

アセトゲニンチオフェン誘導体のテトラヒドロフラン環部分の立体異性体及び
エチレングリコール導入水溶性アナログの
合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価

2020 年度

松本 卓也

目次

総論.....	1
本論.....	13
第一章 アセトゲニンチオフェン誘導体 3a の THF 環周辺部分の立体化学に関する 構造活性相関研究.....	13
第一節 大平-ベストマン試薬を用いた(<i>S</i>)-3-ブチン-1,2-ジオールの改良合成法の 検討.....	13
第二節 アセトゲニンチオフェン誘導体 3a の収束的合成法の開発.....	16
第一項 THF 環フラグメント 4a とチオフェンフラグメント 13 の合成.....	16
第二項 <i>Threo/trans/threo</i> 型アセトゲニンチオフェン誘導体 3a の合成.....	18
第三節 様々な立体化学を有する誘導体 3b-h の合成.....	19
第一項 立体化学が異なる誘導体 3b-h の合成.....	19
第二項 藤本法による THF 環部分の立体化学の推定.....	23
第四節 立体異性体の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性の評価.....	25
第二章 水溶性の向上を指向しエチレングリコール単位を導入した誘導体の合成 とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価.....	29
第一節 水溶性の向上を指向した誘導体の合成.....	29
第一項 不斉アルキニル化反応による側鎖の導入の検討.....	29
第二項 エポキシドの開環を経るエチレングリコール単位を導入した合成.....	31
第二節 合成した誘導体のヒトがん細胞増殖抑制活性評価.....	34
第三節 COMPARE analysis による作用機序の推定.....	37
結論.....	39
謝辞.....	41
実験の部.....	42
<合成の部>.....	42
第一章第一節の実験.....	42
第一章第二節の実験.....	43
第一章第三節の実験.....	45
第二章第一節の実験.....	54
<生物活性試験の部>.....	61
引用文献.....	64
論文目録.....	67

略語表

本論文で使用した略語を以下に示す。

構造に関する略語

Ac : Acetyl

Bu : Butyl

Et : Ethyl

Me : Methyl

Piv : Pivaloyl

Ph : Phenyl

TBS : *tert*-Butyldimethylsilyl

Tf : Trifluoromethanesulfonyl

THF : Tetrahydrofuran

Ts : *p*-Toluenesulfonyl

Tris : 2,4,6-Trisopropylbenzenesulfonyl

溶媒・試薬に関する略語

DIBAL-H : Diisobutylaluminium hydride

DMAP : 4-(Dimethylamino)pyridine

DMF : Dimethylformamide

DMSO : Dimethylsulfoxide

EDC : 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

NME : *N*-Methylephedrine

その他の略語

CI : Chemical ionization

ED₅₀ : Half maximal effective dose

EI : Electron ionization

ESI : Electrospray ionization

FAB : Fast atom bombardment

FBS : Fetal bovine serum

GI₅₀ : Half maximal growth inhibitory concentration

HRMS : High-resolution mass spectrometry

IG : Inhibition of growth

LC₅₀ : Half maximal lethal concentration

MG-MID : Mean graph midpoint

MS : Mass spectrometry

ND1 : NADH dehydrogenase subunit 1

NMR : Nuclear magnetic resonance

RPMI : Roswell park memorial institute

TMH : Transmembrane helices

総論

日本のがんによる死亡率は徐々に増加しており、1981年以降最も死亡率が高い死因である。¹⁾ 世界的にもがんは最も多い死因の一つであり、²⁾ 今日までに多様な作用機序を有する抗がん剤や治療法の開発が行われてきた。しかしながら、がん細胞の中には抗がん剤に対し耐性を獲得するものも存在し、それが抗がん剤治療を困難にする一因になっている。³⁾ そのため、新規作用機序を有する抗がん剤の開発が今も求められている。著者の所属する研究室ではこのような背景のもと、抗腫瘍活性を示すバンレイシ科植物由来のアセトゲニン類 (以下、アセトゲニン類とする。) に着目し、新規作用機序を有する抗がん剤の創製を目指した創薬化学研究を展開してきた。

アセトゲニン類は熱帯・亜熱帯地方に生息するバンレイシ科植物から単離されるポリケチドの一種である。このポリケチド類の構造的特徴は C32 または C35 の脂肪酸の 2 位にプロパン-2-オールユニットが結合して α,β -不飽和- γ -メチル- γ -ラクトン環を形成し、さらに脂肪鎖中央部付近に 1 から 3 個の 2,5-二置換 THF 環を有することが挙げられる。1982 年にバンレイシ科植物の一種である *Uvaria Acuminata* から *uvaricin* と命名された新規なポリケチドが単離されて以来大きく注目されるようになった (Figure 1)。⁴⁾ その後、現在までの約 40 年間に 500 種類以上の類縁体の単離が報告されてる。⁵⁾

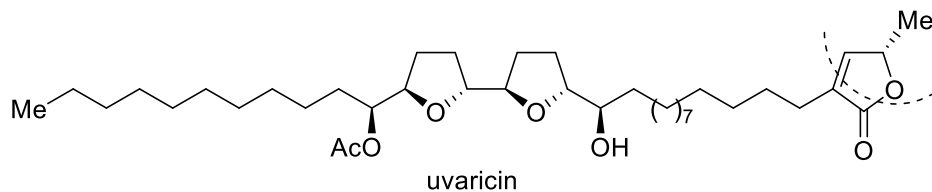


Figure 1. 最初に単離された天然アセトゲニン *uvaricin*

アセトゲニン類は免疫抑制活性、殺虫活性、抗マalaria活性などの多様な生物活性を有していることが知られており、最も興味深いことは抗腫瘍活性を示すことである。ミトコンドリア電子伝達系複合体 I を阻害することにより、エネルギー代謝の活発ながん細胞をアポトーシスに導くことによって抗腫瘍活性を示すと考えられている。⁶⁾ 三芳らは、アセトゲニン類の作用部位がミトコンドリア複合体 I の ND1 サブユニットであることを報告している。その際、アセトゲニン類の γ -ラクトン環が ND1 サブユニットを構成する膜内ドメインである TMH4 と TMH5 の間に位置し、THF 環部分は水溶性ドメインに位置すると推定されている (Figure 2)。⁷⁾

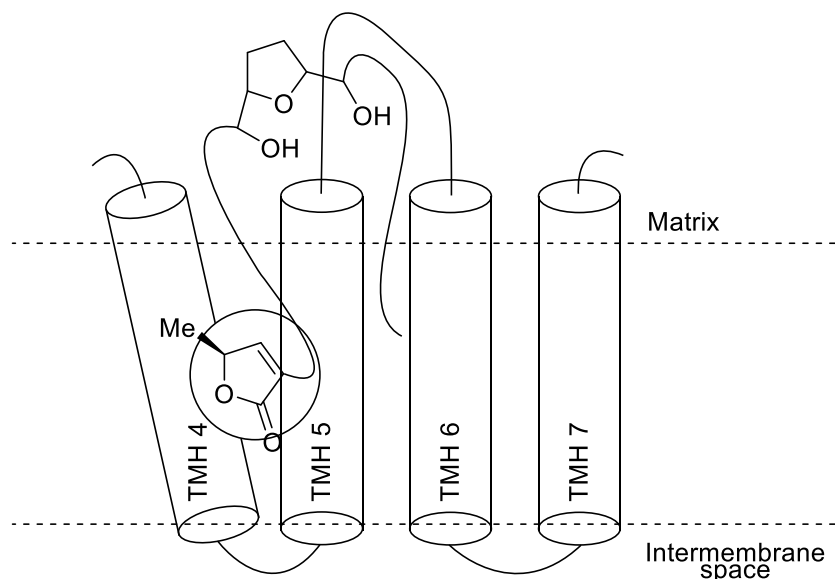


Figure 2. 天然アセトゲニンのミトコンドリア複合体 I
ND1 サブユニットに対する結合の推定モデル

一方で、アセトゲニン類と同じくミトコンドリア複合体 I 阻害作用を有する化合物として呼吸鎖阻害系殺虫剤と呼ばれるものがあり、これらは含窒素複素環部位と脂溶性側鎖部位からなる構造的特徴を有している。⁸⁾ その一例として *tebufenpyrad* の構造を Figure 3 に示す。このように呼吸鎖阻害系殺虫剤とアセトゲニン類は生物活性と構造的特徴が類似していることから、アセトゲニン類の γ -ラクトン環部分を呼吸鎖阻害系殺虫剤由来の含窒素複素環に置換したハイブリッド型アセトゲニン類は新規な抗腫瘍活性物質となりうるのではないかと考えられた。

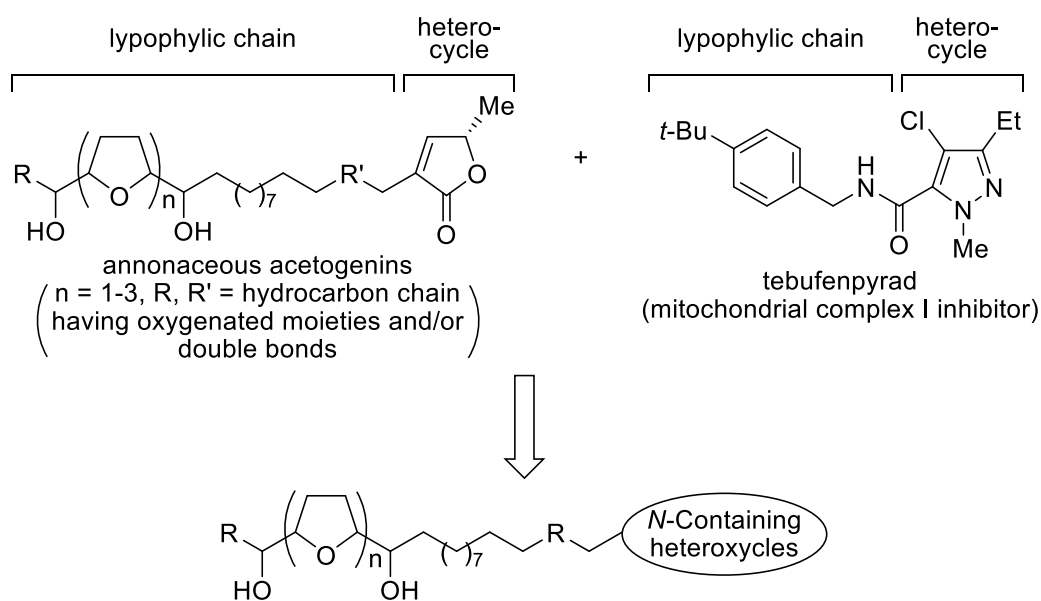


Figure 3. ハイブリッド型アセトゲニン類の設計

そこで、mono-THF アセトゲニン的一种である、solamin の γ -ラクトン環部位を tebufenpyrad の母核である *N*-メチルピラゾール環へと変換した誘導体 **1** を合成し、そのヒト肺がん細胞 NCI-H23 に対する細胞増殖抑制活性を評価したところ、solamin の約 80 倍もの活性を示すことを見出した (Figure 4)。⁹⁾ 次に、呼吸鎖阻害系殺虫剤の構造に倣って、複素環と脂溶性側鎖の連結部位をアミド結合に変換した **2** は、さらに約 18 倍の活性を示すことを見出した。¹⁰⁾ しかしながら、この誘導体 **2** をマウスに 10 mg/kg 以上投与すると、投与後に毒性死した。5 mg/kg の投与ではマウスは毒性死しないものの体重減少が見られ、その一方で腫瘍の増殖は全く抑制できないことが明らかになった。

更なる検討を行った結果、呼吸鎖阻害系殺虫剤由来の含窒素複素環以外の複素環であっても活性は維持されることが判明し、特にチオフェン環を持つ化合物 **3a** が強いヒトがん細胞増殖抑制活性を示すことが明らかになった。また、ヒト肺がん細胞 NCI-H23 を移植したヌードマウスを用いる *in vivo* 活性試験の結果、チオフェン誘導体 **3a** はマウスの体重減少を起こすことなく腫瘍の増殖を完全に抑制することが明らかになった。¹¹⁾

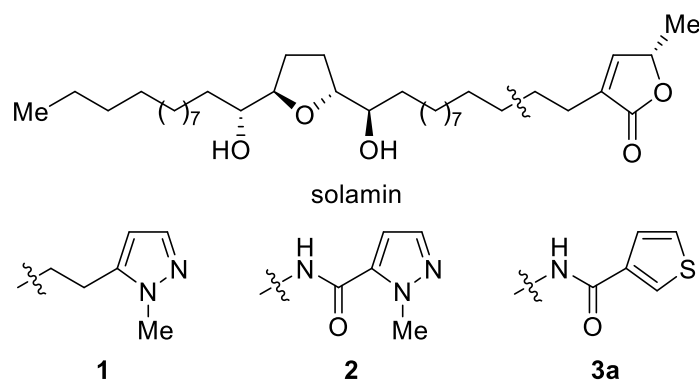
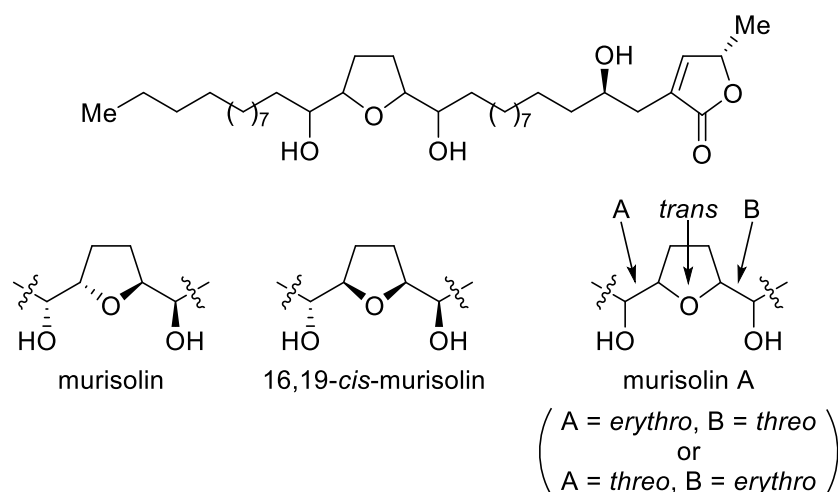


Figure 4. ハイブリッド型アセトゲニン類の構造展開

天然アセトゲニン類はその構造上、多数の不斉炭素原子を有している。その立体化学の活性への影響に関する報告例の一つとして、1995 年に McLaughlin らは murisolin と 16,19-*cis*-mursolin、mursolin A に関して、そのヒトがん細胞増殖抑制活性を評価しており、立体化学の違いにより活性が大きく異なることを報告している (Table 1)。¹²⁾

Table 1. 天然アセトゲニン murisolin 類の構造と生物活性



Compound	Brine shrimp lethality test (LC ₅₀ , g/mL)	Cytotoxicity (ED ₅₀ , g/mL)			
		A-549 ^[a]	MCF-7 ^[b]	HT-29 ^[c]	A-498 ^[d]
murisolin	2.07×10^{-1}	5.90×10^{-8}	3.15	6.58×10^{-8}	1.09×10^{-9}
16,19- <i>cis</i> -murisolin	3.46×10^{-1}	3.41×10^{-3}	1.58×10^{-2}	1.27	4.16
murisolin A	1.83×10^{-1}	3.16×10^{-6}	5.40	1.06×10^{-8}	6.67×10^{-2}
adriamycin	N. T.	3.99×10^{-3}	4.20×10^{-1}	2.43×10^{-2}	2.26×10^{-3}

[a] Human lung carcinoma. [b] Human breast adenocarcinoma.

[c] Human colon adenocarcinoma. [d] Human kidney carcinoma. N. T. = Not tested.

また、2008年にSinhaらはbis-THFアセトゲニン類の一種であるbullatacinのTHF環部分の立体化学が生物活性に影響を与えることを報告している (Figure 5)¹³⁾

このようにアセトゲニン類のTHF環部位の立体化学が活性に影響を及ぼすことは明らかであるが、どの部位の立体化学が活性発現に必須であるかは未だに明らかになっていない。また、これまでに著者が所属する研究室で合成してきたアセトゲニンチオフェン誘導体のTHF環部分の立体化学はいずれも天然型の (13*R*,14*R*,17*R*,18*R*)型であり、立体化学に関する構造活性相関の情報は皆無である (Figure 6)。

そのため、著者はアセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** のTHF環部分のどの部分の立体化学が活性発現に重要であるかについて興味を持ち、THF環部分の立体化学に関する構造活性相関研究を展開することにし、全16種類の立体異性体のうちの8種類の合成を検討することにした。^{脚注1)} 本研究により、活性発現に必須の構造単位を明らかにすることができれば、今後

^{脚注1)} 18位の不斉炭素は本合成経路の最初の工程で構築するため、まずはC18位の立体化学が天然物と同じく*R*配置を有する8種類のエナンチオマーの生物活性を評価することにした。

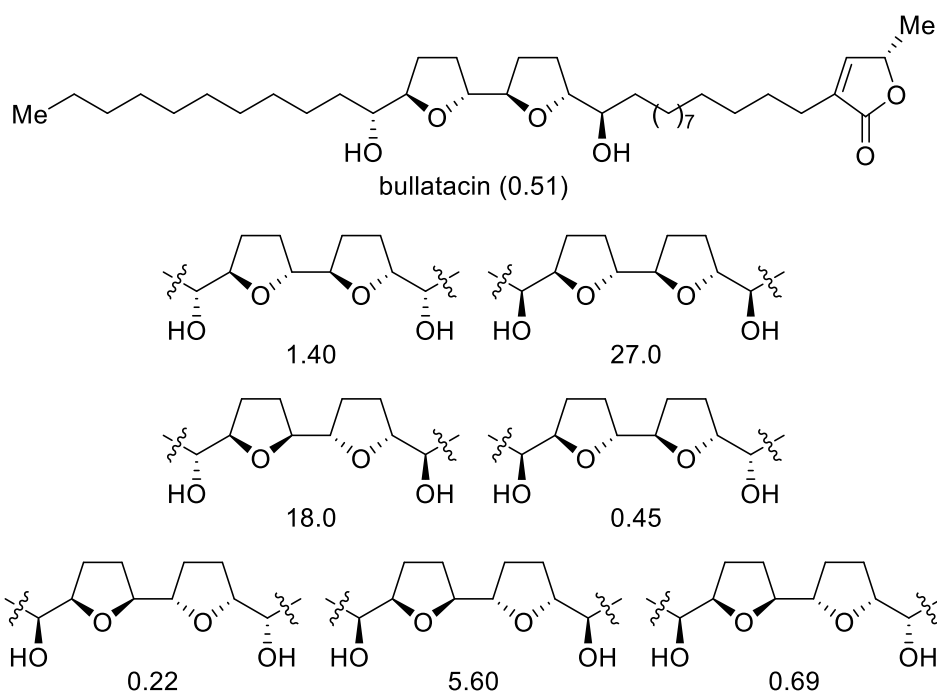


Figure 5. Bullatacin の立体異性体のヒト大腸がん細胞 HCT-116 に対する GI₅₀ (nM)

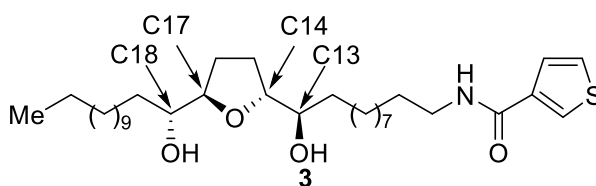


Figure 6. これまでに合成されてきたアセトゲニンチオフェン誘導体 **3** の絶対配置

の構造活性相関研究の展開に大きく貢献できるものと考えられる。

アセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** は、著者の所属する研究室で確立した THF 環骨格の系統的不斉合成法により立体選択的に合成したアルデヒド **4a**¹⁴⁾ に対して、アジド基を有する末端アルキン **5** を不斉アルキニル化反応により立体選択的に導入し、最後にチオフェン環 **6** を縮合する直線的な合成経路で合成された (Figure 7)。⁹⁾ そこで著者はまず本研究の効率化を目指し、既に合成法を報告しているチオフェン環を先に連結したリンカー部分 (**5+6**)¹⁵⁾ を THF 環フラグメント **4a** に直接導入する、より収束的な合成経路の検討を行うことにした。本経路では最も合成に工程数が必要となる **4a** から最終目的物である **3a** に至る工程数を削減することができ、誘導体合成を効率的に展開することが可能になると考えられる。^{脚注2)}

新規合成経路の検討に先立って、THF 環フラグメント **4a** の原料の一つであり、大量供給が必要となるキラルな 3-ブチン-1,2-ジオール **12** の合成法の改良を検討した (Scheme 1) (第一章第一節)。従来の合成法では低温での厳密な温度管理が必要であり大量合成に不向きであった

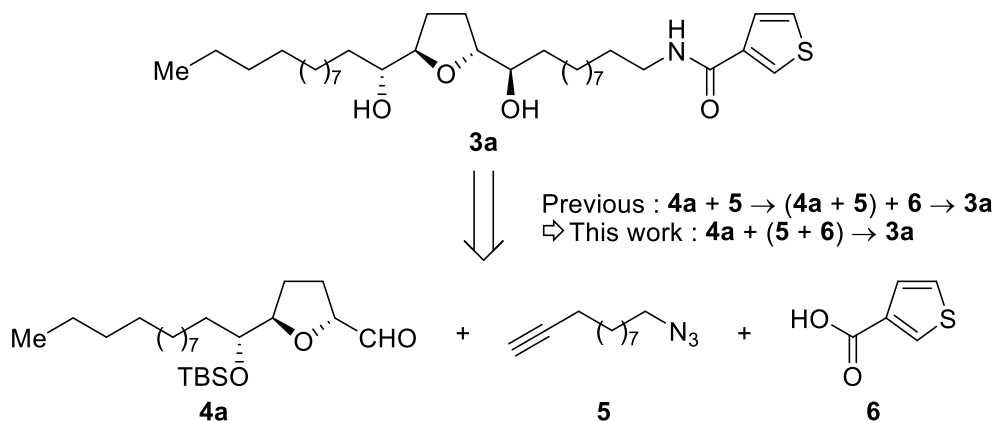
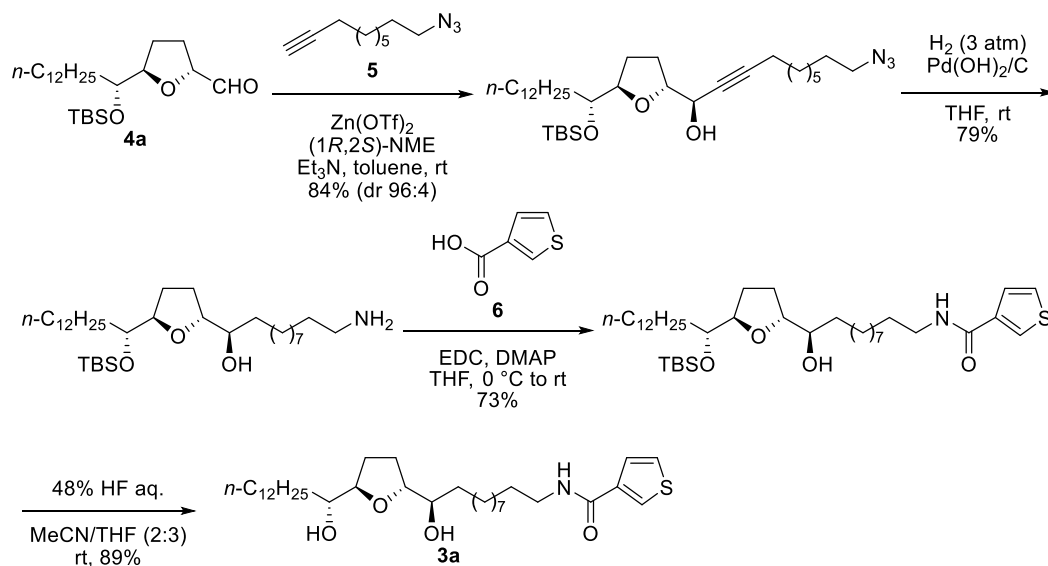
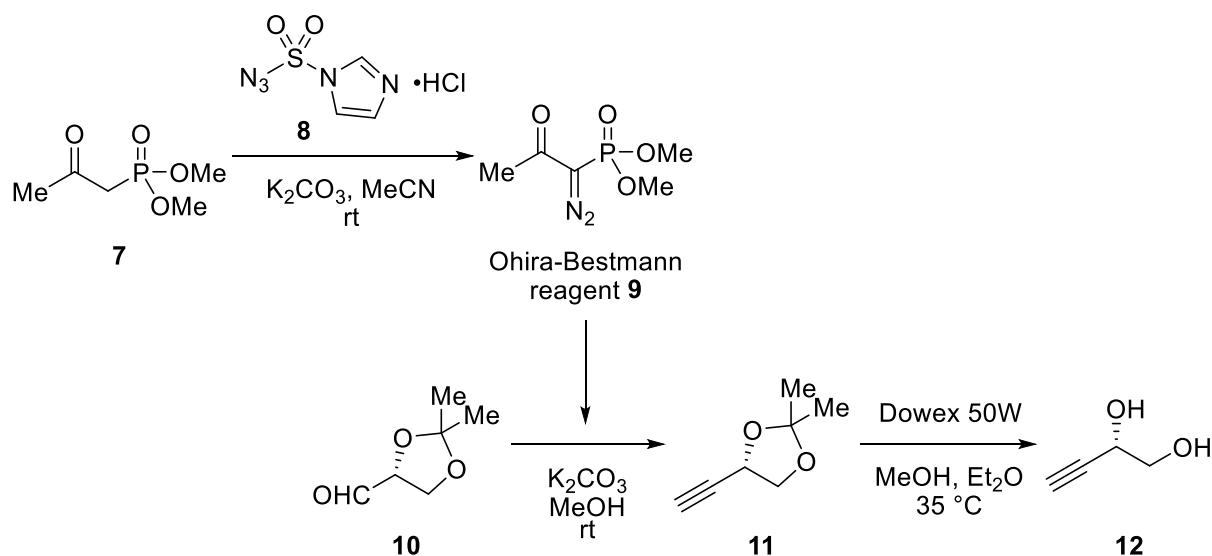


Figure 7. アセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** の直線的及び収束的合成法

ため、低温での反応を必要としない大平-ベストマン試薬 **9** による **11** の大量合成を検討することにした。アジド基転移試薬としイミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 **8**¹⁶⁾ を用いる大平-ベストマン試薬 **9** の大量合成法についても合わせて検討を行い、**12** を 20 グラムスケールで安定的に供給可能な合成経路を確立した。

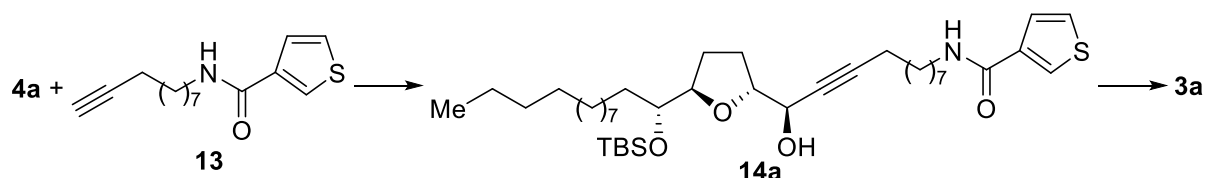
脚注²⁾ 以下に従来の合成経路を示す。本経路の工程数以外の問題点は 2 点ある。1 点目はアジド基とアルキンの還元の際に、生成する一級アミンによりパラジウム触媒の活性が低下するため、長時間の反応が必要となる点である。2 点目は最後のチオフェンカルボン酸 **6** の縮合の際に一級アミンではなく二級水酸基と反応する副反応が競合する点である。新規経路ではいずれも回避することができ有利である。





Scheme 1. (*S*)-3-ブチン-1,2-ジオール **12** の合成経路

12 を用いて調整した *threo/trans* 型アルデヒド **4a** に対して、別途合成したチオフェン環を有するアルキンフラグメント **13** を Carreira らが報告した不斉アルキニル化反応の条件¹⁷⁾ を用いて導入し、プロパルギルアルコール **14a** を立体選択的に合成した (Scheme 2)。さらに続く TBS 基の脱保護とアルキンの還元により、目的のアセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** へと導き、**3a** の改良合成法の開発に成功した (第一章第二節)。



Scheme 2. 誘導体 **3a** の合成

そこで、他の立体化学を有する誘導体 **3b-h** の合成に本法を応用し、対応するアルデヒド **4a-d** から THF 環部分の立体化学が異なる計 8 種類の誘導体 **3a-h** をそれぞれ立体選択的に合成した (Figure 8) (第一章第三節)。

合成した 7 種類の立体異性体 **3b-h** について、39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価した。その結果、**3b-h** はいずれも活性を示すことが明らかになったが、その活性の強さは 17-18 位の相対配置によって大きく二つに分類できることが明らかになった (Figure 9)。すなわち、17-18 位の相対配置が *threo* 配置である 4 種類の誘導体 **3a, b, g, h** は同じ位置の相対配置が *erythro* 配置である誘導体 **3c-f** よりも強い活性を示した。このことから、18 位が *R* 配置である本化合物群において 17-18 位の相対配置がヒトがん細胞増殖抑制活性の発現に重要であることが明らかになった (第一章第四節)。

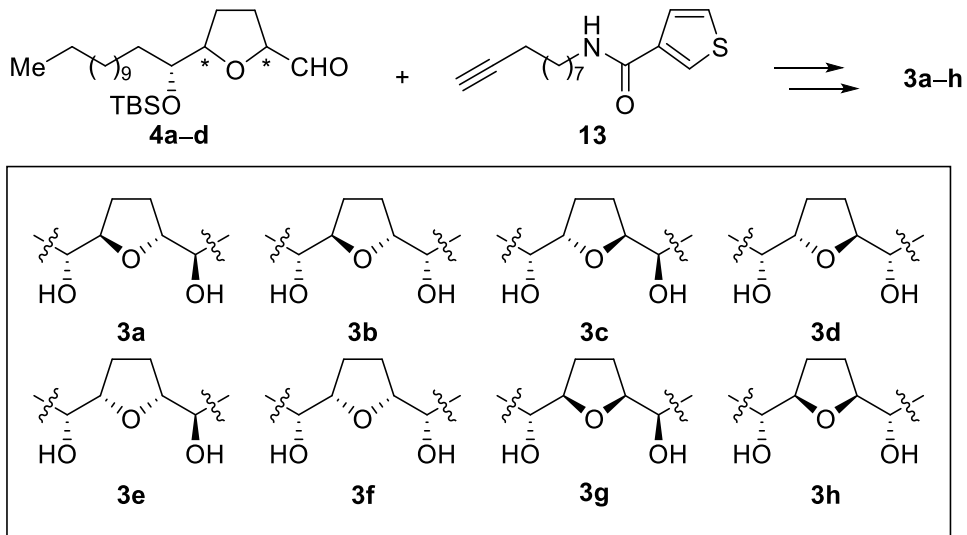


Figure 8. アセトゲニンチオフェン誘導体の 8 種類の立体異性体 **3a-h** の合成

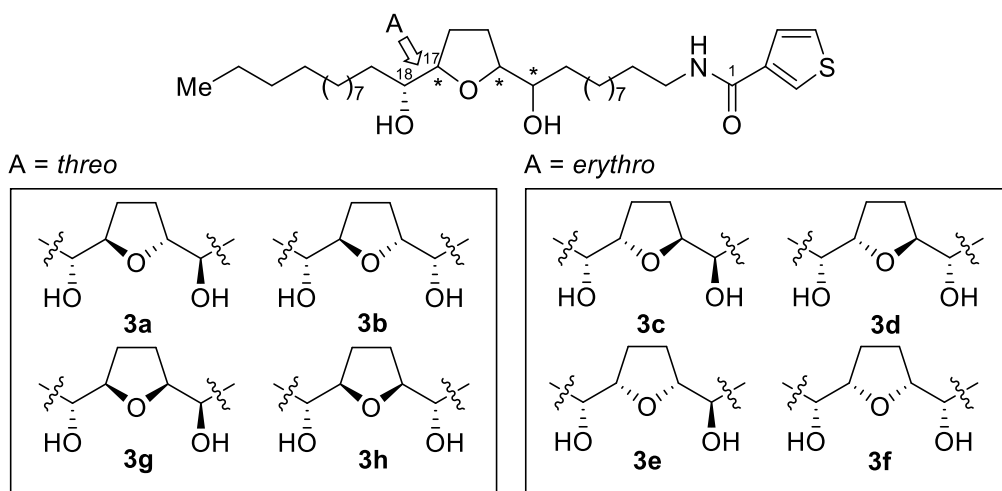
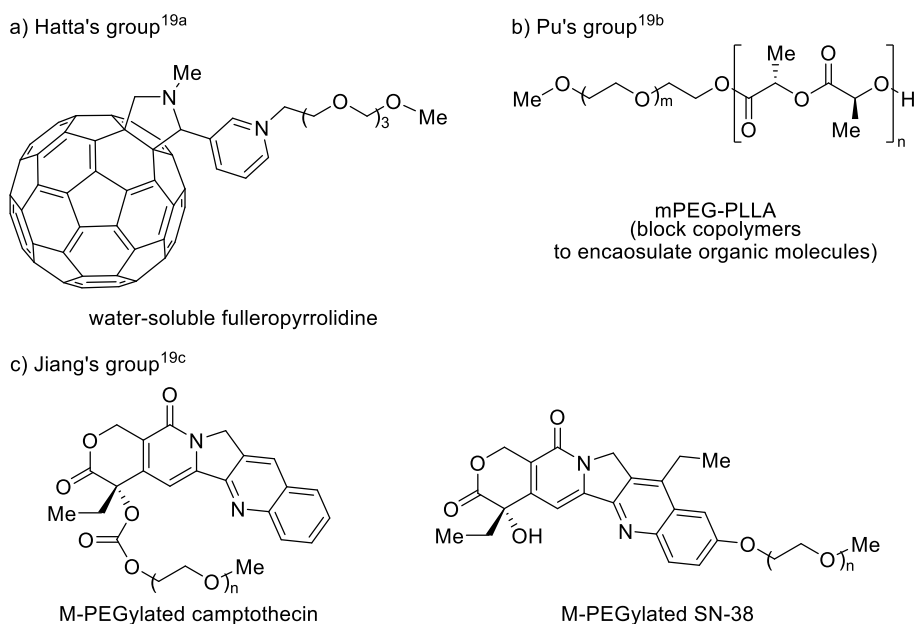


Figure 9. 17-18 位の相対配置が異なる立体異性体間での活性の相違

次にアセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** の水溶性化に関する研究に着手した。前述したように **3a** は有望な生物活性を示すが、リンカー部分とテール部分に長い脂肪鎖を有しているため水に対する溶解性が極めて低く、マウスを用いた *in vivo* 試験においてその投与が困難になるなどの問題点を抱えている。そこで著者は水溶性の問題を解決すべく、エチレングリコール部位を導入した新規誘導体の開発を行うことにした (Figure 10)。^{脚注3)} 創薬化学研究において、化合物に水溶性官能基としてエチレングリコール単位を導入して水溶性の向上を図ることは一般的な手法として知られている。^{脚注4)} 合成経路上、エチレングリコール単位を最も導入しやすいのは二級水酸基への導入 (A) とチオフェン環上への側鎖としての導入 (B) である。しかしながら、前述のとおり THF 環やチオフェン環は活性発現に重要な部位であると考えられることから適切な導入位置であるとは言えない。また、天然のアセトゲニン類がミトコンドリア電子伝達系複合体 I に結合する際に、リンカー部分 (C) は脂溶性の高い膜内に位置すると考えられており (Figure 2)、その部位への水溶性官能基の導入は活性の低下につながると考えられる。一方で天然のアセトゲニン類において、テール部分 (D) は生物活性に影響を与えないことが知られていることから、¹⁸⁾ 誘導体 **3a** のテール部分にエチレングリコール単位を

^{脚注3)} 水溶性を改善する他の手法として、テール部分に窒素原子を導入して塩に変換する手法が考えられる。しかしながら、導入した窒素原子が求核性を有することや一級アミンや二級アミンの導入によって窒素上の水素原子がプロトン供与体として働くことにより作用機序が大きく変化してしまうことが懸念されるため、今回の研究では採用しなかった。

^{脚注4)} 例えば、(a) 八田らの研究グループはトリエチレングリコールを結合した水溶性フラーレンの開発、^{19a)} (b) Pu らの研究グループはポリエチレングリコールを結合した乳酸重合体 (mPEG-PLLA) を用いた蛍光プローブ分子を内包するミセルの開発を行っている。^{19b)} また、(c) Jiang らの研究グループはカンプトテシンやその代謝物である SN-38 などにポリエチレングリコールを結合した分子の開発 ^{19c)} について報告している。



導入した新規誘導体を設計し、その合成と生物活性評価を行うことを計画した (第二章第一節)。

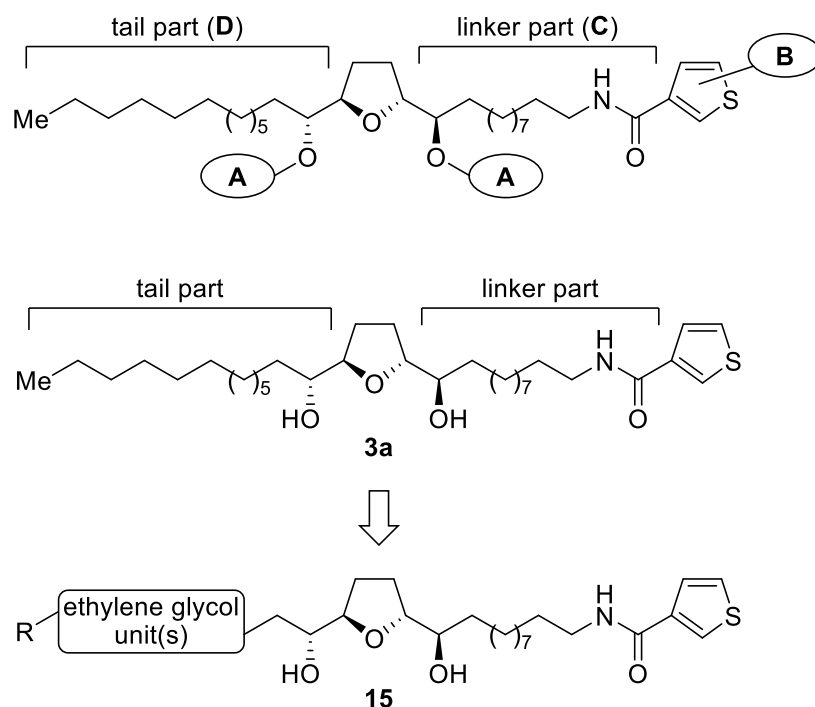


Figure 10. エチレングリコール単位を有する水溶性アナログの設計

エチレングリコール単位を導入した誘導体 **15** の合成にあたっては、合成の終盤でエチレングリコール単位を有する側鎖部分 **16** を連結する誘導体展開に有利な合成経路を選択した (Figure 11)。チオフェン環と THF 環部分を有するアルデヒド **17** は、THF 環フラグメント **18** に対してチオフェン環を連結したリンカー部分 **13** を不斉アルキニル化反応により立体選択的に連結することで合成できることを以前に報告しており、¹⁵⁾ その手法を用いることにした。

まず、アルデヒド **17** に対してエチレングリコール単位を有する種々のアルキニルフラグメントを不斉アルキニル化反応の条件 ¹⁷⁾ を用いて導入することを検討したが、いずれの条件においてもジアステレオ選択性が低く、またそのジアステレオマーの分離も困難であった (Scheme 3) (第二章第一節第一項)。

そこで立体選択的に目的物を得るべく、エポキシドの開環を経る別経路での合成を検討した (Scheme 4)。本合成経路では、前述の不斉アルキニル化反応を経る経路では合成できないエーテル酸素原子が THF 環の γ 位に存在する **23a-b** のような誘導体の合成も可能である。そこで、テール部分の長さをリード化合物のテール部分に合わせて 13 原子に固定し、エチレングリコール単位を三つ (**23a**) あるいは一つ (**23b-c**) 有するものを設計した。またエチレングリコール単位を一つ有する誘導体はその導入位置による生物活性の違いを調査するため、THF 環近傍 (**23b**) もしくは末端部分 (**23c**) に導入した誘導体を設計した。

19 の前駆体であるジオール **20** からエポキシド **21** を合成し、それに対しエチレングリコール単位を有する側鎖部分をエポキシドの開環を伴う反応により導入することを試み、所望のジオール **22a-c** を単一のジアステレオマーとして得た。最後にアルキン部分を還元してエチレングリコール単位を有する三種類の誘導体 **23a-c** を収率良く合成することに成功した (第二章第一節第二項)。

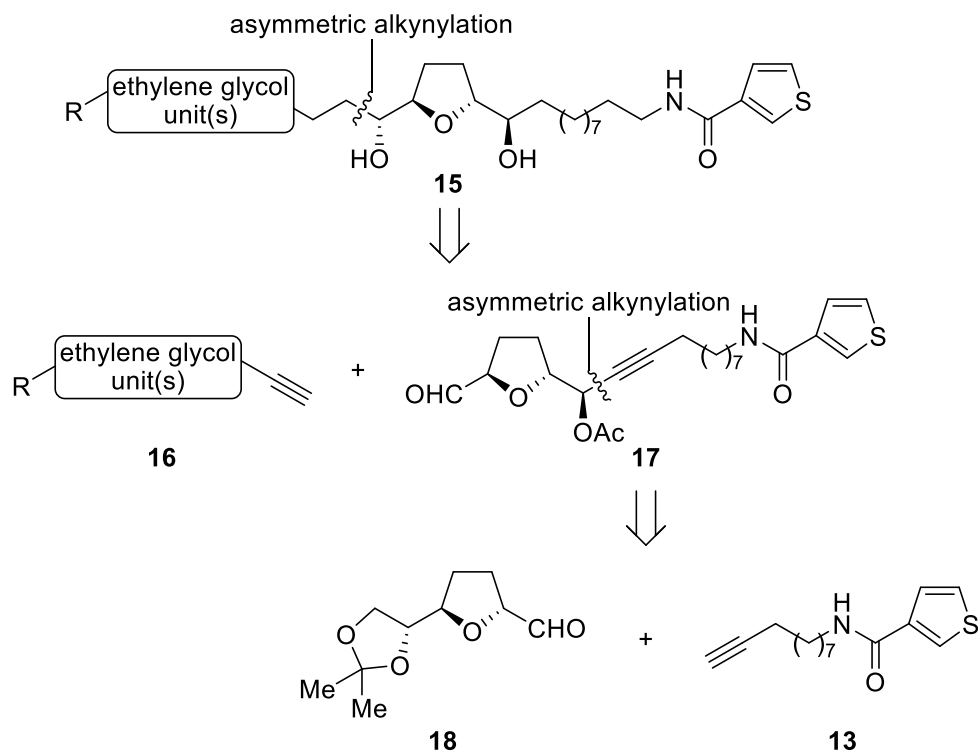
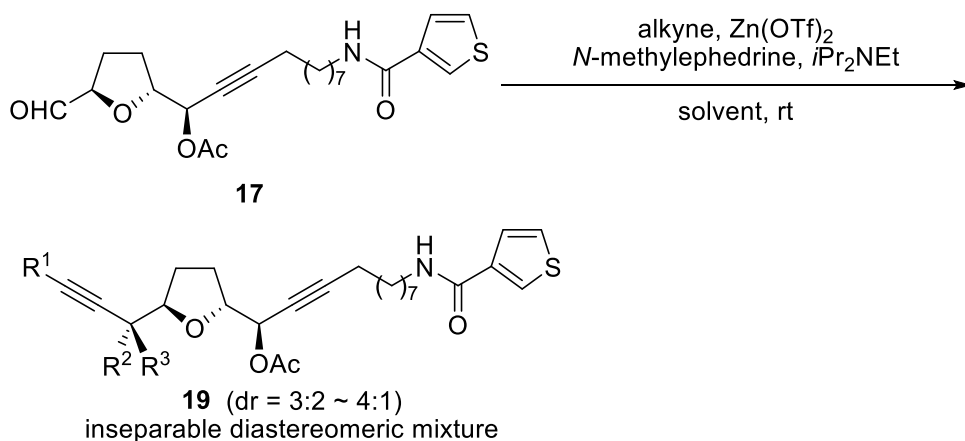
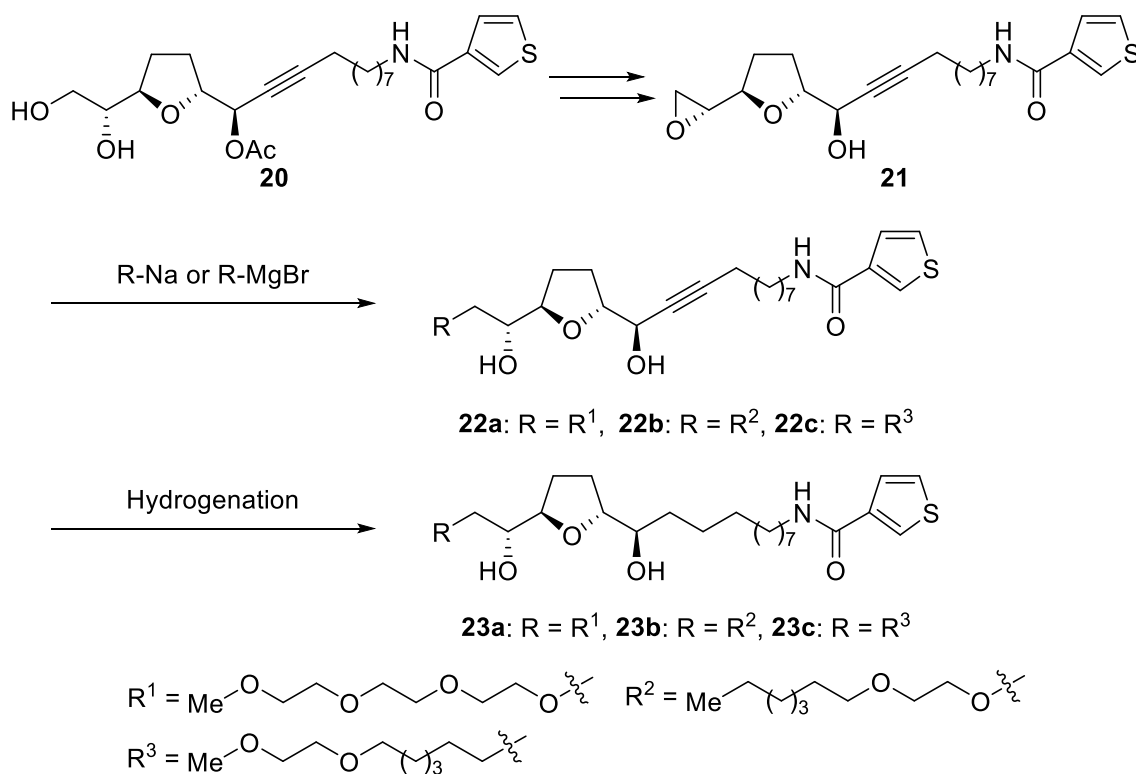


Figure 11. エチレングリコール単位を有する水溶性アナログの逆合成解析

得られた 3 種類の誘導体 **23a-c** の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価したところ、THF 環近傍にエチレングリコール単位を 1 つ導入した誘導体 **23b** が最も高活性である事が判明した (第二章第二節)。また、誘導体 **23a-c** について COMPARE analysis による作用機序の解析を行った結果、**23a-c** はミトコンドリア複合体 I を阻害することによりヒトがん細胞増殖抑制活性を示す可能性が高いことが示された (第二章第三節)。



Scheme 3. 不斉アルキニル化反応による側鎖部分の導入の検討



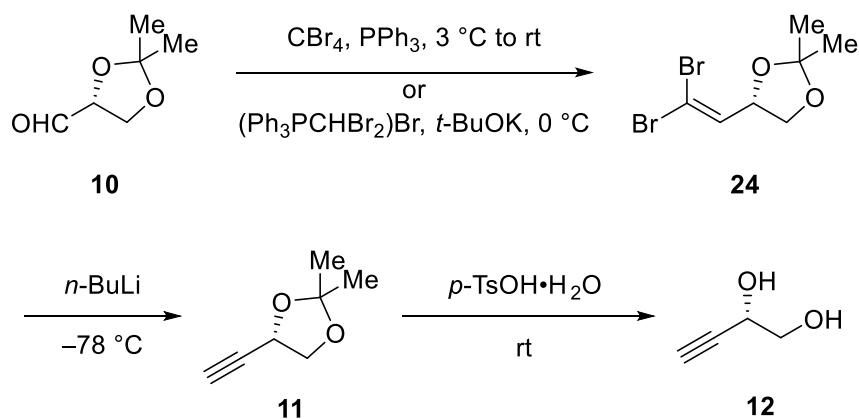
Scheme 4. エポキシドの開環を経るエチレングリコール単位を有する誘導体の合成

本論

第一章 アセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究

第一節 大平-ベストマン試薬を用いた (*S*)-3-ブチン-1,2-ジオール **12** の大量合成法の検討

様々な立体化学の THF 環を有するアセトゲニンチオフェン誘導体の合成にはその原料の一つである C4-ユニット **12** の効率的な供給が必要不可欠である。その前駆体である (*S*)-3-ブチン-1,2-ジオール **12** の代表的な合成法としては、安価な *D*-マンニトールから容易に合成できるアルデヒド **10** を Corey-Fucks 法によりジブromoオレフィン **24** を経由してアルキン **11** とした後、*p*-トルエンスルホン酸を酸触媒として用いる脱アセタール化反応に付す手法が報告されている (Scheme 5)。²⁰⁾ しかしながら、本法では、**24** の合成の際に副生する多量のトリフェニルホスフィンオキシドを含むタール状の反応混合物から、目的物 **24** を分離することが困難であり、大量合成時における再現性が得られなかった。そこで、著者の所属する研究室で改良法を検討した結果、ジブromoメチル(トリフェニル)ホスホニウムブロミドとカリウム-*t*-ブトキシド²¹⁾ を用いることにより、5 グラムスケールでも比較的容易に **24** を合成できることを報告している。^{14d,f)}



Scheme 5. (*S*)-3-ブチン-1,2-ジオール **12** の従来の合成法

しかしながら、**24** から **11** への変換は低温で行う必要があり、更なるスケールアップを行うと、おそらく攪拌効率の低下により小スケールの時には生成しない副生成物が生成し、**11** の分離が困難になるという問題を抱えていた。そこで、低温での反応を必要としない、大平-ベストマン試薬 **9**²²⁾ による **11** の大量合成を検討することにした。本試薬による **11** の合成は数例報告されているが、7 グラム未満のスケールでの報告例しか存在しない。²³⁾

そこで、まず大平-ベストマン試薬 **9** の大量合成を検討することにした。^{脚注5)} 大平-ベストマン試薬の一般的な合成法としては、リン酸エステル **7** にジアゾ基転移反応試薬としてメシルアジドを用いる方法が報告されている。²²⁾ しかしながら、メシルアジドは爆発性の高い化合物²⁴⁾ であるため、本合成法のスケールアップには危険性が伴う。一方、2013年に Brimble らは爆発性の低いアジド基転移試薬としてイミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 **8**¹⁶⁾ を用いる大平-ベストマン試薬の改良合成法を報告している。²⁵⁾ しかしながら、彼らは最大 3 g 程度のスケールでの合成しか報告していないため、^{脚注6)} 著者は **8** を用いた大平-ベストマン試薬 **9** の大量合成について検討することにした。

まず、Brimble らの報告に従って、1 g のリン酸エステル **7** に、イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 **8**^{脚注7)} を炭酸カリウム存在下、アセトニトリル中で作用させることにより、目的の大平-ベストマン試薬 **9** が合成できることを確認した (Table 2, Entry 1)。そこでスケールアップを検討したところ、リン酸エステル **7** を最大 10 g 用いる条件においても、良好な収率で目的の大平-ベストマン試薬が得られることが判明した (Entries 2-3)。

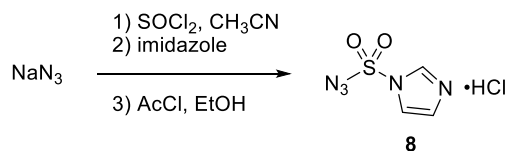
Table 2. 大平-ベストマン試薬 **9** のスケールアップ合成の検討

Entry	7 (g)	Yield (%)
1	1.00	61
2	4.00	65
3	10.0	60

^{脚注5)} 大平-ベストマン試薬は市販されているが 5 g で 54800 円 (東京化成工業株式会社) と高価である。

^{脚注6)} 筆者の検討と同時期に Kristensen らの研究グループがリン酸エステル **7** (10.4 g) とイミダゾールスルホニルアジド塩酸塩 **8** を用いる大平-ベストマン試薬 **9** の合成について報告している。²⁷⁾

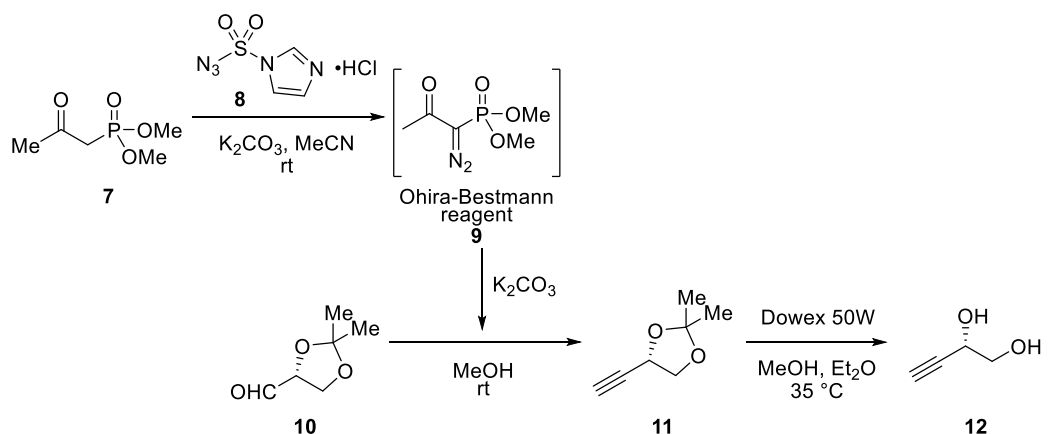
^{脚注7)} Goddbald-Borger らの報告¹⁶⁾ に従って、イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 **8** を合成した。アジ化ナトリウムに塩化スルフィルを反応させた後、イミダゾールと反応させることにより、イミダゾール-1-スルホニルアジドを合成した。その後、系中で発生させた塩化水素と反応させることにより塩酸塩 **8** を得た。



次に、合成した大平-ベストマン試薬 **9** を用いて、アルデヒド **10** からジオール **12** の大量合成を検討した (Table 3)。従来の合成法を参考に、低沸点で取り扱い困難な **11** は単離せずに反応混合物のまま脱アセタール化反応を行い、**12** とした段階で単離することにした。すなわち、アルデヒド **10** と大平-ベストマン試薬 **9** の反応混合物のエーテル抽出液に、メタノールと Dowex 50W を加えて反応させて **12** を得ることを試みた。その結果、1.3 g の **10** を用いた反応系において、目的の **7** が定量的に得られた (Entry 1)。そこで、反応のスケールアップを検討したところ、スケールアップに伴い収率の低下は観察されるものの、^{脚注8)} 最大 13 g のアルデヒド **10** から収率 77%で目的物が得られることが明らかになった (Entries 2-3)。^{脚注9)} また、高純度な **12** の大量合成法を確立することに成功した。^{脚注10)}

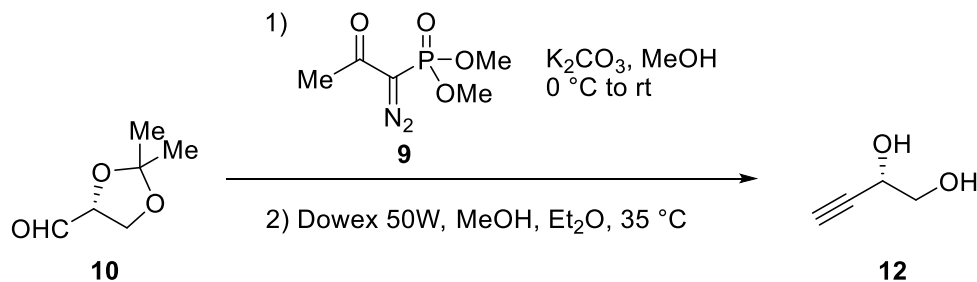
^{脚注8)} スケールアップに伴う収率低下についての詳細な調査は行っていないが、攪拌効率の低下が原因として考えられる。

^{脚注9)} 実験操作の更なる効率化を目指し、未精製の大平-ベストマン試薬 **9** を用いるアルキン **11** の合成の検討も行った (Table 3)。すなわち、リン酸エステル **7** から大平-ベストマン試薬 **9** を合成した反応系中にアルデヒド **10** を加えることによりアルキン **11** へと変換し、その反応混合物のエーテル抽出液に Dowex 50W を加えて攪拌した後、**12** を単離することを試みた。その結果、目的の **12** は得られたが収率に再現性が見られず、またスケールアップによる収率の低下も観察された (Entries 1-2)。この原因としては大平-ベストマン試薬 **9** の合成の際に生成するイミダゾールスルホン酸アミド塩酸塩により反応液が懸濁液となり、攪拌効率にばらつきが生じたことが考えられる。



Entry	10 (g)	Yield of 12 (%)
1	0.450	29–93
2	2.00	3–41

Table 3. 大平-ベストマン試薬 **9** を用いたジオール **12** のスケールアップ合成の検討



Entry	10 (g)	Yield (%)
1	1.3	quant.
2	9.1	90
3	13.4	77

第二節 アセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** の収束的合成法の開発

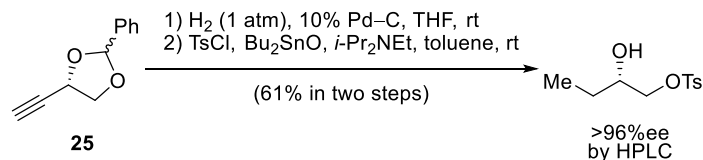
第一項 THF 環フラグメント **4a** とチオフェンフラグメント **13** の合成

既に確立している合成法¹⁴⁾により THF 環フラグメント **4a-d** の合成を行った。

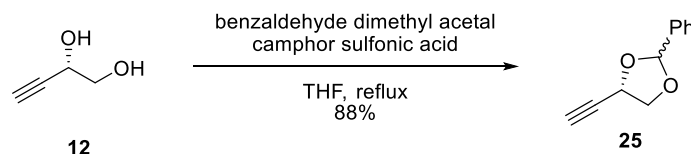
文献既知の (*R*)-1,2-ドデカンジオール **26**²⁷⁾ を出発原料とし、一級水酸基を選択的にピバロイル基で保護した後、二級水酸基を TBS 基で保護した。DIBAL-H によりピバロイル基を脱保護した後、Dess-Martin 試薬を用いて酸化し α -シロキシアルデヒド **30** を合成した (Scheme 6)。

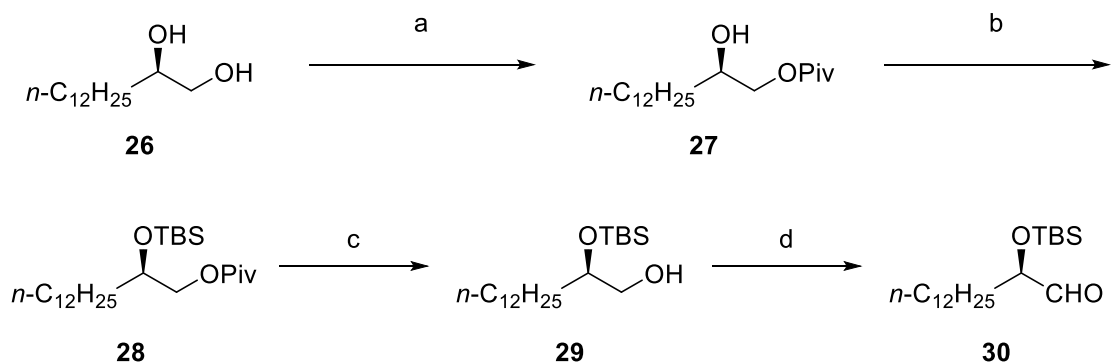
α -シロキシアルデヒド **30** と、ジオール **12** から合成した C4 ユニット **25**^{脚注11)} を不斉アルキ

脚注10) ジオール **12** をベンジリデンアセタール **25** へと変換した後、接触還元と一級水酸基のトシル基への変換を行い、キラル HPLC 分析により **7** の光学純度を確認した。



脚注11) C4 ユニット **25** はジオール **12** に対して酸性条件下でベンズアルデヒドジメチルアセタールを作用させることにより合成できることが報告されている。^{14d,f)}

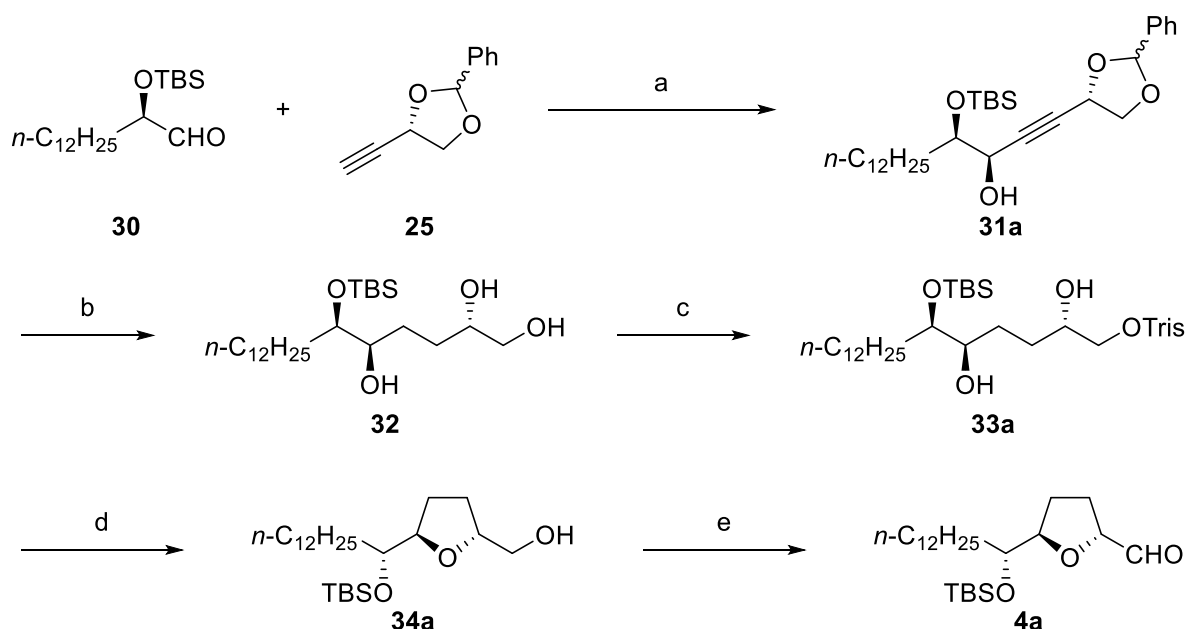




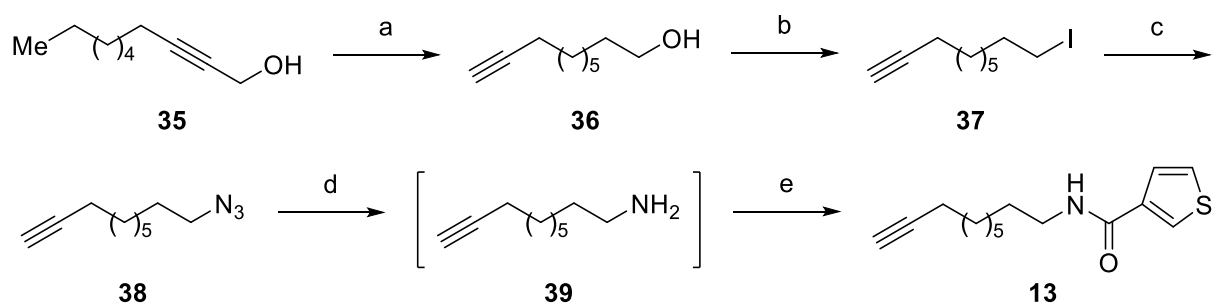
Scheme 6. (a) PivCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 84%; (b) TBSCl, imidazole, DMF, 0 °C to rt, quant.; (c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 63%; (d) Dess–Martin periodinane, CH₂Cl₂, rt, quant.

ニル化反応¹⁷⁾で連結し、接触還元によりアルキンの還元とベンジリデンアセタールの脱保護を同時に行った。一級水酸基を脱離基に変換した後、メタノール中で炭酸カリウムを作用させることによりエポキシドの形成と分子内 Williamson エーテル合成反応をワンポットで進行させ THF 環を構築した。生じた一級水酸基を Dess–Martin 試薬を用いて酸化し、*threo/trans* 型アルデヒド **4a** を合成した (Scheme 7)。

チオフェンフラグメント **13** は既に報告されている合成経路で合成を行った (Scheme 8)¹⁵⁾ 市販の 2-デシン-1-オール **35** の内部アルキンを末端アルキンへと異性化して **36** とし、ヨウ化物 **37** を経由してアジド **38** を得た。**38** のアジド基の還元によりアミン **39** とし、EDC を用いて 3-チオフェンカルボン酸を縮合することによりチオフェンフラグメント **13** を合成した。



Scheme 7. (a) Zn(OTf)₂, Et₃N, (1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrine, toluene, rt, 90% (dr >97:3); (b) H₂ (1 atm), 10% Pd–C, EtOAc, rt, quant.; (c) 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl (Tris) chloride, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 80%; (d) K₂CO₃, MeOH, 0 °C to rt, 60%; (e) Dess–Martin periodinane, pyridine, CH₂Cl₂, rt, 88%.

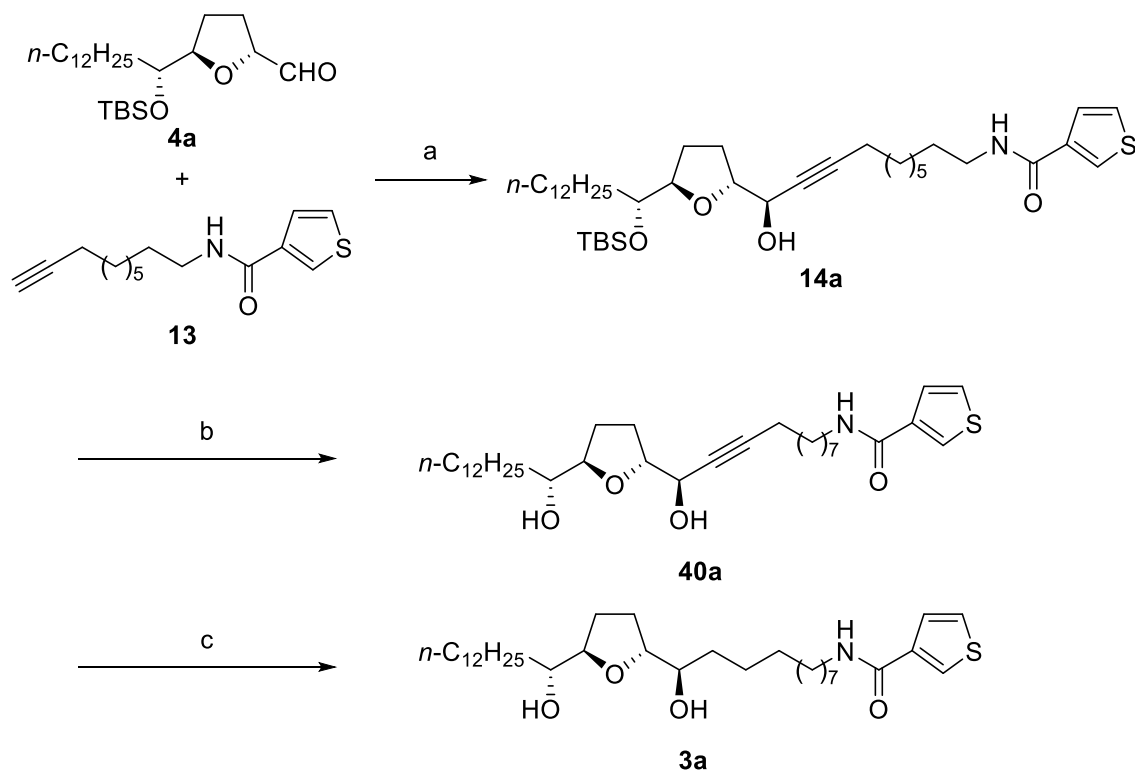


Scheme 8. (a) NaH, 1,3-propanediamine, 70 °C, 87%; (b) I₂, PPh₃, imdazole, 0 °C to rt, 89%; (c) NaN₃, DMSO, rt, quant.; (d) PPh₃, H₂O, Et₂O, 0 °C to rt; (e) 3-thiophenecarboxylic acid, EDC, DMAP, THF, 0 °C to rt, 77% in two steps.

第二項 *Threo/trans/threo* 型アセトゲニンチオフエン誘導体 **3a** の合成

合成した *threo/trans* 型アルデヒド **4a** とチオフエンフラグメント **13** の不斉アルキニル化反応による連結を検討した (Scheme 9)。アルデヒド **4a** (1.0 当量) に対してチオフエンフラグメント **13** (1.2 当量) と亜鉛トリフラート (2.2 当量)、(1*R*,2*S*)-*N*-メチルエフェドリン (2.4 当量)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 当量) をトルエン中、室温で反応させたところ、プロパルギルアルコール **14a** が主生成物である混合物が得られた。この反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することを試みたところ、目的の **14a** (収率 27%) に加えて、TBS 基の脱保護が進行して生成した **40a** (収率 24%) が得られた。そこでこの段階での単離は行わず、抽出操作と溶媒留去のみを行い、その反応混合物に 48% フッ化水素水溶液を作用させた後精製したところ、目的のジオール **40a** が収率 80%、*dr* = 91:9 で得られた。

さらに、得られたプロパルギルアルコール **40a** のジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、単一のジアステレオマーとした。続いてメタノール中、20%水酸化パラジウム炭素を用いる接触還元によりアルキン部分を還元し、アセトゲニンチオフエン誘導体 **3a** を合成した。これによって、アセトゲニンチオフエン誘導体 **3a** の収束的な合成経路の開発に成功した。

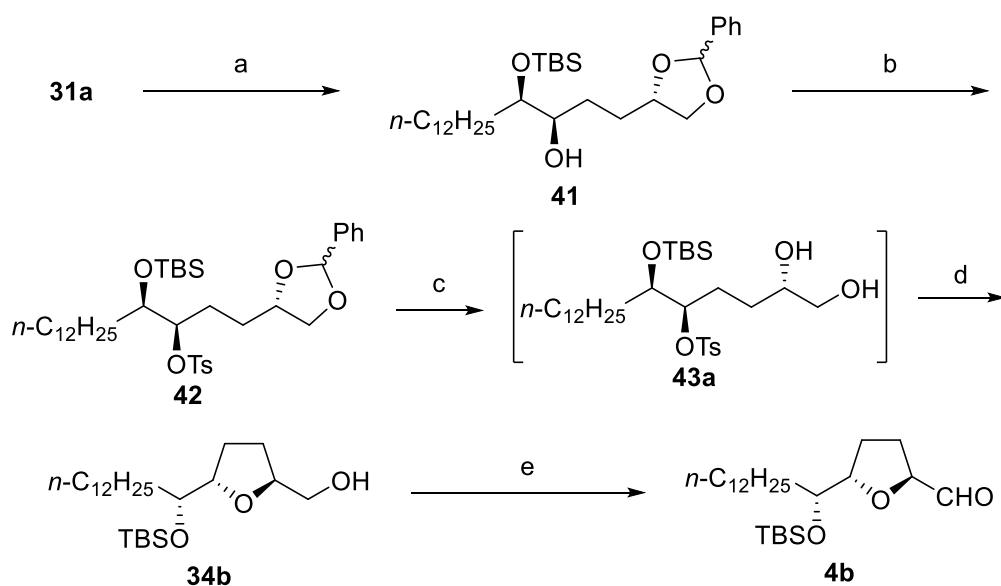


Scheme 9. (a) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, (1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrine, toluene, rt; (b) 48% HF aq., THF, rt, 80% in two steps (dr 91:9); (c) H_2 (1 atm), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, MeOH, rt, 54%.

第三節 様々な立体化学を有する誘導体 **3b–h** の合成

第一項 立体化学が異なる誘導体 **3b–h** の合成

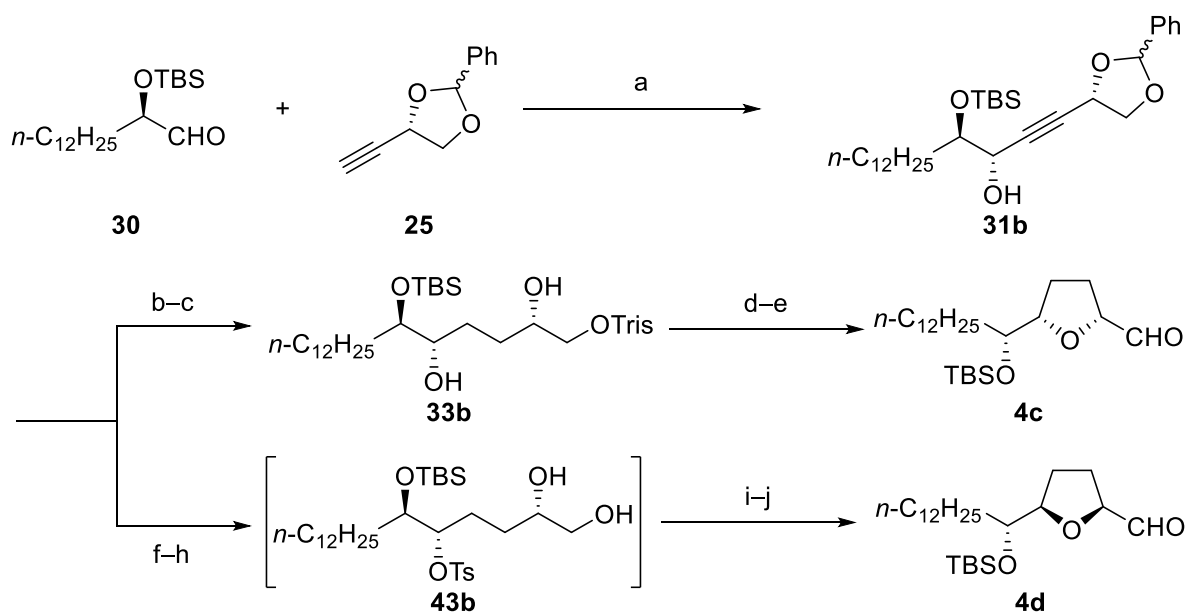
次に立体化学が異なる誘導体の合成のために、立体化学が異なる THF 環フラグメント **4b–d** の合成を、既に報告している系統的不斉合成法に従って行った (Scheme 10)。プロパルギルアルコール **31a** のアルキン部分をトリエチルアミン存在下の接触還元により選択的に還元し、二級水酸基を脱離基へと変換した後、ベンジリデンアセタールを脱保護して Williamson エーテル合成法により THF 環を構築した。生じた一級水酸基を Dess-Martin 試薬を用いて酸化しアルデヒド **4b** を得た。



Scheme 10. (a) H_2 (1 atm), 10% Pd-C, Et_3N , EtOAc, rt, 88%; (b) *p*-TsCl, pyridine, 0 °C to rt, 95%; (c) H_2 (1 atm), 10% Pd-C, EtOAc, rt; (d) NaH, THF, 0 to 40 °C, 60% in two steps; (e) Dess–Martin periodinane, pyridine, CH_2Cl_2 , rt, 68%.

Erythro/cis 型アルデヒド **4c** と *threo/cis* 型 **4d** の合成は以下の経路にて行った (Scheme 11)。まず、 α -シロキシアルデヒド **30** とアルキン **25** を、**31a** の合成の際とは逆の立体化学を有する (1*S*,2*R*)-*N*-メチルエフェドリン存在下での不斉アルキニル化反応に付すことにより **31b** を合成した。続いて、Scheme 6 と同様の経路により *erythro/cis* 型アルデヒド **4c** を、Scheme 9 と同様の経路により *threo/cis* 型アルデヒド **4d** を合成した。

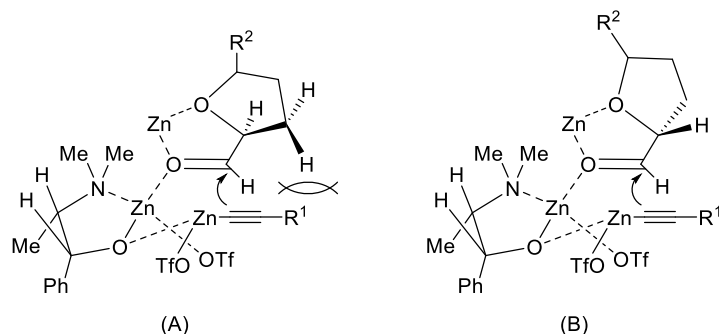
次に、アルデヒド **4b–d** に対するチオフエンフラグメント **8** の不斉アルキニル化反応条件下での導入を検討した (Table 4)。その結果、反応は中程度から良好な収率で進行し、それぞれ目的のプロパルギルアルコール **14b–h** を与えた。反応の立体選択性は、いずれの場合もキラルリガンドにより予想通り制御されたが、*threo* 体を与える反応では、対応する *erythro* 体を与える反応に比べて立体選択性が低い傾向が観察された (Entry 1 vs 2, 3 vs 4, 5 vs 6)。^{脚注 14)}



Scheme 11. (a) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, Et_3N , (1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrine, toluene, rt, quat. (dr 96:4); (b) H_2 (1 atm), 10% Pd-C, EtOAc, rt; (c) TrisCl, pyridine, CH_2Cl_2 , 0 °C to rt; (d) K_2CO_3 , MeOH, 0 °C to rt, 67% in three steps; (e) Dess–Martin periodinane, pyridine, CH_2Cl_2 , rt, 93%; (f) H_2 (1 atm), 10% Pd-C, Et_3N , EtOAc, rt; (g) *p*-TsCl, pyridine, 0 °C to rt; (h) H_2 (1 atm), 10% Pd-C, EtOAc, rt; (i) NaH, THF, 0 to 40 °C, 57% in four steps; (j) Dess–Martin periodinane, pyridine, CH_2Cl_2 , rt, 76%.

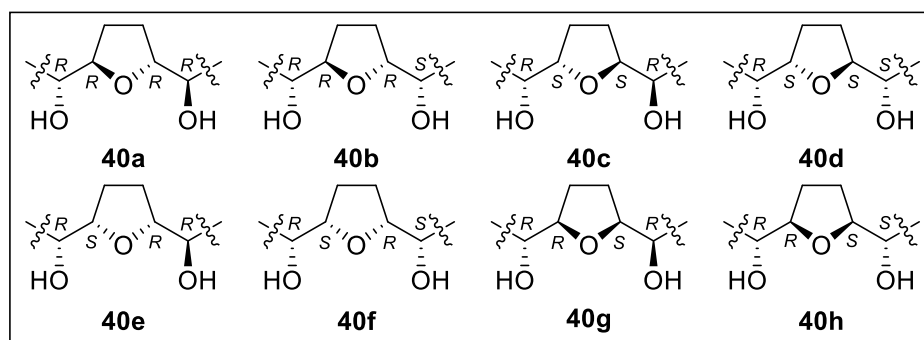
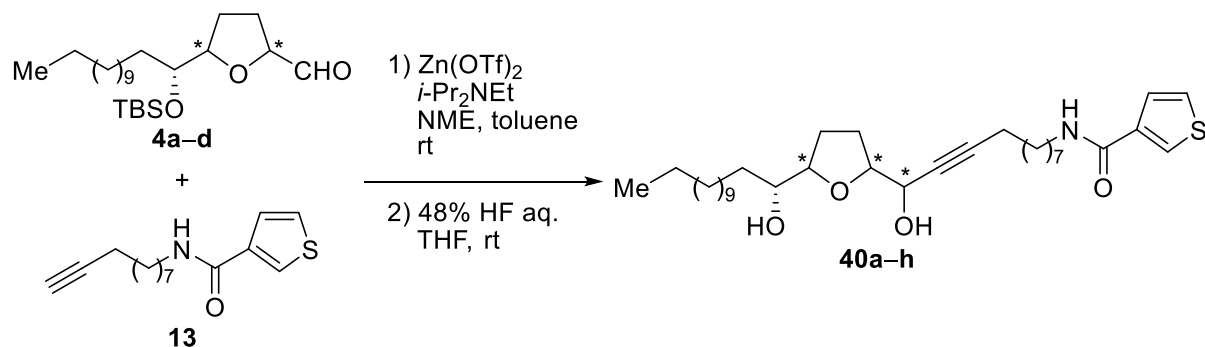
14a の合成と同様に、**14c–h** のジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロ

脚注¹²⁾ Carreira らは、不斉アルキニル化反応における立体選択性について、キラルリガンド-亜鉛複合体の亜鉛原子にカルボニル酸素原子が配位し、*N*-メチルエフェドリンの酸素原子に求核種の亜鉛原子が配位することにより、立体選択性が発現しているものと考察している。²⁸⁾ 今回の基質では、アルデヒドの β 位にエーテル酸素原子が存在するため、それとカルボニル酸素原子に別の亜鉛原子が配位することにより、下に示したような遷移状態をとっているものと考えられる。A は (1*R*,2*S*)-*N*-メチルエフェドリンと α 位に *S* 配置の不斉炭素を有するアルデヒドとの遷移状態、B は α 位に *R* 配置の不斉炭素を有するアルデヒドとの遷移状態をそれぞれ示している。A の遷移状態からは *threo* 配置の生成物、B からは *erythro* 配置の生成物がそれぞれ得られるが、A の遷移状態では、求核剤と THF 環のメチレン部分とアルキン部分との立体反発が生じるために不利となり、立体選択性の低下が生じているものと考えられる。



マトグラフィーにより分離して、単一のジアステレオマーとした後、^{脚注13)} アルキン部分の還元を検討した (Table 5)。その結果、収率に差は見られるが、いずれの場合も目的の化合物が得られ、異なる立体化学を有する 8 種類の誘導体 **3a-h** を合成することに成功した。

Table 4. アルデヒド **4a-d** とアルキン **8** の不斉アルキニル化反応による連結

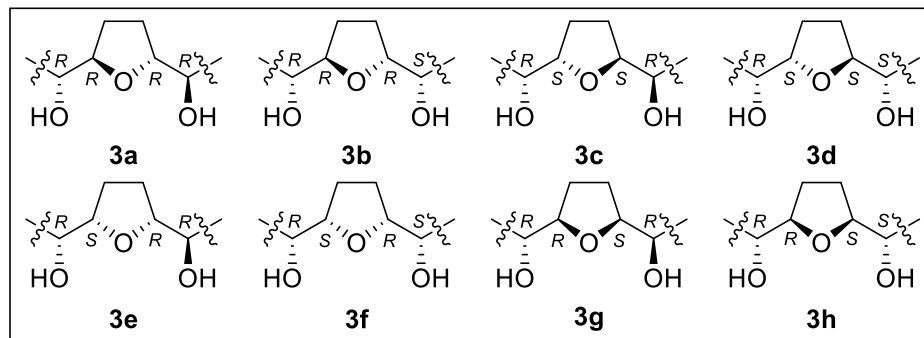
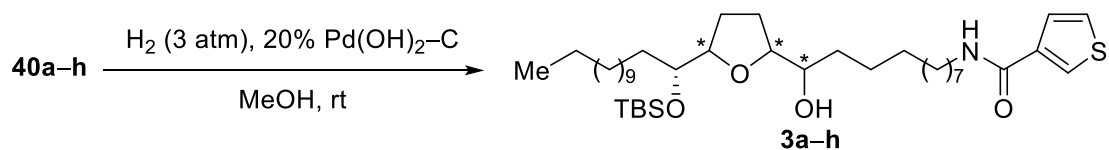


Entry	Aldehyde	NME	Product	Yield (%)	Selectivity ^[a] $\alpha\text{-OH} : \beta\text{-OH}$
1	4a	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	40a	80	91 : 9
2	4a	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	40b	38	5 : 95
3	4b	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	40c	85	95 : 5
4	4b	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	40d	88	7 : 93
5	4c	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	40e	64	83 : 17
6	4c	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	40f	67	7 : 93
7	4d	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	40g	71	96 : 4
8	4d	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	40h	77	11 : 89

[a] Determined by ¹H NMR.

^{脚注13)} **40c** 及び **40d** のジアステレオマー混合物の分離は困難であった。そこで、混合物のまま還元反応に付し、**3c** 及び **3d** の段階でジアステレオマーをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離した。

Table 5. アルキン 40a-h の接触還元



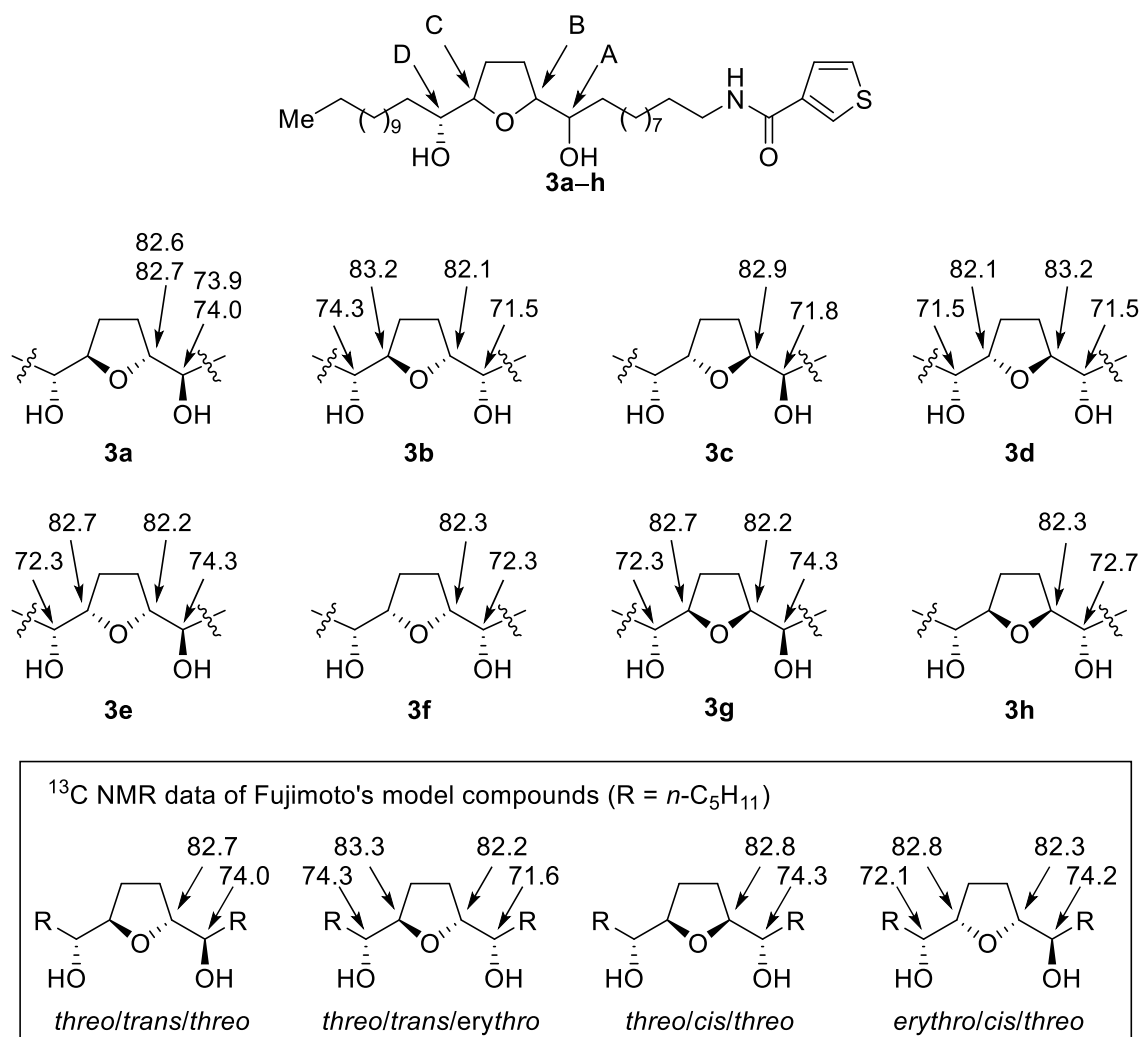
Entry	Alkyne	Product	Yield (%)
1	40a	3a	54
2	40b	3b	48
3	40c	3c	64
4	40d	3d	61
5	40e	3e	64
6	40f	3f	43
7	40g	3g	54
8	40h	3h	51

第二項 藤本法による THF 環部分の立体化学の推定

バンレイシ科アセトゲニン類の mono-THF 環部分の相対配置は、藤本らが合成したモデル化合物の ^{13}C NMR のケミカルシフトと比較することによって推定することが可能である。²⁹⁾ そこで本法を用いて、合成した 8 種類の誘導体 3a-h の立体化学を推定することにした。Table 6 に、THF 環部分の 4 箇所のケミカルシフトを示す。同じ *threo/trans* 型アルデヒド 4a から合成した誘導体 3a と 3b のケミカルシフトを比較すると、*threo/trans/threo* 型誘導体 3a は THF 環のエーテル酸素原子とエチレン部分を軸に対称的な値を示すが、*threo/trans/erythro* 型誘導体 3b のケミカルシフトは非対称であり、それぞれ対応する *threo/trans/threo* 型及び *threo/trans/erythro* 型モデル化合物のケミカルシフトと良い一致を示した。同様に、3d, 3e, 3g, 3h の THF 環部分のケミカルシフトもモデル化合物のものと良い一致を示したことから、こ

れらは期待通りの立体化学を有していることが確認できた。なお、*erythro/trans/erythro* 型誘導体 **3c** と *erythro/cis/erythro* 型誘導体 **3f** は対応するモデル化合物が存在しない。しかしながら、**3c** は **3d** と同じ合成中間体であるアルデヒド **4b** から、**3f** は **3e** と同じアルデヒド **4c** から合成したものであり、**3d**, **3e** が期待通りの立体化学を有していると考えられることと、誘導体 **3c**, **f** のケミカルシフトの値が対称性を有していることから、**3c** と **3f** についても立体制御は期待通りに行えていると考えられる。

Table 6. **3a-h** の THF 環部分の ^{13}C NMR ケミカルシフト



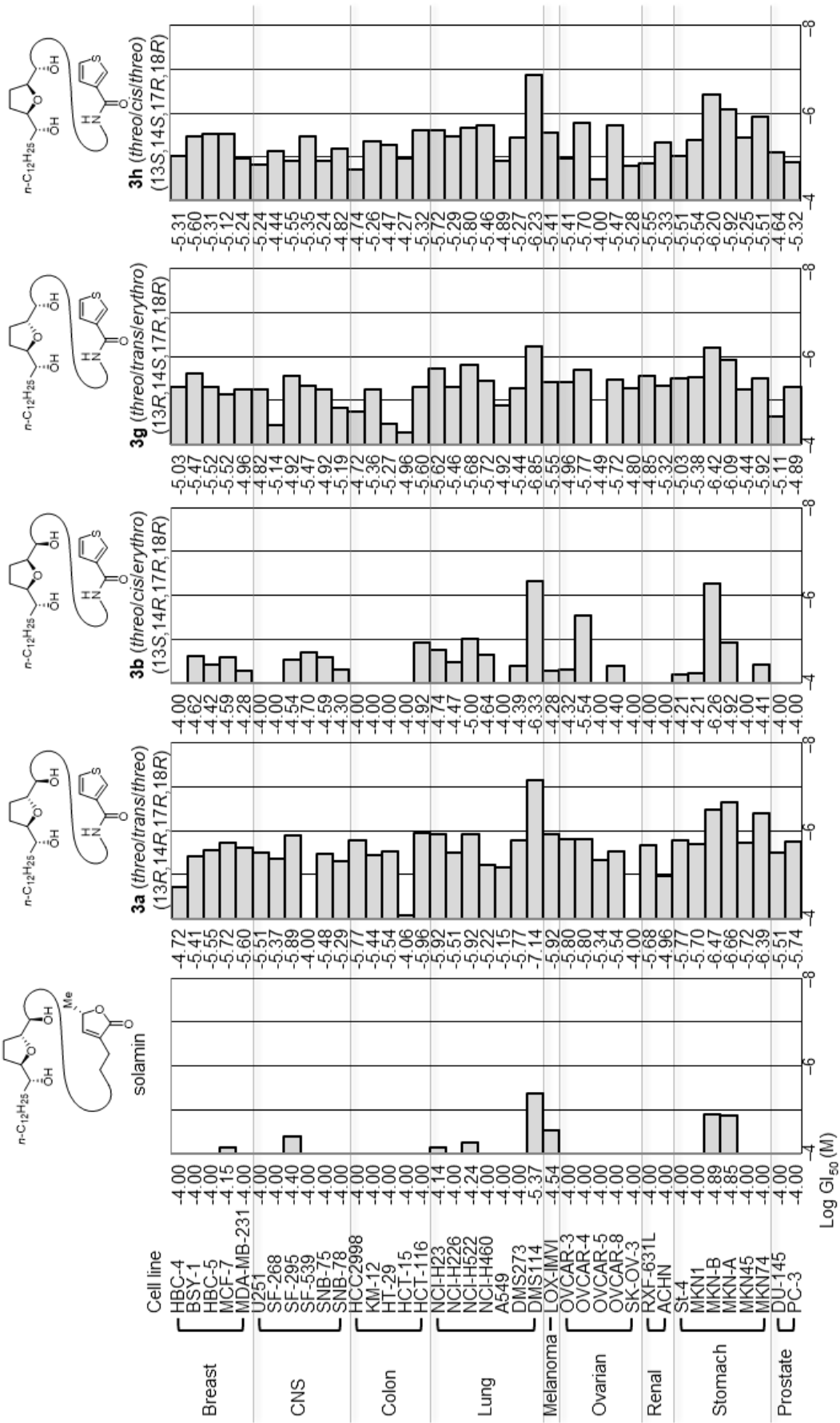
第四節 立体異性体の 39 種類ヒトがん細胞に対する増殖抑制活性の評価

合成した 7 種類の立体異性体 **3b-h** について、39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価しそれぞれの GI₅₀ を算出した。比較のため、天然の mono-THF アセトゲニンである solamin と *N*-メチルピラゾール環を有する誘導体 **2**、リード化合物 **3a** の結果も合わせて Graph 1, 2 に示した。誘導体 **3b-h** はいずれもヒト乳がん細胞 MCF-1 やヒト神経膠腫 SNB-78、ヒト肺がん細胞 NCI-H23、ヒト胃がん細胞 MKN-B などに対して活性を示すことが明らかになった。一方で、17-18 位の相対配置が *erythro* 配置である誘導体 **3c-f** はそれ以外の細胞に対してはほとんど活性を示さないが、同じ位置が *threo* 配置である誘導体 **3a, 3b, 3g, 3h** は今回評価したほぼ全てのがん細胞に対して活性を示すなど、両者には違いが観察された。^{脚注14)} Table 7 にそれぞれの化合物の 39 種類のヒトがん細胞に対する GI₅₀ の平均値 (MG-MID) を示した。前述した 17-18 位の相対配置による活性の差異はこの MG-MID の値からも見ることができる。すなわち、17-18 位の相対配置が *threo* 配置である *threo/trans/threo* (13*R*,14*R*,17*R*,18*R*) 誘導体 **3a** は、同じ位置の相対配置が *erythro* 配置になっているのみで他は同じ配置である *erythro/trans/threo* (13*S*,14*S*,17*S*,18*R*) 誘導体 **3d** より低い MG-MID を示した (**3a**: 4.07 μM, **3d**: 53.7 μM)。同様に **3b** と **3c**、**3g** と **3f**、**3h** と **3e** においてもそれぞれ 17-18 位の相対配置が *threo* 配置である誘導体は *erythro* 誘導体よりも MG-MID の値が低かった (**3b**: 36.3 μM, **3c**: 52.5 μM / **3g**: 4.57 μM, **3f**: 57.5 μM / **3h**: 5.25 μM, **3e**: 17.0 μM)。^{脚注15)} これらのことから、18 位が *R* 配置であるアセトゲニンチオフェン誘導体において 17-18 位の相対配置がその活性に強く影響することが明らかになった。

^{脚注14)} 立体化学の違いによって活性に変化が見られた理由に関する詳細な検討は行っていない。また、天然アセトゲニン類やその誘導体の THF 環部分がミトコンドリア電子伝達系複合体 I にどのように結合しているかは現時点では明らかにされていないが、今回の結果から THF 環部分の立体構造の違いにより、化合物の複合体 I への結合強度が変化し、それが活性の強さに影響していることが原因の一つであると考えられる。

^{脚注15)} 本評価系において活性が低い (GI₅₀ > 100 μM) ために GI₅₀ が算出できなかったヒトがん細胞の GI₅₀ は 100 μM であるとして MG-MID 値を算出している。そのため、算出した MG-MID 値は真の値よりも低く見積もられている可能性がある。*Threo* 誘導体は今回アッセイしたほぼすべてのがん細胞に対して幅広く活性を示したため、算出した MG-MID の値は真の値により近い値を示していると考えられる。それに対して *erythro* 誘導体は多くのがん細胞で GI₅₀ 値が算出できなかったため、MG-MID は真の値より低く見積もられている。しかしながら、MG-MID を元に評価した場合においても *erythro* 誘導体は *threo* 誘導体よりも活性が低い結果になったため、今回の結論に影響はないと考えられる。

Graph 1. 17-18位の相対配置が *threo* 配置である誘導体 **3a, b, g, h** と天然アセトゲニン solamin の39種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性



Graph 2. 17-18位の相対配置が erythro 配置である誘導体 3e-h と 2 の 39種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性

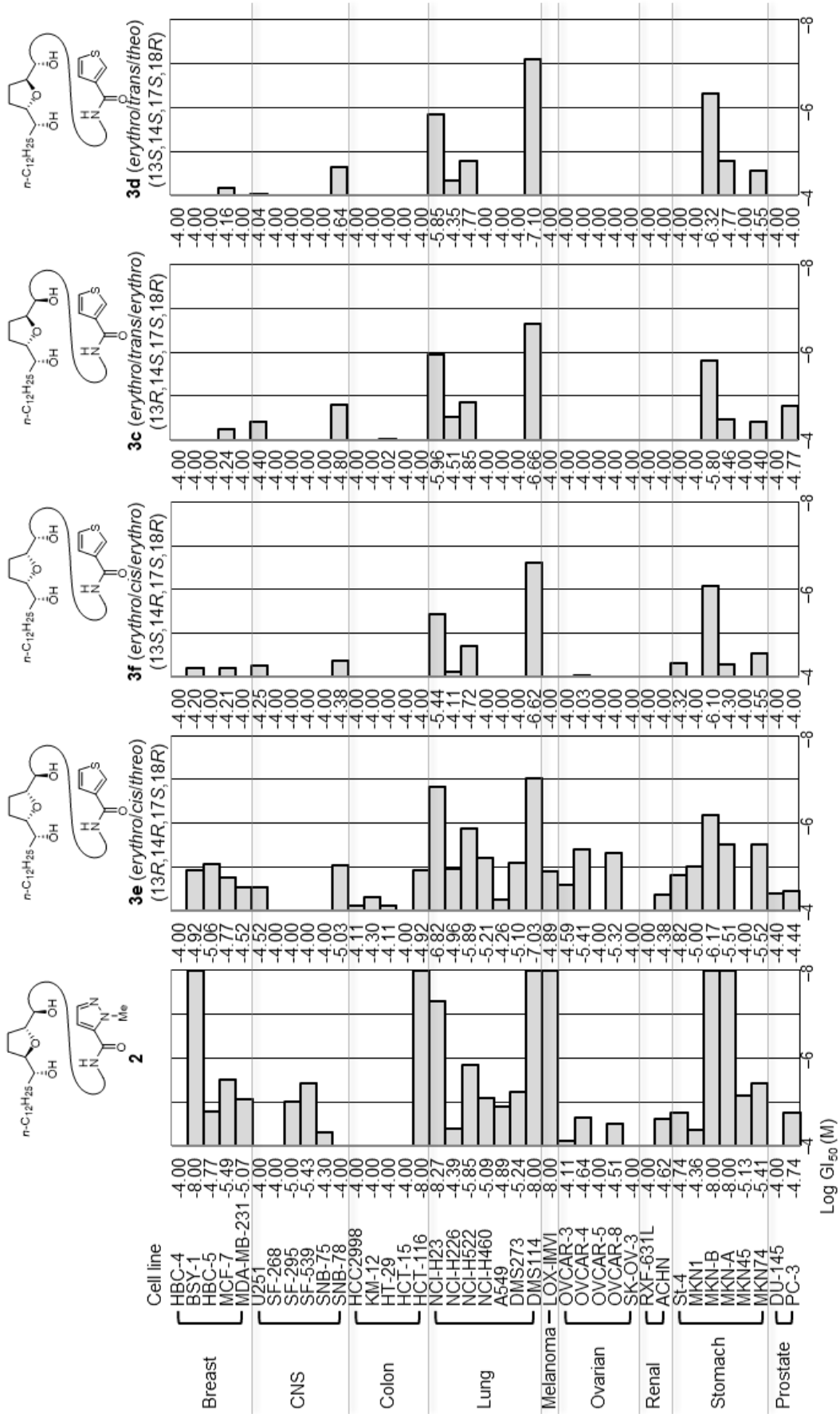
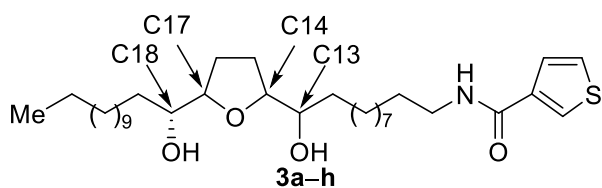


Table 7. 3a-h の MG-MID の比較



Compound	Stereochemistry (C13,C14,C17,C18)	MG-MID ^[a] (μM)
3a (<i>threo/trans/threo</i>)	(<i>R,R,R,R</i>)	4.07
3b (<i>threo/trans/erythro</i>)	(<i>S,R,R,R</i>)	36.3
3c (<i>erythro/trans/erythro</i>)	(<i>R,S,S,R</i>)	52.5
3d (<i>erythro/trans/threo</i>)	(<i>S,S,S,R</i>)	53.7
3e (<i>erythro/cis/threo</i>)	(<i>R,R,S,R</i>)	17.0
3f (<i>erythro/cis/erythro</i>)	(<i>S,R,S,R</i>)	57.5
3g (<i>threo/cis/erythro</i>)	(<i>R,S,R,R</i>)	4.57
3h (<i>threo/cis/threo</i>)	(<i>S,S,R,R</i>)	5.25

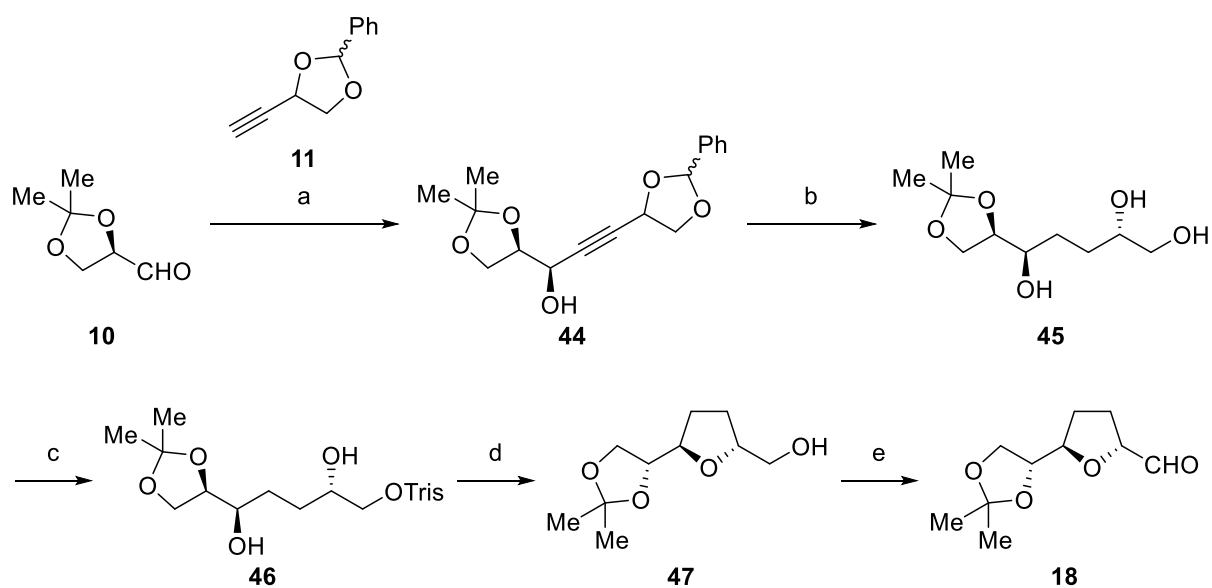
[a] MG-MID is mean of GI₅₀ values for all the cell lines tested.

第二章 水溶性の向上を指向しエチレングリコール単位を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価

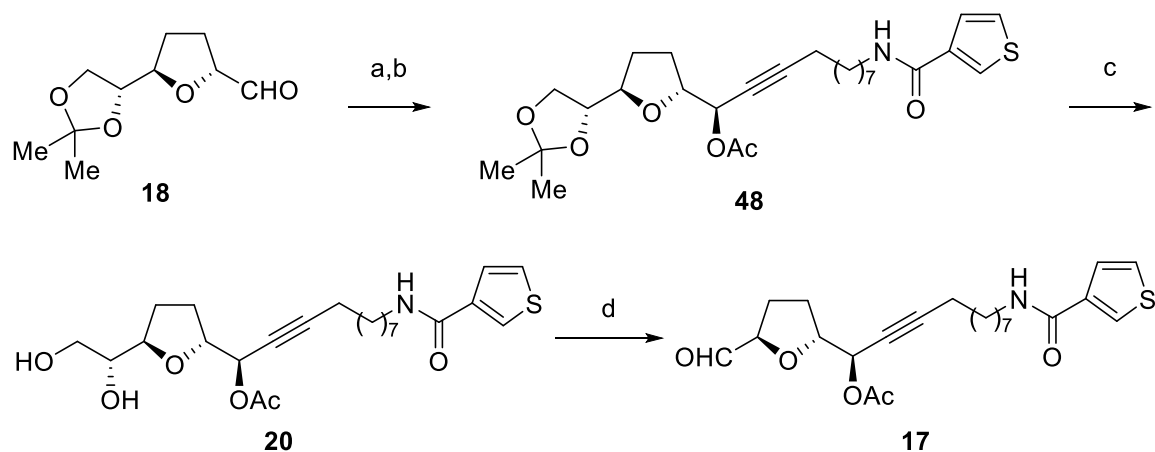
第一節 水溶性の向上を指向した誘導体の合成

第一項 不斉アルキニル化反応による側鎖の導入の検討

まず、著者の所属する研究室で確立した手法³⁰⁾により、チオフェン環と THF 環を有するアルデヒド **17** の合成を行った。アルデヒド **10** とアルキン **11** を不斉アルキニル化反応により連結し、続く四工程で立体選択的に THF 環フラグメント **18** を合成した (Scheme 12)。続いてアルデヒド **18** に対してチオフェン環を連結したアルキンフラグメント **13** を不斉アルキニル化反応により立体選択的に連結した後、生じた水酸基を無水酢酸を用いてアセタートに変換することにより酢酸エステル **48** を得た (Scheme 13)。酢酸を用いてイソプロピリデンアセタールを脱保護し、過ヨウ素酸ナトリウムを用いてジオールを酸化的に開裂することによりチオフェン環と THF 環部分を併せ持つアルデヒド **17** を合成した。



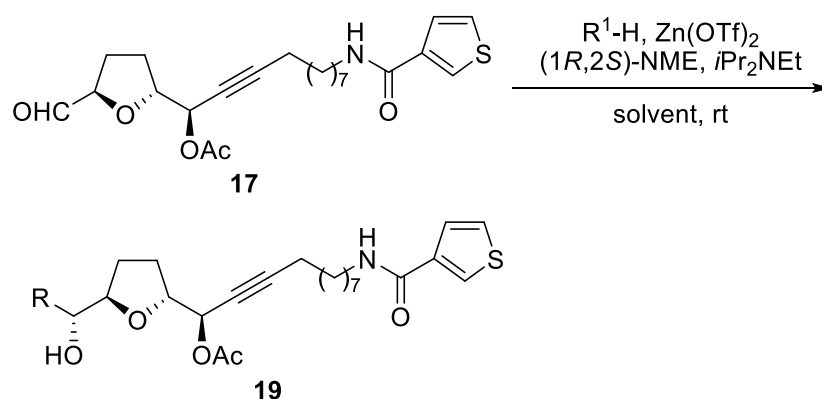
Scheme 12. (a) **11**, Zn(OTf)₂, Et₃N, (1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrine, toluene, rt, 93% (dr >97:3); (b) H₂ (3 atm), 10% Pd-C, EtOAc, rt, 84%; (c) TrisCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 79%; (d) K₂CO₃, MeOH, 0 °C to rt, 98%; (e) SO₃·pyridine, DMSO, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 89%.



Scheme 13. (a) **13**, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, (1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrine, *i*Pr₂NEt, CH_2Cl_2 , toluene, rt, 65% (dr 85:15); (b) Ac_2O , NaH, THF, 0 °C to rt, 84% (dr 96:4); (c) 60% aq AcOH, rt, 99%; (d) NaIO_4 , THF/ H_2O (3:1), rt, 92%.

続いて、合成したアルデヒド **17** とエチレングリコール単位を有するアルキンの不斉アルキニル化反応¹⁷⁾ による連結を検討した (Table 8)。(1*R*,2*S*)-*N*-メチルエフェドリンをキラルリガンドとし、亜鉛トリフラート、ジイソプロピルエチルアミンを用いて、ジクロロメタン中で反応を行ったが、目的のプロパルギルアルコール **19a** は得られるものの、低収率であった (Entry 1)。反応の遷移状態においてエチレングリコール部分の酸素原子が不斉アルキニル化反応の活性中心である亜鉛原子に配位することが低収率の原因である可能性を考え、エチレングリコール部分の酸素原子とアルキン部分の間にメチレン炭素を二つ挟んだアルキンフラグメントを用いて検討した。しかしながら、目的物は得られるもののジアステレオ選択性は低いものであった (Entry 2)。また、溶媒をトルエンに変更して検討を行ったが、選択性の改善には至らなかった (Entry 3)。また、いずれの場合もジアステレオマーの分離は困難であった。

Table 8. 不斉アルキニル化反応による側鎖導入の条件検討



Entry	R	Solvent	Product	Yield (%)	dr ^[a]
1		CH ₂ Cl ₂	19a	21	52:48
2		CH ₂ Cl ₂	19b	66	64:36
3		toluene	19b	61	77:23

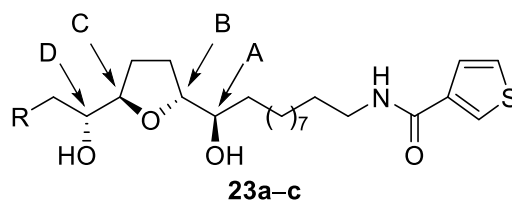
[a] Determined by ¹H NMR.

第二項 エポキシドの開環を経るエチレングリコール単位を導入した合成

前項で示したように、THF 環の α 位アルデヒドに対するエチレングリコール単位の立体選択的な導入は困難であったため、エポキシド **20** の開環を経る別経路を検討した (Scheme 14)。すなわち、ジオール **20** から誘導できるエポキシド **21** に対して、エチレングリコール単位を有する側鎖部分をエポキシドの開環を伴う反応により導入することを試みた。

ジオール **20** にブチルすずオキシド存在下で、³¹⁾ 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドを作用させることにより、一級水酸基を選択的に脱離基へと変換 ³²⁾ したスルホン酸エステル **49** を得た (Scheme 15)。続いてメタノール中、炭酸カリウムを用いてエポキシド **21** に変換した。**21** に対するエチレングリコール単位を有する側鎖部分の導入は、対応するナトリウムアルコキシド、あるいは Grignard 試薬 ³³⁾ を用いて収率良く導入することに成功した (Table 9)。最後にそれぞれを接触還元が付すことによりアルキン部分を還元し、目的の側鎖部分にエチレングリコール単位を有する誘導体 **23a-c** を立体選択的に合成することに成功した。

Table 10. **23a–c** の THF 環部分の ^{13}C NMR ケミカルシフト



^{13}C NMR data of Fujimoto's model compounds (R = *n*-C₅H₁₁)

Compounds	A	B	C	D
23a	74.0	83.0	79.4	72.6
23b	74.1	83.0	79.4	72.6
23c	74.0 ^[a]	82.6 ^[b]	82.6 ^[b]	74.0 ^[a]

[a-b] Values may be interchangeable in each column.

第二節 合成した誘導体のヒトがん細胞増殖抑制活性評価

合成した3種類の誘導体 **23a–c** の39種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価した (Graph 3)。誘導体 **23a–c** はいずれも天然物 solamin よりも活性を示すことが明らかになった。中でもヒト肺がん細胞 DMS114 やヒト胃がん細胞 MKN-A、ヒト胃がん細胞 MKN-74 に対して特に強い活性を有していることが明らかになった。MG-MID の値と算出した CLogP の値を Table 11 に示した。エチレングリコール単位を三つ導入した誘導体 **23a** は CLogP の値が 3.11 と高い水溶性を有していることが期待できるが、MG-MID の値がリード化合物 **3a** の 2.75 μM に対して 36.3 μM であり、今回合成した誘導体の中で最も低い活性を示した。一方でエチレングリコール単位を一つ導入した誘導体 **23b**, **23c** はより高い活性を有していたが、エチレングリコール単位の導入位置が活性の強さに影響を与え、エチレングリコール単位を THF 環近傍に導入した誘導体 **23b** は末端に導入した誘導体 **23c** よりも高活性であることが判明した。さらにリード化合物 **3a** の MG-MID の値に対して誘導体 **23b** は 6.92 μM と、誘導体 **23b** は **3a** の活性を十分に維持していることが明らかになった。誘導体 **23b** の CLogP の値は 5.73 と、リード化合物の 9.82 と比較して低いことから THF 環近傍にエチレングリコール単位を一つ導入することにより、**3a** の水溶性改善が期待できることが明らかになった。^{脚注 16)}

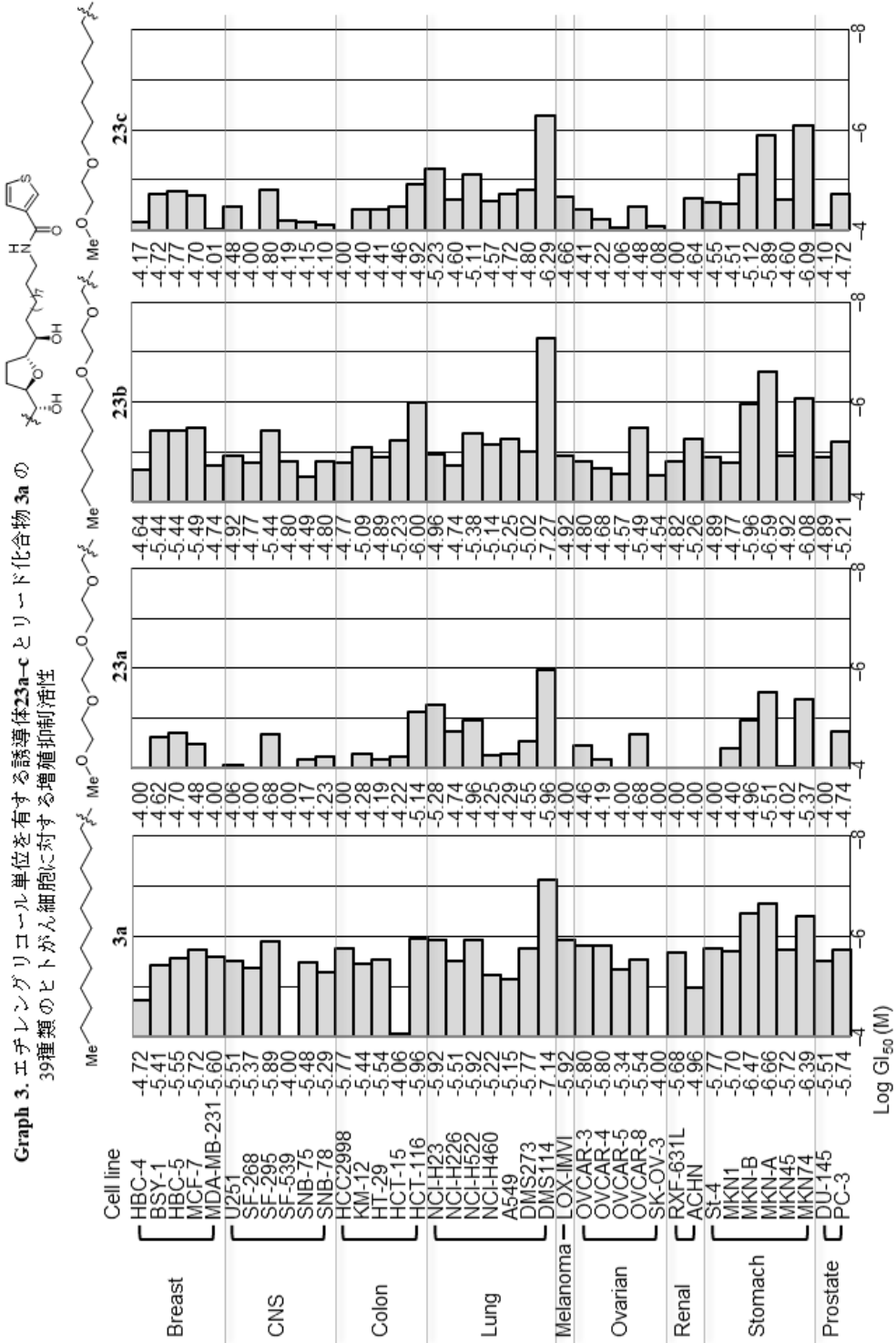


Table 11. 誘導体 **3a** と **23a-c**、solamin、murisolin の CLogP と MG-MID

Compound	CLogP ^[a]	MG-MID (μM)
3a	9.82	2.75
23a	3.11	36.3
23b	5.73	6.92
23c	5.96	24.5
solamin	10.6	75.9

[a] Calculated using ChemBioDraw v16.0.

エチレングリコール単位の導入位置による活性の違いについては以下のように考察した。天然のアセトゲニン類において一般的に bis-THF アセトゲニン類は mono-THF アセトゲニン類よりも強いヒトがん細胞増殖抑制活性を有する傾向があることが知られている。⁵⁾ また Wu らの研究グループは THF 環の代わりに、エチレングリコール単位を導入した誘導体を合成し、その生物活性評価を行った結果、エチレングリコール単位が THF 環の代用として機能し、活性を示すことを報告している。^{脚注17)} これらのことより、誘導体 **23b** においては THF 環近傍に存在するエチレングリコール単位が二個目の THF 環部分の役割を果たし、その結果、活性が強くなっているものと考察した。

^{脚注16)} 化合物の水溶性を示すパラメータとして、CLogP に加えて Delaney らの手法³⁴⁾ に従い Log (S_w) を算出した。Log (S_w) は高い値を示すほどその化合物の水溶性が高いとされている。その結果、リード化合物 **3a** の Log (S_w) が -8.24 であるのに対して、誘導体 **23a-c** ではそれぞれ -4.08、-6.05、-5.83 と高値を示したことから、これらはリード化合物よりも高い水溶性を持つことが期待できる。

^{脚注17)} Wu らは mono-THF アセトゲニン (10*RS*)-corossolin の THF 環の代わりにエチレングリコール単位を導入した誘導体 **A** の合成と生物活性評価を行っている。³⁵⁾ 彼らはこの報告の中で、**A** がヒト前骨髄球性白血病細胞 HL-60 とヒト慢性骨髄性白血病 K562 に対して天然物と同等かそれ以上の強いヒトがん細胞増殖抑制活性を示すことを明らかにしている。

(10*RS*)-corossolin \rightleftharpoons **A**

Compound	IG %					
	for HL-60 ^[a]			for K562 ^[b]		
	100 μM	10 μM	1 μM	100 μM	10 μM	1 μM
A	100	50	0	31	18	0
(10 <i>RS</i>)-corossolin	63	56	5	10	2	0

[a] Human promyelocytic leukemia cell lines.

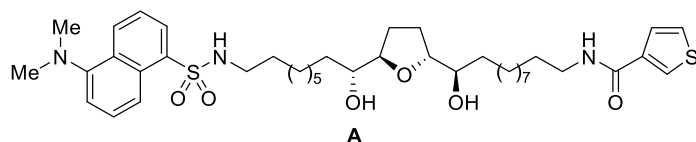
[b] Human chronic myelogenous leukemia cell lines.

第三節 COMPARE analysis による作用機序の推定

誘導体 **23a-c** について COMPARE analysis による作用機序の解析を行った。COMPARE analysis は矢守らによって開発された方法であり、前述のヒトがん細胞増殖抑制活性試験により得られた活性パターンの相同性を調査することにより、作用機序の解析を行う手法である。³⁶⁾ 活性パターンが高い相同性を有する化合物同士は同じ作用機序によってヒトがん細胞増殖抑制活性を示している可能性が高いことが報告されており、本手法では相関係数が 0.6 以上の時に相関ありと判定する。誘導体 **23a-c** とリード化合物 **3a** 間の相関係数を Table 12 に示した。評価の結果、誘導体 **23a-c** はリード化合物 **3a** と高い相関係数を有していることが明らかになった。

また、矢守らが構築した作用機序が明らかな化合物のデータを登録したデータベース内の化合物と相関性の調査を行ったところ、ミトコンドリア複合体 I 阻害作用を有する **deguelin** や **buformin**、**phenformin** と高い相関係数を有していることが判明した。これらの結果から、誘導体 **23a-c** はリード化合物 **3a** と同じくミトコンドリア電子伝達系複合体 I 阻害作用によってヒトがん細胞増殖抑制活性を示している可能性が高いことが示された。^{脚注18)}

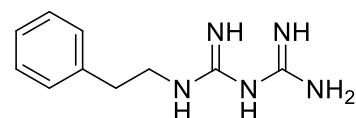
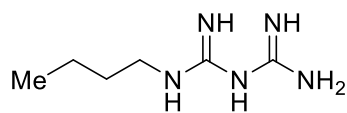
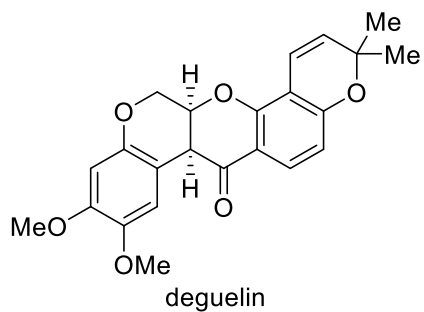
脚注18) 著者らは以前の研究で、リード化合物 **3a** の脂肪族側鎖の末端部分に蛍光標識基としてダンシル基を結合した下に示した誘導体を合成し、¹⁵⁾ その細胞内動態の調査を行っている。その結果、ダンシル基を結合した誘導体 **A** はミトコンドリアに集積することを明らかにしている。^{15,37)}



さらに、**3a** のミトコンドリア電子伝達系複合体阻害活性を測定したところ、**3a** は複合体 II-V に対して阻害活性を示さず、複合体 I に対して選択的に阻害活性を示すことを明らかにしている。また、ミトコンドリア遺伝子を欠損したヒト肺癌細胞 NCI-H23 (p0 細胞) に対して **3a** を投与した結果、p0 細胞には増殖阻害作用を示さないことを確認している。これらの結果から、**3a** は複合体 I を阻害することによりヒトがん細胞増殖抑制活性を示していることを明らかにしている。³⁷⁾

Table 12. 誘導体 **3a** と **23a-c**、ミトコンドリア複合体 I 阻害薬の
活性パターン間の相関係数

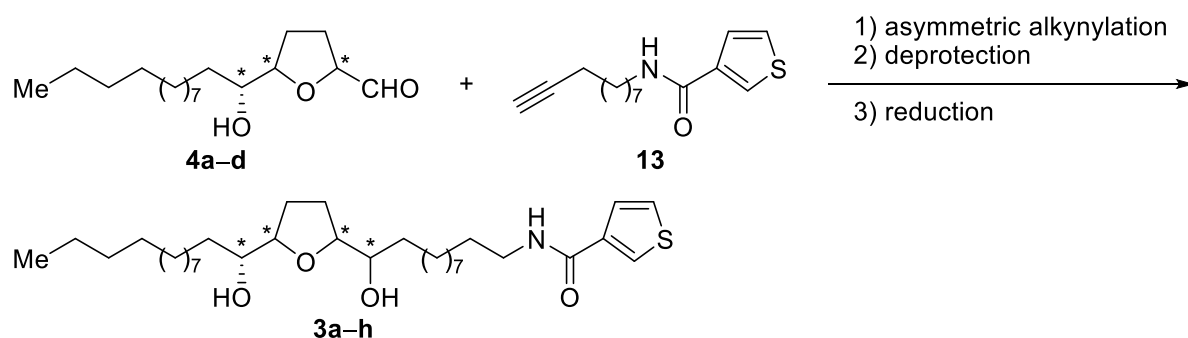
	3a	23a	23b	23c	deguelin	buformin	phenformin
3a	1						
23a	0.668	1					
23b	0.615	0.841	1				
23c	0.658	0.901	0.878	1			
deguelin	0.695	0.803	0.789	0.840	1		
buformin	0.649	0.816	0.758	0.806	0.748	1	
phenformin	0.704	0.777	0.703	0.773	0.756	0.952	1



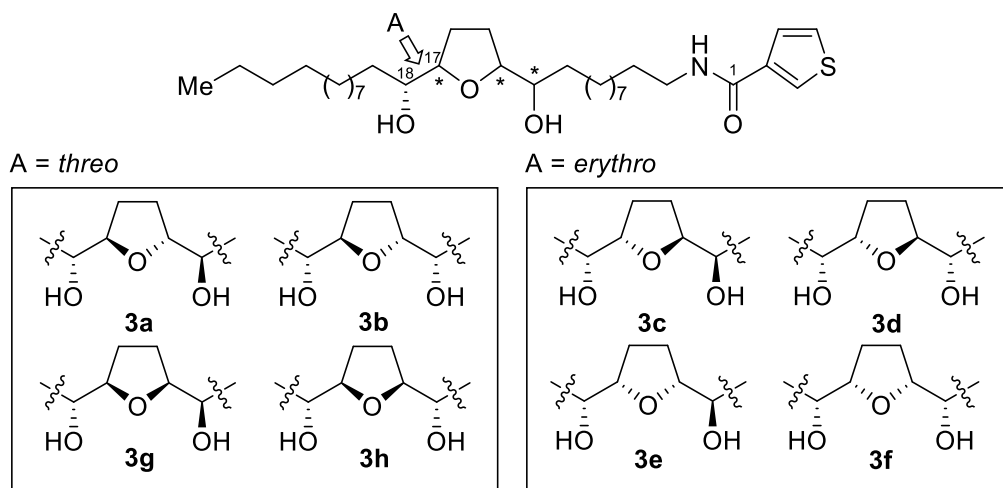
結論

強力な抗腫瘍活性を有するアセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** の THF 環部分の立体化学が生物活性に及ぼす影響の調査、および **3a** の水溶性の改善を目的に研究を行い、以下の成果を得た。

- (1) 爆発性の低いアジド基転移試薬を用いた大平-ベストマン試薬の大量合成を確立し、(S)-3-ブチン-1,2-ジオール **12** の大量合成を行うことに成功した。また、THF 環を有するアルデヒド **4a** とチオフェンを有するアルキン **13** の不斉アルキニル化反応による連結を検討し、アセトゲニンチオフェン誘導体 **3a** の効率的な合成経路を開拓した。さらに、開発した新規合成経路に基づいて、THF 環部分の立体化学が異なる計 8 種類の誘導体 **3a-h** を合成することに成功した。



- (2) THF 環部分の立体化学が異なる 7 種類の誘導体 **3b-h** の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価した結果、18 位の立体化学が *R* 配置である誘導体においては 17-18 位の相対配置が *threo* 配置であることが活性発現に重要であることを見出した。



謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、京都薬科大学・山下正行教授に心より感謝致します。

また本研究の実施にわたり有益なご指導、ご助言を頂きました京都薬科大学・小島直人准教授に深く感謝致します。

合成したアセトゲニン誘導体のヒトがん細胞パネル試験およびCOMPARE analysisを行っていただきました公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター・矢守隆夫博士 (現 帝京大学臨床研究センター・教授)、並びに旦 慎吾博士、赤塚明宣博士に感謝致します。

また、研究上の討論に加わり、貴重な御助言を頂きました京都薬科大学・岩崎宏樹助教に感謝致します。

また、質量分析の測定を行って頂きました京都薬科大学共同利用機器センター・長谷川功紀准教授、服部恭尚講師、安東友繁助教、照屋千香子技術専門職員に御礼申し上げます。

副査としてご助言頂くとともに本論文の細部にわたりご指導を頂いた京都薬科大学生薬学分野・松田久司教授および薬品化学分野・大石真也教授に深く感謝いたします。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました大阪大学大学院薬学研究科・大槻一文修士、澤田奈津希学士、京都薬科大学薬学部・森本幸太学士、京都薬科大学薬化学分野・浜田翔平助教に感謝致します。

本研究に際して御協力下さいました京都薬科大学薬学部薬品製造学分野・大田海斗学士、上田拓学士、森山将吾学士、細見紘幸氏、並びに薬品化学分野・大西康司博士に感謝致します。

学部時代に苦楽を分かち合い貴重な意見をいただいた京都薬科大学薬学部薬品製造学分野・中山朋美学士に深く感謝いたします。

学部及び大学院での学生生活を送る上で、ともに研究に励み、協力をいただきました京都薬科大学薬学部薬品製造学分野・佐々木あさ美学士、道三亮満学士、金本淳史郎学士、竜石侑里学士、木下七海学士、藤井絵里学士、藤井真人学士、稲垣豪人学士、塩見典大学士、三輪綺良奈学士、稲田純平学士、高橋みのり学士、中井美里学士、濱 舞学士、大野紗希氏、小菅真央氏、後藤瑞貴氏、田中菜津子氏、佐藤朱夏氏、高橋萌依氏、竹中智香氏、丸岡真也氏をはじめとする200名を超える卒業生または在学生に感謝申し上げます。

大学院での学生生活をサポートしていただきました日本薬学会長井記念薬学研究奨励金に深く感謝申し上げます。

末筆ながら、著者に勉学の機会を与え、学部および大学院での長きに渡る学生生活を支援してくれた家族に心より感謝申し上げます。

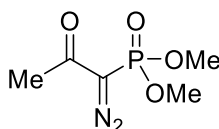
実験の部

本実験に際し、各反応は特記のない限り窒素またはアルゴン雰囲気下で行った。融点 (M.p.) はすべて未補正である。融点は柳本微量融点測定器を用いて測定した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、島津 FT-8400 型分光光度計及び島津、島津 FT/IR-4600 型分光光度計を用い、それぞれ NaCl を用いた液膜透過法及び ATR 法により測定した。水素核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトル及び炭素核磁気共鳴 (^{13}C NMR) スペクトルは、日本電子 JNM-ECS400 型 (400 MHz)、日本電子 EX-270 型 (270 MHz)、Bruker ASCEND-500 型 (500 MHz) 及び Bruker AM-300 型 (300 MHz) を用い、テトラメチルシラン又はクロロホルムを内部標準として測定した。分裂様式の記載は、singlet、doublet、triplet、quartet、quintet、septet、multiplet、broad singlet をそれぞれ s、d、t、q、qn、sep、m、brs と略す。質量分析 (MS) スペクトルは、日本電子 JMS-D300 型及び日本電子 JMS-600、日本電子 GCmate II、日本電子 SX-102A、島津 GCMS-QP1000 型、島津 LCMS-IT-TOF を用いて測定した。高分解能質量分析 (HRMS) スペクトルは、日本電子 JMS-D300 型及び日本電子 JMS-600 型を用いて測定した。旋光度 $[\alpha]_D$ は、日本分光 DIP-360 型デジタル旋光計及び日本分光 P-1020 型デジタル旋光計、日本分光 P-2200 型デジタル旋光計を用いて測定した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーは、関東化学シリカゲル 60N (球状、中性、40–50 μm) 及びナカライテスクシリカゲル 60 (230–400 mesh) を用いて行った。オープンシリカゲルクロマトグラフィーは、関東化学シリカゲル 60N (球状、中性、63–210 μm) を用いた。薄層クロマトグラフィーには、Merck Kieselge 60 PF₂₅₄ を用いた。反応溶媒は常法に従って蒸留したものをを用いた。抽出液は、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。化合物の命名は、IUPAC の命名法に従って行った。

<合成の部>

第一章第一節の実験

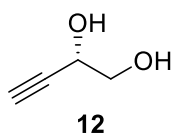
大平-ベストマン試薬 (9)



Ohira-Bestmann reagent 9

アルゴン雰囲気下、リン酸エステル **7** (10.0 g, 60.2 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (33.0 g, 203 mmol) を加え、氷冷下でイミダゾール-1-スルホンアジド塩酸塩 **8** (15.1 g, 98.7 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。氷冷下でイミダゾールスルホンアジド塩酸塩 (2.50 g, 16.3 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。室温で水を加え、減

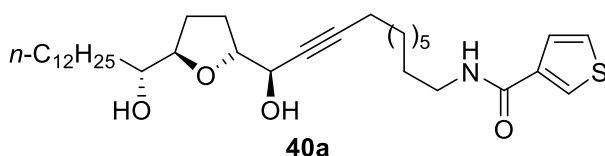
圧下で溶媒を留去した。クロロホルムを用いて抽出し、有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、大平-ベストマン試薬 **9** (6.96 g, 60%) を得た。得られた化合物の各種機器測定データは文献値²²⁾ と完全に一致した。



(S)-3-Butyne-1,2-diol (12)

大平-ベストマン試薬 **9** (23.9 g, 124 mmol) のメタノール (140 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (42.8 g, 310 mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。氷冷下でアルデヒド **10** (13.4 g, 103 mmol) のメタノール (58 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層に室温でメタノール (60 mL)、Dowex 50W8-200 (35.0 g) を加え、35 °C で 35 時間攪拌した。グラスフィルターを用いてろ過し、ジエチルエーテルを用いてグラスフィルター上の樹脂を洗浄した。減圧下で母液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : Et₂O = 1:2 to 1:4 to EtOAc) で精製し、**12** (6.86 g, 77%) を得た。得られた化合物の各種機器測定データは文献値²⁰⁾ と完全に一致した。

第一章第二節の実験

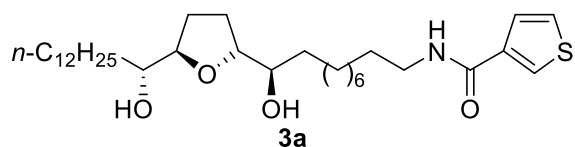


N-((R)-11-Hydroxy-11-((2R,5R)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40a)

亜鉛トリフラート (391 mg, 1.08 mmol) を減圧下で13時間加熱乾燥した (120 °C, 5 mmHg)。減圧下で室温まで冷却し、アルゴンを用いて減圧を解除した。(1*R*,2*S*)-*N*-メチルエフェドリン (211 mg, 1.18 mmol)、トルエン (0.8 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.200 mL, 1.21 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。**13** (155 mg, 0.588 mmol) を加え、1時間攪拌した。**4a** (202 mg, 0.489 mmol) のトルエン (0.8 mL) 溶液を加え、室温で18時間攪拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣のTHF (4.9 mL) 溶液に室温で48%フッ化水素水溶液 (約0.48 mL) を加え、同温で6時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane :

EtOAc = 2:1) で精製し、**40a** (220 mg, 80%, dr = 91:9) を得た。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : Et₂O = 4:1) にて再度精製することにより、**40a**を単一のジアステレオマーとして得た。

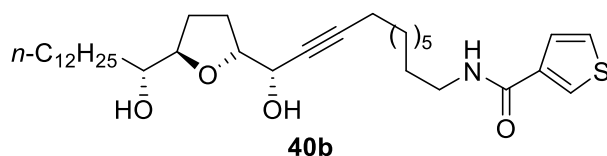
無色粉末: M.p. 69.1–72.2 °C (dec.); $[\alpha]^{22}_D +6.9$ (*c* 2.20, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.25–2.14 (m, 40H, CH₂), 2.20 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 3.39–3.44 (m, 3H, NHCH₂, CH₂CH(OH)CH), 3.85 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, CH₂CH(OH)CH), 4.03 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.21 (dt, 1H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH(OH)CH), 6.02 (brs, 1H, NH), 7.33 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S–CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S–CH=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.51 (CH₂), 28.54 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.53 (CH₂), 29.55 (CH₂), 29.58 (2C, CH₂), 29.59 (CH₂), 29.61 (CH₂), 29.64 (CH₂), 31.8 (CH₂), 33.3 (CH₂), 39.7 (NHCH₂), 65.5 (C≡CCH(OH)CH), 74.0 (CH₂CH(OH)CH), 78.0 (C≡C), 82.5 (C≡CCH(OH)CH), 83.2 (CH₂CH(OH)CH), 86.4 (C≡C), 126.1 (S–CH=CH or S–CH=CH), 126.2 (S–CH=CH or S–CH=CH), 128.0 (S–CH=C), 137.6 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3316 (OH or NH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3934 [*M*+H]⁺.



N-((R)-11-Hydroxy-11-((2R,5R)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3a)

40a (46.6 mg, 0.0829 mmol) のメタノール (2.8 mL) 溶液に 20% Pd(OH)₂/C (14.0 mg) を加え、水素雰囲気下 (1 atm)、室温で 46 時間攪拌した。セライトを用いてろ過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2) で精製し **3a** (25.3 mg, 54%) を得た。得られた化合物の各種機器測定データは文献値¹¹⁾と完全に一致した。

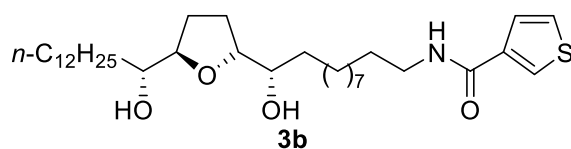
第一章第三節の実験



***N*-((*S*)-11-Hydroxy-11-((*2R,5R*)-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40b)**

(1*S*,2*R*)-*N*-メチルエフェドリンを用いて **40a** の場合と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH = 80:1 to 50:1) で精製し、**13** (134 mg, 0.509 mmol) と **4a** (175 mg, 0.424 mmol) から **40b** (90.2 mg, 38%, dr = 95:5) を得た。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : Et₂O = 1:4) にて再度精製することにより、**40b** を単一のジアステレオマーとして得た。

無色粉末: M.p. 69.0–71.0 °C (dec.); [α]²²_D +18.3 (*c* 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.21–1.71 (m, 35H, CH₂), 2.00–2.04 (m, 3H, CH₂), 2.19 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 2.31 (brs, 2H, OH), 3.38–3.43 (m, 3H, NHCH₂, CH₂CH(OH)CH), 3.93 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, CH₂CH(OH)CH), 4.10 (td, 1H, *J* = 7.3, 3.2 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.44–4.46 (m, 1H, C≡CCH(OH)CH), 6.14 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.2 Hz, S–CH=CH), 7.38 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S–CH=CH), 7.86 (dd, 1H, *J* = 3.2, 1.4 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.59 (CH₂), 29.62 (3C, CH₂), 29.64 (3C, CH₂), 29.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 33.4 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 64.4 (C≡CCH(OH)CH), 74.2 (CH₂CH(OH)CH), 77.8 (C≡C), 81.7 (C≡CCH(OH)CH), 84.1 (CH₂CH(OH)CH), 86.7 (C≡C), 126.0 (S–CH=CH or S–CH=CH), 126.4 (S–CH=CH or S–CH=CH), 128.0 (S–CH=C), 137.6 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3408 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3920 [M+H]⁺.

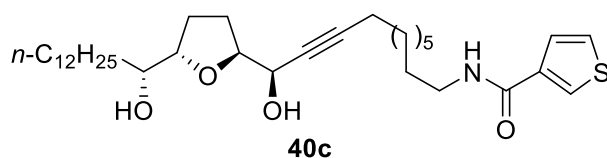


***N*-((*S*)-11-Hydroxy-11-((*2R,5R*)-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3b)**

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2 to 1:1) で精製し、**40b** (39.8 mg, 0.0708 mmol) から **3b** (19.2 mg, 48%) を得た。

無色粉末: M.p. 98.9–102.1 °C (dec.); [α]²²_D +5.5 (*c* 0.36, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ:

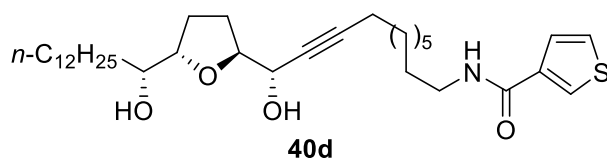
0.88 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.25–1.99 (m, 46H, OH , CH_2), 3.36–3.44 (m, 3H, CHOH , NHCH_2), 3.79–3.89 (m, 3H, CHOH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 5.95 (brs, 1H, NH), 7.33 (dd, 1H, $J = 5.0, 2.7$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.36 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.4$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.86 (dd, 1H, $J = 2.7, 1.4$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.9 (CH_2), 26.9 (CH_2), 28.6 (CH_2), 29.25 (CH_2), 29.36 (CH_2), 29.44 (2C, CH_2), 29.59 (2C, CH_2), 29.61 (CH_2), 29.65 (2C, CH_2), 29.67 (2C, CH_2), 29.69 (2C, CH_2), 31.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 33.2 (CH_2), 39.8 (CH_2NHCO), 71.5 (CHOH), 74.4 (CHOH), 82.1 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 83.2 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 125.9 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.5 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 127.8 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 137.7 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 163.1 (CO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3401 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) m/z : 566 [$M+\text{H}$] $^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{S}$: 566.4243; Found: 566.4249 [$M+\text{H}$] $^+$.



***N*-((*R*)-11-Hydroxy-11-((2*S*,5*S*)-5-((*R*)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40c)**

4a の代わりに **4b** を用いて **40a** と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -hexane : EtOAc = 2:1 to 3:2 to 1:1) で精製し、**13** (134 mg, 0.509 mmol) と **4b** (175 mg, 0.424 mmol) から **40c** (203 mg, 85%, dr = 95:5) を得た。

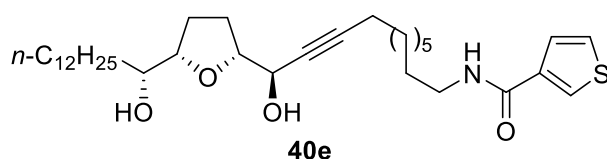
無色油状物: $[\alpha]_D^{21} -17.2$ (c 2.11, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.14–1.61 (m, 34H, CH_2), 1.85–2.10 (m, 4H, CH_2), 2.18 (td, 2H, $J = 6.9, 1.8$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$), 2.52 (brs, 2H, CHOH), 3.39 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz, NHCH_2), 3.78–3.82 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 4.02 (td, 1H, $J = 7.3, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 4.14 (td, 1H, $J = 7.3, 3.2$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}$), 4.40–4.42 (m, 1H, $\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}$), 6.22 (brs, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, $J = 5.0, 2.7$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.38 (dd, 1H, $J = 5.0, 0.9$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.86 (dd, 1H, $J = 2.7, 0.9$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 (CH_3), 18.6 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 22.6 (CH_2), 24.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.77 (CH_2), 26.79 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.53 (CH_2), 29.58 (CH_2), 29.59 (2C, CH_2), 29.61 (CH_2), 29.63 (CH_2), 29.66 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 39.8 (NHCH_2), 64.7 ($\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}$), 71.5 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 77.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 82.1 ($\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}$), 83.8 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 86.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 126.0 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.3 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.0 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 137.6 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 163.2 (NHCO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3329 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) m/z : 562 [$M+\text{H}$] $^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{NO}_4\text{S}$: 562.3930; Found: 562.3945 [$M+\text{H}$] $^+$.



N-((S)-11-Hydroxy-11-((2S,5S)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40d)

4a の代わりに **4b** を用いて **40b** と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 2:1 to 3:2 then 1:1) で精製し、**13** (134 mg, 0.509 mmol) と **4b** (175 mg, 0.424 mmol) から **40d** (209 mg, 88%, dr = 93:7) を得た。

黄色油状物: $[\alpha]_D^{21} -9.5$ (*c* 2.24, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.23–1.61 (m, 34H, CH₂), 1.73–1.95 (m, 3H, CH₂), 2.05–2.13 (m, 1H, CH₂), 2.18 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 2.47 (brs, 2H, CHOH), 3.39 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, NHCH₂), 3.79–3.83 (m, 1H, CH₂CH(OH)CH), 3.89–3.94 (m, 1H, CH₂CH(OH)CH), 4.05 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.19 (dt, 1H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH(OH)CH), 6.21 (brs, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S–CH=CH), 7.38 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S–CH=CH), 7.86 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂CH₂), 22.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.52 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.59 (3C, CH₂), 29.63 (2C, CH₂), 31.9 (CH₂), 32.5 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 65.7 (C≡CCH(OH)CH), 71.3 (CH₂CH(OH)CH), 78.0 (C≡C), 82.7 (C≡CCH(OH)CH), 82.9 (CH₂CH(OH)CH), 86.5 (C≡C), 126.0 (S–CH=CH or S–CH=CH), 126.3 (S–CH=CH or S–CH=CH), 128.0 (S–CH=C), 137.6 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3320 (NH or OH), 1634 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3926 [M+H]⁺.

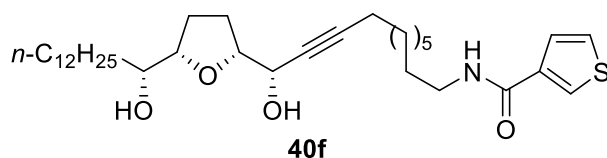


N-((S)-11-Hydroxy-11-((2R,5S)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40e)

4a の代わりに **4c** を用いて **40a** と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 2:1) で精製し、**13** (67.0 mg, 0.254 mmol) と **4c** (87.5 mg, 0.212 mmol) から **40e** (75.7 mg, 64%, dr = 83:17) を得た。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 5:2 to 2:1) にて再度精製することにより、**40e** を単一のジアステレオマーとして得た。

無色粉末: M.p. 86.0–89.0 °C (dec.); $[\alpha]_D^{23} -2.8$ (*c* 1.41, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.17–2.04 (m, 38H, CH₂), 2.19 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂CH₂), 2.74 (brs, 2H, OH), 3.39 (q, 2H, *J* = 6.4 Hz, NHCH₂), 3.84–3.88 (m, 1H, CH₂CH(OH)CH), 3.93–3.97

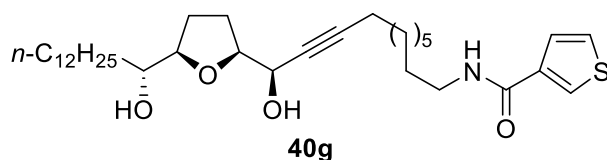
(m, 1H, CH₂CH(OH)CH), 4.03 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.29 (dt, 1H, *J* = 5.5, 1.8 Hz, C≡CCH(OH)CH), 6.23 (brs, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S-CH=CH), 7.38 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S-CH=CH), 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.6 (CH₂), 23.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.45 (2C, CH₂), 29.58 (CH₂), 29.59 (CH₂), 29.62 (3C, CH₂), 31.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 65.4 (C≡CCH(OH)CH), 71.6 (CH₂CH(OH)CH), 78.8 (C≡C), 81.8 (C≡CCH(OH)CH), 83.5 (CH₂CH(OH)CH), 86.3 (C≡C), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.3 (S-CH=CH or S-CH=CH), 128.1 (S-CH=C), 137.6 (S-CH=C), 163.2 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3327 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3920 [M+H]⁺.



N-((R)-11-Hydroxy-11-((2R,5S)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40f)

4a の代わりに 4c を用いて 40b と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 2:1) で精製し、13 (70.3 mg, 0.267 mmol) と 4c (91.8 mg, 0.222 mmol) から 40f (84.2 mg, 67%, dr = 93:7) を得た。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 5:2) にて再度精製することにより、40f を単一のジアステレオマーとして得た。

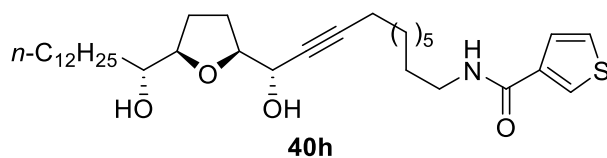
無色粉末: M.p. 72.8–74.0 °C (dec.); [α]_D²¹ +14.3 (*c* 1.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.02–1.62 (m, 34H, CH₂), 1.70–1.82 (m, 1H, CH₂), 1.90–2.12 (m, 3H, CH₂), 2.19 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 2.70 (brs, 2H, CHOH), 3.40 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, NHCH₂), 3.88–3.92 (m, 1H, CH₂CH(OH)CH), 3.98 (td, 1H, *J* = 6.9, 2.3 Hz, CH₂CH(OH)CH), 4.08–4.12 (m, 1H, C≡CCH(OH)CH), 4.52 (q, 1H, *J* = 2.3 Hz, C≡CCH(OH)CH), 6.15 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S-CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S-CH=CH), 7.86 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.1(CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.7 (CH₂), 23.8 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.69 (CH₂), 26.74 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.53 (CH₂), 29.59 (2C, CH₂), 29.61 (2C, CH₂), 29.7 (2C, CH₂), 31.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 65.2 (C≡CCH(OH)CH), 72.2 (CH₂CH(OH)CH), 78.1 (C≡C), 81.6 (C≡CCH(OH)CH), 83.4 (CH₂CH(OH)CH), 87.0 (C≡C), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.4 (S-CH=CH or S-CH=CH), 128.0 (S-CH=C), 137.6 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3343 (NH or OH), 1620 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3924 [M+H]⁺.



N-((R)-11-Hydroxy-11-((2S,5R)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40g)

4a の代わりに 4d を用いて 40a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 2:1 to 4:3) で精製し、13 (146 mg, 0.554 mmol) と 4d (190 mg, 0.460 mmol) から 40g (183 mg, 71%, dr = 96:4) を得た。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 5:2) にて再度精製することにより、40g を単一のジアステレオマーとして得た。

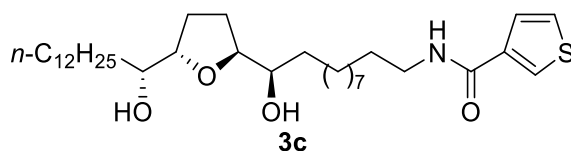
無色ワックス状固体: M.p. 48.5–50.5 °C (dec.); $[\alpha]_D^{20}$ -14.1 (*c* 2.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 1.23–1.60 (m, 34H, CH₂), 1.82–2.12 (m, 4H, CH₂), 2.17 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 3.09 (brs, 2H, CHOH), 3.38 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, NHCH₂), 3.44 (qn, 1H, *J* = 4.1 Hz, CH₂CH(OH)CH), 3.89 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH₂CH(OH)CH), 4.10 (td, 1H, *J* = 6.9, 2.7 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.48–4.50 (m, 1H, C≡CCH(OH)CH), 6.38 (brs, 1H, NH), 7.28–7.31 (m, 1H, S-CH=CH), 7.39 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S-CH=CH), 7.88 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.52 (CH₂), 29.59 (3C, CH₂), 29.61 (CH₂), 29.65 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.4 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 64.8 (C≡CCH(OH)CH), 73.9 (CH₂CH(OH)CH), 78.2 (C≡C), 82.1 (C≡CCH(OH)CH), 83.0 (CH₂CH(OH)CH), 86.7 (C≡C), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=C), 126.3 (S-CH=CH or S-CH=C), 128.1 (S-CH=C), 137.5 (S-CH=C), 163.2 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3322 (NH or OH), 1634 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3932 [*M*+H]⁺.



N-((S)-11-Hydroxy-11-((2S,5R)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (40h)

4a の代わりに 4d を用いて 40b と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 2:1 to 4:3) で精製し、8 (146 mg, 0.554 mmol) と 4d (190 mg, 0.460 mmol) から 40h (198 mg, 77%, dr = 89:11) を得た。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 5:2 to 2:1) で精製することにより、40h を単一のジアステレオマーとして得た。

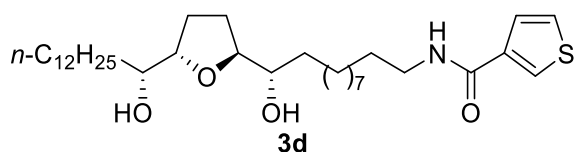
無色粉末: M.p. 68.9–71.2 °C (dec.); $[\alpha]_D^{21}$ -1.8 (*c* 2.15, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.24–1.59 (m, 34H, CH₂), 1.71–1.79 (m, 1H, CH₂), 1.87–2.07 (m, 3H, CH₂), 2.18 (td, 2H, *J* = 6.9, 0.5 Hz, C≡CCH₂CH₂), 2.91 (brs, 2H, CHOH), 3.36–3.44 (m, 3H, NHCH₂, CH₂CH(OH)CH), 3.86 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, CH₂CH(OH)CH), 4.03 (q, 1H, *J* = 6.0 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.26 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, C≡CCH(OH)CH), 6.33 (brs, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S-CH=CH), 7.39 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.9 Hz, S-CH=CH), 7.89 (dd, 1H, *J* = 2.7, 0.9 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.55 (CH₂), 29.59 (CH₂), 29.60 (2C, CH₂), 29.62 (2C, CH₂), 29.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 65.6 (C≡CCH(OH)CH), 74.1 (CH₂CH(OH)CH), 78.6 (C≡C), 82.3 (C≡CCH(OH)CH), 83.6 (CH₂CH(OH)CH), 86.4 (C≡C), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.3 (S-CH=CH or S-CH=CH), 128.1 (S-CH=C), 137.6 (S-CH=C), 163.2 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3347 (NH or OH), 1634 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 562 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₅₆NO₄S: 562.3930; Found: 562.3912 [*M*+H]⁺.



N-((R)-11-Hydroxy-11-((2S,5S)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3c)

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2 to 1:1) で精製し、**40c** (40.0 mg, 0.0712 mmol, dr = 95:5) から **3c** (25.6 mg, 64%) を単一のジアステレオマーとして得た。

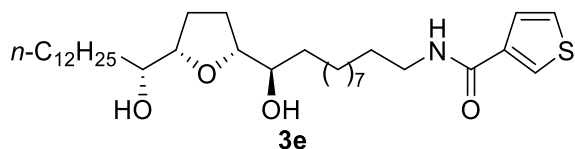
無色粉末: M.p. 92.7–94.8 °C (dec.); $[\alpha]_D^{22}$ -7.7 (*c* 1.35, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.24–1.60 (m, 39H, CH₂), 1.81–1.85 (m, 4H, CH₂), 1.96–1.99 (m, 1H, CH₂), 2.22 (brs, 2H, OH), 3.38 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, NHCH₂), 3.77 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, CHOH), 3.88–3.92 (m, 2H, CH(OH)CH), 6.22 (brs, 1H, NH), 7.30 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S-CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S-CH=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 29.22 (CH₂), 29.29 (CH₂), 29.39 (CH₂), 29.40 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.52 (CH₂), 29.56 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.59 (2C, CH₂), 29.60 (CH₂), 29.62 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.39 (CH₂), 32.44 (CH₂), 39.8 (CH₂NHCO), 71.8 (2C, CHOH), 82.9 (2C, CH(OH)CH), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.3 (S-CH=CH or S-CH=CH), 127.9 (S-CH=C), 137.7 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3316 (NH or OH), 1626 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 566 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₆₀NO₄S: 566.4243; Found: 566.4230 [*M*+H]⁺.



N-((S)-11-Hydroxy-11-((2S,5S)-5-[(R)-1-hydroxytridecyl]tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3d)

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2 to 1:1) で精製し、**40d** (151 mg, 0.269 mmol, dr = 93:7) から **3d** (93.0 mg, 61%) を単一のジアステレオマーとして得た。

無色粉末: M.p. 86.2–89.5 °C (dec.); $[\alpha]_D^{21}$ –8.9 (*c* 1.96, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.23–1.65 (m, 41H, CH₂), 1.78–2.00 (m, 3H, CH₂), 2.43 (brs, 2H, OH), 3.37 (q, 3H, *J* = 6.4 Hz, CHOH, NHCH₂), 3.76–3.88 (m, 3H, CHOH, CH(OH)CH), 6.27 (brs, 1H, NH), 7.29 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S–CH=CH), 7.38 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.9 Hz, S–CH=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.7, 0.9 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.40 (2C, CH₂), 29.45 (CH₂), 29.51 (CH₂), 29.55 (CH₂), 29.58 (4C, CH₂), 29.63 (2C, CH₂), 31.8 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.1 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 71.4 (CHOH), 74.3 (CHOH), 82.2 (CH(OH)CH), 83.3 (CH(OH)CH), 126.0 (S–CH=CH or S–CH=C), 126.3 (S–CH=CH or S–CH=C), 127.9 (S–CH=C), 137.7 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm^{–1}: 3426 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 566 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₆₀NO₄S: 566.4243; Found: 566.4249 [*M*+H]⁺.

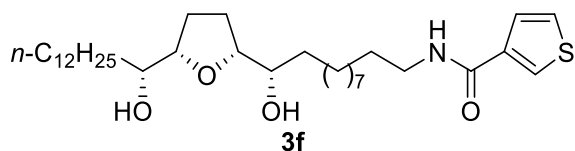


N-((S)-11-Hydroxy-11-((2R,5S)-5-[(R)-1-hydroxytridecyl]tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3e)

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2) で精製し、**40e** (35.9 mg, 0.0639 mmol) から **3e** (23.3 mg, 64%) を得た。

無色粉末: M.p. 103.2–106.9 °C (dec.); $[\alpha]_D^{22}$ –0.6 (*c* 1.30, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.25–1.62 (m, 40H, CH₂), 1.73–1.82 (m, 2H, CH₂), 1.89–2.00 (m, 2H, CH₂), 2.26 (brs, 2H, OH), 3.38–3.46 (m, 3H, CHOH, NHCH₂), 3.80–3.85 (m, 2H, CHOH, CH(OH)CH), 3.90 (td, 1H, *J* = 6.9, 3.2 Hz, CH(OH)CH), 6.03 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S–CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.9 Hz, S–CH=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.7, 0.9 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.33 (CH₂), 29.38 (2C, CH₂), 29.43 (CH₂), 29.55 (2C, CH₂), 29.59 (2C, CH₂), 29.63 (2C, CH₂), 29.7 (2C, CH₂), 31.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.2 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 72.3 (CHOH), 74.3 (CHOH),

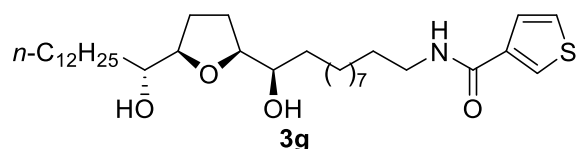
82.2 (CH(OH)CH), 82.7 (CH(OH)CH), 125.9 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.4 (S-CH=CH or S-CH=CH), 127.9 (S-CH=C), 137.7 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3325 (NH or OH), 1620 (NHCO); MS (FAB) m/z : 566 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{S}$: 566.4243; Found: 566.4244 $[M+H]^+$.



N-((R)-11-Hydroxy-11-{(2R,5S)-5-[(R)-1-hydroxytridecyl]tetrahydrofuran-2-yl}undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3f)

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2 to 1:1) で精製し、**40f** (21.4 mg, 0.0381 mmol) から **3f** (9.2 mg, 43%) を得た。

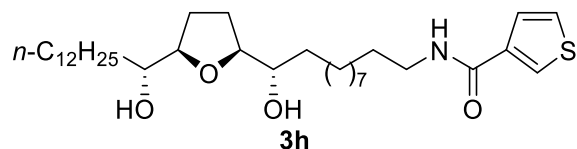
無色粉末: M.p. 89.0–90.5 °C (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3.7 (*c* 0.40, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.03–1.67 (m, 38H, CH_2), 1.73–1.85 (m, 2H, CH_2), 1.91–1.99 (m, 2H, CH_2), 2.08–2.48 (m, 4H, CH_2 , OH), 3.41 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz, NHCH_2), 3.83–3.86 (m, 2H, CHOH), 3.89–3.93 (m, 2H, CH(OH)CH), 6.01 (brs, 1H, NH), 7.31–7.34 (m, 1H, S-CH=CH), 7.37 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.4$ Hz, S-CH=CH), 7.85 (dd, 1H, $J = 3.2, 1.4$ Hz, S-CH=C); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.32 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.42 (CH_2), 29.53 (CH_2), 29.55 (CH_2), 29.59 (2C, CH_2), 29.60 (CH_2), 29.62 (2C, CH_2), 29.64 (2C, CH_2), 31.9 (CH_2), 33.19 (CH_2), 33.23 (CH_2), 39.8 (NHCH_2), 72.57 (CHOH), 72.59 (CHOH), 82.33 (CH(OH)CH), 82.35 (CH(OH)CH), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.3 (S-CH=CH or S-CH=CH), 127.9 (S-CH=C), 137.7 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3335 (NH or OH), 1628 (NHCO); MS (FAB) m/z : 566 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{S}$: 566.4243; Found: 566.4244 $[M+H]^+$.



N-((R)-11-Hydroxy-11-((2S,5R)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3g)

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3:1 to 1:1) で精製し、**40g** (45.2 mg, 0.0804 mmol) から **3g** (24.8 mg, 54%) を得た。

無色粉末: M.p. 87.2–88.5 °C (dec.); $[\alpha]^{21}_D +0.5$ (*c* 1.24, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.18–1.99 (m, 44H, CH₂), 2.39 (brs, 2H, OH), 3.37–3.46 (m, 3H, NHCH₂, CHOH), 3.80–3.85 (m, 2H, CHOH, CH(OH)CH), 3.90 (td, 1H, *J* = 6.9, 2.7 Hz CH(OH)CH), 6.07 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S–CH=CH), 7.37 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, S–CH=CH), 7.85 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.34 (CH₂), 29.38 (CH₂), 29.39 (CH₂), 29.41 (2C, CH₂), 29.5 (CH₂), 29.60 (2C, CH₂), 29.62 (CH₂), 29.65 (2C, CH₂), 29.67 (CH₂), 31.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 72.2 (CHOH), 74.3 (CHOH), 82.2 (CH(OH)CH), 82.7 (CH(OH)CH), 126.0 (S–CH=CH or S–CH=C), 126.4 (S–CH=CH or S–CH=C), 128.0 (S–CH=C), 137.6 (S–CH=C), 163.1 (CO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3347 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 566 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₃H₆₀NO₄S: 566.4243; Found: 566.4249 [M+H]⁺.



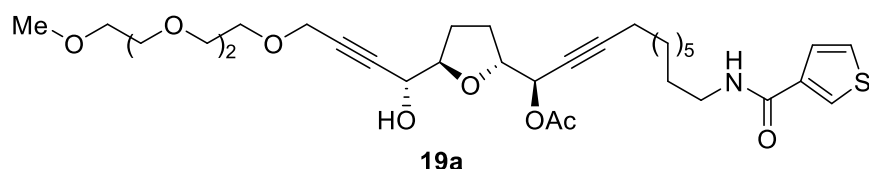
N-((S)-11-Hydroxy-11-((2S,5R)-5-((R)-1-hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-1-yl)thiophene-3-carboxamide (3h)

3a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3:1 to 1:1) で精製し、**40h** (43.0 mg, 0.0765 mmol) から **3h** (22.3 mg, 51%) を得た。

無色粉末: M.p. 82.0–83.0 °C (dec.); $[\alpha]^{21}_D +0.7$ (*c* 1.11, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz CH₃), 1.25–1.96 (m, 44H CH₂), 2.40 (brs, 2H, OH), 3.37–3.43 (m, 4H, NHCH₂, CHOH), 3.81 (q, 2H, *J* = 5.0 Hz, CH(OH)CH), 6.08 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.2 Hz, S–CH=CH), 7.39 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.9 Hz, S–CH=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 3.2, 0.9 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.34 (CH₂), 29.39 (2C, CH₂), 29.46 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.59 (2C, CH₂), 29.62 (2C, CH₂), 29.64 (4C, CH₂), 29.68 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 74.28 (CHOH), 74.30 (CHOH),

82.7 (2C, CH(OH)CH), 125.9 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.4 (S-CH=CH or S-CH=CH), 127.9 (S-CH=CH), 137.7 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3443 (NH or OH), 1622 (NHCO); MS (FAB) m/z : 566 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{S}$: 566.4243; Found: 566.4249 $[M+H]^+$.

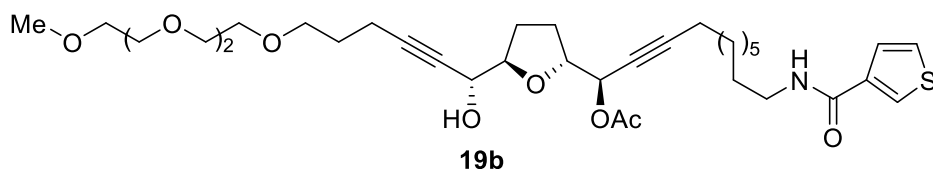
第二章第一節の実験



(R)-1-[(2R,5R)-5-((R)-1-hydroxy-2-[(5,8,11,14-tetraoxapentadec-2-ynyl)tetrahydrofuran-2-yl]-11-(thiophene-3-carboxamido)undec-2-yn-1-yl)acetate (19a)

4a の代わりに **17**、**13** の代わりに 4,7,10,13-tetraoxatetradecyne を用いて **40a** と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 1:5 to EtOAc only) で精製し、**17** (100 mg, 0.231 mmol) と 4,7,10,13-tetraoxahexadecyne (70.0 mg, 0.346 mmol) から **19a** (31.4 mg, 21%, dr = 52:48) を得た。

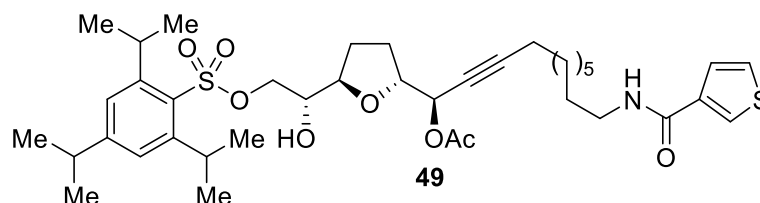
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ : 1.11–1.52 (m, 12H), 1.57–1.62 (m, 2H), 1.88–2.16 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.18–2.22 (m, 2H), 3.30–3.35 (m, 5H), 3.52–3.65 (m, 9H), 3.62 (s, 3H), 4.04–4.30 (m, 4.52H), 4.36–4.38 (m, 0.48H), 5.28–5.30 (m, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 8.01–8.02 (m, 1H).



(R)-1-[(2R,5R)-5-((R)-1-hydroxy-2-[(7,10,13,16-tetraoxaheptadec-2-ynyl)tetrahydrofuran-2-yl]-11-(thiophene-3-carboxamido)undec-2-yn-1-yl)acetate (19b)

4a の代わりに **17**、**13** の代わりに 6,9,12,15-tetraoxahexadecyne を用いて **14a** と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 1:6 to EtOAc : MeOH = 1:20) で精製した。**17** (150 mg, 0.346 mmol) と 6,9,12,15-tetraoxahexadecyne (119 mg, 0.519 mmol) から **19b** (139 mg, 61%, dr = 77:23) を得た。

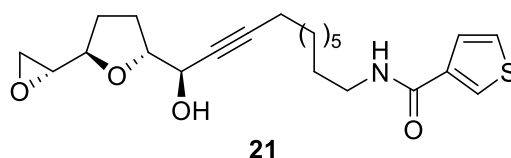
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ : 1.28–1.41 (m, 11H), 1.61 (qn, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.74 (qn, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.86–2.16 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (td, 2H, $J = 6.9, 1.9$ Hz), 2.30 (td, 2H, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 3.30–3.35 (m, 6H), 3.52–3.63 (m, 10H), 3.62 (s, 3H), 4.01–4.11 (m, 1H), 4.14–4.27 (m, 1.77H), 4.31 (dt, 0.23H, $J = 3.7, 1.9$ Hz), 5.27–5.30 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J = 5.1, 2.8$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J = 2.8, 1.3$ Hz).



(R)-1-[(2R,5R)-5-((R)-1-hydroxy-2-[(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy)ethyl]tetrahydrofuran-2-yl]-11-(thiophene-3-carboxamido)undec-2-yn-1-yl acetate (49)

20 (629 mg, 1.35 mmol) のジクロロメタン (14.0 mL) 溶液に、室温でジ-*n*-ブチルすずオキシド (45.4 mg, 0.182 mmol) を加え、同温で 2.5 時間攪拌した後、室温でトリエチルアミン (0.282 mL, 2.03 mmol)、塩化 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル (614 mg, 2.03 mmol) を加え、同温で 18 時間攪拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンを用いて抽出し、有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 3:2) により精製し、**49** (974 mg, 99%) を得た。

無色アモルファス: $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -20.4$ (*c* 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (d, 18H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.32–1.63 (m, 11H, CH₂, OH), 1.86–2.16 (m, 5H, CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.18 (td, 2H, *J* = 7.0, 2.0 Hz, C≡CCH₂), 2.42 (br, 1H), 2.91 (sep, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 3.39–3.44 (m, 2H, NHCH₂), 3.76–3.80 (m, 1H, CH(OH)), 4.02–4.18 (m, 6H, CH(CH₃)₂, OCH₂CH(OH)CH, CH(OAc)CH, CH(OH)CH₂O), 5.29 (dt, 1H, *J* = 7.3, 1.8 Hz, CH(OAc)), 6.03 (br, 1H, NH), 7.18 (s, 2H, Ar-H), 7.31 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S-CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S-CH=CH), 7.84 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.6 (C≡CCH₂), 21.0 (C(O)CH₃), 23.5 (2C, CH(CH₃)₂), 24.7 (4C, CH(CH₃)₂), 26.8 (2C, CH₂), 27.6 (C≡CCH₂CH₂), 28.1 (CH(OAc)CHCH₂ or CH(OAc)CHCH₂CH₂), 28.4 (CH(OAc)CHCH₂ or CH(OAc)CHCH₂CH₂), 28.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.6 (2C, CH(CH₃)₂), 34.2 (CH(CH₃)₂), 39.8 (NHCH₂), 66.3 (CH(OAc)), 70.4 (OCH₂CH(OH)), 71.2 (OCH₂CH(OH)), 74.9 (C≡C), 79.1 (OCH₂CH(OH)CH), 80.3 (CH(OAc)CH), 87.5 (C≡C), 123.8 (2C, Ar), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.4 (S-CH=CH or S-CH=CH), 127.9 (S-CH=C), 129.0 (Ar), 137.7 (S-CH=C), 150.8 (2C, Ar), 153.8 (Ar), 163.1 (NHCO), 169.9 (COCH₃); IR (NaCl) cm⁻¹: 3325 (NH or OH); MS (FAB) *m/z*: 732 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₉H₅₈NO₆S₂: 732.3604; Found: 732.3593 [*M*+H]⁺.

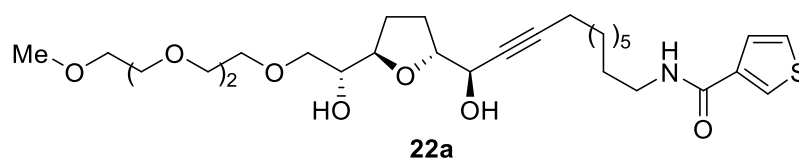


21

N-((R)-11-hydroxy-11-((2R,5R)-5-((R)-oxiran-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (21)

49 (931 mg, 1.27 mmol) のメタノール (13.0 mL) 溶液に氷冷下で炭酸カリウム (703 mg, 5.09 mmol) を加え、徐々に室温に昇温しながら 13 時間攪拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc = 1:2) により精製し、**21** (321 mg, 62%) を得た。

無色油状物: $[\alpha]_D^{23} +5.7$ (*c* 1.43, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25–1.61 (m, 11H, CH₂), 1.80–1.93 (m, 3H, CH₂), 2.06–2.14 (m, 2H, CH₂), 2.18 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 2.63–2.64 (m, 1H, CHOH), 2.69 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, OCH₂), 2.76 (dd, 1H, *J* = 5.0, 4.1 Hz, OCH₂), 2.98 (ddd, 1H, *J* = 5.0, 4.1, 2.7 Hz, OCH₂CH), 3.39 (td, 2H, *J* = 7.3, 6.0 Hz, NHCH₂), 3.91 (td, 1H, *J* = 6.4, 5.0 Hz, OCH₂CHCH), 4.07 (td, 1H, *J* = 6.9, 6.4 Hz, CH(OH)CH), 4.18 (dt, 1H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, CH(OH)), 6.17 (brs, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.8 Hz, S–CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S–CH=CH), 7.85 ppm (dd, 1H, *J* = 2.8, 1.4 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.6 (C≡CCH₂), 26.8 (CH₂), 27.9 (C≡CCH₂CH₂), 28.3 (CH(OH)CHCH₂ or CH(OH)CHCH₂CH₂), 28.5 (CH(OH)CHCH₂ or CH(OH)CHCH₂CH₂), 28.76 (CH₂), 28.81 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.6 (NHCH₂CH₂), 39.8 (NHCH₂), 44.1 (OCH₂), 53.9 (OCH₂CH), 65.5 (CH(OH)), 77.9 (C≡C), 79.2 (OCH₂CH), 83.1 (CH(OH)CH), 86.5 (C≡C), 126.0 (S–CH=CH or S–CH=CH), 126.3 (S–CH=CH or S–CH=CH), 127.9 (S–CH=C), 137.7 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3331 (NH or OH), 3088 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 406 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₂₂H₃₂NO₄S: 406.2052; Found: 406.2045 [*M*+H]⁺.



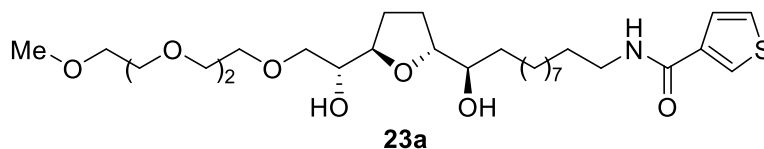
22a

N-((R)-11-hydroxy-11-((2R,5R)-5-((R)-1-hydroxy-3,6,9,12-tetraoxatridecan-1-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (22a)

21 (54.6 mg, 0.135 mmol) のトリエチレングリコールモノメチルエーテル (1.35 mL, 8.95 mmol) 溶液に室温で水素化ナトリウム (60 % in oil, 108 mg, 2.69 mmol) を加え、60 °C で 1.5 時間攪拌した。室温で水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。水と飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) により精製し、**22a** (57.0 mg, 74 %) を得た。

黄色油状物: $[\alpha]_D^{18} +6.6$ (*c* 0.75, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25–1.63 (m, 8H, CH₂,

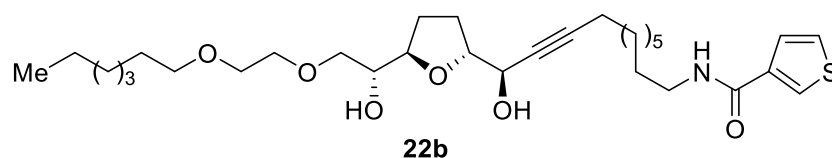
OH), 1.73–2.28 (m, 12H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃O), 3.41 (brs, 2H, NHCH₂), 3.50–3.71 (m, 15H, OCH₂CH(OH)CH₂, OCH₂), 3.99–4.04 (m, 1H, OCH₂CH(OH)CH), 4.06 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, C≡CCH(OH)CH), 4.19 (dt, 1H, *J* = 7.3, 1.8 Hz, C≡CCH(OH)), 6.11 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S–CH=CH), 7.38 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S–CH=CH), 7.86 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.4 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 18.6 (C≡CCH₂), 26.7 (CH₂), 27.9 (C≡CCH₂CH₂), 28.27 (CH₂), 28.30 (CH(OH)CHCH₂ or CH(OH)CHCH₂CH₂), 28.5 (CH(OH)CHCH₂ or CH(OH)CHCH₂CH₂), 28.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.5 (NHCH₂CH₂), 39.7 (NHCH₂), 58.9 (CH₃O), 65.5 (C≡CCH(OH)), 70.3 (OCH₂), 70.41 (2C, OCH₂), 70.43 (OCH₂), 70.6 (OCH₂), 71.8 (OCH₂), 72.4 (CH₂CH(OH)), 72.9 (OCH₂), 78.1 (C≡C), 79.8 (CH₂CH(OH)CH), 82.8 (C≡CCH(OH)CH), 86.2 (C≡C), 126.1 (S–CH=CH or S–CH=CH), 126.2 (S–CH=CH or S–CH=CH), 128.0 (S–CH=C), 137.6 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3317 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 570 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₂₉H₄₈NO₈S: 570.3101; Found: 570.3117 [M+H]⁺.



N-((R)-11-hydroxy-11-((2R,5R)-5-((R)-1-hydroxy-3,6,9,12-tetraoxatridecan-1-yl)tetrahydrofuran-2-yl)undecyl)thiophene-3-carboxamide (23a)

22a (31.0 mg, 0.0544 mmol) のメタノール (1.8 mL) 溶液に室温で 20 % Pd(OH)₂-C (6.2 mg) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、同温で 14 時間攪拌した。セライトを用いてろ過し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc : MeOH = 5:25:2) により精製し、**23a** (21.8 mg, 70 %) を得た。

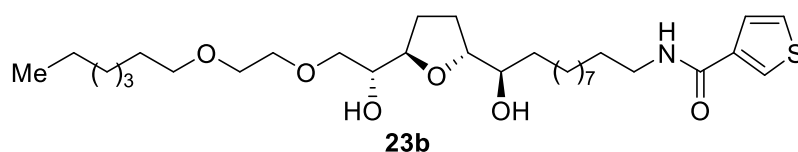
無色油状物: [α]_D¹⁹ +4.8 (*c* 0.66 CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25–1.71 (m, 19H, CH₂), 1.79–1.86 (m, 1H, CH₂), 1.94–2.03 (m, 2H, CH₂), 2.18 (brs, 2H, OH), 3.37 (s, 3H, CH₃O), 3.39–3.71 (m, 18H, CH₂O, NHCH₂, CH(OH)), 3.81–3.86 (m, 1H, CH₂CH₂CH(OH)CH), 3.96 (dt, 1H, *J* = 8.2, 5.5 Hz, OCH₂CH(OH)CH), 6.01 (brs, 1H, NH), 7.33 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.0 Hz, S–CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S–CH=CH), 7.84 (dd, 1H, *J* = 3.0, 1.4 Hz, S–CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 25.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (NHCH₂CH₂), 33.4 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 59.0 (CH₃O), 70.51 (2C, OCH₂), 70.54 (2C, OCH₂), 70.7 (OCH₂), 71.9 (OCH₂), 72.5 (OCH₂CH(OH)) or CH₂CH₂CH(OH)), 73.0 (OCH₂), 74.0 (OCH₂CH(OH)) or CH₂CH₂CH(OH)), 79.4 (OCH₂CH(OH)CH), 83.0 (CH₂CH₂CH(OH)CH), 125.9 (S–CH=CH or S–CH=CH), 126.4 (S–CH=CH or S–CH=CH), 127.9 (S–CH=C), 137.7 (S–CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3329 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 574 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₂₉H₅₂NO₈S: 574.3414; Found: 574.3392 [M+H]⁺.



***N*-[*(R)*-11-((*2R,5R*)-5-[(*R*)-2-[2-(heptyloxy)ethoxy]-1-hydroxyethyl]tetrahydrofuran-2-yl)-11-hydroxyundec-9-yn-1-yl]thiophene-3-carboxamide (22b)**

Trimethoxyethylene glycol mono methyl ether の代わりに 2-(heptyloxy)ethanol を用いて **22a** と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc : MeOH = 10:20:1) で精製し、**21** (64.0 mg, 0.158 mmol) から **14c** (64.2 mg, 72%) を得た。

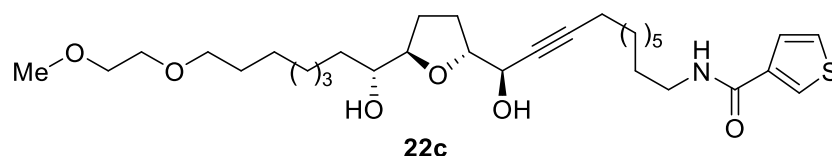
無色油状物: $[\alpha]_D^{18} +5.1$ (*c* 1.25, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.22–1.63 (m, 23H, CH₂), 1.78–1.89 (m, 2H, CH₂), 1.98–2.08 (m, 1H, CH₂), 2.12 (brs, 2H, OH), 2.19 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, C≡CCH₂), 3.38–3.72 (m, 11H, CH₂O, NHCH₂, CH₂CH(OH)), 4.01 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, OCH₂CH(OH)CH), 4.03–4.08 (m, 1H, C≡CCH(OH)CH), 4.19 (dt, 1H, *J* = 7.3, 1.8 Hz, C≡CCH(OH)), 6.07 (brs, 1H, NH), 7.33 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.0 Hz, S-CH=CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, S-CH=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 3.0, 1.4 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.0 (CH₃), 18.6 (C≡CCH₂), 22.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.9 (C≡CCH₂CH₂), 28.3 (2C, CH₂), 28.5 (CH(OH)CHCH₂ or CH(OH)CHCH₂CH₂), 28.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (NHCH₂CH₂), 31.8 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 65.6 (C≡CCH(OH)), 69.9 (OCH₂), 70.8 (OCH₂), 71.5 (OCH₂), 72.5 (CH₂CH(OH)), 72.8 (OCH₂), 78.0 (C≡C), 79.9 (CH₂CH(OH)CH), 82.8 (C≡CCH(OH)CH), 86.4 (C≡C), 126.0 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.3 (S-CH=CH or S-CH=CH), 128.0 (S-CH=C), 137.7 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3339 (NH or OH), 3322 (NH or OH), 1634 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 566 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₁H₅₂NO₆S: 566.3515; Found: 566.3496 [*M*+H]⁺.



N-((R)-11-((2R,5R)-5-((R)-2-[2-(heptyloxy)ethoxy]-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-11-hydroxyundecyl)thiophene-3-carboxamide (23b)

22a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc : MeOH = 10:20:1) で精製し、**22b** (22.0 mg, 0.0389 mmol) から **3h** (14.2 mg, 64%) を得た。

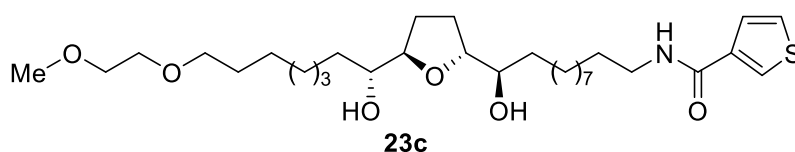
無色ワックス状固体: M.p. 50.5–52.8 °C; $[\alpha]_D^{18} +5.0$ (*c* 0.60, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 1.27–2.03 (m, 32H, CH₂), 2.30 (brs, 2H, OH), 3.36–3.71 (m, 12H, CH₂O, NHCH₂, CH(OH)), 3.83 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, CH₂CH₂CH(OH)CH), 3.96 (dt, 1H, *J* = 8.2, 5.5 Hz, OCH₂CH(OH)CH), 6.06 (brs, 1H, NH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.7 Hz, S-CH=CH), 7.37 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, S-CH=CH), 7.85 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, S-CH=C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.47 (CH₂), 29.58 (CH₂), 29.61 (CH₂), 29.63 (CH₂), 29.7 (NHCH₂CH₂), 31.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 39.9 (NHCH₂), 70.0 (OCH₂), 70.8 (OCH₂), 71.5 (OCH₂), 72.6 (OCH₂CH(OH)) or CH₂CH₂CH(OH)), 72.9 (OCH₂), 74.1 (OCH₂CH(OH)) or CH₂CH₂CH(OH)), 79.4 (OCH₂CH(OH)CH), 83.0 (CH₂CH₂CH(OH)CH) 125.9 (S-CH=CH or S-CH=CH), 126.4 (S-CH=CH or S-CH=CH), 127.9 (S-CH=C), 137.7 (S-CH=C), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm⁻¹: 3318 (NH or OH), 1632 (NHCO); MS (FAB) *m/z*: 570 [M+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C₃₁H₅₆NO₆S: 570.3828; Found: 570.3843 [M+H]⁺.



N-((R)-11-hydroxy-11-((2R,5R)-5-[(R)-1-hydroxy-8-(2-methoxyethoxy)octyl]tetrahydrofuran-2-yl)undec-9-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (22c)

マグネシウム (201 mg, 8.28 mmol) に室温で THF (3.5 mL) と 1,2-ジブロモエタンを 2 滴加え、同温で 10 分間攪拌した。1-Bromo-6-(2-methoxyethoxy)hexane (1.32 g, 5.52 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を同温で 5 分間かけてゆっくり滴下し、同温で 45 分間攪拌し、グリニャール試薬を調整した。別のフラスコに入れた **21** (63.2 mg, 0.156 mmol) の THF (2.18 mL) 溶液に室温でヨウ化第一銅 (43.9 mg, 0.231 mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。-30 °C で、先に調整したグリニャール試薬 (0.935 mL, 0.935 mmol) をゆっくり加え、室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出し、有機層を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : EtOAc : MeOH = 20:20:1) により精製し、**22c** (73.2 mg, 83%) を得た。

黄色油状物: $[\alpha]_D^{18} +11.8$ (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.69 (m, 25H, CH_2), 1.79–1.84 (m, 1H, CH_2), 1.94–2.10 (m, 2H, CH_2), 2.18 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 2.35 (brs, 2H, OH), 3.37 (s, 3H, CH_3O), 3.38–3.45 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 3.51–3.57 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.83 (q, 1H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 4.02 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}$), 4.20 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})$), 6.17 (brs, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, $J = 5.0, 3.0$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.38 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.2$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.85 (dd, 1H, $J = 3.0, 1.2$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.6 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 25.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.2 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$), 28.3 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CHCH}_2$ or $\text{CH}(\text{OH})\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 28.5 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CHCH}_2$ or $\text{CH}(\text{OH})\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, CH_2), 28.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.50 (2C, CH_2), 29.54 (CH_2), 29.6 (NHCH_2CH_2), 33.4 (CH_2), 39.8 (NHCH_2), 59.0 (CH_3O), 65.5 ($\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})$), 69.9 (OCH_2), 71.5 (OCH_2), 71.9 (OCH_2), 73.9 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 78.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 82.5 ($\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}$), 83.2 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 86.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 126.0 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.3 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.0 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 137.6 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3341 (NH or OH), 1634 (NHCO); MS (FAB) m/z : 566 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{S}$: 566.3515; Found: 566.3496 $[M+H]^+$.



N-((R)-11-hydroxy-11-((2R,5R)-5-((R)-1-hydroxy-8-(2-methoxyethoxy)octyl)tetrahydrofuran-2-yl)undecyl)thiophene-3-carboxamide (23c)

22a と同様の操作により反応を行い、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -hexane : EtOAc : MeOH = 20:20:1) で精製し、**22c** (39.0 mg, 0.0689 mmol) から **3h** (18.7 mg, 48%) を得た。

無色ワックス状固体: M.p. 53.0–54.5 °C; $[\alpha]_D^{24} +18.7$ (c 0.15, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.73 (m, 32H, CH_2 , OH), 1.95–2.02 (m, 2H, CH_2), 3.39 (s, 3H, CH_3O), 3.41–3.47 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NHCH_2 , $\text{CH}(\text{OH})$), 3.53–3.58 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.77–3.82 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 5.93 (brs, 1H, NH), 7.33 (dd, 1H, $J = 5.0, 2.7$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.36 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.4$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.83 (dd, 1H, $J = 2.7, 1.4$ Hz, $\text{S}-\text{CH}=\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.25 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.44 (2C, CH_2), 29.48 (CH_2), 29.54 (CH_2), 29.59 (2C, CH_2), 29.62 (CH_2), 29.7 (NHCH_2CH_2), 33.42 (CH_2), 33.45 (CH_2), 39.8 (NHCH_2), 59.1 (CH_3O), 70.0 (OCH_2), 71.6 (OCH_2), 72.0 (OCH_2), 74.0 (2C, $\text{CH}(\text{OH})$), 82.6 (2C, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$), 125.9 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.4 ($\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$), 127.8 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 137.7 ($\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 163.1 (NHCO); IR (NaCl) cm^{-1} : 3395 (NH or OH), 3316 (NH or OH), 1634 (NHCO); MS (FAB) m/z : 570 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{S}$: 570.3828; Found: 570.3834 $[M+H]^+$.

<生物活性試験の部>

<Human Cancer Cell panel assay>

がん細胞に対する増殖抑制活性の評価は、以下のプロトコルで行った。^{36c,d} 全てのがん細胞は、5% FBS と 100 単位/mL ペニシリンおよび 100 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシンを含む RPMI 1640 培地で、炭酸ガス 5%、空气中、37 °C、一晚培養した。それぞれのがん細胞を 5% FBS を含む RPMI 1640 培地を加えた 96 ウェルプレートにまきこみ、検体液 (5 dose、 10^{-4} から 10^{-8} M まで 1 log 間隔) を添加、48 時間培養し、細胞増殖をスルホローダミン B による比色定量で測定した。コントロール群であるウェルの 525 nm の吸光度を C、検体投与群のウェルの吸光度を T、投与群の投与前のウェルの吸光度を T_0 とし、増殖阻害能 (%) を以下の式を用いて算出した。

$$\text{増殖抑制活性 (\%)} = 100 \times [(T - T_0) / (C - T_0)] \quad (T > T_0 \text{ の場合})$$

$$\text{増殖抑制活性 (\%)} = 100 \times [(T - T_0) / T] \quad (T < T_0 \text{ の場合})$$

50%増殖阻害濃度 (GI_{50}) は $100 \times [(T - T_0) / (C - T_0)] = 50$ である濃度 (T) とし、コンピュータにより算出した。

<COMPARE analysis>

以下の式を用いて、抽出した二つの化合物の 39 種類のヒトがん細胞に対する GI_{50} の活性パターンの相同性を、Pearson の相関係数 (r) を用いて評価した。

$$r = (\sum_i (x_i - x_m)(y_i - y_m)) / (\sum_i (x_i - x_m)^2 \sum_i (y_i - y_m)^2)^{1/2}$$

x_i と y_i の値は二つの化合物のそれぞれのがん細胞に対する GI_{50} の対数値を示し、 x_m と y_m の値は 39 種類のがん細胞に対する x_i と y_i の平均値を示す。

アセトゲニンチオフェン誘導体の立体異性体 **3a-3h** と *N*-メチルピラゾール誘導体 **2** の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性

Cell Line		Compound / Cytotoxicity (GI ₅₀ in μM)								
		2	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
Breast	HBC-4	>100	19	>100	>100	>100	>100	>100	9.4	4.9
	BSY-1	0.01	3.9	24	>100	>100	12	63	3.4	2.5
	HBC-5	17	2.8	38	>100	>100	8.8	>100	3	4.9
	MCF-7	3.2	1.9	26	57	69	17	62	3	7.5
	MDA-MB-231	8.6	2.5	53	>100	>100	30	>100	11	5.7
CNS	U251	>100	3.1	>100	40	92	30	56	15	5.7
	SF-268	>100	4.3	>100	>100	>100	>100	>100	7.3	36
	SG-295	9.9	1.3	29	>100	>100	>100	>100	12	2.8
	SF-539	3.7	>100	20	>100	>100	>100	>100	3.4	4.5
	SNB-75	50	3.3	26	>100	>100	>100	>100	12	5.8
	SNB-78	>100	5.1	50	16	23	9.3	42	6.4	15
Colon	HCC2998	>100	1.7	>100	>100	>100	77	>100	19	18
	KM-12	>100	3.6	>100	>100	>100	50	>100	4.4	5.5
	HT-29	>100	2.9	>100	95	>100	78	>100	5.4	34
	HCT-15	>100	87	>100	>100	>100	>100	>100	11	54
	HCT-116	0.01	1.1	12	>100	>100	12	>100	2.5	4.8
Lung	NCI-H23	0.052	1.2	18	1.1	1.4	0.15	3.6	2.4	1.9
	NCI-H226	41	3.1	34	31	45	11	77	3.5	5.1
	NCI-H522	1.4	1.2	10	14	17	1.3	19	2.1	1.6
	NCI-H460	8.1	6	23	>100	>100	6.1	>100	1.9	3.5
	A549	13	7.1	>100	>100	>100	55	>100	12	13
	DMS273	5.8	1.7	41	>100	>100	7.9	>100	3.6	5.4
	DMS114	0.01	0.073	0.47	0.22	0.079	0.093	0.24	0.14	0.59
Melanoma	LOX-IMVI	0.01	1.2	52	>100	>100	13	>100	2.8	3.9
Ovarian	OVCAR-3	78	1.6	48	>100	>100	26	>100	11	3.9
	OVCAR-4	23	1.6	2.9	>100	>100	3.9	94	1.7	2
	OVCAR-5	>100	4.6	>100	>100	>100	>100	>100	32	>100
	OVCAR-8	31	2.9	40	>100	>100	4.8	>100	1.9	3.4
	SK-OV-3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	16	5.3
Renal	RXF-631L	>100	2.1	>100	>100	>100	>100	>100	14	2.8
	ACHN	24	11	>100	>100	>100	42	>100	4.8	4.7
Stomach	St-4	18	1.7	62	>100	>100	15	48	9.4	3.1
	MKN1	44	2	61	>100	>100	10	>100	4.2	2.9
	MKN-B	0.01	0.34	0.55	1.6	0.48	0.67	0.8	0.38	0.63
	MKN-A	0.01	0.22	12	35	17	3.1	50	0.82	1.2
	MKN45	7.4	1.9	>100	>100	>100	>100	>100	3.6	5.6
	MKN74	3.9	0.41	39	40	28	3	28	1.2	3.1
Prostate	DU-145	>100	3.1	>100	>100	>100	40	>100	7.8	23
	PC-3	18	1.8	>100	17	>100	36	>100	13	4.8
MG-MID ^[a]		6.99	4.07	36.3	52.5	53.7	17.0	58.0	4.57	5.25

^[a] Mean GI₅₀ value in all cell lines tested.

エチレングリコール側鎖を導入した誘導体 **3a**, **23a–h** と solamin、murisolin の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性

Cell Line	Compound / Cytotoxicity (GI ₅₀ in μ M)						
	solamin	murisolin	3a	23a	23b	23c	
Breast	HBC-4	>100	>100	19	>100	23	67
	BSY-1	>100	8.3	3.9	24	3.6	19
	HBC-5	>100	9.7	2.8	20	3.6	17
	MCF-7	71	3.9	1.9	33	3.2	20
	MDA-MB-231	>100	>100	2.5	>100	18	97
CNS	U251	>100	>100	3.1	88	12	33
	SF-268	>100	>100	4.3	>100	17	>100
	SG-295	40	7.3	1.3	21	3.6	16
	SF-539	>100	88	>100	>100	16	65
	SNB-75	>100	39	3.3	68	32	70
	SNB-78	>100	78	5.1	59	16	79
Colon	HCC2998	>100	>100	1.7	>100	17	>100
	KM-12	>100	>100	3.6	52	8.1	40
	HT-29	>100	>100	2.9	65	13	39
	HCT-15	>100	51	87	60	5.9	35
	HCT-116	>100	3.7	1.1	7.3	1	12
Lung	NCI-H23	73	0.22	1.2	5.2	11	5.9
	NCI-H226	>100	29	3.1	18	18	25
	NCI-H522	58	3.6	1.2	11	4.2	7.8
	NCI-H460	>100	>100	6	56	7.2	27
	A549	>100	96	7.1	51	5.6	19
	DMS273	>100	72	1.7	28	9.6	16
	DMS114	4.3	0.01	0.073	1.1	0.054	0.51
Melanoma	LOX-IMVI	29	1.9	1.2	>100	12	22
Ovarian	OVCAR-3	>100	15	1.6	35	16	39
	OVCAR-4	>100	6.9	1.6	64	21	60
	OVCAR-5	>100	>100	4.6	>100	27	87
	OVCAR-8	>100	38	2.9	21	3.2	33
	SK-OV-3	>100	>100	>100	>100	29	83
Renal	RXF-631L	>100	40	2.1	>100	15	>100
	ACHN	>100	>100	11	99	5.5	23
Stomach	St-4	>100	41	1.7	>100	13	28
	MKN1	>100	20	2	40	17	31
	MKN-B	13	0.7	0.34	11	1.1	7.6
	MKN-A	14	2.8	0.22	3.1	0.26	1.3
	MKN45	>100	>100	1.9	96	12	25
	MKN74	>100	4.6	0.41	4.3	0.83	0.81
Prostate	DU-145	>100	>100	3.1	>100	13	80
	PC-3	>100	17	1.8	18	6.1	19
MG-MID ^[a]		76.4	20.0	4.07	36.3	6.92	24.5

^[a] Mean GI₅₀ value in all cell lines tested.

引用文献

- 1) 厚生労働省 令和元年度 (2019) 人口動態統計 (確定数) の概況、第 6 表「性別にみた死因順位 (第 10 位まで) 別死亡数・死亡率 (人口 10 万対) 構成割合」.
- 2) (a) Torre, L. A.; Siegel, R. I.; Ward, E. M.; Jemal, A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2016**, *25*, 16–27; (b) Torre L. A.; Bray, F.; Siegel, R. L.; Ferlay, J.; Lotet-Teulent, J.; Jemal, A. *CA Cancer Clin.* **2015**, *65*, 87–108.
- 3) (a) Friis, S.; Plsen, J. H.; In: Stewart B. W.; Wild, C. P., eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency of Research on Cancer; 2014. ISBN 978-92-8320443-5 (Chapter 2.10); (b) Savarese, F.; Martin, H.; Sibilina, M.; In: Stewart B. W.; Wild C. P., eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014, ISBN 978-92-832-0443-5 (Chapter 3.8).
- 4) Jolad, S. D.; Hoffman, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Temesta, M. S.; Kriek, G. R.; Bates, R. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3151–3153.
- 5) (a) Neske, A.; Hidalgo, J. R.; Cabedo, N.; Cortes, D.; *Phytochemistry* **2020**, *174*, 112332; (b) Gupta, A.; Pandey, S.; Shah, D. R.; Yadav, J. S. Seth, N. R. *Syst. Rev. Pharm.* **2011**, *2*, 104–109; (c) Aminimoghadamfarouj, N.; Nematollahi, A.; Wiart, C. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, *13*, 465–476; (d) Liaw, C.-C.; Wu, T.-Y.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Planta Med.* **2010**, *76*, 1390–1404.
- 6) (a) Morr , D. J.; de Cabo, R.; Farley, C.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, J. L. *Life Sci.* **1995**, *56*, 343–348; (b) Wolvetang, E.; Johnson, K. L.; Kramer, K.; Linnane, A. W. *FEBS Lett.* **1994**, *339*, 40–44.
- 7) (a) Shimada, H.; Grutzner, J. B.; Kozlowski, J. F.; McLaughlin, J. L. *Biochemistry* **1998**, *37*, 854–866; (b) Kuwabara, K.; Takada, M.; Iwata, J.; Tatsumoto, K.; Sakamoto, K.; Iwamura, H.; Miyoshi, H. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 2538–2546; (c) Wiart, C. *Evid-Based Complement Altern Med.* **2007**, *2*, 299–311; d) Nakanishi, S.; Abe, M.; Yamamoto, S.; Murai, M.; Miyoshi, H. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, *1807*, 1170–1176.
- 8) 井上公平, 第 4 章 殺ダニ剤の動向, *新農薬開発の最前線*, シーエムシー出版; 東京, 2003; pp 123–134.
- 9) Kojima, N.; Fushimi, T.; Maezaki, N.; Tanaka, T.; Yamori, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1637–1641.
- 10) Kojima, N.; Fushimi, T.; Tatsukawa, T.; Yoshimitsu, T.; Tanaka, T.; Yamori, T.; Dan, S.; Iwasaki, H.; Yamashita, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 833–839.
- 11) Kojima, N.; Fushimi, T.; Tatsukawa, T.; Tanaka, T.; Okamura, M.; Akatsuka, A.; Yamori, T.; Dan, S.; Iwasaki, H.; Yamashita, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 684–689.
- 12) M. H. Woo, L. Zeng, Q. Ye, Z.-M. Gu, G.-X. Zhao, J. L. McLaughlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1135–1140.
- 13) Sinha, S. C.; Chen, Z.; Huang, Z.-Z.; Nakamaru-Ogiso, E.; Pietraszkiewicz, H.; Edelstein, M.;

- Valeriotte, F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7045–7048.
- 14) (a) Maezaki, N.; Kojima, N.; Tanaka, T. *Synlett* **2006**, 993–1003; (b) Kojima, N. *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 673–681; (c) Kojima, N.; Maezaki, N.; Tominaga, H.; Yanai, M.; Urabe, D.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 672–680; (d) Kojima, N.; Maezaki, N.; Tominaga, H.; Asai, M.; Yanai, M.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4980–4990; (e) Maezaki, N.; Kojima, N.; Tominaga, H.; Yanai, M.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1411–1414; (f) Maezaki, N.; Kojima, N.; Asai, M.; Tominaga, H.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2977–2980.
- 15) Kojima, N.; Suga, Y.; Matsumoto, T.; Tanaka, T.; Akatsuka, A.; Yamori, T.; Dan, S.; Hiroki, I.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1276–1283.
- 16) Goddard-Borger, E. D. Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797–3800.
- 17) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- 18) T. Motoyama, H. Yabunaka, H. Miyoshi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2089–2092.
- 19) (a) Du, G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4777–4781; (b) Deng, T.; Mao, X.; Xiao, Y.; Yang, Z.; Zheng, X.; Jiang, Z.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 581–584; (c) Mizuki, K.; Matsumoto, S.; Honda, T.; Maeda, K.; Toyama, S.; Iohara, D.; Hirayama, F.; Okazaki, S.; Takeshita, K.; Hatta, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 822–825.
- 20) Gooding, O. W.; Beard, C. C.; Jackson, D. Y.; Wren, D. L.; Cooper, G. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1083–1088.
- 21) Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575–8578.
- 22) (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564; (b) Muller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521–522.
- 23) (a) Mames, A.; Stecko, S.; Mikożajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580–7587; (b) Pulley, S. R.; Czakó, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5511–5514; (c) Pietruszka, J.; Witt, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4293–4300.
- 24) Green, S. P.; Wheelhouse, K. M.; Payne, A. D.; Hallet, J. P.; Miller, P. W.; Bull, J. A. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 67–84.
- 25) Quach, R.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5865–5868.
- 26) Jepsen, T. H.; Kristensen, L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9423–9426.
- 27) (a) Schaus, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876–4877; (b) Savle, P. S.; Lamoreaux, M. J.; Berry, J. F.; Gandour, R. D. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1843–1846; (c) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- 28) Fettes, A. and Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274–9283.
- 29) Fujimoto, Y.; Murasaki, C.; Shimada, H.; Nishioka, S.; Kakinuma, K.; Singh, S.; Singh, M.; Gupta, Y.; Sahai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1175–1184.
- 30) Kojima, N.; Morioka, T.; Yano, M.; Suga, Y.; Maezaki, N.; Tanaka, T. *Heterocycles* **2009**, *79*, 387–

393.

- 31) Takano, S.; Moriya, M.; Suzuki, M.; Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1555–1563.
- 32) Manley, P. W.; Tuffin, D. P.; Allanson, N. M. Buckle, P. E.; Lad, N.; Lai, S. M. F.; Lunt, D. O.; Porter, R. A.; Wade, P. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1812–1818.
- 33) Jiang, X.; Smith, M. R.; Baker, G. L. *Macromolecules* **2008**, *41*, 318–324.
- 34) Delaney, J. S. *J. Chem. Inf. Sci.* **2004**, *44*, 1000–1005.
- 35) Yao, Z.; Wu, H. P.; Wu, Y. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2484–2487.
- 36) (a) Dan S.; Okamura M.; Seki M.; Yamazaki, K.; Sugita, H.; Okui, M.; Mukai, Y.; Nishimura, H.; Asaka, R.; Nomura, K.; Ishikawa, I.; Yamori, T. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 4982–4994; (b) Yaguchi S.; Fukui Y.; Koshimizu I.; Yoshimi, H.; Matsuno, T.; Gouda, H.; Hirono, S.; Yamazaki, K.; Yamori, T. *J. Natl. Cancer Inst.* **2006**, *98*, 545–556; (c) Yamori T.; Matsunaga A.; Saito S.; Yamazaki, K.; Komi, A.; Ishizu, K.; Mita, I.; Edatsugi, H.; Matsuba, Y.; Takezawa, K.; Nakanishi, O.; Kohno, H.; Nakajima, Y.; Komatsu, H.; Andoh, T.; Tsuruo, T. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 4042–4049; (d) Yamori, T.; Sato, S.; Chikazawa, H.; Kadota, T. *Jpn. J. Cancer Res.* **1997**, *88*, 1205–1210.
- 37) Akatsuka, A.; Kojima, N.; Okamura, M.; Dan, S.; Yamori, T. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2016**, *4*, e00246.

論文目録

主論文

- (1) Convergent Synthesis of Stereoisomers of THF Ring Moiety of Acetogenin Thiophene Analogue and Their Antiproliferative Activities Against Human Cancer Cell Lines
Takuya Matsumoto, Naoto Kojima, Akinobu Akatsuka, Takao Yamori, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita
Tetrahedron **2017**, 73, 2359–2366.
- (2) Synthesis and Cancer Cell Growth Inhibition Effects of Acetogenin Analogs Bearing Ethylene Glycol Units for Enhancing the Water Solubility
Takuya Matsumoto, Akinobu Akatsuka, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Naoto Kojima
Tetrahedron **2020**, 76, 131058.

参考論文

- (1) Synthesis of Dansyl-labeled Probe of Thiophene Analogue of Annonaceous Acetogenins for Visualization of Cell Distribution and Growth Inhibitory Activity toward Human Cancer Cell Lines
Naoto Kojima, Yuki Suga, Takuya Matsumoto, Tetsuaki Tanaka, Akinobu Akatsuka, Takao Yamori, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita
Bioorg. Med. Chem. **2015**, 23, 1256–1283.