

Prunustatin A, SW-163A および Neoantimycin の全合成

2016年6月

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科

薬科学専攻

(田辺三菱製薬株式会社 創薬本部

フロンティア疾患領域創薬ユニット)

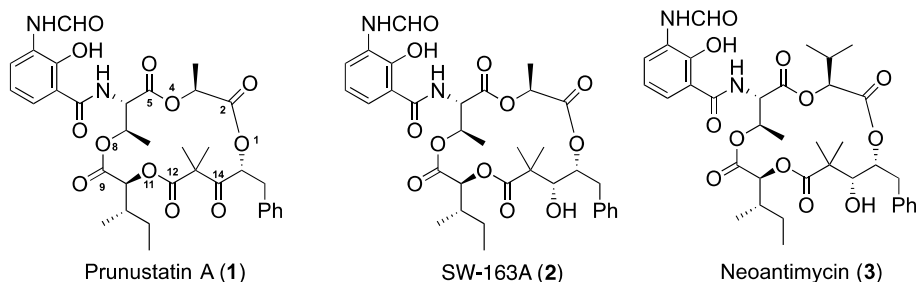
山腰 修平

目次

第 1 章 Prunustatin A および SW-163A の全合成	
第 1 節 Prunustatin A の生物活性作用と構造的特徴	… 7
第 2 節 MD シミュレーションを用いた研究計画	… 9
第 3 節 Prunustatin A 閉環前駆体の合成検討	… 13
第 4 節 Prunustatin A および SW-163A の全合成	… 23
第 2 章 Neoantimycin の全合成	
第 1 節 Neoantimycin の生物活性作用と構造的特徴	… 27
第 2 節 Prunustatin A の逆合成解析における DFT 計算の利用	… 29
第 3 節 計算科学を用いた neoantimycin の閉環前駆体予測	… 33
第 4 節 Neoantimycin の全合成	… 36
結論	… 42
実験の部	… 43
謝辞	… 64
引用文献	… 65
研究業績	… 67

緒論

Prunustatin A (1)、SW-163A (2)、neoantimycin (3) などの neoantimycin 類縁体は、放線菌の代謝物から単離構造決定されたマクロライド系抗生物質であり、これらの化合物の構造上の特長は、4 種のヒドロキシカルボン酸単位がエステル結合によって 15 員環を形成している点にある。



Neoantimycin (3) は 1969 年に単離構造決定されたが、その時点で生物活性に関する報告はなく、またその類縁体についても SW-163A が免疫抑制作用を示すこと以外には目立った活性の報告はなかったため注目を集めるには至らなかった。しかし、2005 年にグルコース枯渇状態において glucose-regulated-protein 78 (GRP78) に対する強力なダウンレギュレータとして機能する prunustatin A (1) の単離構造決定が新家らによって報告されると、副作用の少ない抗がん剤としての可能性から一躍注目を集めるようになった。

がん細胞は急速に増殖する性質から正常細胞と比較してグルコース要求性が高いため、グルコース枯渇などのストレス条件下ではタンパク質の折りたたみが阻害されて変成タンパク質が小胞体内に蓄積し、いわゆる小胞体ストレスを引き起こす。この小胞体ストレスに対して細胞は GRP78 などの分子シャペロンを発現し細胞死を回避するように働く。特にがん細胞内においては GRP78 の発現が亢進されており、小胞体ストレス応答が増強されていると考えられている。したがって、GRP78 の発現を特異的に阻害することができる prunustatin A (1) はがん治療薬の開発に結びつく可能性を秘めている。

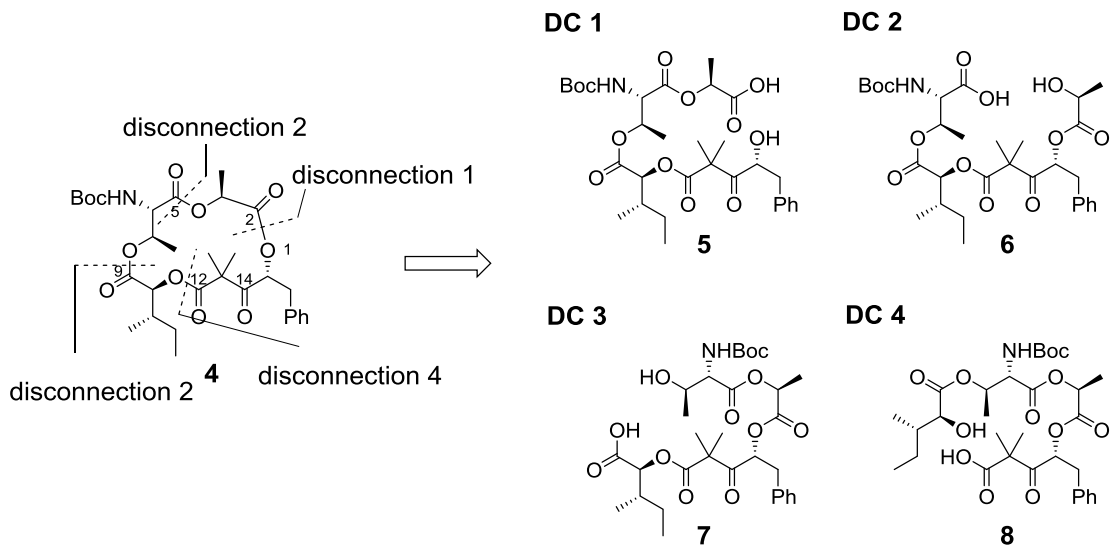
一方、2014 年に Capon らは neoantimycin (3) が codon12,13 に変異のある K-ras (カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ) に対して強力な阻害活性を有していることを報告した。K-ras タンパクは GTPase であり、EGFR (上皮成長因子受容体) が出す細胞増殖のシグナルによって結合している GDP が離れ、代わりに GTP が結合して活性型となって細胞増殖のシグナルを核に伝達する、いわゆる分子スイッチとしての機能を持つ。活性型の K-ras は、自身の GTP 加水分解活性によって GDP が結合した不活性型になりシグナル伝達を調節している。ゲフィチニブなどのがん治療薬は EGFR のチロキナーゼを阻害することによって細胞増殖のシグナル伝達を遮断する。

しかし、K-ras 遺伝子に変異が起きると、EGFR からのシグナルがなくても常に細胞増殖のシグナルを出し続けるようになってがん細胞の増殖が進むため、抗 EGFR 抗体薬の効果はなくなる。がんの中でも、アンメットメディカルニーズが高いすい臓がんでは、90%という高い確率で K-ras の変異が認められている。また、neoantimycin (3) は、薬物などを細胞外に排出するトランスポーターである Pgp 高発現下においてもその作用が低下しないことから、あらゆるがん腫に対する K-ras 阻害作用効果が期待される。

従来汎用されてきたタキソール、5-FU、プラチナ製剤などのがん治療薬は、がん細胞だけではなく正常細胞も破壊することによる強い副作用を生ずる問題点がある。副作用を軽減させることを目的として、1960 年代後半から、正常細胞には作用せず、ある特定の分子をピンポイントで狙い打ちにしてその機能を制御する、いわゆる分子標的薬に対する関心が高まってきた。標的となる分子の多くは細胞増殖に関わることから、がん治療の分子標的薬を中心に研究が進み、上述したゲフィチニブや HER2 阻害剤として知られるトラスツズマブが上市されている。

このような背景の下、GRP78 や K-ras を分子標的とする分子標的治療薬の開発を目的として neoantimycin 類縁体の全合成研究に着手し、最近 prunustatin A (1) の初の全合成を達成した。この成功の鍵は、15 員環中間体 4 の閉環前駆体を選定する指標として、分子動力学 (MD) シミュレーションを援用したことである。すなわち、15 員環中間体 4 の前駆体として、論理的にはマクロラクトン化の位置 (disconnection 1-4 (DC1-4)) の違いによって 4 種のヒドロキシカルボン酸 5-8 が考えられるが、それらの環化の成否を予想することは、これらの化合物が鎖状で立体配座の自由度が大きいことを考慮すると極めて困難である。MD シミュレーション法は、1 個の原子に対して他の原子から働く力を計算し、その力を受けた原子がどのように運動するかをニュートンの運動方程式に基づいて計算することによって、一定時間における分子の三次元的構造の変化を再現するものである。ヒドロキシカルボン酸 5-8 の活性エステルのそれぞれについて分子力学 (MM) 計算によって求めた最安定配座を初期構造として MD シミュレーションを行い、ある一定時間に環化の反応点の距離を最も小さく保つものを閉環前駆体として選定した。

本研究では、MD 法と比較して、合成化学者にとってよりなじみがありかつソフトウェアの入手も容易な密度汎関数法 (Density Function Theory, DFT) 計算を 4 の逆合成解析に使用可能かどうかを prunustatin A (1) の合成について検証し、さらにその結果を neoantimycin の全合成に適用した。prunustatin A (1) の全合成については既に報告しているが、速報であること、そして DFT 計算によるアプローチの有効性を 1 の逆合成解析によって検証するという観点から、まず 1 の全合成の詳細を述べる。



本論

本論文で使用する略語は以下のとおりである。

Ac	: acetyl
Bn	: benzyl
Boc	: <i>t</i> -butoxycarbonyl
<i>t</i> Bu	: <i>t</i> -butyl
Bz	: benzoyl
DFT	: density functional theory
DIBAL	: diisobutylaluminum hydride
DIPEA	: <i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	: 4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
D.M.P.	: Dess-Martin periodinane
DMSO	: dimethyl sulfoxide
EDCI	: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
eq	: equivalent
Et	: ethyl
GRP78	: glucose-regulated protein 78
HATU	: 1-[bis(dimethylamino)methylene]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
IR	: infrared
K-ras	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
Me	: methyl
MD	: molecular dynamics
MNBA	: 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
MS	: mass spectrograph
NMR	: nuclear magnetic resonance
N.R.	: no reaction
o.v.n.	: over night
Ph	: phenyl
PPTs	: pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<i>i</i> Pr	: <i>i</i> -propyl
rt	: room temperature
SEM	: 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	: tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride

TBDPS : *tert*-butyldiphenylsilyl
TBS : *tert*-butyldimethylsilyl
TFA : trifluoro acetic acid
THF : tetrahydrofuran
TLC : thin-layer chromatography
Ts : *p*-toluenesulfonyl
WSC : water soluble carbodiimide

第 1 章 Prunustatin A および SW-163A の全合成

第 1 節 Prunustatin A、SW-163A の生物活性作用と構造的特徴

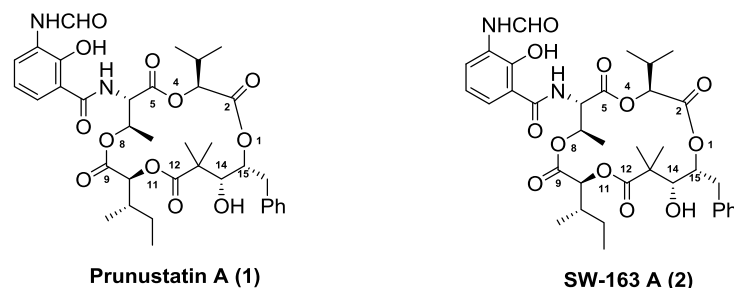
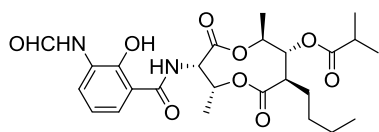
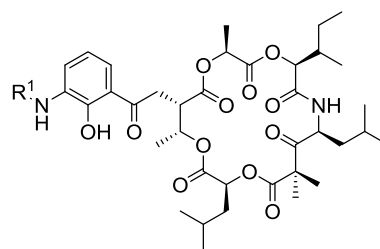


Figure 1. Prunustatin A と SW-163A の構造

Prunustatin A (1)¹ は GRP78² 発現抑制作用を有する生理活性物質として *Streptomyces Violaceoniger* 4521-SVS3 から単離されたセスタデプシペプチド³ であり、4つのヒドロキシカルボン酸単位がエステル結合によって15員環を形成するという極めて特異な構造的長を有している。また、骨格炭素上には6つの不斉中心が存在し、側鎖としてサリチル酸誘導体を有している。これらの構造的な長は、SW-163A (2)⁴ や neoantimycin (3)⁵ にも見られ、neoantimycin family を構成している。員数が異なる類縁体としては9員環ラクトン誘導体である antimycin (9) や18員環マクロラクトンの respirantin (10)、kitastatin (11) などが知られている。これらの化合物は、抗菌活性や抗腫瘍活性を示すことで注目されており、全合成の報告例もある、例えば antimycin に関しては、Dupon 社によって抗菌剤としての構造活性相関の研究もなされている。しかし、neoantimycin family に関しては全合成の報告例はなく、飯尾らによる prunustatin A の合成研究の学会発表⁶があるのみであった。我々は prunustatin A が有する GRP78 発現抑制の強力な作用に着目し、分子標的治療薬の開発を目的としてこれらの化合物の合成研究を開始した。



Antimycin 3b (9)



Kitastatin (R¹=H) (10)

Respirantin (R¹=C(O)H) (11)

Figure 2. Prunustatin A 類縁体の構造

第2節 MD シミュレーションを用いた研究計画

マクロラクトン構造を有する化合物の一般的な合成戦略は、マクロラクトン化反応、すなわち分子内エステル化によって 15 員環を構築するというものだが、本化合物でマクロラクトン化が可能な箇所は disconnection 1 から disconnection 4 の四カ所存在する。

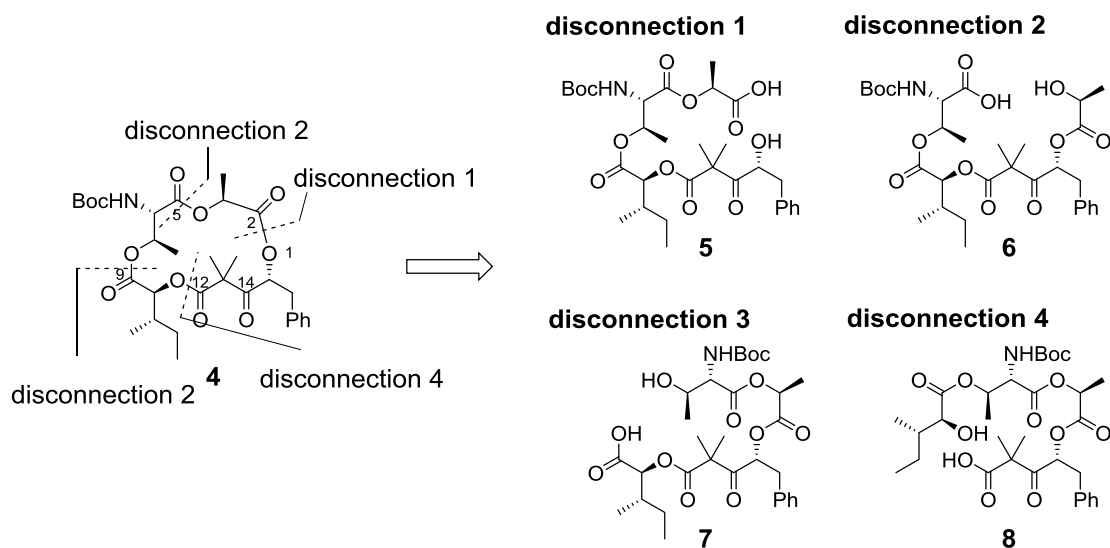


Figure 3. 閉環前駆体 4 種の構造

したがって、どこでマクロラクトン化を行うか、すなわち、4 つの閉環前駆体 5-8 のうち、どれを選択するかが全合成の成否を左右することになる。しかし、それらの環化が進行するかどうかを予想することは、これらの化合物が鎖状で立体配座の自由度が大きいことから極めて困難であった。原理的には、4 種の閉環前駆体を全て合成し、それらのラクトン化反応を検討比較すれば良いが、多大な時間を要する。そこで我々は、最適な閉環前駆体を予想する方法として、これまでに用いられたことはない、分子動力学法、いわゆる Molecular Dynamics (MD) シミュレーション法⁷を検討することにした。

MD シミュレーション法の概略は、(1) 4 種の閉環前駆体 5-8 の最安定配座を分子力学 (MM) 計算で求める、(2) それらを初期構造として MD シミュレーションに付し、マクロラクトン化の反応点であるカルボキシル基のカルボニル炭素と水酸基の酸素原子の間の距離を、ある一定時間における平均距離として算出する。(3) それらの距離が最も短いものを最適な閉環前駆体として選定する、というものである。

MD シミュレーション法は、1 個の原子に対して他の原子から働く力を計算し、その力を受けた原子が次にどのように運動するかを、ニュートンの運動方程式に基づいて全

ての原子について計算することによって、一定時間における分子の三次元的構造の変化を再現するものである。

MD simulation を実施するにあたり、反応系をできるだけ正確に再現することを目的として、ヒドロキシカルボン酸 **5-8** ではなく実際のマクロラクトン化の中間体である活性化エステルを用いることにした。さらに、溶媒効果も考慮して、溶媒であるジクロロメタンを分子の回りに球状に配置することにより、以下の概略図に示すような疑似溶媒系を構築した。

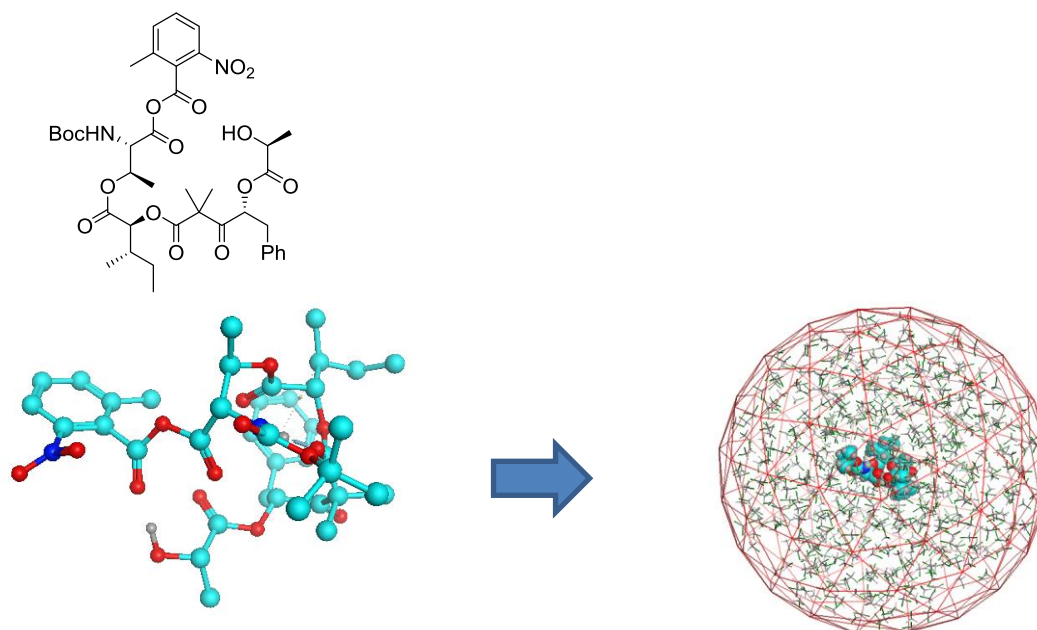


Figure 4. MD シミュレーションにおける疑似反応系の構築

この疑似反応系で実施した MD simulation の結果を Figure 5 に示す。縦軸は活性エステルのカルボニル炭素原子と水酸基の酸素原子との距離、横軸は時間 (ns) で、それぞれの閉環前駆体の挙動を異なる色のグラフとして表してある。

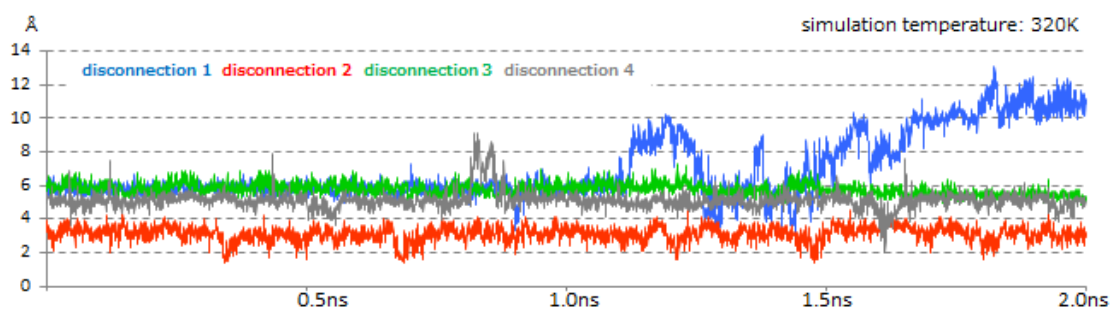
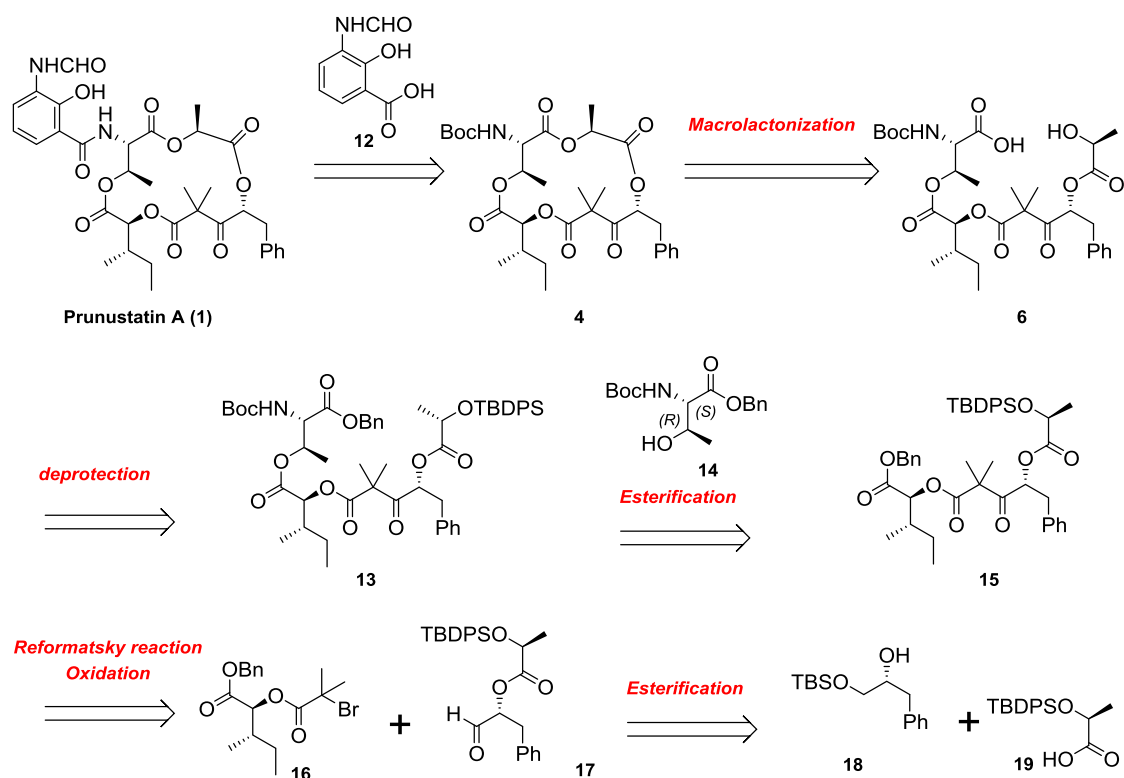


Figure 5. MD シミュレーション実施結果

Disconnection 1 の場合、1.2 ns 後までは反応点の距離は 6 Å 付近に留まっているが、その後徐々に離れ 2.0 ns 後には 12 Å まで広がるという結果が得られた。また、disconnection 3 および disconnection 4 については 6 Å 程度の距離を保ち続けるという結果が得られ、閉環体のラクトン **4** における C-O 結合の距離が 1.35 Å であることを考慮すると、いずれも最適な閉環前駆体とは言い難かった。一方、disconnection 2 に関しては、初期構造の段階から 3.5 Å 付近の近接した距離を示し、それが 2.0 ns 後も保持されるという結果が得られた。このような MD simulation の結果から、我々は disconnection 2 から導かれる **6** を最適な閉環前駆体と選定し、本化合物の合成を検討することとした。

閉環前駆体 **6** の逆合成解析から、以下の 2 案を作成した。第一案を以下に示す。

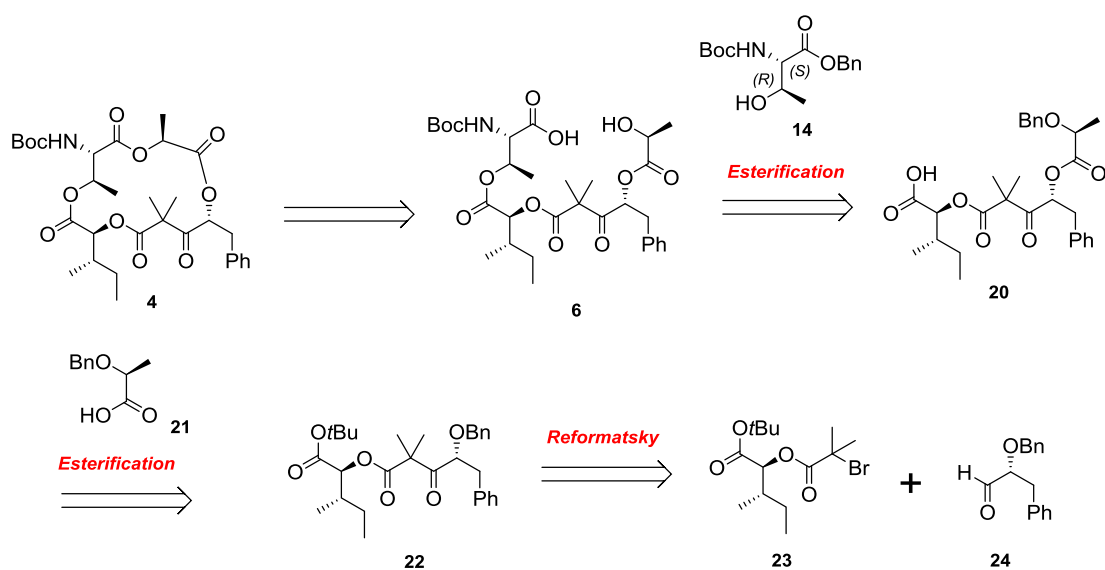


Scheme 1. Prunustatin A の逆合成解析①

閉環前駆体 **6** は、セリン誘導体 **14** と β -ヒドロキシエステル誘導体 **15** から得られるカルボン酸との縮合反応で得るものとし、**15** はアルコール **18** とカルボン酸 **19** の縮合反応から導かれる **17** とブロモエステル **16** との Reformatsky 反応を用いる炭素-炭素結合形成反応によって合成することとした。本逆合成解析において懸念される点は、

Reformatsky 反応による 4 級炭素中心の構築が可能かどうかということである。二置換体タイプの炭素-炭素結合形成反応に対して Reformatsky 反応を使用している例は存在するものの、無置換もしくは一置換体の場合と比較して圧倒的に少ないことが文献調査の段階で判明していた。

二番目の逆合成解析は、若干収束性には欠けるものの、より確実性が高い反応を採用していること、そして飯尾らが用いている中間体 **22** が使用可能なことも魅力的な点である。閉環前駆体までの逆合成解析を以下に示す。

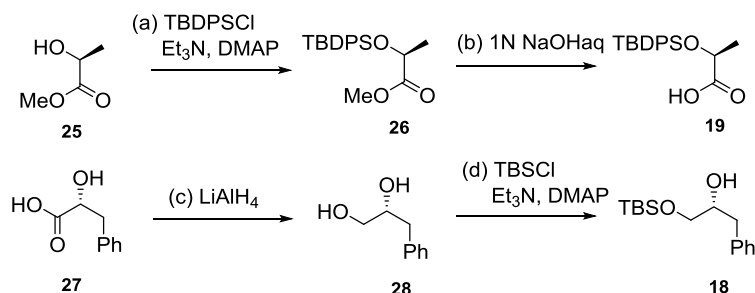


Scheme 2. Prunustatin A の逆合成解析②

案①とは、Reformatsky 反応の基質として α -オキシプロピオン酸部を欠く **24** を用いる点が異なっており、反応後に **21** を導入することで案①で懸念された Reformatsky 反応による四級炭素中心の構築の問題点を回避できる可能性がある。この 2 つの合成計画に基づき、実際の全合成研究に着手した。

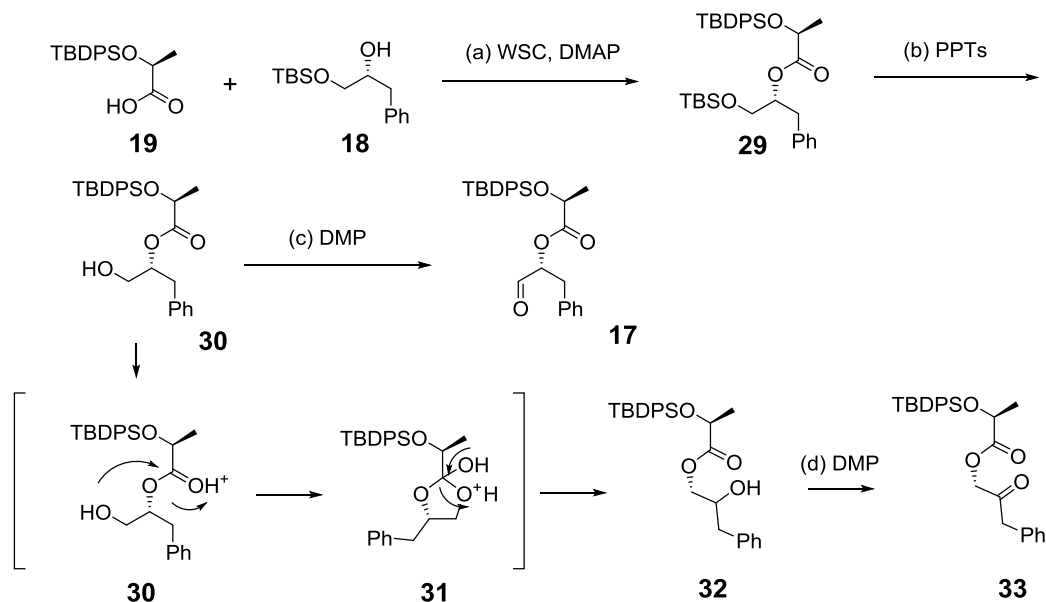
第3節 Prunustatin A の閉環前駆体の合成検討

第2節の研究計画で立てた逆合成解析に従い fragment の合成を開始した。



Scheme 3. Reagents and conditions : (a) TBDPSCI, Et₃N, cat. DMAP, THF, room temperature, 3h, 85%; (b) 1N NaOH aq, MeOH, rt, o.v.n., 96%; (c) LiAlH₄, THF, rt, o.v.n., 55%; (d) TBSCl, Et₃N, cat. DMAP, CH₂Cl₂, rt, o.v.n., 72%.

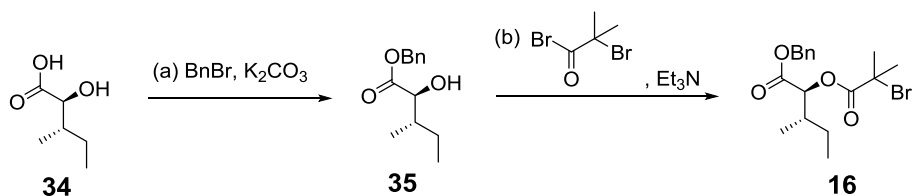
市販の(*S*)-乳酸のメチルエステル **25** の水酸基を TBDPS 基で保護した後、エステルの塩基性加水分解によってカルボン酸 **19**⁸⁾を得た。もう一方の fragment **18** については市販の(*R*)-2-フェニル酪酸を出発原料とし、LiAlH₄ を用いてカルボン酸をアルコール **28** へと変換後、TBSCl を用いて1級水酸基を選択的に保護基してアルコール体 **18** へと導いた。



Scheme 4. Reagents and conditions : (a) WSC, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 20 min, 82%; (b) PPTs, EtOH, rt, o.v.n., 52%; (c) DMP, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 81%; (d) DMP, CH₂Cl₂, rt, 3 h.

カルボン酸 **19** とアルコール **18** に対し、WSC を用いて縮合を行い、続いて触媒量の PPTs で脱 TBS 化し **30** に変換した。脱 TBS 化反応の際、Scheme 4 に示した転位反応によってケトン **33** が副生したため収率が低下した。得られたアルコールは Dess-Martin 酸化によって目的のアルデヒド **17** へと導いた。

α -ハロエステル部 **16** の合成は、市販の(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-メチルペンタン酸 **34** をベンジルエステルとした後、水酸基を 2-ブロモ-2-メチルプロパノイルブロミドによってアシル化することによって行った。



Scheme 5. Reagents and conditions : (a) BnBr, K₂CO₃, CH₃CN, rt, 4 h, 82%; (b) 2-Bromoisobutyryl Bromide, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 83%

2つのフラグメントの合成が完了したので、鍵反応である Reformatsky 反応を検討することとした。Reformatsky 反応に使用する金属としては Zn の他に原子半径の大きい Sm を使用した例が多数存在していることから、この2つの金属を用いて検討を行うことにした。結果を Table 1 に示す。

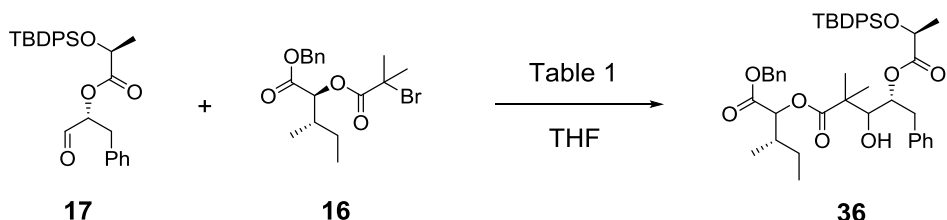


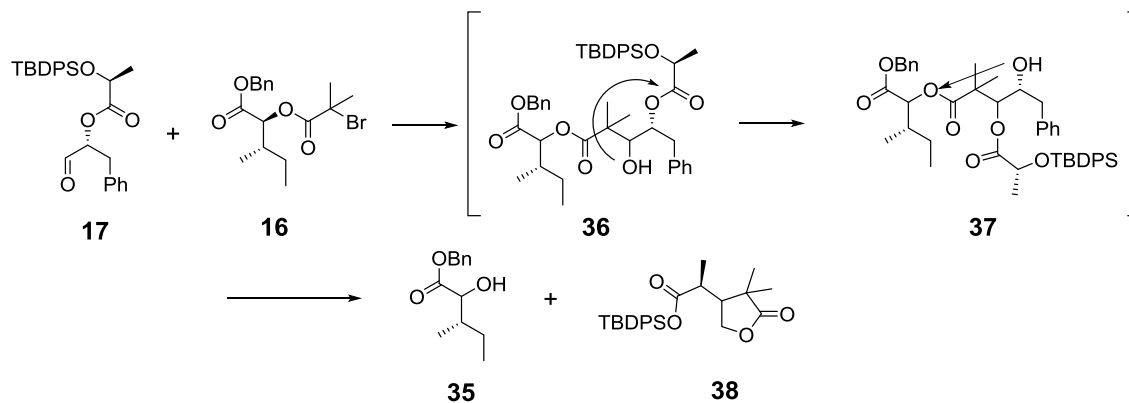
Table 1. Reformatsky 反応の検討

	試薬	溶媒	反応温度	反応時間	収率
entry 1	Rieke Zn	THF	reflux	45 min	0 %
entry 2	SmI ₂	THF	r.t.	2 h	0 %
entry 3*	Zn, cat TMSCl	THF	reflux	45 min	0 %

*) Zn 粉末を塩酸で活性化して使用

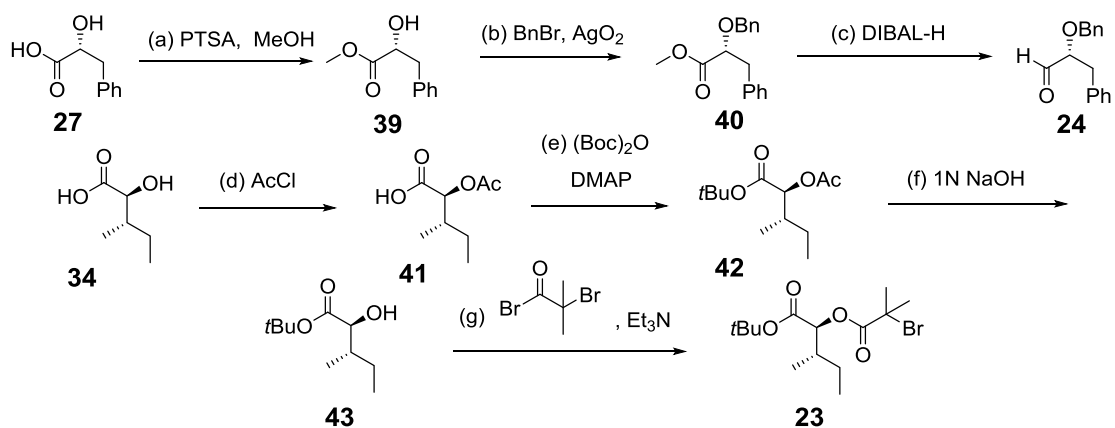
Aldrich から市販されている Rieke Zn を用いて反応を行ったところ、目的の化合物は全く得られず原料が回収された (entry 1)。そこで、四級炭素構築に際しての立体障害の軽減を目的として、より大きな原子半径を持つ SmI₂ を用いたが、目的物を得ることはできなかった (entry 2)。Rieke Zn や SmI₂ は市販品であるため、移動、保存等の

際に活性を失う可能性も高いことから、市販の Zn 粉末を塩酸で洗浄することによって活性化した Zn 試薬を試したところ、目的の化合物の生成は観察されなかったものの、原料は消失し多くの分解物が生じた。**36** はジメチル基を有しているため Thorpe-Ingold 効果によって五員環の生成が容易であることが予想される。したがって、分解物が生成したという結果から、Reformatsky 反応後の中間体におけるアシル基の転位 (**36**→**37**) に起因する副反応が起こっている可能性が示唆される。



Scheme 6. Reformatsky 反応における基質分解の可能性

以上の結果から、案①の合成計画によって目的の化合物を合成するのは困難と判断し、案②の合成計画に従って合成を進める戦略へと移行することとした。

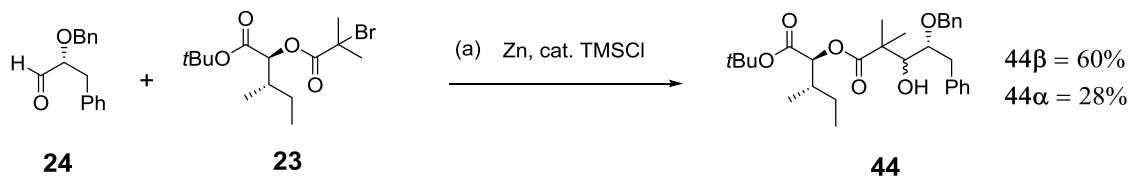


Scheme 7. Reagents and conditions : (a) PTSA, MeOH, reflux, 3 h, 92%; (b) BnBr, Ag₂O, THF, rt, o.v.n., 54%; (c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2 h, 88%; (d) AcCl, neat, 100°C, 2 h, 60%; (e) (Boc)₂O, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 45%; (f) 1N NaOH aq, MeOH, rt, o.v.n., 99%; (g) 2-Bromoisobutyryl Bromide, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 86%

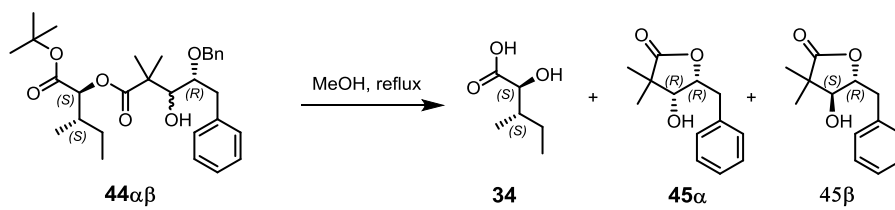
市販の (*R*)-フェニル乳酸をメチルエステルとした後、Bn 基による保護を酸化銀を用いて行った。**40** を -78°C で DIBAL-H で処理し同温でクエンチしたところエステルを直接アルデヒド **24**⁹ へと還元することができた。

もう一方のフラグメント **23**¹⁰ は、ヒドロキシカルボン酸 **34** の水酸基をアセチル基で保護した後、カルボン酸を *t*Bu エステル **42** とし、次いで脱アセチル化、プロモアシル化を経て合成した。

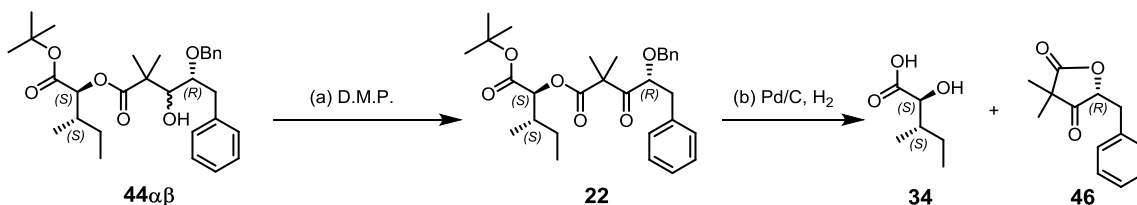
案①では不成功に終わった Reformatsky 反応だが、**36** の場合に分解物が生じた条件である活性化 Zn を用いて行ったところ、アルデヒド体 **24** にアシル基が存在しないため、分解物をほとんど与えることなく目的物である β ヒドロキシエステル体をジアステレオマー比 2:1、86% の高収率で得ることができた。ジアステレオマーの立体配置は、それぞれを文献既知のラクトン誘導体 **145α**, **145β** に変換することによって決定した。



Scheme 8. Reagents and conditions : Zn, cat. TMSCl, THF, reflux, 1.5 h, 88%



Scheme 9. β ヒドロキシエステルの分解と絶対立体配置の決定



Scheme 10. Reagents and conditions : (a) D.M.P, CH_2Cl_2 , rt, 3h, 99%; (b) Pd/C , H_2 , MeOH , rt.

得られた β -ヒドロキシエステルを Dess-Martin 酸化で β -ケトエステル **22** に変換後、脱 Bn 化を試みたが、通常の Pd/C , H_2 の条件では目的物が得られず 5 員環ラクトン **46** の生成が確認されるのみだった。**36** の場合と同様、5 員環ラクトンの形成が非常に速いことが判明したので、五員環の形成を抑制するために以下のようなルートの変更を考えた。

すなわち、セリン部を導入した後脱ベンジル化を行うというもので、これは、アミノ基とエステル部のカルボニル酸素原子が分子内で水素結合を形成することによって、5 員環ラクトンが生成しにくいコンフォメーションになるのではないかとこの仮説に基づいている。この仮説は MM 計算によって算出した **48** の最安定配座からも支持された。

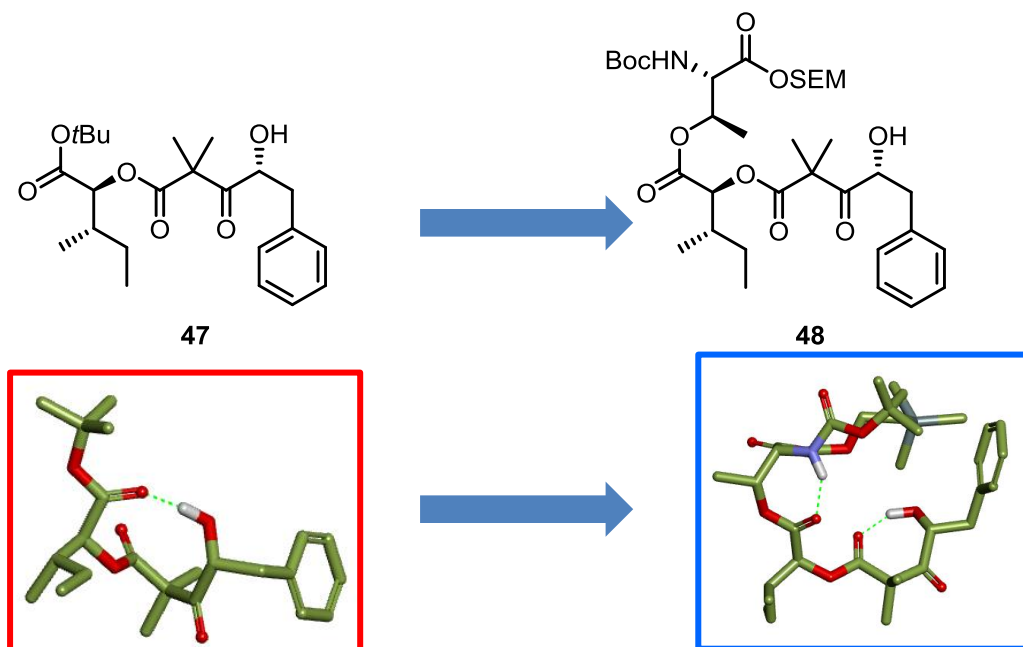
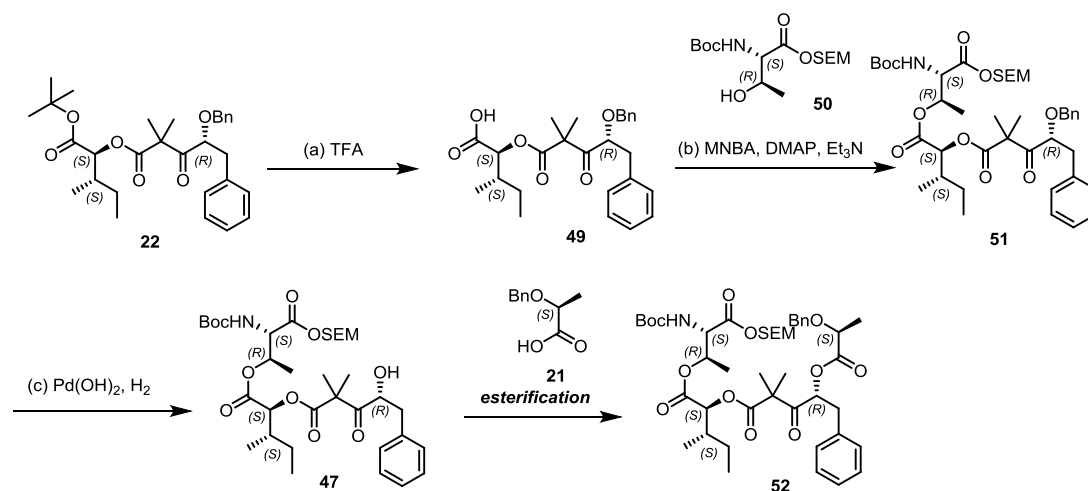


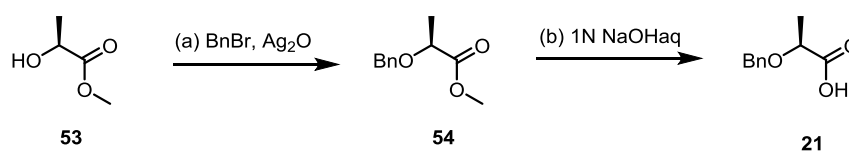
Figure 6. MM 計算より算出したアルコール体の最安定構造



Scheme 11. Reagents and conditions : (a) TFA, CH_2Cl_2 , rt.; (b) **6**, MNBA, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, o.v.n., 79% (2 steps); (c) Pd(OH)_2 , H_2 , AcOEt, rt, 1 h, 95%

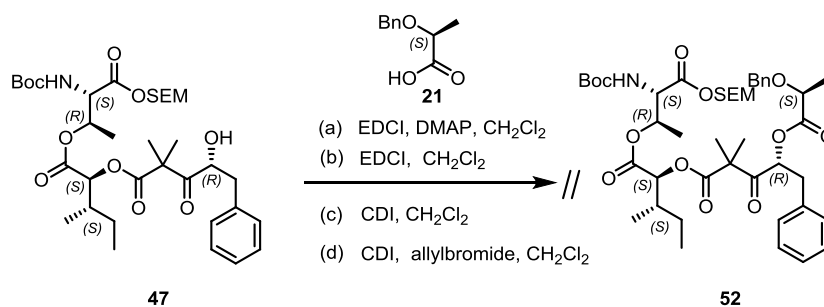
この仮説に従って、 β -ケトエステル **22** の加水分解後、椎名法を用いてセリン誘導体 **50**¹¹ 部を 2 工程 79% で導入した後、脱 Bn 化を行ったところ、ラクトン形成は起こらず高収率で目的とするアルコール体 **47** を合成することに成功した。

次の **47** のエステル化反応に先立ち、カルボン酸 **21**¹² 合成を行った。市販の (*S*)-乳酸メチルから BnBr, Ag_2O の条件で Bn 化を行った後、エステルの加水分解により目的とするカルボン酸 **21** を得た。



Scheme 12. Reagents and conditions : (a) BnBr, Ag_2O , THF, rt, 5 h, 65%; (b) 1N NaOHaq, MeOH, rt, 3 h.

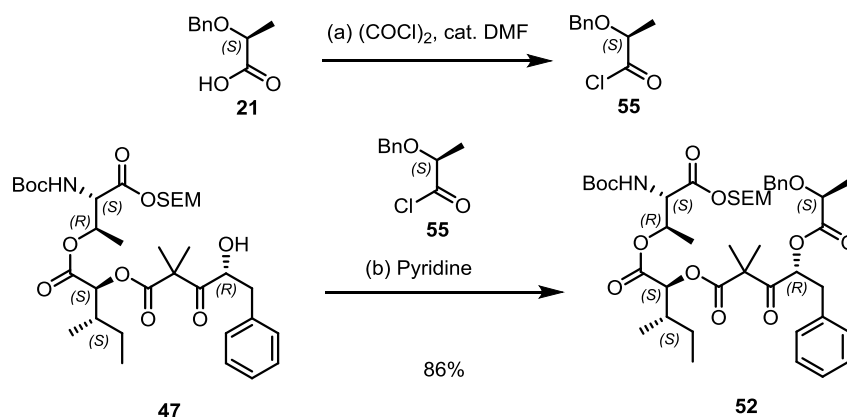
続いて、エステル化反応の検討を開始した。



Scheme 13. エステル縮合反応の検討

47 のカルボン酸 **21** との縮合反応は、EDCI や carbonyldiimidazole (CDI) 等の種々の縮合剤を用いて行ったが、5員環ラク톤の形成と思われる副反応がおり、いずれの条件でも目的物が得ることはできなかった。

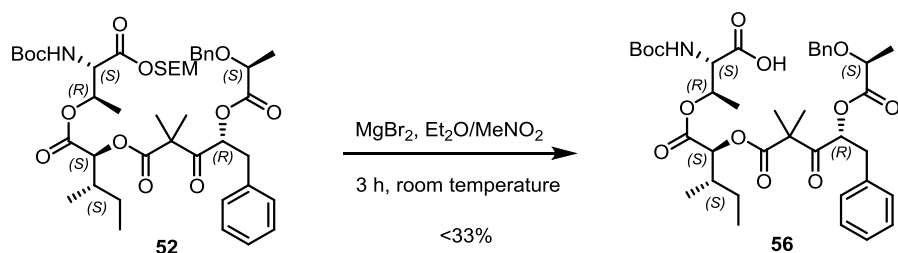
そこで、縮合反応の中でも強力な条件である酸クロライドを用いる手法へと変更することにした。また、5員環ラク톤の形成よりも分子間反応を優先させるべく、化学量論量以上の反応剤と塩基を用いることとし次の反応を行った。



Scheme 14. Reagents and conditions : (a) $(\text{COCl})_2$, cat.DMF, CH_2Cl_2 , 0 °C to rt, 1 h + 2h, 100%; (b) **18**, Pyridine, CH_2Cl_2 , rt, 1 h, 86%.

カルボン酸 **21** を、 $(\text{COCl})_2$, DMF の条件で処理することによって系内で発生させた酸クロライド **55** (10 equiv) に対し、10 当量のピリジンの存在下 **47** を加えたところ、分解物を得ることなく目的とするエステル体 **52** を 86% の収率で得ることに成功した。

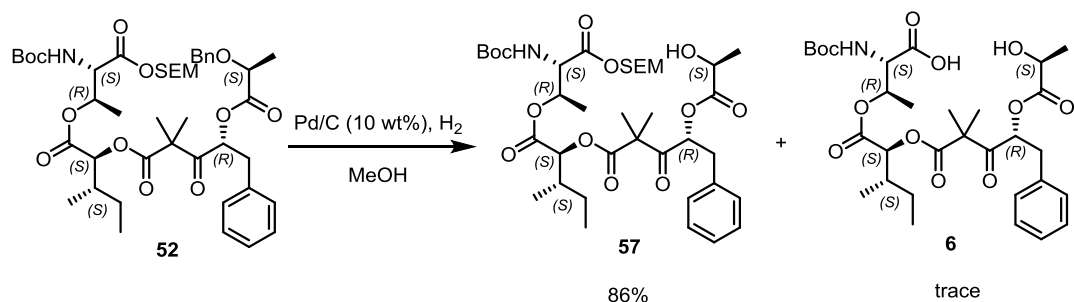
続いて、脱保護工程を行うこととした。当初は段階的に脱保護を行うべく、SEM エステルを最初に脱保護した後、脱 Bn 化を行う計画を立てた。



Scheme 15. SEM 基の脱保護

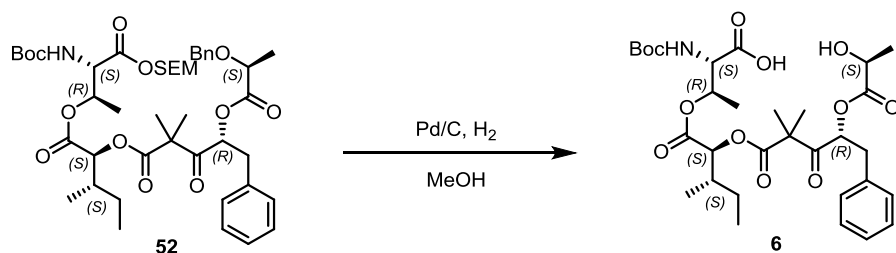
保護基には Boc 基、Bn 基が存在するため、これらと区別できる脱保護条件を探索しなければならない。文献調査の結果、 MgBr_2 を用いる条件は SEM 基の脱保護を行うことが出来、かつ Boc 基はこの条件に耐えるため、この脱保護条件を活用することとした。しかしながら、 MgBr_2 を用いる条件では、目的物は得られるものの再現性が非常に悪くかつ低収率でしか目的物が取得できない結果が得られた。再現性が悪い原因として、目的物がカルボン酸であるため分液操作の段階で水槽から抽出しきれないことが考えられた。それゆえ、SEM 基の脱保護には反応条件、クエンチ操作で水を使用しない条件にて行わなければならない。

ひとまず SEM 基の脱保護は後回しとし、先に Bn 基を脱保護することとした。ここで、興味深いことに脱 Bn 化の条件において、目的物が高収率で得られ、かつ微量に SEM 基も脱保護された化合物、すなわち閉環前駆体 **6** に変換されている化合物が得られていることが分かった。



Scheme 16. Pd/C(触媒量)を用いた脱 Bn 化

この水素添加の Pd/C 条件にて SEM 基も同時に脱保護される理由の考察として、Pd/C の微量の酸性成分、例えば不純物として混入している PdCl_2 が SEM 基のアセタール部分に作用し脱保護されているのではないかと考えられる¹³。



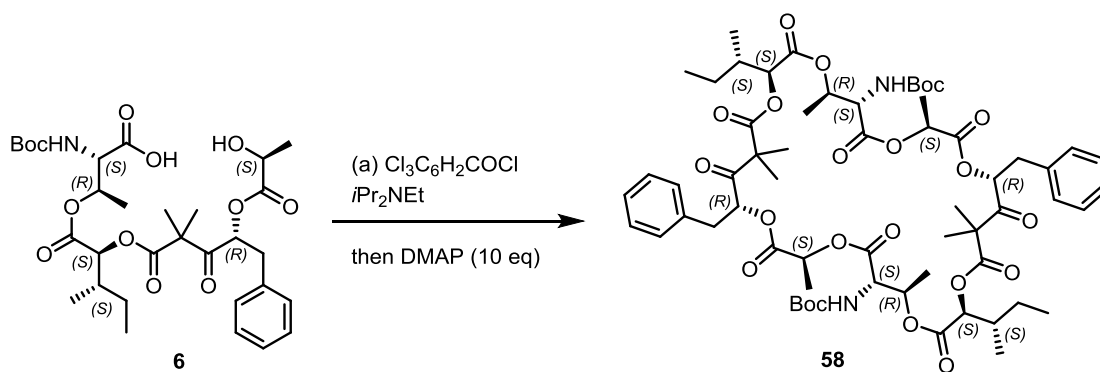
Scheme 17. Reagents and conditions : (a) Pd/C, H₂, MeOH, rt, o.v.n., 96%.

そこで、触媒量ではなく化学量論量以上の Pd/C を使用することで目的物が得られるのではないかと考えた。実際に反応を行ったところ、予想通り、脱 Bn 体と同時に SEM 基も同時に脱保護されている所望の閉環前駆体 **6** を得ることに成功した。本条件での SEM エステルの脱保護は、世界でも例がなく新しい脱保護条件と言える。しかしながら、Pd/C は売られているメーカーやロットの違いで酸性度が異なることが知られており、用いるロットによっては本反応は進行しないこともあり、反応の再現性には注意が必要となる。

いずれにせよ、目的とする閉環前駆体を得ることができたため、続いて閉環反応の検討を行うこととした。

第4節 Prunustatin A および SW-163A の全合成

閉環前駆体の合成が完了したので、鍵となるマクロラクトン化反応の検討を開始した。マクロラクトン化反応の方法としては、2,4,6-トリクロロベンゼンを用いる山口ラクトン化法¹⁴、2-ハロ-N-アルキルピリジニウムを用いる向山法¹⁵、2,2'-ジピリジルジスルフィドとホスフィンを用いる Corey-Nicolaou 法¹⁶などが挙げられるが、近年では非常に強力な MNBA を用いる椎名法が汎用されつつある。最初の検討では、従来から広く使用されている山口マクロラクトン化法を試みた。



Scheme 18. Reagents and conditions : (a) Cl₃C₆H₂COCl, DIPEA, THF, rt, 2 h, then DMAP, CH₂Cl₂, rt, o.v.n., 31%.

しかしながら、得られたのは目的物ではなく閉環前駆体が2量化した30員環マクロラクトン化合物 **58** であった。マクロラクトン化反応において2量体の生成は不可避であることも多く、2量化を抑えることを目的として

- ① 高希釈条件で反応を行うことにより分子間反応を抑制する
- ② 基質を長時間かけて滴下することによって、より高希釈条件を維持する
- ③ 基質がとり得る立体配座の自由度を上げるために加熱条件下で反応を行う
- ④ マクロラクトン化の手法を変更する

などの方法がよく用いられる。本合成研究では、上記の条件の全てが適用可能な方法として、MNBA 試薬を用いる椎名法¹⁷に着目し、Table 2 に示す条件下反応を行った。

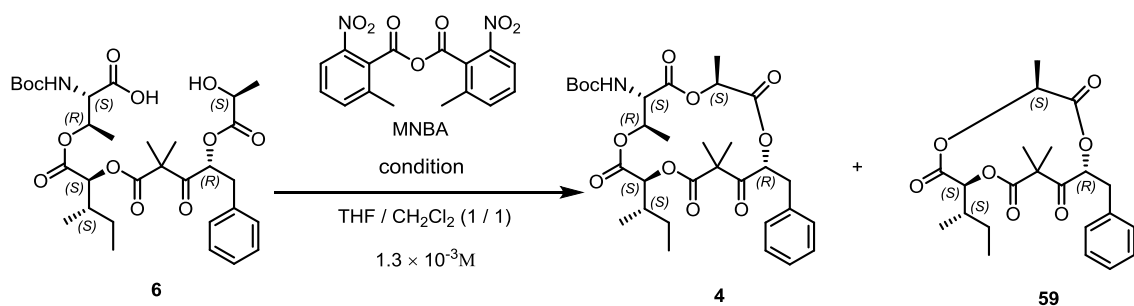
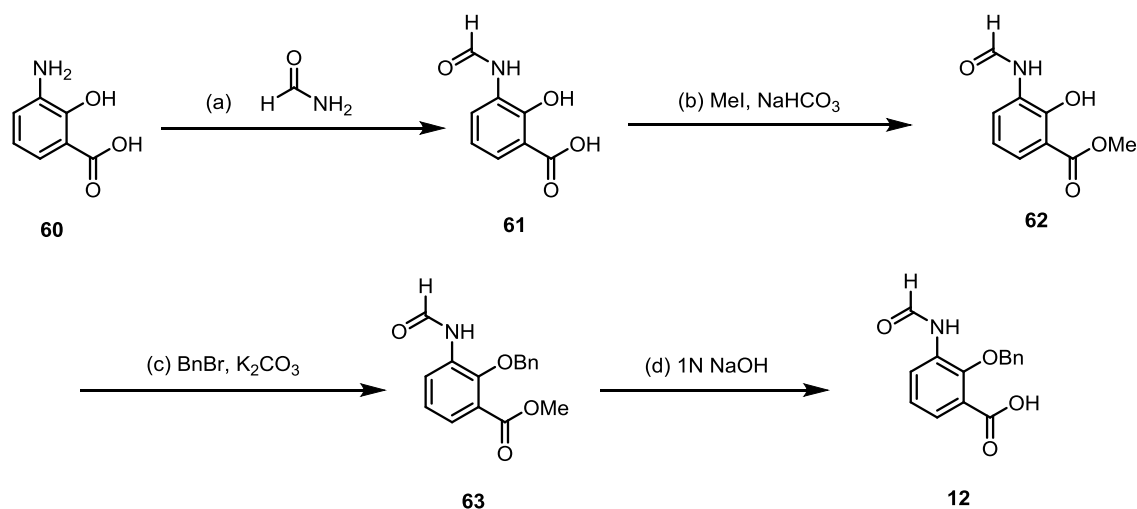


Table 2. マクロラクトン化反応の検討

Entry	Conditions	Yield % (4)	Yield % (59)
1	MNBA (1.5 equiv), DMAP (3.0 equiv) CH ₂ Cl ₂ , reflux	60	14
2	MNBA (1.5 equiv), DMAPO (0.25 equiv) Et ₃ N (3.75 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt	36	36
3	MNBA (1.5 equiv) DMAPO (0.25 equiv), CH ₂ Cl ₂ , rt	41	26
4	MNBA (1.5 equiv), DMAPO (3.0 equiv) CH ₂ Cl ₂ , rt	45	10

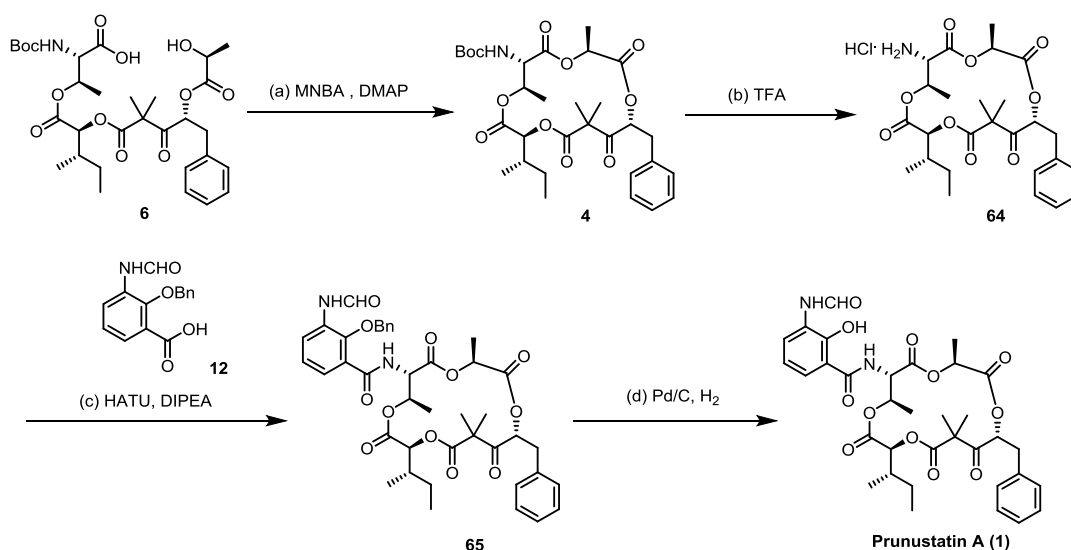
Entry1~4 のすべてにおいて、高希釈下シリンジポンプを用いた長時間の滴下という条件で反応を行った。ジクロルメタン中3当量の DMAP の存在下 1.5 当量の MNBA と加熱還流したところ、分子内のエステル交換反応生成体である 11 員環ラクトン **59** が副生したものの、目的とする 15 員環ラクトン **4** を 60% の収率で得ることに成功した (entry 1)。59 の副生を抑制すべく、塩基をマクロラクトン化反応に有利とされる DMPAO に変更し室温下反応を行ったが、逆に 59 の副生が増大した (entry 2)。この傾向は DMPAO の当量数などを変更しても変化はなかった (entries 3 and 4)。

鍵となるマクロラクトン化反応が成功したので、Prunustatin A の全合成に向けて側鎖部位であるサリチル酸誘導体の合成を行った。



Scheme 19. Reagents and conditions : (a) Formamide, neat, 150 °C, 2h, 99%; (b) MeI, NaHCO₃, DMF, rt, 5 h, 57%; (c) BnBr, K₂CO₃, DMF, 60 °C, 3 h; (d) 1N NaOH aq, MeOH, rt, o.v.n., 85% (2 steps).

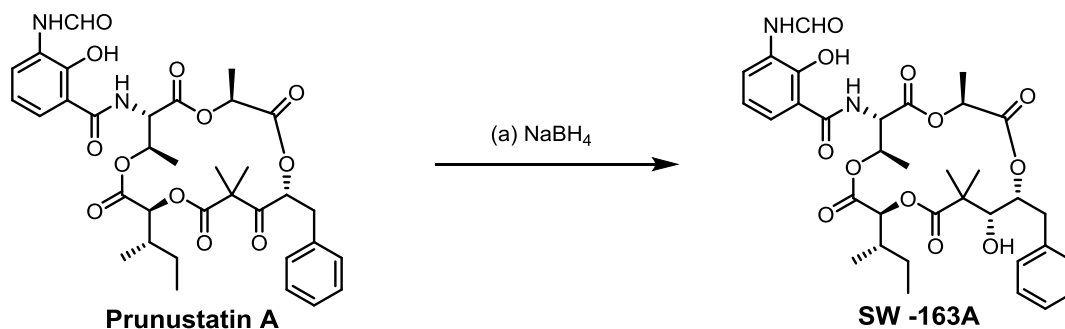
市販のアミノサリチル酸 **60** を出発原料とし、ホルムアミドを無溶媒条件下、150°C で加熱することでホルムアミド体 **61** とし、次いでカルボン酸を MeI を用いてメチルエステル化した後、フェノール性水酸基を Bn 基で保護、最後にメチルエステルを加水分解することで、目的とするサリチル酸誘導体 **12**¹⁸ に変換した。



Scheme 20. Reagents and conditions : (a) MNBA, DMAP, THF/CH₂Cl₂, 50 °C, o.v.n., 60%; (b) TFA, CH₂Cl₂, rt, 3 h; (c) **7**, HATU, DIPEA, DMF, rt, 1 h, 96%; (d) Pd/C, H₂, AcOEt, rt, 3 h, 88%.

15員環マクロラクトン **4** へのサリチル酸部の導入は、TFA で脱 Boc 化した後 **64** を HATU で処理することにより行った。最後に、Pd/C を用いて脱 Bn 化することで、世界初となる Prunustatin A の全合成を達成した¹⁹。総 11 工程、総収率 26% という非常に効率的な全合成であることから、抗がん剤開発を視野に入れた誘導体の合成への応用が期待される。

次に Prunustatin A をその類縁体である SW-163A へ変換することを検討した。



Scheme 21. Reagents and conditions : (a) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 3 h, 58%.

Prunustatin A を NaBH₄ で処理したところ、単一のジアステレオマーとして SW-163A が得られた。還元を選択性は、C-14 位のジメチル基と C-3 位のメチル基が α 面に張り出しており、それらとの立体障害を避けるようにヒドリドが β 面からカルボニルに攻撃した結果と考えられる。Prunustatin A および SW-163A の ¹H NMR, ¹³C NMR, HR Mass, IR, 旋光度のデータは、共に天然体と良く一致した。

第2章 Neoantimycin の全合成

第1節 Neoantimycin の生物活性と構造的特徴

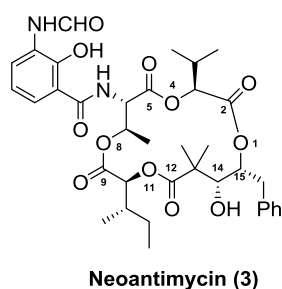


Figure 7. Neoantimycin の構造.

Neoantimycin (3)⁵ は1967年に抗菌作用を有する生理活性物質として単離された15員環マクロラクトン化合物であり、第1章で全合成を達成した prunustatin A および SW-163A はこの Neoantimycin Family に属している。Neoantimycin は2014年に抗菌作用に加えて K-ras²⁰ 阻害作用を示すことが明らかとなったことから、がん創薬研究の魅力的なツール化合物として今後活用される可能性を秘めている。また、がん細胞の薬剤耐性化に関与する糖タンパク質として知られる P-gp が高発現している細胞液中においても、その K-ras 阻害作用がほとんど低下しないことから、P-gp の発現が亢進しているがん細胞に対して効果的に機能することが示唆される。このように neoantimycin は生物学的にも非常に興味深い作用を持つことから、本天然物の合成に着手した。

第一章で述べた prunustatin A および SW-163 A と同様、neoantimycin も4種のヒドロキシカルボン酸から構成される15員環マクロラクトンの骨格を有しており、側鎖にはサリチル酸誘導体が存在する。構造的にも prunustatin A と類似しているため、同様の合成戦略が適用できるかどうか neoantimycin の全合成の成否の鍵を握る。

Neoantimycin と prunustatin A の構造的な違いは、C-3位の *i*-Pr 基と Me 基である。*i*-Pr 基は Me 基と比較して嵩高いので (A-Value Me: 1.70; *i*-Pr: 2.30)、prunustatin A のマクロラクトン化と同様に O4-C5 結合で閉環を行うことを想定した場合、閉環前駆体のコンフォメーションの変化により、閉環反応が進行しない可能性も排除できない。

本研究では、MD シミュレーション法に加えて、合成化学者にとってよりなじみがありかつソフトウェアの入手も容易な密度汎関数法 (Density Function Theory, DFT) 計

算を逆合成解析に使用することを考え、まず、すでに合成に成功している prunustatin A (1) の合成に適用することによってその可否を検証することにした。

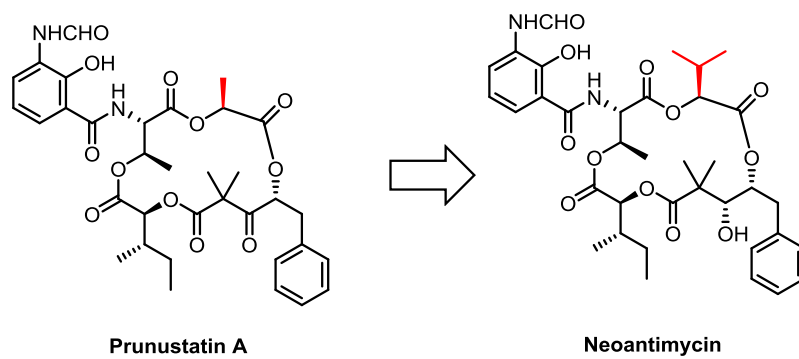


Figure 8. Neoantimycin と prunustatin A の構造的特徴の違い

第2節 Prunustatin A の逆合成解析における DFT 計算の利用

前章で述べた逆合成解析における MD シミュレーション法の活用の概略は以下の通りである。(1) 4種の閉環前駆体の候補化合物の最安定配座を分子力学計算を使用した構造最適化によって求める。ランダムに発生させた複数の初期構造を用いるため、ここで得られる構造はグローバルミニマムと考えられ、環が開いた鎖状に近い構造の可能性もある。(2) (1) で得られたものを初期構造として MD シミュレーションに付し、ある一定時間 (2.0 ns) における分子の動きを再現する。(3) 一定時間における反応点の平均距離を算出し、最も短いものを閉環前駆体の候補とする。これは、閉環体に近い配座をとることができるものほど、閉環時の立体反発は少ないだろうという仮定に基づくものである。

一方、DFT 計算を用いたアプローチは、環化体の最安定構造を DFT 計算で求め、その構造からラクトン部で切断した4種のヒドロキシカルボン酸を発生させ、それぞれを初期座標として DFT 計算による構造最適化を行い、4種の閉環前駆体のうち反応点の距離が最も短いものを最適な閉環前駆体とするというものである。これは閉環の際の歪みが大きいものほど閉環構造からのズレが大きくなるのではないかという仮説に基づいており、MD シミュレーションを用いる手法とは原理的に相補的關係にあるとみなすことができる。このアプローチの可否を検証するために、prunustatin A の合成における4種の閉環前駆体 5-8 にこの手法を適用することとした。

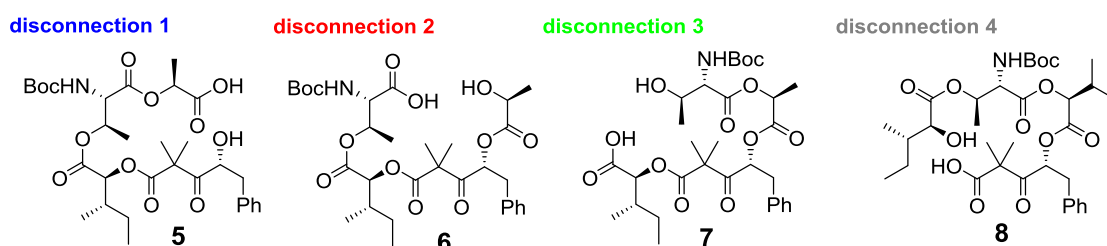


Figure 9. Prunustatin A の閉環前駆体 4 種

DFT および MM 計算は分子モデリング・計算化学のアプリケーションソフトウェアである Spartan'14 (Wavefunction, Inc.) を使用して行った。環化体 4 の三次元構造が全ての計算の基礎となるため、以下のような手順で最安定配座を求めた。MMFF94 力場を使用した “Conformer Distribution” (Monte-Carlo アルゴリズム) 機能を用いて配座探索を行い、最も安定なものを DFT 計算の初期構造とした。DFT 計算は B3LYP/6-31G* レベルで行い、得られた構造についての振動解析により極小値であることを確認した。三次元構造を Figure 10 に示す。

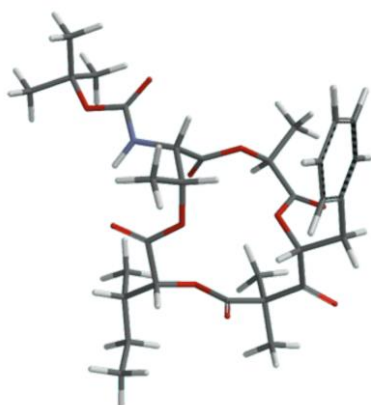


Figure 10. Prunustatin A 環化中間体の最適化構造

環状構造 **4** から4種の閉環前駆体の初期構造の発生の手順を DC1 を例に述べる。(1) 環状構造 **4** の C2-O1 結合を切断してヒドロキシカルボン酸とした。(2) 他の全ての原子の座標を固定した状態でカルボキシル基と水酸基だけを回転させることにより二種の初期構造 **5A**, **5B** を作成した (最終的に反応点の距離が短かかった方を便宜的に A としてある)。この際、発生させたカルボキシル基の初期構造の影響を最小限にするために、**5A** と **5B** におけるカルボキシル基の C=O 結合を逆方向に向かせた。(3) **5A** と **5B** を初期構造として HF3-21G ついで B3LYP6-31G*レベルで構造最適化を行い、得られた構造について振動解析を行い極小値であることを確認した。

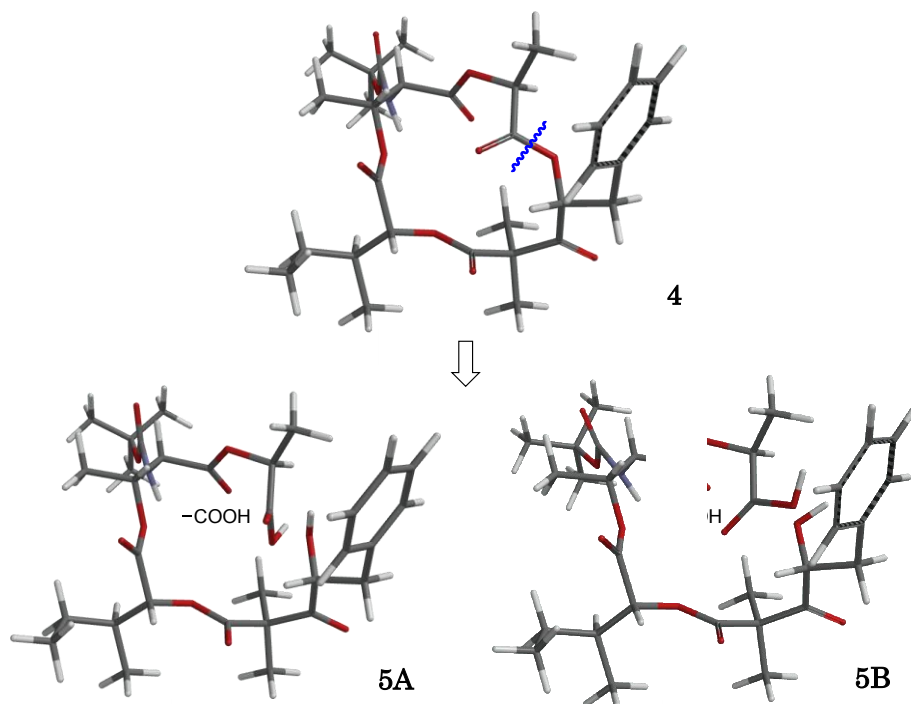
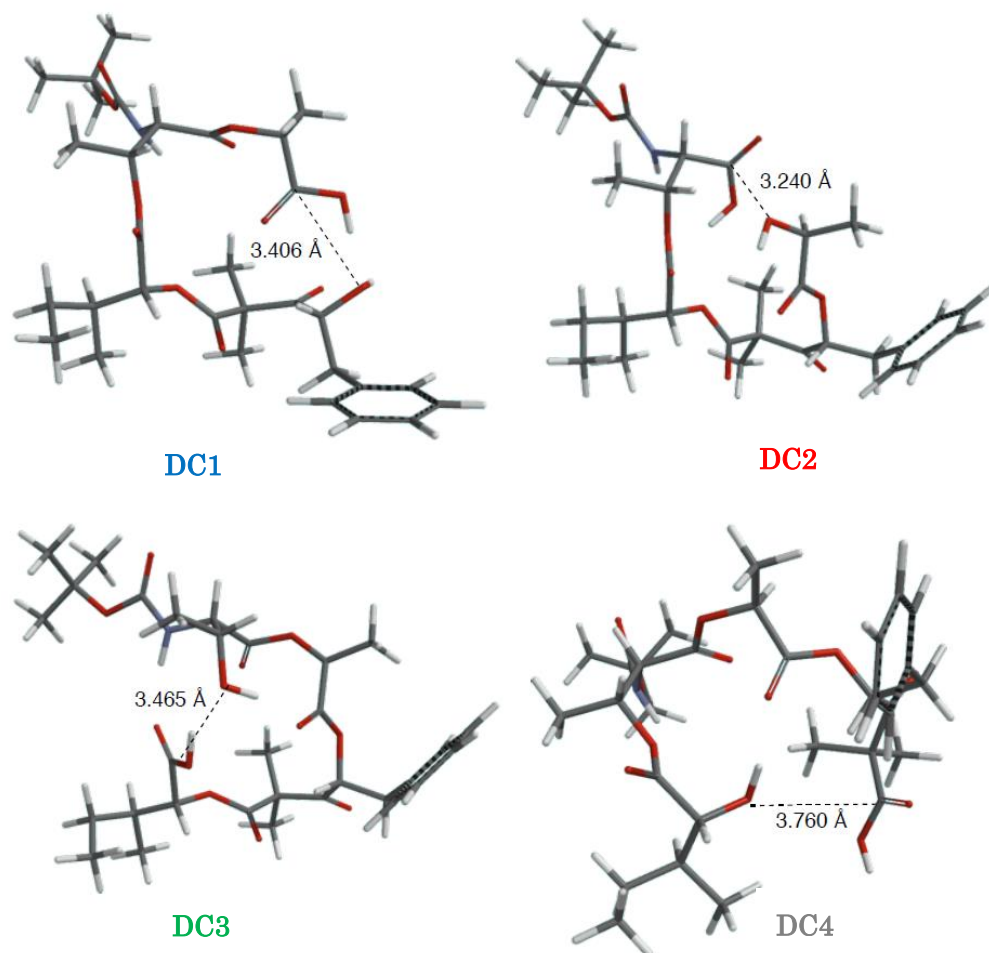


Figure 11. ヒドロキシカルボン酸 **5A** および **5B** の構造

得られたカルボニル炭素原子と水酸基の酸素原子の距離を Figure 12 に示す。二つの初期構造から開始して得られたものが収束して同一の構造になることはなかった。また、比較のため、同じ初期構造について分子力学計算 (MMFF)²¹ で構造最適化を行って得られた値も載せてある。



Structure	bond distances between the bond-forming carbon-oxygen atoms (Å)							
	5 (DC1)		6 (DC2)		7 (DC3)		8 (DC4)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
DFT	3.406	3.554	3.240	3.281	3.465	3.504	3.760	3.776
MMFF	2.995	3.481	3.209	3.445	4.038	3.490	3.139	3.603

Figure 12. Prunustatin A 閉環前駆体 4 種に対する DFT 計算の結果

MD シミュレーション法の場合と同様、DFT 計算においても DC2 に対応するヒドロキシカルボン酸の反応点間の距離が最も近接することが明らかとなり、MD シミュレーションおよび実験結果と一致した。一方、従来天然物の全合成においてしばしば用いられてきた分子力学計算では信頼性の高い結果を得ることは難しいということも明らかになった。

また、この手法は合理的な閉環前駆体の探索だけでなく、望まない副生成物の生成を予測することに使えることが分かった。すなわち、臼杵らは prunustatin A の合成研究において、DC1 に相当する閉環前駆体から環化を行うと、15 員環ではなく O1-C12 で環化して 5 員環を与えることを報告しているが、DC1 の DFT 計算から得られた結果は、5 員環を生成する O1-C12 の距離 O1-C1 よりかなり短いことを示している。

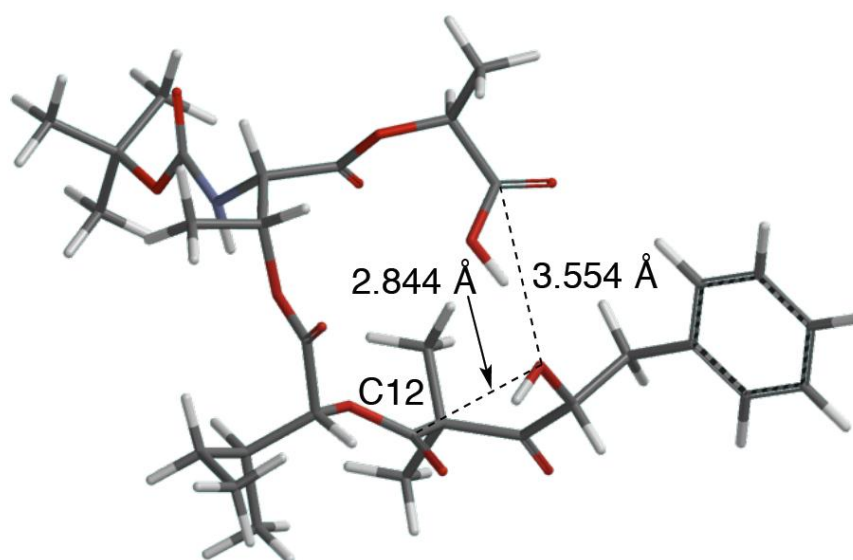


Figure 13. DC1-B の最適化構造

以上により、計算機資源的観点からより一般的な計算手法である DFT 計算が、天然物合成の逆合成解析において有用なツールとなるということを実証することができた。

第 3 節 Neoantimycin の逆合成解析における計算化学的手法の利用

Prunustatin A の合成研究において、MD シミュレーション法および DFT 計算が逆合成解析に有効に活用できることが明らかになったので、その有用性をさらに検証する目的で neoantimycin の逆合成解析に適用することにした。Prunustatin A の場合に準じ閉環前駆体として以下の 4 種のヒドロキシカルボン酸を考えた。注目すべき点は、3 位のイソプロピル基の嵩高さが分子の三次元構造に対して及ぼす影響である。

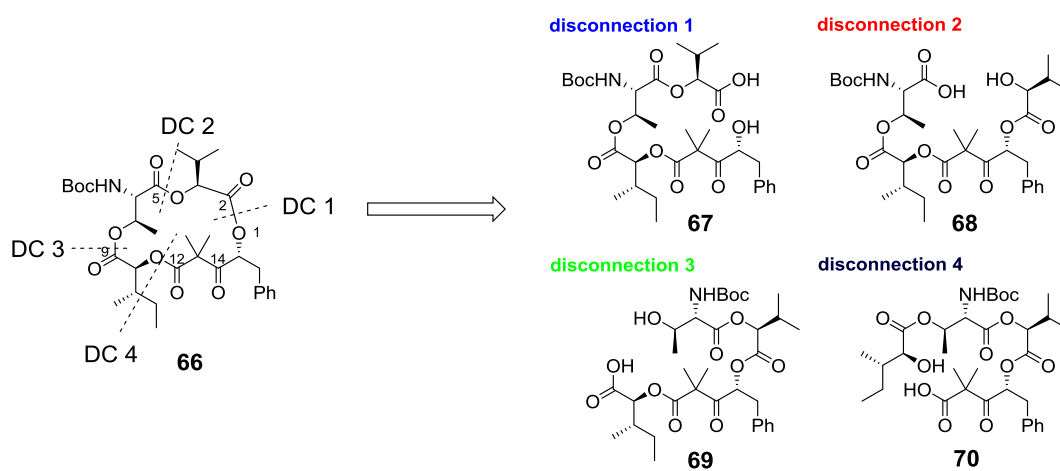


Figure 14. Neoantimycin の閉環前駆体 4 種

Prunustatin A の場合と同様の手法によって、MD シミュレーションを行った。ただし、今回は活性エステルではなくヒドロキシカルボン酸に対して計算を行った。その結果を Figure 15 に示す。

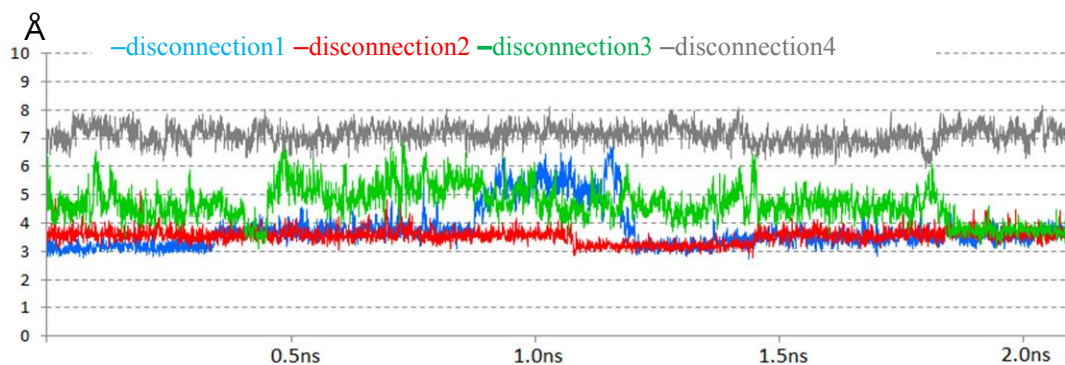
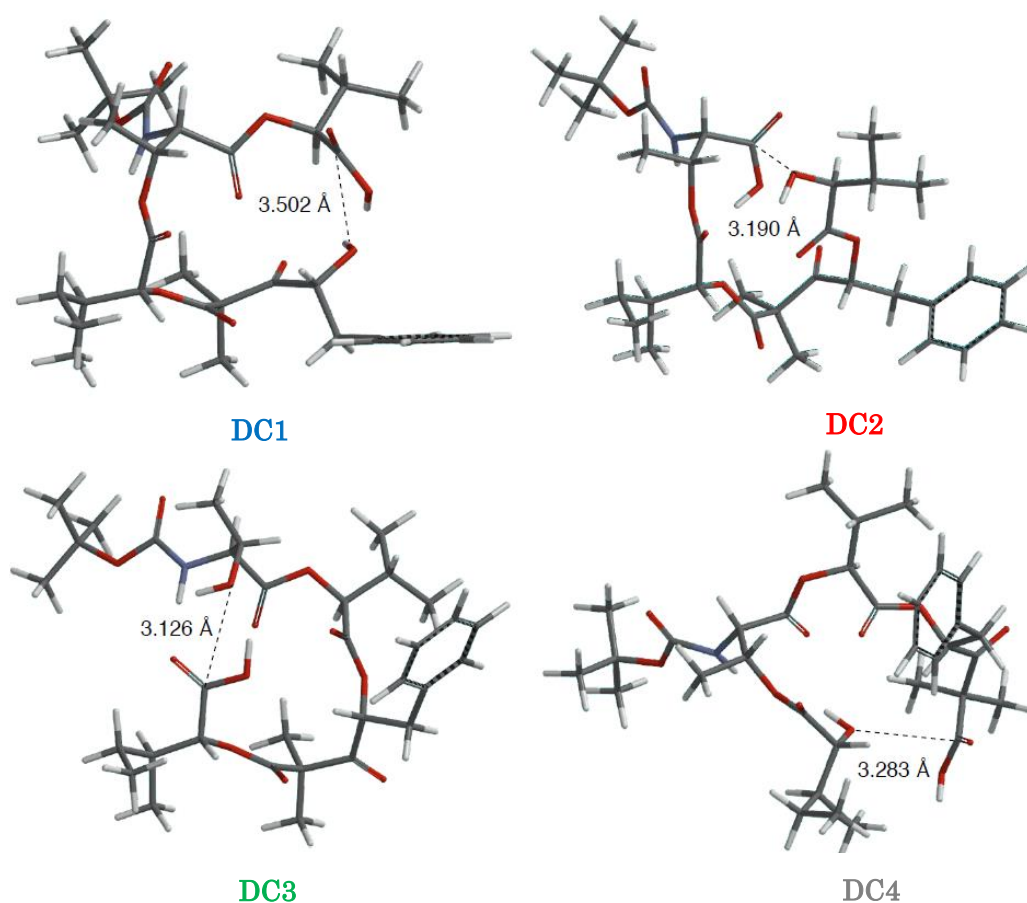


Figure 15. Neoantimycin の閉環前駆体 4 種に対する MD シミュレーションの結果

図から明らかなように、DC1 および DC2 に対応する前駆体 67、68 の反応点が最も

近接するという結果が得られた。ただし、DC1 では、分子内で5員環ラク톤を形成する反応点がより近接しているため、**68**が最適な閉環前駆体という結論が得られた。

Prunustatin A の場合と同様の手法で行った DFT 計算の結果を Figure16 に示す。DFT 計算の結果は、閉環前駆体 DC2 および DC3 に対応する閉環前駆体 **68-69** が最適であることを示している。しかし、MD シミュレーションの結果では DC3 は DC2 と比べると反応点の距離が格段に遠いことが示されていることから、これらの結果を総合的に評価し、DC2 で切断した前駆体が最適な候補化合物と判断した。分子力学計算の結果は、prunustatin A の場合と同様信頼性に欠けるものであった。

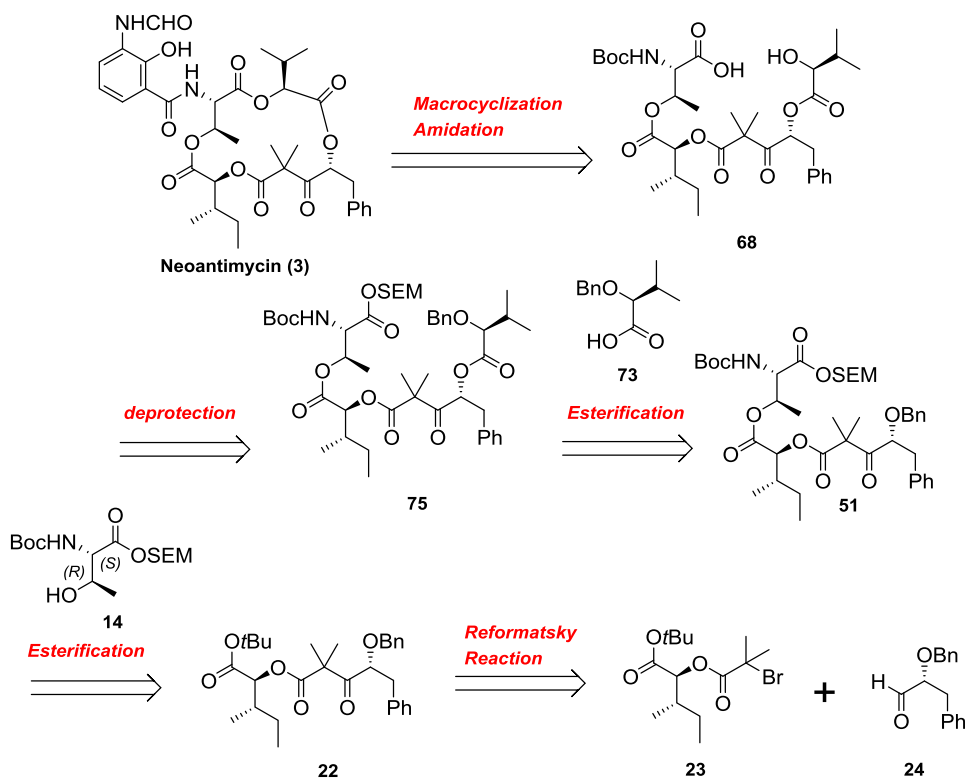


Structure	bond distances between the bond-forming carbon-oxygen atoms (Å)							
	67 (DC1)		68 (DC2)		69 (DC3)		70 (DC4)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
DFT	3.502	3.638	3.190	3.621	3.126	3.776	3.283	3.825
MMFF	3.412	4.015	3.466	3.718	3.678	3.745	3.145	3.563

Figure 16. Neoantimycin 閉環前駆体 4 種に対する DFT 計算の結果

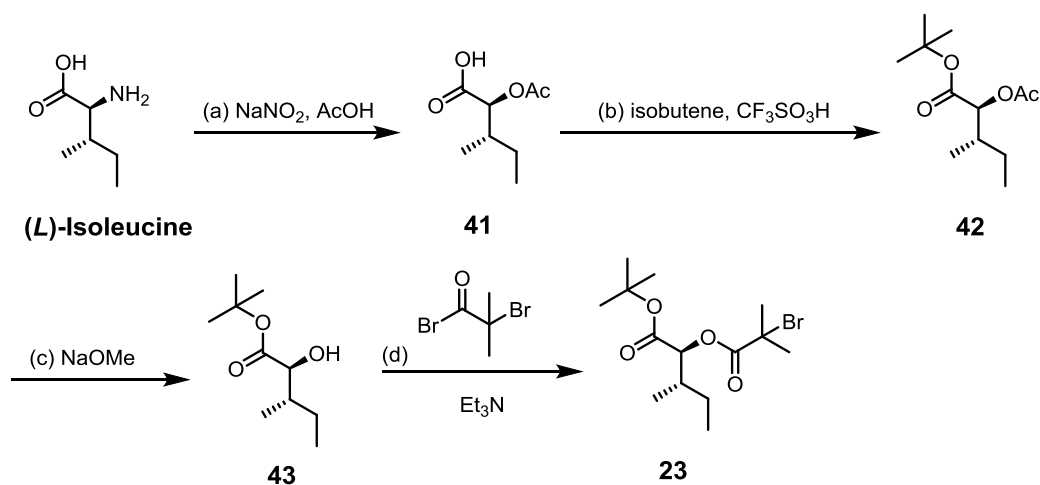
第4節 Neoantimycin の全合成

Neoantimycin の合成戦略は以下に示すように、原理的には prunustatin A の合成における中間体 **51** に対するアシル化剤を **73**²² に変更すればよい。



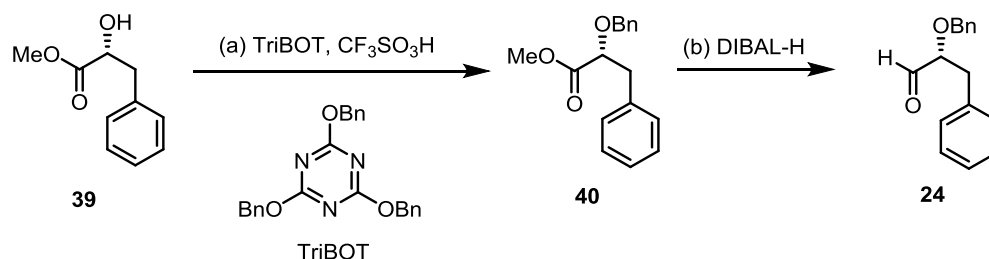
Scheme 22. Neoantimycin の逆合成解析

しかし、prunustatin A の合成の終了後、フラグメント **23** の出発原料であるヒドロキシカルボン酸 **34** が入手困難となったため、合成ルートの変更を余儀なくされた。新たな出発原料として、若干工程数は増えるものの安価で入手が容易である点を考慮し、天然型の (*L*)-イソロイシンを選択した。 α -アミノ基の立体保持での水酸基への変換は、 α -ジアゾカルボン酸を経由する2回の立体反転を伴う反応を利用して行った。また、(Boc)₂O による *t*-ブチルエステル化は収率が低かったため isobutene を使用した結果目的とするエステル体を 97% という高収率で得ることができた。その後の変換は、prunustatin A に準じて行った。



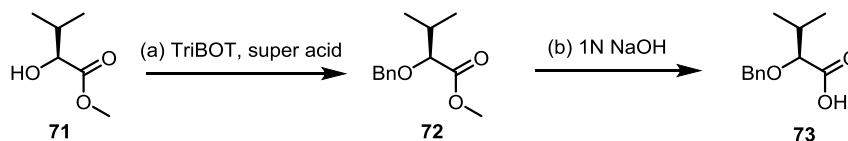
Scheme 23. Reagents and conditions : (a) NaNO₂, AcOH, rt, 3 h, 78%; (b) isobutene, CF₃SO₃H, CH₂Cl₂, -78°C to -20°C, 1 h + 2 h, 88%; (c) NaOMe, MeOH, rt, o.v.n., 99%; (d) 2-bromoisobutyryl bromide, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 81%

また、既知物質であるアルデヒド **24** の合成に関しても、Bn 化の工程を改良した。**39** の Bn 化は当初 BnBr, Ag₂O によって行っていたが収率が中程度であったため種々の Bn 化剤を検討した結果、最近開発された TriBOT²³ が簡便かつ高収率で Bn 化体を与えることを見出した。本条件は塩基を使用せず、酸性条件下速やかに反応が進行することから原料のラセミ化の懸念がなく非常に有用である。



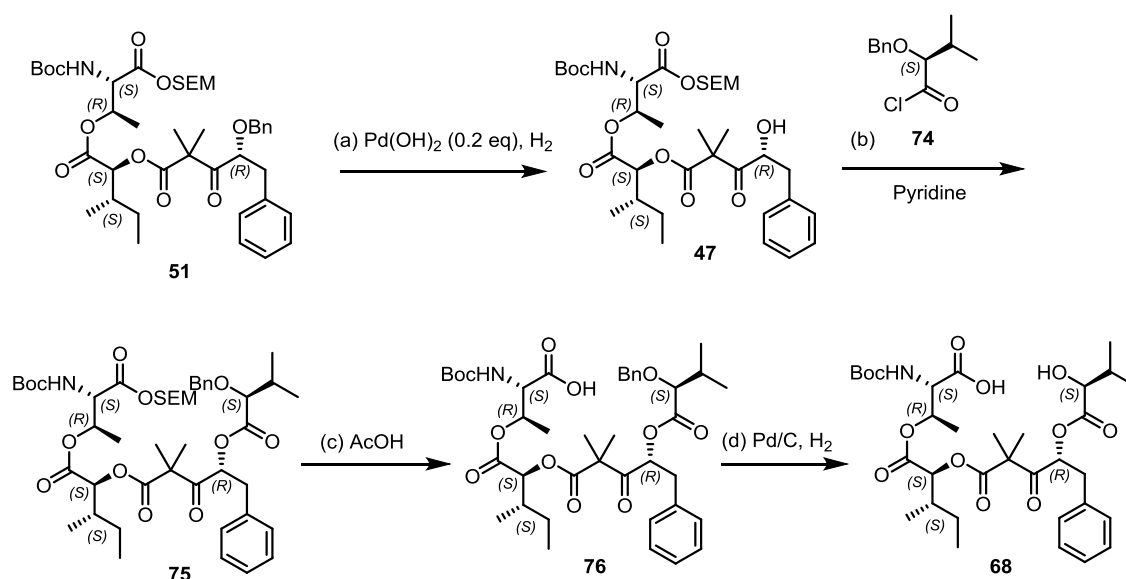
Scheme 24. Reagents and conditions : (a) TriBOT, CF₃SO₃H, MS5A, rt, o.v.n., 91%; (b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2 h, 88%.

さらに本法は、Neoantimycin の合成に必要なフラグメントであるイソプロピル基を有するカルボン酸 **73** の合成にも適用することができた。



Scheme 25. Reagents and conditions : (a) TriBOT, CF₃SO₃H, MS5A, dioxane, rt, o.v.n., 95% (b) 1N NaOHaq, MeOH, rt, o.v.n., 99%

上記二つのフラグメントの合成に関しては改良を加えたが、共通中間体 **4** までの他の経路に関しては問題がなかった。共通中間体 **51** 以降の合成ルートを以下に示す。



Scheme 26. Reagents and conditions : (a) Pd(OH)₂, AcOEt, H₂, rt, 3 h; (b) **74**, Pyridine, CH₂Cl₂, rt, 2 h, 82% (2 steps); (c) AcOH, neat, 60 °C, 16 h, 99% (d) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 5 h, 91%

Prunustatin A との共通中間体 **51** からパールマン触媒を用いて脱 Bn 化を行った後、カルボン酸 **73** から系内で発生させた酸クロライド **74** によってエステル化を行い、neoantimycin を構成する 4 種のエステルをそなえた化合物 **75** まで導いた。続く SEM 基と Bn 基の脱保護に関しては経路の変更を行ったため詳細に述べる。Prunustatin A の合成の際に用いた脱保護の条件は、Pd/C を化学量論量以上用いて両方の保護基を一挙に脱保護するというものだった。これは水素添加の条件が若干酸性側に傾いているために SEM 基も除去されたということだが、本条件は非常に再現性に乏しく、また大量の Pd/C を用いるため大量合成には不向きであった。そこで段階的に SEM 基、Bn 基を脱保護することにし、酸性条件下では容易に除去される Boc 基の存在下、SEM 基を選

択的に脱保護できる条件を検討した結果、酢酸中 60°Cで攪拌することで効率良く目的とするカルボン酸 **76** を得ることに成功した。この条件は SEM エステルの脱保護法としては知られていないことから今後の応用が期待される。目的とするカルボン酸が得られたので、ベンジル基を除去し閉環前駆体 **68** へと導いた。

次に、鍵となるマクロラクトン化反応の検討を、prunustatin A の場合に準じ、椎名法を用いて行った。Prunustatin A と同様の条件、すなわち CH₂Cl₂ 中還流下 MNBA と反応させたところ収率 60%で目的とする環化体 **66** が得られた (entry 1)。反応温度を室温まで下げると 69%に収率が向上した (entry 2)。この理由としては副反応の抑制が考えられる。Prunustatin A の閉環反応では分子内エステル交換反応による 11 員環の副生が確認されたが、今回は低温のためマクロラクトン化反応が優先したとも考えられる。塩基として DIPEA を用いると 63%で **66** を与えたが、大幅な収率の向上にはつながらなかった (entry 3)。一方、塩基を DMAPO にすると劇的に収率が低下した (entry 4)。また、反応系中で発生する水を捕捉する目的で MS 4A を添加してもほとんど効果はなかった (entries 6 and 7)。椎名法にかえて山口法、向山法を試みたが、いずれの場合も目的とする 15 員環成環体を得ることはできなかった。以上の検討結果から、マクロラクトン化の反応条件としては、室温下 MNBA, DMAP を使用する椎名法が最も良いということが明らかになった。

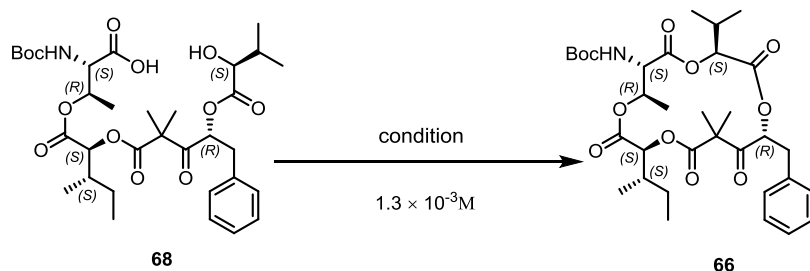


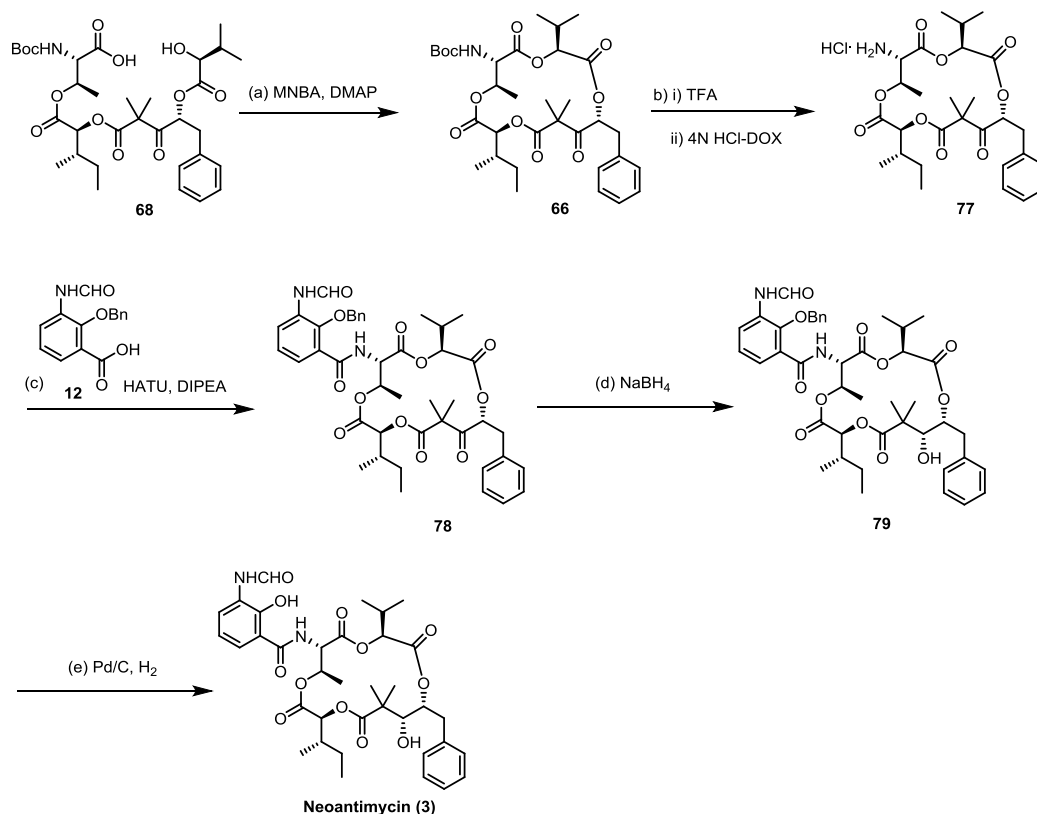
Table 3. マクロラクトン化反応の検討

Entry	Conditions	Yield % (6)
1	MNBA (1.5 equiv), DMAP (3.0 equiv) CH ₂ Cl ₂ , reflux	60
2	MNBA (1.5 equiv), DMAP (3.0 equiv) CH ₂ Cl ₂ , room temperature	69
3	MNBA (1.5 equiv), DIPEA (2.5 equiv) DMAP (0.50 equiv), CH ₂ Cl ₂ , room temperature	63
4	MNBA (1.5 equiv), DMAPO (3.0 equiv) CH ₂ Cl ₂ , room temperature	7
5	MNBA (1.5 equiv), DIPEA (2.5 equiv) CH ₂ Cl ₂ , DMAPO (0.50 equiv), room temperature	10
6	MNBA (1.5 equiv), DMAP (3.0 equiv) MS4A, CH ₂ Cl ₂ , room temperature	68
7	MNBA (2.2 equiv), DMAP (4.5 equiv) MS4A, CH ₂ Cl ₂ , room temperature	64
8	TCBC (1.2 eqiv), Et ₃ N (3.0 equiv) DMAP (5.0 equiv), toluene, reflux	<20
9	2-Choloro-1-methylpyridinium iodide (4.0 equiv) Et ₃ N (7.5 equiv), CH ₃ CN, reflux	0

閉環前駆体の反応点近くの置換基がメチル基から嵩高いイソプロピル基に変わったにもかかわらず、より緩和な条件下閉環反応が進行したという事実は、MD シミュレーションおよび DFT 計算の有用性をさらに実証することになった。

閉環体 **66** から neoantimycin のへのルートを Scheme 27 に示す。閉環体 **66** の TFA による脱 Boc 化後、生じたアミン **77** に対し、HATU を用いてサリチル酸誘導体 **12** を縮合させアミド **78** へと導いた。さらに、ケトンの NaBH₄還元によって単一のジアステレオマーとして所望の立体化学を有するアルコール体 **79** とした後、脱 Bn 化を行う

ことで neoantimycin に導くことに成功した。合成品のスペクトルデータは天然物のそれと良い一致を示した。短工程かつ高収率で neoantimycin を合成可能な合成経路を確立できたことは、抗がん剤の開発を視野に入れた neoantimycin family の構造活性相関研究を容易にした点で極めて意義深いものと考えている。



Scheme 27. Reagents and conditions : (a) MNBA, DMAP, THF/CH₂Cl₂, rt, o.v.n., 69%; (b) i) TFA, CH₂Cl₂, rt, 3 h, then ii) 4N HCl, dioxane, rt, 10 min; (c) **12**, HATU, DIPEA, DMF, rt, 1 h, 96% (2 steps); (d) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 20 min, 84%; (e) Pd/C, H₂, AcOEt, rt, 3 h, 89%.

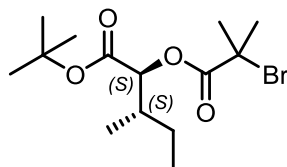
結論

GRP78 や K-ras を分子標的とする分子標的治療薬の開発を最終的な目的とした neoantimycin 系抗生物質の合成研究の一環として、三種の化合物 prunustatin A、SW-163A および neoantimycin の全合成研究を行った。これらの化合物はいずれも四種のヒドロキシカルボン酸がエステル結合を介して 15 員環マクロラク톤を形成するという極めて特異な構造を有していることから合成化学的にもチャレンジングな標的化合物である。逆合成解析の段階で問題となったのは、4カ所あるエステル結合のどこで 15 員環を環化させるかという点だが、これを分子動力学シミュレーション法と密度汎関数法の組み合わせて最適な閉環前駆体を選定するという新規なコンセプトに基づいて解決し、それによって極めて効率的な全合成を達成することができた。分子化学計算の援用に加えて本合成で特筆すべき点は、カルボニル基に隣接する四級炭素中心の構築に Reformatsky 反応が有効であること、そして 15 員環のマクロラクトン化が椎名法を用いることにより室温下でも進行するという見出したことにある。これらの知見は、天然物合成の領域のみならず、今後の構造活性相関研究を通して創薬化学における新たな方法論を提供することになるものと考えている。

Experimental Section

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a BRUKER 400 or 600 ULTRASHIELD PLUS. ¹H and ¹³C chemical shifts are reported in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS, δ scale) with the solvent resonances as internal standards. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; band, several overlapping signals; br, broad. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum One FT-IR Spectrometer. Optical rotations were recorded on a JASCO DIP-1000. Melting points (mp) were recorded on a BÜCHI Melting Point B-545. Mass spectra were provided at DMPK Research Laboratory, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

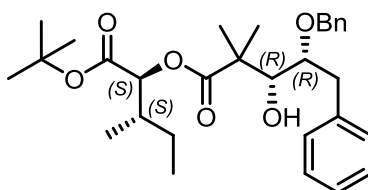
Experimental Section



tert-butyl (2*S*,3*S*)-2-(2-bromo-2-methyl-propanoyl)oxy-3-methyl-pentanoate

To a solution of alcohol **43** (45.0 g, 216 mmol) in THF were added Et₃N (60 mL, 432 mmol) and 2-bromo-2-methylpropionyl bromide (53.9 mL, 432 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for o.v.n., the reaction mixture was quenched with NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1000 mL × 2). The combined organic layer was washed with brine (500 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography to afford ester **23** (59.0 g, 175 mmol) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{27}$ -25.4 (*c* 0.65, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.80 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 2.10–1.99 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.57–1.44 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.41–1.25 (1H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.95 (3H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 168.1, 82.2, 77.8, 55.5, 36.7, 30.9, 30.9, 28.1, 28.1, 28.1, 24.5, 15.5, 11.6; IR (ATR) ν_{\max} 2971, 2936, 2880, 1734, 1462, 1389, 1369, 1271, 1226, 1153, 1106, 1014, 935, 846, 802, 653, 475 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+NH₄]⁺ calculated for C₁₄H₂₉NBrO₄: 354.12745, found: 354.12747



[(1*S*,2*S*)-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methyl-butyl] (3*R*,4*R*)-4-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-5-phenyl-pentanoate

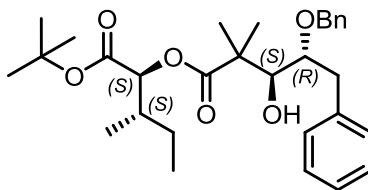
To a solution of aldehyde **24** (851 mg, 3.54 mmol) in THF was added a solution of toluene azeotroped ester **23**, activated Zn (2.31g, 35.4 mmol) in THF and TMSCl (0.0432 mL, 0.177 mmol) at rt. After stirring at reflux for 45 min, the reaction

mixture was quenched with sat.NH₄Cl aq at 0 °C and filtered with EtOAc through a plug of celite. The filtrate was extracted with EtOAc (100 mL× 2) and the combined organic layer washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ , filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography

(hexane/EtOAc) to afford alcohol **44α** (814 mg, 1.05 mmol) as a colorless oil and

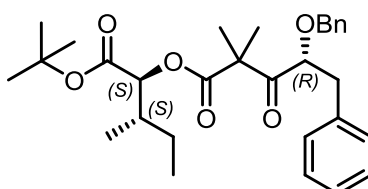
alcohol **44β** (1.62 g, 2.09 mmol) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{28}$ -12.7 (*c* 0.48, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.16 (10H, m), 4.40 (1H, d, *J*= 4.6 Hz), 4.39 (1H, d, *J*= 10.7 Hz), 4.33 (1H, d, *J*= 10.7 Hz), 3.81 (1H, dd, *J*= 8.5, 6.1 Hz), 3.38 (1H, d, *J*= 10.9 Hz), 3.09 (1H, dd, *J*= 14.0, 6.1 Hz), 3.00 (1H, dd, *J*= 14.0, 8.5 Hz), 2.94 (1H, d, *J*= 10.9 Hz), 1.82–1.70 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.42–1.26 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.18–1.05 (1H, m), 1.12 (3H, s), 0.82 (3H, dd, *J*= 7.5, 7.5 Hz), 0.80 (3H, d, *J*= 6.7 Hz) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 168.7, 138.2, 137.7, 129.6, 129.6, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.3, 127.9, 126.3, 81.6, 78.6, 76.9, 76.8, 72.0, 45.7, 37.8, 36.5, 28.1, 28.1, 28.1, 24.6, 22.5, 22.4, 15.2, 11.6 ; IR (ATR) ν_{\max} 3566, 3030, 2970, 2934, 2878, 1732, 1604, 1496, 1455, 1392, 1368, 1289, 1250, 1221, 1126, 1060, 1029, 846, 802, 743, 698, 600, 525 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₃₀H₄₃O₆: 499.30542, found: 499.30550



[(1*S*,2*S*)-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methyl-butyl]
(3*S*,4*R*)-4-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-5-phenyl-pentanoate

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +9.1$ (c 0.38, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.13 (10H, m), 4.70 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 4.35 (2H, s), 3.91 (1H, dd, $J=7.5, 5.7$ Hz), 3.71 (1H, ddd, $J=7.5, 6.8, 3.1$ Hz), 3.69 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J=14.0, 3.1$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J=14.0, 6.8$ Hz), 1.93–1.80 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.45–1.31 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.25–1.10 (1H, m), 1.24 (3H, s), 0.86 (3H, dd, $J=7.2, 7.2$ Hz), 0.85 (3H, d, $J=6.7$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 170.1, 139.1, 137.9, 130.1, 130.1, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.5, 126.0, 82.7, 80.8, 76.2, 75.8, 71.9, 47.5, 37.4, 36.6, 28.0, 28.0, 28.0, 24.4, 22.4, 19.8, 15.5, 11.7; IR (ATR) ν_{max} 3475, 3030, 2975, 2935, 2878, 1726, 1604, 1496, 1455, 1392, 1368, 1293, 1249, 1158, 1124, 1086, 1069, 945, 914, 898, 845, 748, 698, 634, 595, 521, 471 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{O}_6$: 499.30542, found: 499.30565

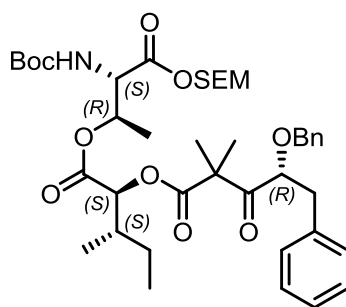


[(1*S*,2*S*)-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-methyl-butyl]
(4*R*)-4-benzyloxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoate

To a solution of **44 α** and **44 β** (2.52 g, 5.06 mmol) in CH_2Cl_2 was added DMP (2.57 g, 6.07 mmol) at rt. After stirring at this temperature for 2h, to the reaction mixture was added Et_2O (100 mL) and the mixture was quenched with sat. NaHCO_3 (50 mL) and sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (300 mL \times 1). The organic layer was washed with brine (100 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography

(n-hexane/EtOAc) to afford ketone **22** (2.48 g, 5.03 mmol) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +6.2$ (c 0.54, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.14 (10H, m), 4.44 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 4.42 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.28 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 14.1, 4.1 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.1, 7.1 Hz), 1.66–1.56 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.36–1.23 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.14–0.99 (1H, m), 0.79 (3H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 0.76 (3H, d, J = 6.5 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 208.7, 172.8, 168.2, 137.7, 137.5, 130.0, 130.0, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 127.6, 127.5, 127.5, 126.5, 84.2, 81.9, 76.9, 72.6, 53.5, 37.8, 36.7, 28.0, 28.0, 28.0, 24.8, 22.8, 21.1, 14.8, 11.6; IR (ATR) ν_{max} 3032, 2973, 2936, 2877, 1716, 1604, 1497, 1455, 1387, 1368, 1252, 1224, 1137, 1029, 1012, 845, 803, 736, 697, 646, 611, 471 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_6$: 514.31631, found: 514.31584

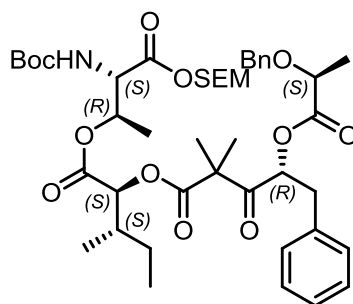


[(1*S*,2*S*)-1-[(1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-methyl-3-oxo-3-(2-trimethylsilyl)ethoxymethoxy]propoxy]carbonyl-2-methyl-butyl] (4*R*)-4-benzyloxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoate

To a solution of ester **22** (1.20 g, 2.42 mmol) in CH_2Cl_2 was added TFA (4.5 mL) over 5 min at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was evaporated. The residue was diluted to 30 mL with AcOEt and the organic layer was washed with water (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resultant mixture was used for the next step without further purification. To a solution of the resultant carboxylic acid **49** in CH_2Cl_2 were added MNBA (915 mg, 1.97 mmol), DMAP (59.1 mg, 2.66 mmol) and Et_3N (1.01 mL, 7.25 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Then, the mixture was added dropwise a solution of alcohol **50** (1.10 g, 1.97 mmol) in CH_2Cl_2 and

stirred for 18 h at room temperature. After the reaction was completed, the reaction mixture was quenched with brine and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (200 mL). The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ EtOAc) to afford ester **51** (1.51 g, 1.97 mmol) as a colorless oil.

[α]_D²⁸ +31.2 (c 1.6, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.17 (10H, m), 5.43 (1H, dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 5.42 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.45 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.35 (1H, dd, *J* = 6.9, 4.1 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 3.72 (1H, dt, *J* = 9.2, 8.2 Hz), 3.66 (1H, dt, *J* = 9.2, 8.2 Hz), 3.24 (1H, dd, *J* = 13.6, 4.1 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz), 1.55–1.49 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.25 (3H, dt, *J* = 6.7 Hz), 1.00–0.88 (1H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 8.2 Hz), 0.75 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 0.75 (3H, d, *J* = 7.4 Hz), 0.68 (3H, d, *J* = 7.4 Hz), 0.02 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.5, 172.6, 169.4, 168.1, 155.8, 137.6, 137.3, 130.0, 130.0, 128.3, 128.3, 128.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.6, 126.6, 90.6, 84.2, 80.3, 77.2, 72.8, 71.6, 68.3, 57.1, 53.2, 37.7, 36.2, 28.3, 28.3, 28.3, 24.7, 22.6, 20.9, 18.0, 16.9, 14.5, 11.4, -1.42, -1.42, -1.42; IR (ATR) ν_{max} 3451, 2967, 1717, 1497, 1248, 1149, 835, 751, 697, 460 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₄₁H₆₂NO₁₁Si: 772.40866, found: 772.40861

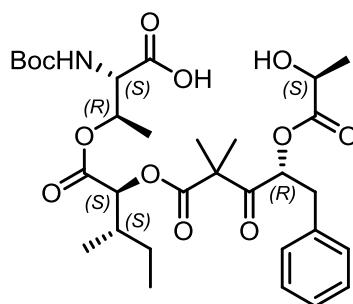


[(1*S*,2*S*)-1-[(1*R*,2*S*)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-1-methyl-3-oxo-3-(2-trimethylsilyloxyethoxymethoxy)propoxy]carbonyl-2-methyl-butyl]
(4*R*)-4-[(2*S*)-2-benzyloxypropanoyl]oxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoate

To a solution of compound **51** (893 mg, 1.17 mmol) in AcOEt was added Pd(OH)₂

(0.081 mg) at room temperature. The suspension was stirred at this temperature under H₂ atmosphere (1 atm) for 3 h. After the reaction was completed, the mixture was filtered through a plug of celite with AcOEt. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **48** as a pale yellow oil. The product was used for the next step without further purification. To a solution of carboxylic acid **21** (2.09 g, 11.6 mmol) in CH₂Cl₂ were added oxalyl chloride (2.02 mL, 23.2 mmol) and a catalytic amount of DMF (0.008 mg, 0.116 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 1.5 h, the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product **55** was azeotroped with toluene and dissolved in CH₂Cl₂. To the solution of the residue in CH₂Cl₂ was added pyridine (1.87 mL, 23.2 mmol) immediately at room temperature. After stirring at this temperature for 1 min, to the mixture was added a solution of resultant alcohol **48** in CH₂Cl₂ and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. The reaction was quenched with brine, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (100 mL×1). The organic layer was washed with brine (50 mL×3), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **52** (836 mg, 0.989 mmol) as a colorless oil

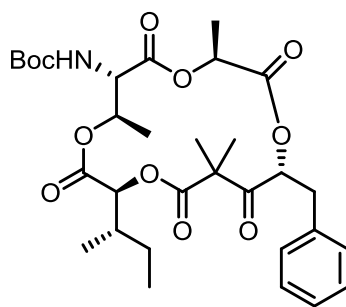
$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +8.2$ (*c* 1.35, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.16 (10H, m), 5.80 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz), 5.49 (1H, dq, *J* = 6.0, 2.5 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.75 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz), 4.31 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.96 (1H, q, *J* = 6.7 Hz), 3.72 (1H, dt, *J* = 8.3, 8.3 Hz), 3.68 (1H, dt, *J* = 8.3, 8.3 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 14.3, 3.8 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* = 14.3, 9.3 Hz), 1.91–1.80 (1H, m), 1.51–1.37 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.39 (3H, s), 1.30 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.30–1.19 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.98–0.89 (2H, m), 0.91 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.90 (3H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 0.02 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.9, 172.3, 172.1, 169.4, 167.9, 155.9, 137.6, 135.9, 129.5, 129.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.1, 90.7, 80.4, 77.2, 76.3, 73.8, 72.0, 68.3, 57.2, 55.7, 54.0, 37.2, 36.5, 28.3, 28.3, 28.3, 24.6, 22.3, 22.3, 18.4, 18.0, 16.9, 15.2, 11.5, -1.4, -1.4, -1.4; IR (ATR) ν_{max} 3449, 2967, 1748, 1712, 1498, 1456, 1368, 1248, 1128, 1080, 1062, 975, 916, 858, 835, 739, 698, 611, 460 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₄₄H₆₆NO₁₃Si: 844.42979, found: 844.42975



(2*S*,3*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[(2*S*,3*S*)-2-[(4*R*)-4-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyloxy]-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoyloxy]-3-methyl-pentanoyloxy]-butanoic acid

To a solution of ester **52** (836 mg, 1.08 mmol) in MeOH was added Pd/C (1.25 g) at room temperature. The suspension was stirred at room temperature under H₂ atmosphere (1 atm) for 16 h. After the reaction was completed, the mixture was filtered through a plug of celite with AcOEt under N₂ atmosphere. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **6** (545 mg, 0.874 mmol) as a colorless gum.

$[\alpha]_D^{28} +43.9$ (*c* 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.16 (3H, m), 7.07 (2H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 5.78 (1H, dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz), 5.61 (1H, dq, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.48 (1H, dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz), 4.25 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.34 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 3.27 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 2.00–1.86 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.41–1.27 (1H, m), 1.30 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.30 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.30 (3H, s), 1.26–1.14 (1H, m), 1.04 (3H, s), 0.91 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.87 (3H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.6, 174.7, 172.1, 171.9, 168.1, 155.9, 135.2, 130.1, 130.1, 128.4, 128.4, 127.3, 80.4, 79.1, 76.0, 72.0, 66.5, 56.6, 54.1, 37.0, 36.9, 28.3, 28.3, 28.3, 24.3, 22.9, 20.2, 19.7, 17.1, 15.4, 11.5; IR (ATR) ν_{\max} 3449, 2967, 1748, 1718, 1498, 1456, 1368, 1248, 1128, 1080, 1062, 975, 916, 858, 835, 739, 698, 611, 460 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₃₁H₄₆NO₁₂: 624.30145

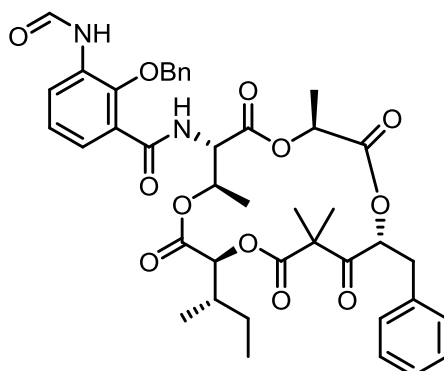


tert-butyl

***N*[(3*S*,6*S*,7*R*,10*S*,15*R*)-15-benzyl-3,7,13,13-tetramethyl-10-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5,9,12,14-pentaoxo-1,4,8,11-tetraoxacyclopentadec-6-yl]carbamate**

To a solution of MNBA (365 mg, 1.06 mmol) and DMAP (259 mg, 2.12 mmol) in THF (218 mL)/CH₂Cl₂ (218 mL) was added a solution of compound **6** (545 mg, 0.706 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) dropwise over 6 h at 50 °C using syringe pump. After stirring at 50 °C for 2 h, the reaction mixture was quenched with brine and evaporated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with AcOEt (200 mL × 1). The organic layer was washed with brine (100 mL × 1), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 8/1) to afford desired macrolactone **4** (295 mg, 0.430 mmol) as a colorless amorphous.

$[\alpha]_D^{28} +5.4$ (*c* 0.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.18 (3H, m), 7.05 (2H, dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 5.74 (1H, dq, *J* = 6.5, 2.5 Hz), 5.65 (1H, dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 5.36 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 4.55 (1H, dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz), 3.34 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz), 3.26 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz), 1.96–1.81 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.55–1.39 (1H, m), 1.41 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.27 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.27 (3H, s), 1.23–1.07 (1H, m), 1.00 (3H, s), 0.86 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.84 (3H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.1, 171.8, 168.5, 168.4, 168.3, 156.0, 135.1, 130.0, 130.0, 128.4, 128.4, 127.2, 80.4, 78.8, 76.0, 71.5, 69.4, 57.3, 54.4, 36.8, 36.2, 28.3, 28.3, 28.3, 24.6, 22.4, 20.5, 17.5, 16.3, 14.3, 10.5; IR (ATR) ν_{\max} 3396, 2977, 2938, 1754, 1714, 1498, 1455, 1367, 1316, 1248, 1162, 1060, 906, 866, 749, 701, 666, 604, 460 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₃₁H₄₄NO₁₁: 606.29089, found: 606.29141

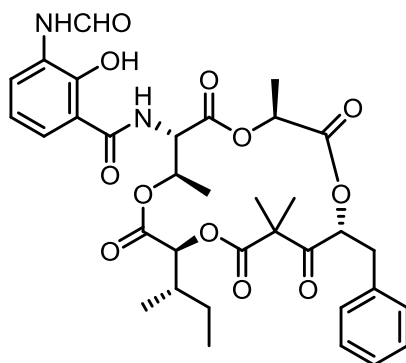


2-benzyloxy-*N*[(3*S*,6*S*,7*R*,10*S*,15*R*)-15-benzyl-3,7,13,13-tetramethyl-10-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5,9,12,14-pentaoxo-1,4,8,11-tetraoxacyclopentadec-6-yl]-3-formamido-benzamide

To a solution of macrolactone **4** (271 mg, 0.447 mmol) in dichloromethane (17 mL) was added TFA (3 mL) at room temperature. After stirring at this temperature for 3 h, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in toluene. To the mixture was added 4 N hydrogen chloride in dioxane solution (0.338 mL, 1.34 mmol, 4 mol/L) and stirred at this temperature for 1 min. The solution was evaporated *in vacuo* and azeotroped with toluene to afford amine **64** as a pale yellow gum. The obtained product was used for the next step without further purification. To a solution of 2-benzyloxy-3-formamido-benzoic acid **12** (243 mg, 0.897 mmol) in DMF were added HATU (341 mg, 0.897 mmol) and DIPEA (0.305 mL, 1.79 mmol) at room temperature. After stirring for 1 min, to the mixture was added a solution of resultant amine **64** in DMF at room temperature and stirred for 4h. The reaction mixture was quenched with brine, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL×2). The combined organic layer was washed with brine (50 mL×4), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc) to afford amide **65** (323 mg, 0.425 mmol) as a colorless amorphous.

R_f = 0.34 (10% ethyl acetate in hexanes). mp 85–88 °C. [α]_D²⁸ -13.3 (c 0.23, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.46–7.19 (10H, m), 7.09–7.03 (2H, m), 5.88 (1H, dq, J = 6.6, 2.4 Hz), 5.68 (1H, dd, J = 5.9, 5.9 Hz), 5.43 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.37 (1H, dd, J = 12.0 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 4.86 (1H, d, J = 12.0

Hz), 4.67 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz), 1.90–1.76 (1H, m), 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44–1.34 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.29 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.10–1.00 (1H, m), 1.05 (3H, s), 0.79 (3H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 0.77 (3H, d, $J = 6.7$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 203.0, 171.9, 168.5, 168.4, 168.1, 165.6, 158.4, 146.2, 135.5, 135.1, 131.5, 130.0, 130.0, 129.4, 129.2, 129.2, 129.0, 129.0, 128.5, 128.5, 127.3, 126.5, 126.1, 125.4, 124.7, 78.9, 78.7, 76.1, 71.7, 69.6, 56.0, 54.4, 36.8, 36.2, 24.5, 22.4, 20.6, 17.5, 16.7, 14.2, 10.6. IR (ATR): ν_{max} 3375, 2969, 1752, 1667, 1583, 1514, 1185, 760, 700, 485 cm^{-1} . HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 759.31235, found: 759.31221

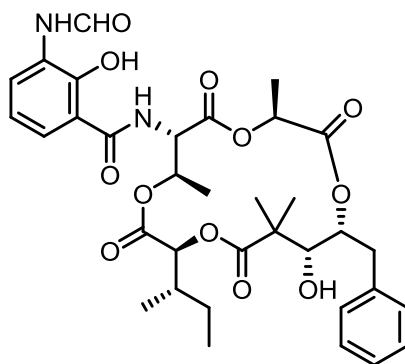


Prunustatin A (1)

To a solution of amide **65** (323 mg, 0.427 mmol) in AcOEt was added Pd/C (65 mg) at room temperature. The suspension was stirred at room temperature for 3 h under H_2 atmosphere (1 atm). After the reaction was completed, the mixture was filtered with EtOAc through a plug of celite and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by recrystallization with $\text{CHCl}_3/\text{n-hexane}$ to afford prunustatin A (**1**) (226 mg, 0.338 mmol) as a colorless powder.

mp 103–105°C (*lit.* 103–106°C). $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +35.2$ (c 0.21, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.86–12.24 (1H, br), 8.56 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.90–7.84 (1H, br), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.31–7.18 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 5.85 (1H, dq, $J = 7.0, 2.0$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz), 5.41 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.13 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J =$

14.0, 6.0 Hz), 2.00–1.87 (1H, m), 1.52–1.40 (1H, m), 1.44 (3H, d, $J=7.7$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.29 (3H, s), 1.27–1.08 (1H, m), 1.05 (3H, s), 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.86 (3H, dd, $J=7.0, 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 202.9, 172.1, 170.3, 168.4, 168.3, 167.7, 158.9, 150.6, 135.0, 129.9, 129.9, 128.5, 128.5, 127.4, 127.3, 124.8, 120.4, 119.0, 112.8, 78.6, 76.1, 71.3, 69.9, 55.6, 54.4, 36.9, 36.2, 24.6, 22.2, 20.7, 17.5, 16.7, 14.4, 10.5. IR (ATR): ν_{max} 3364, 2969, 2938, 1750, 1716, 1683, 1645, 1611, 1531, 1482, 1455, 1429, 1366, 1315, 1253, 1184, 1132, 1017, 955, 929, 868, 839, 747, 701, 667, 622, 572, 477, 445, 414 cm^{-1} . HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 669.26540, found: 669.26499

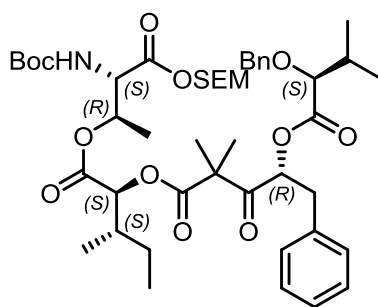


SW-163A

To a solution of prunustatin A (**1**) (5 mg, 0.00748 mmol) in methanol was added NaBH_4 (1 mg, 0.0150 mmol) at 0 °C. After stirring at this temperature for 10 min, the reaction mixture was quenched with brine at this temperature. The aqueous layer was extracted with $\text{EtOAc} \times 2$ and the combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-Hexane/ EtOAc) to afford SW-163A (**2**) (2.9 mg, 0.0043) as a colorless amorphous.

$R_f = 0.34$ (10% ethyl acetate in hexanes). mp 128–130 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +48.5$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.80 (1H, s), 9.83 (1H, s), 9.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 7.28 (2H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 5.57 (1H, dq, $J = 6.4, 3.4$ Hz), 5.35 (1H, dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz), 5.26 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.34

(1H, d, J = 10.4 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.7, 10.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 13.7, 4.3 Hz), 1.92–1.79 (1H, m), 1.55–1.42 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.21–1.11 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.94 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.86 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.85 (3H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 174.8, 170.1, 168.8, 167.9, 167.2, 160.3, 150.5, 137.6, 129.1, 129.1, 128.1, 128.1, 126.8, 126.3, 124.9, 123.4, 118.1, 114.2, 77.5, 74.2, 72.0, 70.4, 68.8, 55.0, 45.3, 38.5, 35.5, 26.0, 24.2, 22.0, 17.1, 15.5, 14.0, 10.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.59 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.42–7.24 (3H, m), 7.20 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 5.73 (1H, dq, J = 7.0, 2.5 Hz), 5.48 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.46 (1H, dd, J = 10.0, 6.5 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 9.3, 2.5 Hz), 4.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.60 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.19 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 14.0, 10.0 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.0, 6.5 Hz), 2.03–1.90 (1H, m), 1.56–1.46 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.33 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.31 (3H, s), 1.30–1.14 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.89 (3H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.0, 170.3, 169.7, 168.0, 167.9, 158.9, 150.5, 136.8, 129.2, 129.2, 128.6, 128.6, 127.4, 126.8, 124.8, 120.3, 119.0, 112.9, 79.0, 75.2, 72.1, 72.0, 69.1, 55.4, 45.3, 39.8, 36.0, 27.1, 24.7, 21.8, 17.1, 16.4, 14.3, 10.5. IR (ATR): ν_{max} 3364, 2967, 1755, 1702, 1643, 1609, 1530, 1191, 1127, 745, 484 cm⁻¹. HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₃₄H₄₃N₂O₁₂: 671.28105, found: 671.28096



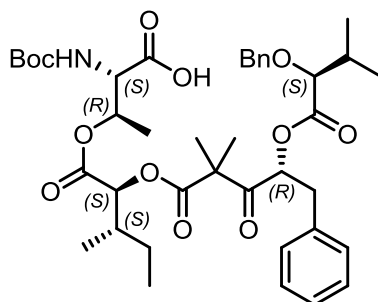
[(1*S*,2*S*)-1-[(1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-methyl-3-oxo-3-(2-trimethylsilyl ethoxymethoxy)propoxy]carbonyl-2-methyl-butyl][(4*R*)-4-[(2*S*)-2-benzyloxy-3-methyl-butanoyl]oxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoate

To a solution of compound **51** (3.21 g, 4.16 mmol) in AcOEt (42 mL) was added Pearlman's catalyst (0.482 g). The suspension was stirred at room temperature under H₂ atmosphere (1 atm) for 5 h. After the reaction was completed, the mixture

was filtered through a plug of celite with AcOEt. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **47** as a pale yellow oil. The product was used for the next step without further purification. To a solution of compound **73** (8.67 g, 41.7 mmol) in CH₂Cl₂ were added oxalyl chloride (7.05 mL, 83.3 mmol) and a catalytic amount of DMF (0.0644 mL, 0.833 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 h, the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product **74** was azeotroped with toluene and dissolved in CH₂Cl₂. To the solution of the residue in CH₂Cl₂ was added pyridine (6.74 mL, 83.3 mmol) immediately at room temperature. After stirring at this temperature for 1 min, to the mixture was added a solution of resultant alcohol 14 in CH₂Cl₂ and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction was quenched with brine, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (300 mL × 1). The organic layer was washed with brine (50 mL × 3), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 9/1) to afford **75** (3.02 g, 3.46 mmol) as a colorless oil; R_f = 0.64 (hexane/AcOEt = 4/1)

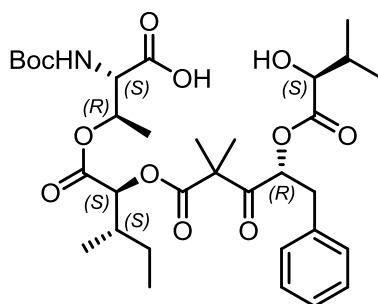
$[\alpha]_D^{28}$ -3.0 (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.15 (10H, m), 5.75 (1H, dd, *J* = 9.7, 3.6 Hz), 5.50 (1H, dq, *J* = 6.5, 2.6 Hz), 5.44 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.78 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 3.70 (1H, dt, *J* = 17.9, 8.0 Hz), 3.70 (1H, dt, *J* = 17.9, 8.0 Hz), 3.66 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 3.36 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.6 Hz), 2.90 (1H, dd, *J* = 14.9, 9.7 Hz), 1.94–1.80 (2H, m), 1.57 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.43 (3H, s), 1.50–1.36 (1H, m), 1.30 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.30–1.18 (1H, m), 1.00–0.87 (8H, m), 0.83 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.67 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.02 (9H, s); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 204.2 (C3), 172.3, 171.6, 169.4, 167.9, and 155.9 (C1, C1', C1'', and C3'''), NH(O)C(O)(CH₃)₃, 137.8 (Ar), 136.1 (Ar), 129.3 (Ar), 129.3 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 128.2 (Ar), 128.2 (Ar), 127.9 (Ar), 127.9 (Ar), 127.6 (Ar), 127.0 (Ar), 90.7 (CH₂OCH₂CH₂SiMe₃), 82.6 (C2''), 80.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 76.0 (C2'), 72.3 (OCH₂Ph), 72.0 (C1'''), 68.3 (CH₂OCH₂CH₂SiMe₃), 57.1 (C2'''), 54.3 (C2), 37.1 (C5), 36.5 (C3'''), 31.5 (C3'), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 24.6 (C4''), 22.5 (CH₃-C2), 22.5 (CH₃-C2), 19.0 (C4'), 18.0 (C3'), 17.0 (CH₃-C1'''), 16.9 (CH₃-C3'), 15.2 (CH₃-C3''), 11.5 (C5'), -1.4 (CH₂Si(CH₃)₃), -1.4 (CH₂Si(CH₃)₃), -1.4 (CH₂Si(CH₃)₃); IR (ATR) ν_{max} 3443, 2966, 1718, 1498, 1248, 1129, 835, 737, 697, 463 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for

C₄₆H₇₀NO₁₃Si: 872.46109, found: 872.46245



(2*S*,3*R*)-3-[(2*S*,3*S*)-2-[(4*R*)-4-[(2*S*)-2-benzyloxy-3-methyl-butanoyl]oxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoyl]oxy-3-methyl-pentanoyl]oxy-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)butanoic acid

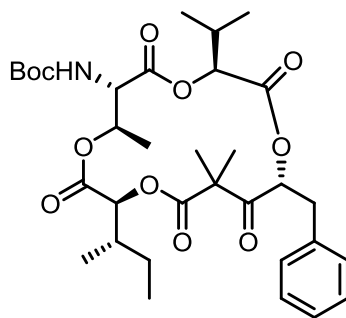
Compound **75** (1.30 g, 1.49 mmol) was stirred at 60 °C in neat acetic acid (1.71 mL, 29.8 mmol) for 13 h. After the reaction was completed, the mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1 to 0/1) to afford **76** (1.03 g, 1.39 mmol) as a colorless amorphous; *R*_f = 0.80 (CHCl₃/MeOH = 9/1); mp 124–127 °C; [α]_D²⁸ –6.8 (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.13 (10H, m), 5.83 (1H, dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz), 5.55 (1H, dq, *J* = 6.2, 3.3 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz), 4.22 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.66 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 3.34 (1H, dd, *J* = 14.7, 3.4 Hz), 2.91 (1H, dd, *J* = 14.7, 9.7 Hz), 1.99–1.87 (1H, m), 1.91–1.78 (1H, m), 1.53 (3H, s), 1.53–1.39 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.43 (3H, s), 1.31 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.31–1.17 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.90 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 0.79 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.65 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (C3''), 172.6, 171.7, 171.7, 168.0, and 156.0 (C1, C1', C1'', C1''', and NH(O)COC(CH₃)₃), 137.6 (Ar), 135.9 (Ar), 129.4 (Ar), 129.4 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 128.3 (Ar), 128.3 (Ar), 128.0 (Ar), 128.0 (Ar), 127.7 (Ar), 127.1 (Ar), 82.4 (C2'), 80.4 (NH(O)COC(CH₃)₃), 77.7 (C2'''), 75.8 (C2), 72.3 (OCH₂Ph), 72.0 (C3), 56.9 (C4''), 54.5 (C2''), 37.1 (C5'''), 36.6 (C3'), 31.4 (C3'''), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 24.6 (C4'), 22.5 (CH₃-C2''), 22.5 (CH₃-C2'''), 18.9 (C4'''), 17.0 (CH₃-C3'''), 16.7 (CH₃-C3'), 15.2 (CH₃-C3'), 11.5 (C5').; IR (ATR) *v*_{max} 3785, 3457, 2974, 1746, 1519, 1266, 1127, 739, 696, 464 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₄₀H₅₆NO₁₂: 742.37970, found: 742.38090



(2*S*,3*R*)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-[(2*S*,3*S*)-2-[(4*R*)-4-[(2*S*)-2-hydroxy-3-methylbutanoyl]oxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-phenyl-pentanoyl]oxy-3-methyl-pentanoyl]oxybutanoic acid

To a solution of carboxylic acid **76** (1.03 g, 1.39 mmol) in AcOEt (14 mL) was added Pearlman's catalyst (0.206 g) at room temperature. The suspension was stirred at room temperature under H₂ atmosphere (1 atm) for 16 h. After the reaction was completed, the mixture was filtered through a plug of celite with AcOEt. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **68** (0.891 g, 1.37 mmol) as a colorless amorphous.; R_f = 0.42 (CHCl₃/MeOH = 9/1); mp 43–46 °C;

[α]_D²⁸ +35.3 (*c* 0.95, CHCl₃) ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.10 (5H, m), 5.82 (1H, dd, *J* = 6.4, 5.2 Hz), 5.58 (1H, dq, *J* = 6.4, 1.9 Hz), 5.31 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.86 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.6, 1.9 Hz), 4.04 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 3.30 (1H, dd, *J* = 14.1, 5.2 Hz), 3.14 (1H, dd, *J* = 14.1, 6.4 Hz), 2.00–1.88 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.45–1.32 (1H, m), 1.30 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.30 (3H, s), 1.28–1.16 (1H, m), 1.22 (3H, s), 0.98 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.88 (3H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 0.69 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 203.6 (C3''), 174.3, 172.2, 168.1, 168.1, and 155.9 (C1, C1', C1'', C1''', and NH(O)COC(CH₃)₃), 135.3 (Ar), 129.9 (Ar), 129.9 (Ar), 128.5 (Ar), 128.5 (Ar), 127.2 (Ar), 80.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 78.6 (C4''), 76.2 (C2'), 74.7 (C2''), 72.1 (C3), 56.7 (C2), 54.2 (C2''), 37.5 (C5''), 36.8 (C3'''), 31.3 (C3'), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 24.3 (C4'), 22.7 (CH₃-C2''), 20.5 (CH₃-C2''), 19.3 (C4'''), 17.1 (CH₃-C3), 15.6 (CH₃-C3), 15.4 (CH₃-C3'), 11.5 (C5'); IR (ATR) ν_{max} 3448, 2969, 1716, 1498, 1133, 1060, 699, 462 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₃₃H₅₀NO₁₂: 652.33275, found: 652.33309

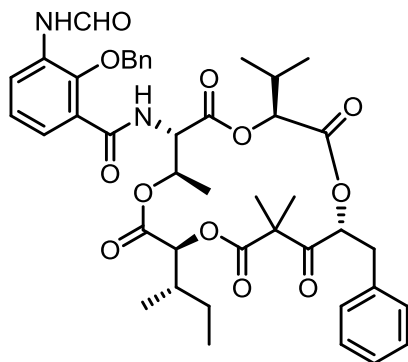


tert butyl

***N*[(3*S*,6*S*,7*R*,10*S*,15*R*)-15-benzyl-3-isopropyl-7,13,13-trimethyl-10-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5,9,12,14-pentaoxo-1,4,8,11-tetraoxacyclopentadec-6-yl]carbamate (8)**

To a solution of MNBA (0.184 g, 0.534 mmol) and DMAP (0.131 g, 1.07 mmol) in CH₂Cl₂ (214 mL) was added a solution of compound **68** (0.232 g, 0.356 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) dropwise over 6 h at room temperature using syringe pump. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with brine and evaporated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with AcOEt (100 mL × 1). The organic layer was washed with brine (50 mL × 1), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 9/1) to afford desired macrolactone **66** (0.156 g, 0.246 mmol) as a colorless amorphous; R_f = 0.61 (hexane/AcOEt = 4/1); mp 57–59 °C; [α]_D²⁸ +22.4 (*c* 0.84, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.30–7.11 (5H, m), 5.77 (1H, dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz), 5.71 (1H, dq, *J* = 6.5, 2.2 Hz), 5.32 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 9.7, 2.2 Hz), 3.22 (1H, dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz), 3.17 (1H, dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz), 2.07 (1H, dtt, *J* = 7.8, 6.7, 6.7 Hz), 1.98–1.85 (1H, m), 1.52–1.39 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.29 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.23 (3H, s), 1.21–1.11 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.92 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.87 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.85 (3H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 0.79 (3H, d, *J* = 6.7 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 202.6 (C14), 171.7, 168.8, 168.3, 167.7, and 155.9, (C2, C5, C9, C12, and NH(O)C(O)(CH₃)₃), 135.2 (Ar), 129.9 (Ar), 129.9 (Ar), 128.5 (Ar), 128.5 (Ar), 127.2 (Ar), 80.4 (NH(O)COC(CH₃)₃), 77.2 (C15), 76.7 (C10), 76.3 (C3), 72.0 (C7), 57.1 (C6), 54.8 (C13), 37.6 (CH₂Ph-C15), 36.0 (CH(CH₃)(CH₂CH₃)-C10), 30.7 (CH(CH₃)₂-C3), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 28.3 (NH(O)COC(CH₃)₃), 24.6 (CH(CH₃)(CH₂CH₃)-C10), 21.7 (CH₃-C13), 21.1 (CH₃-C13), 18.2 (CH(CH₃)₂-C3), 17.1 (CH(CH₃)₂-C3), 16.4 (CH₃-C7), 14.3 (CH(CH₃)(CH₂CH₃)-C10), 10.6

(CH(CH₃)(CH₂CH₃)-C10).; IR (ATR): ν_{max} 3451, 2970, 1715, 1498, 1161, 700, 465 cm^{-1} . HRMS (ESI) [M+NH₄]⁺ calculated for C₃₃H₅₁N₂O₁₁: 651.34874, found: 651.34892

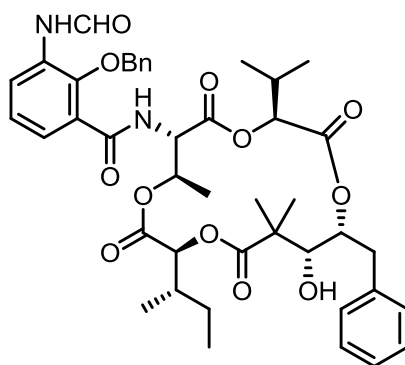


***N*[(3*S*,6*S*,7*R*,10*S*,15*R*)-15-benzyl-3-isopropyl-7,13,13-trimethyl-10-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5,9,12,14-pentaoxo-1,4,8,11-tetraoxacyclopentadec-6-yl]-2-benzyloxy-3-formamido-benzamide**

To a solution of compound **66** (0.136 g, 0.215 mmol) in CH₂Cl₂ (2.1 mL) was added TFA (0.329 mL, 4.29 mmol) at room temperature. After stirring at this temperature for 3 h, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in toluene. To the mixture was added 4N HCl in dioxane (0.160 mL, 0.644 mmol) and stirred at this temperature for 1 min. The solution was evaporated *in vacuo* and azeotroped with toluene to afford amine intermediate as a pale yellow oil. The obtained product was used for the next step without further purification. To a solution of salicylic acid derivative **12** (0.0700 g, 0.257 mmol) in DMF (2.1 mL) were added HATU (0.122 g, 0.321 mmol) and DIPEA (0.111 mL, 0.642 mmol) at room temperature. After stirring for 1 min, to the mixture was added a solution of the resultant amine in DMF (1 mL) at room temperature and stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched with brine, and the aqueous layer was extracted with AcOEt (80 mL × 1). The combined organic layer was washed with brine (30 mL × 4), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 3/2) to afford **77** (0.151 g, 0.192 mmol) as a colorless amorphous; R_f = 0.54 (hexane/AcOEt = 1/1); mp 80–83 °C;

$[\alpha]_D^{28}$ +2.0 (*c* 0.88, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.10 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz),

7.48–7.12 (12H, m), 5.87 (1H, dq, $J = 6.9, 2.0$ Hz), 5.80 (1H, dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.27 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz), 2.12 (1H, dtt, $J = 7.2, 6.3, 6.3$), 1.91–1.76 (1H, m), 1.45–1.29 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.26 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.11–0.96 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.81 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.78 (3H, dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 0.75 (3H, d, $J = 6.3$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 202.4 (C14), 171.9, 168.5, 168.2, 167.7, and 165.5 (C2, C5, C9, C12, and NHC(O)-C6), 165.2 (Ar), 160.8 (Ar), 158.4 (NHCHO), 146.7 (Ar), 146.2 (Ar), 135.4 (Ar), 135.1 (Ar), 131.4 (Ar), 129.9 (Ar), 129.9 (Ar), 129.3 (Ar), 129.2 (Ar), 129.0 (Ar), 128.5 (Ar), 128.5 (Ar), 127.2 (Ar), 126.5 (Ar), 125.4 (Ar), 124.7 (Ar), 78.8 (OCH_2Ph), 76.8 (C10), 76.7 (C15), 76.4 (C3), 72.2 (C7), 55.8 (C13), 54.8 (C6), 37.5 ($\text{CH}_2\text{Ph-C15}$), 36.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$), 30.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-C3}$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-C13}$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{-C13}$), 18.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-C3}$), 17.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-C3}$), 16.7 ($\text{CH}_3\text{-C7}$), 14.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$), 10.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$).; IR (ATR): ν_{max} 3381, 2969, 1754, 1455, 1375, 1317, 1514, 1135, 699, 484 cm^{-1} . HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 787.34365, found: 787.34309

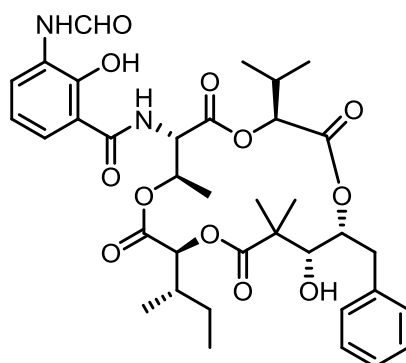


***N*[(3*S*,6*S*,7*R*,10*S*,14*R*,15*R*)-15-benzyl-14-hydroxy-3-isopropyl-7,13,13-trimethyl-10-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5,9,12-tetraoxo-1,4,8,11-tetraoxacyclopentadec-6-yl]-2-benzoyloxy-3-formamido-benzamide**

To a solution of compound **77** (0.159 g, 0.202 mmol) in MeOH (2 mL) was added NaBH_4 (0.00917 g, 0.243 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 10 min, the reaction mixture was quenched with brine at this temperature. The aqueous layer was extracted with AcOEt (50 mL \times 1) and the combined organic layer was washed with brine (20 mL \times 2), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. The

residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 3/2) to afford **78** (0.151 g, 0.191 mmol) as a colorless amorphous; $R_f = 0.48$ (hexane/AcOEt = 1/1); mp 98–100 °C

$[\alpha]_D^{28} +1.8$ (c 1.3, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.46–7.17 (12H, m), 5.79 (1H, dq, $J = 6.5, 2.4$ Hz), 5.53 (1H, dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 13.0, 9.2$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz), 1.92–1.76 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.36–1.29 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.30 (3H, s), 1.10–0.96 (1H, m), 0.82 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.78 (3H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 0.74 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.48 (3H, d, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 176.8, 168.7, 168.4, 168.2, 165.5 (C2, C5, C9, C12, NHC(O)-C6), 160.8 (Ar), 158.4 (NHCHO), 146.2 (Ar), 136.8 (Ar), 135.4 (Ar), 131.4 (Ar), 129.5 (Ar), 129.4 (Ar), 129.4 (Ar), 129.2 (Ar), 129.2 (Ar), 129.0 (Ar), 129.0 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 126.9 (Ar), 126.5 (Ar), 125.5 (Ar), 124.8 (Ar), 79.1 (C14), 78.8 (OCH_2Ph), 78.4 (C10), 75.2 (C3), 72.6 (C7), 71.7 (C15), 55.7 (C6), 45.4 (C13), 40.3 ($\text{CH}_2\text{Ph-C15}$), 35.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$), 30.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-C3}$), 26.9 ($\text{CH}_3\text{-C13}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$), 21.9 ($\text{CH}_3\text{-C13}$), 18.7 ($(\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-C3})$), 16.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-C3}$), 16.2 ($\text{CH}_3\text{-C7}$), 14.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$), 10.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C10}$).; IR (ATR): ν_{max} 3748, 3376, 2968, 2199, 1749, 1514, 1379, 1317, 1195, 1128, 698, 485 cm^{-1} . HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 789.35930, found: 789.36002



Neoantimycin (3)

To a solution of compound **78** (0.151 g, 0.191 mmol) in AcOEt (1.9 mL) was added palladium on carbon (0.0302 g). The suspension was stirred at room temperature under H₂ atmosphere for 3 h (1 atm). After the reaction was completed, the mixture was filtered through a plug of celite with AcOEt and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by recrystallization with (CHCl₃/hexane) to afford neoantimycin (**3**) (0.120 g, 0.172 mmol) as a colorless powder; R_f = 0.51 (hexane/AcOEt = 1/1); mp 122–124 °C

$[\alpha]_D^{28}$ +62.1 (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.62 (1H, s), 8.56 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.41–7.07 (7H, m), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 5.74 (1H, dq, *J* = 6.5, 2.5 Hz), 5.52 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz), 5.44 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 5.12 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 3.54 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 3.20 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 3.16 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz), 2.94 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz), 2.03–1.89 (1H, m), 1.86–1.74 (1H, m), 1.57–1.46 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.34 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.31 (3H, s), 1.30–1.12 (1H, m), 0.89 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.89 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 0.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.45 (3H, d, *J* = 7.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.9, 170.2, 168.3, 168.3, 168.1, 159.0, 150.6, 136.8, 129.2, 129.2, 128.7, 128.7, 127.4, 126.9, 124.8, 120.3, 119.0, 112.9, 79.1, 76.7, 75.1, 72.4, 71.8, 55.2, 45.4, 40.3, 36.0, 30.7, 26.9, 24.8, 21.9, 18.7, 16.3, 16.1, 14.3, 10.6. IR (ATR): ν_{\max} 3523, 3346, 2967, 1748, 1712, 1644, 1611, 1593, 1530, 1188, 1129, 744, 699, 466 cm⁻¹. HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₃₆H₄₇N₂O₁₂: 699.31235, found: 669.31224

謝辞

本研究を行なうにあたり、終始御指導、御鞭撻を頂き、さらに本論文の御校閲を賜りました、武田敬教授（広島大学大学院）に深く感謝致します。

本論文をまとめるにあたり、過分な御助言、御協力を頂きました、川西英治博士（田辺三菱製薬(株)）、岡本雅子博士（田辺三菱製薬(株)）、佐々木道子准教授（広島大学大学院）、小池透教授(広島大学大学院)に深く感謝致します。

本論文の査読をして頂き、過分な御助言を頂きました松浪勝義教授(広島大学大学院)、紙谷浩之教授(広島大学大学院)、山野幸子准教授(広島大学大学院)に深く感謝致します。

また、共に忌憚なき意見を交わし合い研究に励んだ、澤本浩昭博士（田辺三菱製薬(株)）、新井勇樹氏（田辺三菱製薬(株)）に深く感謝致します。

本研究を行うにあたり、分析データを取得して頂いた古井恵氏（田辺三菱製薬(株)）、太田将信氏（田辺三菱製薬(株)）、藤井絵里氏（田辺三菱製薬(株)）に深く感謝致します。また、HRMS を測定して頂いた村越かおり氏(田辺三菱製薬(株))に深く感謝致します。

学生生活を支えてくれた父 明久、母 明美に深く感謝致します。

最後に、本研究の機会を与えて下さり、過分の御便宜を頂きました、大菊鋼博士（元田辺三菱製薬(株) 研究本部創薬化学第一研究所・所長）、安田公助博士（元田辺三菱製薬(株) 創薬本部創薬 B ユニット・副ユニット長）、田中寛博士（田辺三菱製薬(株) 創薬本部神経科学神経科学創薬ユニット・ユニット長）、森本啓氏博士（田辺三菱製薬(株)）、奥山昌弘博士（田辺三菱製薬(株)）、中村恵宣博士（田辺三菱製薬(株)）に深く感謝致します。

2016年 6月

引用文献

- [1] (a) Umeda, Y.; Chijiwa, S.; Furihata, K.; Furihata, K.; Sakuda, S.; Nagasawa, H.; Watanabe, H.; Shin-ya, K. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 206–209.; (b) Umeda, Y.; Furihata, K.; Sakuda, S.; Nagasawa, H.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Izumikawa, M.; Takagi, M.; Doi, T.; Nakao, Y.; Shin-ya, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4239–4242. (c) Izumikawa, M.; Ueda, J.; Chijiwa, S.; Takagi, M.; Shin-ya, K. *J. Antibiot.* **2007**, 60, 640–644. (d) Usuki, Y.; Ogawa, H.; Yoshida, I.; Inaoka, T.; Iio, H. *Asian. J. Org. Chem.* **2015**, 4, 737–740.
- [2] (a) Paton, A.W.; Beddoe, T.; Thorpe, C. M.; Whisstock, J. C.; Wilce, M. C. J.; Rossjohn, J.; Talbot, U. M.; Paton, J. C. *Nature.* **2006**, 443, 548–552. (b) Lee, A. S. *Cancer Res.* **2007**, 67, 3496–3499. (c) Lee, A. S. *Nature. Rev.Cancer.* **2014**, 14, 263–276.
- [3] Li, W.; Schlecker, A.; Ma, D. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5403–5420.
- [4] Takahashi, K.; Tsuda, E.; Kurosawa, K. *J.Antibiot.* **2001**, 54, 867–873
- [5] (a) Cassinelli, G.; Grein, A.; Pennella, P.; Sanfilippo, A. *Arch. Mikrobiol.* **1967**, 55, 358. (b) Cagliote, L.; Misiti, D.; Selva, A.; Arcamone, F.; Cassinelli, G. *Tetrahedron* **1969**, 25, 2193–2221. (c) Takeda, Y.; Masuda, T.; Matsumoto, T.; Takechi, Y.; Shingu, T.; Floss, H. G. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 978–981. (d) Li, X.; Zvanych, R.; Vanner, S. A.; Wang, W.; Magarvey, N. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2013**, 23, 5123–5127. (e) Salim, A. A.; Cho, K. J.; Tan, L.; Quezada, M.; Lacey, E.; Hancock, J. F.; Capon, R. J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5036–5039. (f) Ogawa, H.; Iio, H.; Usuki, Y. *Chem Lett.* **2015**, 44, 1214–1216.
- [6] Inaoka, T.; Tei, Y.; Usuki, Y.; Iio, H. Abstracts of Papers, 457–462, 52th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Shizuoka, Sep 29–Oct 1, 2010.
- [7] Molecular Operating Environment (MOE 2011. 10), Chemical Computing Group Inc.
- [8] Manaviazar, S.; Nockemann, P.; Hale, J. K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2902–2905
- [9] Lubin, H.; Tessier, A.; Chaume, G.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1496–1499
- [10] (a) Aurelio, L.; Brownlee, R.; Hughes, A. *Australian J. Chem.* **2008**, 61, 615–629
- [11] Li, W.; Ewing, W.; Harris, B.; Joullie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7659–7672
- [12] Qi, W.; McIntosh, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 357–359
- [13] Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 6189–6195.
- [14] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc.*

Jpn. **1979**, *52*, 1989–1993;

[15] Narasaka, K.; Maruyama, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 885.

[16] Corey, E. J.; Nicolau, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616.

[17] (a) Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 7535–7539. (b) Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822–1830. (c) Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239–273. (d) Schweitzer, D.; Kane, J. J.; Strand, D.; McHenry, P.; Tenniswood, M.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4619–4622. (e) Yoshida, M.; Sato, H.; Ishida, Y.; Nakagawa, H.; Doi, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 296–306. (f) Nicolaou, K. C.; Shah, A. A.; Korman, H.; Khan, T.; Shi, L.; Worawalai, W.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9203–9208.

[18] Nishii, T.; Inai, M.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 65–72.

[19] Yamakoshi, S.; Kawanishi, E. First total synthesis of prunustatin A. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55*, 1175–1177.

[20] (a) Prior, I. A.; Lewis, P. D.; Mattos, C. *Cancer Res.* **2012**, *72*, 2457–2467. (b) Zimmermann, G.; Papke, B.; Ismail, S.; Vartak, N.; Chandra, A.; Hoffmann, M.; Hahn, S. A.; Triola, G.; Wittinghofer, A.; Bastiaens, P. I. H.; Waldmann, H. *Nature.* **2013**, *497*, 638–642. (c) Spiegel, J.; Cromm, P. M.; Zimmermann, G.; Grossmann, T. N.; Waldmann, H. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 613–622.

[21] (a) Matsushima, T.; Mori, M.; Nakajima, N.; Uenishi, J.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1335–1336. (b) Matsushima, T.; Mori, M.; Zheng, B. Z.; Maeda, H.; Nakajima, N.; Uenishi, J.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 308–321. (c) Nakamura, E.; Fukasawa, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1987**, *45*, 1044–1054.

[22] (a) Izgu, E. C.; Burns, A. C.; Hoye, T. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 703–705. (b) Natchus, M. G.; Bookland, R. G.; De, B.; Almstead, N. G.; Pikul, S.; Janusz, M. J.; Heitmeyer, S. A.; Hookfin, E. B.; Hsieh, L. C.; Dowty, M. E.; Dietsch, C. R.; Patel, V. S.; Garver, S. M.; Gu, F.; Pokross, M. E.; Mieling, G. E.; Baker, T. M.; Foltz, D. J.; Peng, S. X.; Bornes, D. M.; Strojnowski, M. J.; Taiwo, Y. O. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4948–4963. (c) Hasuoka, A.; Nishikimi, Y.; Nakayama, Y.; Kamiyama, K.; Nakao, M.; Miyagawa, K.; Nishimura, O.; Fujino, M. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 322–336.

[23] Yamada, K.; Fujita, H.; Kunishima, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026–5029.

研究業績

種 類 別	題名、連名者（申請者含む）、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月
論文	<p>○“Computation-Assisted Disconnection Approach for the Synthesis of Neoantimycins, 15-Membered Macrocyclic Depsipeptides</p> <p>Shuhei Yamakoshi, Masako Okamoto, Hiroaki Sawamoto, Yuuki Arai, Eiji Kawanishi, Michiko Sasaki and Kei Takeda <i>Current Organic Synthesis</i>. 2016. <i>in press</i>.</p> <p>“First total synthesis of prunustatin A.” Shuhei Yamakoshi, Eiji Kawanishi <i>Tetrahedron Lett.</i> 2014, 55, 1175–1177.</p>
講演	<p>“First Total Synthesis of Prunustatin A” ○Shuhei Yamakoshi, Masako Okamoto, Eiji Kawanishi, Michiko Sasaki and Kei Takeda The 13th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-13)</p>