

原 著

海洋由来ジテルペン系天然物 cristaxenicin A の合成研究：
 α 位に高立体障害の置換基を有する δ -不飽和ラクトン化合物の合成

中井 啓陽,^a Sayar Noel,^a 吉村 祐一,^b 渡邊 一弘^{a*}

Synthetic Study toward Total Synthesis of Marine Diterpenoid Cristaxenicin A:
Synthesis of δ -Unsaturated Lactone Bearing α -Bulky Substituent

Keiyo NAKAI,^a Noel SAYAR,^a Yuichi YOSHIMURA,^b and Kazuhiro WATANABE^{a*}

^aSynthetic and Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^bOrganic and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2017)

Cristaxenicin A (**1**), isolated from the deep sea gorgonian *Acanthoprimnoa cristata* in 2012 by Nakao *et al.*, is a new xenicane diterpenoid comprised of a 9-membered cyclononene ring and 2-acetoxy-3,4-dihydro-2H-pyran. Toward the total synthesis of **1**, we have achieved the synthesis of the α,β -unsaturated δ -lactone as a model compound bearing a bulky cyclopentanol substituent at α -position. The synthetic approach involves the following key steps: (i) Aldol coupling of cyclopentanone with α -*p*-methoxybenzyloxy ester, (ii) Swern oxidation of the α -hydroxy ester to afford the α -ketoester, (iii) Julia-Kocienski olefination of the α -ketoester followed by lactonization step.

Key words — cristaxenicin A, Julia-Kocienski olefination, δ -unsaturated lactone

1. 序 論

人類誕生以来、ヒトは動植物からの抽出物、微生物が産生する天然有機化合物、あるいはそれらの化学的な誘導体を積極的に利用し、自然科学の恩恵を受けながら様々な薬を生み出してきた。このように、人類が地球上の生物から医薬品としてのリード化合物の探索を精力的に行ってきた結果、陸上に生息する生物から新しい候補化合物を発見することは困難になりつつある。このような背景のもと、約50年前から海洋生物が生み出す二次代謝産物が、新たな創薬のリード化合物として注目を集めてきた。¹⁾ 海洋由来の天然有機化合物の中には、陸上生物由来物質とは全く異なるタイプの化学的に興味深い新規骨格を有するものが数多く見受けられる。

Cristaxenicin A (**1**) は2012年、石上らによって鹿児島県沿岸に生息する軟体サンゴ *Acanthoprimnoa cristata* から単離・構造決定されたジテルペン系海洋天然物である (Fig. 1)。²⁾ 本化合物は、珍しい9

員環構造を含むキセニカン骨格に、6員環のアセチル化された δ -ラクトールが縮環した特異な化学構造を有しており、合成化学的な観点からも大変興味深い天然物である。また **1** は、非常に強い抗リーシュマニア原虫活性 ($IC_{50}=0.088 \mu M$) および抗トリパノソーマ原虫活性 ($IC_{50}=0.25 \mu M$) を有している。特に抗リーシュマニア原虫活性に関しては、正常細胞に対しては細胞毒性が弱いという特徴から新規リーシュマニア症治療薬として期待されている天然物である。しかしながら **1** は、約130 m もの海底にある軟体サンゴから莫大な労力

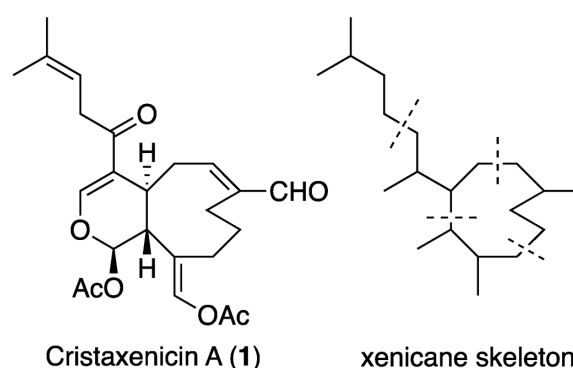


Fig. 1. Structure of cristaxenicin A (**1**) and xenicane skeleton (diterpenoid).

^a東北医科薬科大学薬学部医薬合成化学教室, ^b東北医科薬科大学薬学部分子薬化学教室

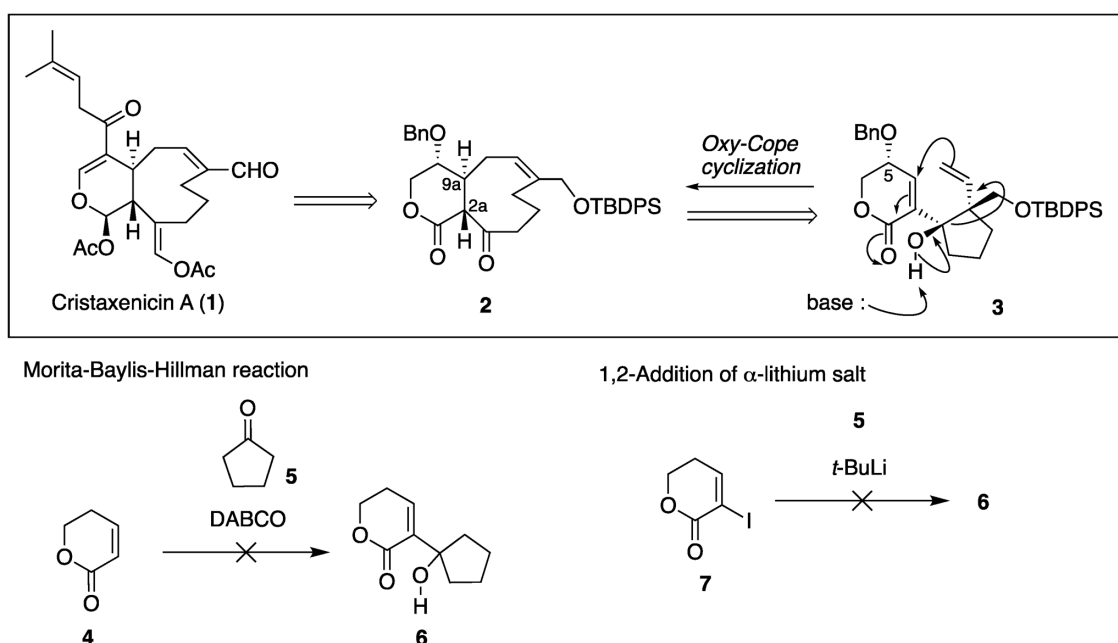
*e-mail: k-nabe@tohoku-mpu.ac.jp

と費用をかけ得られた化合物であり，採取することが困難なことから薬剤の安定供給はもとより，創薬化学的知見を得ることすらもできていないのが現状である。

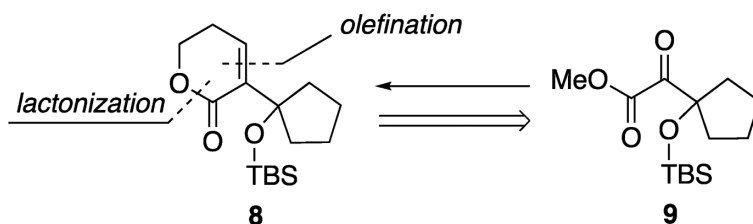
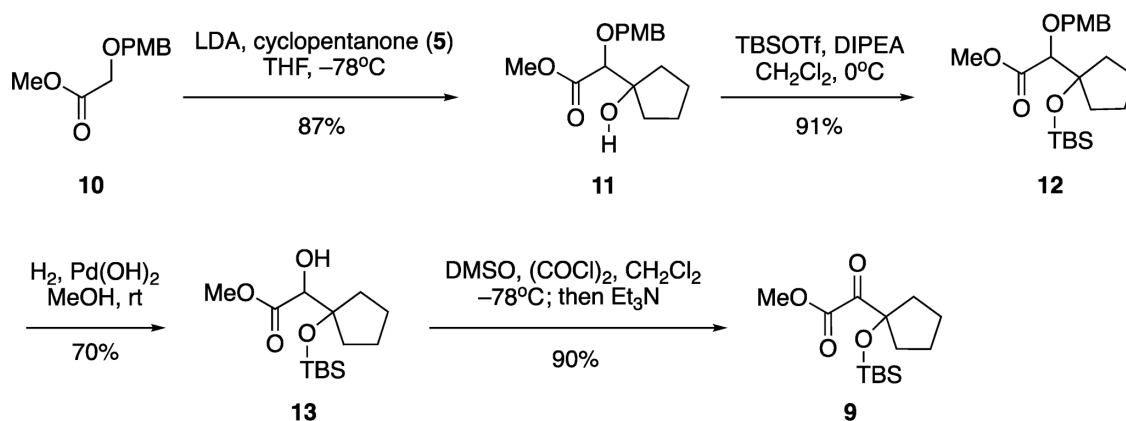
ところでリーシュマニア症は，「顧みられない熱帯病 / Neglected Tropical Diseases」として WHO（世界保健機関）によって定義付けられている 18 疾病の一つに数えられている。³⁾ これは，サシチョウバエが寄生原虫「リーシュマニア」を媒介する寄生虫症であり，熱帯・亜熱帯地方を中心として現在 90 カ国以上で深刻な社会現象となっている。本疾病は，世界で約 1200 万人の罹患者がおり，さらに罹患リスク者数は 3 億 5 千万人，そして年間 2~3 万人が死亡していると推定される。³⁾ その症状は，1) 皮膚リーシュマニア症，2) 内臓リーシュマニア症，3) 粘膜皮膚リーシュマニア症の 3 つに大別される。いずれに罹患した場合においても，アゾール系抗真菌薬やミルテホシンが使用されるが，内臓リーシュマニア症に感染した場合に死亡のリスクが高く，さらに妊婦にはミルテホシンが投与できないことから，新しいタイプの新薬の開発が待たれている。³⁾

そこで我々は，cristaxenicin A (1) の生物学的研究の推進および量的な供給の確保を目的とした全合成研究に着手することとした。1 の全合成を行う上で，いかに δ -ラクトール骨格を有する 9 員環（シクロノネン環）を効率的に構築するかが鍵とな

る。これまでに 9 員環であるシクロノネン環の構築法として，Grobe フラグメンテーションや Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス (RCM) などを鍵反応とした本系天然物の合成研究がいくつか報告されている。⁴⁾ しかし，4 位に官能基を有する δ -ラクトールと，キセニカン骨格が融合した 1 のような複雑な天然物の合成研究は細川らのわずか 1 例が報告されているのみであり，いまだ全合成には至っていない。⁵⁾ 彼らの合成法は，側鎖を有する δ -ラクトール環を形成後，9 員環を構築する方法で基本骨格の合成に成功しているものの，1) 合成初期の段階で側鎖を構築しており類縁体の合成への応用が困難であること，2) 側鎖部がエステル構造を有しており，9 員環上のケトンエキソオレフィンに変換することが難しく類縁骨格の構築のみにとどまっていること，などの問題点が挙げられる。一方，我々は側鎖部を合成の終盤で導入する合成計画，すなわちオレフィンを有するアルコール 3 に対して塩基を作用させ，鍵反応である Oxy-Cope 型の環化反応を行うことにより一段階でシクロノネン環を構築できるのではないかと考えた (3 \rightarrow 2)。本鍵反応は，新しいシクロノネン環の構築法であり，類縁体合成への応用も可能であると考えている。そこで，我々はこの Oxy-Cope 型の環化反応前駆体として 3 を鍵中間体として設定した (Scheme 1)。また，2 の核間位 2a および 9a の立体配置は，Oxy-Cope 前駆体 3 の 5 位のベンジ



Scheme 1. Synthetic plan of 1.


 Scheme 2. Synthetic plan of model compounds **8** via olefination and lactonization using α -ketoester **9**.

 Scheme 3. Synthesis of the α -ketoester **9**.

ロキシ基の立体化学をうまく利用し、トランス閉環させることとした。しかしながら **3** は、非常にかさ高い隣接する第四級炭素を備えたシクロペンタン環が、 δ -不飽和ラクトンの α 位に直結した構造を有しており、従来の合成化学的手法では極めて困難であると予想できる。予備実験として、 α 位に炭素-炭素結合を構築する目的で無置換の δ -不飽和ラクトン **4** とシクロペンタノン (**5**) との Morita-Baylis-Hillman 反応,⁶⁾ あるいはヨードラクトン **7** と **5** とのブチルリチウムによるカップリング等、種々検討したが望むアルコール体 **6** を得ることはできなかった (Scheme 1)。そこでアルコール **3** の合成に先立ち、オレフィン部を持たないモデル基質 **8** の合成が可能であるかを検討した (Scheme 2)。すなわち、 α -ケトエステル **9** のオレフィン化および δ -不飽和ラクトン形成を検討することとした。

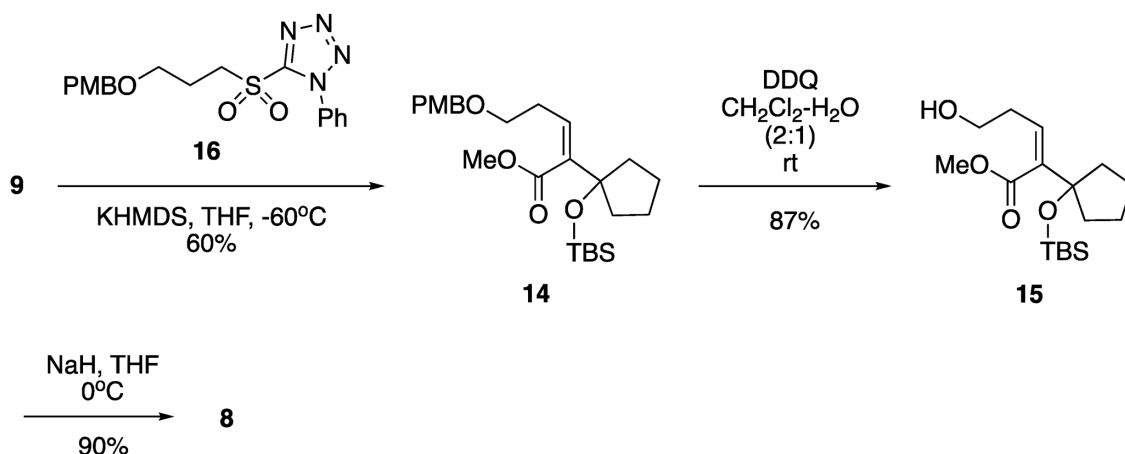
2. α -ケトエステル **9** の合成

まず始めに、文献既知のエステル **10**⁷⁾ に対しリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を作用させた後、シクロペンタノン (**5**) と反応させたところ高収率でカップリング体 **11** を得た (Scheme 3)。次に、生じた第3級アルコールを *t*-ブチルジメチ

ルシリル (TBS) 基で保護した後 (**11** \rightarrow **12**)、水酸化パラジウムを用いた接触水素化条件で *p*-メトキシベンジル (PMB) 基を脱保護することで α -ヒドロキシエステル体 **13** を得た。さらに、第2級アルコール部位を Swern 酸化条件に付したところ目的とする α -ケトエステル **9** を 90% の収率で得ることができた。

3. δ -不飽和ラクトン **8** の合成

得られた α -ケトエステル **9** に対して、オレフィン部の導入を検討した (Scheme 4)。ここで、Wittig⁸⁾ 反応や Horner-Wadsworth-Emmons⁸⁾ 反応をはじめとした種々のオレフィン化を検討したが、 α -ケトエステル **9** のケトン部の反応性が乏しく、オレフィンを導入することは困難であった。本反応では、ケトン部がシクロペンタン環の第四級炭素に隣接し、さらに非常にかさ高い TBS 基が反応点の近傍にあることから、立体的な要因で **9** の反応性が低下しているため反応が進行しなかったと考えられる。そこで、より反応性の高いと考えられる PT-スルホン体 **16**⁹⁾ を調製し、Julia-Cocienski 反応¹⁰⁾ 条件下でオレフィン部の導入を試みたところ、中程度の収率ながら望む (*Z*)-オレフィン **14**

Scheme 4. Synthesis of α,β -unsaturated lactone **8** bearing cyclopentane ring.

を得ることができた。次いで、**14**のPMB基をジクロロジシアノベンゾキノン (DDQ) を用いて脱保護し、連続的なラクトン形成反応 (**14** \rightarrow **8**) を試みたところ、予想に反してワンポットでの環化体 **8** は全く得られずアルコール **15** が単離された。そこで、**15** を水素化ナトリウム (NaH) で低温下処理したところ、望む δ -不飽和ラクトン **8** を90%の収率で得ることに成功した。

4. 結論

強力な抗リーシュマニア活性を有する海洋天然物 cristaxenicin A の全合成を目的として、モデル化合物 **8** の合成検討を行った。すなわち、文献既知エステル **10** から4工程で導いた α -ケトエステル **9** に対し、Julia-Cocienski オレフィン化反応を利用してカップリング後、DDQによるPMB基の脱保護、続く水素化ナトリウムを用いたラクトン環化反応により5員環直結型の δ -不飽和ラクトン **8** の合成に成功した。本合成法は、既存の Morita-Baylis-Hillman 反応等では構築不可能な δ -不飽和ラクトンの α 位に炭素-炭素結合を構築する有用な方法であり、今後は cristaxenicin A (**1**) の全合成に向けて本手法をより官能基化された Oxy-Cope 前駆体 **3** の合成に応用したいと考えている。

実験の部

^1H 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、JEOL AL-400 (400 MHz) を使用し、重クロロホルム (7.26 ppm) を内部標準として測定した。各シグナルの分裂様式は、次のように略す。Singlet = s,

doublet = d, triplet = t, quartet = q, multiplet = m, broad = br. ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は JEOL AL-400 (100 MHz) を使用し、重クロロホルム (77.05 ppm) を内部標準として測定した。 ^{13}C -NMR スペクトルにおける炭素原子の種類は DEPT 法あるいは H-C 二次元 NMR スペクトルにより求め、s (第四級炭素), d (第三級炭素), t (第二級炭素), q (第一級炭素) と略記した。赤外吸収スペクトル (IR) は JASCO FT/IR-4100 により解析した。質量分析スペクトル (MS) は JEOL JMS-DX 303/JMA-DA 5000 SYSTEM high resolution mass spectrometer により測定した。薄層クロマトグラフィー (TLC) は Merck Kiesegel 60F₂₅₄ plate を用いた。化合物の分離精製におけるシリカゲルは関東化学シリカゲル 60N (spherical, neutral, 40-50 μm)、関東化学シリカゲル 60N (irregular, neutral, 63-200 μm) を使用した。テトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン、メタノールおよびアセトニトリルは和光純薬より購入した THF (超脱水, 安定剤不含)、ジクロロメタン (超脱水)、メタノール (脱水)、およびアセトニトリル (超脱水) をそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーにおける酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルム、およびメタノールは関東化学および純正化学より購入したものを表記純度に従いそのまま使用した。

Methyl 2-(1-hydroxycyclopentyl)-2-(4-methoxybenzyloxy)acetate (**11**)

ジイソプロピルアミン (11.3 mL, 79.9 mmol) の

THF (150 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.55 M, 47 mL, 73.26 mmol) を 15 分かけて滴下した. さらに 15 分攪拌後, エステル **10** (14 g, 66.6 mmol) を 10 分間かけて滴下した. 続いてシクロペンタノン (**5**) (5.6 g, 66.6 mmol) を加えたのち同温にて 30 分間攪拌した. 反応終了後, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を用いて反応停止, クロロホルム (300 mL \times 3) 抽出, および飽和食塩水 (300 mL \times 1) で洗浄し, 無水硫酸ナトリウム (芒硝) で乾燥を行った. 溶媒を減圧留去し, 得られた残渣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 = 7 : 3) で精製し, アルコール **11** (17.0 g, 収率 87%) を無色油状物質として得た.

11: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 4.69 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.86 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.07 (1H, br s), 1.52-1.85 (8H, m) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.5 (t), 23.8 (t), 36.1 (t), 37.6 (t), 51.7 (q), 55.1 (q), 72.4 (t), 82.8 (d), 82.9 (s), 113.7 (d), 129.1 (s), 129.8 (d), 159.4 (s), 171.6 (s) ppm. IR (neat) 3504, 2954, 1745, 1612, 1586, 1514, 1437, 1303, 1250, 1211, 1173, 1102, 1032, 821, 772, 627 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 294.1467, found 294.1467 [M^+].

Methyl 2-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclopentyl]-2-(4-methoxybenzyloxy)acetate (**12**)

アルコール **11** (15 g, 54 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下, イソプロピルエチルアミン (14 g, 109 mmol) を加えた後, TBSOTf (28.8 g, 109 mmol) を室温でゆっくり滴下した. 30 分後, エバポレーターによる濃縮を行い, 得られた残渣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 = 19 : 1) で精製し, シリル体 **12** (20.0 g, 収率 91%) を無色油状物質として得た.

12: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 4.26 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 3.80 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.64 (3H, s), 1.50-1.94 (8H, m), 0.76 (9H, s), 0.00 (6H, s) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -2.7 (q), 18.2 (s), 24.0 (t), 24.2 (t), 25.8 (q), 36.2 (t), 38.0 (t), 51.3 (q), 55.2 (q), 72.1 (t), 83.7

(d), 85.9 (s), 113.6 (d), 129.6 (d), 159.3 (s), 171.7 (s) ppm. IR (neat) 2952, 2856, 2359, 1750, 1613, 1514, 1462, 1389, 1301, 1250, 1216, 1173, 1107, 1037, 835, 773, 690, 613 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$: 408.2332, found 408.2347 [M^+].

Methyl 2-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclopentyl]-2-hydroxyacetate (**13**)

シリル体 **12** (18 g, 44 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に水酸化パラジウム (2 g) を加え, 水素 (H_2) 雰囲気下, 室温にて激しく攪拌した. 4 時間後, 反応液をセライト濾過した後, エバポレーターにて濃縮した. 得られた残渣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 = 30 : 1) で精製し, アルコール **13** (8.9 g, 収率 70%) を無色油状物質として得た.

13: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 1.49-2.02 (8H, m), 0.82 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.06 (3H, s) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -2.82 (q), -2.62 (q), 18.1 (s), 23.4 (t), 24.0 (t), 25.7 (q), 36.8 (t), 37.1 (t), 52.0 (q), 77.0 (d), 87.0 (s), 173.3 (s) ppm. IR (neat) 3524, 2953, 2856, 1738, 1438, 1252, 1217, 1080, 957, 835, 773, 674, 684 cm^{-1} . HR-FAB-MS m/z : 289.1822 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$, 289.1835).

Methyl 2-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclopentyl]-2-oxoacetate (**9**)

DMSO (5.9 mL, 83 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下, -78°C にてオキサリルクロリド (4.8 mL, 55.4 mmol) を滴下した. 同温にて 10 分間攪拌後, **13** (8.0 g, 27.7 mmol) を加え, さらに 10 分間攪拌させた後, トリエチルアミン (23 mL, 166 mmol) を加え, 室温に昇温し 1 時間攪拌した. 反応終了後, 水 (300 mL) を加え, ジクロロメタン (300 mL \times 3) 抽出, 飽和食塩水 (300 mL) 洗浄, 芒硝で乾燥させ溶媒を減圧留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジクロロメタン = 7 : 3) で精製し, α -ケトエステル **9** (7.1 g, 収率 90%) を淡黄色油状物質として得た.

9: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 2.19-2.26 (2H, m), 1.67-1.88 (6H, m), 0.83 (9H, s), 0.09 (6H, s) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.05

(q), 18.0 (s), 24.7 (t), 25.5 (q), 38.8 (t), 52.1 (q), 88.4 (s), 165.0 (s), 199.0 (s) ppm. IR (neat) 2955, 2857, 2363, 1744, 1730, 1507, 1473, 1255, 1218, 1068, 1028, 975, 900, 836, 808, 774, 681 cm^{-1} . HR-FAB-MS m/z : 287.1692 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$, 287.1679).

(Z)-Methyl 2-(1-tert-butylidimethylsilyloxy cyclopentyl)-5-(4-methoxybenzyloxy)pent-2-enoate (14)

α -ケトエステル **9** (300 mg, 1 mmol) および PT-スルホン **16**⁹⁾ (388 mg, 1 mmol) の THF (10 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下, -60°C にて KHMDs (0.5 M, トルエン溶液, 2 mL) を加え, 15 分間攪拌した. 反応終了後, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) にて反応を停止し, クロロホルム (100 mL \times 3) で抽出, 飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し, 芒硝乾燥を行い溶媒を減圧留去した. 得られた残渣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 = 19:1) で精製し, (Z)-オレフィン **14** (270 mg, 収率 60%) を無色油状物質として得た.

14: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.89 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 4.39 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.41 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 1.56-1.84 (8H, s), 0.80 (9H, s), 0.00 (6H, s) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -2.83 (q), 18.2 (s), 23.0 (t), 25.8 (q), 30.2 (t), 39.7 (t), 51.0 (q), 55.2 (q), 69.0 (t), 72.5 (t), 84.6 (s), 113.7 (d), 129.2 (d), 129.5 (d), 130.4 (s), 141.1 (s), 159.2 (s), 169.1 (s) ppm. IR (neat) 2950, 2854, 1721, 1612, 1511, 1433, 1359, 1247, 1218, 1034, 835, 772 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$: 448.2645, found 448.2640 $[\text{M}^+]$.

(Z)-Methyl 2-(1-tert-butylidimethylsilyloxy cyclopentyl)-5-hydroxypent-2-enoate (15)

(Z)-オレフィン **14** (448 mg, 1 mmol) のジクロロメタン:水 (10 mL:0.5 mL) 溶液に, アルゴン雰囲気下室温にて DDQ (568 mg, 2.5 mmol) を加え, 1 時間激しく攪拌した. 反応終了後, 反応液をセライトでろ過し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えた後, ジクロロメタン (100 mL \times 3) で抽出, 飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し, 芒硝乾燥を行い溶媒を減圧留去した. 得られた残渣

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 = 7:3) で精製し, アルコール **15** (285 mg, 収率 87%) を無色油状物質として得た.

15: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.87 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J=6.3$ Hz), around 2.34 (1H, br s), 2.34 (2H, q, $J=6.3$ Hz), 1.71-1.84 (8H, m), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -2.83 (q), 18.2 (s), 23.0 (t), 25.8 (q), 32.9 (t), 39.8 (t), 51.4 (q), 61.5 (t), 84.6 (s), 129.2 (d), 142.6 (s), 169.7 (s), ppm. IR (neat) 3403, 2952, 1721, 1218, 1051, 835, 773 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: 328.2070, found 328.2075 $[\text{M}^+]$.

3-(1-tert-Butylidimethylsilyloxy cyclopentyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (8)

水素化ナトリウム (4.4 mg, 0.11 mmol) にアルゴン雰囲気下, 0°C にてアルコール **15** (32.8 mg, 0.1 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加えた. 同温にて 1 時間攪拌した後, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え, 酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出し, 飽和食塩水 (50 mL) 洗浄後, 芒硝にて乾燥を行い溶媒を減圧留去した. 得られた残渣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, δ -ラクトン **8** (26.6 mg, 収率 90%) を得た.

8: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (1H, t, $J=4.4$ Hz), 4.31 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.45 (2H, td, $J=6.3$, 4.4 Hz), 1.71-2.01 (8H, m), 0.88 (9H, s), 0.05 (6H, s) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -2.7 (q), 18.3 (s), 23.7 (t), 24.3 (t), 25.8 (q), 39.8 (t), 65.7 (t), 84.2 (s), 137.7 (s), 138.8 (d), 162.9 (s) ppm. IR (neat) 2952, 2359, 1725, 1218, 1060, 835, 772 cm^{-1} . HR-FAB-MS m/z : 297.1883 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$, 297.1886).

謝辞 本研究は, 文部科学省 科学研究費補助金基盤研究 C (Grants-in-Aid for Scientific Research (C) [KAKENHI]) (課題番号 16K08173) および文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (MEXT Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities) 研究拠点を形成する研究「アンメット・メディカル・ニーズに応える創薬基盤研究の推進および臨床応用への展開」の助成を受けたものである.

利益相反

開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) 塩入孝之, “海の生き物からの贈り物～薬と毒と～,” 化学工業日報社, 東京, 2016.
- 2) Ishigami S., Goto Y., Inoue N., Kawazu S., Matsumoto Y., Imahara Y., Tarumi M., Nakai H., Nakao Y., *J. Org., Chem.*, **77**, 10962–10966 (2012).
- 3) エーザイ株式会社ホームページ, “Eisai ATM Navigator 顧みられない熱帯病について” (<http://atm.eisai.co.jp/ntd/>)
- 4) Huber T., Weisheit L., Magauer T., *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 2521–2539 (2015).
- 5) Fumiyama H., Sadayuki T., Osada Y., Goto Y., Nakao Y., Hosokawa S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**, 4355–4357 (2016).
- 6) Basavaiah D., Reddy B. S., Badsara S. S., *Chem. Rev.*, **110**, 5447–5674 (2010).
- 7) Pierik A. J., Scott R., Cinkaya I., Buckel W., Golding B. T., *Bioorg. Chem.*, **33**, 53–66 (2005).
- 8) Yosef A. J., Randa E. E., Thies T., *Journal of Chem. Res.*, **38**, 453–463 (2014).
- 9) Takizawa T., Watanabe K., Narita K., Kudo K., Oguchi T., Abe H., Katoh T., *Heterocycles*, **76**, 275–290 (2008).
- 10) Chatterjee B., Bera S., Mondal D., *Tetrahedron Asymm.*, **25**, 1–55 (2014).

