

ヒストン脱アセチル化酵素阻害物質スピルコスタチン A の合成研究

瀧澤 俊也, 成田 紘一, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正*

Synthetic Studies on Spiruchostatin A, a Potent Histone Deacetylase Inhibitor

Toshiya TAKIZAWA, Koichi NARITA, Kazuhiro WATANABE, Hideki ABE, and Tadashi KATOH*

(Received November 21, 2007)

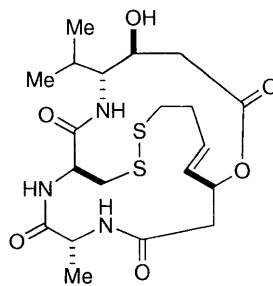
Spiruchostatin A (**1**), isolated from a culture broth of *Pseudomonas* sp., has been shown to be a potent histone deacetylase (HDAC) inhibitor. HDAC inhibitors can suppress the growth of human tumor xenografts, this natural product, therefore, is expected to be a promising candidate for novel molecular-targeted anticancer agents. We envisioned that **1** would be synthesized through twofold macrolactam/macrolactone cyclization of the fully elaborated acyclic disulfide **2**. The key segments **3** and **4**, required for the preparation of the advanced key intermediate **2**, were initially synthesized, and the two segments were subsequently subjected to the critical cross S-S coupling reaction to produce the desired key intermediate **11** (synthetically equivalent to **2**). Upon deprotection of the *N*-Boc and the methyl ester groups in **11**, the crucial cyclization formation was achieved using PyBOP to provide the desired macrolactam **16**, a potential key precursor for **1**. Further investigations concerning the transformation of **16** to the target molecule **1** were also described.

Key words — spiruchostatin A, histone deacetylase inhibitor, disulfide bond formation, macrolactam/macrolactone cyclization.

はじめに

2001年, *Pseudomonas* sp.から単離・構造決定されたスピルコスタチンA (**1**)¹⁾ (Fig. 1)は, 優れたヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を示し, 新規抗がん剤として期待が寄せられている化合物である.²⁻⁵⁾ また, **1**はジスルフィド結合を含む15員環状ペプチドラクト

ンという非常にユニークな化学構造を有していることから, 合成化学的にも大変興味深い化合物である. 近年, Ganesanら⁶⁾ および土井-高橋ら⁷⁾ によって**1**の全合成が相次いで報告された. 我々は**1**の効率的かつ柔軟性に富んだ合成ルートの開発を目指し, 独自の手法を用いた**1**の全合成研究を行ったので, その経緯について報告する.



spiruchostatin A (**1**)

Fig. 1 Chemical structure of spiruchostatin A (**1**).

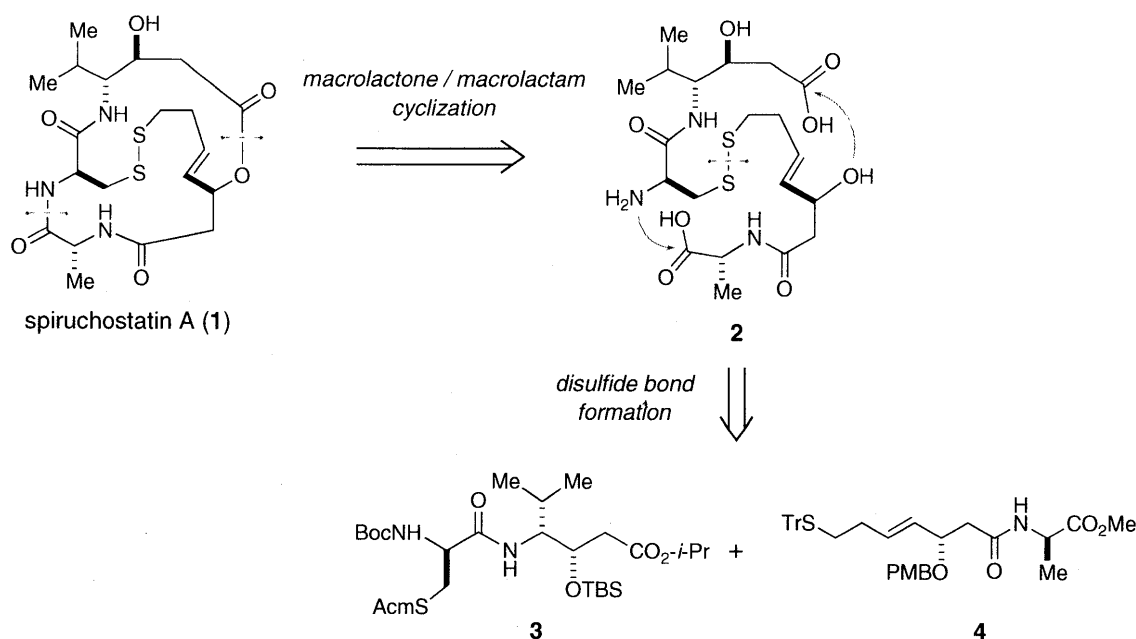


Chart 1. Synthetic plan for spiruchostatin A (1). Boc = *tert*-butoxycarbonyl, Acn = acetamidomethyl, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl, Tr (trityl) = triphenylmethyl, PMB = 4-methoxybenzyl.

1. スピルコスタチン A (1) の合成計画

スピルコスタチン A (1) の全合成を行うにあたり、鎖状ジスルフィド化合物 2 のタンデム型一大環状ラクトン/ラクタム環化反応を機軸とする合成計画を企画・立案した (Chart 1)。すなわち、2 を用いてラクタム環化およびラクトン環化反応を行うことにより、一挙に 15 員環状ラクトン/ラクタム構造を構築する経路である。鎖状ジスルフィド化合物 2 はジスルフィド結合部位で切断し、セグメント 3 およびセグメント 4 のカップリング反応により合成できると考えた。

2. セグメント 3 の合成

まず始めに、セグメント 3 の合成を行った (Chart 2)。D-バリンを出発原料として用い、四工程でアルデヒド 5 へ誘導し、次いでアルドール型カップリング反応⁸⁾を行い C2 ユニット (酢酸エステルユニット) を導入し、さらに生じた二級水酸基を TBS 基で保護することにより、四段階 51% の収率で O-TBS 体 6 を得た。次に、TMSOTf/2,6-ルチジン条件下^{9,10)}で Boc 基の脱保護を行い一級アミンとした後、*N*-(3-ジメチル

アミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) を縮合剤として用いて D-システイン誘導体とアミド結合形成を行ったところ、目的とするセグメント 3 を二段階 50% の収率で得ることができた。

3. セグメント 4 の合成

次にセグメント 4 の合成を行った (Chart 3)。セグメント 4 の二置換トランス-オレフィン部の構築には、スルホン 7 とアルデヒド 8 の Julia-Kocienski カップリング反応¹¹⁻¹³⁾を用いることとした。すなわち、7 と 8 に対して DMF 中、 -60°C にて $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ を作用させ、化合物 7 のスルホン基の α 位をリチオ化したところ、炭素-炭素結合形成とオレフィン形成が一挙に進行し、オレフィン 9 (*E/Z* = 5:1) を 66% の収率で得ることができた。得られた *E/Z*-異性体の分離は困難であったため、混合物のまま次の反応を行った。すなわち、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) を用いてオレフィン 9 (*E/Z* = 5:1) のアセタールの開裂反応¹⁴⁾により *p*-メトキシベンジル (PMB) エーテル体へ導き、この段階で *E/Z*-異性体をシリカゲルカラムクロ

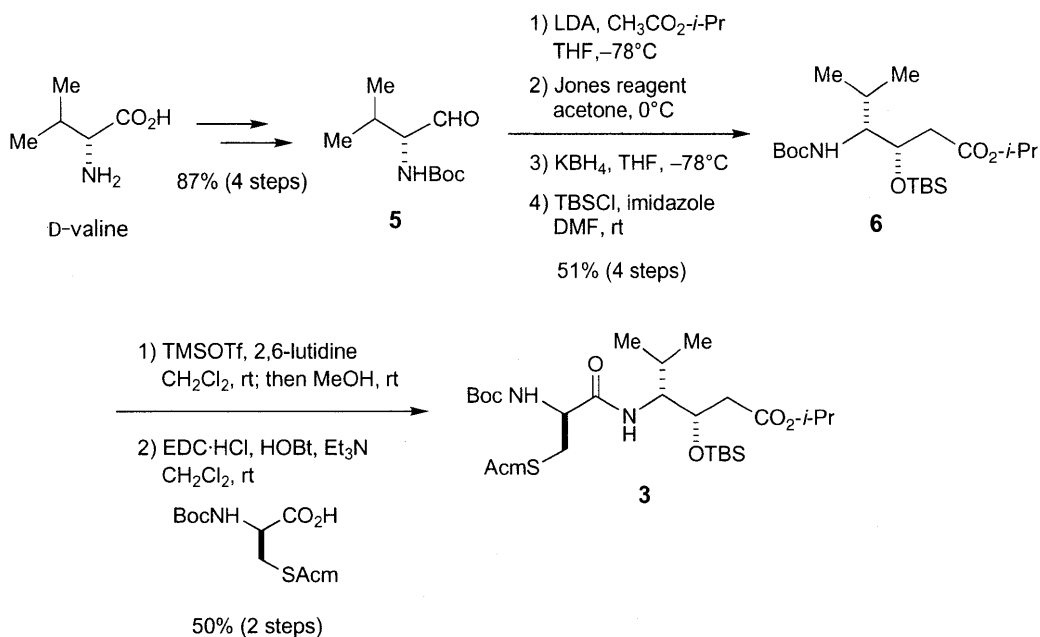


Chart 2. Synthesis of segment **3**. LDA = lithium diisopropylamide, TMSOTf = trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, EDC·HCl = 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride. HOBT = *N*-hydroxybenzotriazole.

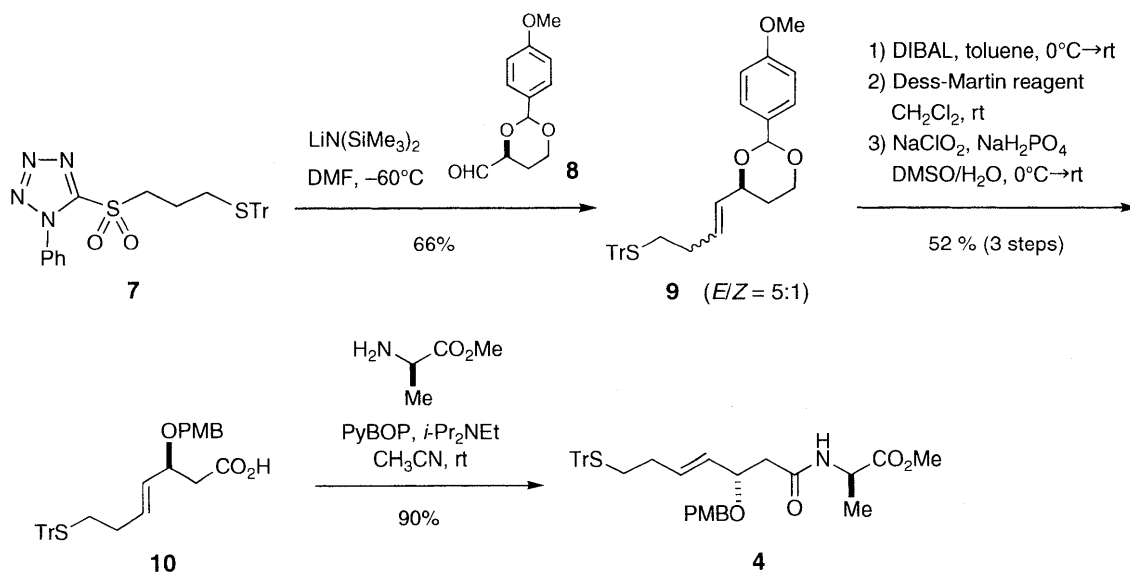


Chart 3. Synthesis of segment **4**. DIBAL = diisobutylaluminum hydride, PyBOP = (benzotriazol-1-yloxy) tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate.

マトグラフィーにより分離した。望みの *E*-体に対して Dess-Martin 酸化¹⁵⁾ および Pinnick 酸化¹⁶⁾ を順次行い、対応するカルボン酸 **10** に変換した。最後に、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム (PyBOP) を用いて、**10** と *D*-アラニンメチルエステルとの

アミド結合形成¹⁷⁾ を行い、望みのセグメント **4** を収率 90% で得ることができた。

4. 鎖状ジスルフィド化合物 **11** の合成

セグメント **3** とセグメント **4** をそれぞれ合成することができたので、次に鎖状ジスルフィド

化合物 **11** の合成を行った (Chart 4). 両セグメント **3** および **4** を等量ずつ使い, チオール保護基 [Tr (トリチル) 基および Acm (アセタミドメチル) 基] のヨウ素による酸化脱保護を行い, そのまま室温で10分間攪拌したところ, 目的のクロスカップリング体 **11** (鎖状ジスルフィド化合物 **2** の合成等価体) を収率 60% で得ることができた. また, 同時に各セグメントのホモカップリング体 **12** (23%) および **13** (13%) も

得られたが, 目的とするクロスカップリング体 **11** が優先的に生成することが判明した (**11** : **12** : **13** ≒ 6 : 2 : 1).

5. マクロラクタム化合物 **16** の合成

次に, 前述のように合成したジスルフィド化合物 **11** を用いて, **1** への誘導について検討を行った. 逆合成解析においては, タンデム型一大環状ラクトン/ラクタム環化反応を基軸として

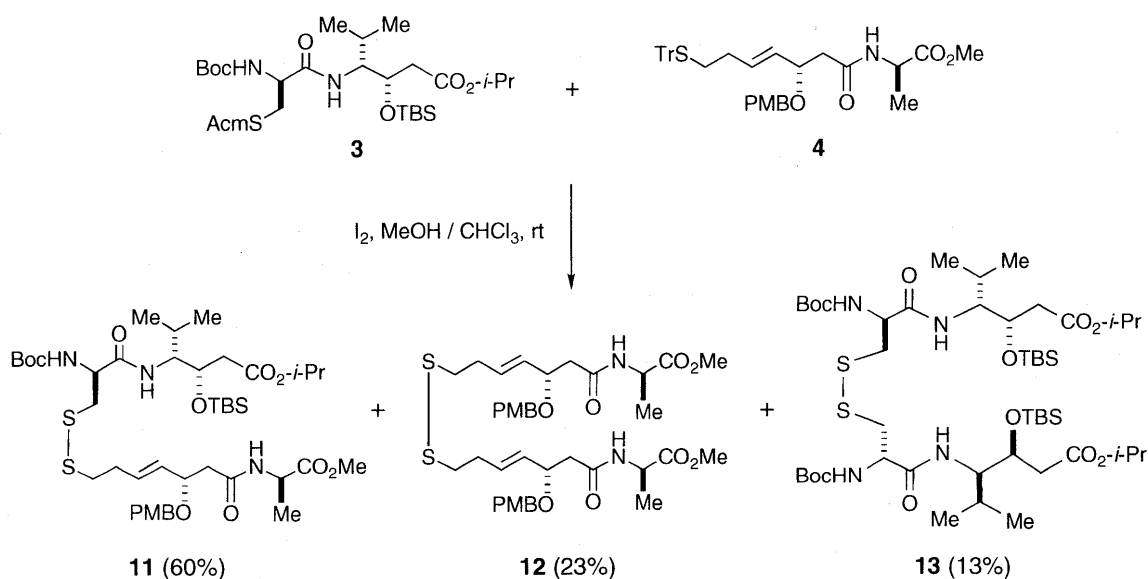


Chart 4. Synthesis of acyclic disulfide compounds **11**, **12** and **13**

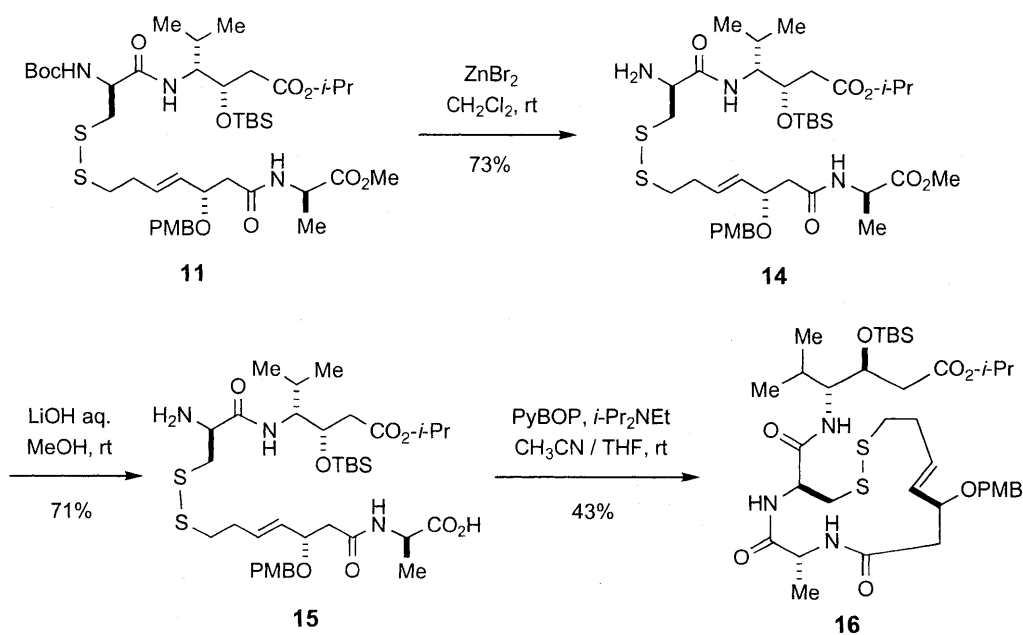


Chart 5. Synthesis of macrolactam **16**

いるが、まず始めに、ラクタム環、ラクトン環の順でひとつずつ環を形成することにより **1** の骨格を構築しようと考えた。すなわち、第一段階としてラクタム環の構築を目指し、**11** の脱 Boc 化を行った (Chart 5)。これまで用いてきた TMSOTf/2,6-ルチジンを用いる脱保護条件では、脱 Boc 化されたアミン **14** の生成を認めることはできなかった。そこで種々条件を検討した結果、ジクロロメタン中、臭化亜鉛 (ZnBr₂) を用いることにより、望みの **14** を良好な収率 (73%) で得ることができた。次に、**14** のメチルエステル部の選択的な加水分解の検討を行った。化合物 **14** にはメチルエステルおよびイソプロピルエステルの 2 種のエステルが存在しており、選択的にメチルエステルのみを加水分解することができるかが問題であった。しかしながら、実際にアミン **14** に対しメタノール中、水酸化リチウム水溶液を用いて加水分解を行ったところ、イソプロピルエステルの加水分解はまったく進行せず、メチルエステル部のみが選択的に加水分解され、目的とするアミノカルボン酸 **15** を 71% の収率で得ることができた。得られた **15** に対し、希釈条件下、PyBOP を用いたマクロラ

クタム環化反応を行ったところ、望む環化体 **16** を 43% の収率で得ることができた。

6. マクロラクタム **16** からセコ酸 **18** への変換に関する検討

以上のようにジスルフィド結合 (**3** + **4** → **11**, Chart 4) とマクロラクタム環の構築 (**15** → **16**, Chart 5) に成功したので、次に **1** の全合成の最終段階となるマクロラクトン環化を検討すべく、基質となるセコ酸 **18** の合成について検討を行った (Chart 6)。まず、マクロラクタム **16** に対して 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) を 2 当量作用させて O-PMB 基の脱保護を行い、望みのアリルアルコール **17** を 70% の収率で得た。次に、マクロラクトン環化によるペプチドラクトン体の構築を行うため、その基質となるセコ酸 **18** への誘導を試みた。すなわち、化合物 **17** に対して水酸化リチウムを用いてイソプロピルエステルの加水分解を行ったが、0°C ではまったく反応が進行せず原料回収に終わった (entries 1 and 2, Table 1)。イソプロピルエステルはメチルエステルに比べ、嵩高いため反応が進行しにくいと考え、反応温

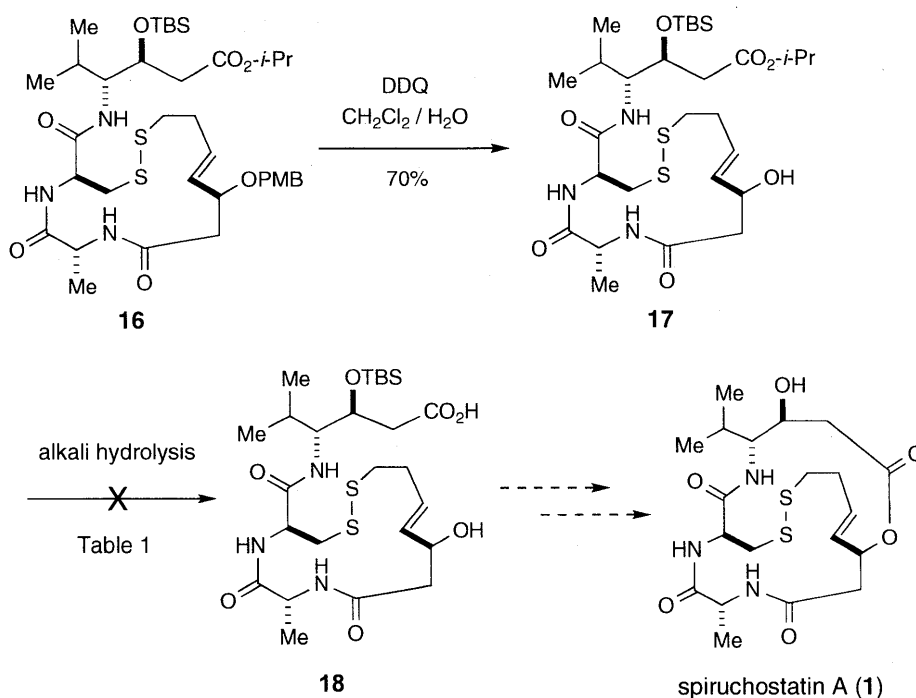


Chart 6. Attempts on transformation of **16** to **18** via **17**. DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone.

度を徐々に昇温したが原料の消失は認められなかった。そこで加熱還流を行ったところ、TLCにより **17** の消失は確認できたものの、複雑な混合物を与えるのみで、望むセコ酸 **18** を得ることはできなかった (entries 3 and 4)。用いる塩基を水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどに変えて種々加水分解の条件検討を行ったが、いずれの場合にも得られる生成物は分解物のみでイソプロピルエステル部が加水分解された目的物 **18** を得ることはできなかった (entries 5 and 6)。これらの実験結果から、ジスルフィド結合とマクロラクタム環を有する化合物 **17** においてアルカリ加水分解条件を用いるカルボン酸への誘導はきわめて困難であることが判明し

た。これらの要因として、反応部位であるイソプロピル基が立体的に不利なコンホメーションを形成しており加水分解が進行しにくいのか、あるいは、ジスルフィド結合が加熱条件下では加水分解より早く切断されやすく、その結果、複雑な混合物を与えたのではないかと考えている。

7. 鎖状エステル **22** の合成

これまで、ジスルフィド結合形成、マクロラクタム環化、およびマクロラクトン環化の順で **1** の骨格を構築しようと試みてきたが、イソプロピルエステル部の加水分解の段階で問題が生じてしまい、思うように全合成研究を展開させることができなかった。そこで、まず始めに構

Table 1. Alkali hydrolysis of **17** producing **18**

entry	base	solvent	temp.	time	result
1	LiOH aq.	MeOH	0°C	12 h	no reaction
2	LiOH	THF/H ₂ O	0°C	12 h	no reaction
3	LiOH aq.	MeOH	rt → reflux	16 h	decomposition
4	LiOH	THF/H ₂ O	rt → reflux	8 h	decomposition
5	NaOH aq.	MeOH	reflux	24 h	decomposition
6	KOH aq.	MeOH	reflux	24 h	decomposition

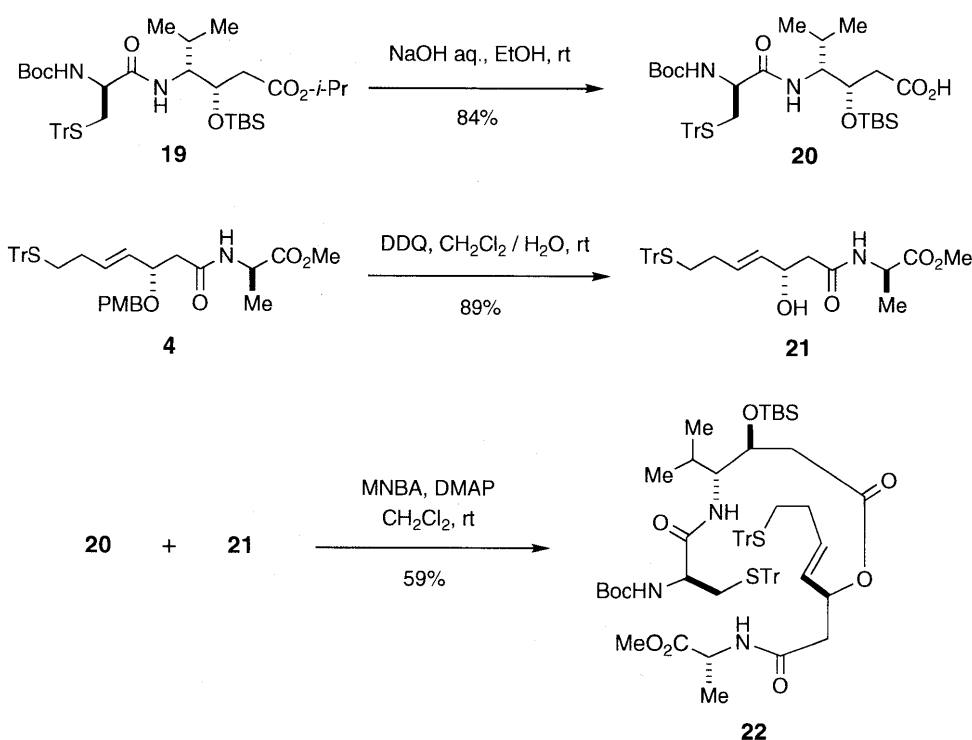


Chart 7. Synthesis of segment **22**. MNBA = 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride, DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine.

築することが困難であると考えられるマクロラクトン環 (エステル結合) を先に形成し, 続いてマクロラクタム環 (アミド結合) を形成し, 最後にジスルフィド結合を形成する方法で検討を行うことにした (Chart 7).

始めに, セグメント **19** のイソプロピルエステルの加水分解を行った. ジスルフィド結合とマクロラクタム環を有する **17** では加水分解が進行しなかったことから (cf. Chart 6), ここでも加水分解が進行しないのではないかと危惧されたが, セグメント **19** に対してエタノール中, 水酸化ナトリウム水溶液を作用させたところ, 少し時間はかかるものの緩和な条件下で望むカルボン酸 **20** が 84% の収率で得られた. 一方, DDQ によるセグメント **4** の PMB 基の脱保護を行い, アリルアルコール **21** とした. 次に, 両セグメント **20** および **21** を無水 2-メチル-6-ニトロ安息香酸 (MNBA) を用いる椎名法でカップリングさせ, 望むエステル **22** を得た.¹⁸⁾ 本反応の収率は 59% と中程度であり, 種々反応条件の検討を行ったものの, これ以上の改善はみられなかった.

8. 鎖状エステル **22** からアミノカルボン酸 **24** への変換に関する検討

次に, 得られた **22** を用いてアミド結合の形成を試みた (Chart 8). 鎖状エステル **22** の Boc 基を脱保護するため, TMSOTf/2,6-ルチジンを用いる脱保護条件に付したところ, 低収率 (40%) ではあったが一級アミン **23** へ誘導することができた. 続いて, マクロラクタム環化反応の基質となるアミノカルボン酸 **24** へ変換するため, メチルエステルの加水分解を行った. しかしながら, 原料の消失は見られるものの TLC 上で原料の分解が確認され, カルボン酸を単一生成物として得ることはできなかった. 種々反応条件を検討したが, 得られるものは複雑な混合物のみであり, アミノカルボン酸 **24** を得るまでには至らなかった.

この合成ルートは, エステル結合から先に形成していくという方法論であったが, 2つのセグメント **20** および **21** のエステル化 (**20** + **21** → **22**, Chart 7) とその後の Boc 基の脱保護 (**22** → **23**, Chart 8) の収率が向上しないことと, メチルエステル **23** からアミノカルボン酸 **24** への変換 (**23** → **24**, Chart 8) ができなかったこ

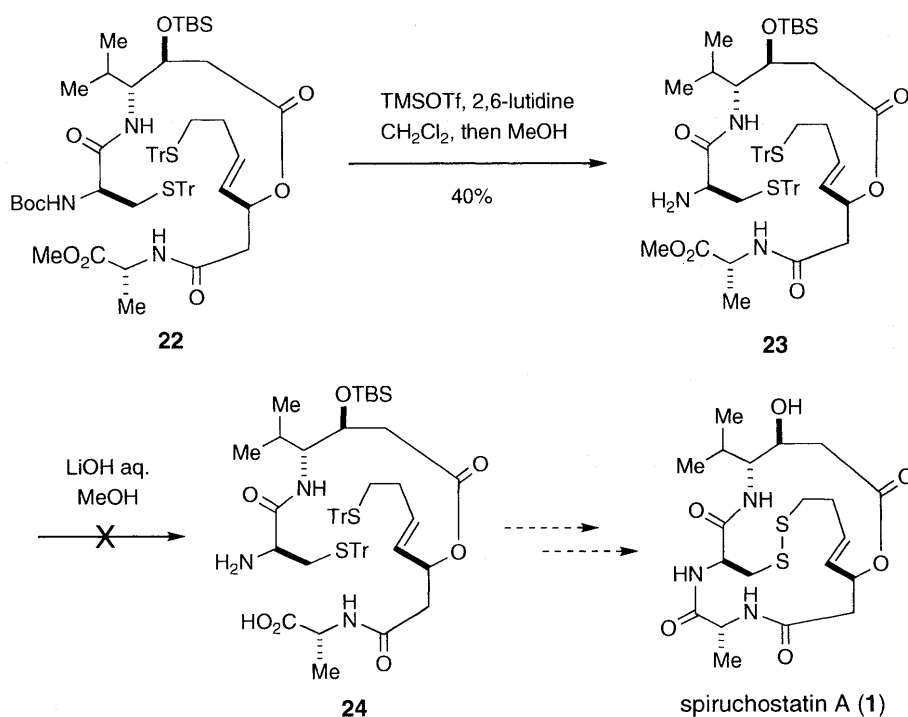


Chart 8. Attempts on transformation of **22** to **24** via **23**

とから, 最適な合成ルートであるとはいえなかった。ここまでの検討により, セグメント **20** と **21** を直鎖状に連結した化合物 **23** (cf. **17**) に対してアルカリ加水分解を行っても, 先と同様に望むカルボン酸を得ることが困難であるという知見が得られたため, 結局, セグメント **17** および **23** のエステル部をアルカリ条件下で加水分解することは困難であると考えられる。今後はカルボン酸の保護基の問題を含め, 再度合成ルートを見直し, 中性条件に近い穏やかな条件で脱保護できるエステル類 (例えば, アリルエステル) に変更して, スピルコスタチン A (**1**) の全合成を目指す予定である。

9. 結論

以上述べてきたように, セグメント **3** およびセグメント **4** をそれぞれ合成し, 両セグメントのチオール保護基の酸化的脱保護とそれに続くクロスカップリング反応により, 目的の鎖状ジスルフィド化合物 **11** を合成した。続いて, 化合物 **11** の Boc 基の脱保護, メチルエステルの加水分解, およびマクロラクタム環化を順次行うことにより, 15 員環ラクタム **16** を得ることに成功した。さらに, ラクタム **16** の PMB 基の脱保護を行い, アリルアルコール **17** へと誘導した。しかしながら, **17** のイソプロピルエステル部のアルカリ加水分解によるセコ酸 **18** への変換はきわめて困難であることが判明し, マクロラクトン環化を検討することはできなかった。一方, セグメント **20** およびセグメント **21** から合成した鎖状エステル **22** に対して, マクロラクタム環化を行うべく **23** のメチルエステル部をアルカリ条件下, 加水分解反応を種々検討したが目的とするアミノカルボン酸 **24** を得ることはできなかった。以上の結果から, 鎖状ジスルフィド化合物の大環状ラクトン/ラクタム環化反応を基盤とするスピルコスタチン A (**1**) の合成ルートは断念することとし, 今後は新たな合成計画に基づく **1** の全合成に挑戦する予定である。

実験の部

旋光度は, JASCO DIP-370 を用いて測定した。IR は, JASCO FT/IR-4100 により測定した。 ^1H -および ^{13}C -NMR は, JMN-EX 270 (^1H : 270 MHz, ^{13}C : 67.8 MHz), または JEOL AL-400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) を使用し, 重水素化クロロホルム中の CHCl_3 (δ_{H} 7.26 ppm; δ_{C} 77.05 ppm) を内部標準として測定した。化学シフトは δ 値 (ppm) で示し, 結合定数 (J) は Hz で表した。各シグナルの分裂パターンは, 次のように略す。singlet = s, doublet = d, triplet = t, quartet = q, multiplet = m, broad = br。質量スペクトル (MS) は, JEOL JMS-DX 303/JMA-DA 5000 SYSTEM high resolution mass spectrometer により測定した。

(R)-tert-Butyl 3-Methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (5): D-バリン (5.0 g, 43 mmol) をメタノール (MeOH) (100 mL) に懸濁させ 0°C に冷却し, 塩化水素ガスを飽和状態になるまで通じた。この混合溶液を 2.5 時間 80°C で加熱還流した。反応終了後, 室温まで冷却し, 減圧してメタノールと塩化水素を除去し, D-バリンメチルエステルを得た。テトラヒドロフラン (THF) (100 mL) に上記で得られた D-バリンメチルエステルを溶解し, 0°C に冷却後, アルゴン雰囲気下, トリエチルアミン (Et_3N) (17.7 mL, 128.0 mmol), ジ-tert-ブチルカーボナート [$(\text{Boc})_2\text{O}$] (9.5 g, 44 mmol) の THF 溶液 (100 mL) を加え室温で 5 時間攪拌した。ジエチルエーテルで希釈した後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, N-tert-ブトキシカルボニル-D-バリンメチルエステル (9.7 g, 98%) を無色油状物質として得た。エタノール (EtOH) と THF の混合溶液 (EtOH/THF = 4 : 1) (300 mL) に塩化リチウム (3.7 g, 88 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (3.3 g, 88 mmol) を溶解し, N-tert-ブトキシ

カルボニル-D-バリンメチルエステル (9.7 g, 41.9 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に5%酢酸水溶液を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、*N-tert*-ブトキシカルボニル-D-バリン (7.9 g, 93%) を無色油状物質として得た。ジクロロメタン (40 mL) に塩化オキサリル (4.0 mL, 46.9 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 -78°C に冷却後、ジメチルスルホキシド (DMSO) (6.9 mL, 96.8 mmol) を5分間で滴下し30分間攪拌した。次に *N-tert*-ブトキシカルボニル-D-バリン (6.5 g, 31.2 mmol) を含むジクロロメタン溶液 (40 mL) を5分間かけて滴下し、さらに1時間攪拌した後、0°C に昇温し、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (30.8 mL, 181.1 mmol) を加え、さらに20分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、**5** (6.1 g, 95%) を黄色油状物質として得た。

5: $[\alpha]_D^{25} = -88.2^\circ$ ($c = 1.27$, CHCl_3). IR neat (cm^{-1}): 3347, 2971, 2934, 1713, 1507, 1367, 1250, 1169, 1015, 864, 774. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.25 (1H, br s), 4.27-4.29 (1H, m), 5.22-5.24 (1H, m), 9.61 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 17.5, 18.9, 28.2, 28.9 (3C), 64.6, 79.8, 154.6, 199.9. CI-MS (m/z): 202 [(M+H)⁺]. HR-EI-MS (m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M⁺) calcd for 201.1365, found 201.1387.

(3*S*,4*R*)-Isopropyl 4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexanoate (6)

THF (50 mL) にジイソプロピルアミン (12.2

mL, 87 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 -78°C に冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.56 M in hexane, 53.6 mL, 84 mmol) を滴下し30分間攪拌した。次に、酢酸イソプロピル (10.2 mL, 87 mmol) を滴下し30分間攪拌した後、アルデヒド体 **5** (3.5 g, 17 mmol) を含む THF (50 mL) を滴下後、さらに40分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、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した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、*syn*-体 (3.5 g, 55%) と *anti*-体 (1.5 g, 27%) を白色結晶として得た。続いて、*syn*-体 (3.5 g, 12 mmol) のアセトン (100 mL) 溶液を0°C に冷却し Jones 試薬 (6.8 mL, 18 mmol) を滴下し、同温度にて1時間攪拌した。ついでこの反応混合物に亜硫酸水素ナトリウムを加え、未反応の Jones 試薬をクエンチした後、ジエチルエーテルで3回抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、対応する β -ケトエステル (2.3 g, 65%) を無色油状物質として得た。得られた β -ケトエステル (2.3 g, 7.6 mmol) の THF 溶液 (80 mL) を -78°C に冷却し、水素化ホウ素カリウム (615 mg, 11 mmol) の水溶液 (5 mL) をゆっくりと滴下した。同温で1時間反応させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加えた。酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、*anti*-体 (1.9 g, 82%) を無色油状結晶として得た。*Anti*-体 (1.9 g, 6.3 mmol) とイミダゾール (2.6 g, 37.8 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF) (50 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、塩化 *tert*-ブチルジメチルシリル (2.8 g, 19 mmol) を滴下し、室温にて24時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈した後、減

圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, **6** (2.4 g, 90%) を無色油状物質として得た.

6: $[\alpha]_D^{25} = -1.8^\circ$ ($c = 1.10$, CHCl_3). IR neat (cm^{-1}): 3389, 2961, 2361, 2340, 1559, 1507, 1474, 1175, 1084, 774. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 0.05 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.77-0.81 (6H, m), 1.14 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (9H, s), 1.92-1.98 (1H, m), 2.31 (1H, dd, $J = 6.3, 15.9$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 5.6, 15.8$ Hz), 3.40 (1H, td, $J = 6.1, 7.3$ Hz), 4.09 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.95-5.04 (1H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (67.8 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 17.9, 18.0, 18.1, 20.6, 21.8, 21.8, 25.6 (3C), 28.0, 28.3 (3C), 40.2, 59.3, 67.9, 69.9, 78.9, 155.9, 171.3. CI-MS (m/z): 418 [(M+H)⁺]. HR-EI-MS (m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si}$ (M⁺) calcd for 417.2911, found 417.2943.

(3S,4R)-Ethyl 4-[(S)-3-Acetamidomethylthio-2-(tert-butoxycarbonylamino)-propanamido]-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-5-methylhexanoate

(3): 化合物 **6** (70 mg, 0.17 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に, アルゴン気流下 2,6-ルチジン (0.24 mL, 2.0 mmol), トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) (0.3 mL, 1.7 mmol) を滴下し, 室温で1時間攪拌した. メタノール (0.5 mL) を滴下し, さらに1時間攪拌した後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をジクロロメタン (5 mL) に溶解し, *N*-tert-ブトキシカルボニル-S-アセタミドメチル-D-システイン (49 mg, 0.17 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (45 mg, 0.33 mmol), 1-(3-ジメチル-アミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) (32 mg, 0.17 mmol) およびトリエチルアミン (46 μL , 0.33 mmol) を順次加えて, アルゴン雰囲気下, 室温で3時間攪拌した. 反応溶液を酢酸エチルで希釈した後, 3% 塩酸水溶液, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去

し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, **3** (50 mg, 50%) を無色油状物質として得た.

3: $[\alpha]_D^{25} = -25.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3). IR neat (cm^{-1}): 3295, 2961, 2932, 2859, 2363, 1743, 1659, 1543, 1370, 1256, 1175, 1094, 835, 755. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 0.91 (6H, dd, $J = 2.1, 6.8$ Hz), 1.23 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.42-2.53 (3H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 6.9, 14.5$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 5.8, 14.5$ Hz), 3.83 (1H, dt, $J = 6.1, 10.2$ Hz), 4.22 (1H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.42 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 7.4, 14.0$ Hz), 4.94-5.03 (1H, m), 5.61 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.96 (1H, br s). $^{13}\text{C-NMR}$ (67.8 MHz, CDCl_3): δ 17.8, 17.9, 19.4, 20.2, 21.8, 23.2 (3C), 28.3 (3C), 28.7, 33.9, 39.4, 40.7, 40.9 (2C), 53.3, 58.9, 68.1, 69.3, 80.2, 87.2, 170.1, 170.8, 171.4, 176.8. FAB-MS (m/z): 592 [(M+H)⁺]. HR-FAB-MS (m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$ (M⁺) calcd for 591.3373, found 591.3358.

(2S,4S)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-[4-(tritylthio)but-1-enyl]-1,3-dioxane (9): 化合物 **6** (4.3 g, 8.1 mmol) と化合物 **7** (2.7 g, 12.0 mmol) を加えた反応容器をアルゴン置換し, 脱水 DMF (200 mL) に溶解させた. そこに, -60°C にてリチウムビストリメチルアミド (1.0 M solution in THF, 8.9 mL, 8.9 mmol) を滴下し2時間攪拌した. その後, 2時間かけて室温まで徐々に昇温した. 反応終了後, 反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, ジエチル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後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1) で精製し, **9** (2.7 g, 66%) を無色油状物質として得た.

9: $[\alpha]_D^{25} = -6.4^\circ$ ($c = 0.99$, MeOH). IR neat (cm^{-1}): 2955, 2849, 2025, 1954, 1615, 1372, 1302, 747, 702. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

1.51 (1H, t, $J = 12.1$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J = 5.3, 12.1$ Hz), 2.09 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.93 (1H, dt, $J = 2.4, 12.1$ Hz), 4.21-4.26 (2H, m), 5.45-5.50 (1H, m), 5.61 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 1.9, 4.8$ Hz), 7.17-7.44 (20H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 31.3, 31.4, 55.3, 66.5, 66.9, 101.2, 113.5, 113.6, 126.5, 126.6, 127.4, 127.8, 128.0 (7C), 129.6 (6C), 130.3, 131.1, 131.2 (3C), 144.9 (3C), 159.9. FAB-MS (m/z): 523 [(M+H) $^+$]; HR-FAB-MS (m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{S}$ [(M+H) $^+$] calcd for 523.2307, found 523.2162.

(S,E)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-7-(tritylsulfanyl)hept-4-enoic acid (10): 化合物 **9** (1.5 g, 2.9 mmol) を無水トルエン (40 mL) に溶解し, 0°C に冷却した. 同温度にて水素化イソブチルアルミニウム (DIBAL) (1.0 M in toluene, 6.7 mL, 6.7 mmol) を滴下した後, 室温まで昇温し, 5 時間攪拌した. 反応終了後 10% 水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと滴下し, ジエチルエーテルで 3 回抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシルカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製し, 対応する *p*-メトキシベンジルエーテル (912 mg, 60%) を無色油状物質として得た. 得られた *p*-メトキシベンジルエーテル (660 mg, 1.3 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 溶液に Dess-Martin 試薬 (661 mg, 1.6 mmol) を加えた. 室温で 1 時間反応させた後, 反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え, ジエチルエーテルで 3 回抽出し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシルカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製し, 対応するアルデヒド (575 mg, 86%) を無色油状物質として得た. 得られたアルデヒド (575 mg, 1.1 mmol) をジメチルスルホキシド/水の混合溶媒 (DMSO/ H_2O = 4 : 1) (50 mL) に溶解し, リン酸二水素ナトリウム (876 mg, 5.6 mmol) を加え

た. 0°C に冷却し亜硫酸ナトリウム (635 mg, 5.6 mmol) を加え, 室温まで昇温し 1 時間攪拌した. 反応終了後, 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで 5 回抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシルカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し, **10** (443 mg, 75%) を無色油状物質として得た.

10: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.8^\circ$ ($c = 1.25, \text{CHCl}_3$). IR neat (cm^{-1}): 2835, 1738, 1713, 1668, 1644, 1594, 743, 700, 676. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12-2.19 (2H, m), 2.21-2.25 (2H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 4.8, 15.5$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 8.2, 15.5$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.12 (1H, dt, $J = 4.8, 8.2$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J = 8.2, 15.0$ Hz), 5.56-5.63 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.45 (19H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 31.2, 31.4, 40.9, 55.2, 66.6, 69.8, 75.5, 77.2, 113.8 (2C), 126.6 (3C), 127.8, 127.9 (8C), 129.4, 129.5 (3C), 129.8, 129.9, 133.3, 144.9 (3C), 159.2, 175.9. HR-MS (m/z): $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) calcd for 539.2256, found 539.2273.

(R)-Methyl 2-[(S,E)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-7-(tritylthio)hept-4-enamido]-propanoate (4): 化合物 **10** (507 mg, 0.90 mmol) を脱水アセトニトリル (20 mL) に溶解し, *D*-アラニンメチルエステル (261 mg, 1.9 mmol), (ベンゾトリアゾール-1-イロキシ) トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) (981 mg, 1.9 mmol), DIEA (1.12 mL, 6.6 mmol) の順に加えて, アルゴン雰囲気下, 室温で 3 時間攪拌した. 反応溶液を酢酸エチルで希釈した後, 3% 塩酸水溶液, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, **4** (528 mg, 90%) を無色アモルファス物質として得た.
4: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.9^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). IR neat

(cm^{-1}) : 3318, 2931, 2868, 1730, 1632, 1614, 744, 700. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.09-2.17 (2H, m), 2.22 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 3.8, 15.3$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 8.6, 15.3$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.08 (1H, dt, $J = 3.3, 8.2$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.49-4.59 (2H, m), 5.30 (1H, q, $J = 7.7$ Hz), 5.54-5.61 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). 7.19-7.42 (17H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 18.2, 31.2, 31.4, 42.7 (2C), 47.8, 52.2, 55.2, 66.5, 69.9, 76.5, 113.8 (2C), 126.6 (3C), 127.8 (8C), 129.5, 129.6 (3C), 129.7, 129.9, 130.3, 132.8, 144.8 (3C), 159.2, 170.2, 173.3. FAB-MS (m/z) : 624 [(M+H)⁺]. HR-FAB-MS (m/z) : $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{NSO}_5$ [(M+H)⁺] calcd for 624.2783, found 624.2776.

(E)-Methyl 9-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)-6-isopropyl-17-(4-methoxybenzyloxy)-2,2,3,3,21-pentamethyl-8,19-dioxo-4-oxa-11,12-dithia-7,20-diaza-3-siladocos-15-en-22-oate (11) : 化合物 3 (30 mg, 52 μmol) および化合物 4 (32 mg, 52 μmol) をメタノール (1 mL) に溶解し, ヨウ素 (80 mg, 0.31 mmol) を加えた後, 室温で 10 分攪拌した. 反応溶液に 0.01N のチオ硫酸ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え, ジクロロメタンで抽出した後, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, **11** (7.0 mg, 60%) を白色アモルファス物質として, **12** (2.3 mg, 23%) を淡黄色油状物質として, また, **13** (1.4 mg, 13%) を黄色油状物質として得た.
11: $[\alpha]_D^{25} = -3.9^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). IR neat (cm^{-1}) : 3308, 2957, 2857, 1692, 1615, 1514, 1368, 1252, 1173, 974, 835, 756. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : δ 0.04 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.85-0.94 (6H, m), 0.86 (9H, s), 1.20-1.29 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.00-2.04 (1H, m), 2.44-2.53 (4H, m), 2.77 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t,

$J = 6.8$ Hz), 3.59-3.68 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.09-4.23 (5H, m), 4.33 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.51 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J = 7.7, 15.3$ Hz), 5.72 (1H, dt, $J = 6.6, 15.3$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87-6.93 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ -4.8, -4.6, 0.03, 1.00, 14.2, 18.0, 18.3, 19.1, 20.5, 25.7 (3C), 28.3 (3C), 31.5, 37.7, 40.0, 42.8 (2C), 47.9, 52.3, 55.3, 58.2, 60.7, 69.7 (2C), 113.8 (2C), 129.7 (4C), 130.0 (2C), 131.1, 131.9, 159.3, 170.2 (3C), 171.8, 173.4. FAB-MS (m/z) : 900 [(M+H)⁺]. HR-FAB-MS (m/z) : $\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Si}$ [(M+H)⁺] calcd for 900.4456, found 900.4466.

(2R)-Methyl 2-(3S,E)-7-[(E)-7-(1-Methoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-5-(4-methoxybenzyloxy)-7-(oxohept-3-enyl)disulfanyl]-3-(4-methoxybenzyloxy)hept-4-enamido)propanoate (12) : $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : δ 1.32 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.42-2.57 (4H, m), 2.73 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.16 (1H, dt, $J = 3.8, 7.3$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.54-4.62 (2H, m), 5.56 (1H, dd, $J = 7.6, 15.5$ Hz), 5.63 (1H, td, $J = 6.8, 15.3$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.22-7.34 (2H, m).

(5S,6R,9S)-Isopropyl 9,14-Bis(tert-butoxycarbonylamino)-18-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-5-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)-6,17-diisopropyl-2,2,3,3-tetramethyl-8,15-dioxo-4-oxa-11,12-dithia-7,16-diaza-3-silaicosan-20-oate (13) : $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : δ 0.04 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.85 (9H, s), 0.93 (6H, dd, $J = 2.6, 6.8$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.96-2.04 (1H, m), 2.49 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 5.02-5.09 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 6.88 (1H, br s).

(5S,6R,9S,17S,21R,E)-Methyl 9-Amino-5-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)-6-isopropyl-17-(4-methoxybenzyloxy)-2,2,3,3,21-pentamethyl-8,19-dioxo-4-oxa-11,12-dithia-7,20-diaza-3-siladocos-15-en-22-oate (14) : 化合物 **11** (40 mg, 40 μ mol) をジクロロメタン (25 mL) 溶媒に溶解し, 臭化亜鉛 (ZnBr₂) (30 mg, 0.13 mmol) を加え, 室温で 12 時間攪拌した. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2) で精製し, **14** (27 mg, 73%) を無色油状物質として得た.

14: ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.85-0.90 (15H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.98-2.08 (1H, m), 2.44-2.58 (4H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.90 (1H, dt, $J = 3.4, 8.3$ Hz), 4.08-4.24 (3H, m), 4.35 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.52-4.59 (2H, m), 4.98-5.03 (1H, m), 5.12 (1H, dd, $J = 7.1, 15.5$ Hz), 5.60 (1H, dt, $J = 6.7, 15.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.4$ Hz). FAB-MS (m/z) : 800 [(M+H)⁺].

(5S,6R,9S,17S,21R,E)-9-Amino-5-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)-6-isopropyl-17-(4-methoxybenzyloxy)-2,2,3,3,21-pentamethyl-8,19-dioxo-4-oxa-11,12-dithia-7,20-diaza-3-siladocos-15-en-22-oic acid (15) : 化合物 **14** (30 mg, 0.04 mmol) をメタノール (12 mL) に溶解し, 1 M 水酸化リチウム水溶液 (0.18 mL, 0.18 mmol) を滴下し, 室温にて 6 時間攪拌した. 反応終了後, 反応混合物に 10% 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した. 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 : 10) で精製し, **15** (21 mg, 71%) を無色アモルファス物質として得た.

15: ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) : δ 0.08 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.85-0.90 (15H, m), 0.90-0.97 (3H, m), 1.22-1.28 (6H, m), 1.34 (3H, d, $J = 7.2$ Hz),

1.98-2.08 (1H, m), 2.32-2.66 (4H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.24-3.33 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 4.08-4.24 (1H, m), 4.52-4.59 (2H, m), 4.97-5.01 (1H, m), 5.35-5.41 (1H, m), 5.71 (1H, dt, $J = 6.7, 15.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.4$ Hz). FAB-MS (m/z) : 786 [(M+H)⁺].

(3S,4R)-Isopropyl 3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(4S,7R,11S,E)-11-(4-methoxybenzyloxy)-7-methyl-6,9-dioxo-1,2-dithia-5,8-diazacyclopentadec-12-enecarboxamido]-5-methylhexanoate (16) : PyBOP (5.8 mg, 11 mmol) と DIEA (3.8 μ L, 22 mmol) を加えた反応容器をアルゴン置換し, アセトニトリル/THF (1 : 1) 混合溶媒 (0.5 mL) に溶解させた. 続いて室温にて化合物 **15** (5.9 mg, 7.5 μ mol) のアセトニトリル/THF (1 : 1) 混合溶媒 (2.5 mL) を 10 時間かけて滴下した後, さらに同温にて 2 時間攪拌した. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2) で精製し, **16** (2.5 mg, 43%) を無色アモルファス物質として得た.

16: ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.86-0.90 (15H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.37 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.96-2.08 (3H, m), 2.40-2.79 (3H, m), 2.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.22 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.80-3.89 (1H, m), 4.18 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.21-4.30 (2H, m), 4.62 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.01-5.03 (1H, m), 5.55 (1H, dd, $J = 6.7, 15.1$ Hz), 5.60 (1H, dt, $J = 7.1, 15.1$ Hz), 6.31-6.36 (1H, m), 6.60 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.4$ Hz). FAB-MS (m/z) : 768 [(M+H)⁺].

(3S,4R)-Isopropyl 3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(4S,7R,11S,E)-11-hydroxy-7-methyl-6,9-dioxo-1,2-dithia-5,8-diazacyclopentadec-12-enecarboxamido]-5-methylhexanoate (17) : 化合物 **16** (2.5 mg, 3.3 μ mol) をジクロロメタン/水 (9 : 1) (2 mL) 混合溶媒に溶解し, 1,4-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)

(1.5 mg, 6.5 μ mol) を加え, 室温にて1時間攪拌した. 反応終了後, セライトろ過し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 4) で精製し, **17** (1.5 mg, 70%) を無色油状物質として得た.

17: $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : δ 0.05 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.86-0.90 (15H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.37 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.96-2.08 (3H, m), 2.40-2.49 (3H, m), 2.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.22 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.80-3.89 (1H, m), 4.18 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.22-4.27 (2H, m), 4.62 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.01-5.06 (1H, m), 5.55 (1H, dd, $J = 6.7, 15.1$ Hz), 5.60 (1H, dt, $J = 7.1, 15.1$ Hz), 6.34-6.38 (1H, m), 6.60 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.4$ Hz). FAB-MS (m/z) : 648 [(M+H) $^+$].

(3S,4R)-4-[(S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(tritylthio)propanamido]-3-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-5-methylhexanoic acid (20) : 化合物 **19** (113 mg, 0.15 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に, 1 M 水酸化ナトリウム (2.9 mL) 水溶液を加え, 18 時間攪拌した. 反応終了後, 1 M 塩酸水溶液で中和し, 酢酸エチルで抽出した. 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後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 : 40) で精製し, **20** (90 mg, 84%) を無色アモルファス物質として得た.

20: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.80-0.91 (15H, m), 1.48 (9H, s), 2.08-2.19 (1H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 7.3, 13.2$ Hz), 3.80-3.86 (2H, m), 4.41-4.42 (2H, m), 4.77 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.19-7.43 (15H, m).

(R)-Methyl 2-[(S,E)-3-hydroxy-7-(tritylthio)hept-4-enamido]propanoate (21) : 化合物 **4** (59 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン-水 (9 :

1) (20 mL) 混合溶媒に溶解し, DDQ (43 mg, 0.19 mmol) を加え, 室温にて2時間攪拌した. 反応終了後, セライトろ過し得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2) で精製し, **21** (43 mg, 89%) を無色油状物質として得た.

21: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.39 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.04-2.10 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.30-2.38 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.43 (1H, dt, $J = 3.3, 8.2$ Hz), 4.56 (1H, q, $J = 7.7$ Hz), 5.40 (1H, dd, $J = 7.9, 15.3$ Hz), 5.55 (1H, dt, $J = 6.3, 15.5$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19-7.42 (15H, m).

(3S,4R)-[(S,E)-1-((R)-1-Methoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-1-oxo-7-(tritylthio)hept-4-en-3-yl]-4-[(S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(tritylthio)propanamido]-3-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-5-methylhexanoate (22) : 化合物 **20** (122 mg, 0.17 mmol), 無水 2-メチル-6-ニトロ安息香酸 (MNBA) (68 mg, 0.2 mmol) および 4-ジクロロアミノピリジン (DMAP) (24 mg, 0.2 mmol) を加えた反応容器をアルゴン置換し, ジクロロメタン (7 mL) に溶解させた. 続いて, 化合物 **21** (71 mg, 0.14 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を滴下し, 室温にて22時間攪拌した. 反応終了後, 10% 塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した. 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後, 減圧下溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製し, **22** (90 mg, 59%) を無色油状物質として得た.

22: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.78-0.87 (15H, m), 1.36 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.08-2.19 (3H, m), 2.20-2.24 (2H, m), 2.23-2.27 (3H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 7.3, 13.2$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.80-3.86 (2H, m), 4.41-4.49 (3H, m), 5.37-5.42 (1H, m), 5.55 (1H, dt, $J = 6.3, 15.5$ Hz), 6.02

(1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15-7.40 (30H, m).

(3S,4R)-[(S,E)-1-((R)-1-Methoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-1-oxo-7-(tritylthio)hept-4-en-3-yl]-4-[(S)-2-Amino-3-(tritylthio)propanamido]-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-5-methylhexanoate (23) : 化合物 **22** (27 mg, 23 μ mol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に, アルゴン気流下, 2,6-ルチジン (29 mL, 0.23 mmol), TMSOTf (27 mL, 0.18 mmol) を滴下し, 室温で1時間攪拌した. メタノール (1 mL) を滴下し, さらに1時間攪拌した後, 減圧下溶媒を留去し, 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2) で精製し, **23** (11 mg, 42%) を無色油状物質として得た.

23: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.79-0.88 (15H, m), 1.32 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.05-2.18 (2H, m), 2.15-2.24 (3H, m), 2.25-2.34 (3H, m), 2.43-2.57 (3H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.80-3.87 (2H, m), 4.48-4.54 (3H, m), 5.40-5.44 (1H, m), 5.58 (1H, dt, $J = 6.3, 15.5$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19-7.43 (30H, m).

REFERENCES

- Masuoka Y., Nagai A., Shin-ya K., Furihata K., Nagai K., Suzuki K., Hayakawa Y., Seto H., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 41-44 (2001).
- Ueda H., Nakajima H., Hori Y., Fujita T., Nishimura M., Goto T., Okuhara M., *J. Antibiot.*, **47**, 301-310 (1994).
- Shigematsu N., Ueda H., Takase S., Tanaka H., Yamamoto K., Tada T., *J. Antibiot.*, **47**, 311-314 (1994).
- Ueda H., Manda T., Matsumoto S., Mukumoto S., Nishigaki F., Kawamura I., Shimomura K., *J. Antibiot.*, **47**, 315-323 (1994).
- Nakajima H., Kim Y. B., Terano H., Yoshida M., Horinouchi S., *Exp. Cell Res.*, **241**, 126-133 (1998).
- Yurek-George A., Habens F., Brimmell M., Packham G., Ganesan A., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1030-1031 (2004).
- Doi T., Iijima Y., Shin-ya K., Ganesan A., Takahashi T., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1177-1180 (2006).
- Rinehart K. L., Sakai R., Kishore V., Sullins D. W., Li K., *J. Org. Chem.*, **57**, 3007-3013 (1992).
- Sakaitani M., Ohfuné Y., *J. Org. Chem.*, **55**, 870-876 (1990).
- Inoue M., Yokota W., Muruges M. G., Izuhara T., Katoh T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4207-4209 (2004).
- Blakemore P. R., Cole W. J., Kocienski P. J., Morley A., *Synlett*, 26-28 (1998).
- Blakemore P. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2563-2585 (2002).
- Ono K., Yoshida A., Saito N., Fujishima T., Honzawa S., Suhara Y., Kishimoto S., Sugiura T., Waku K., Takayama H., Kittaka A., *J. Org. Chem.*, **68**, 7407-7415 (2003).
- Takano S., Akiyama M., Sato S., Ogasawara K., *Chem. Lett.*, 1593-1596 (1983).
- Dess D. B., Martin J. C., *J. Org. Chem.*, **48**, 4155-4156 (1983).
- Raach A., Reiser O., *J. Prakt. Chem.*, **342**, 605-608 (2000).
- Castro B., Dormdy J. R., Selve C., *Tetrahedron Lett.*, **14**, 1219-1222 (1975).
- Shiina I., *Chem. Rev.*, **107**, 239-273 (2007).