutyl)-2-methyl-4,2'-spirononane-2'-[6'-{6-(6-allyl-4,5-di-tert-butyl-dimethylsilyloxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-2-pyranyl)}-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-one-3-hexenyl]-5'-(4-methoxybenzyloxy)-4'-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-pyran] (**142**)

アルゴン雰囲気下、**5** (74.0mg, 81.4 $\mu$ mol) を無水THF (0.2ml) に溶かし、-78 $^{\circ}$ Cで 1.6Mの *n*-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (51 $\mu$ l, 81.6 $\mu$ mol) を加え、-78 $^{\circ}$ Cアルゴン雰囲気下20分間攪拌した。アルゴン雰囲気下-78 $^{\circ}$ Cで、このホスホナートアニオン溶液中に、**4** (12.0mg, 20.2 $\mu$ mol) の無水THF溶液 (0.5ml) を5分間にわたって加え、反応混合物を1時間かけて室温まで昇温させ、室温で20分攪拌した。反応混合物中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルで抽出を行なった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラム分取 (展開溶媒 酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5 次いで 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) に付し、*R<sub>f</sub>* 値 0.24 (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5) の無色油状物 (**142**) (14.0mg, 10.2 $\mu$ mol) を収率 50% で得た。また、原料のアルデヒド **4** (5.0mg) と、ホスホナート **5** (61.0mg) を回収した。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 2930, 2850, 2930, 1610, 1515, 1460, 1370, 1245, 1105, 1050

NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.12 (d, 3H, J=6.5Hz), 1.18 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.25 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.48~1.58 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.69 (dd, 1H, J=13.0, 13.0Hz), 1.76 (dd, 1H, J=13.0, 13.0Hz), 1.83 (m, 1H), 2.00~2.13 (m, 3H), 2.21 (ddd, 1H, J=7.5, 7.5, 13.5Hz), 2.32 (m, 1H), 2.43~2.51 (m, 2H), 2.53 (dd, 1H, J=4.0, 16.5Hz), 2.73 (dd, 1H, J=7.0, 13.5Hz), 3.05 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 3.11 (brs, 1H), 3.28 (dd, 1H, J=8.5, 16.5Hz), 3.37 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.43~3.54 (m, 3H), 3.72 (dd, 1H, J=5.0, 10.5Hz), 3.88 (dd, 1H, J=5.5, 10.5Hz), 3.94 (m, 1H), 4.04~4.10 (m, 2H), 4.21~4.29 (m, 2H), 4.34 (d, 1H, J=11.0Hz), 4.38 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.47~4.52 (m, 3H), 4.58 (d, 1H, J=11.5Hz), 5.14~5.28 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 6.61 (d, 1H, J=16.0Hz), 6.82~6.85 (m, 2H), 6.88~6.92 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H, J=7.5, 16.0Hz), 7.23~7.36 (m, 10H), 7.86~7.92 (m, 4H)

[1S,4'S,5'S,6S,6'S,6'{6(1S,3S,4R,5R,6S,9R)},8S,8(1S,3R)]-5,9-Dioxabicyclo[4.3.0]-8-(4-tert-butyl-diphenylsilyloxy-1,3-isopropylidenedioxybutyl)-2-methyl-4,2'-spirononane-2'-[6'-{3-(3-allyl-4-hydroxy-5-methyl-9-*p*-methoxybenzyloxy-2,7-dioxabicyclo[4,4,0]deca-8-yl)-propyl-2-one}-5'-(4-methoxybenzyloxy)-4'-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-pyran] (**6**)

アルゴン雰囲気下、**142** (2.5mg, 1.82 $\mu$ mol) を無水THF (0.2ml) に溶かし、1.0M のテトラブチルアンモニウムフルオリド (THF溶液) (20.0 $\mu$ l, 20.0 $\mu$ mol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈して水、続いて飽和食塩水で洗い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤、溶媒を除き、得られた残渣を、シリカゲルTLC分取 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) に付し、Rf 値 0.21 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) の無色油状物 (**6**) (0.9mg, 0.99 $\mu$ mol) を収率 54% で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, neat) 3450, 2950, 1720, 1620, 1520, 1460, 1380, 1250, 1080, 1040

NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) 1.03 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.13 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.25 (d, 3H, J=6.0Hz), 1.34 (s, 3H), 1.34~1.43 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.50~1.58 (m, 4H), 1.61 (dd, 1H, J=13.0, 13.0 Hz), 1.76 (dd, 1H, J=13.0, 13.0Hz), 1.87~2.13 (m, 5H), 2.27~2.37 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H, J=4.0, 16.5Hz), 2.53 (dd, 1H, J=9.5, 16.0Hz), 2.65 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H, J=9.5, 9.5Hz), 2.93 (dd, 1H, J=2.5, 16.0Hz), 2.97 (ddd, 1H, J=4.0, 10.5, 10.5Hz), 3.01 (brs, 1H), 3.04 (dd, 1H, J=8.5, 16.5Hz), 3.26 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.39~3.52 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.92 (ddd, 1H, J=5.5, 12.5, 12.5Hz), 4.05 (ddd, 1H, J=5.0, 9.5, 9.5Hz), 4.09~4.16 (m, 2H), 4.11 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.32 (d, 1H, 11.0Hz), 4.37 (d, 1H, 11.5Hz), 4.41 (m, 1H), 4.49 (d, 1H, 11.0Hz), 5.14~5.26 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.84~6.90 (m, 4H), 7.17~7.25 (m, 2H), 7.27~7.37 (m, 2H)

MS (FAB, m/e) 909 (M<sup>+</sup>+1, 7.7%), 809 (9.2%), 787 (9.6%), 668 (8.9%), 619 (9.8%), 569 (12%), 391 (36%), 289 (31%), 154 (100%), 149 (100%), 136 (100%), 121 (100%), 107 (59%), 89 (50%), 81 (51%), 69 (61%), 57 (60%)

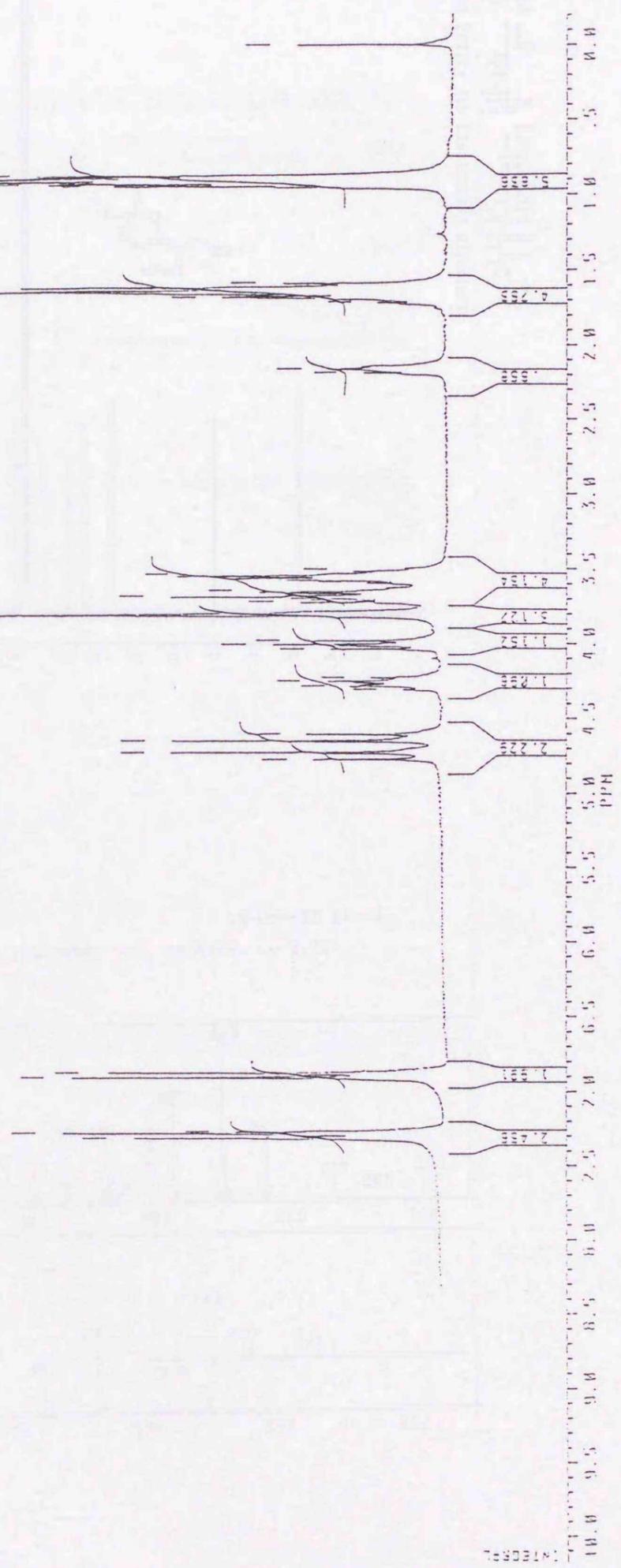
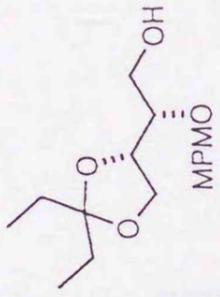
引用文献

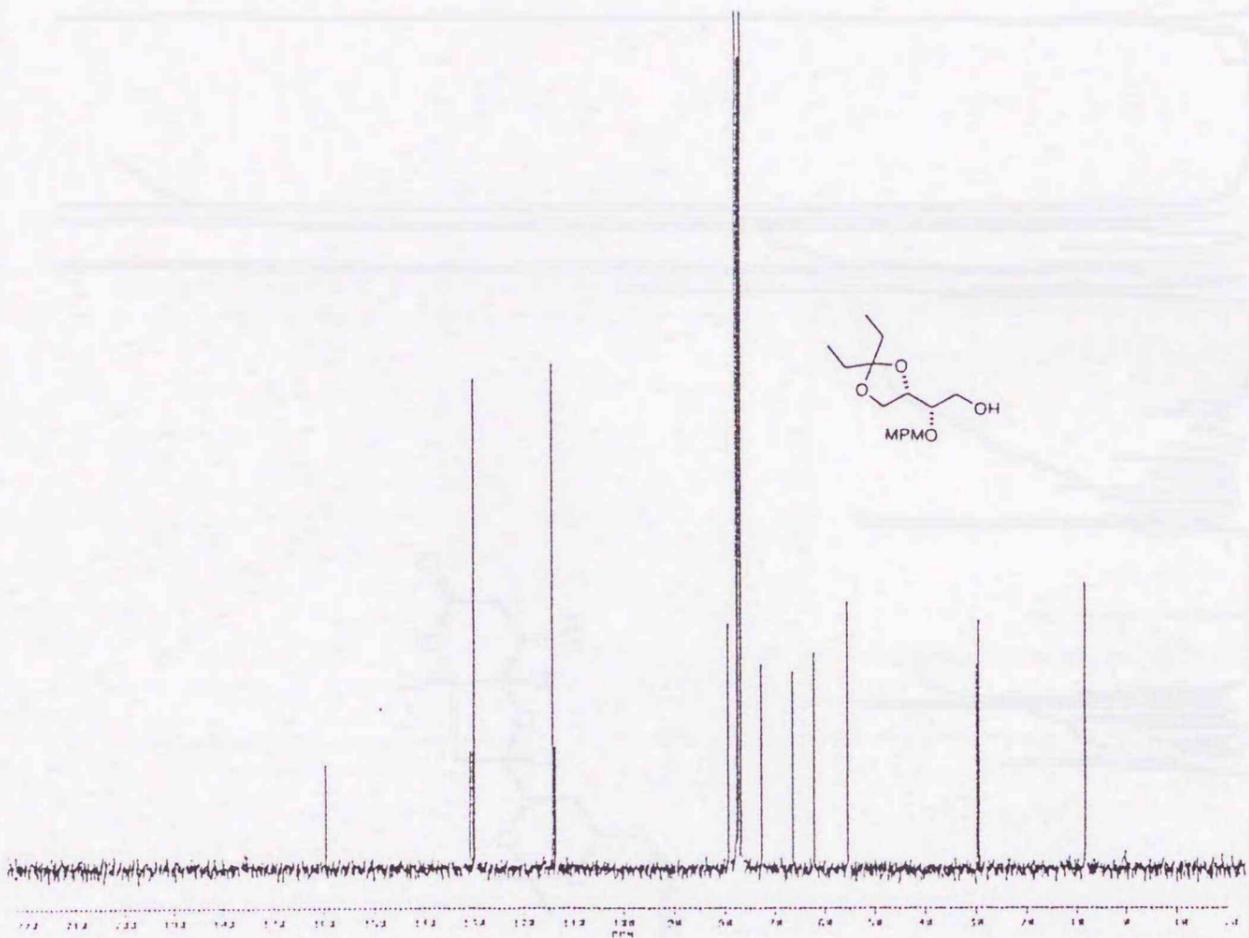
- 1) (a) 北川 勲, 小林 資正, 有機合成化学協会誌, **49**, 1053 (1991). (b) 安本 健編, 化学増刊 121, 化学同人. (c) 釜野 徳明, 化学, **47**, 117 (1992).
- 2) (a) Horita, K.; Oikawa, Y.; Nagato, S.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5143 (1988). (b) *Idem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1717 (1989).
- 3) Noda, I.; Horita, K.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6035 (1990).
- 4) (a) Tone, H.; Nishi, T.; Oikawa, Y.; Hikota, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4569 (1987). (b) *Idem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1167 (1989).
- 5) (a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 885 (1982). (b) *Idem.*, *ibid.*, **23**, 889 (1982). (c) Oikawa, Y.; Nishi, T.; Yonemitsu, O. *ibid.*, **24**, 4037 (1983). (d) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *ibid.*, **25**, 5393 (1984). (e) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *ibid.*, **25**, 5397 (1984). (f) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1986). (g) 米光 宰, 有機合成化学協会誌, **43**, 1053 (1985). (h) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, E.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4139 (1988).
- 6) (a) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.*, **55**, 7 (1990). (b) *Idem.*, *Tetrahedron*, **46**, 4613 (1990). (c) Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6367 (1990). (d) Sakurai, Y.; Hikota, M.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2540 (1992).
- 7) (a) Uemura, D.; Takahashi, K.; Hatayama, C.; Tanaka, J.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4796 (1985). (b) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure & Appl. Chem.*, **49**, 231 (1986).
- 8) Pettit, G.R.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Leet, J. E.; Dufresne, C.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Cerny, R. L.; Hooper, J. N. A.; Rützler, K.C. *J. Med. Chem.*, **34**, 3339 (1991).
- 9) (a) Aicher, T. D.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3463 (1987). (b) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Scola, P. M. *ibid.*, **33**, 1549 (1992). (c) Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Scola, P. M.; Yoon, S. K. *ibid.*, **33**, 1553 (1992). (d) Fang, F. G.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M. *ibid.*, **33**, 1557 (1992). (e) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3162 (1992).
- 10) (a) Kim, S.; Salomon, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6279 (1989). (b) Cooper, A. J.; Salomon, R. G. *ibid.*, **33**, 1553 (1992). (c) DiFranco, E.; Ravikumar, V. T.; Salomon, R. G. *ibid.*, **34**, 3247 (1993).
- 11) Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D.P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem.*, **50**, 1440 (1985).
- 12) 前野 恭一 修士論文 北海道大学薬学部 1992
- 13) 前野 恭一 卒業論文 北海道大学薬学部 1990
- 14) Nagashima, N.; Ohno, M. *Chem. Lett.*, 141 (1987).

- 15) Nakayama, K.; Rainier, J. D. *Tetrahedron*, **46**, 4165 (1990).
- 16) (a) Clode, D. M.; *Chem Rev.* **79**, 491 (1979). (b) Stoddart, J. F. "Stereochemistry of Carbohydrates" John Willey & Sons, Inc. Canada 1971
- 17) Horita, K.; Sakurai, Y.; Hachiya, S.; Nagasawa, M.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.*, in press.
- 18) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4405 (1983).
- 19) (a) Chamberlain, P.; Roberts, M. L.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B*, 1374 (1970). (b) Henbest, H. B. *Proc. Chem. Soc.*, 159 (1963).
- 20) Kishi, Y.; Aratani, M.; Tanino, H.; Fukuyama, T.; Goto, T.; Inoue, S.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 64 (1972).
- 21) Linde II, R. G.; Egbertson, M.; Coleman, R. S.; Jones, A. B.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.*, **55**, 2771 (1990).
- 22) Kende, A. S.; Kuwamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4070 (1990).
- 23) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4976 (1982).
- 24) (a) Kozikowski, A. P.; Sorgi, K. L. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1563 (1983). (b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *ibid.*, **25**, 2383 (1984). (c) Giannis, A.; Sandhoff, K. *ibid.*, **26**, 1479 (1985). (d) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Shoda, S. *Chem. Lett.*, 1529 (1984).
- 25) 小川 智也、楠本 正一 編, 化学増刊 122, 化学同人
- 26) Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6682 (1989).
- 27) Finan, J. M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2719 (1982).
- 28) (a) Jarman, M.; Ross, W. C. J. *J. Chem. Soc. (C)*, 199 (1969). (b) Konno, K.; Hayano, K.; Shirahama, H.; Saito, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron*, **38**, 3281 (1982). (c) Nishizawa, M.; Kan, Y.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4597 (1988). (d) *Idem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 565 (1989).
- 29) Horita, K.; Sakurai, Y.; Nagasawa, M.; Hachiya, S.; Yonemitsu, O. *Synlett*, in press.
- 30) (a) Nicolaou, K. C.; Pavia, M. R.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1224 (1981). (b) *Idem.*, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 2327 (1979). (c) *Idem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2027 (1982). (d) Roush, W. R.; Lesur, B. M. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2231 (1983). (e) Roush, W. R.; Michaelides, M. R.; Tai, D. F.; Lesur, B. M.; Chong, W. K. M.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2984 (1989). (f) Yamamoto, Y.; Chounan, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7652 (1992). (g) Ibuka, T.; Yamamoto, Y. *Synlett*, 769 (1992). (h) Perlmutter, P. "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis" PERGAMON PRESS, 1992
- 31) Hanessian, S.; Sumi, K. *Synthesis*, 1083 (1991).
- 32) 萩原 和仁 卒業論文 北海道大学薬学部 1993
- 33) Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Viti, S. M. *J. Org. Chem.*, **47**, 1378 (1982).
- 34) Horita, K.; Sakurai, Y.; Nagasawa, M.; Maeno, K.; Hachiya, S.; Yonemitsu, O. *Synlett*, in press.

- 35) (a) Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 155 (1987). (b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H.; Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron*, **43**, 2233 (1987).
- 36) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 945 (1990).
- 37) (a) Bailey, W. F.; Nurmi, T. T.; Patricia, J. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2442 (1987). (b) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.*, **55**, 5404 (1990).
- 38) (a) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4392 (1989). (b) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.*, **58**, 569 (1993).

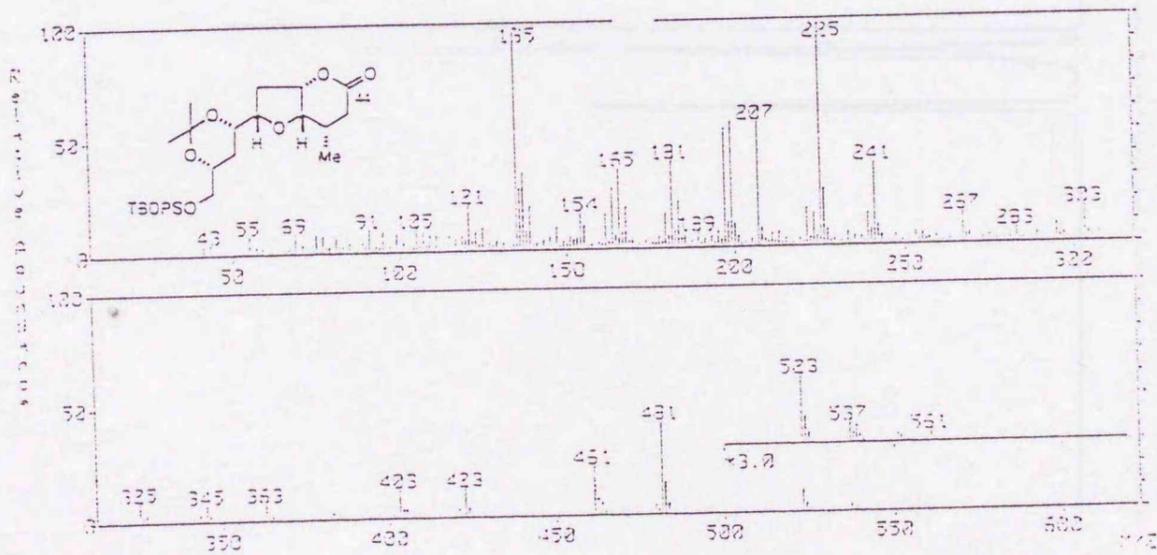
51	52268
10	57260
5W	4701.69
HZ/PI	.21
PW	3.3
RO	0.0
OO	5.0
RG	20
RS	16
TE	290
1W	5300
02	20.01
DP	6.31 P.0
LB	.21
GB	0.0
NC	0
CX	51.21
CI	0.0
LI	10.13
F7	.21
HI	0.0
HZ/CH	03.3
PPH/CH	.3
5R	7054.3

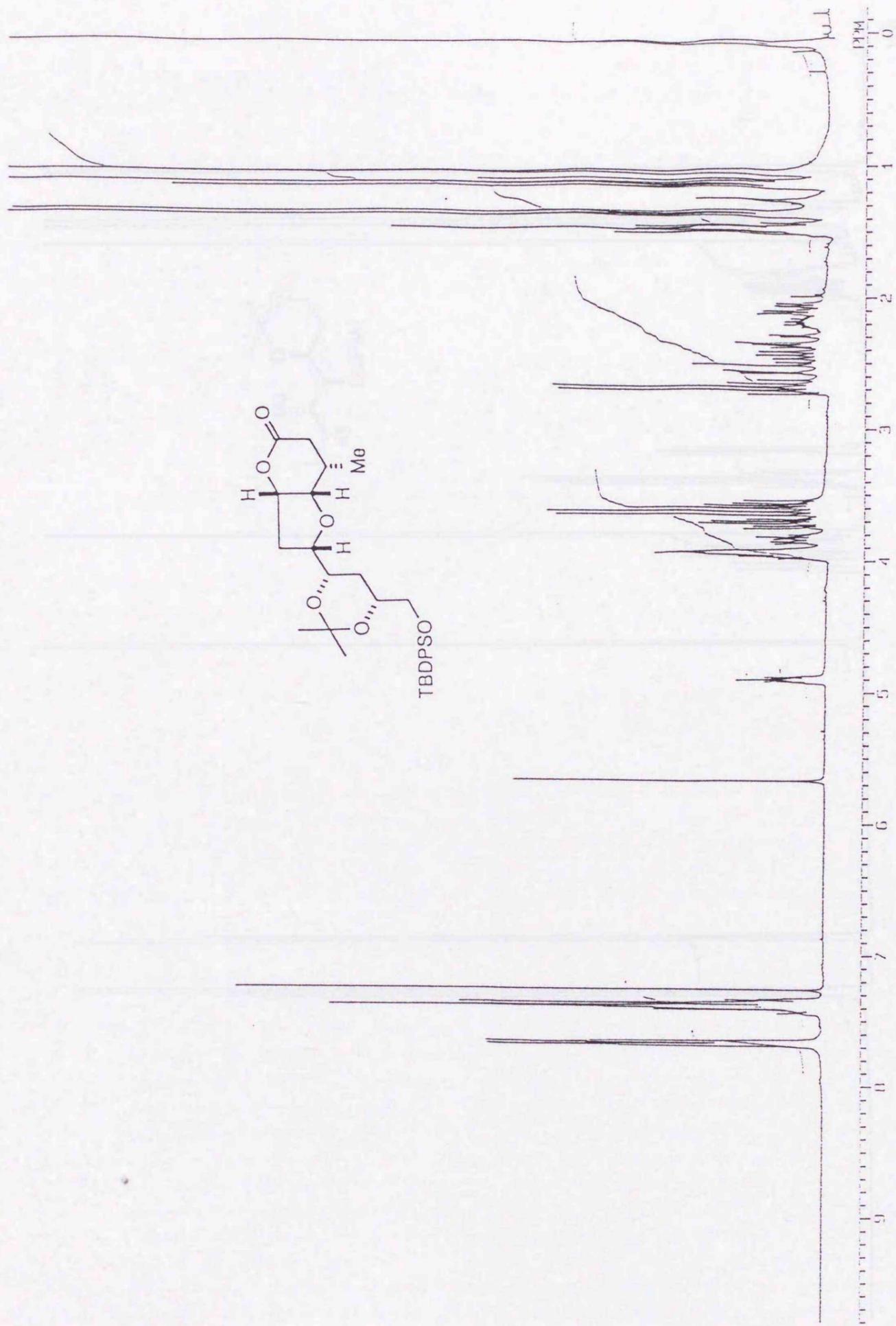


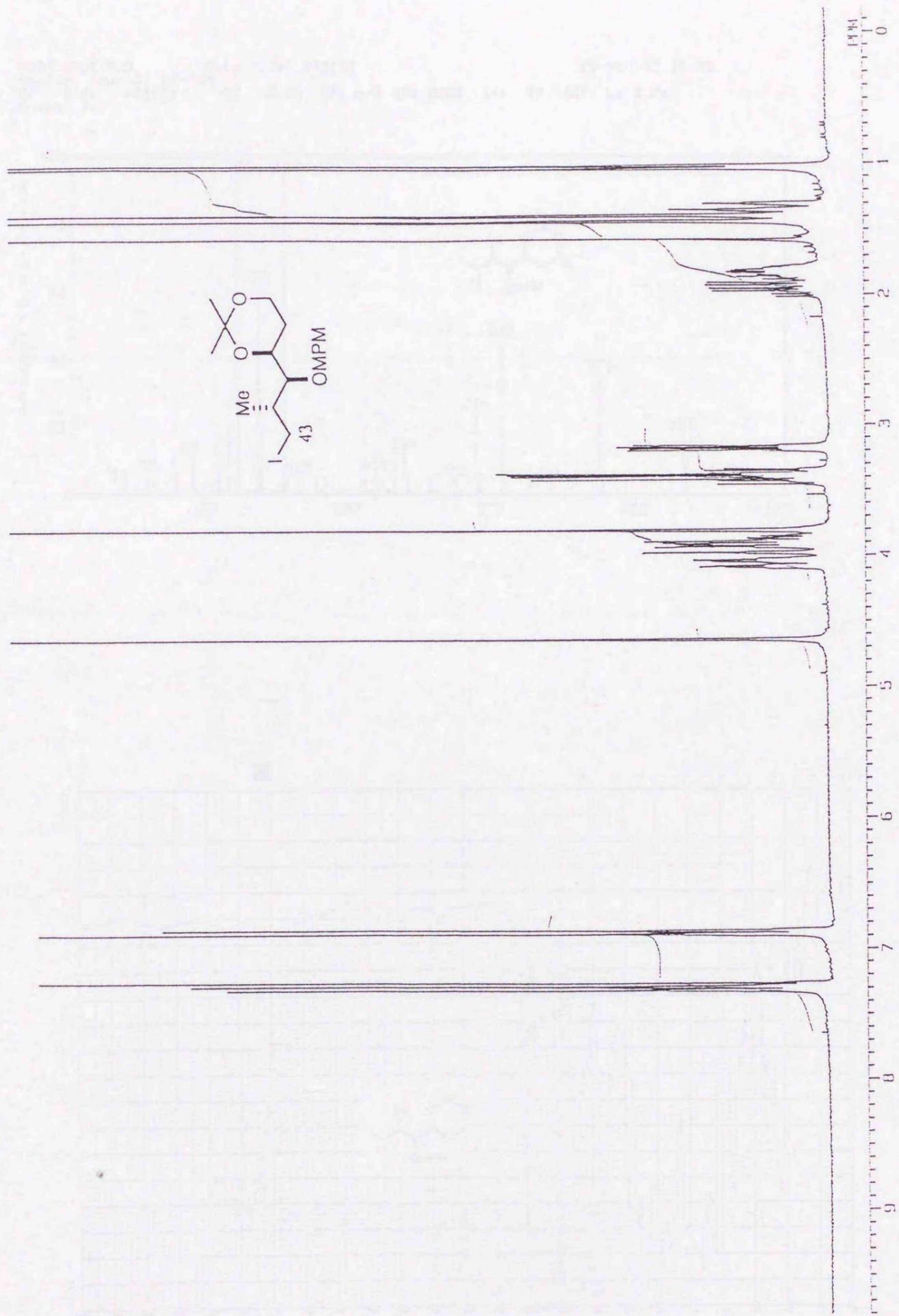


1.0	1.0
1.1	1.1
1.2	1.2
1.3	1.3
1.4	1.4
1.5	1.5
1.6	1.6
1.7	1.7
1.8	1.8
1.9	1.9
2.0	2.0
2.1	2.1
2.2	2.2
2.3	2.3
2.4	2.4
2.5	2.5
2.6	2.6
2.7	2.7
2.8	2.8
2.9	2.9
3.0	3.0
3.1	3.1
3.2	3.2
3.3	3.3
3.4	3.4
3.5	3.5
3.6	3.6
3.7	3.7
3.8	3.8
3.9	3.9
4.0	4.0
4.1	4.1
4.2	4.2
4.3	4.3
4.4	4.4
4.5	4.5
4.6	4.6
4.7	4.7
4.8	4.8
4.9	4.9
5.0	5.0
5.1	5.1
5.2	5.2
5.3	5.3
5.4	5.4
5.5	5.5
5.6	5.6
5.7	5.7
5.8	5.8
5.9	5.9
6.0	6.0
6.1	6.1
6.2	6.2
6.3	6.3
6.4	6.4
6.5	6.5
6.6	6.6
6.7	6.7
6.8	6.8
6.9	6.9
7.0	7.0
7.1	7.1
7.2	7.2
7.3	7.3
7.4	7.4
7.5	7.5
7.6	7.6
7.7	7.7
7.8	7.8
7.9	7.9
8.0	8.0
8.1	8.1
8.2	8.2
8.3	8.3
8.4	8.4
8.5	8.5
8.6	8.6
8.7	8.7
8.8	8.8
8.9	8.9
9.0	9.0
9.1	9.1
9.2	9.2
9.3	9.3
9.4	9.4
9.5	9.5
9.6	9.6
9.7	9.7
9.8	9.8
9.9	9.9
10.0	10.0
10.1	10.1
10.2	10.2
10.3	10.3
10.4	10.4
10.5	10.5
10.6	10.6
10.7	10.7
10.8	10.8
10.9	10.9
11.0	11.0
11.1	11.1
11.2	11.2
11.3	11.3
11.4	11.4
11.5	11.5
11.6	11.6
11.7	11.7
11.8	11.8
11.9	11.9
12.0	12.0
12.1	12.1
12.2	12.2
12.3	12.3
12.4	12.4
12.5	12.5
12.6	12.6
12.7	12.7
12.8	12.8
12.9	12.9
13.0	13.0
13.1	13.1
13.2	13.2
13.3	13.3
13.4	13.4
13.5	13.5
13.6	13.6
13.7	13.7
13.8	13.8
13.9	13.9
14.0	14.0

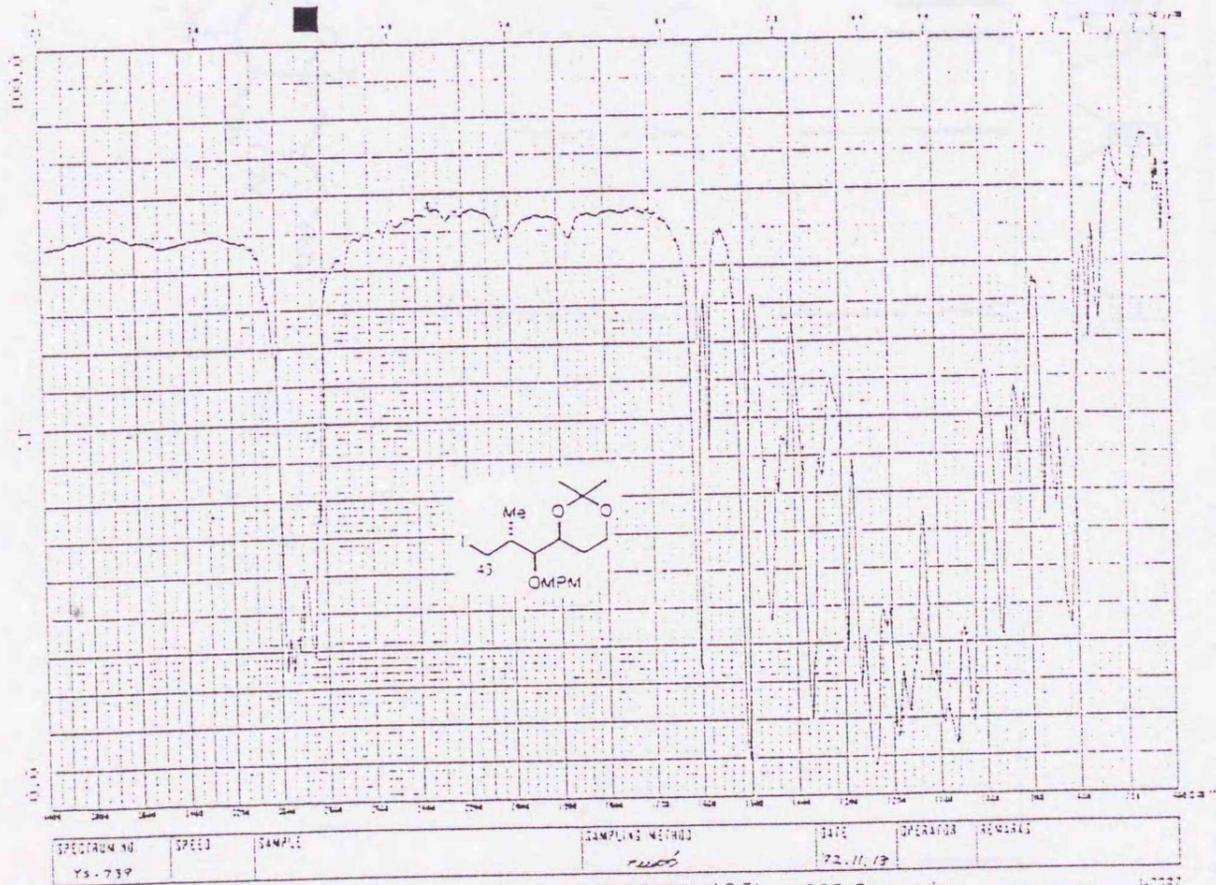
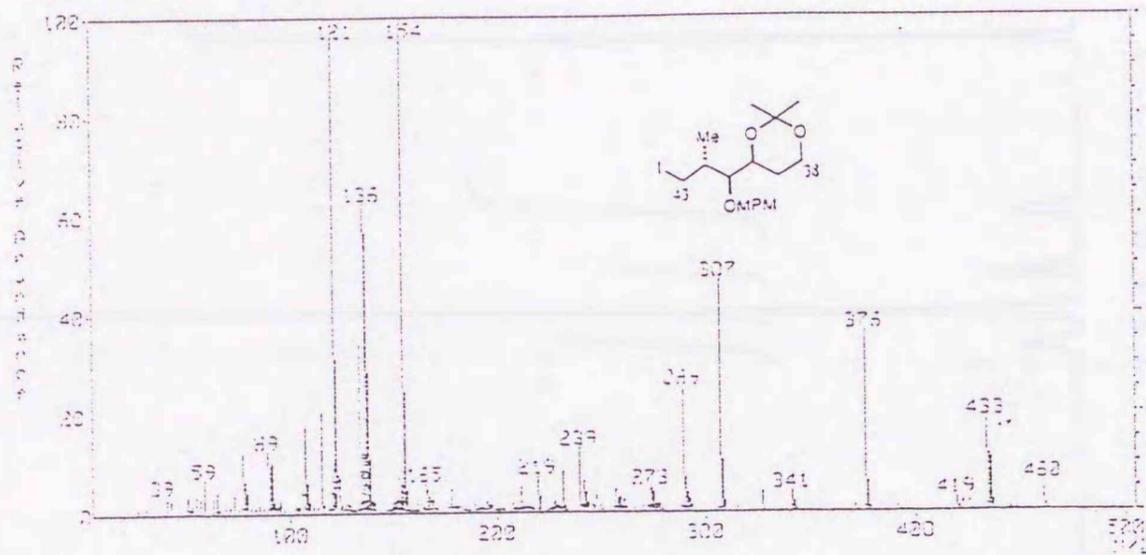
MASS SPECTRUM Data File: 042095 19-NOV-92 14:46  
 Sample: (HX110) YS-780  
 RT 2.14 FAB(Pos.) GC 0.20 BP: m/z 135.0220 Int: 79.6866 LV 0.00  
 Scan# (2)



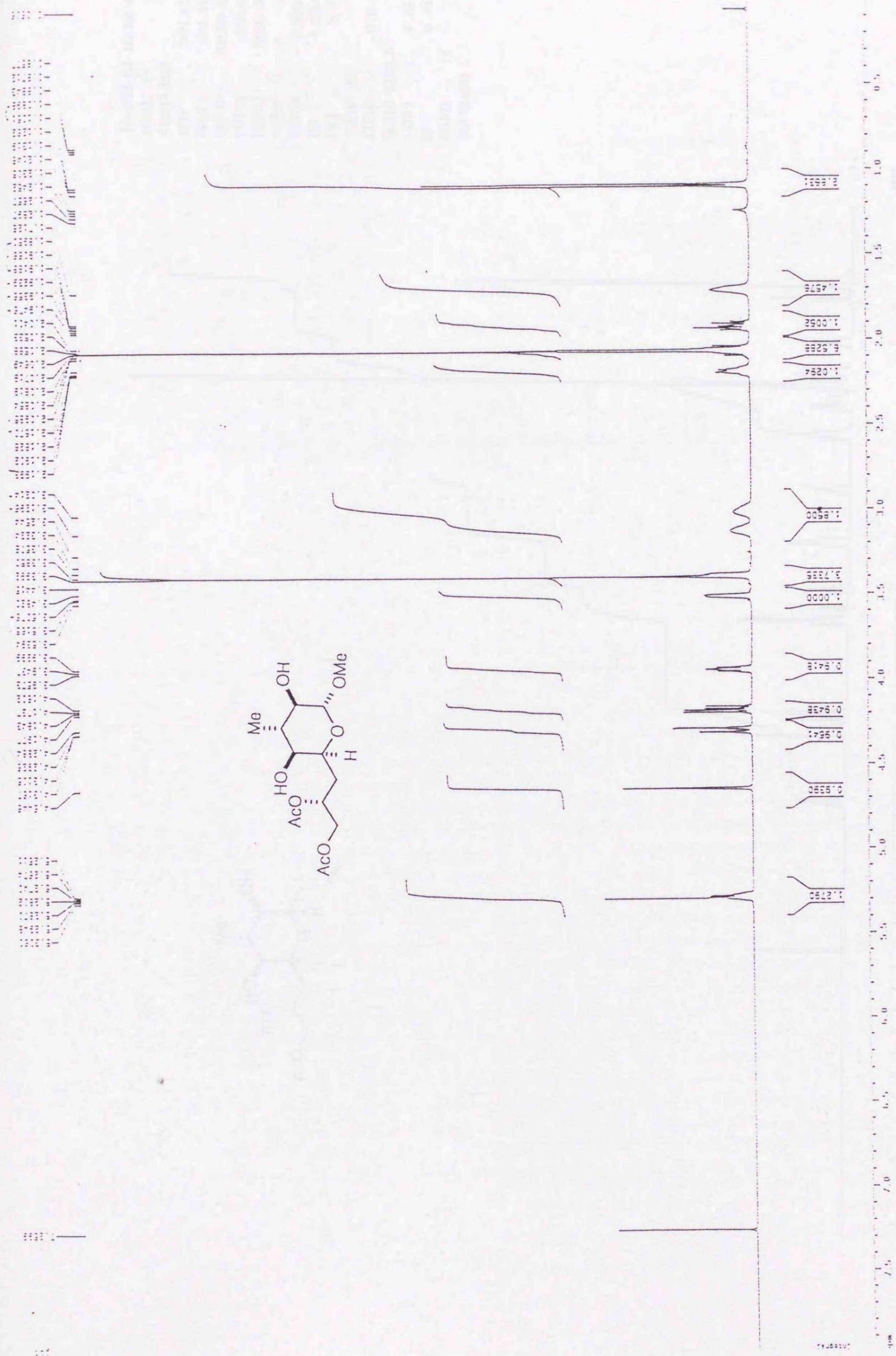




MASS SPECTRUM Data File: 242132 25-NOV-92 16:09  
 Sample: YS-739  
 201 21241 FAB(Pos) CC 0.20 BP: 154.0000 Int: 59.9207 LO 2.76  
 Scan: 31



日本分光株式会社 JASCO Corporation



15-JUN-93 10:14:42

DIRUC.H

EXMOD NON

ORIG 309.05 MHz

ORRES 124.00 kHz

ORFEN 10500.0 Hz

PULPR 32760

FREQ0 8000.0 Hz

SCANS 1

ACQTH 2.040 sec

PD 4.952 sec

PW1 5.7 us

DIRUC.H

CTEMP 0.0 C

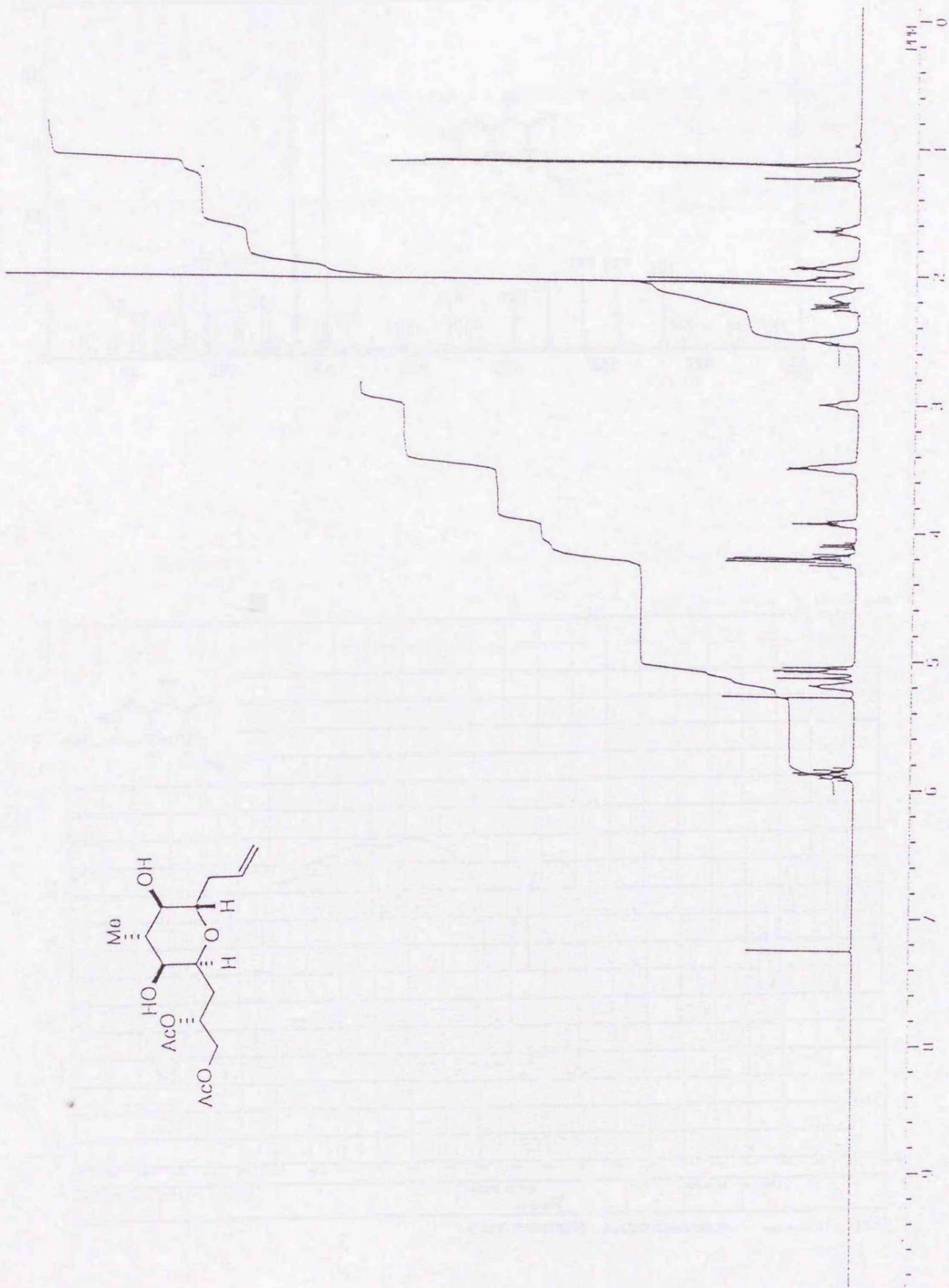
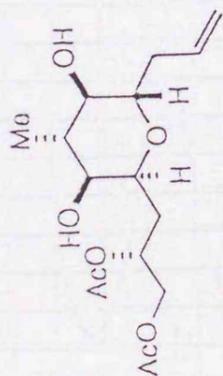
SOLVENT CDCL3

EXREF 7.26 ppm

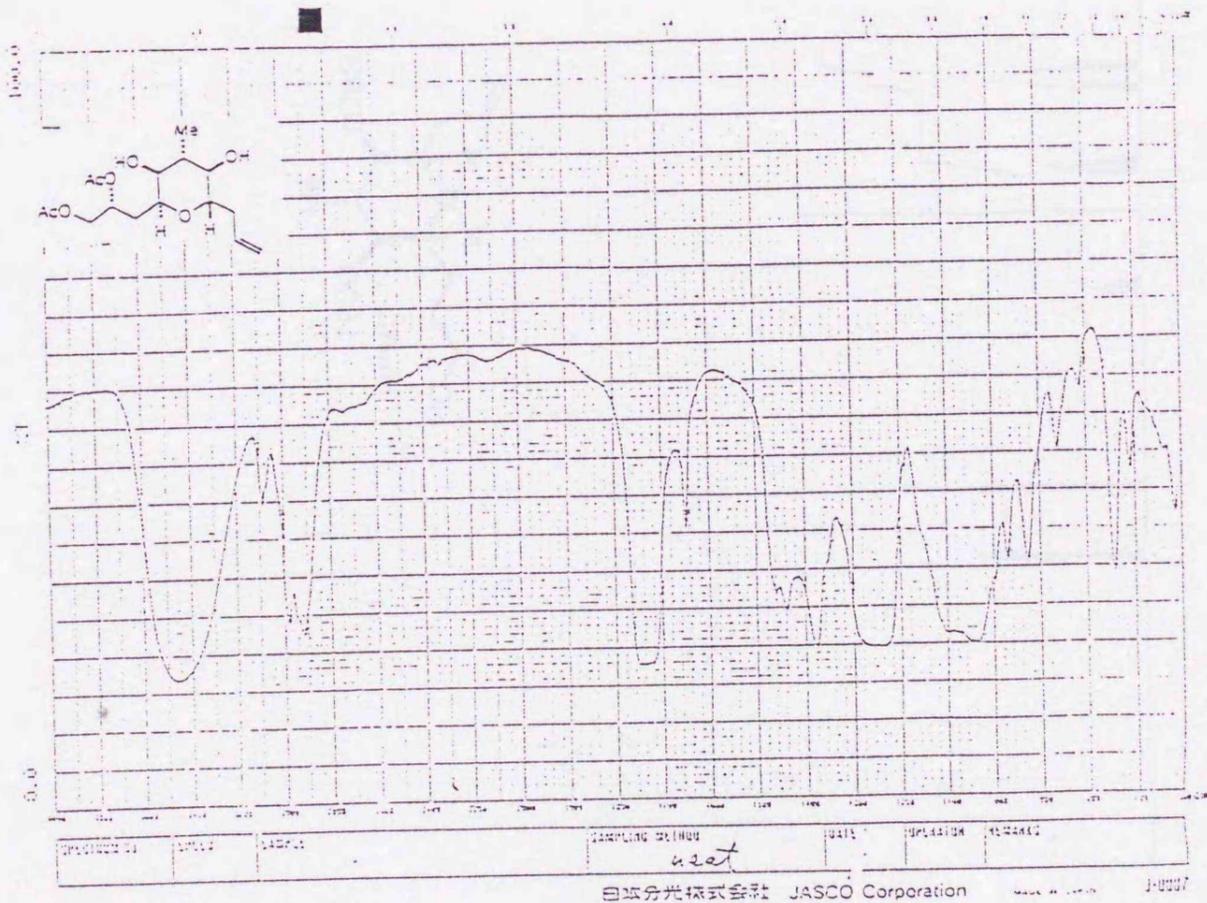
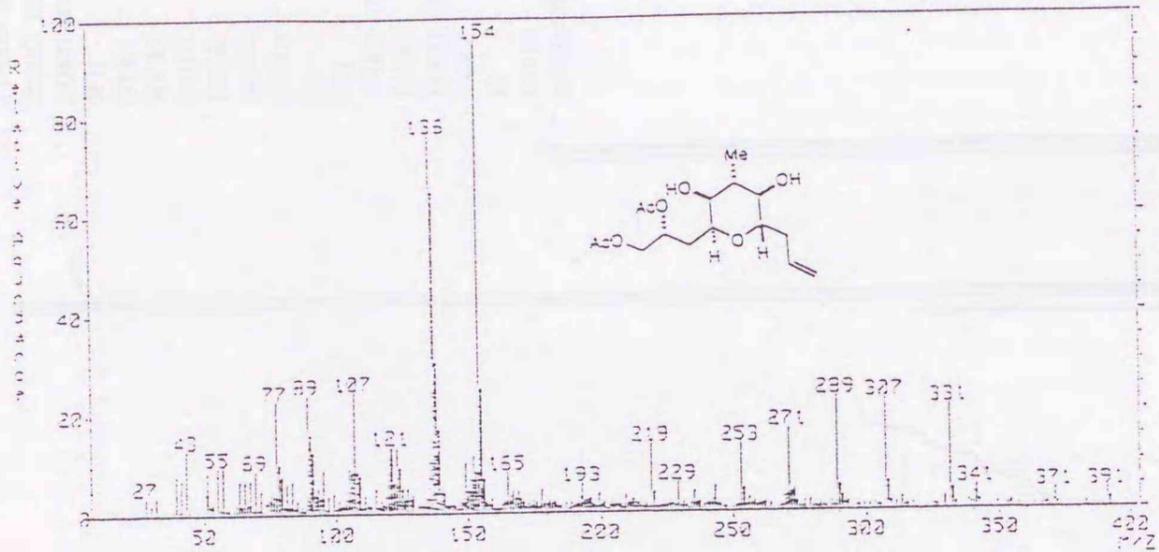
BF 0.25 Hz

RGAIN 14

OFFSHOFT

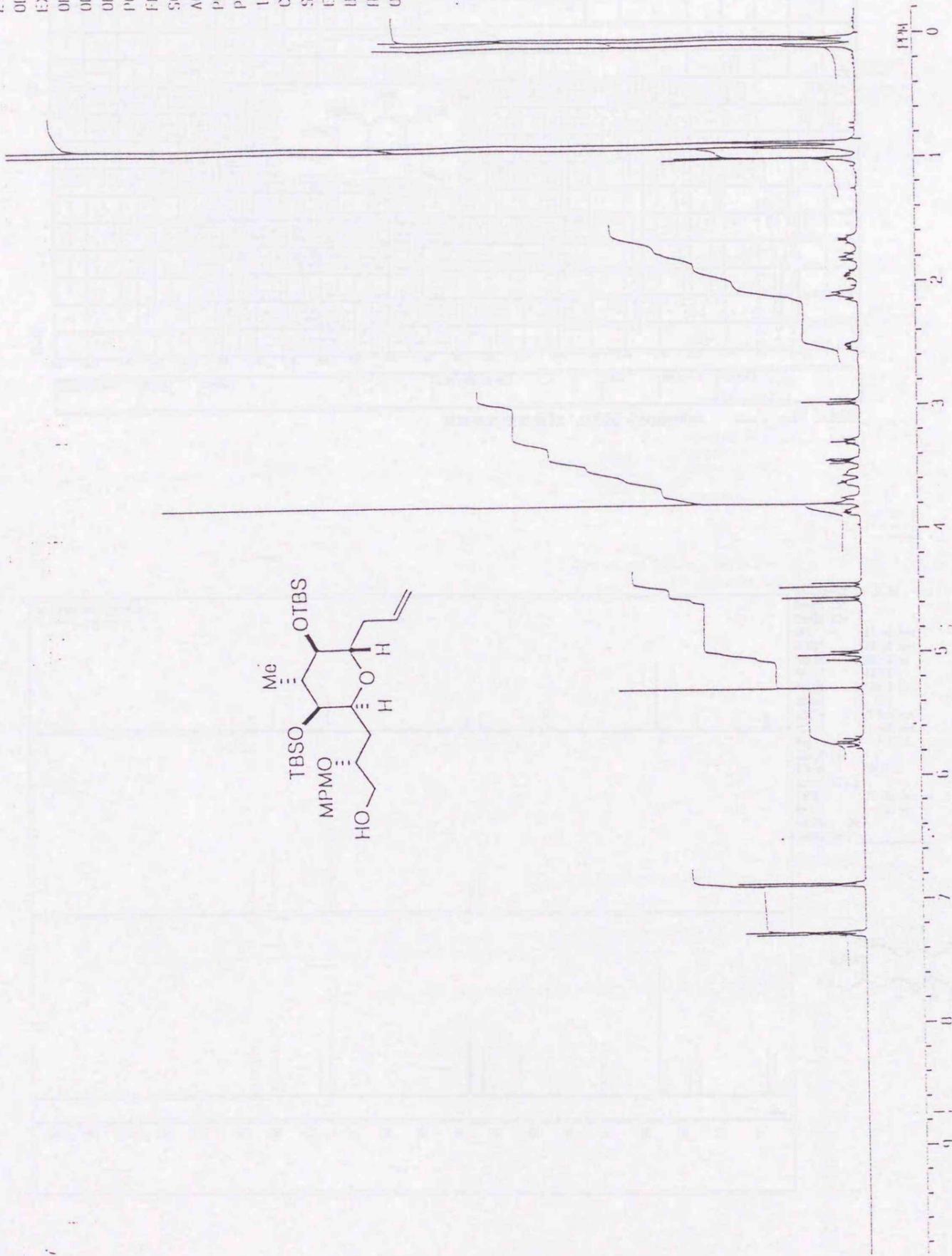
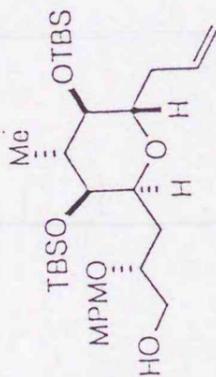


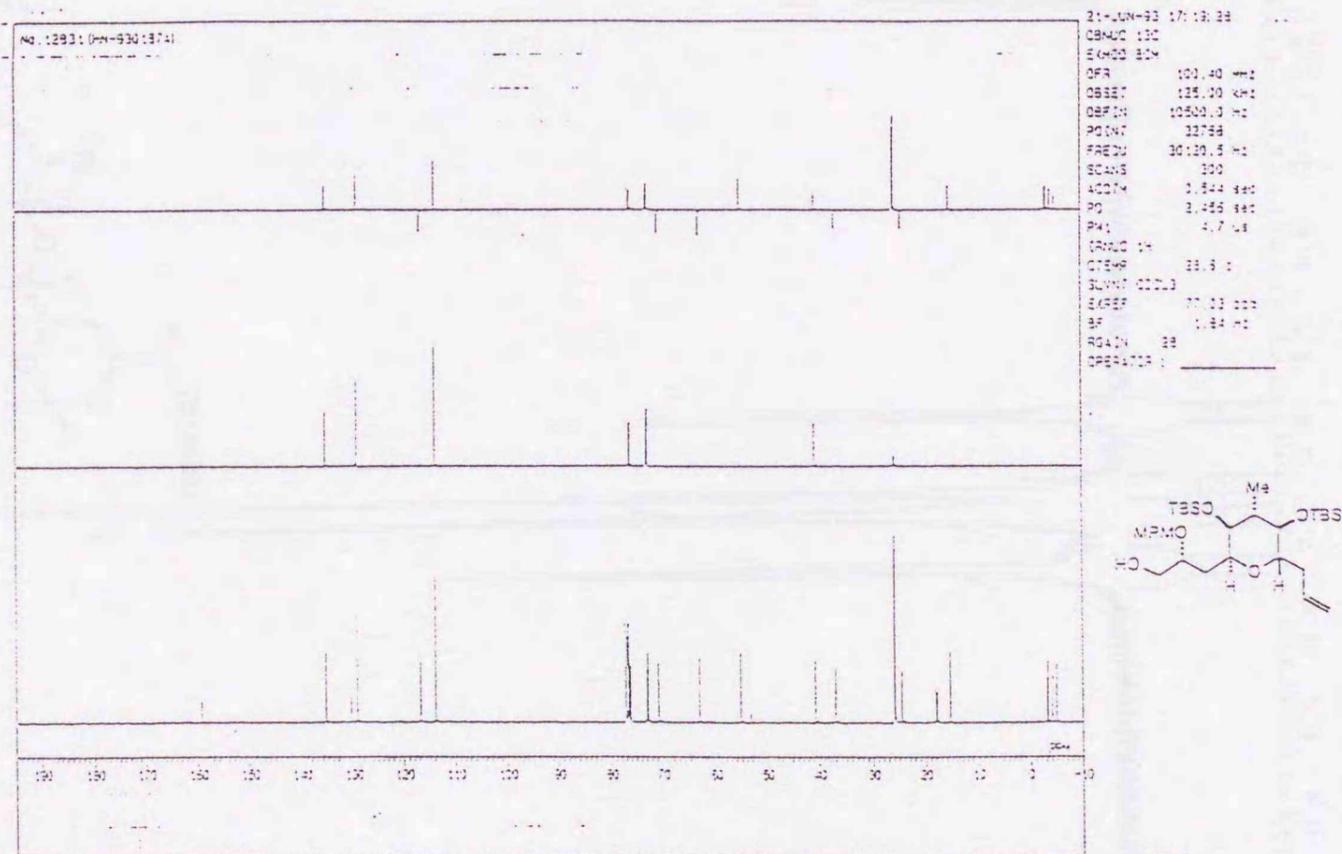
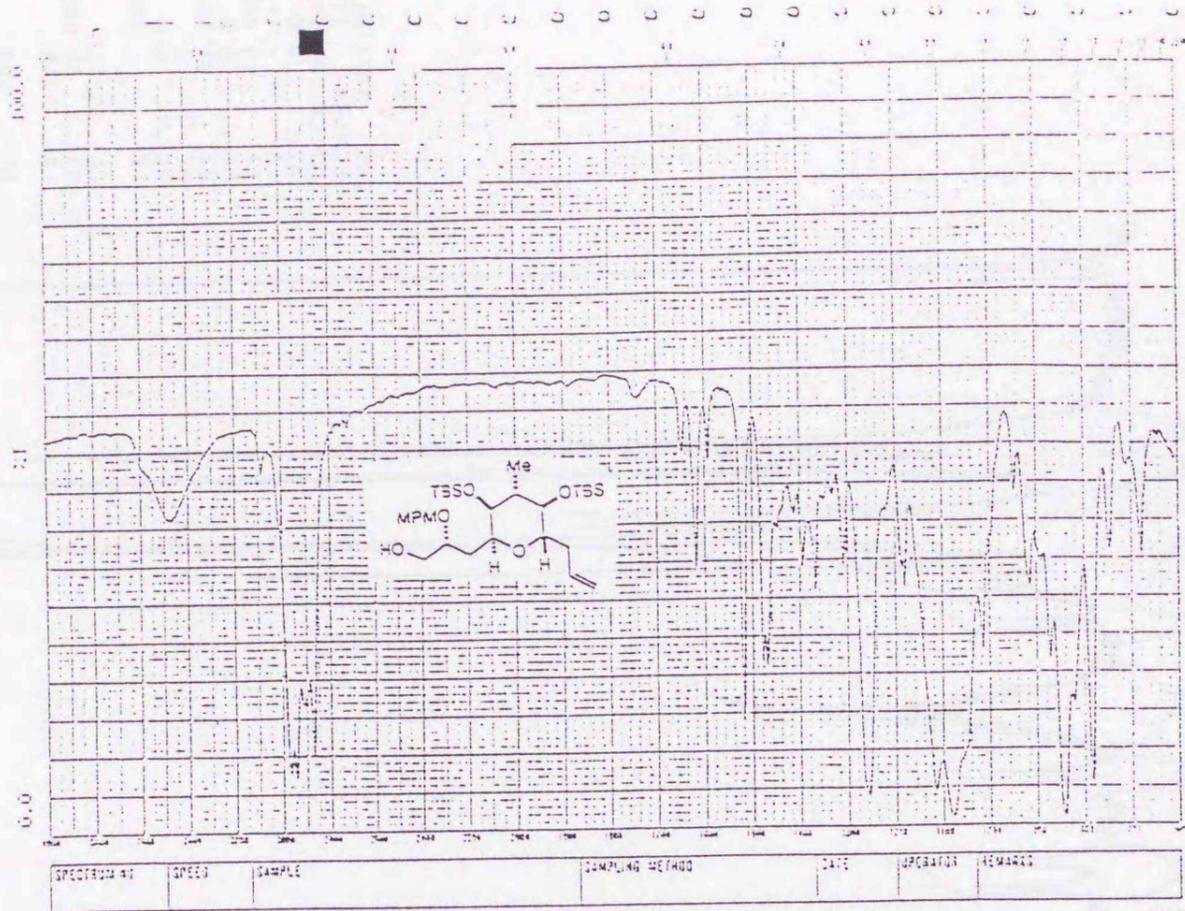
FID MS SPECTRUM Data File: 252530 21-JUN-93 12:58  
 Sample: (HX112) YK-252  
 2.12" FAB(Pos.1) GC 0.20 BP: m/z 154.0220 Int: 42.0356 LV 2.02  
 Scan# (2)



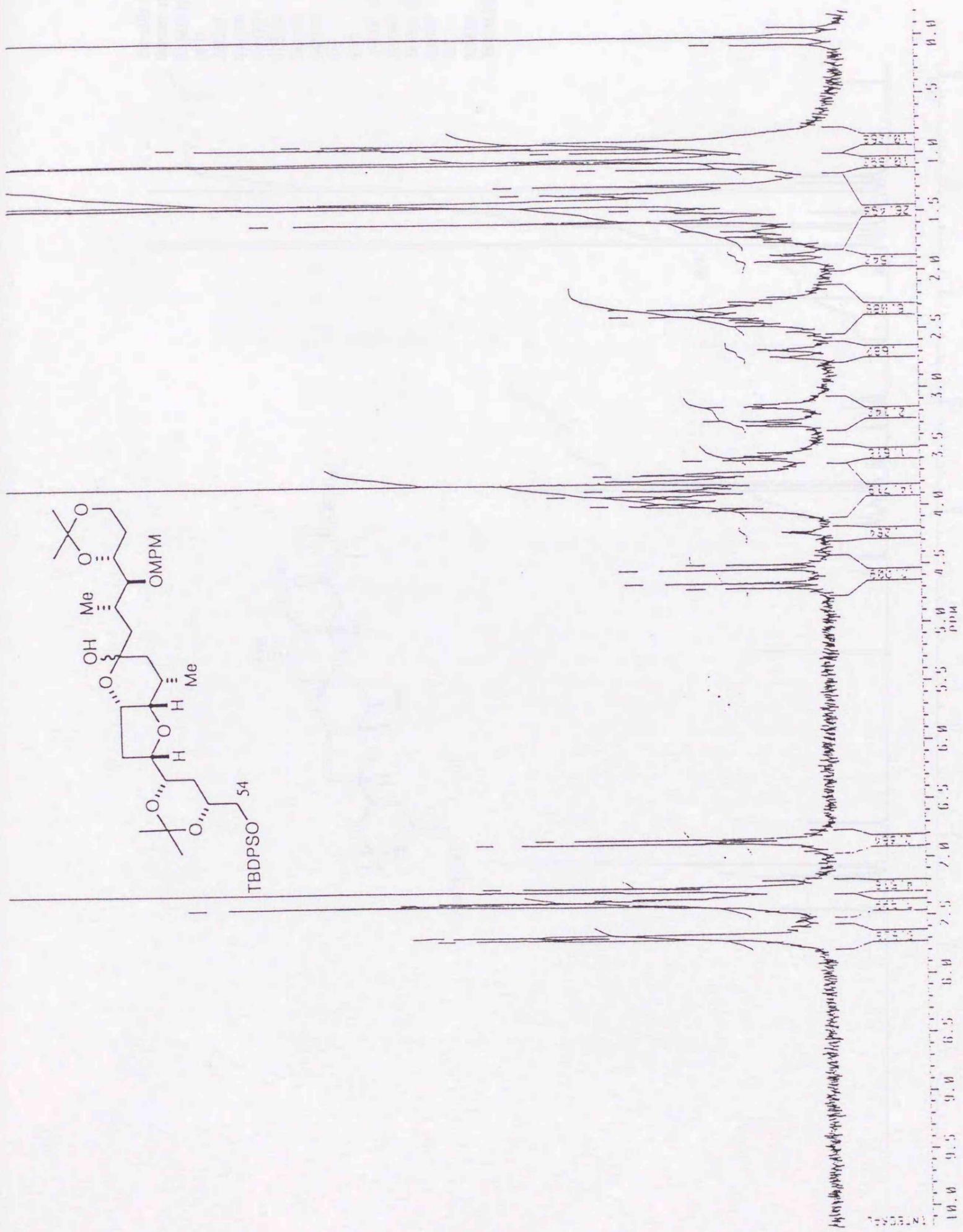
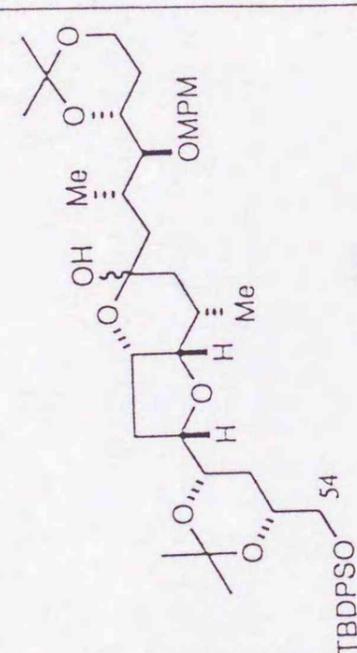
21-JUN-93 17:02:19

ORNUC 1H  
EXMOD NON  
OFF 399.65 MHz  
OUCSET 124.00 kHz  
OUT IN 10500.0 Hz  
POINT 32768  
FINEOU 0000.0 Hz  
SCANS 8  
ACQTIM 2.040 sec  
PD 4.952 sec  
P81 5.7 us  
ORNUC 1H  
CTEMP 0.0 C  
SLVNT CDCL3  
EXREF 7.25 ppm  
BF 0.25 Hz  
RGAIN 12  
OPERATOR :



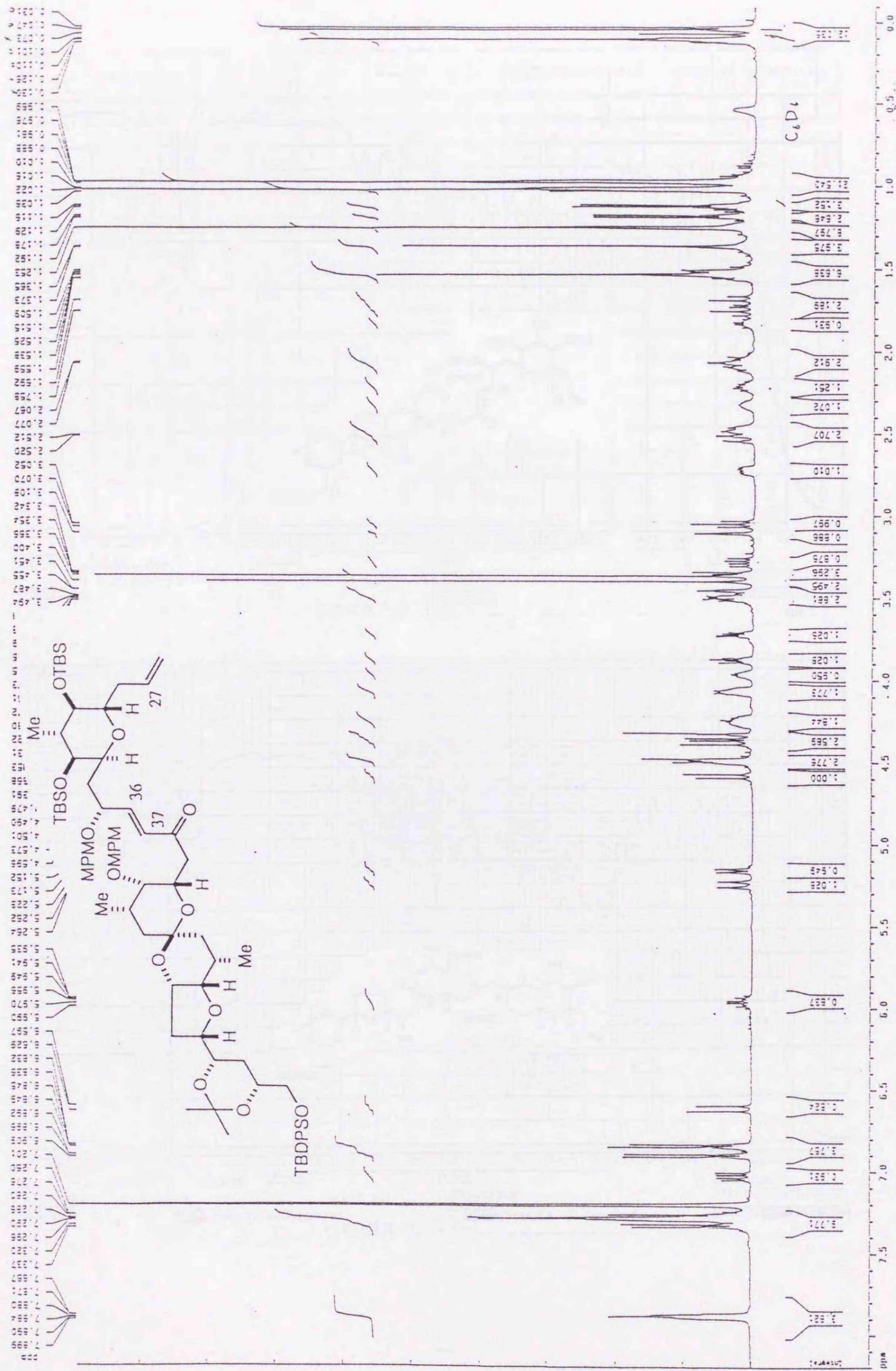


31 32700  
 10 32700  
 5W 4201.601  
 HZ/P1 256  
 PW 3.3  
 RD 0.0  
 00 3.600  
 RG 40  
 RS 16  
 TL 200  
 CW 5300  
 O2 20.000  
 DP 631.00  
 LB .200  
 GB 0.0  
 NC 0  
 CX 31.20  
 CY 0.0  
 C1 10.1051  
 F2 -.2151  
 H1 0.0  
 HZ/CH 03.320  
 PPM/CH .333  
 SR 2053.01

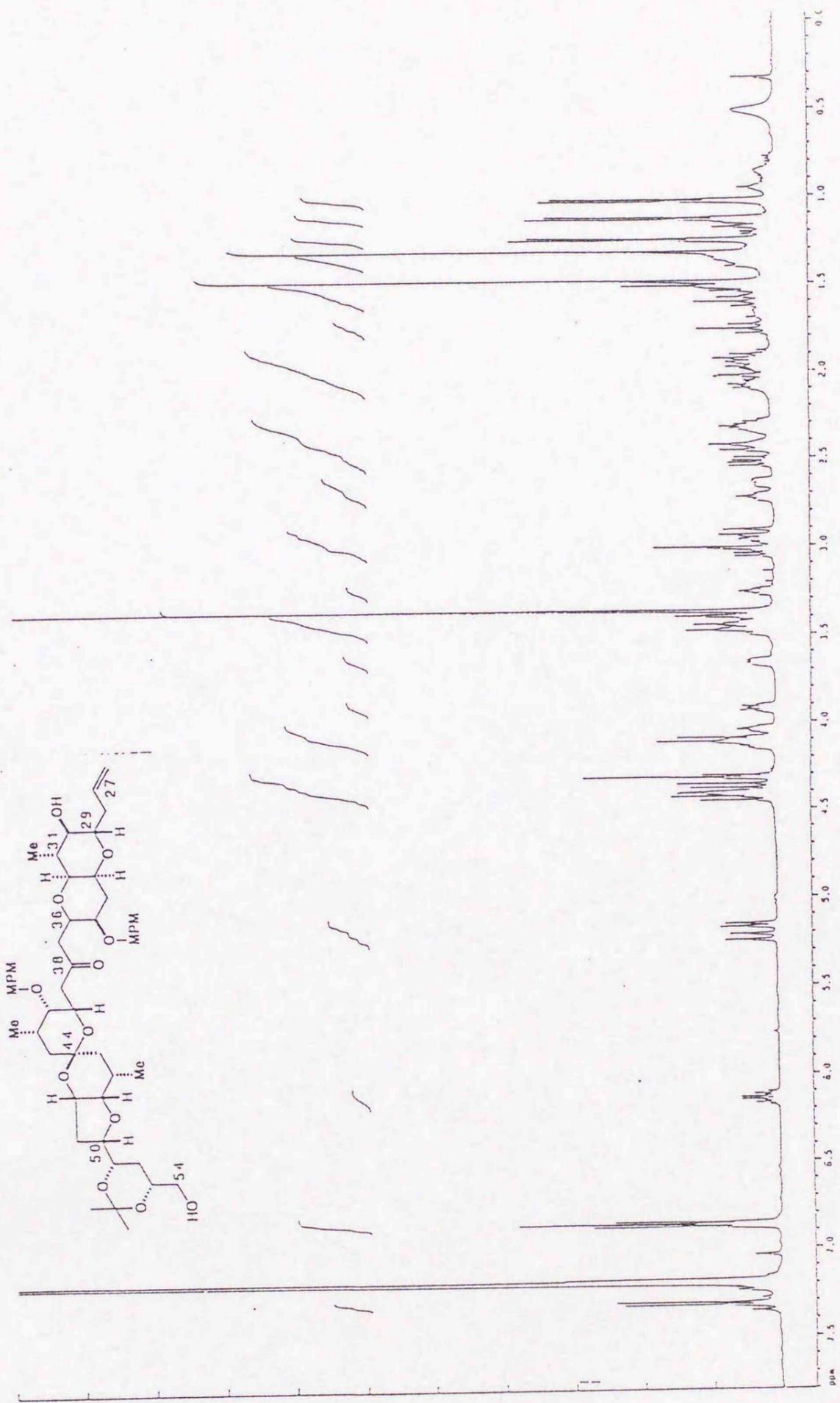


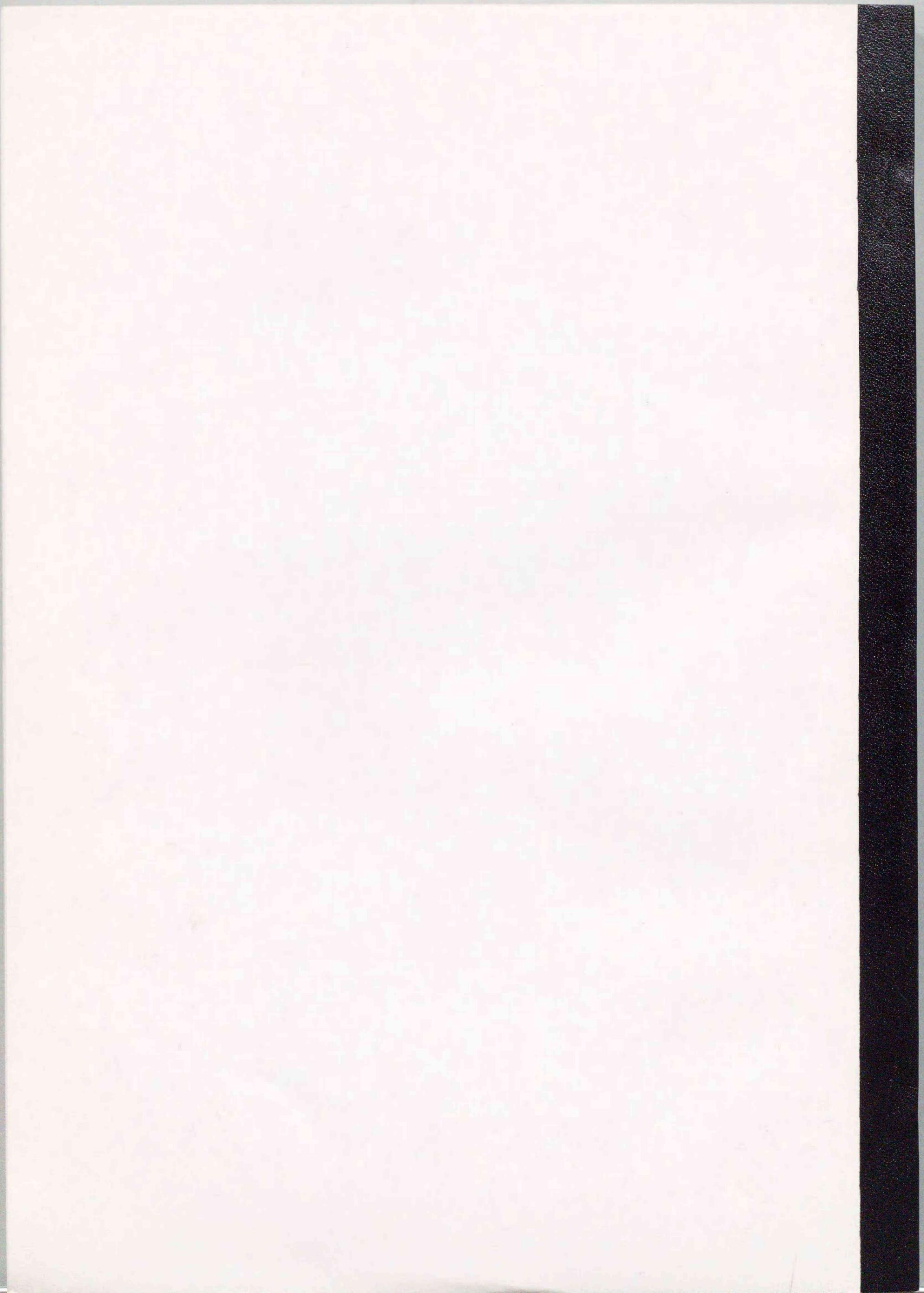












Inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

### Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



### Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

**A** 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

