

# 博士學位論文

論文題目

修飾糖のシクロペンテノイドへの水熱反応および生物活性物質の合成に関する研究

Doctoral Thesis Title

Study on Hydrothermal Reaction of Modified Sugars into Cyclopentenoids and Synthesis of Bioactive Compounds

提出者

東北大学大学院工学研究科

バイオ工学 専攻

学籍番号 B6TD9405

氏名 神島 堯明

Name Takaaki Kamishima

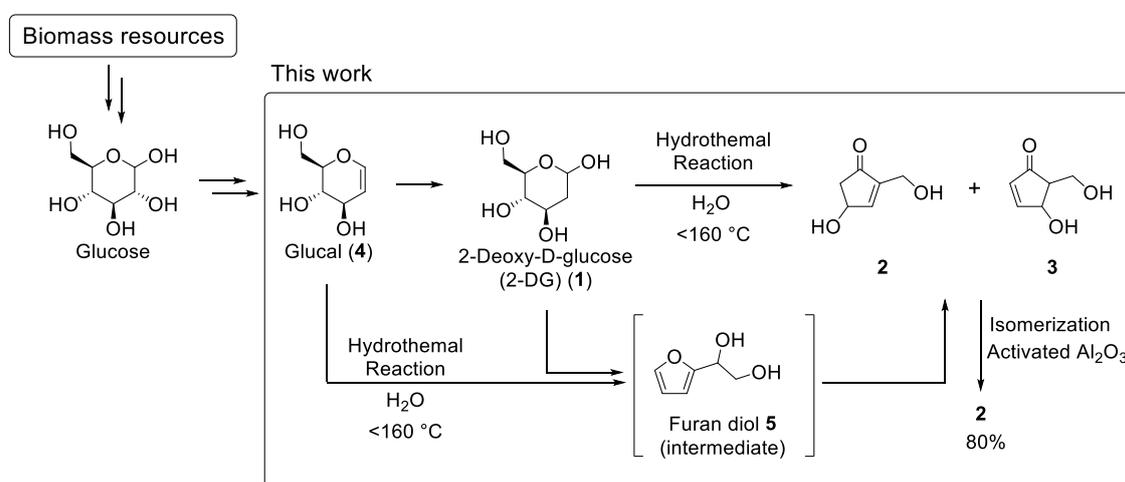
指 導 教 員	笠井 均 教授
研究指導教員	小関 良卓 助教
審 査 委 員 (○印は主査)	<p>○ <u>笠井 均 教授</u></p> <p><u>1 服部 徹太郎 教授</u>    <u>2 富重 圭一 教授</u></p> <p><u>3 _____ 教授</u>    <u>4 _____ 教授</u></p> <p><u>5 _____ 教授</u>    <u>6 _____ 教授</u></p>

## Study on Hydrothermal Reaction of Modified Sugars into Cyclopentenoids and Synthesis of Bioactive Compounds

**ABSTRACT :** This doctoral thesis described the research on the conversion of modified sugars to carbocycles and the syntheses of bioactive compounds. In recent years, the depletion of fossil resources is concerned and the environmental pollution becomes severe. For those reasons, biomass resources have been drawing great attention. Biomass is a semi-permanent resource because of the advantages such as carbon neutral and reusable. The direct conversion of glucose prepared from cellulosic biomass has produced many compounds, among which the common ones such as furans and hydrocarbons are found limited in applications. Thus, production of new substances with higher synthetic value from biomass resources would be beneficial. In this study, modified sugars prepared from glucose are focused. 2-Deoxy-D-glucose (2-DG) can be prepared from glucose *via* D-glucal. Previously, Prof. Arai's group at Tohoku University attempted the conversion of 2-DG in supercritical condition, and the formation of five-membered carbocycles was observed. So far the reaction conditions and reaction mechanism have not been clarified, and the observed carbocycles have not been isolated. Therefore, an optimal reaction conditions and the reaction mechanism of 2-DG into carbocycles were investigated in this work.

In general, hydrothermal conversion of glucose, fructose, cellulose, *etc.* has been investigated under sub- and supercritical conditions, and it must be strictly managed the reaction time at high temperatures and pressures. In this work, it was found that carbocycles was generated from 2-DG (**1**) by hydrothermal reaction under mild conditions (160 °C or lower, without any catalyst). The reaction condition was optimized and achieved the highest yield, as follows (**Figure 1**). The concentration of reactants was fixed, and reaction time and temperature was varied. Under high yield conditions, a crude mixture of 4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-one (**2**) and its isomer, 4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-one (**3**) were obtained and the ratio of **2/3** was 1 : 0.3. In addition, a small amount of furan diol was observed in the condition under which the reaction was not completed. In addition, at the same hydrothermal conditions, the cyclopentenoids was also obtained from glucal (**4**) which was a precursor of 2-DG (**1**), and a small amount of furan diol **5** was isolated. Given these experimental facts, the following reaction mechanism from glucal (**4**) and 2-DG (**1**) to the resulted isomers **2/3** and furan diol **5** could be proposed. At the beginning, **4** gives **1** by hydration, then unsaturated ketone is formed by dehydration; and the following cyclization results in **5**. After that, the furan ring is opened by hydration and cyclized to form a

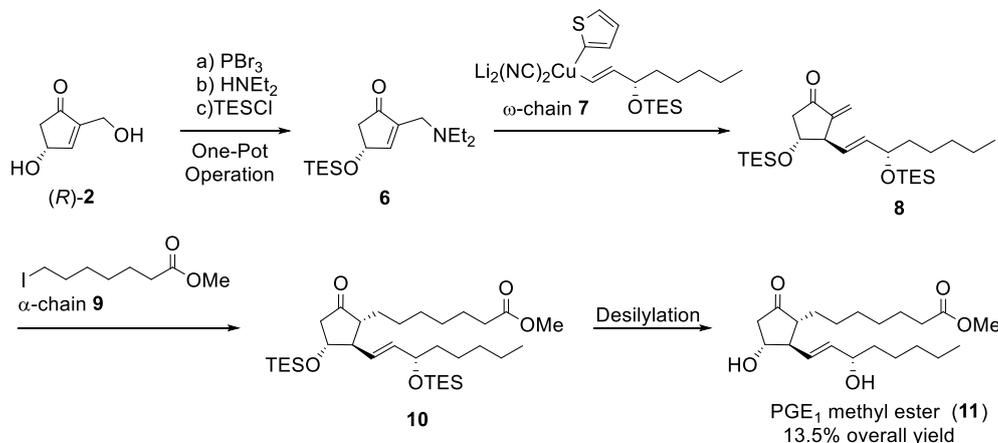
five-membered carbocycle. Finally, an equilibrium reaction occurs between **2** and **3**, and then, **2** is preferentially obtained due to its thermodynamic stability. The hypothesis was proved from the following experiment. Furan diol **5** was treated by the same hydrothermal reaction at 160 °C, and monitored the reaction by TLC and <sup>1</sup>H NMR measurements. After 4 hours, **5** was completely disappeared and the mixture was observed as mentioned. The isomers were not separable completely by silica gel column chromatography. Therefore, **3** was isomerized to **2** by activated alumina, and **2** was isolated as a single isomer. As a result of optimizing the reaction and isolation conditions, **2** was obtained in the maximum isolated yield of 80% from 2-DG (**1**). **2** would be a key building block for the preparation of chemical products.



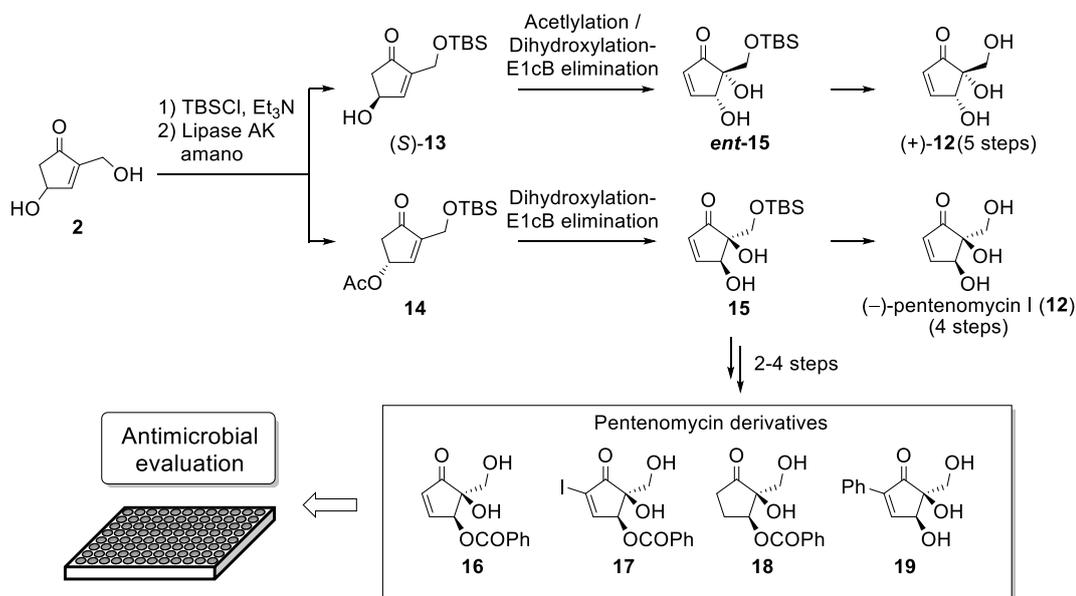
**Figure 1. Conversion of modified sugars**

As one example for application to the synthesis of natural products, the synthesis of prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) and pentenomycins which have biological activity was demonstrated. Herein, the formal synthesis of PGE<sub>1</sub> was reported by the two-component coupling process (**Figure 2A**). The key intermediate **6** was synthesized from (*R*)-**2** obtained *via* optical resolution of **2** by chiral HPLC. This key reaction was operated in one-pot through regioselective bromination, replacement of diethylamino and bromo groups, and silylation of the secondary hydroxyl group. After that, the conjugated adduct **8** was produced from **6** by Michael reaction of ω-chain **7** and followed by radical reaction of α-chain **9**. Finally, the synthesis of PGE<sub>1</sub> methyl ester (**11**) was achieved by desilylation under mild condition. Its spectroscopic properties were identical with those described previously. Next, a concise synthesis of (+)/(-)-pentenomycin I (**12**) and analogs, and their antimicrobial evaluation were performed (**Figure 2B**). The

A) Synthesis of PGE<sub>1</sub> methyl ester



B) Synthesis of pentenomycins



**Figure 2. Application to the synthesis of natural products.**

enantioselective synthesis of (+)/(-)-12 in 4-5 steps through regioselective silylation, optical resolution and dihydroxylation, followed by an olefin formation from 2. At the beginning, the regioselective silylation of primary hydroxy group was carried out by a non-nucleophilic base under catalyst-free conditions, and the following optical resolution through treating with vinyl acetate and Lipase AK amano and dihydroxylation and E1cB elimination with osmium catalyst gave pentenomycin skeleton. Finally, (-)-pentenomycin I (12) was obtained by desilylation. The spectroscopic properties of the obtained products were identical to those reported previously. In addition, pentenomycin analogs 16–19 could be obtained through esterification, iodination and Suzuki-Miyaura coupling from pentenomycin precursor 15.

The synthesized analogs were tested for their antimicrobial activity by broth microdilution method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. As a result of the test, the cyclopentenone framework,  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl, in pentenomycins could be responsible for the pronounced antimicrobial activity. In addition, it was revealed that when there is bulky and non-liberating substituent, such as phenyl group, in a position of cyclopentenone, its antimicrobial activity was remarkably attenuated.

In summary, a novel method was developed which avoided the use of catalysts, high temperature and pressure, and produced **2** from 2-DG (**1**) and glucal (**4**). Furthermore, the conversion mechanism under hydrothermal treatment was elucidated. **2** would be a key building block for the preparation of chemicals such as natural products. The enantioselective synthesis of PGE<sub>1</sub> methyl ester (**11**) and pentenomycin analogs were demonstrated as one example for application. These accomplishments demonstrate an example of the conscious use of an unnatural sugar will promote the research on conversion of modified sugars and lead to discovery of more valuable compounds in the field of biomass chemistry.

## 目次

第1章 序論	
1.1 化石資源に代わるバイオマス資源	2
1.2 バイオマス資源の現在の利用状況	3
1.3 Glucose の化学変換に関する研究	5
1.4 2-Deoxy-D-glucose の化学変換とシクロペンテノン骨格の形成	7
1.5 シクロペンテノン骨格を有する有用化合物の一例	9
1.6 本研究の目的	10
参考文献 (第1章)	11
第2章 修飾糖の水熱反応における化学変換	
2.1 緒言	14
2.2 2-Deoxy-D-glucose の高温高圧条件下における水熱反応	15
2.3 2-Deoxy-D-glucose からシクロペンテノン化合物への変換	17
2.4 2-Deoxy-D-glucose の水熱反応中における反応機構の考察	21
2.5 反応機構の追跡：フランジオールを用いた水熱反応	22
2.6 DFT 計算	23
2.7 Glucal を原料とする水熱反応の最適条件の探索	29
2.8 シクロペンテノンの単離：活性アルミナを用いた異性化	32
2.9 シクロペンテノンの光学分割	34
2.9.1 酵素法による検討	34
2.9.2 キラル HPLC による光学分割	35
2.10 まとめ	37
参考文献 (第2章)	38
第3章 Prostaglandin E <sub>1</sub> methyl ester の合成	
3.1 緒言	40
3.2 Prostaglandin 類の発見と利用	41
3.2.1 Prostaglandin の発見と種類	41
3.2.2 Prostaglandin 類の医薬品としての利用と工業的合成	43
3.3 Prostaglandin E <sub>1</sub> の合成計画	46
3.4 コアブロックの合成	47
3.4.1 ヒドロキシ基の保護	47
3.4.2 ジエチルアミノ基への変換	51
3.4.3 従来のコアブロックと類縁体の合成	53

3.5	合成したコアブロック候補化合物に対するマイケル付加反応の検討	55
3.6	二成分連結法による PGE <sub>1</sub> methyl ester の合成	57
3.7	工業的合成を視野に入れたコアブロックの純化学合成法の開発	59
3.8	まとめ	62
	参考文献 (第 3 章)	64
第 4 章	ペンテノマイシンおよび誘導体の合成と活性評価	
4.1	緒言	67
4.2	薬剤耐性菌と抗菌薬の現状	68
4.2.1	薬剤耐性菌の出現	68
4.2.2	抗菌薬の研究開発における課題	70
4.3	Pentenomycin I の発見と現状	71
4.3.1	Pentenomycin I の発見と抗菌活性	71
4.3.2	Pentenomycin I の合成研究	73
4.4	(+)/(-)-PentenomycinI の合成計画	76
4.5	(+)/(-)-Pentenomycin I の合成	77
4.5.1	位置選択的ヒドロキシ基の保護	77
4.5.2	酵素による光学分割	79
4.5.3	オスミウム触媒存在下におけるジヒドロキシル化	80
4.5.4	保護基の除去 : Pentenomycin I の合成	82
4.6	Pentenomycin 誘導体の合成	83
4.7	薬剤感受性試験	85
4.8	まとめ	86
	参考文献 (第 4 章)	87
第 5 章	総括	
	総括	90
	実験の部	92
	<sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR チャート	120
	発表論文リスト	145
	謝辞	146

略語表

2-DG	2-deoxy-D-glucose
[ $\alpha$ ]	specific rotation
Ac	Acetyl
aq.	aqueous
$\delta$	chemical shift
d	doublet
$^{\circ}\text{C}$	degree(s) Celsius
calcd.	calculated value
cat.	catalytic amount
$\text{cm}^{-1}$	wavenumber(s)
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
<i>ee</i>	Enantiomeric excess
eq.	equivalent
ESI	Electrospray ionization
Et	Ethyl
g	gram(s)
h	hour(s)
HPLC	High-resolution liquid chromatography
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
Im	Imidazole
IR	Infrared
<i>J</i>	coupling constant
m	meta
M	molar (mol/L); mega
$\text{M}^+$	parent molecular ion
Me	Methyl
min	minute(s)
MOM	Methoxymethyl
MOP	2-Methoxy-2-propyl
MS	Mass spectrometry
m/z	mass to charge ratio

NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
pyr	Pyridine
q	quartet
quant.	quantitative
rt	Room temperature
sat.	saturated
t	triplet
<i>t</i>	tertiary
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	Thin layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Time of flight
xs	excess

# 第 1 章

## 序論

## 1.1 化石資源に代わるバイオマス資源

石油や天然ガスなどの化石資源は自動車や航空機の燃料、衣類や化成品の原料などとして利用され、人類の経済活動の発展を支えてきた。しかし、その埋蔵量には限りがあり、枯渇が危惧されている<sup>[1]</sup>。また、化石資源を消費することで副次的に生産されるものの中には、環境問題を引き起こす物質も多く確認されている。例えば、二酸化炭素は地球温暖化の要因として取り上げられ、また窒素酸化物や硫黄酸化物は、酸性雨・大気汚染などの公害問題の原因物質として問題となっている<sup>[2,3]</sup>。これらの理由から、近年では化石資源の節制・保存を目的としてバイオマス (Biomass) 資源への代替が注目されている<sup>[4]</sup>。バイオマス資源は化石資源を含まない動植物由来の再生可能な有機性資源であり、大きく 2 つの特徴が挙げられる。1 つ目はカーボンニュートラルである。化石資源の利用では排出される二酸化炭素が吸収される二酸化炭素を上回るカーボンネガティブであるのに対し、バイオマス資源は利用サイクルにおいて、炭素の収支に変化がなく利用前後で総量が変わらず、結果として環境中の炭素循環量が中立になるため地球温暖化の解決が期待される (Figure 1.1a)。2 つ目は再生可能な資源として利用できることである。バイオマス資源の消費により発生した二酸化炭素や水などは、光合成により木々に吸収され、成長に利用される。そして後年に再び伐採により、バイオマス資源として活用できる。このように繰り返し再生させながら活用することが可能であるため、半永久的に利用できる環境保全型の資源として期待されている (Figure 1.1b)。

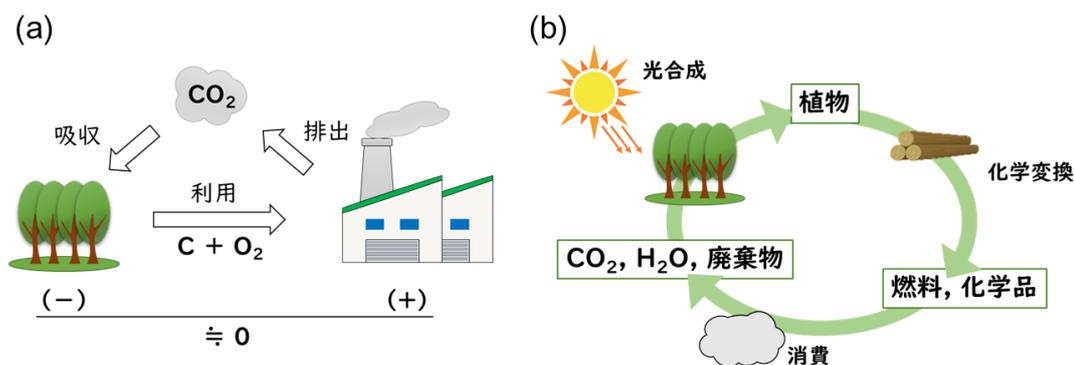


Figure 1.1 (a) カーボンニュートラルおよび (b) バイオマス利用サイクルの概念図

## 1.2 バイオマス資源の現在の利用状況

バイオマス資源には、未利用バイオマスに分類される農産資源や森林資源からの供給資源がある (Figure 1.2)。これまで、未利用バイオマスは、バイオエタノールに代表される「バイオ燃料」<sup>[5]</sup>としてのエネルギー利用に重きが置かれてきた。一方で、化石燃料から衣類や化成品が作られるように、未利用バイオマスを有用な材料へと変換するマテリアル利用への応用も期待されている。

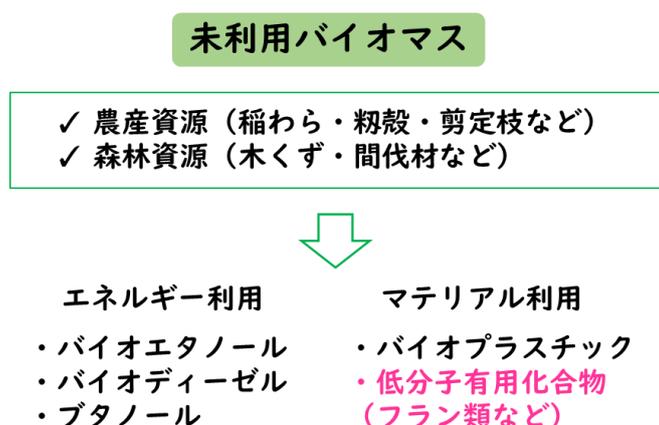
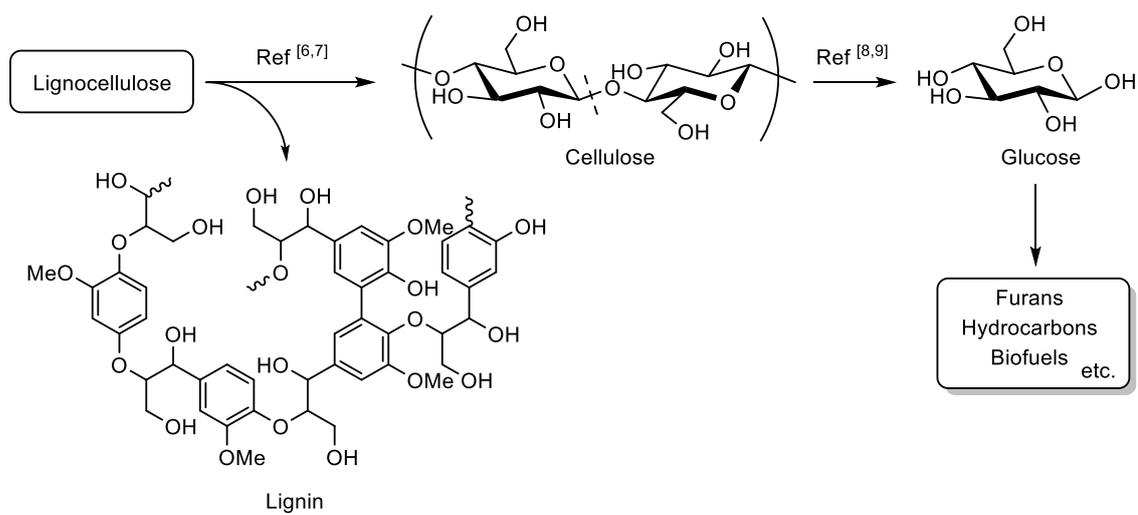


Figure 1.2 未利用バイオマスの利用

未利用バイオマスのマテリアル利用を目指し、未利用バイオマスの主成分である lignocellulose の化学変換する基礎研究が積極的に行われてきた (Scheme 1.1)<sup>[6-9]</sup>。Lignocellulose から lignin 成分を除去し、cellulose の単離を目的とした研究<sup>[6,7]</sup>や、グリコシド結合の切断により、cellulose から単離類、特に glucose への変換を目指した研究が行われてきた<sup>[8,9]</sup>。特に近年、cellulose から glucose を高収率で変換する反応が金属触媒を用いることで可能となった<sup>[8]</sup>。



**Scheme 1.1** Lignocellulose の分解と化学変換

### 1.3 Glucose の化学変換に関する研究

Glucose から様々な化合物へ変換する反応が報告されている<sup>[10-24]</sup>。例えば、酸または塩基触媒を含む水溶液中で処理することでエノール化、 $\beta$ -脱離が進行し、フラン化合物を与えることが古くから知られている<sup>[13,14]</sup>。また、超臨界水反応場における glucose の化学的変換の分類・体系化が行われている (Figure 1.3)<sup>[15, 23]</sup>。

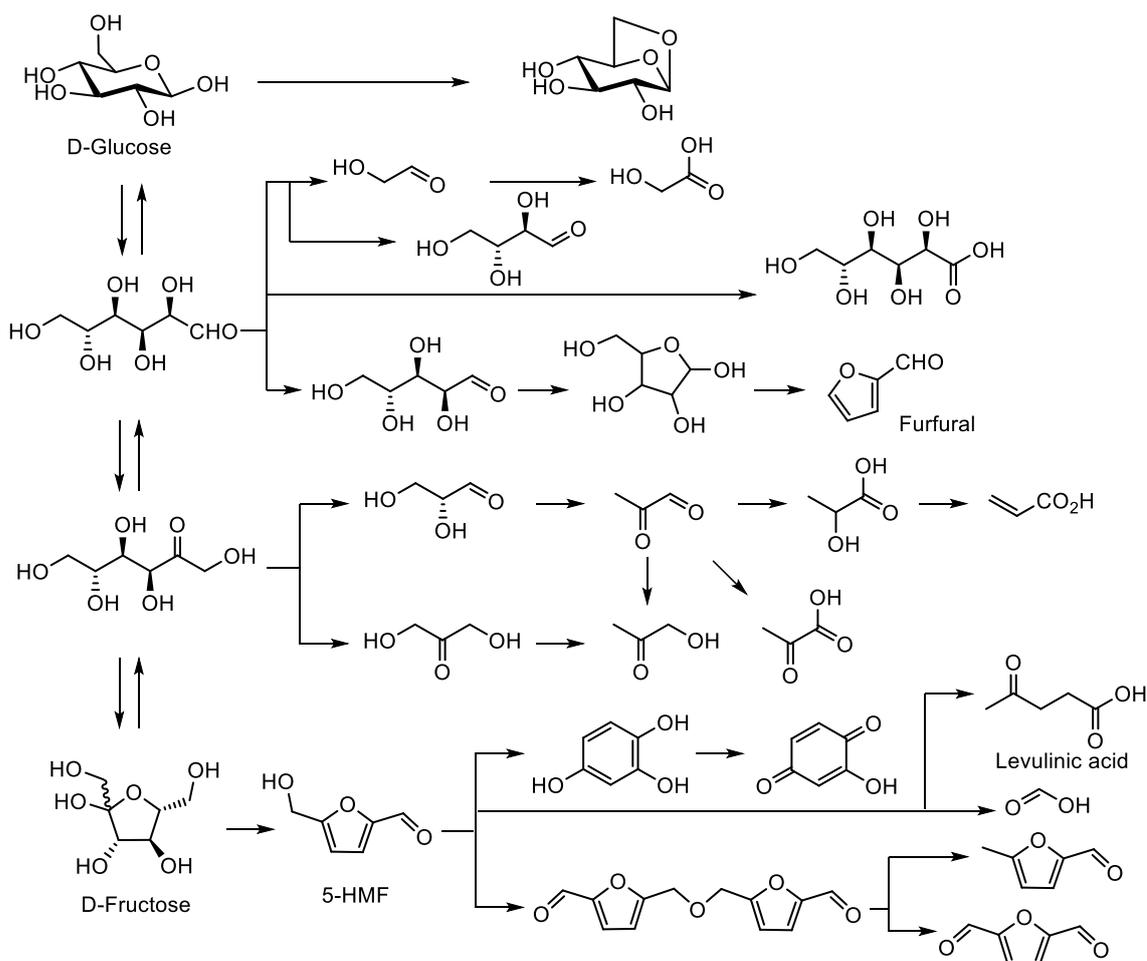
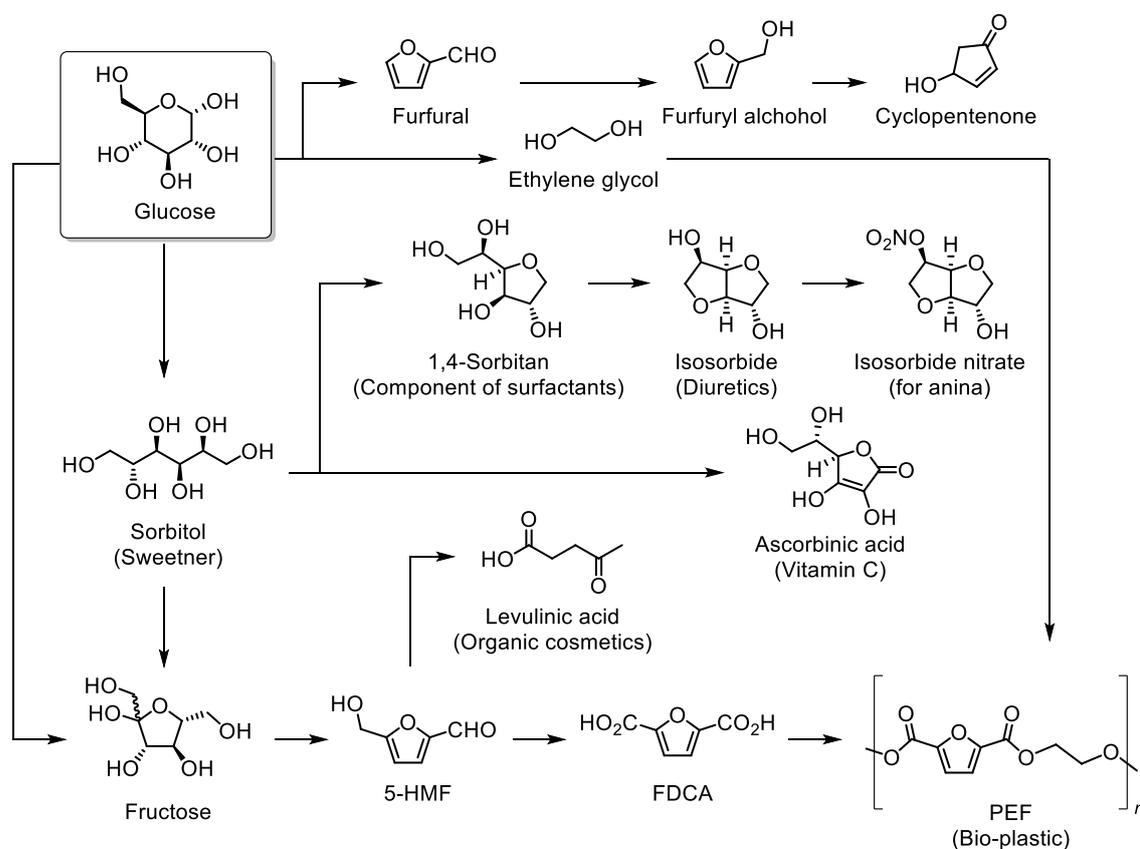


Figure 1.3 超臨界水反応場における glucose の変換機構<sup>[23]</sup>

Glucose から得られる化合物の中でも、特に有用であり産業利用する上で期待されている化合物を Figure 1.4 に示す。Furfural や 5-HMF などのフラン化合物は既に工業的に製造法が確立されている。Furfural はナイロン原料とあるアジピン酸の原料やテトラヒドロフランやフランなど有機溶剤の原料に利用されている<sup>[23a]</sup>。さらに、還元して得られる furfuryl alcohol から高価な cyclopentenone に誘導できる<sup>[23b]</sup>。また、5-HMF と ethylene glycol を原料とした poly(ethylene furanoate) (PEF) をバイオプラスチックと

して実用化するための研究が精力的に行われている<sup>[24]</sup>。また、医薬品として用いられる isosorbide (利尿剤) や isosorbide nitrate (狭心症治療薬、肺高血圧治療薬) を glucose から合成する研究が報告されている<sup>[25,26]</sup>。

しかし、**Figure 1.3** に示した通り、glucose の直接変換を主とする現在のバイオマス利用戦略では、その反応機構からフラン環の形成、レトロアルドール反応により生成する短鎖炭水化物の生成に限定される。すなわち、変換される化合物の種類が圧倒的に少なく、実際に応用例は非常に乏しい。



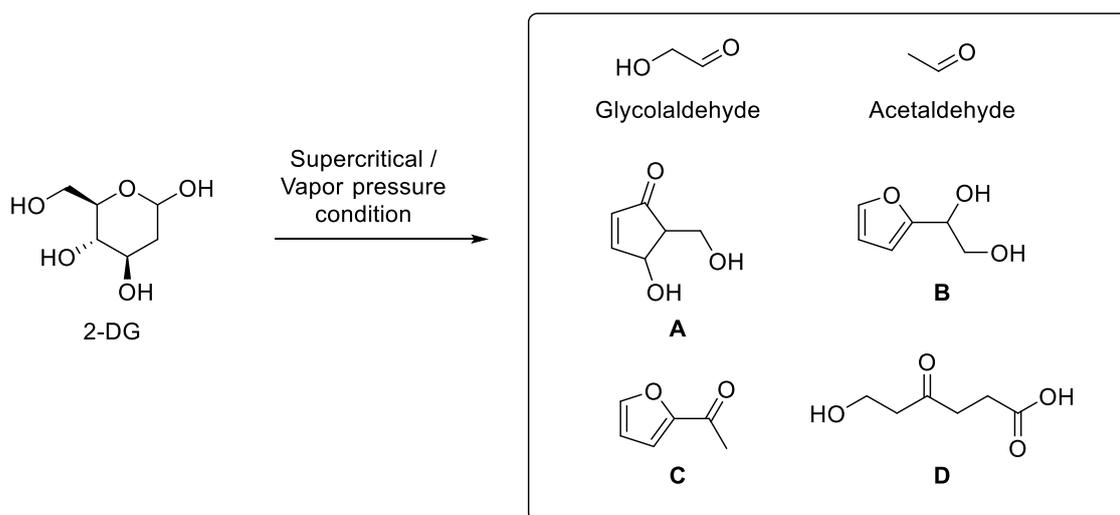
**Figure 1.4** Glucose から変換可能な有用化合物

#### 1.4 2-Deoxy-D-glucose の化学変換とシクロペンテノン骨格の形成

1.3 で述べた通り、現在までの **glucose** のマテリアル利用は、有機溶媒として利用可能なフラン類やエチレングリコールへの変換および更なる化合物変換によりバイオプラスチックとして利用するのみであり、用途が限定的である。そのため、フラン類以外の応用性に富んだ化合物を単糖類から新たに探索することが求められた。

これまで精力的に行われてきた **glucose** の直接変換ではフラン類が主生成物であるため、別の出発原料を設定することが新たな化合物を生成する突破口となり得る。その候補化合物として、**glucose** のヒドロキシ基を予め官能基変換した修飾糖 **2-deoxy-D-glucose (2-DG)** が着目されている。新井らは、高温高压水を用いた水熱反応により **2-DG** の化学変換を行うことで、シクロペンテノン骨格を持つ化合物 **A** の観測した (**Figure 1.5**)<sup>[27]</sup>。また、その水熱反応において温度と圧力を制御することで生成物に変化することを報告している (**Figure 1.6**)。フロー式の水熱反応において、圧力を 30 MPa に固定し温度条件の検討を行っており、超臨界条件 (400 °C) では、開環、脱水、分子内レトロアルドール反応等を経て、エリスロースやアセトアルデヒドなどが生成する。300 °C 程度では、脱水・環化の優先的な進行によりフラン **B**、**C** が与えられる。そして 200 °C において、脱水から生成した不飽和炭化水素の環化を経て化合物 **A** を観測した。さらに、化合物 **A** は、バッチ式の水熱反応において圧力を飽和蒸気圧 (1.65 MPa) まで下げた条件でも生成することが確認された。一方、化合物 **D** は副生成物としていずれの条件でも観測された。

単糖類から炭素五員環を形成し、化合物 **A** のようにシクロペンテノン骨格を有する化合物が得られた例は、これまで新井らの報告があるのみである。しかし、化合物 **A** が生成する最適な反応条件や反応機構は未解明であり、単離・精製にも至っていない。



**Figure 1.5** 先行研究：高温高压水中における **2-DG** の化学変換

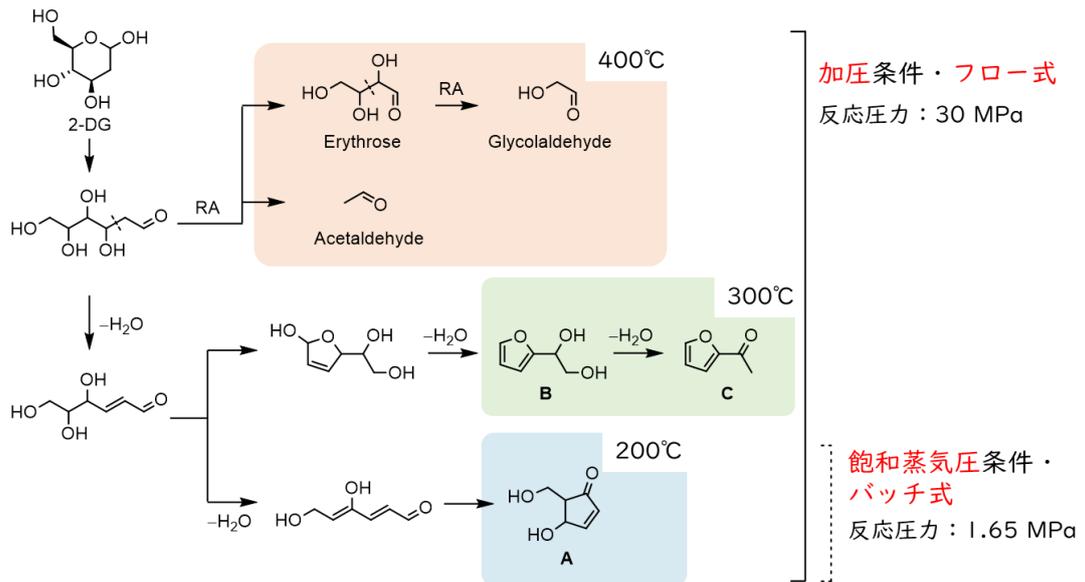


Figure 1.6 水熱反応における 2-DG の化学変換の体系図

## 1.5 シクロペンテノン骨格を有する有用化合物の一例

シクロペンテノン骨格を有する付加価値の高い化合物は数多く存在している (Figure 1.7)<sup>[28]</sup>。例えば、医薬品として使われている prostaglandin 類、抗菌活性を持つ pentenomycin、kjellmaninanoe などの天然有機化合物、化粧品に香り成分として含まれている jasmonic acid が知られている。しかし現在、Figure 1.7 に示した化合物の多くは、現在、石油精製時に分離される炭化水素から合成されている<sup>[28c]</sup>。

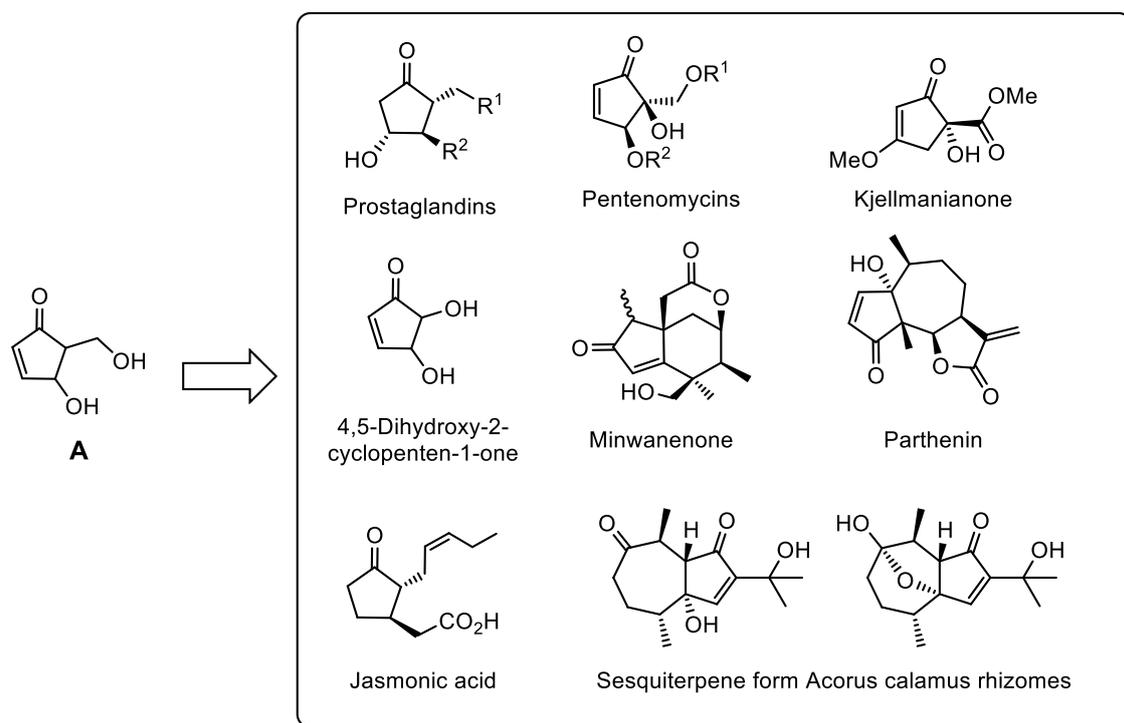


Figure 1.7 シクロペンテノン骨格を持つ有用化合物

Figure 1.7 に示した化合物群と同じ基本骨格を持つシクロペンテノン化合物 **A** を 2-DG から安定に供給する経路を確立し、有用化合物へと展開できれば、新しい基幹化合物の一例となる。また、最終的に glucose からシクロペンテノン化合物 **A** までの変換経路を確立することで、化石資源に代わるバイオマス資源の新しいマテリアル利用法が明示される。

## 1.6 本研究の目的

これまで未利用バイオマスをマテリアル利用する研究は **glucose** の直接変換に主軸が置かれてきた。しかし、**glucose** から変換される化合物は、**5-HMF** をはじめとするフラン類あるいはレブリン酸などの炭水化物に限られるため、実際にマテリアル利用へと展開された例は一握りであり、有用化合物を生み出す新たな基幹化合物の探索とその変換経路の開発が求められている。

そこで本研究では、**glucose** のヒドロキシ基を予め官能基変換した修飾糖 **2-deoxy-D-glucose (2-DG)** に焦点を当てた。**2-DG** は水熱反応により、**glucose** の変換では生成しないシクロペンテノン骨格を持つ化合物に変換することができる。シクロペンテノン骨格を有する化合物には、医薬品として利用されている **prostaglandin** や抗菌活性を持つ **pentenomycin** など数多くの有用化合物が知られており、これらを **2-DG** から生成するシクロペンテノン化合物を原料として合成することができれば、新しい基幹化合物としての価値を示すことができる。しかし、**2-DG** の水熱反応より生成したシクロペンテノン骨格を有する化合物の単離・精製は未だに達成されておらず、条件検討や反応機構の解明が必要である。

本研究では、はじめに第 2 章で **2-DG** からシクロペンテノン骨格を持つ化合物に変換する水熱反応の条件検討およびその反応機構の解明を行った。さらに、**glucose** からシクロペンテノン骨格を持つ化合物へ変換することを目的とし、**2-DG** 前駆体である **glucal** を **glucose** から調整し、水熱反応の条件検討を行った。続いて、シクロペンテノン骨格をビルディングブロックとする有用化合物への展開を目指し、第 3 章で **prostaglandin E<sub>1</sub> methyl ester** を合成し、第 4 章では **pentenomycin** 類の構造活性相関の解明を目的とした研究を行った。

これらの検討を通じて、**glucose** から誘導可能な修飾糖を由来とするシクロペンテノン骨格を持つ化合物がファインケミカルへと応用可能な基幹化合物となることを示し、未利用バイオマスの新たな活用方法として確立することが本研究の目的である。

参考文献（第1章）

1. 平成27年度エネルギーに関する年次報告（エネルギー白書2016）、経済産業省
2. 環境問題と環境教育、国土社、1992年
3. IPCC第5次評価報告書統合報告書の概要 第1作業部会（自然科学的根拠）、環境省、2014年
4. バイオマス・ニッポン総合戦略推進会議資料、農林水産省、2007年
5. NEDO 再生可能エネルギー技術白書 第2版（第4章）、森北出版株式会社、2014年
6. (a) J. F. Saeman, *Ind. Eng. Chem.* **1945**, *37*, 43. (b) L Dong, Y. Xin, X. Liu, Y. Guo, C -W. Pao, J. -L. Chen, Y. Wang, *Green Chem.* **2019**, *21*, 3081.
7. A. Onda, T. Ochi, K. Yanagisawa, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1033.
8. (a) Y. Zhao, W. -J. Lu, H. -T. Wang, D. Li, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 1565. (b) Y. -B. Huang, Y. Fu, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1095.
9. B. C. Saha, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30*, 279.
10. M. J. Antal Jr, W. S. Mok, G. N. Richards, *Carbohydr. Res.* **1990**, *119*, 91.
11. A. Tadafumi, R. Malauan, S. Hirose, K. Arai, *J. Chem. Eng. Jpn.* **1993**, *26*, 676.
12. M. Sasaki, Z. Fnag, Y. Fukushima, T. Adshiri, K. Arai, *Ing. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2883.
13. M. Watanabe, Y. Aizawa, T. Iida, T. M. Aida, C. Levy, K. Sue, H. Inomata, *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 1925.
14. B. Girisuta, L. P. B. M. Janssen, H. J. Heeres, *Chem. Eng. Res. Des.* **2006**, *84*, 339.
15. T. M. Aida, K. Tajima, M. Watanabe, Y. Saito, K. Kuroda, T. Nonaka, H. Hattori, R. L. Smisth Jr, K. Arai, *J. Supercrit. Fluids.* **2007**, *42*, 110.
16. A. Mittal, S. K. Black, T. B. Vinzant, M. O'Brien, M. P. Tucker, D. K. Jonshon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 5694.
17. M. Shiramizu, F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12905.
18. S. Tazawa, N. Ota, M. Tamura, Y. Nakagawa, K. Okumura, K. Tomishige, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6393.
19. M. Mandels, L. Hontz, J. Nystrom, *Biotechnol. Bioeng.* **1974**, *17*, 1471.
20. M. Oogaki, M. Inoue, K. Kaimaktchiev, T. Nakahara, T. Tabuchi, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 789.
21. C. Pascual, A. Aloneso, I. Garcia, C. Romay, A. Kotyk, *Biotechnol. Bioeng.* **1988**, *32*, 374.
22. H. Znad, J. Markoš, V. Baleš, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1341.
23. (a) 服部秀雄, 超臨界水反応場を利用したバイオマス変換反応の研究 東北大学博士論文 **2006** (b) 持続可能な社会実現のための単糖類の化学的変換(上) 野中利之, 服部秀

- 雄 フロムシード株式会社 (b) T. Kumaraguru, P. Babita, G. Sheelu, K. Lavanya, N. W. Fadnavis, *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 1526.
24. Y. Hachihara, T. Shono, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1961**, *19*, 561.
25. D. Zhang, M. -J. Dumont, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1478.
26. C. Dussonne, H. Wyart, V. Wiatz, I. Suisse, M. Sauthier, *Molecular Catalysis* **2019**, *463*, 61.
27. 笠原俊輔, 高温高压水中における糖誘導体の変換反応経路に関する研究 東北大学修士論文 **2006**
28. (a) S. P. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A.M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744. (b) D. Fisher, L. I. Palmer, J. E. Cook, J. E. Davis, J. R. de Alaniz, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4105. (c) A. Yoshioka, T. Yamada, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 56.

## 第 2 章

### 修飾糖の水熱反応における化学変換

## 2.1 緒言

Glucose からの直接変換により得られる化合物は、その変換機構から短い炭素鎖の炭水化物がほとんどであり、特に、フラン環形成を回避することは難しい。そこで、glucose のヒドロキシ基を予め官能基変換した修飾糖に注目した。官能基を変えることで変換機構に変化が生じ、フラン環形成やレトロアルドール反応による炭水化物の生成が抑制されると考えた。修飾糖の中でも、2-deoxy-D-glucose (2-DG) の化学変換に関する先行研究として、高温高压水を用いた水熱反応において、シクロペンテノン化合物の生成が報告されている<sup>[1]</sup>。しかし、生成したシクロペンテノン化合物の単離・精製は行われておらず、水熱反応における条件検討や反応機構の解明が必要とされている。

第2章では、水熱反応において 2-DG からシクロペンテノン化合物が生成する最適条件を検討するとともに、その反応機構の解明およびシクロペンテノン化合物の単離を行った。

## 2.2 2-Deoxy-D-glucose の高温高压条件下における水熱反応

新井らは 2-DG の高温高压水を用いた水熱反応における化学変換を報告した (Figure 1.6)<sup>[1]</sup>。その際、フロー式およびバッチ式の2つの条件で検討を行っている。

前者のフロー式水熱反応は、30 MPa の高压下で反応が行われた。水は臨界点 (374 °C, 23.4 MPa) を超えると気体あるいは液体とも性質の異なる均一な流体、超臨界水となる。また、温度・圧力が臨界点よりも低い領域では亜臨界水と呼ばれる (Figure 2.1)。超臨界水・亜臨界水は誘電率やイオン積が変化することで、常温常圧環境下の水とは全く異なる性質を示す (Figure 2.2)。また、圧力と温度の制御により、流体の性質を変化させることができる。そのため、低温時 (200–300 °C) では水分子が関与した水和・脱水・環構造の形成 (シクロペンテノン化合物 A、フラン B, C) が優先し、一方、高温時 (400 °C) では水分子が関与しない分子内アルドール反応が進行したため、アセトアルデヒドやグリコールアルデヒドが生成したと考えられる。

後者の飽和蒸気圧のみ利用したバッチ式水熱反応では、200 °Cに加熱したのみでは超・亜臨界状態まで届かない熱水中で反応が進行した。しかし、この温度圧力条件でも水のイオン積が増大し、プロトンが遊離するため酸触媒効果が得られる<sup>[2-4]</sup>。そのため、熱水反応場で 2-DG の脱水・環化が進行し、シクロペンテノン化合物 A が生成したと考えられている。

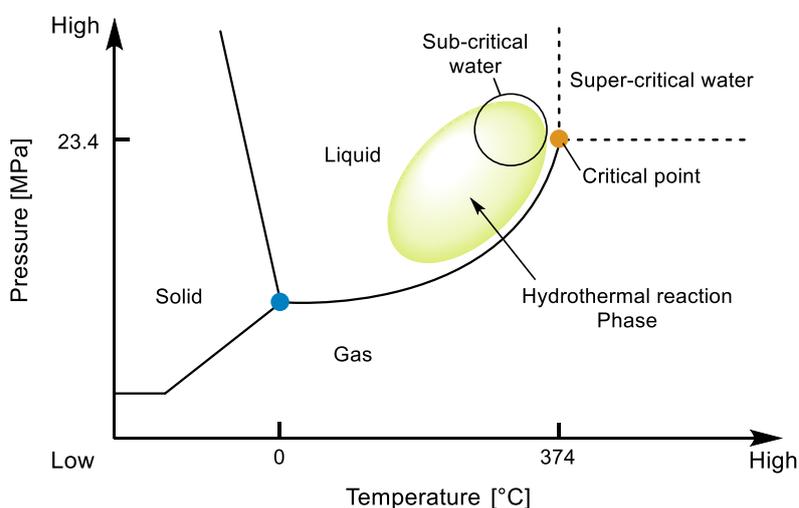


Figure 2.1 水の状態図

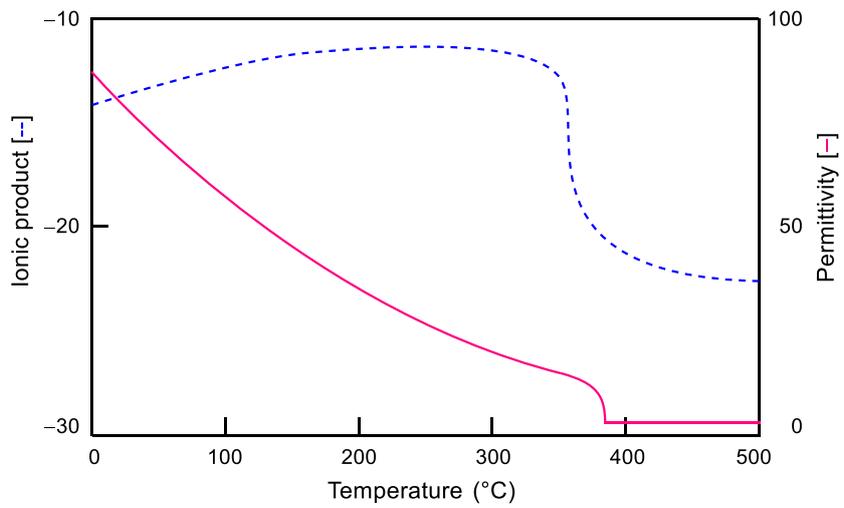


Figure 2.2 水のイオン積および誘電率の変化の模式図<sup>[18]</sup>

### 2.3 2-Deoxy-D-glucose からシクロペンテノン化合物への変換

2.2 の結果を受けて、本研究における 2-deoxy-D-glucose のシクロペンテノン化合物への水熱反応による変換は、設備が簡易的であり、反応をグラムスケールで操作可能なバッチ式反応器を用いて行った (Figure 2.3)。また、100–218 °C の範囲において水の水素イオン濃度は  $5.65 < \text{pH} < 6.15$  であると報告されている<sup>[3]</sup>。したがって、200 °C に満たない低温領域であっても、水素イオンの遊離による酸触媒効果が期待される。そこで、別途触媒を添加せず、水のみを使用した無触媒条件で行った。

条件	利点
・バッチ式	：簡易設備・グラムスケール
・低温低圧	：飽和蒸気圧を利用・酸触媒効果
・水のみを使用	：無触媒条件

Figure 2.3 本研究における水熱反応の反応条件

設定した反応条件に基づいた実験操作手順を Figure 2.4 に示す。2-DG 水溶液を樽型圧力反応器に充填し、密栓した。その後、あらかじめ反応温度に加熱しておいた恒温乾燥機を攪拌せず、任意の時間静置した。反応後、反応器を取り出し、アイスバスで急速に冷却して反応を停止させた。常温まで冷やした後、反応液を濾過し、不溶性残渣を除去した。得られた濾液をエバポレーターで減圧留去し、粗生成物を得た。また、その収率はガスクロマトグラフィー—水素炎イオン化検出器 (GC-FID) で求め、シクロペンテノンの生成比を <sup>1</sup>H NMR で決定した。

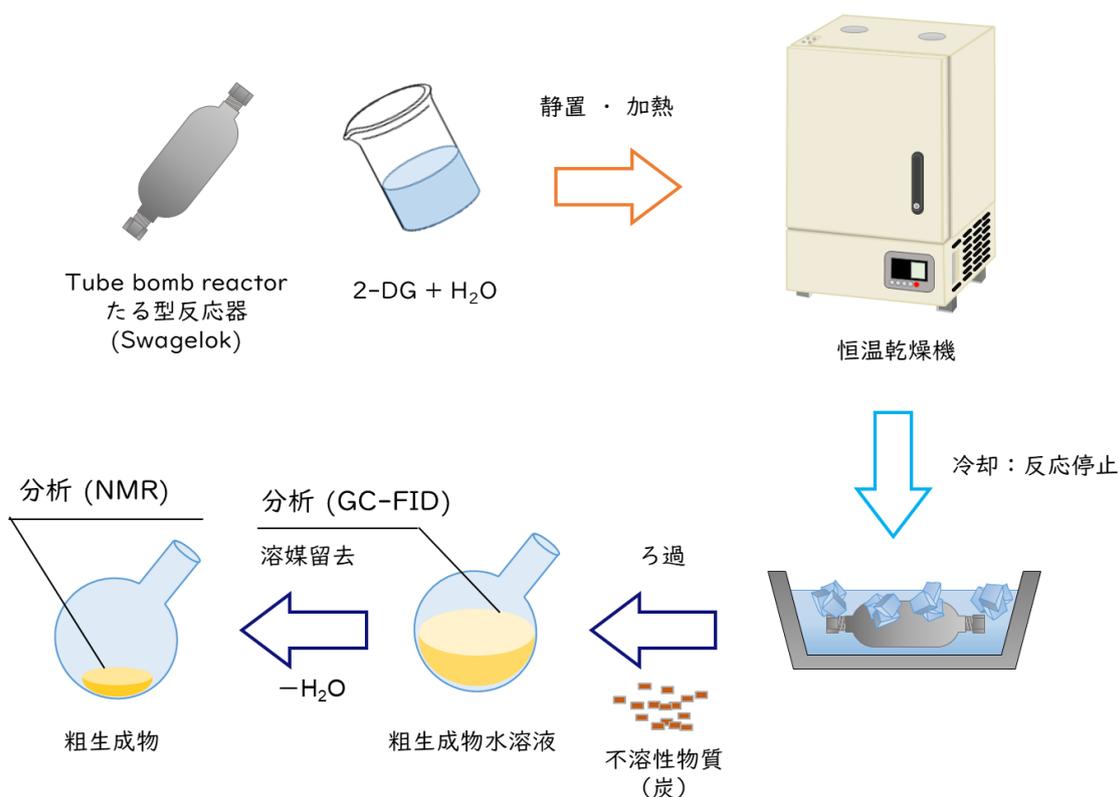
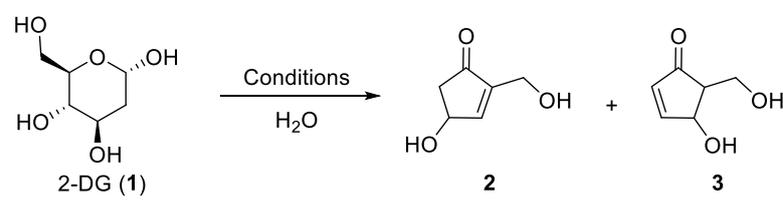


Figure 2.4 穏和な水熱反応の操作手順

今回の検討では反応液の濃度を固定し、任意の反応時間と反応温度で水熱反応を行った (Table 2.1)。まず、160 °C (飽和蒸気圧 : 0.618 MPa) で反応時間に対する生成物の変化を追跡した (entry 1-3)。その結果、反応時間を延長するごとに収率が低下した。一方、140 °C (飽和蒸気圧 : 0.361 MPa) では、7 時間後 (entry 1) も反応は完結せず、最大収率 80% を与えるためには 28 時間を必要とした (entry 5)。しかしながら、28 時間以降は、160 °C 条件と同様に収率が徐々に低下した。 $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、TOF-MS など各種分析の結果から、4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルシクロペンテノン (2) および 4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルシクロペンテノン (3) の混合物であった。また、高収率を与えた条件 (entry 1, 5) において、その生成比は  $2/3 = 1:0.3$  であった。

また、得られた 2 および 3 の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを、新井らが報告したシクロペンテノン化合物<sup>[1]</sup>と比較したところ、化合物 2 と一致した<sup>[1]</sup>。すなわち、高温高压水中における 2-DG (1) の化学変換により得られる主生成物は 2 であることが明らかとなった。

**Table 2.1** 穏和な水熱反応における 2-DG の化学変換

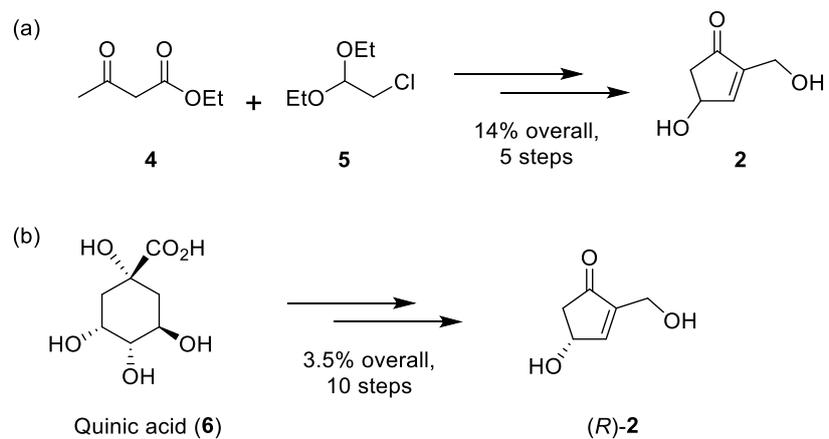


Entry	Temp.(°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>(b)</sup>	Ratio (2:3) <sup>(c)</sup>
1	160	7	74	1 : 0.3
2	160	14	63	-
3	160	28	37	-
4	140	14	67	-
5	140	28	80	1 : 0.3
6	140	56	55	-
7	140	94	41	-

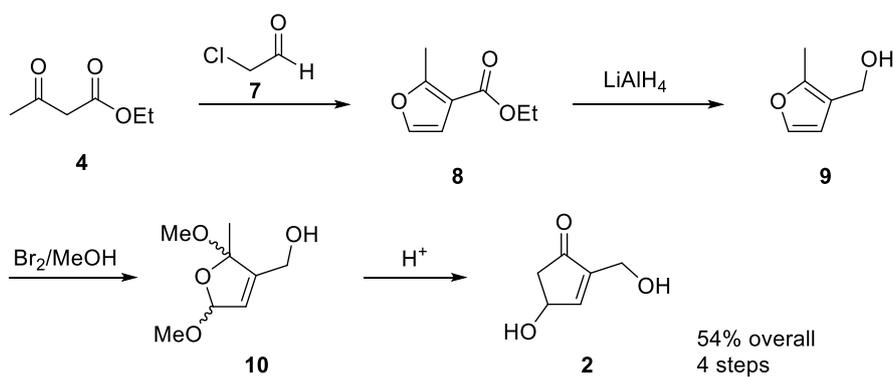
(a) Unless stated otherwise, reactions were performed as follows: 2-DG (**1**) (3.0 g) in H<sub>2</sub>O (100 mL) at indicated temperature and for indicated time without stirring. (b) Yield of **2** including **3** was determined by GC-FID analysis. (c) Ratio of **2** and **3** was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

主生成物として得られた **2** は 1981 年に Elliott らにより初めて報告された人工物である (Scheme 2.1)<sup>[18]</sup>。彼らはアセト酢酸エチル (**4**) とクロロアセトアルデヒド誘導体 **5** から 5 工程、14% で **2** を合成した。また、キナ酸 (**6**) を出発原料とすることで、10 工程、総収率 3.5% で (*R*)-**2** を合成することにも成功している。後年、Nazef らは 4 工程、54% と高収率で **2** を得ることができる改良合成法を開発した (Scheme 2.2)<sup>[19]</sup>。以上のように、すでに **2** は化学合成により短工程で得ることができるが、各工程においてカラムクロマトグラフィーによる精製・単離を必要とし、猛毒の臭素や取り扱いに注意が必要な水素化アルミニウムリチウム (LiAlH<sub>4</sub>) を使用するため、より簡便で安全かつ環境負荷の低い合成法の開発が求められた。

一方、今回の検討により最適化した水熱反応による 2-DG (**1**) の変換では、1 工程で **2** を得ることができ、Elliott や Nazef らが報告した従来法に比べて短工程であり、また、水と原料 **1** のみを使用しているため安全かつ環境負荷の低い合成法であると言える。



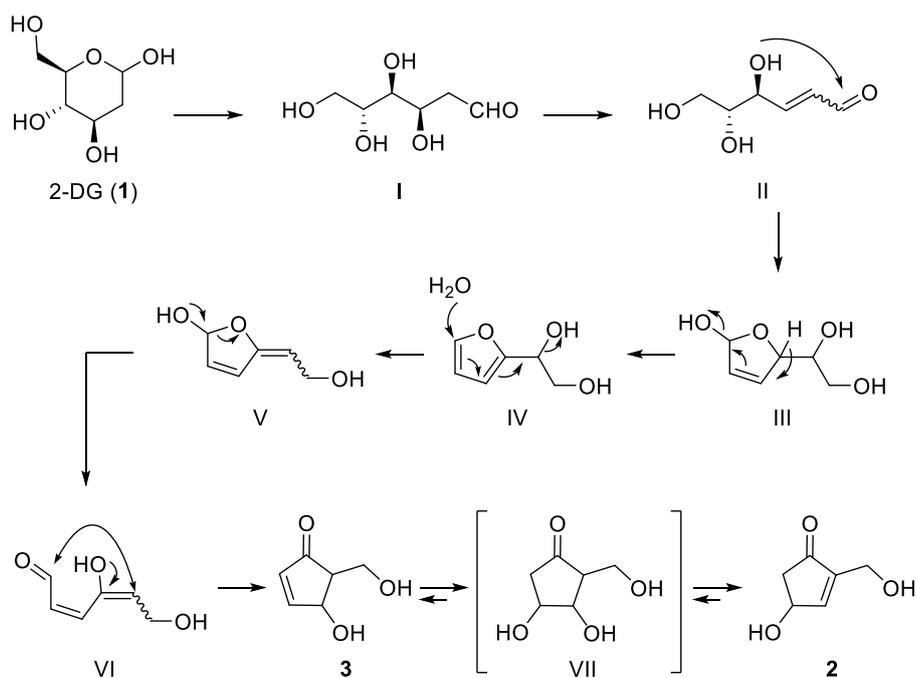
Scheme 2.1 (a) Elliott らによるシクロペンテノン 2 の合成 (b) キナ酸を原料とした(*R*)-2 の合成.



Scheme 2.2 Nazef らによるシクロペンテノン 2 の改良合成法

## 2.4 2-Deoxy-D-glucose の水熱反応中における反応機構の考察

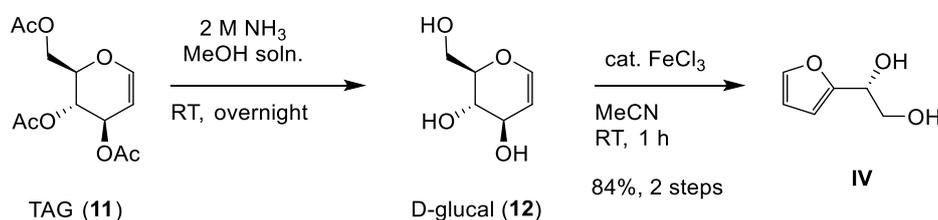
前項 2.3 の水熱反応条件の最適化により得られた主生成物はシクロペンテノン **2** であった。この結果を踏まえ、推察した 2-DG (**1**) の水熱反応中の反応機構を **Scheme 2.3** に示す。はじめに、**1** から不飽和エノン **II** が開環、脱水によって形成される (**I** → **II**)。続いて環化、脱水、異性化が順次進行し、フランジオール **IV** が生成する (**II** → **III** → **IV**)。次に、フランジオール **IV** に水が付加することで開環し、不飽和エノン **VI** が生成するが、炭素-炭素結合による環化が進行し、炭素五員環を形成することでシクロペンテノン **3** を与える (**IV** → **V** → **VI** → **3**)。最後に、反応場に豊富に存在する水のオキシマイケル付加によりトリオール **VII** を与えた後、脱水によりシクロペンテノン **2** が生成した (**3** → **VII** → **2**)。また、平衡反応により、**3** も生成するが、熱力学的に安定である **2** を主生成物として与えたと考えた。



**Scheme 2.3** 水熱反応における 2-DG の推定反応機構

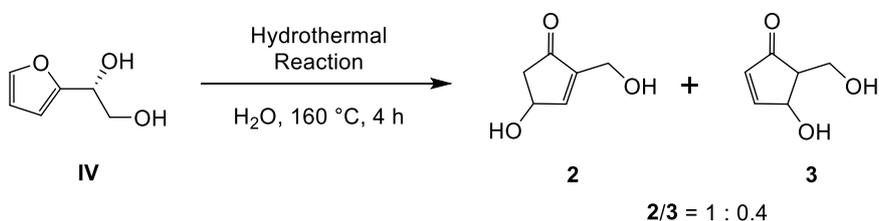
## 2.5 反応機構の追跡：フランジオールを用いた水熱反応

2.4 で提唱した反応機構を立証すべく、フランジオール IV を原料とした水熱反応を検証した。フランジオール IV は市販の tri-*O*-acetyl-D-glucal (TAG) (11) から既知の方法で合成した (Scheme 2.4)。メタノール溶媒中、アンモニアを用いて 11 のアセチル基を除去し、D-glucal (12) とした。続いて、メタノールとアンモニアを減圧留去で除去して得られた粗生成物 12 をルイス酸で処理することでフランジオール IV を 2 工程 84% で得た。また、12 から合成して得られたフランジオール IV は光学活性体  $\{[\alpha]_D^{23} = +32.9$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); lit.<sup>17</sup>  $[\alpha]_D = +36.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ) $\}$  であった。



Scheme 2.4 フランジオール IV の合成

得られたフランジオール IV を用いて水熱反応を行い、薄層クロマトグラフィー (TLC) および  $^1\text{H-NMR}$  により反応を追跡した (Scheme 2.5)。短時間で反応が完結すると予想される  $160^\circ\text{C}$  での水熱反応を検討し、TLC 上で原料の消費を観察したところ、2 時間ほどでシクロペンテノン 2 および 3 の生成が確認された。しかしながら、未反応の原料も確認されたため、反応時間を延長した。その結果、 $160^\circ\text{C}$ 、4 時間で原料が完全に消費された。このとき、 $^1\text{H NMR}$  で生成比を確認したところ  $2/3 = 1 : 0.4$  の混合物としてシクロペンテノン化合物を得た。この実験結果から 2-DG (1) からシクロペンテノン 2 (3) に変換される過程において、フランジオール IV は反応中間体であると強く支持された。

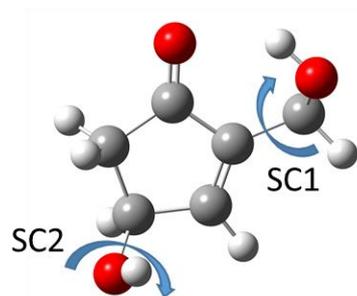
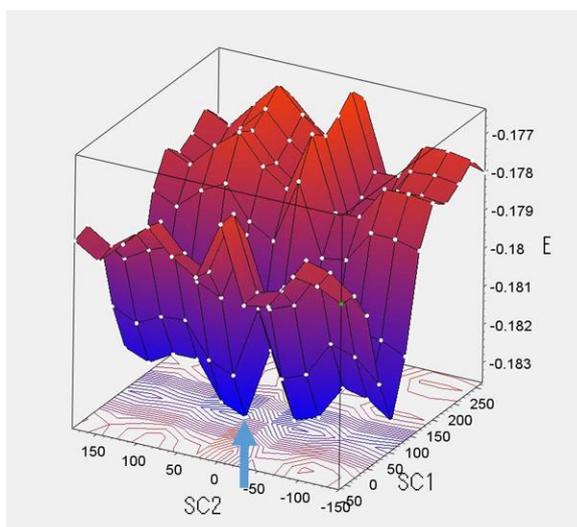


Scheme 2.5 フランジオール IV の水熱反応による化学変換

## 2.6 DFT 計算

2.4 で仮定した反応機構を立証するため、Density Functional Theory (DFT) 計算を行い、フランジオール IV、シクロペンテノン **2**、および **3** の最安定構造を解析した (**Figure 2.5–2.8, Table 2.2–2.5**)。

DFT 計算は、半経験的分子軌道法 (PM6) を用いた Gaussian 16 プログラムパッケージによる立体配座解析を行った。また、最小エネルギーをもたらす分子の気相形状最適化は、Gaussian 09 に実装されている 6-31G (d) 基底を持つ B3LYP ハイブリッド汎関数を用いた。最適化構造の状態については、得られた構造が最小エネルギー状態に対応することを確実にするために振動ノーマルモードで解析を行った。



E = -459.082496 hartree

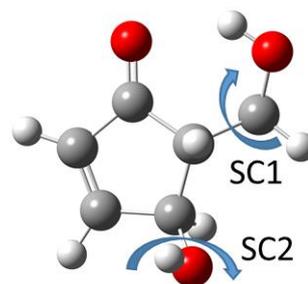
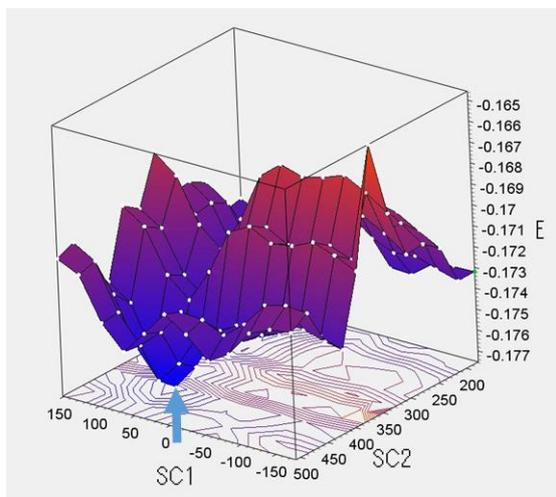
Figure 2.5 化合物 2 の全エネルギーのスキャン (左) と DFT 最適化構造 (右)

Table 2.2 Cartesian coordinates (Angstroms) for 7.

Point Group: C1

Total energy = -459.082496 hartree

Symbol	X	Y	Z
C	0.01104	-0.07441	0.017121
C	-0.00565	-0.05211	1.533101
C	1.492146	0.034447	1.916533
C	2.235319	0.151749	0.587201
C	1.239934	0.042284	-0.51295
H	-0.91404	-0.18612	-0.54361
H	1.735358	0.882381	2.565268
O	3.43844	0.307463	0.43836
O	-0.71035	-1.15725	2.088957
H	-0.31477	-1.96808	1.728574
H	-0.55552	0.823745	1.895734
H	1.810111	-0.8708	2.446628
C	1.687618	0.099463	-1.951
H	0.897191	-0.26351	-2.61568
H	1.877687	1.153828	-2.21826
O	2.830944	-0.70452	-2.18522
H	3.50721	-0.39365	-1.55591



E = -459.079857 hartree

Figure 2.6 化合物 3 (*trans*)の全エネルギーのスキャン (左) と DFT 最適化構造 (右)

Table 2.3 Cartesian coordinates (Angstroms) for 8 (*trans* isomer).

Point Group: C1

Total energy = -459.079857 hartree

Symbol	X	Y	Z
C	0.023177	0.074944	0.002437
C	0.003428	0.015748	1.518533
C	1.50127	-0.01991	1.906
C	2.222209	-0.30683	0.582837
C	1.247772	-0.1124	-0.51407
H	-0.89267	0.234195	-0.56032
H	-0.49499	-0.9097	1.837193
H	1.802922	0.985319	2.234305
H	1.523948	-0.1582	-1.56189
O	3.38476	-0.67072	0.475856
C	1.910577	-1.00786	3.009503
H	1.649959	-2.03323	2.692344
H	1.346184	-0.79499	3.923485
O	-0.76317	1.048234	2.1204
H	-0.36558	1.897576	1.868185
O	3.280756	-0.89058	3.329299
H	3.760382	-0.97617	2.484099

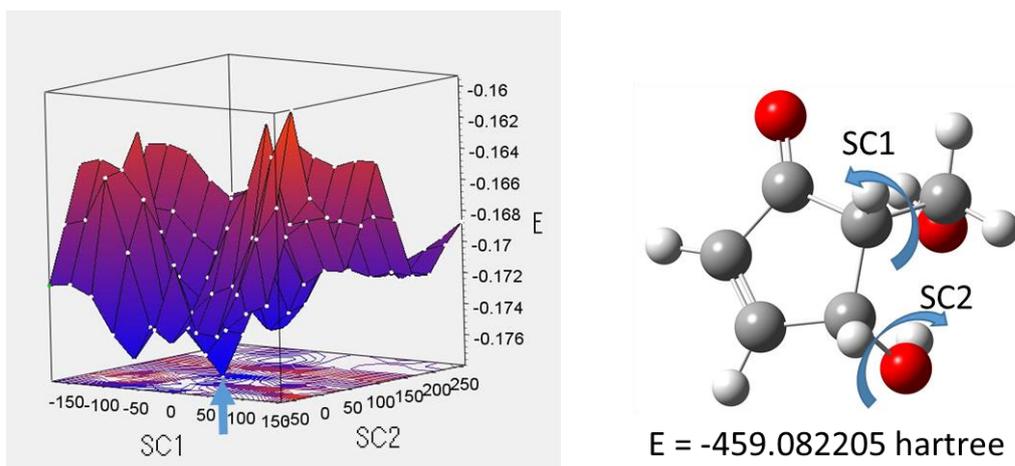


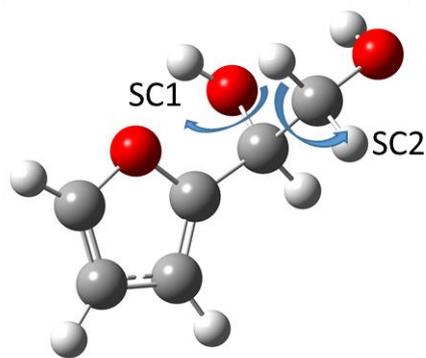
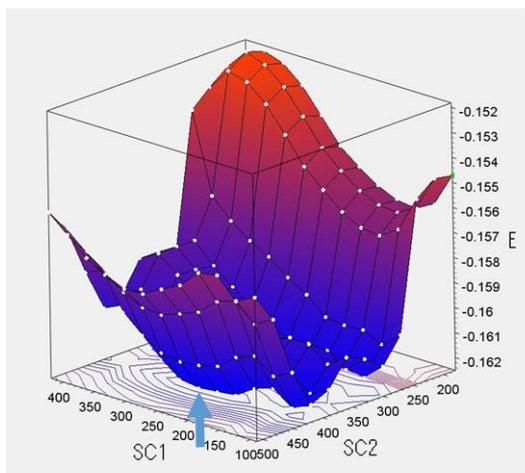
Figure 2.7 化合物 3 (*cis*) の全エネルギーのスキャン (左) と DFT 最適化構造 (右)

Table 2.4 Cartesian coordinates (Angstroms) for 8 *cis* isomer.

Point Group: C1

Total energy = -459.079857 hartree

Symbol	X	Y	Z
C	0.023177	0.074944	0.002437
C	0.003428	0.015748	1.518533
C	1.50127	-0.01991	1.906
C	2.222209	-0.30683	0.582837
C	1.247772	-0.1124	-0.51407
H	-0.89267	0.234195	-0.56032
H	-0.49499	-0.9097	1.837193
H	1.802922	0.985319	2.234305
H	1.523948	-0.1582	-1.56189
O	3.38476	-0.67072	0.475856
C	1.910577	-1.00786	3.009503
H	1.649959	-2.03323	2.692344
H	1.346184	-0.79499	3.923485
O	-0.76317	1.048234	2.1204
H	-0.36558	1.897576	1.868185
O	3.280756	-0.89058	3.329299
H	3.760382	-0.97617	2.484099



E = -459.072401hartree

**Figure 2.8** フランジオール IV の全エネルギーのスキャン (左) と DFT 最適化構造 (右)

**Table 2.5** Cartesian coordinates (Angstroms) for **furan diol IV**.

Point Group: C1

Total energy = -459.072401 hartree

Symbol	X	Y	Z
C	0.050817	-0.35417	0.026977
C	0.015129	0.078791	1.315313
C	1.38086	0.272244	1.710018
C	2.149472	-0.05129	0.632239
O	1.341768	-0.43552	-0.41236
H	-0.70586	-0.63774	-0.68852
H	-0.86932	0.23763	1.9163
H	1.742518	0.604607	2.673259
C	3.615149	-0.06609	0.358817
H	4.147132	0.171877	1.284847
O	4.085231	-1.37396	-0.02152
H	3.456849	-1.71831	-0.67833
C	4.049472	0.934933	-0.72552
H	3.848369	1.96094	-0.39973
H	3.459502	0.750358	-1.64004
O	5.43733	0.8235	-0.96409
H	5.608712	-0.13478	-0.99345

DFT 計算の結果、フランジオール IV は炭素五員環骨格 (2, 3) よりも熱力学的に不安定であり、また、主生成物 2 は異性体 3 (*cis, trans*) よりも熱力学的に安定であることが示された (Figure 2.9)。これらの事実は、提唱した反応機構 (Scheme 2.3) とフランジオール IV の水熱処理による検証の結果 (Scheme 2.5) を強く支持するものである。

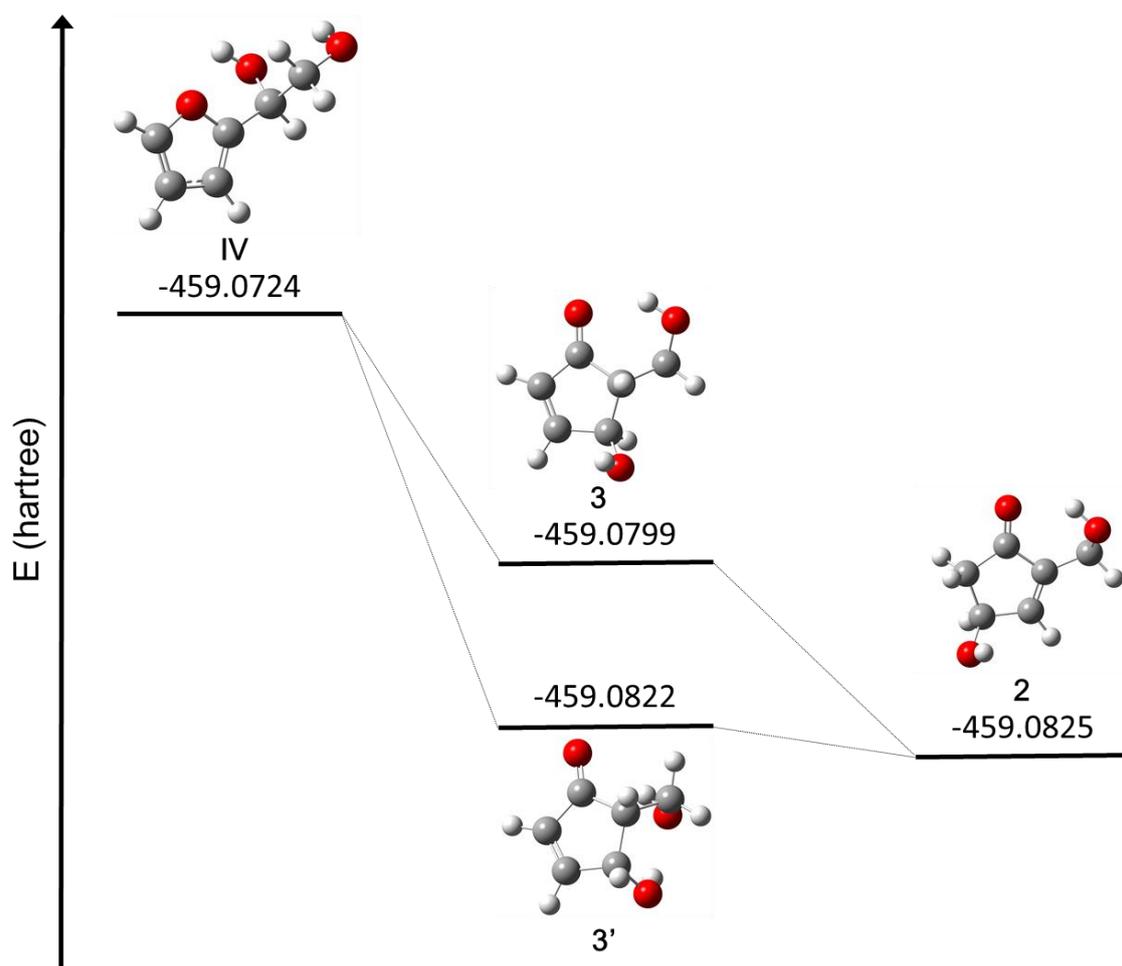
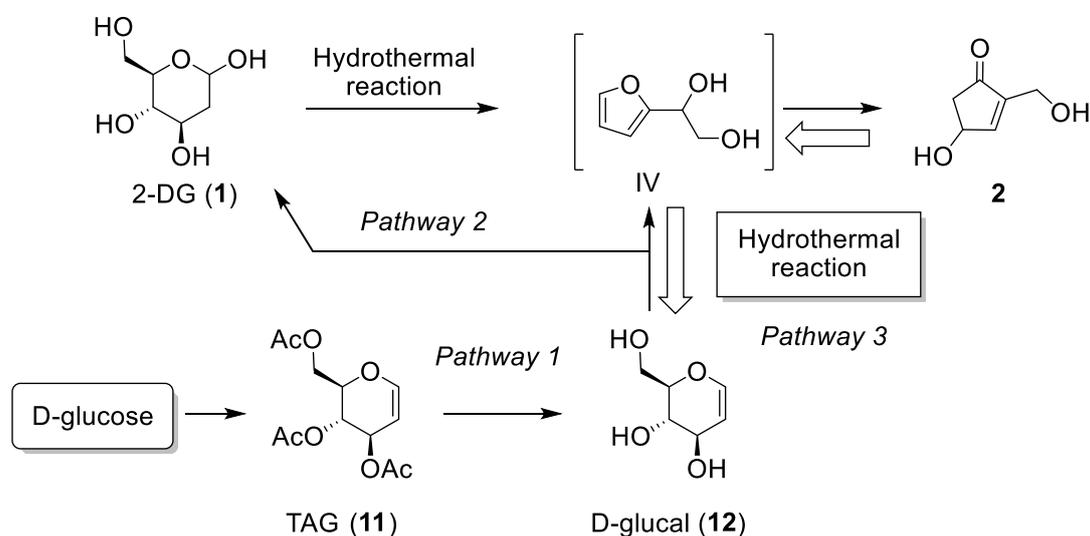


Figure 2.9 シクロペンテノン 2、異性体 3 (*cis, trans*) およびフランジオール IV の B3LYP / 6-31G (d) による理論総エネルギー計算

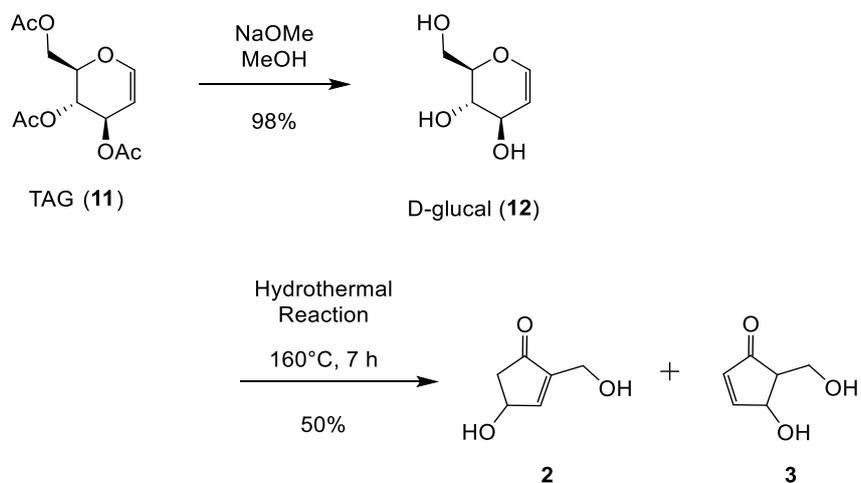
## 2.7 Glucal を原料とする水熱反応の最適条件の探索

前節 2.5 で、水熱反応において 2-DG (1) からシクロペンテノン 2 に変換する際に、反応中間体フランジオール IV を経由していることがわかった。Glucal (12) は glucose から TAG (11) を経由して合成可能であり、1 の前駆体である (Scheme 2.6, pathway 1,2)。12 から IV への化学変換はルイス酸を触媒として用いて行った (Scheme 2.2) が、仮に熱水中で反応を行った際、反応場に発生するプロトンが起点となりルイス酸条件下と同様にフラン環の形成が進行すれば、IV を単離することなく 12 からシクロペンテノン 2 (3) まで一挙に誘導できるのではないかと考えた (Scheme 2.6, pathway 3)。



Scheme 2.6 Glucal を原料とする水熱反応の逆合成仮説

この仮説をもとに、Glucal (12) に対する水熱反応を検討した (Scheme 2.7)。12 は TAG (11) を触媒量のナトリウムメトキシド存在下、メタノール溶液中で処理することで定量的に得た。12 に対して 160 °C、7 時間で水熱反応を行ったところ、シクロペンテノン 2, 3 を中程度の収率で得ることに成功した。この結果から、Scheme 2.6 で仮定した反応機構どおり、水熱反応系中でフランジオール IV の形成、続く炭素五員環の構築が連続して行われていること証明された。



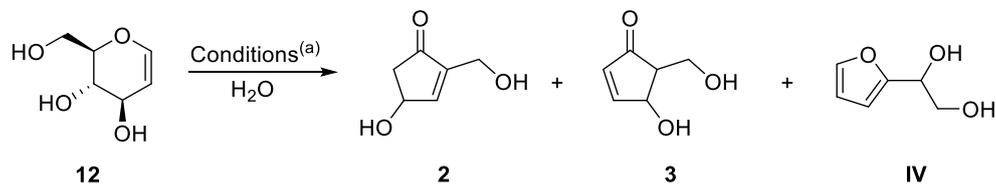
**Scheme 2.7** Glucal の水熱反応による化学変換

Glucal (12) からシクロペンテノン 2, 3 が合成されたが、収率は 2-DG (1) を原料とした場合に比べて低かった (Table 2.1)。そこで、収率の向上を目的として、12 における水熱反応の最適な条件を探索に着手した (Table 2.6)。12 の水溶液の濃度を 0.2 M に固定し、反応温度 (100~160 °C) および反応時間 (1~72 時間) を変化させ、最大収率を与える反応条件の検討を行った。反応温度 100 °C の際、反応は非常にゆるやかに進行し、短時間 (entry 1-3) ではシクロペンテノン 2 および 3 の生成は確認できず、炭素五員環の形成には 12 時間以上反応を継続する必要があることがあった (entry 4-7)。また、反応中間体であるフランジオール IV が完全に消費されるまで、少なくとも 72 時間以上必要とすることが明らかとなった (entry 7)。

反応温度 120 °C では、短時間 (entry 8-9) で炭素シクロペンテノン 2, 3 は生成しなかったが、24 時間反応を継続することで、収率が 60% を超えた (entry 12)。

反応温度 140~160 °C では比較的短時間で収率が最大となった (entry 16, 17, 22)。しかし、100~120 °C の低温時よりも副生成物として、生成物の重合体もしくは分解物であると考えられる固形成分が増大した。最終的に、120 °C、24 時間 (entry 12) の条件で、異性体 8 を含む混合物として 7 を最大収率 61% で得た。

Table 2.8 Glucal の水熱反応



Entry	Temp.(°C)	Time (h)	Solid(mg)	Yield (%) <sup>(b)</sup>	Ratio (2/3) <sup>(c)</sup>	IV (%) <sup>(d)</sup>
1	100	1	7	N/A	-	1
2		3	5	N/A	-	7
3		7	0	N/A	-	21
4		12	6	16	1 : 2.16	24
5		24	1	32	1 : 0.88	17
6		48	2	31	1 : 0.15	14
7		72	22	50	1 : 0.11	2
8	120	1	3	N/A	-	15
9		3	1	N/A	-	11
10		7	4	24	1 : 0.87	20
11		12	22	52	1 : 0.57	6
12		24	23	61	1 : 0.17	1
13		48	95	41	1 : 0.04	0.3
14	140	1	3	N/A	-	3
15		3	0	42	1 : 1.20	7
16		7	35	55	1 : 0.41	1
17		12	37	55	1 : 0.12	1
18		24	66	47	1 : 0.06	0
19	160	1	3	N/A	-	11
20		3	20	30	1 : 0.19	14
21		5	63	47	1 : 0.10	1
22		7	74	54	1 : 0.04	0
23		12	145	43	1 : 0.06	0
24		24	199	21	1 : 0.06	0

- (a) Unless stated otherwise, reactions were performed as follows: An aqueous solution of D-Glucal (**12**) (4.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (20 mL, 0.2 M) at indicated temperature and for indicated time without stirring.
- (b) Isolated yield of **2** including **3**. (c) Ratio of **2** and **3** was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.
- (d) Isolated yield of IV.

## 2.8 シクロペンテノンの単離：活性アルミナを用いた異性化

2-DG (**1**) および Glucal (**12**) の水熱反応を最適化した条件 (Table 2.1, entry 5; Table 2.8, entry 12) では、シクロペンテノン **2** および **3** が混合物として得られるため (Figure 2.10)、分離・精製する必要がある。

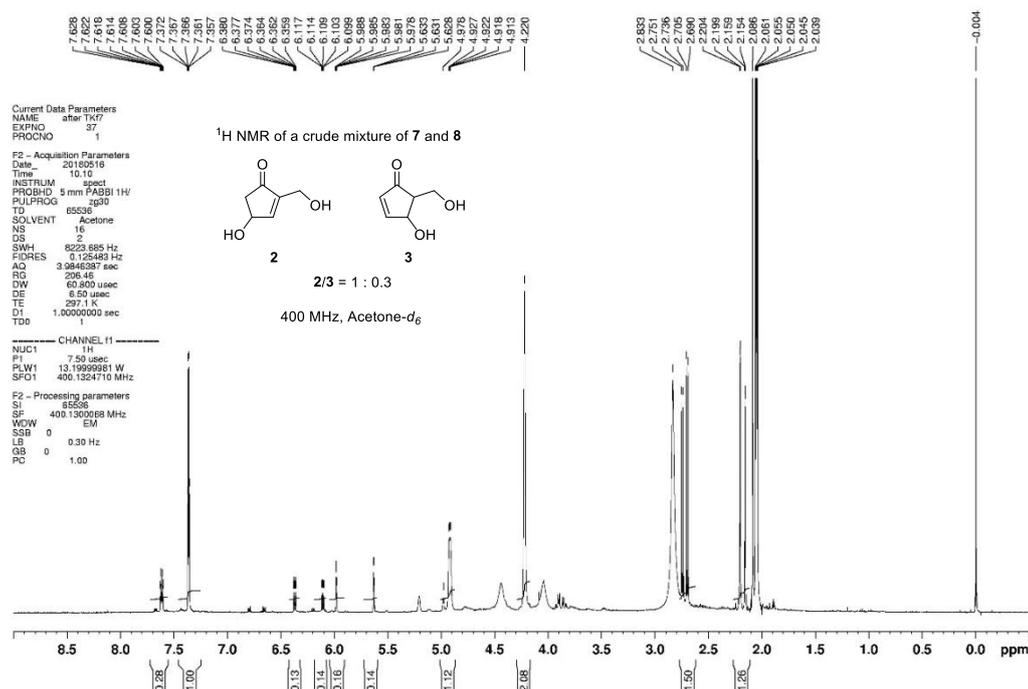


Figure 2.10 水熱反応後粗生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトル  
測定サンプル: Table 1, entry 1. 生成比 2/3 = 1 : 0.3.

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を試みたが、完全に分離することは困難であり、わずかに単一化合物として **2** を得られたものの、大部分は混合物として再度回収された。

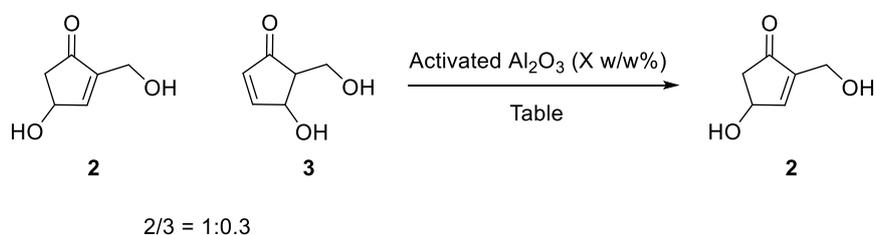
そこで二置換オレフィンである **3** を熱力学的に安定な 3 置換オレフィン体 **2** に異性化することで単一化合物として **2** の回収を行った。

一般的に多置換シクロペンテノンの異性化は、酸性あるいは塩基性条件下にて進行する。そこで今回は、最も簡便な手法の一つである活性アルミナによる異性化<sup>[17]</sup>を検討した。活性アルミナは市販されている塩基性アルミナ Beckmann I を用いた。検討した結果を Table 2.6 に示す。溶媒を加えずにアルミナのみを用いた際、低収率で **2** を回収した (entry 1)。この場合、分子内オキシマイケルがヒドロキシ基源となるものの、その反応は非常に緩

やかであった。また、その反応物の粘度は非常に高く、攪拌効率が低いことが収率の低下に影響した。そこで反応を促進させるため、水を添加したアセトン溶媒中で検討した (entry 2-5)。わずかに異性体 **3** は残存するものの、高い収率で **2** を得ることに成功した。また、攪拌を長時間持続しても、存在割合は変化せず、収率が低下するのみであった。

次いで、アルミナの当量について検討した。アルミナを徐々に減らしていったところ、原料と同量のアルミナでも反応は進行することが明らかになった。さらに、ヒドロキシ基源として水のみを添加した条件でも、原料と同量のアルミナで反応は完結する。また、加熱条件ではその反応は速やかに進行し、4 時間で完結した。以上の検討により、混合物と同量のアルミナを用いた異性化を行い、シクロペンテノン **2** を定量的に回収することに成功した。

**Table 2.6** 活性アルミナを用いた異性化の検討



Entry	X	Conditions	Results	
			Yield (%)	Ratio (7:8)
1	500	RT, 24 h	36	100 : 0
2	500	Acetone-H <sub>2</sub> O (20:1), RT, 24 h	95	100 : 2
3	500	Acetone-H <sub>2</sub> O (20:1), RT, 72 h	43	100 : 2
4	300	Acetone-H <sub>2</sub> O (20:1), RT, 24 h	99	100 : 2
5	100	Acetone-H <sub>2</sub> O (20:1), RT, 24 h	91	100 : 3
6	100	H <sub>2</sub> O (10 w/w%), RT, 24 h	93	100 : 3
7	100	H <sub>2</sub> O (10 w/w%), 50 °C, 4 h	95	100 : 3

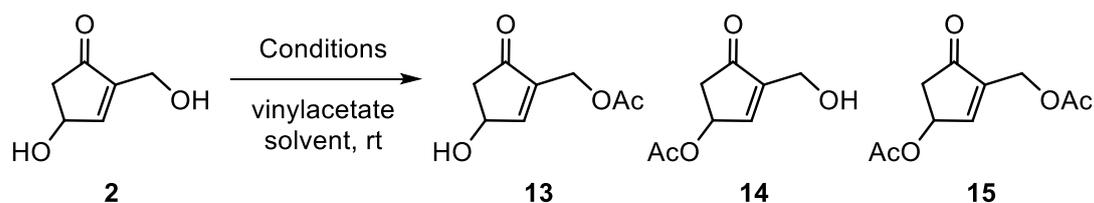
## 2.9 シクロペンテノンの光学分割

### 2.9.1 酵素法による検討

2.8 で異性化によりシクロペンテノン **2** を単離することに成功した。続いて、光学活性な **2** を得るため、光学分割を検討し、最も一般的な手法である酵素法を行った。酵素は安価で入手容易なアマノリパーゼを用いて行った (Table 2.7)<sup>[20]</sup>。酢酸ビニル-アセトン溶液中、Lipase PS amano SD あるいは Lipase AK amano を用いて二級ヒドロキシ基の立体選択的アセチル化を検討したが、いずれの場合も 1 級ヒドロキシ基のアセチル体 **13** と二級ヒドロキシ基のアセチル体 **14** の混合物として得られた (entry 1, 2)。また、ジアセチル体 **15** が主生成物として得られたことから、**2** のアリルアルコール部位の反応性に有意差はないと考えられる。また、得られた混合物 (**13**, **14**) の分離は困難であった。

そこで、立体選択的アセチル化ではなく、位置選択アセチル化を検討した。豚膵臓リパーゼ (PPL) 存在下、酢酸ビニル-アセトン溶液中で一晩攪拌したところ位置選択的なアセチル化に成功した (entry 3)<sup>[21]</sup>。しかしながら、反応時間を十分に長くしても原料 **7** は完全に消費されずに約 30%回収された (entry 4)。また、旋光度測定を行ったところ、化合物 **13** はラセミ化合物  $[\alpha]_D = 0.0$  ( $c = 1.0$ , アセトン) として得られた。以上の結果から、PPL を用いた位置選択的アセチル化は進行するものの、立体選択的アセチル化すなわち酵素を用いた光学分割には適していないことがわかった。

Table 2.7 酵素を用いた化合物 **7** の光学分割の検討



entry	Lipase	solvent	time (h)	Yield (%)			
				<b>2</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
1	Lipase PS amano SD	MeCN	24	0	12	12	24
2	Lipase AK amano	MeCN	24	0	22	22	48
3	PPL	Acetone	24	30	36	0	0
4	PPL	Acetone	overnight	30	36	0	2

## 2.9.2 キラル HPLC による光学分割

酵素法による光学分割は困難であったため、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とキラルカラムによる化合物 **2** の光学分割を試みた。CHIRALART Cellulose-SC を用いたヘキサン-イソプロパノール (Hex-IPA) 混合液系で **2** の両異性体が完全分離した (Figure 2.11)。ラセミ化合物 **2** から (*S*)-**2**、(*R*)-**2** をそれぞれ光学純度 99% 以上で分取した (Figure 2.12–13)。分取した各化合物の旋光度を測定し文献値と比較して確定した{(*S*)-**2**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -34.3$  ( $c = 1.0$  in ethanol); (*R*)-**2**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +33.0$  ( $c = 1.0$  in ethanol); lit<sup>19</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = +50$  ( $c = \text{no data in ethanol}$ )}

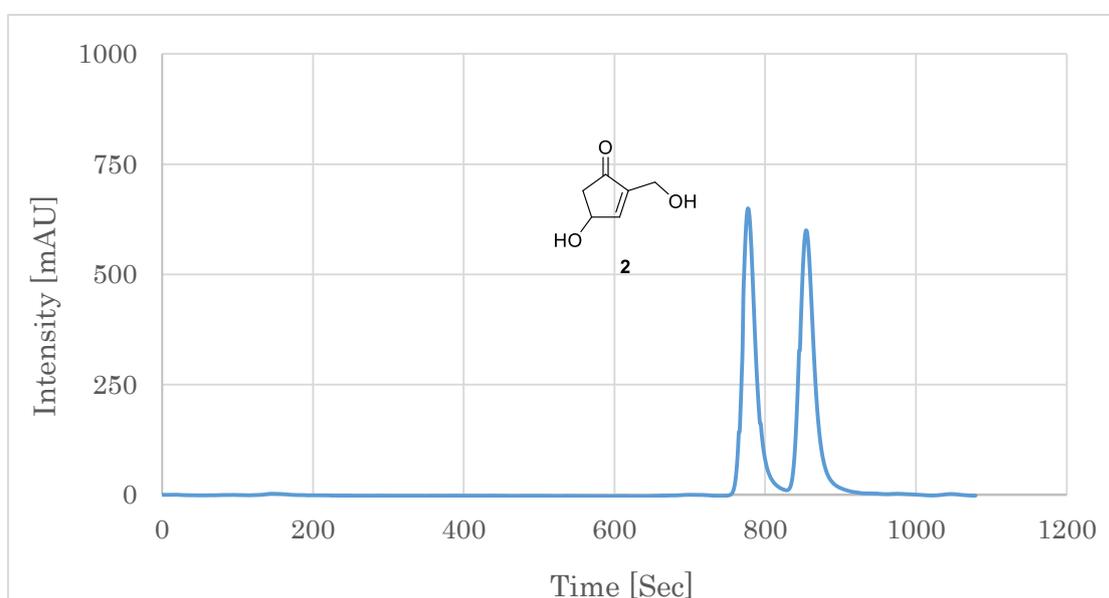


Figure 2.11 キラル HPLC によるラセミ化合物 **2** の光学分割

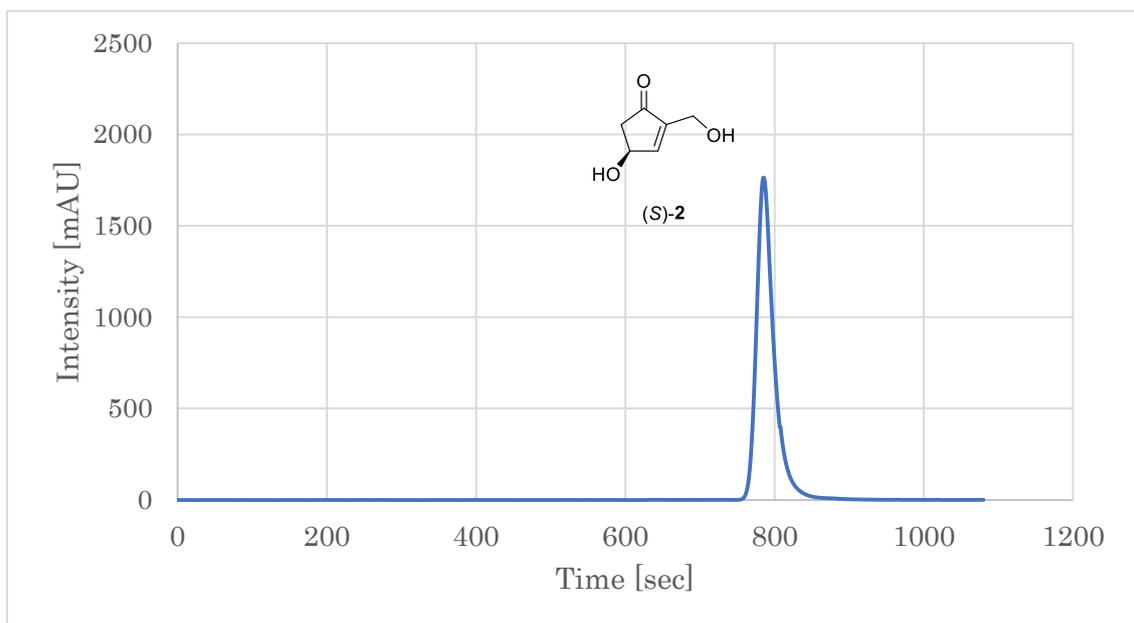


Figure 2.12 キラル HPLC による (S)-2 の分取

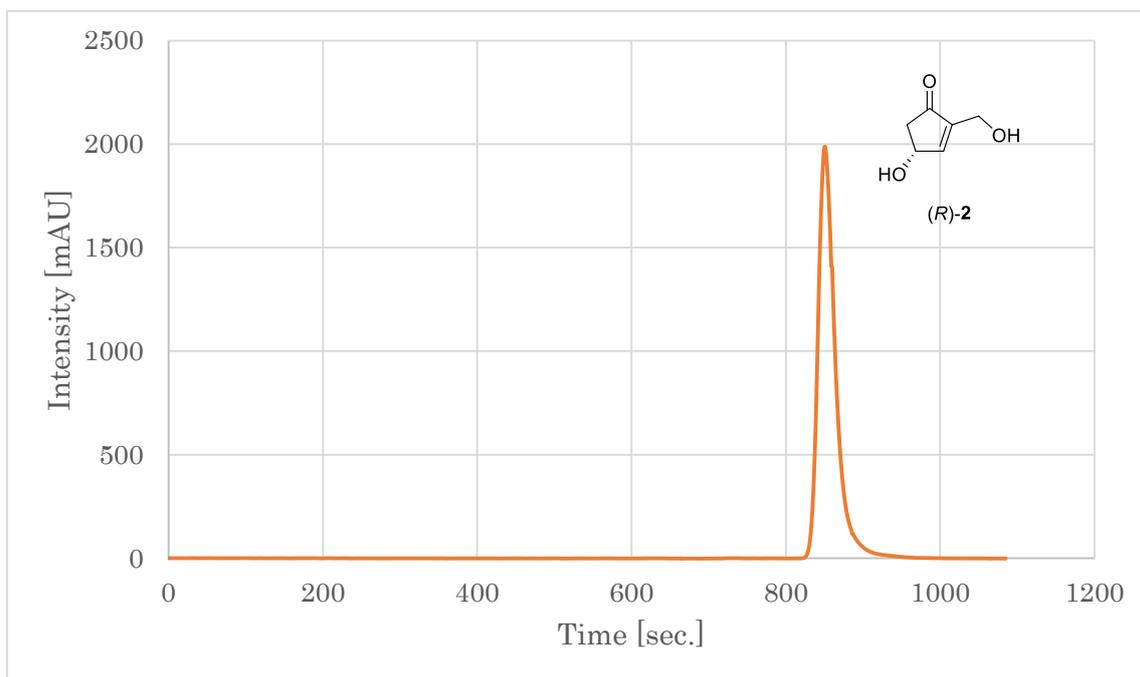


Figure 2.13 キラル HPLC による (R)-2 の分取

## 2.10 まとめ

第2章では、修飾糖の化学変換による新規化合物の探索を目的として、1) 2-DG (**1**) の化学変換における最適条件の検討、2) その反応機構の解明、3) 生成した化合物の単離の3つを主軸として各検討を行った。

まず、2-DG (**1**) の水熱反応の最適条件の探索を行った(**Table 2.1**)。1 の水溶液の濃度を固定して、反応時間、反応温度の最適条件を探索したところ、140 °Cでは24時間、160 °Cでは7時間でシクロペンテノン化合物 **2** と異性体 **3** を含む混合物に最も収率良く変換された。

続いて、水熱反応中における **1** の反応機構を解明するべく、反応中間体と考察したフランジオール IV の水熱反応を行ったところ、**1** の水熱反応と同様の生成物を確認した。さらに、DFT 計算によるフランジオール IV、生成物 **2, 3** の最安定構造の計算を行ったところ、これまでの結果と相反しないことが示された。また、フランジオール IV の前駆体である Glucal (**12**) の水熱反応を行ったところ、フランジオール IV を反応系中で経由して、シクロペンテノン **2, 3** が生成することを見出した。

最後に、水熱反応により得られた **2** および **3** の単離・精製を行った。両化合物の極性がほぼ同じであったため、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより **2** と **3** を分離することは困難であったため、活性アルミナを用いて **3** を異性化し、多置換オレフィンとして熱力学的に安定である **2** を単一の化合物として得ることに成功した。得られた **2** はラセミ化合物であったため、キラル HPLC による光学分割を行い、*S* 体、*R* 体をそれぞれ 99% *ee* で分離し、得られたキラル化合物の絶対立体配置を、旋光度の測定結果と過去の文献値と比較して決定した。

以上、修飾糖 2-DG (**1**) と glucal (**12**) から穏和な水熱反応によりシクロペンテノン **2** を合成・単離することに成功した<sup>[23]</sup>。

参考文献（第2章）

1. 笠原俊輔 高温高压水中における糖誘導体の変換反応経路に関する研究 東北大学修士論文 **2006**.
2. 天野 良彦 編, “技術用語解説 水熱反応（高温高压水の反応）”, 日本食品科学工学会誌 2006年、53巻、11号、p. 596
3. W. B. Holzappel, *J. Chem. Phys.* **1969**, *50*, 4424.
4. M. Ogata, T. Hattori, R. Takeuchi, T. Usui, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 230.
5. J. F. Saeman, *Ind. Eng. Chem.* **1945**, *37*, 43.
6. A. Mittal, S. K. Black, T. B. Vinzant, M. O'Brien, M. P. Tucker, D. K. Jonshon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 5694.
7. M. Shiramizu, F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12905.
8. S. Tazawa, N. Ota, M. Tamura, Y. Nakagawa, K. Okumura, K. Tomishige, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6393.
9. M. Mandels, L. Hontz, J. Nystrom, *Biotechnol. Bioeng.* **1974**, *17*, 1471.
10. M. Oogaki, M. Inoue, K. Kaimaktchiev, T. Nakahara, T. Tabuchi, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 789.
11. X. Sun, Z. Liu, Z. Xue, Y. Zhanga, T Mu, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2719.
12. M. J. Antal, Jr., W. S. L. Mok, G. N. Richards, *Carbohydr. Res.* **1990**, *199*, 91.
13. T. Adschiri, S. Hirose, R. Malauan, K. Arai, *J. Chem. Eng. Jpn.* **1993**, *26*, 676.
14. M. Sasaki, Z. Fnag, Y. Fukushima, T. Adschiri, K. Arai, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2883.
15. T. M. Aida, K. Tajima, M. Watanabe, Y. Saito, K. Kuroda, T. Nonaka, H. Hattori, R. L. Smisth, Jr., K. Arai, *J. Supercrit. Fluids* **2007**, *42*, 110.
16. S. Kawasaki, A. Suzuki, *J. Vac. Soc. Jpn.* **2009**, *52*, 557.
17. A. Agarwal, S. Rani, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6137.
18. D. Fisher, L. I. Palmer, J. E. Cook, J. E. Davis, J. R. de Alaniz, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4105.
19. J. D. Elliott, M. Hetmanski, R. J. Stoodley, M. N. Palfreyman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1782.
20. N. Nazef, R. D. M. Davies, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3720.
21. E, G, Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.
22. G. Guanti, L. Banfi, E. Naeisano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2697.
23. (a) T. Kamishima, T. Nonaka, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1691. (b) Y. Koseki, T. Watanabe, T. Kamishima, E. Kwon, H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1324.

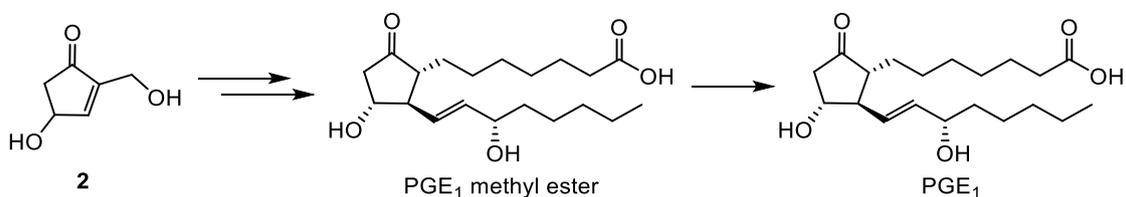
## 第 3 章

### Prostaglandin E<sub>1</sub> methyl ester の合成

### 3.1 緒言

第 2 章では、修飾糖を新たな軸とした新規バイオ化合物の効率的な合成・単離について検討した。その結果、Glucose 誘導体である 2-DG (1) およびその前駆体である Glucal (12) から効率的にシクロペンテノン化合物 2 を得ることに成功した<sup>[1,2]</sup>。

そこで第 3 章では、得られたシクロペンテノン化合物 2 から高付加価値化合物へと展開すべく、シクロペンテノン骨格を中心骨格とする有用化合物の合成を行った<sup>[3,4]</sup>。既に医薬品として使用されているプロスタグランジン類に注目し、特に  $\alpha$  側鎖を有する prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) の合成に取り組み、二成分連結法を鍵反応として PGE<sub>1</sub> 前駆体である PGE<sub>1</sub> methyl ester の全合成研究を行った (Scheme 3.1)。



Scheme 3.1 第 3 章の概略

## 3.2 Prostaglandin 類の発見と利用

### 3.2.1 Prostaglandin の発見と種類

Prostaglandin (PG) は、Goldblatt によって 1933 年に初めてヒトの精漿内で発見され、血圧降下と平滑筋収縮を誘発させる効果が報告された<sup>[5]</sup>。さらに翌年、Euler によって羊の精囊腺にも同様の生理活性物質が含まれていることが見出され、1936 年に初めて精液中からの分離に成功した<sup>[6]</sup>。当時は前立腺 (prostate) に由来する生理活性物質であると考えられたため、それに因んで prostaglandin と命名された。そして後年、Bergström によって純粋な PGE<sub>1</sub> と PGF<sub>1α</sub> の結晶が初めて単離され<sup>[7]</sup>、その化学構造が明らかになったことで、化学的な全合成、生合成、生理作用、代謝などの多岐にわたる研究が進展した。

PG 類の多くは、動物の生体内でアラキドン酸経路 (アラキドン酸カスケード) を通して生合成されている (Figure 3.1)<sup>[8-10]</sup>。アラキドン酸カスケードとは、リン脂質由来のアラキドン酸を原料として生理活性を持つ脂質である脂質メディエーターを生成する代謝経路である。PG 類はアラキドン酸がシクロオキシゲナーゼ (COX)、特に COX-1、COX-2 により、PGH<sub>2</sub> に代謝された後、各酵素の作用により PGA-I が産生される<sup>[8]</sup>。また、トロンボキサン (TX) 類は PGH<sub>2</sub> が TX 合成酵素の代謝を受けて生成される。一方、アラキドン酸が 5-リポオキシゲナーゼにより代謝されるとロイコトリエン (LT) 類を産生する<sup>[9]</sup>。そのため、これらの代謝物はアラキドン酸代謝物もしくはエイコサノイドと総称される<sup>[10]</sup>。

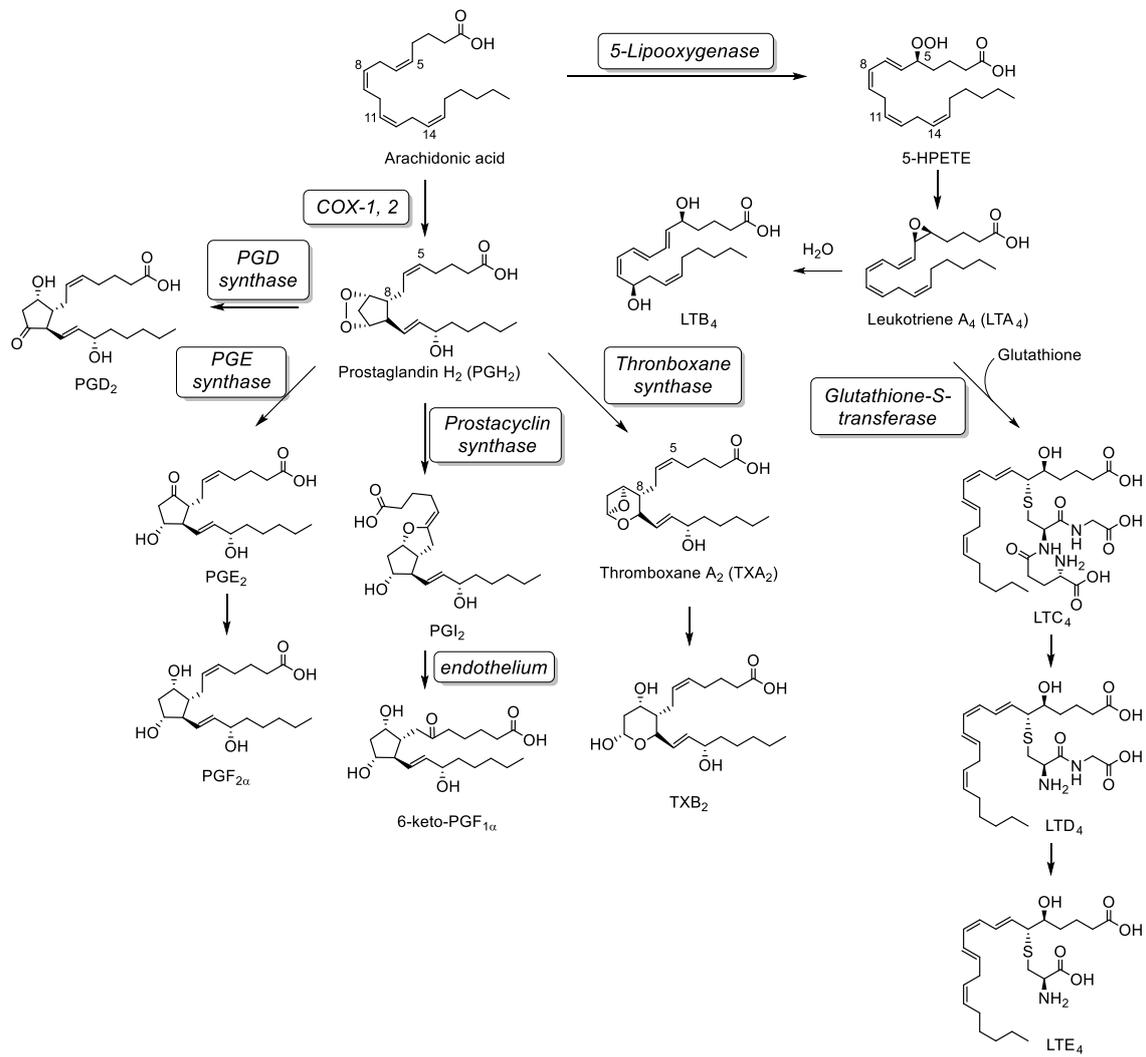


Figure 3.1 アラキドン酸カスケード

### 3.2.2 Prostaglandin 類の医薬品としての利用と工業的合成

Prostaglandin (PG) 類の中で PGE<sub>1,2</sub>、PGF<sub>2α</sub> およびこれらの誘導体が、医薬品として主に利用されている (Figure 3.2)。PG 類の化学合成に関する研究は 1960 年後期から 1980 年前期に最盛期をむかえ、Corey らが開発したコーリーラクトン **16** に対する Horner-Wadsworth-Emmons 反応、Wittig 反応を鍵とするコーリー法、野依らにより報告されたシクロペンテノン **20** を中心に ω 側鎖を順次導入する三成分連結法、そして予め α 側鎖を有するシクロペンテノン **24** に ω 側鎖を導入する二成分連結法など、多くの方法が報告された (Scheme 3.2)<sup>[11-14]</sup>。以上のように、精力的な PG 類の全合成研究が行われたことで、現在、Figure 3.2 に示す PG 製剤が化学合成により製造されている。

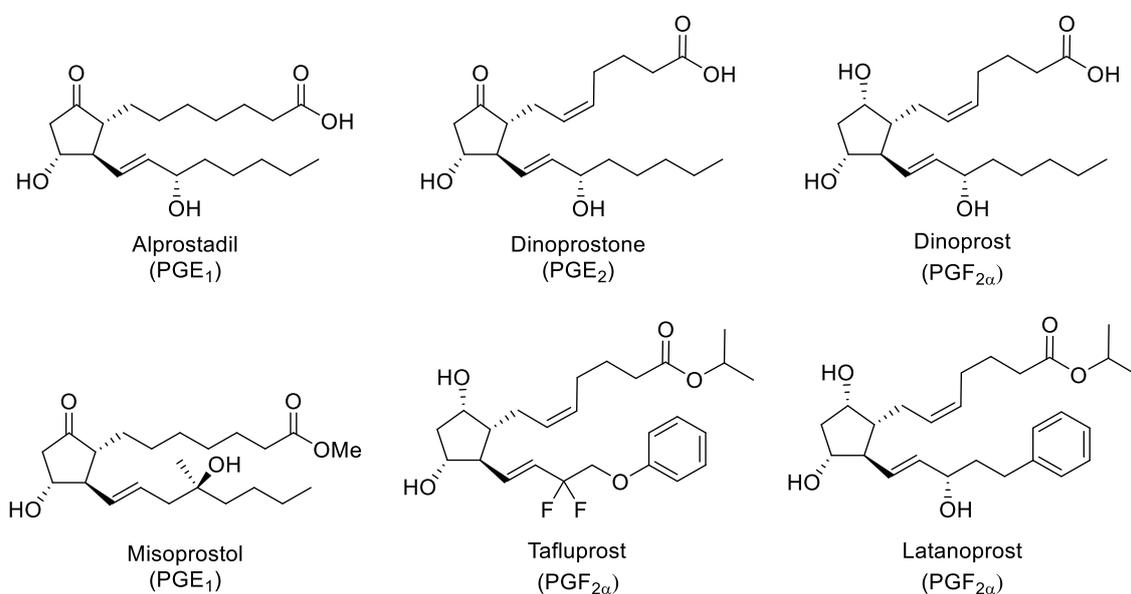
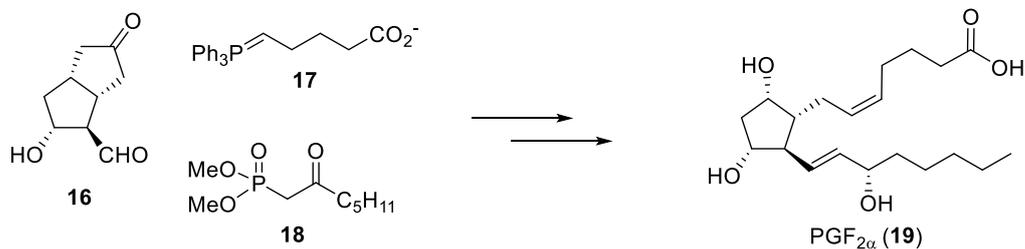
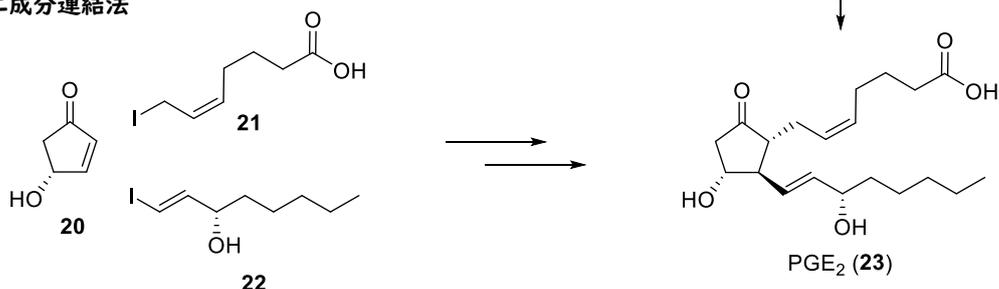


Figure 3.2 PG 製剤の一例

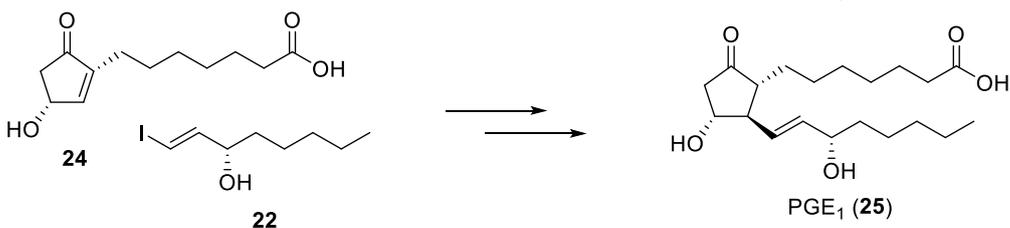
### コーリー法



### 二成分連結法



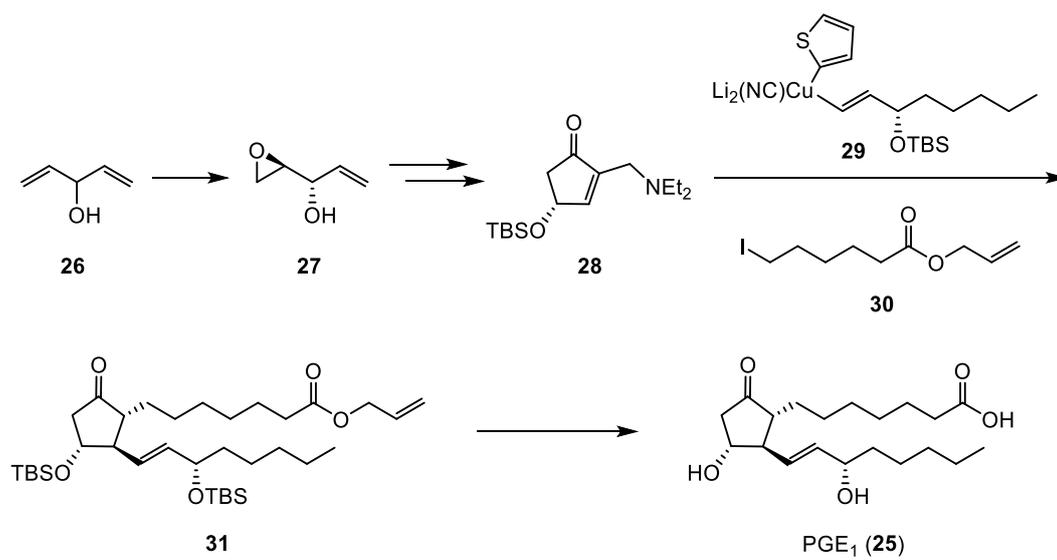
### 三成分連結法



## Scheme 3.2 プロスタグランジン類の合成法

現在、化学合成される PG 製剤の中でも、PGE<sub>1</sub> (25) は動脈管開存作用、子宮収縮作用を有する PGE<sub>1</sub> 製剤であり、アルプロスタジルなどの製剤名で医薬品として用いられている。中でも慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛の改善に大きく寄与する。そして、PGE<sub>1</sub> 製剤に代わる医薬品がないため、需要が非常に高い。

PGE<sub>1</sub> (25) の工業的な合成は佐藤らにより報告された TBS 体 28 をコアブロックとする二成分連結法を土台に行われている<sup>[14,15]</sup>。この佐藤-日産法<sup>[15]</sup>では、ジアリルアルコール 26 から合成したコアブロック 28 に対して、 $\omega$  側鎖 29、 $\alpha$  側鎖 30 を順次導入し、PGE<sub>1</sub> 骨格を構築し、最後に保護基を除去することで 25 を合成可能な非常に優れた手法である (Scheme 3.3)。しかし、28 の合成には多段階合成を要するため、28 を短工程で合成するより簡便な合成手法の開発が求められている。

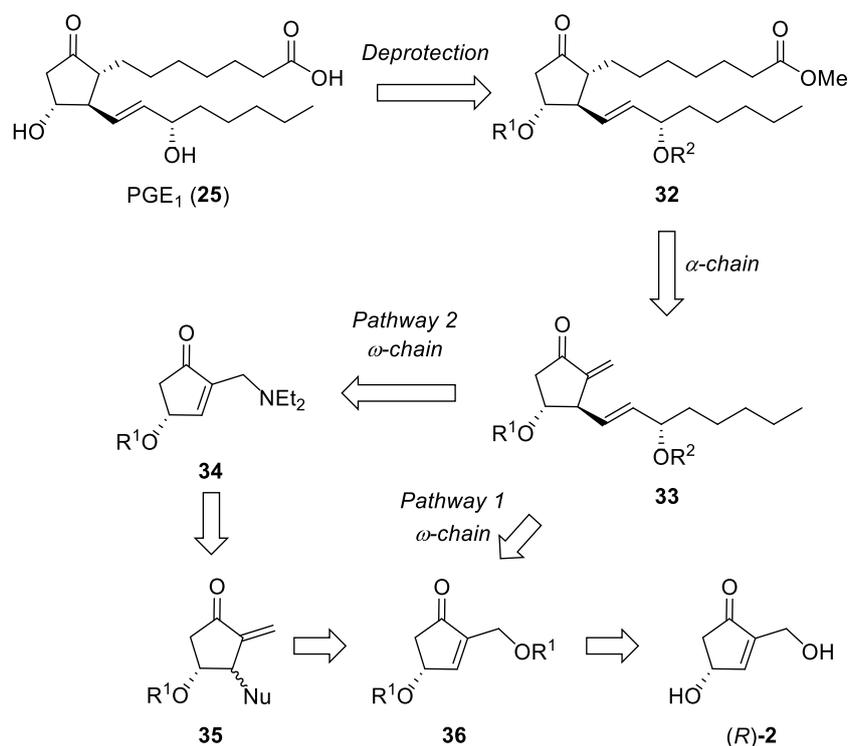


Scheme 3.3 佐藤-日産法による PGE<sub>1</sub> の工業的製造法

### 3.3 Prostaglandin E<sub>1</sub> の合成計画

Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>: **25**) の簡便な合成法を開発する上で、第2章で得られたシクロペンテノン **2** に着目した。**2** からシクロペンテノン誘導体 **28** あるいはその代替化合物が合成できれば、より短工程で PGE<sub>1</sub> (**25**) の合成が可能であると考えた。

シクロペンテノン **2** を出発原料とした PGE<sub>1</sub> (**25**) の合成計画を **Scheme 3.4** に示す。**25** は合成の最終段階で脱保護により誘導し、その前駆体 **32** はコアブロックに対する二成分連結法<sup>[14]</sup>により構築する。また、佐藤らの合成法を踏襲したジエチルアミノ基を有する **34** と、2つのヒドロキシ基を同一の官能基で修飾した **36** をコアブロックとして設定した。**36** に直接 $\omega$ 側鎖を導入できれば、工程数を短縮することが可能となる。また、**34** のジエチルアミノ基は、**36** に対して脱離能を有する求核剤を作用させ、エキソオレフィン **35** とした後、ジエチルアミン (HNEt<sub>2</sub>) を作用させることで導入可能であると考えた。コアブロック **34**, **36** はいずれも、第2章でキラル HPLC を通じて **2** から分取した (*R*)-**2** を原料とすることで誘導可能であると考えた。



**Scheme 3.4** (*R*)-**7** を原料とする PGE<sub>1</sub> の合成計画

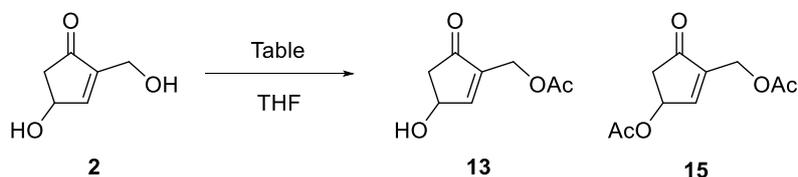
### 3.4 コアブロックの合成

Scheme 3.4 に示した合成計画に基づき、PGE<sub>1</sub> (**25**) の中心骨格となるコアブロック **34**, **36** の合成に着手した。はじめに、ヒドロキシ基の保護を検討した。4 位にヒドロキシ基を有するシクロペンテノンに対する炭素鎖の導入<sup>[16]</sup>は、ヒドロキシ基をアセチル基、アセタール系保護基などで保護した化合物に対して、有機金属試薬を作用させることで合成可能であると報告されている。そこで、アセチル基、MOM 基などで修飾したコアブロック **34**, **36** に対する有機金属試薬を作用させることで、マイケル付加体 **33** を合成できると考えた。また、予備検討として、ラセミ化合物 **2** を用いて各化合物の合成を行った。

#### 3.4.1 ヒドロキシ基の保護

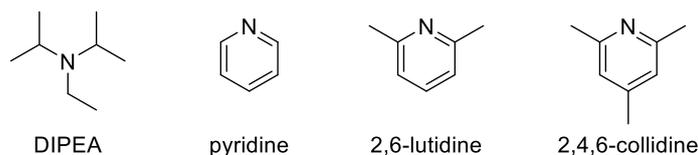
はじめに、シクロペンテノン **2** のヒドロキシ基のアセチル化を検討した (Table 3.1)。*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) 存在下、無水酢酸とピリジンを作用させたところ、ジアセチル体 **15** のみが得られた (entry 1)。アセチルクロリド (AcCl) と塩基の組み合わせにおけるアセチル化の位置選択性について調査したところ、嵩高い塩基を用いるにつれて、位置選択性が向上することが明らかとなった (entry 2-4)。また、ブタ腓臓リパーゼ (PPL) を用いた酵素によるアセチル化により、モノアセチル体 **13** を選択的に合成することに成功した。以上の検討により、**2** からモノアセチル体 **13** とジアセチル体 **15** を選択的に誘導することに成功した。

Table 3.1 ヒドロキシ基のアセチル化



entry	Conditions	yield (%)	
		13	15
1	Ac <sub>2</sub> O (5 eq.), pyridine (7 eq.), DMAP (0.1 eq.), rt, 1.5 h	-	56
2	AcCl (1.2 eq.), DIPEA (2 eq.), rt, 2 h	16	23
3	AcCl (1.1), 2,6-lutidine (1.5 eq), 0 °C, 1.5 h	24	27
4	AcCl (1.1 eq), 2,4,6-collidine (1.5 eq.), 0 °C, 3 h	<36 <sup>b</sup>	trace
5 <sup>a</sup>	PPL (50w/w%), vinyl acetate, acetone, rt, overnight	36	trace

(a) THF was not used. (b) Collidine was included.

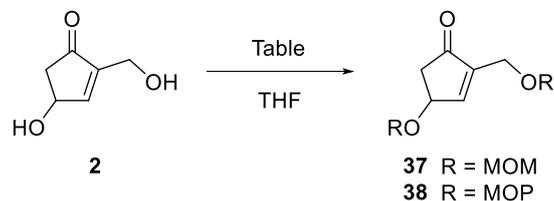


続いて、アセタール系保護基を用いてヒドロキシ基の保護を行った (Table 3.2)。メトキシメチルエーテルクロリド (MOMCl) を、室温、無触媒条件下で作用させたところ、反応は緩やかに進行し、MOM 体 37 を得たが、収縮は中程度にとどまった (entry 1)。しかし、加熱還流条件下において、反応は速やかに進行し、短時間で完結し、収率が大幅に向上した (entry 2)。また、DMAP を触媒量添加した際、基質の分解がみられた (entry 3)。

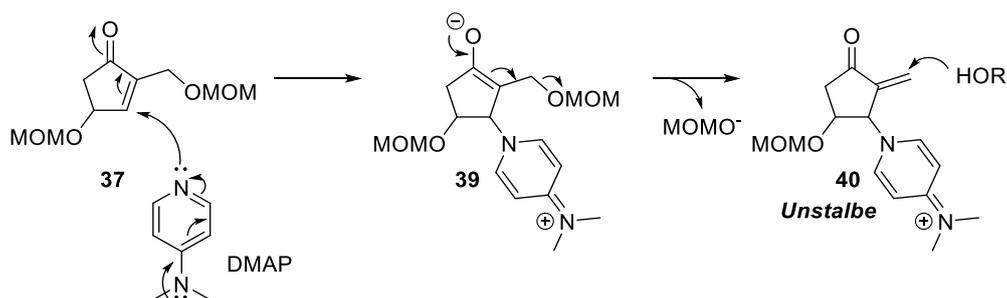
この結果を Scheme 3.5 に示す推定反応機構から考察した。生成した 37 に対して、DMAP が求核剤として作用し、マイケル付加反応が進行し、生じたエノラート 39 を起因とする E1cB 機構により、MOM オキシドが脱離し、エキソオレフィン 40 を構築する。しかしエキソオレフィンの反応性が高いため、後処理時あるいは反応系中で分解したと考えた。

最後に、MOM 基よりも嵩高いメトキシイソプロピルエーテル (MOP) 基の導入を試みた (entry 4)。しかし、原料 2 が分解するのみで、目的物 38 を得ることはできなかった。

Table 3.2 アセタール系保護基を用いたヒドロキシ基の保護



entry	conditions	products	yield (%)
1	MOMCl (5 eq.), DIPEA (7 eq.), rt, overnight	<b>37</b>	36
2	MOMCl (4 eq.), DIPEA (6 eq.), reflux, 1 h	<b>37</b>	64
3	MOMCl (5 eq.), DIPEA (7 eq.), cat. DMAP, rt, overnight	<b>37</b>	Decomp.
4	2-Methoxypropane (10 eq.), cat. PPTS, rt, overnight	<b>38</b>	Decomp.

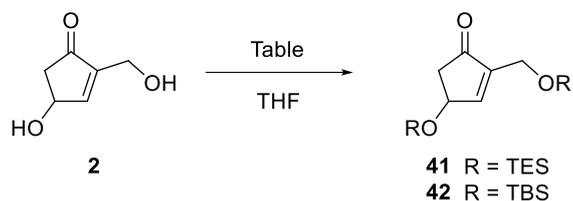


Scheme 3.5 DMAP のマイケル付加によるオレフィン体の生成

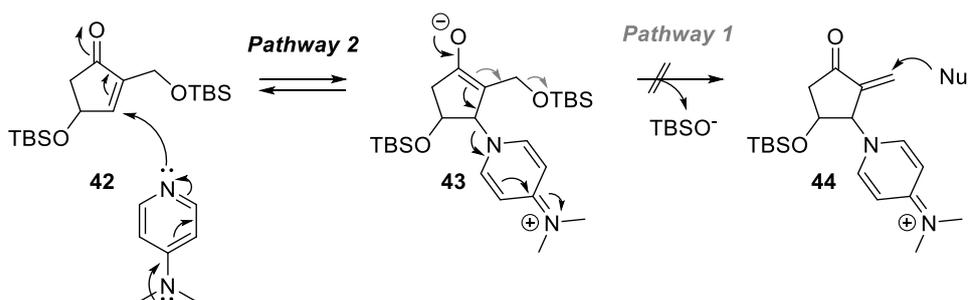
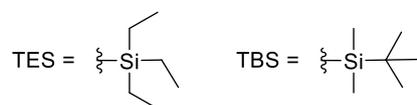
次に、**2** に対してシリル基を導入した (Table 3.3)。トリエチルシリルクロリド (TESCl) を、塩基存在下、無触媒条件下で作用させ、TES 体 **41** を合成した (entry 1)。

また、嵩高い *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (TBSCl) を作用させたところ、触媒存在下で反応は緩やかに進行し、TBS 体 **42** が得られた (entry 2)。また、MOM 基の場合 (Table 3.2, entry 3) とは異なり、基質の分解は確認できなかった。これは Scheme 3.6 に示すように、silyl oxide (TBSO<sup>-</sup>) の脱離能が非常に低いため、E1cB 脱離が進行しなかったためであると考えられる (**46** → **47**, Pathway 1)。そのため、DMAP のマイケル付加により、エノール体 **46** の生成が誘起されたとしても、レトロアルドール反応により DMAP が脱離し、**43** を再生成すると考えられる。

**Table 3.3** シリル系保護基を用いたヒドロキシ基の保護



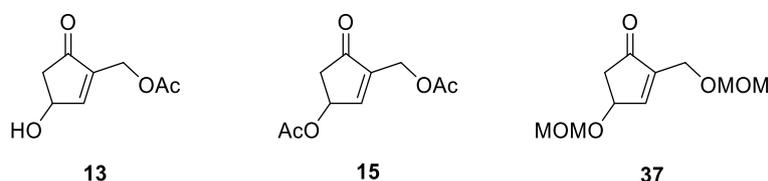
entry	conditions	products	yield (%)
1	TESCI (4 eq.), DIPEA (7 eq.), rt	<b>41</b>	50
2	TBSCl (5 eq.), imidazole (7 eq.), cat. DMAP, rt	<b>42</b>	<45



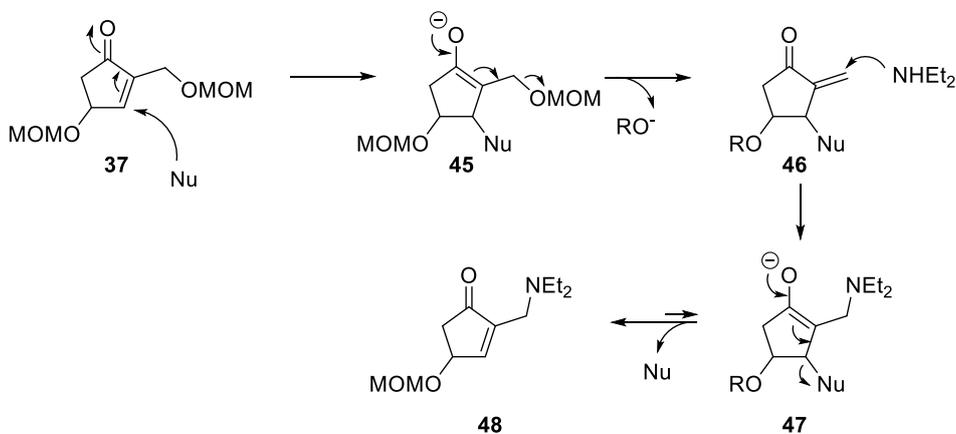
**Scheme 3.6** DMAPによるマイケル付加およびレトロアルドール反応

### 3.4.2 ジエチルアミノ基への変換

3.4.1 のヒドロキシ基の保護に関する検討結果と考察をもとに、**Figure 3.3** に示す化合物 **13**, **15**, **37** からジエチルアミノ基を有するコアブロックの合成前駆体として選定した。3.4.1 の結果 (**Table 3.2, entry 2**) および、その推定反応機構 (**Scheme 3.5**) から、**Scheme 3.7** に示す機構でジエチルアミノ基に変換することが可能であると考えた。すなわち、求核剤によるマイケル付加、続く E1cB 脱離によりエキソメチレンを構築した後 (**41** → **45** → **46**)、ジエチルアミン (HNEt<sub>2</sub>) の求核攻撃、続く、第一段階で付加していた求核剤の脱離により、コアブロック **48** が生成すると考えた (**46** → **47** → **48**)。



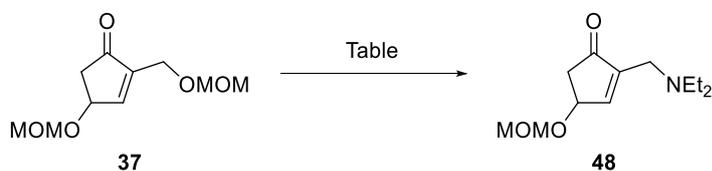
**Figure 3.3** 選定したコアブロックの前駆体



**Scheme 3.7** MOM 体 **37** を例とするジエチルアミノ基への変換の推定反応機構

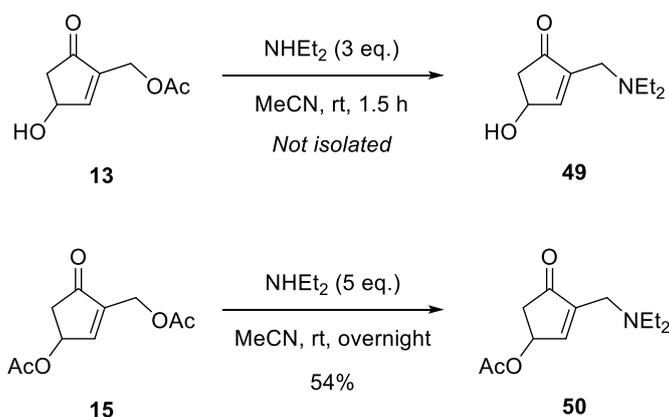
提唱した仮説をもとに選定した化合物 **13**, **15**, **37** のジエチルアミノ基への変換によるコアブロックの合成に着手した。まず、**Scheme 3.7** に示した反応機構を証明するべく、MOM 体 **37** にジエチルアミノ基の変換を検討した (**Table 3.4**)。求核剤かつアミノ化剤としてジエチルアミン (HNEt<sub>2</sub>) を作用させたところ、反応は速やかに進行し、目的物 **48** を収率 67% で得ることに成功した (**entry 1**)。また、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を添加することで、カルボニル基の酸素原子が活性化し、HNEt<sub>2</sub> の求核攻撃が促進され、収率が 77% に向上した (**entry 2**)。

**Table 3.4 MOMO 基からジエチルアミノ基への変換**



entry	Conditions	yield (%)
1	NHEt <sub>2</sub> (4 eq.), MeCN, rt, 1.5 h	67
2	NHEt <sub>2</sub> (4 eq.), MeCN-K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> aq., rt, 1.5 h	77

続いて、モノアセチル体 **13**、ジアセチル体 **15**、に対しても同様の反応を検討した (Scheme 3.8)。 **13** に対して HNEt<sub>2</sub> を作用させたところ反応は速やかに進行し、原料の消失および目的物 **49** の生成を <sup>1</sup>H NMR 上で確認することができた。しかし、**49** の極性は非常に高く、分液抽出やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であり、単離することはできなかった。一方、**15** に対する HNEt<sub>2</sub> の反応は緩やかに進行し、目的物 **50** を与えたが、収率は中程度にとどまった。ジアリルアルコール部位の両末端をアセチル基で修飾しているため、エノンβ位の電子密度が高くなり、マイケル付加の進行が進行遅くなったと考えられる。



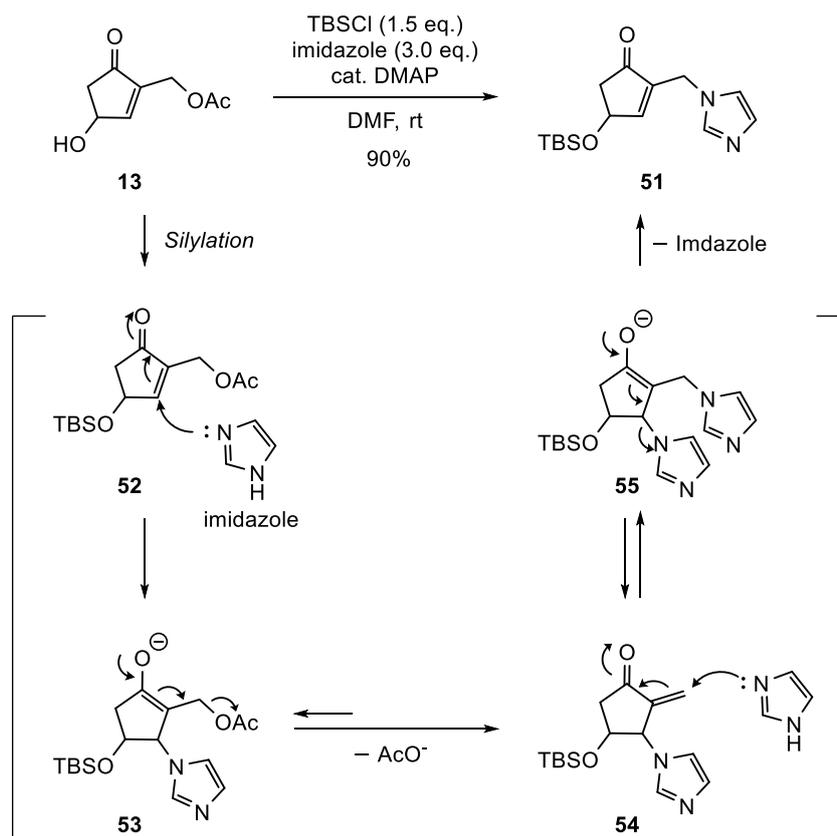
**Scheme 3.8 アセチル基からジエチルアミノ基への変換**

以上、選定したジアセチル体 **15** および MOM 体 **37** に対して HNEt<sub>2</sub> を作用させたマイケル付加、続く E1cB 脱離を鍵とするカスケード反応により、一工程で、ジエチルアミノ基に変換したコアブロック **48**, **50** を合成することに成功した。

### 3.4.3 従来のコアブロックと類縁体の合成

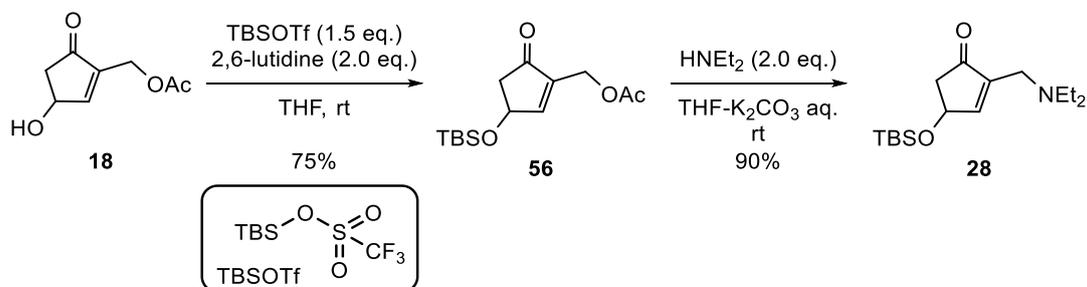
3.4.2 では、モノアセチル体 **13** にジエチルアミンを作用させた化合物 **49** の生成を確認したが、その単離には至らなかった。そこで、ヒドロキシ基の保護を先に行い、次いでジエチルアミノ基へ変換することで、疎水性を向上による生成物の単離を目指した。保護基は、従来のコアブロックを踏襲し、TBS アミン **28** とその類縁体をターゲットとした。

はじめに TBS 基による保護を試みた。最も一般的な条件である TBSCl をイミダゾール、DMAP 存在下作用させたところ、TBS 基による保護とイミダゾールによる置換が一挙に進行した化合物 **55** が得られた (Scheme 3.9)。これは目的とする化合物 **56** が生成した後、イミダゾールが塩基として作用しただけではなく、求核剤としても作用したため、前項 3.4.2 と同様にマイケル付加から続く、イミダゾール基への置換が進行した。また、イミダゾール以外の塩基、例えば、トリエチルアミン、DIPEA などの存在下では、反応は進行せず、原料 **13** を回収するのみだった。



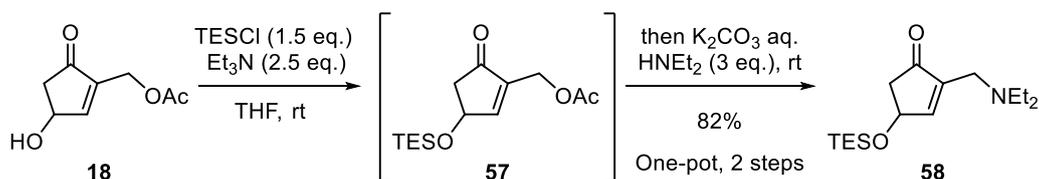
Scheme 3.9 TBS イミダゾール **55** の合成

TBSCl を作用させて、目的とする化合物 **56** を合成することは困難であったため、強力な TBS 基導入剤である TBSOTf を作用させ、目的物 **56** を合成した (Scheme 3.10)。その後、ジエチルアミノ基への変換を行い、従来のコアブロック **28** を得た。



Scheme 3.10 従来のコアブロック **28** の短工程合成

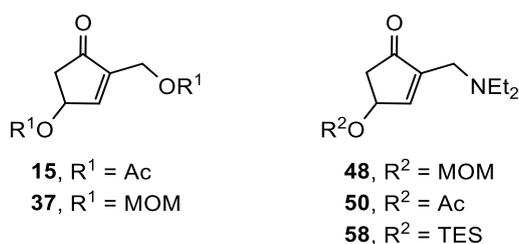
モノアセチル **13** から従来法と比較し、短工程で **28** を合成可能であるが、二級ヒドロキシ基の保護に非常に高価な TBS 基導入剤である TBSOTf を用いる必要があり、大量合成に適しているとは言えない。したがって、二級ヒドロキシ基のシリル化をより安価な試薬を用いて行う必要があるが、TBS 基導入剤として最も安価な TBSCl を作用させて **28** を得ることは困難である TBS 基の代わりに、より立体障害が小さいトリエチルシリル (TES) 基で保護した **28** の類縁体合成を行った (Scheme 3.11)。TESCl を無触媒、トリエチルアミン存在下で作用させたところ、反応は速やかに完結した。しかし、反応を停止させるために飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたところ、目的物 **57** が分解し、回収できなかった。そこで、反応を停止させずにジエチルアミンを加え、ジエチルアミノ基への変換をワンポットで行った。その結果、従来のコアブロックの類縁体 **58** を収率 82% で合成し、単離に成功した。



Scheme 3.11 従来のコアブロックの類縁体 **58** の合成

### 3.5 合成したコアブロック候補化合物に対するマイケル付加反応の検討

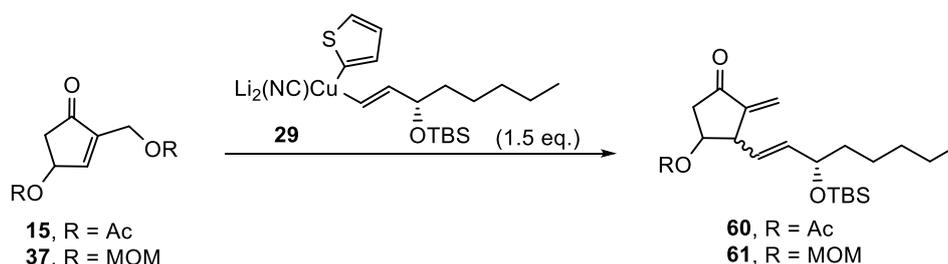
シクロペンテノン **2** から合成したコアブロックとして利用が期待される化合物を **Figure 3.4** に示す。次に、これら 5 つの候補化合物に対して、有機金属試薬を作用させた炭素鎖の導入を検討した。炭素鎖は (*S*)-(-)-1-Octyn-3-ol (>97%ee) から既知の合成法で調整可能な有機銅リチウム **29** [14a, 17] および 有機アルミニウム **59** [18] を使用した。



**Figure 3.4** 選定したコアブロック候補化合物

はじめに、PGE<sub>1</sub> (**25**) の短工程合成を目指し、ジアセチル体 **15**、および MOM 体 **37** に対して **29**、**59** を作用させた (**Table 3.5**, **3.6**)。しかし、いずれの条件でもマイケル付加体の生成を確認することはできなかった。この結果から、PGE<sub>1</sub> (**25**) のシクロペンテノン (*R*)-**2** からの最短合成は、**15**、**37** を用いて行うことは困難であると結論付けた (**Scheme 3.4**, (*R*)-**2** → **36** → **33**)。

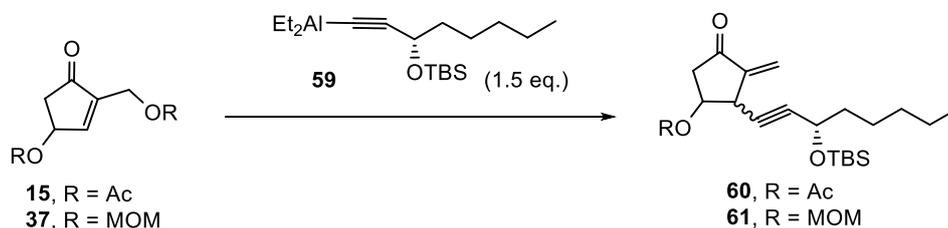
**Table 3.5** 有機銅リチウム **29** に対するジアセチル体 **15**、MOM 体 **37** の反応性



entry	R	conditions	products	results
1	Ac	THF-Et <sub>2</sub> O, -78 °C	<b>60</b>	N. R.
2	Ac	THF-Et <sub>2</sub> O, -78 °C → rt	<b>60</b>	N. R.
3	MOM	THF-Et <sub>2</sub> O, -78 °C	<b>61</b>	N. R.
4	MOM	THF-Et <sub>2</sub> O, -78 °C → rt	<b>61</b>	Decomp.

N. R. = No reaction

**Table 3.6** 有機アルミニウム **59** に対するジアセチル体 **15**, MOM 体 **37** の反応性

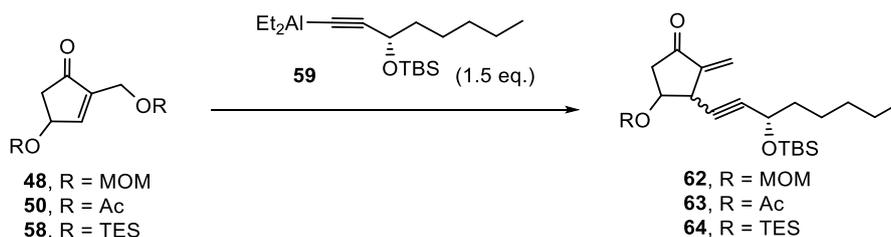


entry	R	conditions	products	results
1	Ac	toluene, 0 °C	<b>60</b>	N. R.
2	Ac	toluene, rt	<b>60</b>	N. R.
3	MOM	toluene, 0 °C	<b>61</b>	Decomp.

N. R. = No reaction

次に、ジエチルアミノ基で修飾した化合物 **48**, **50**, **58** について調査した。はじめに、調整が容易な有機アルミニウム **59** を用いて検討した (Table 3.7)。MOM 体 **48** に対して **59** を作用させたところ、マイケル付加体 **62** を低収率で与えたが、複雑な混合物も多数確認された。**59** は **53** とは全く反応せず、原料を回収するのみだった。一方で、従来のコアブロックの類縁体である **58** は速やかに反応が進行し、複雑混合物を与えることなく、良好な収率で目的物 **64** を与えた。

**Table 3.7** 有機アルミニウム **59** に対する MOM 体 **48**,  
アセチル体 **50**, TES 体 **58** の反応性



entry	R	conditions	products	yield (%)
1	MOM	toluene, rt	<b>62</b> <sup>a</sup>	18
2	Ac	toluene, rt → 80 °C	<b>63</b>	N. R.
3	TES	toluene, 0 °C → rt	<b>64</b> <sup>b</sup>	88 <sup>c</sup>

(a) **62** was isolated as a single isomer. (b) **64** was isolated as a geometric mixture (c) trans/cis = 5:2

以上の検討により、有機金属試薬と良好な反応性を示すコアブロック候補化合物は TES 体 **58** のみであることが示された。

### 3.6 二成分連結法による PGE<sub>1</sub> methyl ester の合成

3.4 で合成したコアブロック候補化合物に関して、有機金属試薬との反応を 3.5 で行ったところ、従来のコアブロック **28** の類縁体である TES 体 **58** において迅速かつ良好な収率でマイケル付加体 **64** を与えた。この結果をもとに、シクロペンテノン (*R*)-**2** から PGE<sub>1</sub> (**25**) の前駆体である PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成を行った (Scheme 3.12)。

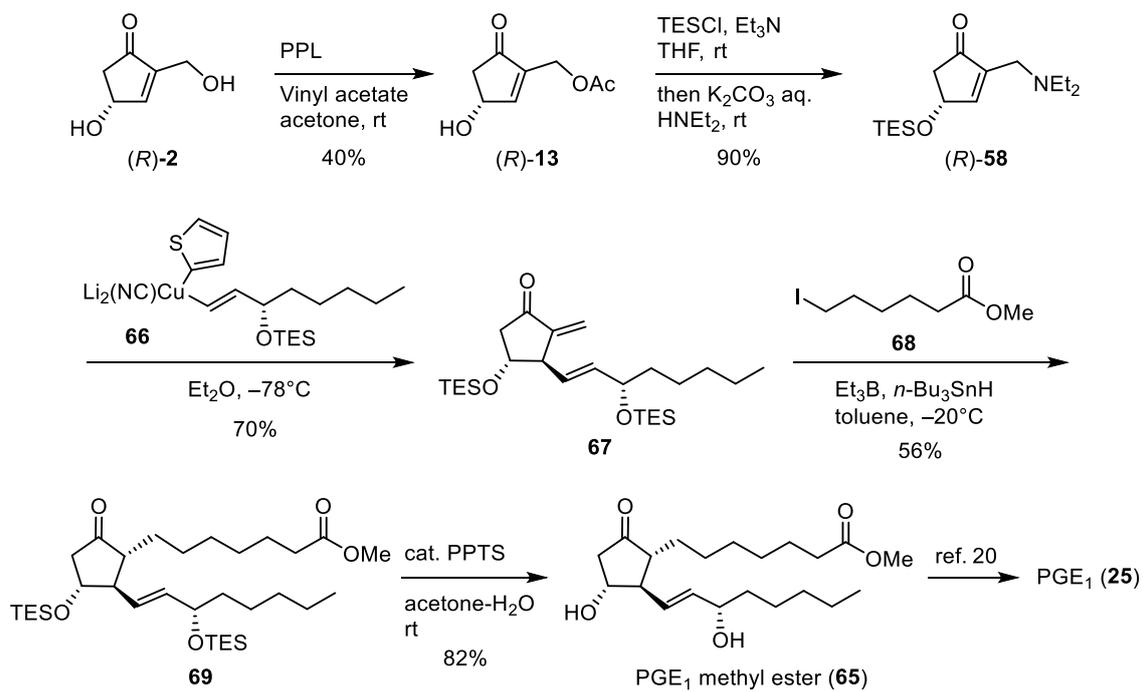
これまでラセミ化合物 **2** で予備検討を行っていたが、PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成に際して、第 2 章で光学分割により分取した (*R*)-**2** を出発原料として用いた。(*R*)-**2** に対して PPL 存在下、酢酸ビニルを作用させ、モノアセチル体 (*R*)-**13** とした後、TES 基による保護、続くジエチルアミノ基への変換を順次行い、(*R*)-**58** を収率 90% で得た。

次に有機銅リチウム **66** を作用させ、マイケル付加体 **67** を収率 70% で得ることに成功した。また、合成の最終段階で保護基の除去を同時に行うため、有機銅リチウム試薬のヒドロキシ基の保護基を TBS 基から TES 基に変更した。

続いて、 $\alpha$  側鎖 **68** の導入を行った。従来の手法では、加熱条件下におけるラジカル反応で  $\alpha$  側鎖を導入していたが、4 : 1 の存在比で不要な  $\beta$  体が混入しており立体選択性に難がある [14b]。そこで、低温下 ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) におけるラジカル反応により、立体選択性が向上すると考えた。トリエチルボラン ( $\text{Et}_3\text{B}$ ) をラジカル発生剤として使用し、ノルマルブチルスズヒドリド (*n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) を低温下 ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) で作用させた立体選択的  $\alpha$  側鎖の導入を試みたところ、**69** を単一立体異性体として得ることに成功した。しかし、その収率は 56% と中程度にとどまった。また、*n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  よりも毒性が低く、環境負荷の小さい水素源としてトリス (トリメチルシリル) シラン  $\{(\text{TMS})_3\text{SiH}\}$ 、トリエチルシラン ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) を用いて検討を行ったが、目的物 **71** は得られず基質の分解のみを確認した。

最後に、触媒量の PPTS を用いた穏和な条件下で、保護基の除去を行い、PGE methyl ester (**72**) を合成した。得られた **72** の各スペクトルおよび旋光度  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -46.8$  ( $c = 0.93$ , MeOH); lit<sup>19</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -55.6$  ( $c = 0.33$ , MeOH) $\}$  は良い一致を示した。また、Spurらは **72** から酵素を用いた加水分解により PGE<sub>1</sub> (**25**) へと誘導した<sup>[20]</sup>。

以上により、本合成は PGE<sub>1</sub> (**31**) の形式合成を達成したと言える。

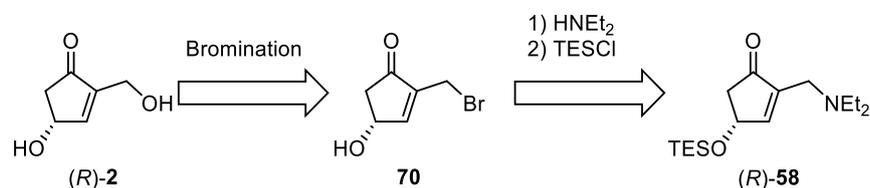


Scheme 3.12 PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成

### 3.7 工業的合成を視野に入れたコアブロックの純化学合成法の開発

前項 3.6 で PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成を達成した。しかし、そのコアブロックである (*R*)-**58** はブタ由来の酵素である PPL を用いて合成している。日本における医薬品医療機器等法に基づいて厚生労働大臣が定めた医薬品等の品質管理基準である GMP (Good Manufacturing Practice) [21]において、生物由来 (ブタ、ヒツジ、ヒト) の酵素を用いて製造した化合物は、ウイルスクリアランス試験を行い、その原料中に混入するウイルスが除去されているかを確認しなければならないため、本研究で誘導した (*R*)-**58** を医薬品原料として使用する際に、時間的・金銭的コストの発生が予測される。

この背景を踏まえ、生物由来の酵素を用いない純化学合成による (*R*)-**58** の合成法の開発を検討した。ジエチルアミノ基への変換に必要な条件として、1級のアリルアルコール部位が脱離能を有していることである。現在、1級ヒドロキシ基の位置選択的アセチル化は PPL を用いることでしか、誘導できていない。また、2級ヒドロキシ基を別途 TES 基で保護する必要があり、化学合成によりアセチル化を達成することは難しいと考えた。そこで、同様の E1cB 脱離を誘起させると考えられるブロモアリル体 **70** へと変換し、ジエチルアミノ基に置換、TES 基による保護を順次行うことで、PPL を用いずに (*R*)-**58** を合成可能であると考えた (Scheme 3.13)。

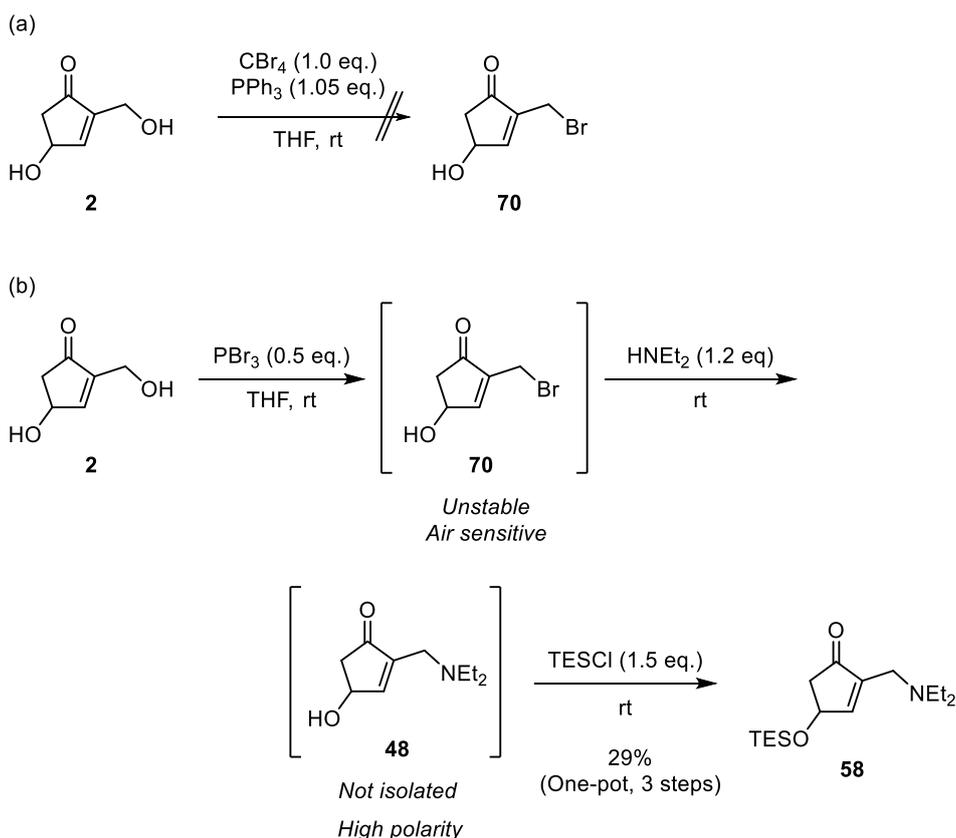


Scheme 3.13 純化学合成による (*R*)-**58** の合成計画

反応条件の検討は、ラセミ化合物 **2** を用いて行った。はじめに、トリフェニルホスフィン (PPh<sub>3</sub>) と四臭化炭素 (CBr<sub>4</sub>) を用いたアップル反応を試みたが、目的物は得られず、原料の分解のみを確認した (Scheme 3.14a)。

三臭化リン (PBr<sub>3</sub>) を作用させたところ、出発原料の消失および、ブロモアリル体 **70** と予想されるスポットが TLC 上で観測できたものの、反応を停止するため、水を加えたところ生成物が分解した (Scheme 3.14b, **2** → **70**)。そのため、反応を停止せずに <sup>1</sup>H NMR による生成物の確認を行った。しかしながら、水を添加しない場合においても目的物 **70** を観測することはできなかった。この検証から、ブロモ体 **70** は、安定性が低く、空気 (湿気) や水で分解しやすいと考えられた。そこで、**70** を単離・精製することなく、原料の消失を TLC 上で確認した後、すぐにジエチルアミンを加えた。添加後、反応は速やか進行し、アミノ体

54 を粗生成として観測することに成功したが、先の検討 (Scheme 3.8) により、アミノ体 54 の分液抽出やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製は困難であることが明らかとなっている。そこで、さらに続けて TESCO を加えた。TESCO を添加後、2 級ヒドロキシ基のシリル化は円滑に進行し、58 を与えた。以上の結果、反応を停止させずに、順次試薬を加えるワンポット合成法により、酵素を使わずに目的物 58 が得られることを見出した。

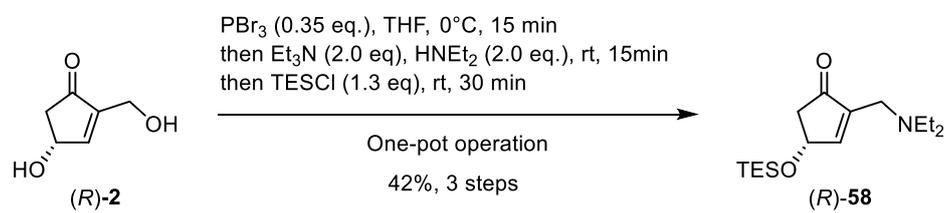


**Scheme 3.14** 純化学合成による 58 の合成検討 (a) アッペル反応によるプロモアリル化の検討 (b) ワンポット合成による 58 の合成法の開発

以上の知見をもとに、コアブロック (*R*)-58 の合成に向けて反応条件を最適化した (Scheme 3.15)。最適化した反応条件では、プロモ化を 0 °C で行った後、トリエチルアミンを添加することで、PBr<sub>3</sub> とヒドロキシ基の反応により生成した亜リン酸と塩を形成した。その後、ジエチルアミンを加えることで、亜リン酸の影響を受けずに、ジエチルアミノ基への変換が効率に行われた。最後に、TES 基による保護を行い、鍵中間体 (*R*)-65 を収率 42%、3 工程、ワンポットで得ることに成功した。

以上の検討により、PGE<sub>1</sub> methyl ester (65) の合成研究に用いたコアブロック (*R*)-58 の

純化学合成を達成した。



Scheme 3.15 最適化したワンポット合成によるコアブロック (R)-65 の合成

### 3.8 まとめ

第3章では、シクロペンテノン **2** から有用化合物を合成することができれば、新たなバイオマス利用分野が開拓できる考え、医薬品として使用されているプロスタグランジン類 (PGs) に注目し、その一つである PGE<sub>1</sub> (**25**) をターゲットとして、**25** の前駆体である PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成研究に着手した。

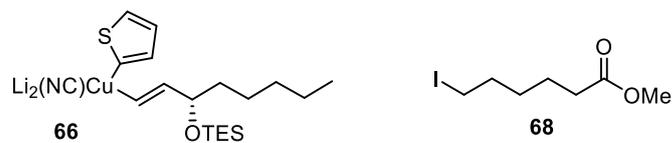
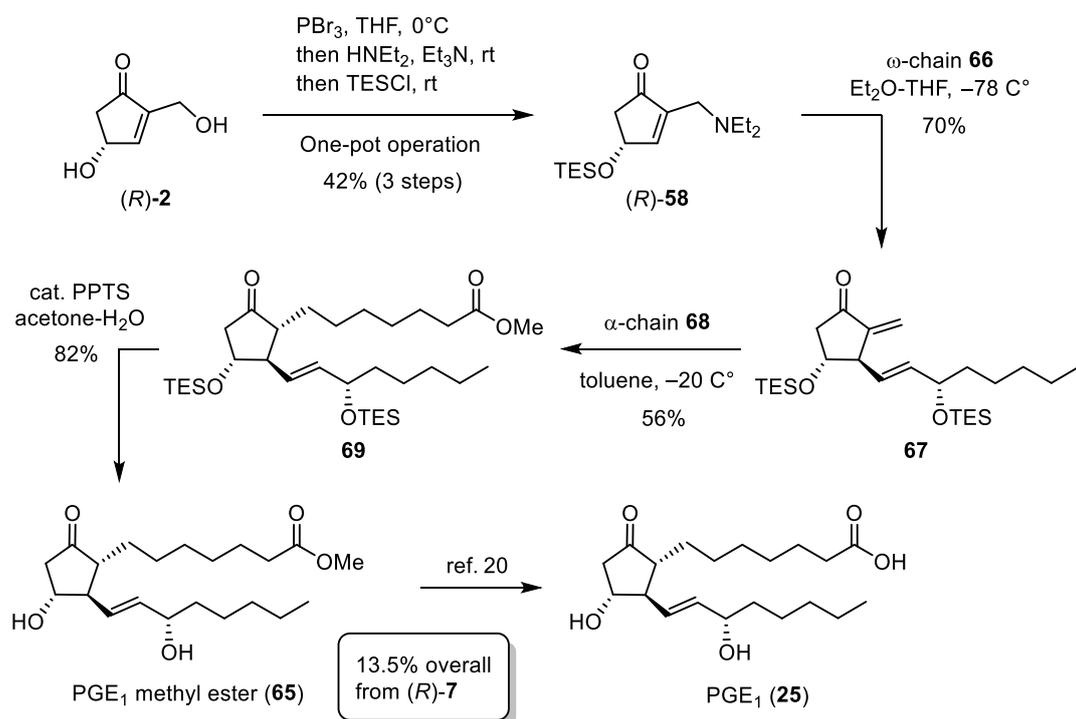
**2** を出発原料とした **65** の合成に向けて立案した合成計画に基づき、炭素鎖を導入可能なコアブロック候補化合物の合成に着手した。**2** のヒドロキシ基の保護とジエチルアミノ基への変換について検討した際、求核性を有する塩基を作用させたマイケル付加-E1cB 脱離カスケード反応を見出すに至った。この検討により、コアブロック候補化合物として **Figure 3.4** に示す 5 つの化合物を選定した。

選定した化合物に対して炭素鎖を導入するため、有機金属試薬を作用させたマイケル付加反応を検討した。この検討により、有機金属試薬による炭素鎖の導入に利用可能なコアブロックは TES 基で保護し、ジエチルアミノに置換した化合物 **58** のみであることが明らかとなった。

以上の予備検討をもとに、光学活性体 (*R*)-**2** を出発原料とした PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の全合成に着手した。PPL による位置選択的なアセチル化を行った後、TES 基による保護、ジエチルアミノ基への変換を行い光学活性なコアブロック (*R*)-**58** を合成した。得られた (*R*)-**58** に対して ω 側鎖 **66**、α 側鎖 **68** を順次導入し、最後に穏和な条件で TES 基の除去を行い、PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成に成功した。

加えて、先に見出したモノアセチル体 **13** を経由したコアブロック **58** をより効率的に合成するための検討を行った。**2** の位置選択的なブロモ化を PBr<sub>3</sub> により行った後、反応を停止せずジエチルアミン、TESCl を順次追加することでコアブロック (*R*)-**58** (収率 42%) をワンポットで得ることに成功した。続いて、光学活性なシクロペンテノン (*R*)-**2** からワンポットで得られた (*R*)-**58** に対して側鎖の導入および脱保護を行うことで、最終的に PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) を純化学合成により、総収率 13.5% で得ることに成功した (**Scheme 3.16**)<sup>[1]</sup>。

今回見出したマイケル付加-E1cB 脱離カスケード反応によるコアブロックの純化学合成法は、従来の方法と比較し、工程数の大幅な削減により、3 工程でコアブロック (*R*)-**65** へと誘導可能である。また、各工程における精製も不要であり、最終工程でのみ精製することで大幅なコストの削減を見込める。従って、これまでに報告されたとの合成法よりも短工程かつ効率的にコアブロックを合成したと言える。



Scheme 3.16 純化学合成による PGE<sub>1</sub> methyl ester の合成<sup>[1]</sup>

参考文献 (第3章)

1. T. Kamishima, T. Nonaka, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1691.
2. Y. Koseki, T. Watanabe, T. Kamishima, E. Kwon, H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1324.
3. D. Fisher, L. I. Palmer, J. E. Cook, J. E. Davis, J. R. de Alaniz, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4105.
4. S. P. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744.
5. M.W. Goldblatt, *Chem. Ind. (London)* **1933**, *52* 1056.
6. U.S. von Euler, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **1934**, *175*, 78.
7. (a) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta. Chem. Scand.* **1957**, *11*, 1086. (b) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta. Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1701. (c) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta. Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1693. (d) S. Bergström, *Science*, **1967**, *157*, 382.
8. J. R. Vane, Y. S. Bakhle, R. M. Botting, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, *38*, 97.
9. C. D. Funk, *Science* **2001**, *294*, 1871.
10. B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 10070.
11. S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Grée, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286.
12. E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675.
13. R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717.
14. (a) S. Okamoto, Y. Kobayashi, H. Kato, K. Hori, T. Takahashi, J. Tsuji, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5590. (b) N. Ono, Y. Yoshida, K. Tani, S. Okamoto, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6427.
15. 高橋泰裕 “キラルテクノロジーの工業化 第11編 不斉合成—不斉触媒合成 第2章 不斉合成・光学分割技術によるプロスタグランジン類の開発”, 株式会社シーエムシー出版, **1998**, *1*, 161.
16. (a) D. C. Blakemore, J. Bryans, P. Carnell, M. J. Field, N. Kinsella, J. K. Kinsora, L. T. Meltzer, S. A. Osborne, L. R. Thompson, S. C. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 248. (b) G. S. -Hu, J. Y. -Xing, Z. X. -Zhi, T. -Y. Qiang, *Chin. J. Chem.*, **2006**, *24*, 595. (c) M. R. Binns, R. K. Haynes, A. A. Katsifis, P. A. Schober, S. C. Vonwiller, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1565.
17. L. T. Boulton, D. Brick, M. E. Fox, M. Jackson, I. C. Lennon, R. McCague, N. Parkin, D. Rhodes, G. Rucroft, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 138.
18. T. Tanami, K. Kameo, N. Ono, T. Nakagawa, S. Annou, M. Tsuboi, K. T. S. Okamoto,

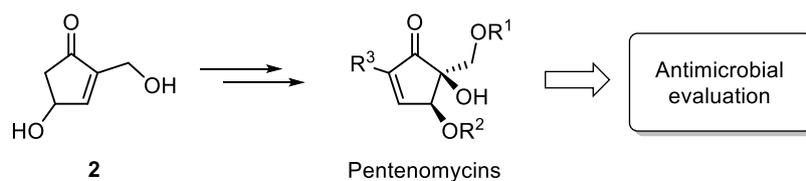
- F. Sato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1507.
19. Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450.
20. A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J.-J. Godfroid, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655.
21. PIC/S GMP ガイドライン, アネックス 2, 19b より抜粋

## 第 4 章

### Pentenomycin I および誘導体の合成と活性評価

## 4.1 緒言

第4章では、シクロペンテノン **2** を利用した創薬研究分野への展開として、有用な生物活性を有する天然物の合成研究と活性評価に取り組んだ。抗菌活性を有する pentenomycin I をターゲットとし、構造活性相関研究を目的とした天然物合成ならびに誘導体合成を行った。



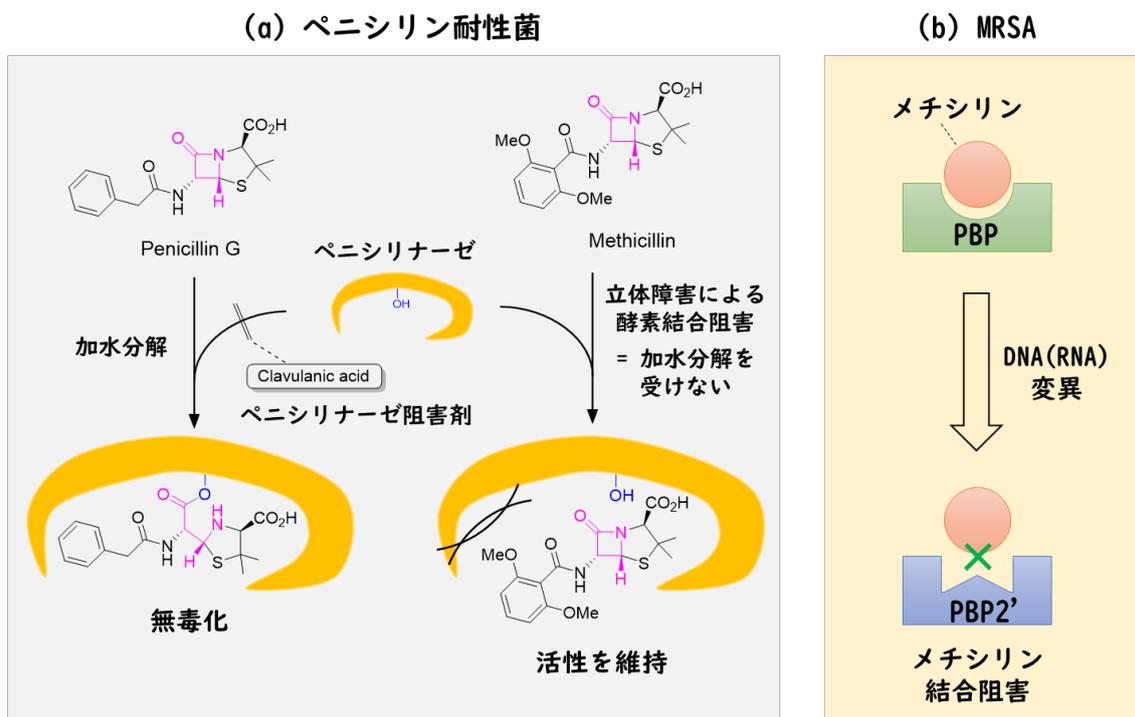
Scheme 4.1 第4章の概略

## 4.2 薬剤耐性菌と抗菌薬の現状

### 4.2.1 薬剤耐性菌の出現

20 世紀初頭、イギリスのフレミング博士により、世界初の抗生物質としてペニシリンがアオカビ培養液から発見された<sup>[1]</sup>。その後、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質に分類されるペニシリン G が実用化され、現在に至るまで様々なペニシリン系抗生物質が開発され、世界中の医療現場で利用されている。

しかし、医療現場でのペニシリンの乱用が引き金となり、ペニシリン耐性菌が出現し、大きな問題となった。初期のペニシリン耐性菌は、ペニシリンの  $\beta$ -ラクタム環構造を加水分解する酵素である  $\beta$ -ラクタマーゼ (ペニシリナーゼ) により分解、無毒化していた (**Figure 4.1a**)<sup>[2]</sup>。この問題の対処には、ペニシリナーゼを不可逆的に阻害するクラブラン酸との併用が行われた<sup>[3]</sup>。さらに、ペニシリナーゼによる分解を受けないペニシリン系抗生物質メチシリンが開発されたが、そのわずか数年後にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の出現が確認された。ペニシリンは、細菌の細胞壁のペプチドグリカン合成の最終段階に作用するペニシリン結合タンパク質 (PBP) に結合し、活性を示すのに対して、MRSA は PBP の変異型 PBP2' を獲得したため、ペニシリンをはじめとする  $\beta$ -ラクタム抗生物質との結合能が弱い<sup>[4]</sup>。そのため、MRSA はメチシリンを含めた全ての  $\beta$ -ラクタム抗生物質に対する耐性を獲得した多剤耐性菌として、現在の医療現場で問題となっており、解決が望まれている<sup>[5]</sup>。



**Figure 4.1 抗菌薬に対する耐性化メカニズム**

**(a) ペニシリン耐性菌 (b) MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌**

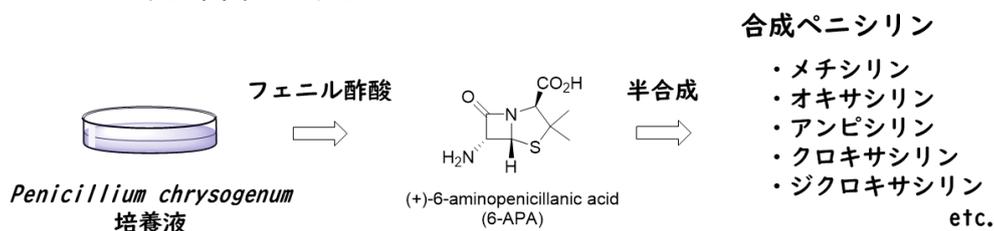
耐性菌の問題はペニシリンに限ったものではない。現在の医療関連感染における主な耐性菌として、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌 (ESBL)、多剤耐性結核菌 (MDR-TB) などが挙げられる<sup>[6]</sup>。これらは、常在菌あるいは日和見感染の原因菌として知られており、誰にでも罹患する可能性がある。また、耐性菌の占める割合は年々増加傾向にある。さらに近年、耐性菌に対する切り札のような立ち位置であったカルバペネム系抗菌薬に対する性菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の出現が確認された<sup>[7]</sup>。CRE 感染症に有効な抗菌剤はごくわずかであるため、既存の抗菌剤に耐性を獲得した多剤耐性菌が大量に出現し、世界中に広がった場合、人類の生存が危ぶまれる。

## 4.2.2 抗菌薬の研究開発における課題

4.1.1 に記述した通り、既存の抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっている。従って、新規抗菌薬の開発が求められているが 1980 年代から続く抗菌薬の開発は化合物構造の基礎骨格（例：β-ラクタム骨格、4-キノロン骨格など）に対して官能基修飾を施す、半合成もしくは誘導体合成が主流である (Figure 4.2)<sup>[8]</sup>。

実際、この戦略により、これまで多くの抗生物質が医療現場に提供されたが、MRSA のような抗菌薬と結合しない耐性菌も増えてきた。そのため、現在臨床で使用されている抗菌薬とは異なる構造的特徴を有する抗菌薬の開発が、現在強く求められている。

### ペニシリン系抗菌薬の開発



### キノロン系抗菌薬の開発

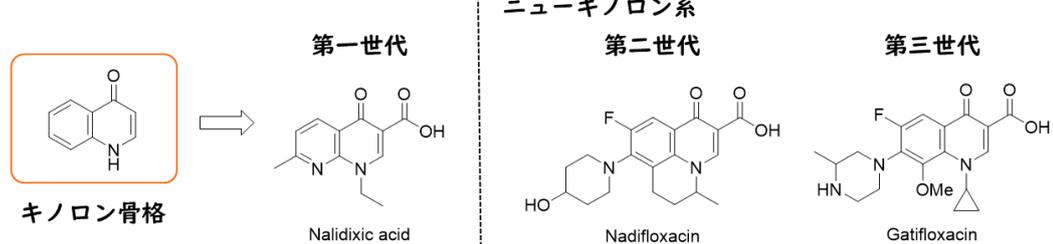
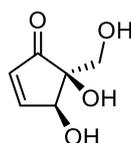


Figure 4.2 従来の抗菌薬開発戦略

### 4.3 Pentenomycin I の発見と現状

新たな抗菌薬の開発を目指して、本研究ではシクロペンテノン骨格を有する pentenomycin I (71) に注目した (Figure 4.3)。



Pentenomycin I (71)

Figure 4.3 Pentenomycin I の構造

#### 4.3.1 Pentenomycin I の発見と抗菌活性

Pentenomycin I (71) は、1973年に海野らにより、グラム陽性細菌に分類される真正細菌の一種である *Streptomyces eurythermus* から単離・構造決定されたシクロペンテノン骨格を有する天然有機化合物であり、グラム陽性菌・陰性菌に対して抗菌活性作用を示すことが知られている<sup>[9-11]</sup>。しかし、2の抗菌活性は中程度であり、単離された71の官能基修飾に得られた誘導体の抗菌活性も既存の抗菌薬より弱い活性を示した<sup>[11]</sup>。そのため、当時の抗菌薬の開発競争で注目されていたセフェム系、ニューキノロン系抗菌薬の急速な発展により淘汰された。

しかしそのような背景下、近年、既存の抗菌薬に対する耐性菌の増加が問題となっており、既存の抗菌薬にはないシクロペンテノン構造と、グラム陽性菌のみならず陰性菌に対しても抗菌作用を示すことから、71は再び注目されている<sup>[12-24]</sup>。

グラム陽性菌はペプチドと糖からなる高分子化合物の一種であるペプチドグリカン層が細胞壁のほとんどを占めている。一方、グラム陰性菌は薄いペプチドグリカン層と外膜の2つの層により細胞壁を構成している。外膜にはリポ多糖やリポタンパク、ポーリンが存在するため、巨大分子もしくは疎水性の物質を無作為に取り込むことはない。従って、一般的にグラム陰性菌の細胞壁を透過する抗菌化合物の分子量は600以下かつ親水性であることが好ましいと提唱されている (Figure 4.4)<sup>[25]</sup>。

以上より、多数のヒドロキシ基とシクロペンテノン構造を有し、かつ低分子化合物 (分子量128) である pentenomycin I (71) から高い抗菌活性を有する誘導体の合成ができれば、グラム陰性・陽性菌の両方に対する新規抗菌薬の開発が期待できる。

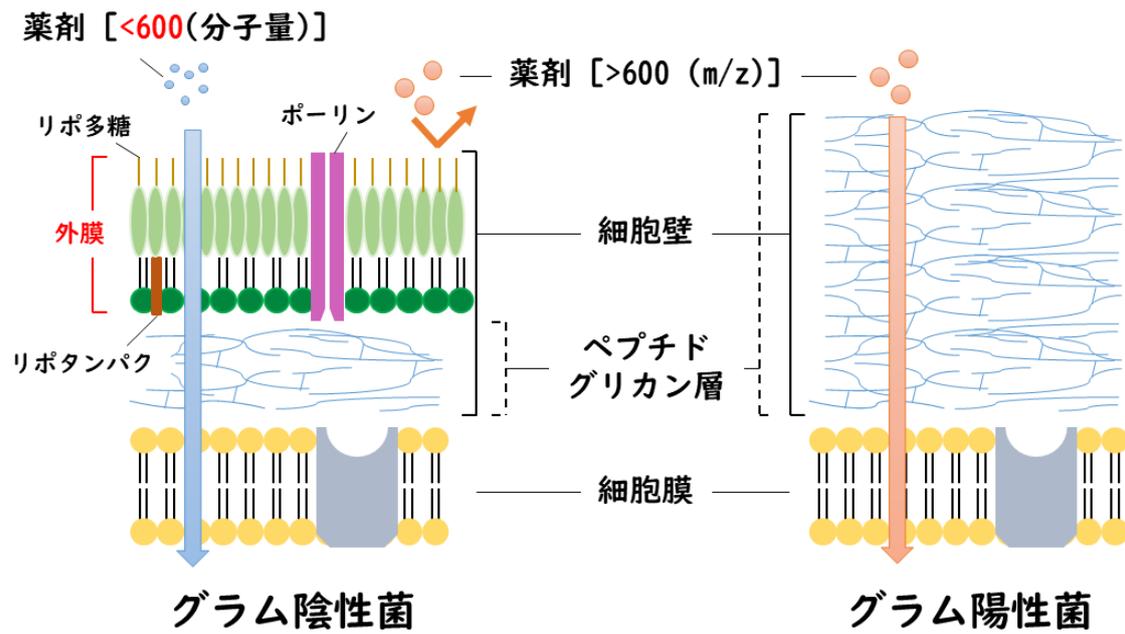
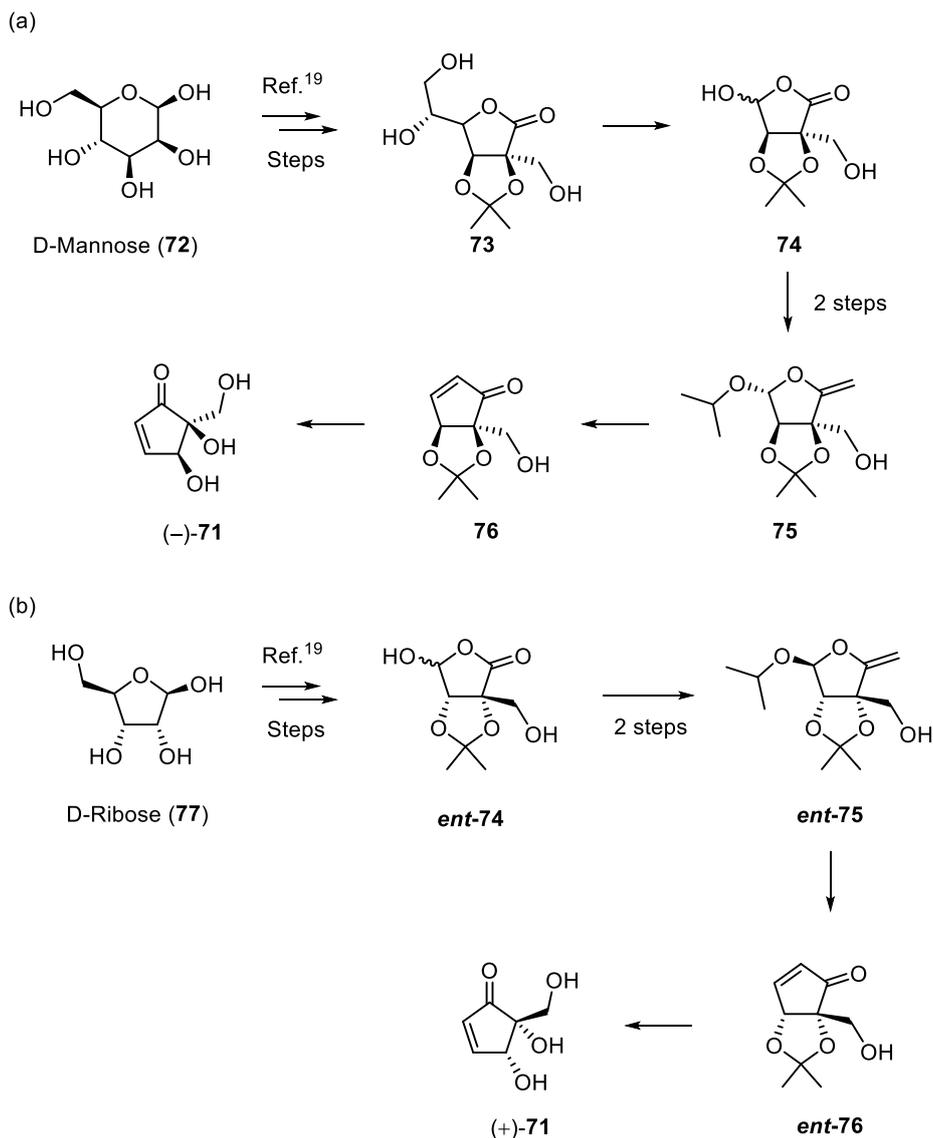


Figure 4.4 グラム陰性菌とグラム陽性菌の構造および物質透過性

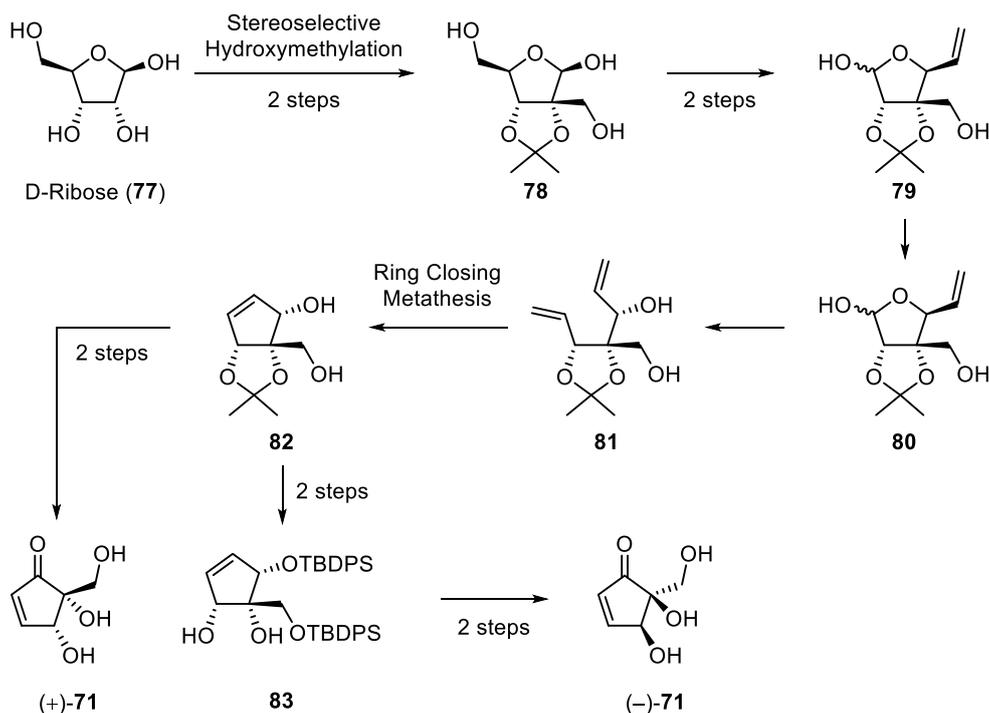
#### 4.3.2 Pentenomycin I の合成研究

Pentenomycin I (**71**) が注目を集めてから、誘導体を含めた **71** のエナンチオ選択的合成およびラセミ合成について様々な方法が報告された<sup>[12-24]</sup>。中でも、近年、天然型である(-)-**71** を D-Mannose (**72**) から合成し、非天然型である (+)-**73** を D-Ribose (**77**) からそれぞれ合成する手法が Rao らにより報告された (Scheme 4.2)<sup>[18, 22]</sup>。



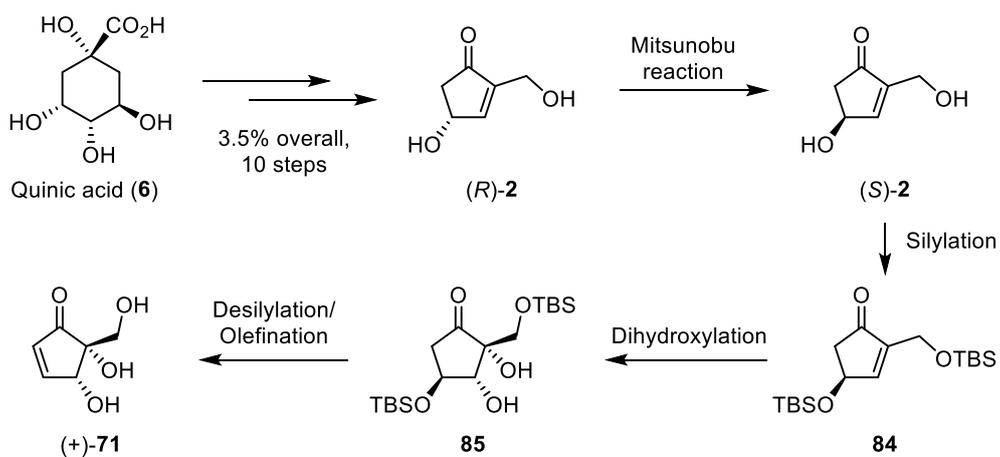
Scheme 4.2 Rao らによる (+)/(-)Pentenomycin I (**71**) の合成 (a) D-マンノース (**72**) を原料とする (-)-**71** の合成. (b) D-リボース (**77**) を原料とする (+)-**71** の合成

そして、Pal らは、立体選択的ヒドロキシメチル化、グリニャール反応および閉環メタセシスを鍵反応とすることで、単一の出発原料である **77** から、(+)/(-)-**71** をそれぞれ合成した (**Scheme 4.3**)<sup>[18, 23]</sup>。今日までに報告されている合成法はいずれも興味深いものであるが、それらの多くは立体選択的およびエナンチオ選択的な合成を実現するために多段階となる傾向にある。



**Scheme 4.3** Pal らによる D-リボースからの (+)/(-)-Pentenomycin I (**73**) の合成

一方、数多く報告された合成法の中で、Elliott らは最短工程で合成した (**Scheme 4.4**)<sup>[24]</sup>。(S)-**2** を TBS 基による保護、ジヒドロキシル化、脱保護続くオレフィンの形成により、わずか3工程で (+)-**71** の合成を達成している。しかしながら、(S)-**2** はキナ酸 (**6**) から合成した (R)-**2** の2級ヒドロキシ基の立体を反転して得ているため原料の確保が課題として挙げられる。

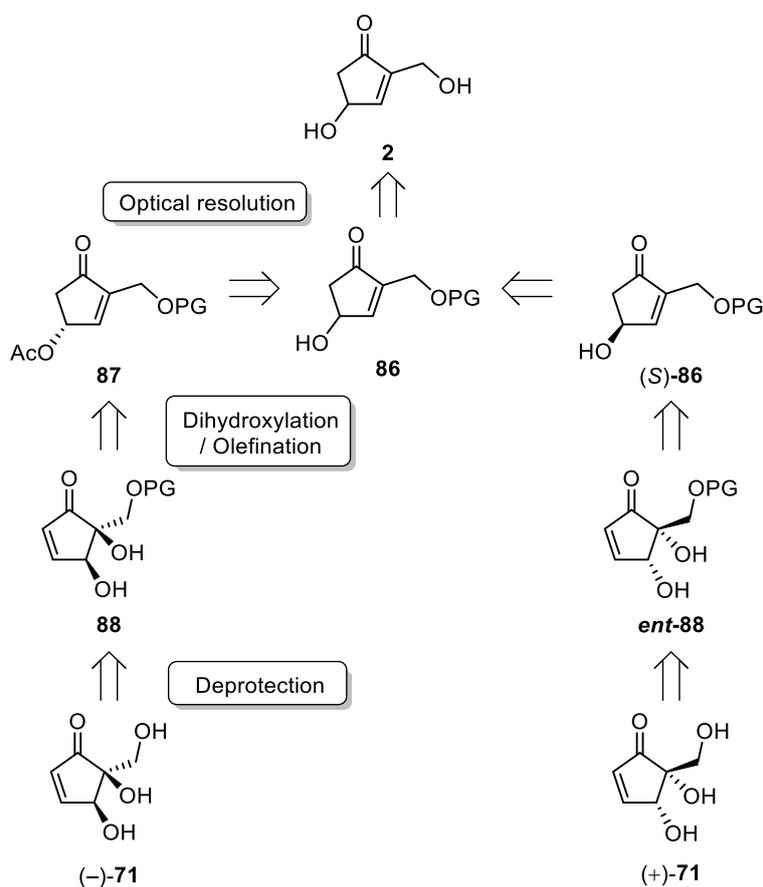


Scheme 4.4 Elliott による (+)-pentenomycin I (71) の合成

#### 4.4 (+)/(-)-Pentenomycin I の合成計画

第2章では、2-DG (1) からシクロペンテノン **2** を簡便に得るに至った。そこで、得られたラセミ体である **2** から光学分割を経由した合成法が確立できれば、反応工程数を抑えて同一の出発原料からエナンチオ選択的に (+)/(-)-Pentenomycin I (**71**) が合成可能であると考えた。

合成計画を **Scheme 4.5** に示す。**71** は合成の最終段階で、保護基の除去により誘導し、その前駆体 **88** は、光学活性なアセチル体 **87** あるいはヒドロキシ体 **86** のジヒドロキシ化とオレフィン部位の構築により誘導可能であると考えた。また、**87** および **86** は、シクロペンテノン **2** の一級ヒドロキシ基を位置選択的に保護した後、酵素を用いた光学分割により、それぞれ分取を検討した。



**Scheme 4.5** (+)/(-)-Pentenomycin I (**71**) の合成計画 (PG = Protective groups)

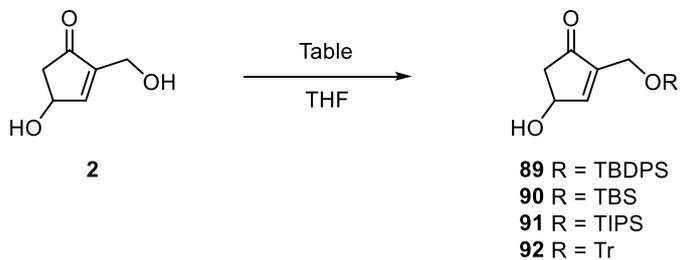
## 4.5 (+)/(-)-Pentenomycin I の合成

### 4.5.1 位置選択的ヒドロキシ基の保護

合成計画 **Scheme 4.5** に従い、はじめに位置選択的な一級ヒドロキシ基の保護に着手した。3.3.1 で行った検討により、嵩の小さい保護では二級ヒドロキシ基も同時に保護されることが知見として得られている。また、DMAP などの触媒を添加した際にも位置選択性が低下することが報告されている<sup>[26]</sup>。従って、嵩高い保護基と塩基のみを作用させ、シクロペンテノン **2** の位置選択的な一級ヒドロキシ基の保護を検討した (**Table 4.1**)。

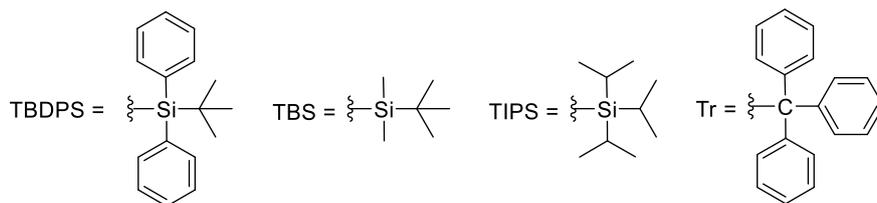
嵩高いシリル化剤である TBDPSCl を作用させたが、未反応の原料を回収するのみだった。一方、TBSCl を用いた際、反応は緩やかに進行し、目的物 **90** を収率 82% で得ることに成功した。次に、TIPCl を作用させたが、**91** の生成は確認できなかった。最後に、非常に嵩高い保護基であるトリチル (Tr) 基による保護を検討した。トリチルクロリド (TrCl) を無触媒条件下で作用させた際、反応は全く進行しなかった。一方、DMAP を触媒として添加した際、反応は緩やかに進行した。しかし、原料は完全に消費されたものの、目的物 **92** は低収率にとどまった。以上の検討の結果、**2** の位置選択的な TBS 基による保護を効率的に行うことに成功した。

**Table 4.1** 一級ヒドロキシ基の位置選択的保護の検討



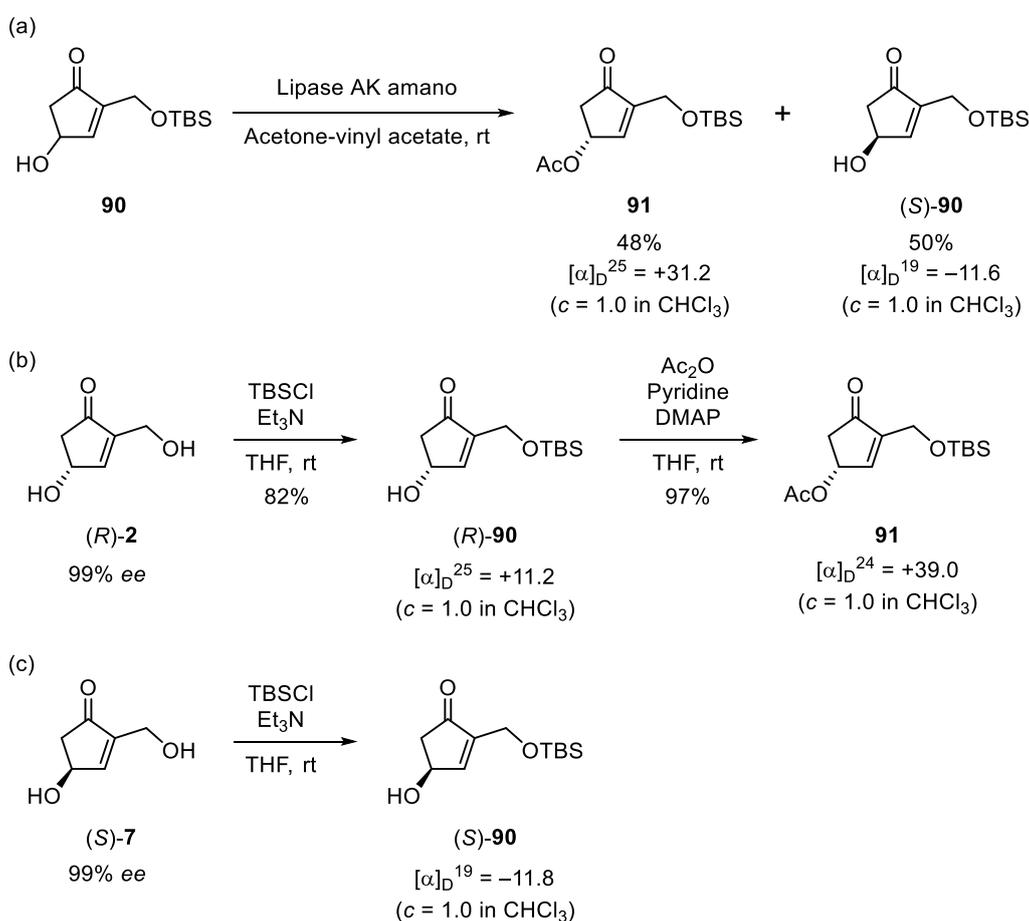
entry	conditions	products	yield (%)
1	TBDPSCI, Et <sub>3</sub> N, RT, overnight	<b>89</b>	N. D.
2	TBSCl, Et <sub>3</sub> N, RT, overnight	<b>90</b>	82
3	TIPSCI, Et <sub>3</sub> N, RT, overnight	<b>91</b>	trace
4	TrCl, Et <sub>3</sub> N, RT, overnight	<b>92</b>	N. D.
5	TrCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, RT, overnight	<b>92</b>	29

N. D. = Not detected



#### 4.5.2 酵素による光学分割

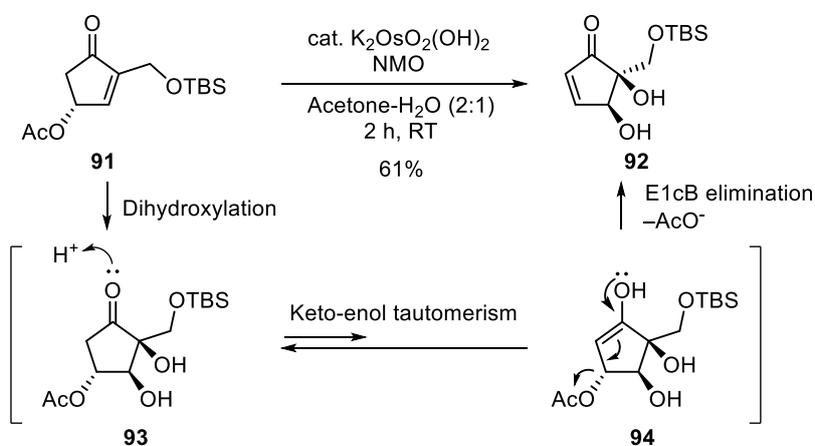
効率的にシクロペンテノン **2** の位置選択的 TBS 基による保護を達成したため、続いて、酵素を用いた光学分割を行った (Scheme 4.6a)。光学分割には菌類由来のリパーゼ AK アマノを使用した。**90** のアセトン-酢酸ビニル溶液にリパーゼ AK アマノを添加し、室温で一晩攪拌した。基質が十分に反応したと仮定して、ろ過による酵素の除去を行った。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製を行い、アセチル **91** と (*S*)-**90** を定量的に得た。各化合物の絶対立体配置は、(*R*)-**2** (99% *ee*) および (*S*)-**2** (99% *ee*) からそれぞれ調整したキラル化合物と比較して決定した (Scheme 4.6b, c)。



Scheme 4.6 酵素法による光学分割 (a) 酵素を用いた TBS 体 **90** の光学分割  
(b) (*R*)-**2** を原料としたアセチル体 **90** の合成 (c) (*S*)-**2** を原料とした TBS 体 **90** の合成

#### 4.5.3 オスミウム触媒存在下におけるジヒドロキシル化

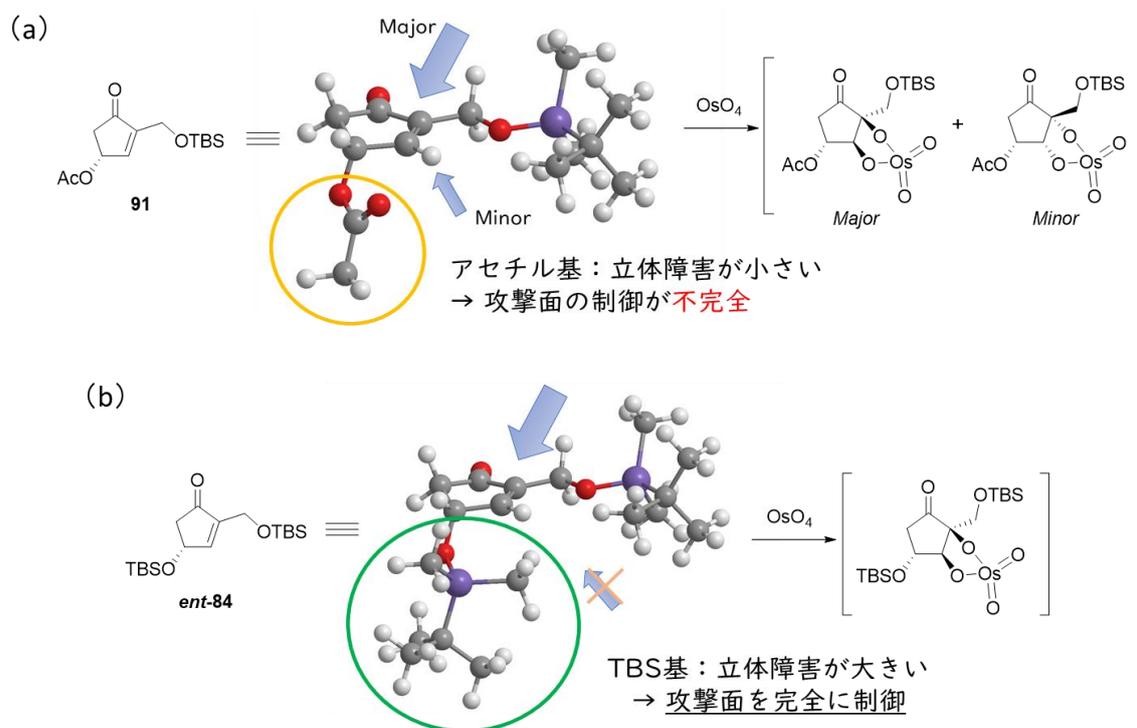
次に、ジヒドロキシル化について検討した (Scheme 4.7)。目的とするジヒドロキシル体 **92** に誘導するためオスミウム触媒を用いたジヒドロキシル化を行った。オスミウム触媒は、取り扱いが容易な固体オスミウム触媒、オスミウム(VI)酸カリウム二水和物 ( $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ ) を使用し、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (NMO) を再酸化剤として用いた。当初の計画ではジヒドロキシル化を行った後、アセチル基を足掛かりとした E1cB 脱離により、シクロペンテノン骨格を段階的に構築する予定だった (**93** → **94** → **92**)。しかしながら、得られた化合物を分析したところ、E1cB 脱離まで反応が一挙に進行した Pentenomycin 前駆体 **92** であった。生成したジヒドロキシル体 **93** が、反応液中に発生したプロトンによりエノール体を形成し (**93** → **94**)、その後、E1cB 脱離により酢酸イオンが脱離することで、シクロペンテノン骨格の構築に成功したと考えられる。しかし、構築したオレフィンに対してオスミウム触媒が付加することで、再度ジヒドロキシル化が進行することが危惧された。事実、反応を長時間行うことで **92** は徐々に分解した。そのため、反応を 2 時間で停止させ、pentenomycin 前駆体 **92** を最大収率 61% で得た。この際、未反応の **91** を 28% で回収した。



Scheme 4.7 pentenomycin 前駆体 **96** の合成

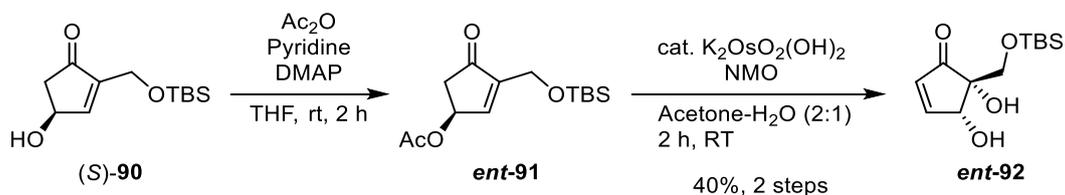
得られた **92** の光学純度をキラル HPLC で測定したところ、光学活性体である **91** を出発原料としたにもかかわらず、**92** の光学純度は中程度 (56% *ee*) であった。また (*R*)-**2** (99% *ee*) から調整した **92** も同様に光学純度の低下を確認した。この結果をオスミウムのオレフィンへの反応機構から推察した。オレフィンに対してオスミウムが付加する際、その立体制御が不完全であったと考えられる (Figure 4.5)。二級ヒドロキシ基をアセチル基で修飾し、ジヒドロキシル化を行った。しかし、アセチル基は比較的小さな官能基に分類される

ため、 $\alpha$  面側からのオスミウムの接近を完全に阻止することができなかった (**Figure 4.5a**)。一方、Elliott らは高い置換基である TBS 基で修飾しているため、オスミウムの付加する方向を完全に制御できたと考えられる (**Figure 4.5b**)<sup>[24]</sup>。



**Figure 4.5** 置換基によるオスミウムに対する遮蔽効果  
(a) アセチル基による立体障害 (b) TBS 基による立体障害

以上の検討により、光学純度は中程度であったが、ジヒドロキシル化-E1cB 脱離による pentenomycin 骨格の構築を一挙に行うことで pentenomycin 前駆体 **92** の合成に成功した。また、(*S*)-**90** からアセチル化を経由した同様の工程により **ent-92** を得た (**Scheme 4.8**)。



**Scheme 4.8** *ent-96* の合成

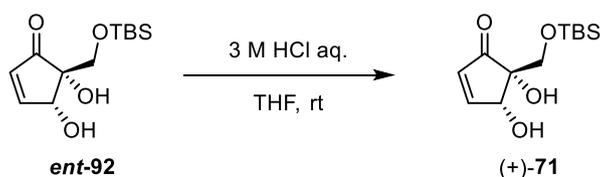
#### 4.5.4 保護基の除去：Pentenomycin I の合成

前節で得られた **92** に対して脱シリル化を行い、pentenomycin I (**71**) へと導いた (Table 4.2)。すでに報告された手法を踏襲し、強酸性条件下での TBS 基の除去を試みた (entry 1, 2)。しかし、トリフルオロ酢酸 (TFA) 水溶液を用いた際、反応は全く進行せず、濃塩酸を用いた際、生成物の分解まで短時間で進行した。そこで希塩酸から徐々に濃度を上昇させ、最適な条件を探索したところ 3 M HCl 水溶液を用いた際に収率 48% で **71** を得た (entry 3-5)。また、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を作用させた際、基質の分解がみられた (entry 6)。

以上の検討により、脱保護の最適な条件を見出し、(-)-pentenomycin I (**71**) を合成することに成功し、得られた化合物の各種スペクトルは天然物と一致した。また、合成品と天然物の旋光度の絶対値も文献値と一致した {(-)-**70**,  $[\alpha]_D^{23} = -19.6$  ( $c = 0.35$  in EtOH); lit.<sup>[23]</sup>  $[\alpha]_D = -30.2$  ( $c = 0.29$  in EtOH)}。同様に、*ent*-**92** を最適な条件 (Table 4.2, entry 3) で処理したところ、非天然型 pentenomycin (+)-**71** を得た (Scheme 4.9)。

Table 4.2 TBS 基の除去の検討

entry	reagents	solvents	yield (%)
1	TFA	THF-H <sub>2</sub> O	N. R.
2	conc. HCl	THF-H <sub>2</sub> O	Decomposition
3	1 M HCl	THF-H <sub>2</sub> O	N. R.
4	3 M HCl	THF-H <sub>2</sub> O	48%
5	6 M HCl	THF-H <sub>2</sub> O	12%
6	TBAF	THF	Decomposition



Scheme 4.9 (+)-pentenomycin (**73**) の合成

#### 4.6 pentenomycin 誘導体の合成

同一の出発原料であるシクロペンテノン **2** から pentenomycin 前駆体 **92** を経て (+)/(-)-pentenomycin I (**71**) をそれぞれ合成することに成功した。**92** を変換することで、一連の pentenomycin 誘導体を短工程で誘導可能であると考えた。

ターゲットとしては、海野らにより報告された化合物の中で、特に良い値を示した pentenomycin benzoate (**95**) (Figure 4.6)<sup>[11]</sup>を設定した。

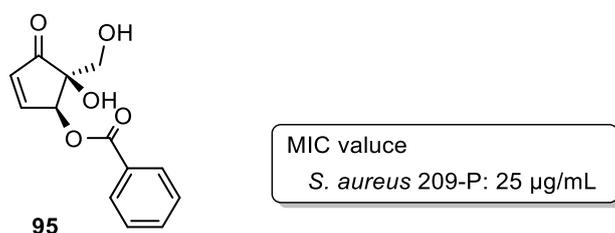
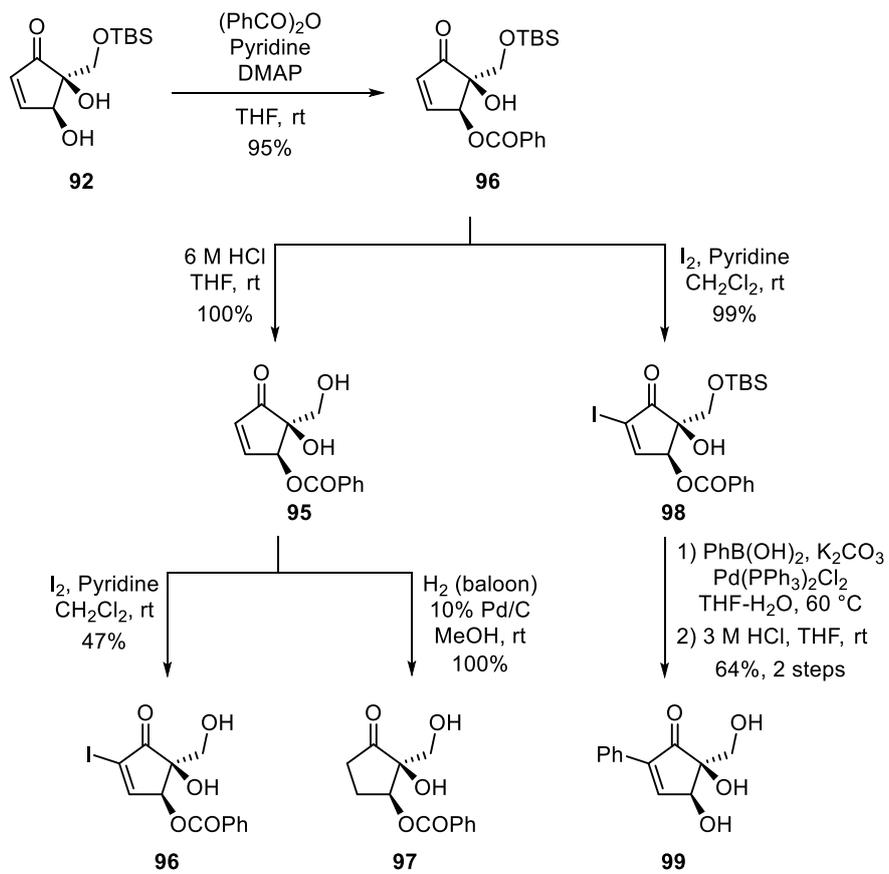


Figure 4.6 pentenomycin benzoate (**95**) の構造および MIC 値

さらに、**95** を中心とした構造活性相関を調べるため、**95** の類縁体の合成を行った (Scheme 4.10)。はじめに、ピリジン、DMAP 存在下、無水安息香酸を作用させ、選択的に二級ヒドロキシ基に安息香酸を導入し、続いて安息香酸エステル **96** とした後、TBS 基の除去を行うことで **95** を得た。次に、**95**、**96** に対してヨウ素をピリジン存在下で作用させ、ヨウ素体 **96**、**98** にそれぞれ誘導した。また、**95** に対してパラジウム炭素 (Pd/C) 存在下、接触水素化により還元体 **97** を効率的に得た。最後に、 $\alpha$  位のヨウ素を足掛かりとした鈴木-宮浦カップリング反応によりフェニル基を導入した 2-Phenyl pentenomycin (**99**) は、パラジウム触媒存在下、塩基性条件下でフェニルボロン酸を作用させた後、TBS 基の除去を行い、ヨウ素体 **98** から 2 工程、収率 64% で得た。以上の検討により、pentenomycin 誘導体 **95** およびその類縁体を pentenomycin 前駆体 **92** から効率的に合成することに成功した。



Scheme 4.10 pentenomycin 誘導体の合成

#### 4.7 薬剤感受性試験

4.6 では、良好な抗菌作用を示すとされる pentenomycin benzoate (**95**) を中心とした数種の類縁体の合成に成功した。続いて、合成した **95**, **96**, **97** および **99** の抗菌活性評価を行った。薬剤感受性試験は、臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) の定める検査法に従い、微量液体希釈法<sup>127)</sup>により行った。この際、ポジティブコントロールとしてゲンタマイシンを使用した。臨床において一般的な 7 つの菌種に対する抗菌活性試験の結果を **Table 4.3** にまとめる。**95** および **96** は全ての菌種に対して中程度の活性を示した一方で、**97** および **99** の抗菌活性は著しく低下した。この結果は、ペンテノマイシン中のシクロペンテノン骨格 ( $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル) が、抗菌作用の発現に大きく寄与していることを示唆している。また、不飽和カルボニルの  $\alpha$  位フェニル基などの巨大かつ遊離しない置換基の存在は、抗菌活性を減弱させる要因となることが明らかとなった。

**Table 4.3 Pentenomycin 誘導体の MIC 測定**

Organisms	MIC test ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) <sup>a,b</sup>				
	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>97</b>	<b>99</b>	<b>Gentamicin<sup>c</sup></b>
<i>S. aureus</i> ATCC29213	64	128	>1024	1024	0.5
<i>E. faecium</i> ATCC35667	64	64	>1024	1024	8
<i>E. coli</i> DH5alpha	128	128	>1024	256	0.25
<i>K. pneumonia</i> ATCC10031	64	64	>1024	256	0.25
<i>E. cloacae</i> ATCC13047	128	128	>1024	256	0.25
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	512	128	>1024	1024	1
<i>A. baumannii</i> ATCC17978	64	32	>1024	256	1

(a) Determined by CLSI broth microdilution methods; (b) Measured concentration (0.5-1024  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); (c) Positive control; *Staphylococcus aureus*; *S. aureus*, *Enterococcus faecium*; *E. faecium*, *Escherichia coli*; *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*; *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*; *E. cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*; *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*; *A. baumannii*.

#### 4.8 まとめ

第4章では、シクロペンテノン **2** を利用した創薬研究分野への展開として、抗菌活性を示す天然有機化合物 pentenomycin I (**71**) およびその誘導体の合成を行った。まず、**2** の位置選択的なヒドロキシ基の保護は TBSCl とトリエチルアミンの無触媒条件により達成した。次にリパーゼ AK アマノを用いた酵素法による光学分割を行い、**91** と (*S*)-**90** を定量的に得た。ジヒドロキシ化—E1cB 脱離によるオレフィンの構築は、オスmium触媒のルイス酸性により一挙に進行した。しかし、得られた pentenomycin 前駆体 **92** の光学純度は中程度であったため改良の余地を残す。具体的な解決策として、アセチル基よりも立体的に嵩高い置換基、例えば TBS 基、*t*-ブチル基などの修飾により達成可能であると考えられる。最後に、3 M HCl 水溶液を用いて TBS 基を除去することで (–)-pentenomycin I (**71**) に誘導した。また、光学分割により得られた (*S*)-**90** からアセチル化を経た同様の工程により非天然型の (+)-**71** を合成した。

続いて、pentenomycin 類の抗菌活性メカニズムの解明を目指して、pentenomycin 誘導体の合成を行った。誘導体候補化合物として、すでに一部菌種について MIC 値が報告されている pentenomycin benzoate (**95**) を基準とした構造活性相関を調査すべく、**95** およびその類縁体の合成を行った。**92** からエステル化、脱保護および鈴木—宮浦カップリングなど比較的容易な手法で、効率的に各類縁体を合成することに成功した。得られた **95** およびその類縁体の抗菌活性試験を微量液体希釈法により行った結果、pentenomycin の抗菌活性発現には、マイケルレセプターとしての寄与が非常に大きいことが示唆された。

以上の検討により、抗菌作用を pentenomycin I (**71**) およびその誘導体は、短工程かつ比較的簡便な手法によりシクロペンテノン **2** から立体選択的に得ることが可能であると明らかになった<sup>[28]</sup>。また、抗菌活性試験では、今後抗菌活性を有する新規 pentenomycin 誘導体の分子をデザインするうえで非常に重要な知見が得られた。

参考文献（第4章）

1. A. Fleming, M.B., F.R.C.S., F.R.S., *Br. Med. Bull.* **1944**, 2, 4.
2. E. P. Abraham, E. Chain, *Nature*, **1940**, 146, 837.
3. C. Reading, M. Cole, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, 11, 852.
4. K. Ubukata, N. Yamashita, M. Konno, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, 27, 851.
5. K. Tomizawa, S. Sato, *Jpn. J. Antibiot.* **1988**, 41, 494.
6. 賀来満夫 編, “問題とされる耐性菌－感染制御に役立つ最新情報”, *INFECTION CONTROL.* **2006**, 15, page 17-71 and 108-114.
7. T. Naas, P. Nordmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 7693.
8. 渡辺 哲夫, 阿部 仁之助 編, “合成ペニシリンとセファロスポリン”, *化学と生物*, **1971**, 9, 10.
9. K. Umino, T. Furumai, N. Matsuzawa, Y. Awataguchi, Y. Ito, T. Okuda, *J. Antibiot.* **1973**, 26, 506.
10. T. Date, K. Aoe, K. Kotera, K. Umino, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1963.
11. K. Umino, T. Yamaguchi, Y. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 2113.
12. 中江太治, 二階堂溥 編, “細菌外膜の構造および物質透過性”, *日本細菌学雑誌*, **1978**, 6, 33.
13. M. Seepersaud, Y. Al-Abed, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4291.
14. J.K. Gallos, K.C. Damianou, C.C. Dellios, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5769.
15. W. Phutdhawong, S.G. Pyne, A. Baramée, D. Buddhasukh, B.W. Skelton, A.H. White, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6047.
16. M. Pohmakotr, T. Junpirom, S. Popuang, P. Tuchinda, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7385.
17. Rodríguez, M. Rivero, J.C. de la Rosa, J.C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14992.
18. Venkata, G. Ramana, B. Venkateswara Rao, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5103.
19. F.A. Khan, J. Dash, B. Rout, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9285.
20. J.K. Gallos, C.I. Stathakis, S.S. Kotoulas, A.E. Koumbis, *J. Org. Chem.* **2005**, 7, 6884.
21. M. Pohmakotr, S. Kambutong, P. Tuchinda, C. Kuhakarn, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6315.
22. B.S. Kumar, G.P. Mishra, B.V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2845.
23. S. Das, A. Panda, S. Pal, *Carbohydr. Res.* **2015**, 416, 24.
24. J.D. Elliott, H. Michael, N.P. Malcom, P. Neil, J.S. Richard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2441.
25. T. Sugahara, K. Ogasawara, *Synlett* **1999**, 419.
26. N. Nazef, R. D. M. Davies, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3720.

27. 堀龍一朗, 白田亨, 森兼啓太, 微生物検査の基本(2)薬剤感受性試験, 日臨床会誌, **2017**, *37*, 684.
28. T. Kamishima, M. Suzuki, S. Aoyagi, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1375.

## 第 5 章

### 総括

本研究を総括する。

現在、単糖類の化学変換は **glucose** の直接変換に主軸が置かれている。しかし、**glucose** から変換される化合物のほとんどがフラン類や短い炭水化物であり、利用法が限定的である。そのため、従来とは異なる構造を有する化合物の探索が注目されている。近年、**glucose** を化学的に修飾した **glucose** 誘導体である **2-deoxy-D-glucose** からシクロペンテノン化合物への変換が報告されたが、単離・精製はされておらず、条件検討や反応機構の解明が求められていた。

以上の背景を踏まえて本研究では、以下の 2 点を主軸として構成した。

- 1) **2-DG** をシクロペンテノン化合物に変換する水熱反応の条件検討およびその反応機構の解明
- 2) 得られたシクロペンテノン化合物をビルディングブロックとする有用化合物への展開

第 2 章では、修飾糖の化学変換による新規化合物の探索を目的として、1) **2-DG (1)** の化学変換における最適条件の検討、2) その反応機構の解明、3) 得られた化合物の単離の 3 つを主軸として各検討を行った。

はじめに、**1** の水熱反応の最適条件を調査し、140 °C では 24 時間、160 °C では 7 時間でシクロペンテノン化合物 **2** と異性体 **3** を含む混合物を、最大収率 80% で生成することを見出した。

次に、水熱反応中における **1** の反応機構を解明するため、反応中間体と推察したフランジオール **IV** の水熱反応を行ったところ、シクロペンテノン化合物 **2, 3** の生成を確認した。さらに、DFT 計算によるフランジオール **IV**、生成物 **2, 3** の最安定構造の計算を行い、これまでの結果と相反しないことを示した。また、反応機構を追跡する過程で、フランジオール **IV** の前駆体である **glucal (12)** の水熱反応により直接シクロペンテノン化合物 **2, 3** に変換可能であることを明らかにした。

最後に、水熱反応により得られたシクロペンテノン化合物 **2, 3** の単離・精製を行った。活性アルミナによる処理を行うことで **2** を単一の化合物として得た。また、得られた **2** はラセミ化合物であったため、キラル HPLC による光学分割を行い、*S* 体、*R* 体をそれぞれ 99% *ee* で分離し、得られたキラル化合物の絶対立体配置を、旋光度の測定結果と過去の文献値と比較して決定した。

以上、修飾糖である **glucose** 誘導体 **2-DG (1)** と **glucal (12)** から穏和な水熱反応により、効率的にシクロペンテノン **2** を合成・単離することに成功した。

第 3 章、第 4 章では、得られたシクロペンテノン **2** からシクロペンテノン骨格を有する有用化合物に展開できれば、新たなバイオマス利用分野が開拓できると考え、その例証を行った。

第3章では、すでに医薬品として使用されている prostaglandin 類 (PGs) に注目し、その一つである PGE<sub>1</sub> (**25**) をターゲットとして、**25** の前駆体である PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) の合成に取り組んだ。

第2章で得られた光学活性体 (*R*)-**2** から PPL による位置選択的なアセチル化を行った後、TES 基による保護、ジエチルアミノ基への変換を行い光学活性なコアブロック (*R*)-**58** を合成した。続いて、(*R*)-**58** に炭素鎖を順次導入し、最後に穏和な条件で保護基を除去することで PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) を合成した。

加えて、酵素を使用しない、コアブロック (*R*)-**58** の純化学合成法の開発を行った。脱離能を有するブロモ基によって誘起されるマイケル付加-E1cB 脱離カスケード反応を鍵とするワンポット合成法により、(*R*)-**2** から、3工程、収率42%で (*R*)-**58** に誘導した。最終的に PGE<sub>1</sub> methyl ester (**65**) を純化学合成により、総収率13.5%で得ることに成功した。

第4章では、創薬研究分野への展開として、抗菌活性を示す天然有機化合物 pentenomycin I (**71**) に着目し、(+)/(−)-**71** のエナンチオ選択的全合成と構造活性相関研究に取り組んだ。

シクロペンテノン **2** の一級ヒドロキシ基の保護を行った後、酵素分割により、**91** と(*S*)-**90** を光学活性体として得た。次に、**91** のオスミニウム酸化を行い、pentenomycin 前駆体 **92** に誘導した。最後に、保護基の除去を行い、(−)-pentenomycin I (**71**) を4工程で **2** から合成した。また、(*S*)-**90** から化学的アセチル化を経た同様の工程により非天然型の (+)-**71** を合成し、同一の出発原料から天然型、非天然型の **71** に短工程で誘導することに成功した。

最後に、pentenomycin 類の抗菌活性メカニズムの解明を目指し、pentenomycin benzoate (**95**) を基準とした構造活性相関を調査すべく、**92** から複雑な工程を必要とせずに **95** およびその類縁体を合成した。得られた pentenomycin 誘導体の抗菌活性を測定した結果、pentenomycin の抗菌活性発現の一因を明らかにした。

本研究では、glucose から誘導した2つの修飾糖の化学変換により、シクロペンテノン化合物を効率的に合成したが、アミノ糖やヒドロキシ基を酸化した糖など多くの修飾糖からも新規化合物の発見が期待される。また、得られたシクロペンテノン **2** の有用化合物への変換を例証することに成功し、今後、本研究で合成した prostaglandin 類や pentenomycin 類に限らず多種多様なシクロペンテノン骨格を有する有用化合物への誘導が可能であると確信している。シクロペンテノン **2** は基幹化合物として広い分野に展開できる大きな可能性を示したことで、未利用バイオマスの活発な利用と発展が期待できる。

## 実験の部

## **General remarks**

Materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification unless otherwise mentioned. All reactions were carried out in flame-dried glassware under argon atmosphere with dry solvents unless otherwise noted. 2-deoxy-D-glucose was purchased from Carbosynth Limited, phosphorus tribromide (PBr<sub>3</sub>), chlorotriethylsilane (TESCl), trimethylamine (Et<sub>3</sub>N), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), diethylamine (HNEt<sub>2</sub>), methyl 6-bromohexanoate, sodium iodide (NaI), triethylborane (Et<sub>3</sub>B), tributyltin hydride (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH), Lipase AK amano, vinylacetate, K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>, acetic anhydride (Ac<sub>2</sub>O), iodine (I<sub>2</sub>), pyridine, benzoic anhydride {(PhCO)<sub>2</sub>O}, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, methanol (MeOH), D-glucose, acetic copper(II) sulfate pentahydrate (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O), sodium hydrogen carbonate (NaHCO<sub>3</sub>), acetic acid (AcOH) and anhydrous solvents for organic synthesis, including CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) were purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. Pyridinium p-toluenesulfonate (PPTS), hydrogen bromide (30% in AcOH, ca. 5.1 M) and sodium methoxide (NaOMe) were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., (*S*)-(-)-1-Octyn-3-ol (97% *ee*), lithium 2-thienylecyanocuprate and aluminum oxide, activated, basic, Brokmen Grade I (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (TBSCl), *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO), hydrogen chloride (HCl, 1.25 M in MeOH) and Gentamicin sulfate were obtained from Sigma-Aldrich. Chloroform-*d* (CDCl<sub>3</sub>) and acetone-*d*<sub>6</sub> were purchased from Acros Organics and Kanto Chemical Co., respectively. SEPABEADS™ SP207 was purchased from Mitsubishi Chemical Corporation. Gram-positive and Gram-negative bacterial reference strains, including *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecium* ATCC 35667, *Escherichia coli* DH5 alpha, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, and *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978, were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC). Mueller Hinton II Broth for antimicrobial susceptibility testing was purchased from Becton Dickinson (BD). Silica gel plates (60F-254) for thin layer chromatography were purchased from Merck. Silica gel 60N (230-400 mesh) for flash chromatography was purchased from Kanto Chemical.

## **Instruments**

Optical rotations were recorded on a Jasco DIP-1000 polarimeter. Infrared spectra (IR) were recorded on a Jasco FT/IR-4100 spectrometer using ATR. Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectra were performed by FT-IR-4200 (Jasco Corp.). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE-400 III spectrometer.

High-resolution mass spectrometry (HR-MS) was performed using a Bruker MicrOTOF-Q II-S1 using electrospray ionization (ESI) technique. High performance liquid chromatography (HPLC) was performed using YMC LC-Forte/R100. Gas chromatography (GC) was performed using an Agilent Technologies 7890B/5977A MSD.

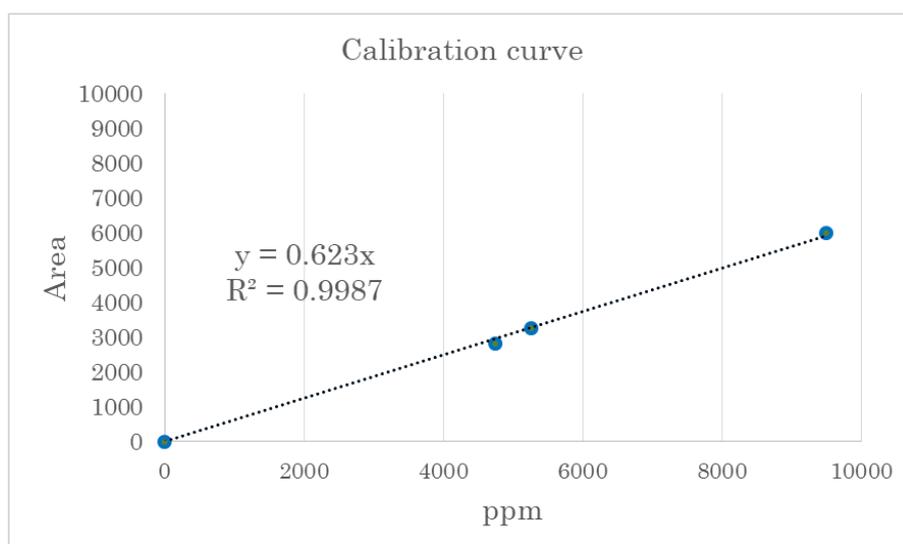
### GC-FID Measurements

Column, HP-INNOWAX 19091N-113; injection, 250 °C; Detection (FID), 250 °C; pressure, 88.0 kPa; He flow rate, 2.5 mL min<sup>-1</sup>; linear velocity, 42 cm sec<sup>-1</sup>; split flow rate, 14 mL min<sup>-1</sup>, condition; 80 °C (2 min)-(10 °C min<sup>-1</sup>)- 100 °C (2 min)- (10 °C min<sup>-1</sup>)- 245 °C (5 min); retention time, **2** and **3**, 22.0 min. The product yield (*Y*), was evaluated using the following equations:

$$Y_{product} (\%) = \frac{\text{amount of product [mol]}}{\text{amount of 2 - DG [0.01827 mol]}} \quad (1)$$

*Amount of product (mol)*

$$= \frac{\text{Area} - \text{Intercept of calibration curve (0)}}{\text{Slope of calibration curve (0.623)}} \times \frac{1}{10000} \times \frac{1}{128.13} \quad (2)$$



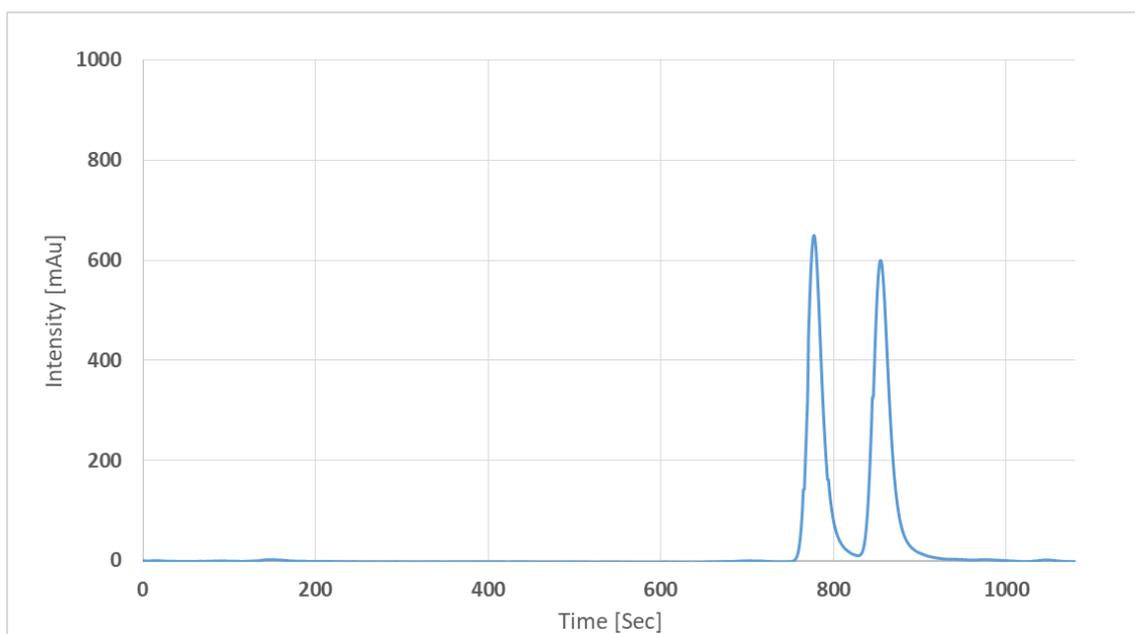
**Figure S1.** Calibration curve: slope, 0.623; intercept, 0.

**Table S1.** Yields of **2** including **3** from 2-DG (**1**) (3g, 0.01827 mol) in hydrothermal treatment.

Entry	Temp. (°C)	Time (h)	ppm	Area	mol	Yeild (%)
1	160	7	17260	10753	0.01346	74
2	160	14	14685	9148	0.01146	63
3	160	28	8683	5409	0.00677	37
4	140	14	15592	9714	0.01216	67
5	140	28	18726	11667	0.01461	80
6	140	56	13001	8099	0.01014	55
7	140	94	9685	6034	0.00756	41

### HPLC Measurements

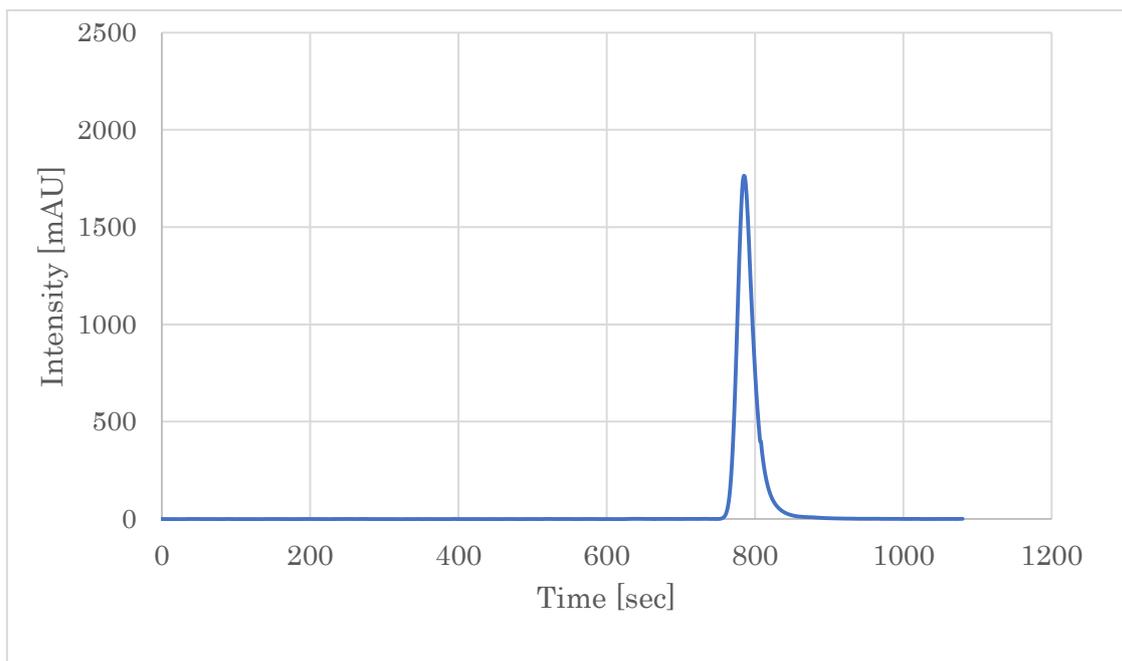
CHIRAL ART Cellulose-SC (5  $\mu\text{m}$ ,  $\phi$  30.0 I.D. x 250 mm YMC CO., LTD.); column temperature, room temperature; mobile phase, hexane / *i*-propanol (v/v) = 50/50 for 20 min; flow rate, 13 mL min<sup>-1</sup>; sample concentration, 5 mg mL<sup>-1</sup>; injection volume, 4.5 mL; UV absorbance was monitored at 220 nm; retention times, (*S*)-**2**, 12.9 min; (*R*)-**2**, 14.4 min.



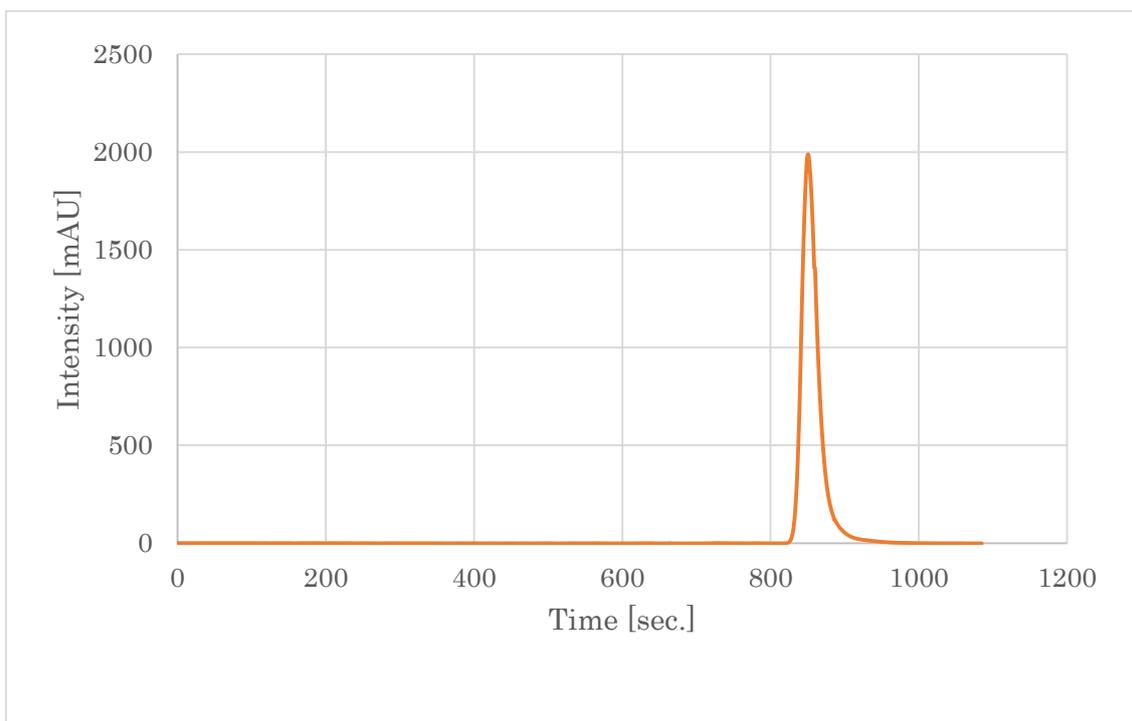
**Figure S2.** HPLC measurement of **2**.

### Optical resolution *via* HPLC

CHIRAL ART Cellulose-SC (5  $\mu\text{m}$ ,  $\phi$  30.0 I.D. x 250 mm, YMC CO., LTD.); column temperature, room temperature; mobile phase, hexane / *i*-propanol (v/v) = 50/50 for 20 min; flow rate, 13 mL min<sup>-1</sup>; sample amount, 1.0 g; sample concentration, 40 mg mL<sup>-1</sup>; injection volume, 2.0 mL at a time; UV absorbance was monitored at 220 nm; collection, (*S*)-**2**, 492 mg, 13.2 min; (*R*)-**2**, 489 mg, 14.3 min.

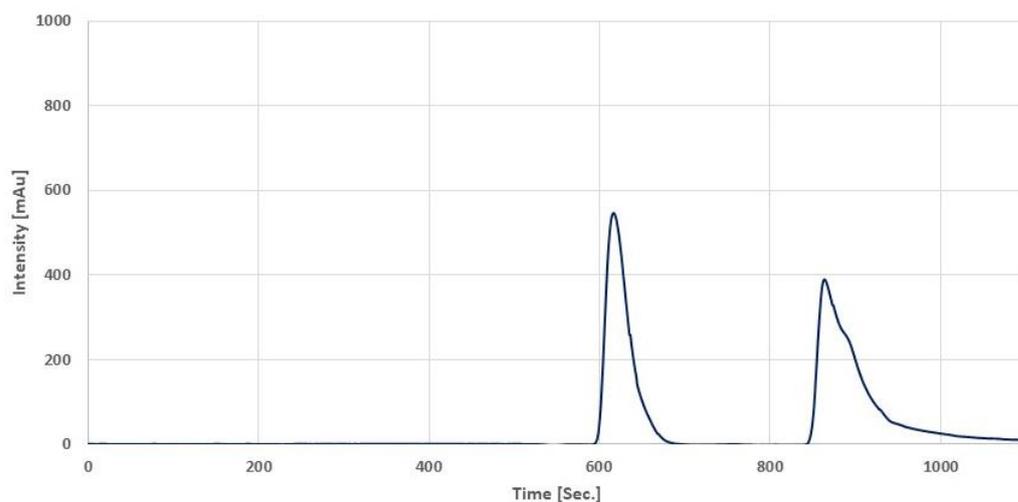


**Figure S3. HPLC measurement of (*S*)-**2**.**

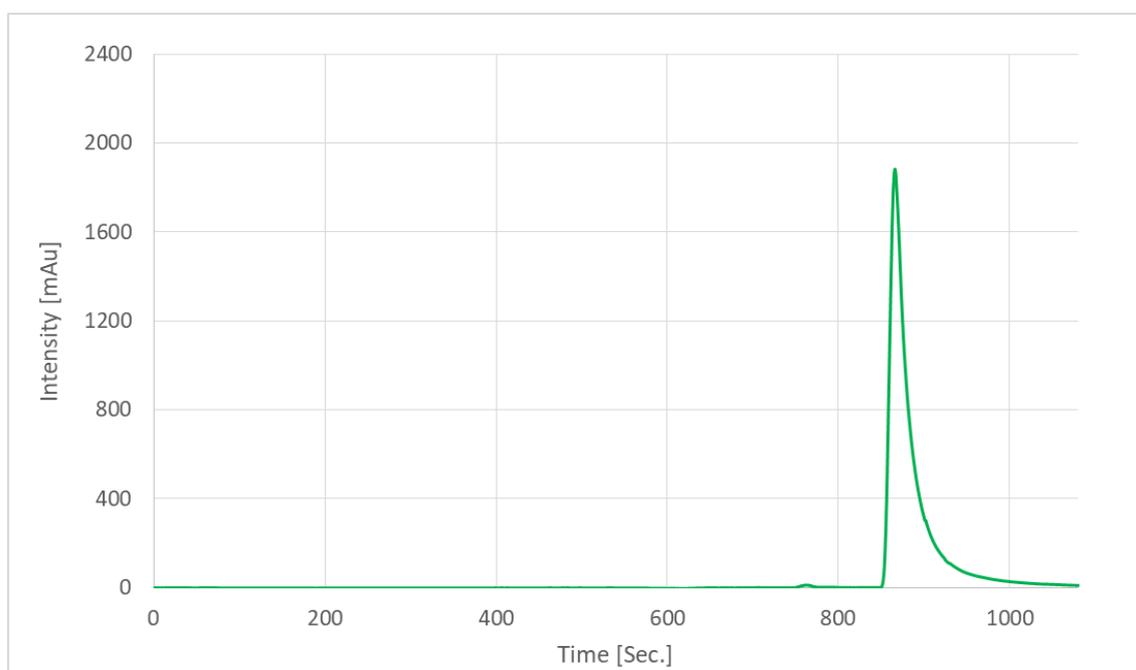


**Figure S4. HPLC measurement of (*B*)-2.**

**HPLC measurement of racemic 4.** The HPLC conditions for samples were as follows: column, CHIRAL ART Cellulose-SC (5  $\mu\text{m}$ ,  $\Phi 30.0$  I.D. x 250 mm, YMC CO., LTD.); column temperature, room temperature; mobile phase, hexane / *i*-propanol (v/v) = 90/10 for 20 min; flow rate, 13 mL min<sup>-1</sup>; sample concentration, 1.8 mg mL<sup>-1</sup>; injection volume, 2.0 mL; UV absorbance was monitored at 220 nm; retention time, (*S*)-**58**, 10.1 min, (*R*)-**58**, 14.4 min.



**Figure S5.** HPLC measurement of **58**.



**Figure S6.** HPLC measurement of (*R*)-**58**.

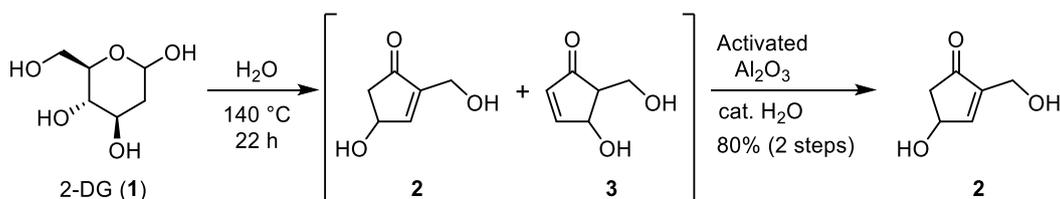
### **Antimicrobial susceptibility testing by broth microdilution method**

Antimicrobial properties of pentenomycin analogs were determined by minimum inhibitory concentration (MIC) according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) broth microdilution method. Briefly, the synthesized analogs were dissolved in Mueller Hinton II Broth and adjusted to 1024  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in each well of a 96-well microplate, and then performed 2-fold serial dilution by using the fresh culture media (1024 to 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). After an addition of bacterial suspensions (final  $1.0 \times 10^5$  colony forming unit (CFU)/mL) in each well, the microplate was incubated at 37 °C for 16 h. After that, bacterial growth was examined, and MIC values were determined.

## General Organic Synthesis Methods

Reactions were monitored by analytical TLC performed on 0.25-mm silica gel plates. Visualization of the developed plates was performed using UV absorbance at 254 nm and *p*-anisaldehyde solution. Flash chromatography was performed using silica gel with the indicated solvent systems. NMR spectra were calibrated using the residual undeuterated solvent as an internal reference (CDCl<sub>3</sub> at 7.26 ppm for <sup>1</sup>H and at 77.16 ppm for <sup>13</sup>C NMR; CD<sub>3</sub>OD at 3.31 ppm for <sup>1</sup>H and at 49.00 ppm for <sup>13</sup>C NMR; acetone-*d*<sub>6</sub> at δ 2.05 ppm for <sup>1</sup>H and at δ 29.8 and 206.3 for <sup>13</sup>C NMR. The following abbreviations were used to explain NMR peak multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broad. Pellet samples for FT-IR were fabricated using KBr.

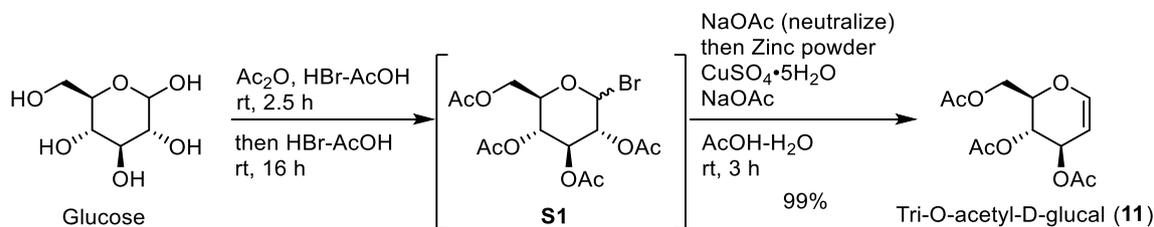
### Optimized procedure of catalyst-free hydrothermal reaction and isomerization: Conversion of 2-DG (1) into 2



The solution of 2-DG (1) (10 g, 60.9 mmol) in distilled water (250 mL) was poured into a tube bomb reactor (304L-HDF4-300, 300 mL, Swagelok, Co.) and sealed tightly. The reactor was placed in a pre-heated dry oven (DO-450PA, AS ONE Co.) at 140 °C, and left standing without stirring at same temperature. After 22 hours, it was taken out of the oven and cooled in water rapidly to terminate the reaction. The reaction mixture including the solid removed from the reactor was frozen for aggregation. The mixture thawed at room temperature was filtered twice (retained particle diameter, 1.0 and 0.2 μm) and the solid (insoluble char) was removed. Concentration *in vacuo* to remove water gave a residue as a brown paste. The activated basic alumina with the same amount of the residue and 10 w/v % distilled water were added to the residue and stirred at 50 °C. After 5 hours, the resulted mixture was diluted with 2-propanol (25 mL x 4) and filtrated (filter paper, 0.4 μm) to remove the alumina. In this case, the alumina was used not only for isomerization but also for purification. Concentration in vacuum was given the racemic 2 (6.3 g, 49.2 mmol, 80%) as a single isomer. TLC (EtOAc): R<sub>f</sub> = 0.22; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 2.18 (dd, *J* = 2.0, 18.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.91-4.92 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, Acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 45.9, 56.8, 68.6, 147.6, 157.7, 205.4 ppm; IR(neat): 1701, 3276 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (ESI-TOF) : m/z calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub> ([M + H]<sup>+</sup>), 129.0546; found, 129.0552; (*R*)-2, [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +33.0 (c = 1.0

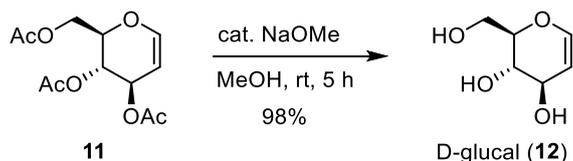
in ethanol). The optical rotation was in agreement with those previously published; (*S*)-**2**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -34.3$  ( $c = 1.0$  in ethanol).

### Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**11**)



To a suspension of D-glucose monohydrate (2.00 g, 11.1 mmol) in  $\text{Ac}_2\text{O}$  (6.3 mL, 66.6 mmol) was added HBr in AcOH (ca. 5.1 M, 3.2 mL, 16.1 mmol) at room temperature. The reaction mixture was maintained for 2.5 h with vigorous stirring, during which time the suspended solid went into solution. This solution was then treated with additional HBr in AcOH (ca. 5.1 M, 9.0 mL, 46.0 mmol), and the resulting solution was stirred at room temperature for 16 h. Anhydrous NaOAc (3.6 g, 43.9 mmol) was then added to neutralize the excess HBr, and this mixture was added to a suspension of zinc powder (11.6 g, 177 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.799 g, 3.20 mmol), and anhydrous Ac (1.98 g, 23.0 mmol) in a mixture of water (10 mL) and AcOH (15 mL). The resultant reaction mixture was stirred vigorously at room temperature for 3 h. The solid was then removed by filtration and washed first with EtOAc and then with water. The organic layer of the filtrate was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and brine and then dried (anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The solvent was removed under reduced pressure to provide tri-*O*-acetyl-D-glucal (**11**) (3.00 g, 11.0 mmol, 99%) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2.05$  (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.10 (3H, s), 4.20 (1H, dd,  $J = 12.0, 3.2$  Hz), 4.24–4.28 (1H, m), 4.40 (1H, dd,  $J = 12.0, 8.0$  Hz), 4.85 (1H, dd,  $J = 6.0, 3.2$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.6$  Hz), 5.33–5.36 (1H, m), 6.47 (1H, dd,  $J = 6.0, 1.2$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.8, 20.9, 21.1, 61.4, 67.2, 67.5, 74.0, 99.0, 145.7, 169.7, 170.5, 170.7$  ppm.

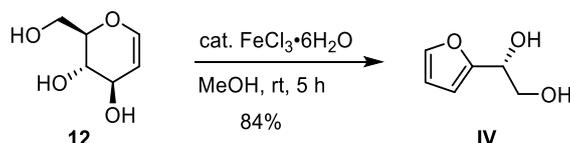
### D-Glucal (**12**)



To a solution of tri-*O*-acetyl-D-glucal (**11**) (1.1 g, 4.00 mmol) in MeOH (20 mL) was added NaOMe (10.8 mg, 0.2 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The solution was then neutralized with 1.25 M HCl in MeOH and the solvent

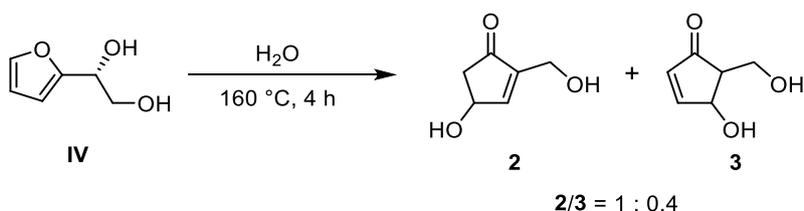
was concentrated under reduced pressure. The residue was purified using silica gel column chromatography with EtOAc to obtain D-glucal (**12**) (0.573 g, 3.92 mmol, 98%) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 3.57 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 7.2 Hz), 3.70–3.74 (1H, m), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 12.0, 5.6 Hz), 3.88 (1H, dd,  $J$  = 12.0, 1.2 Hz), 4.12 (1H, ddd,  $J$  = 6.8, 2.0, 2.0 Hz), 4.68 (1H, dd,  $J$  = 6.4, 2.0 Hz), 6.35 (1H, dd,  $J$  = 6.0, 1.6 Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  = 62.2, 70.5, 70.8, 80.3, 104.5, 144.9 ppm.

### Furan diol IV



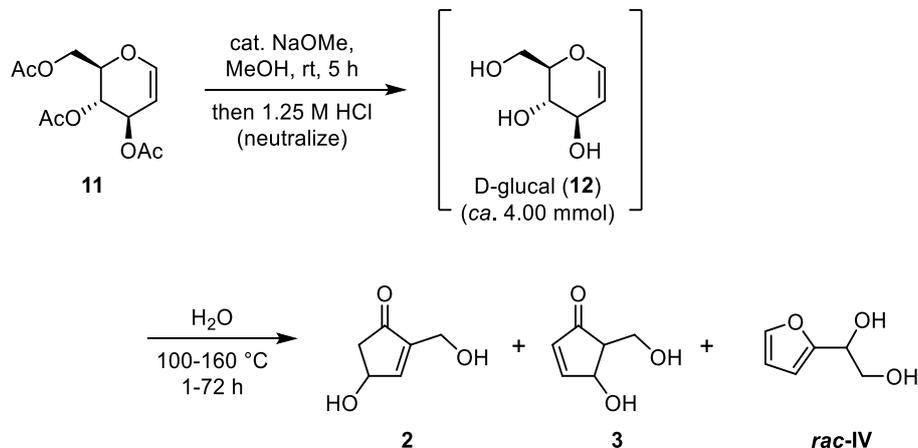
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (6.4 mg, 0.0239 mmol) was added to a solution of D-glucal (**12**) (350 mg, 2.39 mmol) in MeCN at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h. The solution was purified using silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to obtain furan diol IV (257 mg, 2.01 mmol, 84%) as a colorless oil.  $R_f$  = 0.45 (CHCl $_3$ /MeOH 10:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = +32.9 ( $c$  = 1.0 in CHCl $_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz, CDCl $_3$ )  $\delta$  2.11 (brs, 1H), 2.58 (brs, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.82 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.32–6.37 (m, 2H), 7.40 (q,  $J$  = 0.8 Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz, CDCl $_3$ )  $\delta$  65.3, 68.4, 107.3, 110.5, 142.6, 153.7 ppm.

### Conversion to 2, 3 from IV



An aqueous solution (3 w/v %) of IV was poured into a sealed reactor and sealed tightly. The reactor was placed in a previously heated dry oven at 160 °C and left standing without stirring at same temperature. After 4 hours, the reactor was taken out of the oven and cooled in water rapidly to terminate the reaction. The resulting mixture was filtered to remove the solid. Concentration *in vacuo* gave a crude residue as a brown paste. The ratio of **2/3** was 1:0.4 according to  $^1\text{H}$  NMR measurements.

#### 4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentenone (**2**) from D-glucal (**12**)

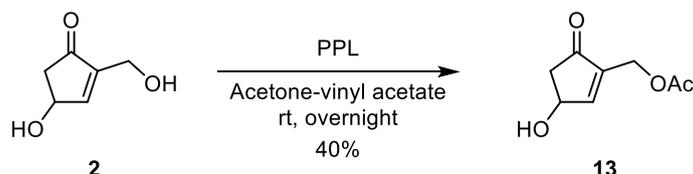


The crude D-glucal (**12**) (*ca.* 4.00 mmol) in distilled water (20 mL) was poured into a sealed reactor. The reactor was placed in a preheated dry oven at 100–160 °C and allowed to stand without stirring for 1–72 h. After the period of time indicated, the reactor was removed from the oven and cooled in water to terminate the reaction. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was applied to a column of SEPABEADS™ SP207 (15 g) to remove coloring components. The product was eluted with water (500 mL), which was then removed under reduced pressure, and the residue was purified using silica gel column chromatography (EtOAc/MeOH = 20:1) to obtain **2**, **3**, and **IV** as a colorless oil.

#### General method of acetylation in enzyme.

50 w/w% of Enzyme and vinyl acetate (0.45 M) were added to a solution of **7** in organic solvent (0.45 M). The reaction mixture was stirred at room temperature. Over 12 h, the resulting mixture was filtrated through celite pat to remove lipase. Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1 → 1:2).

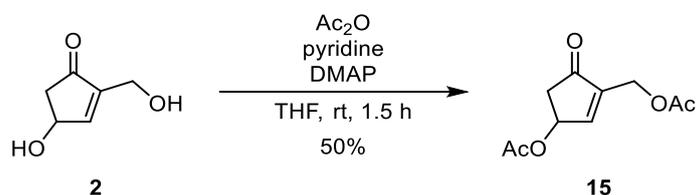
#### Mono acetate **13**



Lipase from porcine pancreas (PPL) (208 mg) and vinyl acetate (7.2 mL, 0.45 M) were added to a solution of **2** (416 mg, 3.24 mmol) in acetone (7.2 mL, 0.45 M), and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 20 hours, the resulting mixture was

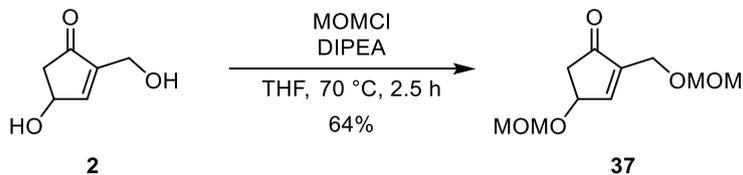
filtrated through celite pat to remove lipase. Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1 → 1:2) to give **13** (220 mg, 40%) as a pale yellow oil and **2** (137 mg, 35%) was recovered. TLC (Hexane:EtOAc, 1:2 v/v):  $R_f = 0.30$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (s, 3H), 2.38 (dd,  $J = 2.0, 18.4$  Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 6.4, 18.4$  Hz, 1H), 4.78-4.79 (m, 1H), 5.02 (bra, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.9, 45.1, 57.8, 68.8, 142.7, 185.1, 170.7, 204.0 ppm; IR(neat): 1739, 2919  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 193.0471; found, 193.0471. (*R*)-**13**;  $[\alpha]_D = +27.0$  ( $c = 1.01$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Diacetate 15



$\text{Ac}_2\text{O}$  (1.13 mL, 10.9 mmol) and DMAP (19 mg, 0.156 mmol) were added to a stirred solution of **2** (200 mg, 1.56 mmol) and pyridine (1.26 mL, 15.6 mmol) in THF (7.8 mL) at room temperature. After 1.5 h, the resulting mixture was quenched with 1N HCl, and extracted with AcOEt ( $2 \times 15$  mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to give **15** (166 mg, 50%) as a pale yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2.10$  (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.42 (dd,  $J = 2.1, 18.9$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 6.4, 18.9$  Hz, 1H), 4.81 (t,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 5.78-5.82 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9, 21.0, 41.8, 57.9, 70.3, 144.6, 153.8, 170.5, 170.6, 202.6 ppm; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 253.0577; found, 253.0579.

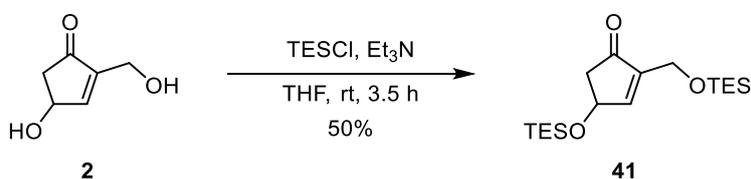
### DiMOM 37



MOMCl (2.67 mL, 35.8 mmol) and DIPEA (12.7 mL, 71.0 mmol) were added to a stirred solution of **2** (1.82 g, 14.2 mmol) in THF (28 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was heated at 70 °C for 2.5 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with AcOEt ( $2 \times 40$  mL). The

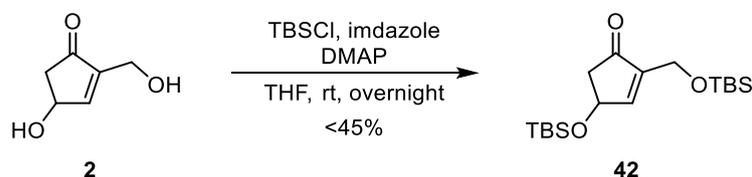
combined extracts were washed with brine (30 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to give **37** (1.95 g, 64%) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.42 (dd, *J* = 2.0, 18.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.27 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.81-4.84 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 43.1, 55.6, 55.8, 61.1, 73.8, 96.4, 96.5, 145.2, 155.9, 204.4 ppm. HR-MS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) 239.0890, found 239.0889

#### DiTES 41



TESCl (2.89 mL, 17.0 mmol) and Et<sub>3</sub>N (4.17 mL, 29.8 mmol) were added to a stirred solution of **2** (545 mg, 4.26 mmol) in THF (8.5 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature. After the reaction, the resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with AcOEt (2 × 40 mL). The combined extracts were washed with brine (30 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to give **41** (760 mg, 50%) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.59-0.68 (m, 12H), 0.93-0.99 (m, 18H), 2.34 (dd, *J* = 2.0, 18.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 5.9, 18.3 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.90-4.93 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.5, 4.8, 6.82, 6.84, 46.4, 57.5, 68.8, 147.3, 157.1, 205.0 ppm. HR-MS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) 379.2095, found 379.2111

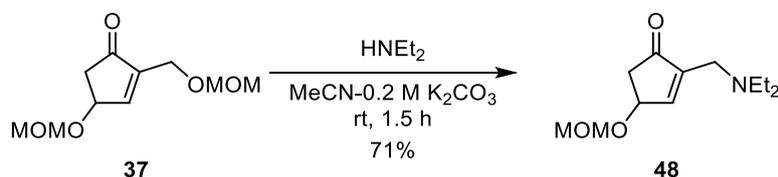
#### DiTBS 42



TBSCl (1.76 g, 11.7 mmol), imidazole (1.12 g, 16.4 mmol) and DMAP (28.5 mg, 0.234 mmol) were added to a stirred solution of **2** (300 mg, 2.34 mmol) in THF (7.8 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature. After the reaction, the resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with AcOEt (2 × 30 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried

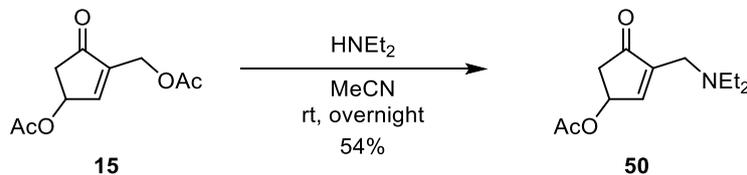
with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:0  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1) to give **42** (375 mg, <45%, the residue of TBS reagents could not be separated completely) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.078 (s, 3H), 0.084 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 2.33 (dd,  $J$  = 2.0, 18.3 Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J$  = 5.9, 18.3 Hz, 1H), 4.37 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -5.33, -5.31, -4.55, -4.52, 25.9 (3C), 26.0 (3C), 31.7 (2C), 46.4, 58.0, 69.2, 147.3, 157.0, 205.0 ppm. HR-MS (ESI-TOF):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) 379.2095, found 379.1728

### MOM amine 48



$\text{HNEt}_2$  (2.4 mL, 23.1 mmol) was added to a stirred solution of **37** (1.0 g, 4.62 mmol) in MeCN and 0.2 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  at roomtemperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 1.5 h, the resulting mixture was extracted with AcOEt ( $2 \times 20\text{mL}$ ). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (MeOH/EtOAc 1:20) to give **48** (744 mg, 71%) as a pale yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 2.39 (dd,  $J$  = 2.0, 18.4 Hz, 1H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.79 (dd,  $J$  = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.79-4.82 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12.1, 42.9, 47.4 55.7, 73.7, 77.4, 96.2, 146.2, 156.5, 205.6 ppm. HR-MS (ESI-TOF):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 228.1594, found 228.1586.

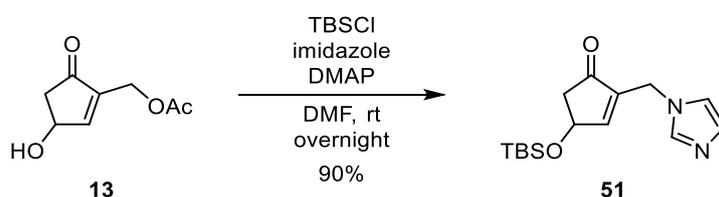
### Acetyl amine 50



$\text{HNEt}_2$  (0.13 mL, 1.24 mmol) was added to a stirred solution of **15** (53 mg, 0.249 mmol) in MeCN (0.5 mL) at roomtemperature, and the mixture was stirred at same temperature. After the reaction, the resulting mixture was extracted with AcOEt ( $3 \times 10\text{mL}$ ). The combined extracts were washed with brine (5 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration

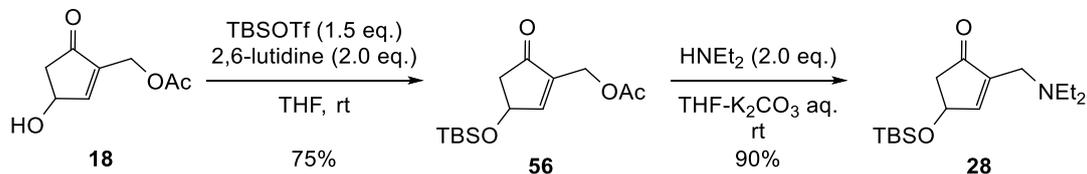
in *vauco* afforded a residue, which was purified by column chromatography (EtOAc) to give **50** (30 mg, 54%) as a pale yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.38 (dd,  $J$  = 2.1, 18.8 Hz, 1H), 2.50 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 2.88 (dd,  $J$  = 6.3, 18.8 Hz, 1H), 3.23 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 5.77-5.81 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12.1 (2C), 21.1, 42.0, 47.5, 47.6, 70.5, 147.9, 153.9, 170.8, 204.8 ppm. HR-MS (ESI-TOF):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 226.1438, found 226.1435

### TBS-imidazole **51**



TBSCl (661 mg, 4.38 mmol), imidazole (596 mg, 8.76 mmol) and DMAP (35.6 mg, 0.292 mmol) were added to a stirred solution of **13** (498 mg, 2.92 mmol) in DMF (2.9 mL) at room temperature under argon atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature. After overnight, the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ . The resulting mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in *vauco* afforded a residue, which was eluted by column chromatography (EtOAc) to give **51** (770 mg, 90%) as a white clay. TLC (EtOAc):  $R_f$  = 0.25 (broad);  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.090 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.35 (dd,  $J$  = 2.1, 18.5 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 5.9, 18.5 Hz, 1H), 4.68-4.79 (m, 2H), 4.88-4.91 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.53 (brs, 1H) ppm.

### TBS amine **28**

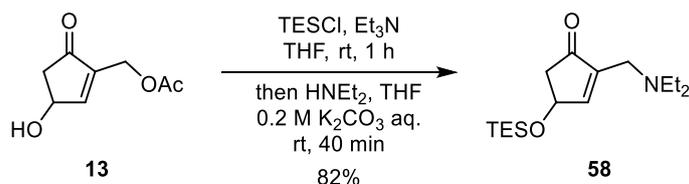


TBSOTf (0.35 mL, 1.50 mmol) and 2,6-lutidine (0.24 mL, 2.0 mmol) were added to a stirred solution of **18** (170 mg, 1.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) at room temperature under argon atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature. After 0.5 h, the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ . The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 15$  mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in *vauco* afforded a residue, which was purified by column

chromatography (hexane/EtOAc 3:1) to give **56** (213 mg, 75%) as a colorless oil.

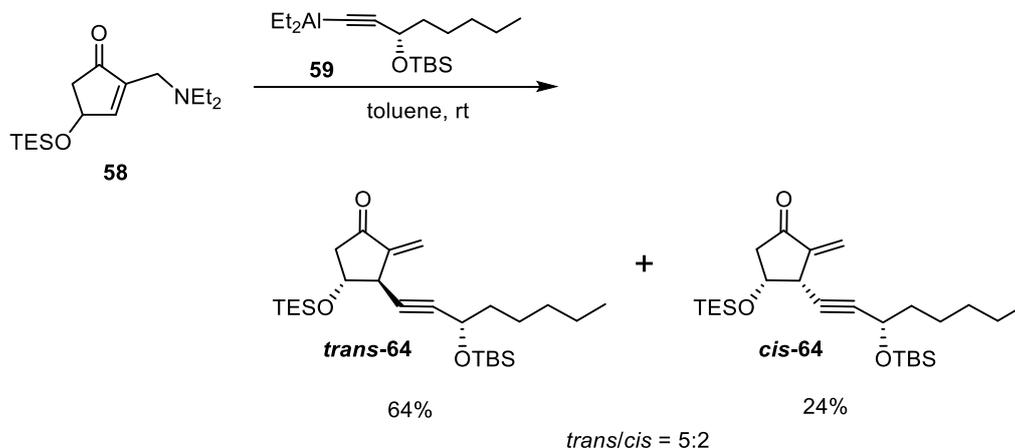
HNEt<sub>2</sub> (0.16 mL, 1.50 mmol) and 0.2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mL) were added to a stirred solution of **56** (213 mg, 0.75 mmol) in THF (3 mL) at room temperature. After 1 h, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O. The resulting mixture was extracted with AcOEt (2 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration *in vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 2:1 → 2:1) to give **28** (267 mg, 0.9 mmol, 90%) as a pale yellow oil. TLC (Hexane:EtOAc, 1:1 v/v): R<sub>f</sub> = 0.3 (broad); <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.01 (t, *J* = 7.1, 3H), 2.28 (dd, *J* = 2.1, 18.3 Hz, 1H), 2.44-2.53 (m, 4H), 2.74 (dd, *J* = 5.9, 18.3 Hz, 1H), 3.13-3.23 (m, 2H), 4.89-4.92 (m, 1H), 7.22-7.23 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.58, -4.55, 12.0, 18.2, 25.9, 45.8, 47.4, 47.5, 69.1, 144.3, 158.9, 206.1 ppm; HR-MS (ESI-TOF) : m/z C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>Si ([M + H]<sup>+</sup>) calcd. for 298.2197, found 298.2204.

#### TES-amine **58** from **13**



TESCl (2.23 mL, 16.4 mmol) and Et<sub>3</sub>N (1.29 mL, 7.63 mmol) were added to a stirred solution of **13** (1.0 g, 5.87 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) at room temperature under argon atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature. After 1 h, THF (5 mL), HNEt<sub>2</sub> (3.05 mL, 29.4 mmol) and 0.2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL) were added to the mixture at room temperature, and stirred further 40 min at same temperature. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O. The resulting mixture was extracted with AcOEt (2 × 30 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration *in vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1 → 2:1) to give **58** (1.45 g, 4.88 mmol, 82%) as a pale yellow oil. TLC (Hexane:EtOAc, 1:2 v/v): R<sub>f</sub> = 0.40 (broad); <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.65 (dd, *J* = 8.0, 15.8 Hz, 6H), 0.96-1.04 (m, 15H), 2.32 (dd, *J* = 2.0, 18.4 Hz, 1H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.77 (dd, *J* = 6.0, 18.2 Hz, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 4.90-4.92 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.8, 6.9, 12.1, 45.9, 47.4, 47.5, 68.8, 145.1, 158.9, 206.2 ppm; IR(neat): 1147, 1716, 2960 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (ESI-TOF) : m/z C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>Si ([M + H]<sup>+</sup>) calcd. for 298.2197, found 298.2196.

## Compound 64

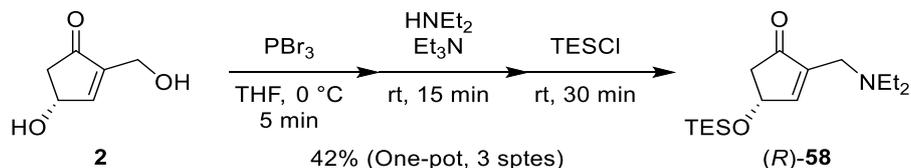


*n*-BuLi (1.55 M, 1.25 mL, 1.93 mmol) was added to a stirred solution of (S)-tert-butyl dimethyl-(oct-1-yn-3-yloxy)silane (500 mg, 2.08 mmol) prepared from (S)-(-)-1-Octyn-3-ol in toluene (1.3 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After 3 h, AlEt<sub>2</sub>Cl (1.0 M 2.08 mL, 2.08 mmol) was added to the mixture, and stirred further 0.5 h at room temperature. A solution of **58** (412 mg, 1.38 mmol) was added dropwise to the prepared organoaluminum **59** at -78 °C. After 0.5 h, the resulting solution was allowed to warm up to room temperature and stirred further 1 h. The reaction was quenched with 1 M HCl and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with AcOEt (2 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 50:1) to give **trans-64** (408 mg, 64%) as a pale yellow oil, and **cis-67** (156 mg, 24%) as a pale yellow oil.

Compound **trans-64**: <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.091 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.64 (dd, *J* = 7.6, 15.4 Hz, 6H), 0.87-0.99 (m, 21H), 1.28-1.69 (m, 8H), 2.34 (dd, *J* = 7.2, 18.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 6.4, 18.0 Hz, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 5.55-5.56 (m, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H) ppm. HR-MS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) 487.3034, found 487.3029

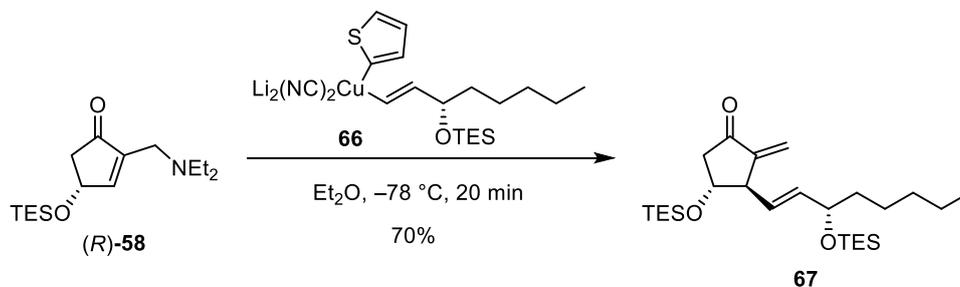
Compound **cis-67**: <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.010 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.61 (dd, *J* = 8.0, 16.4 Hz, 6H), 0.88-0.97 (m, 21H), 1.26-1.69 (m, 8H), 2.41-2.44 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 5.56-5.60 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H) ppm. <sup>1</sup>HR-MS (ESI-TOF): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) 487.3034, found 487.3030.

### TES-amine (*R*)-58: One-pot operation



PBr<sub>3</sub> (59  $\mu$ L, 0.62 mmol) was added to a stirred solution of (*R*)-**2** (227 mg, 1.77 mmol) in THF (5.9 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at same temperature. After 5 min, Et<sub>3</sub>N (0.49 mL, 3.54 mmol) and HNEt<sub>2</sub> (0.37 mL, 3.54 mmol) were added to the same pot, and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. Finally, TESCl (0.39 mL, 2.30 mmol) was added to the reaction mixture, and stirred further 30 min at room temperature (If the reaction is stopped halfway or does not proceed, set the temperature above 30 °C.) All reactions were monitored by TLC (AcOEt). The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O. The resulting mixture was extracted with AcOEt (2  $\times$  10 mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration *in vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1  $\rightarrow$  2:1) to give (*R*)-**58** (219 mg, 0.734 mmol, 42%) as a pale yellow oil, and the spectroscopic data were in agreement with **58**.  $[\alpha]_D^{26} = +18.7$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>).

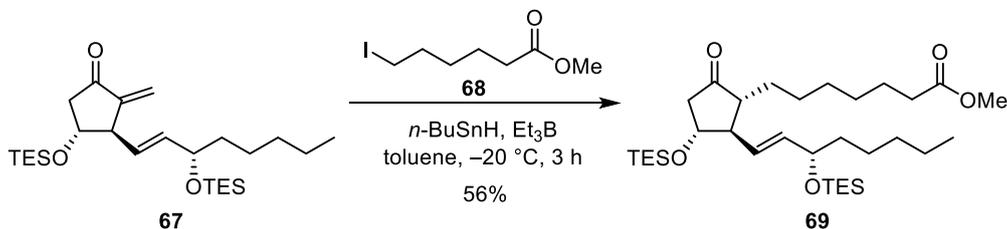
### Compound 67



*n*-BuLi (1.55 M, 0.25 mL, 0.39 mmol) was added to a stirred solution of vinyl iodide (145 mg, 0.39 mmol) prepared from (*S*)-(-)-1-Octyn-3-ol in Et<sub>2</sub>O (1.3 mL) at -78 °C under argon atmosphere. After 2 hours, lithium 2-thienylcuprate (0.25 M, 1.57 mL, 0.39 mmol) was added to the reaction and stirring further continued for 30 minutes at the same temperature to allow formation of mixed cuprate **66**. A solution of **58** (106 mg, 0.35 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1.5 mL) was added dropwise at -78 °C. The mixture was stirred for 20 min at the same temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with Hexane (2  $\times$  10 mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration *in vacuo*

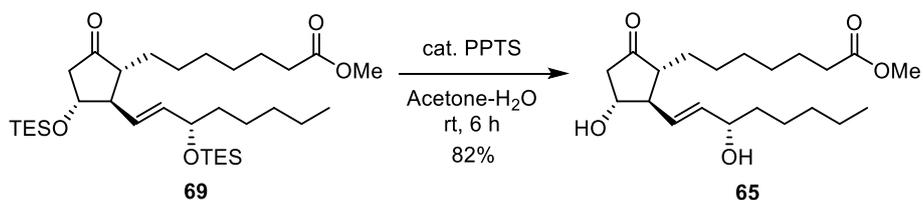
afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 60:1 → 40:1) to give **67** (114 mg, 0.243 mmol, 70%) as a colorless oil. TLC (Hexane:EtOAc, 20:1 v/v):  $R_f = 0.33$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -40.8$  ( $c = 0.30$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.56-0.62 (m, 12H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93-0.97 (m, 18H), 1.26-1.51 (m, 8H), 2.34 (dd,  $J = 6.4, 17.8$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 6.4, 17.8$  Hz, 1H), 3.30-3.33 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 5.24-5.25 (m, 1H), 5.45-5.65 (m, 2H), 6.12-6.13 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.9, 5.1, 6.9, 7.0, 14.2, 22.8, 25.2, 32.0, 38.7, 47.1, 54.6, 72.79, 72.83, 77.4, 119.5, 127.6, 137.7, 146.8, 203.7 ppm; IR(neat): 1149, 1427, 1731, 2360, 2954  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS (ESI-TOF):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) calcd. for 487.3034, found 487.3029.

### Compound 69



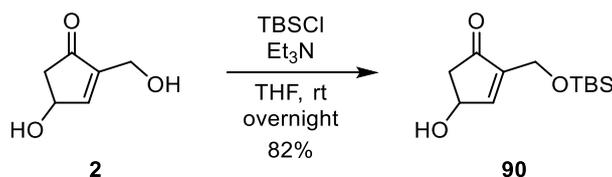
Triethylborane (47  $\mu\text{L}$ , 0.047 mmol) was added to a stirred solution of **67** (210 mg, 0.47 mmol), **68** (358 mg, 1.40 mmol) and tributyltin hydride (0.38 mL, 1.40 mmol) in toluene (1.5 mL) at  $-20^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. The mixture was stirred for 3 hours at the same temperature. Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 50:1 → 20:1) to give **69** (158 mg, 0.262 mmol, 56%) as a colorless oil. TLC (Hexane:EtOAc, 10:1 v/v):  $R_f = 0.40$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -29.0$  ( $c = 0.24$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.55-0.62 (m, 12H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.92-0.99 (m, 18H), 1.21-1.63 (m, 18H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.18 (dd,  $J = 8.0, 18.4$  Hz, 1H), 2.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 1.2, 7.2, 18.2$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.1-4.13 (m, 2H), 5.49-5.61 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.9, 5.1, 6.7, 6.9, 7.1, 14.2, 22.8, 25.1, 25.2, 26.8, 28.0, 29.1, 29.3, 29.7, 32.0, 34.2, 38.7, 51.6, 53.2, 53.9, 73.0, 77.4, 129.0, 136.3, 174.4, 216.5 ppm; HR-MS (ESI-TOF):  $m/z$   $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) calcd. for 619.4184, found 619.4203.

### PGE<sub>1</sub>-methyl ester (**65**)



PPTS (0.63 mg, 2.5  $\mu$ mol) was added to a stirred solution of **69** (50.0 mg, 0.084 mmol) in acetone (0.83 mL) and water (0.17 mL). After 6 hours stirring at room temperature, acetone was removed in vacuo and the residue was extracted with EtOAc ( $2 \times 10$  mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in *vacuo* afforded a residue, which was purified by column chromatography (Et<sub>2</sub>O/MeOH 50:1) to give **65** (25.2 mg, 0.0684 mmol, 82%) as a colorless oil. TLC (Et<sub>2</sub>O:MeOH, 50:1 v/v):  $R_f = 0.23$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -46.8$  ( $c = 0.93$  in MeOH), [lit  $[\alpha]_D^{22} = -55.6$  ( $c = 0.33$  in MeOH)]; <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.21-1.69 (m, 18H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.17-2.38 (m, 5H), 2.73 (ddd,  $J = 1.2, 7.2, 18.4$  Hz, 1H), 3.22 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.01-4.14 (m, 2H), 5.52-5.70 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.2, 22.8, 25.0, 25.3 26.7, 27.8, 29.0, 29.5, 31.8, 34.1, 37.5, 46.0, 51.6, 54.6, 54.9, 72.0, 73.1, 131.9, 136.9, 174.5, 214.8 ppm; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$  C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) calcd. for 391.2455, found 391.2459. The spectroscopic data and the optical rotation were in agreement with those previously published.<sup>19</sup>

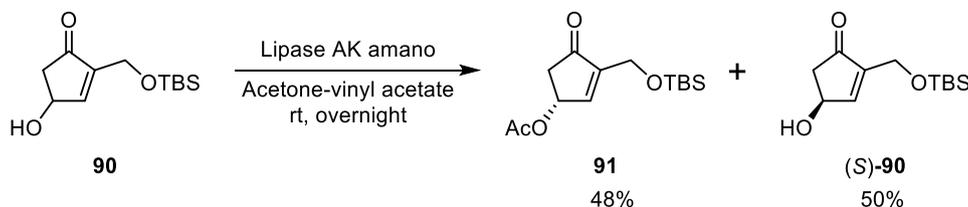
### Compound **90**



TBSCl (3.29 g, 21.8 mmol) and Et<sub>3</sub>N (3.8 mL, 27.3 mmol) were added to a solution of **2** (1.4 g, 10.9 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature. After overnight, the resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 30$  mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 2:1  $\rightarrow$  1:1) to give **90** (2.17 g, 8.94 mmol, 82%) as a pale yellow oil. TLC (hexane/EtOAc = 1:3):  $R_f = 0.73$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.080 (s, 3H), 0.085 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.91 (d,  $J = 5.2$  Hz), 2.37 (dd,  $J = 2.0, 18.8$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 6.0, 18.8$  Hz, 1H), 4.37-4.38 (m, 2H), 4.99 (brs, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.35, -5.32, 18.4,

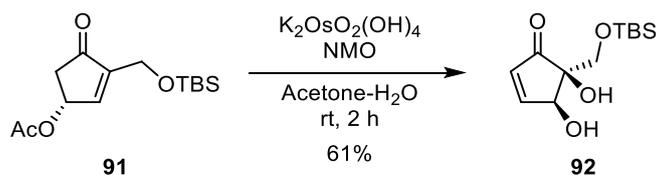
26.0 (3C), 45.8, 58.0, 68.9, 148.4, 155.9, 204.8 ppm; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$   $C_{12}H_{23}O_3Si$  ( $[M + H]^+$ ), calcd. for 243.1411; found, 243.1415.

### Compound **91** and (*S*)-**90**



Lipase AK amano (1.1 g, 50w/w%) was added to a stirred solution of **90** (2.2 g, 9.04 mmol) in Acetone-Vinylacetate (26 mL, 1:1) at room temperature. After overnight, the resulting mixture was filtrated with Celite-pad and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 3:1 → 1:1) to give **91** (1.25 g, 4.34 mmol, 48%) as a pale yellow oil and (*S*)-**90** (1.1 g, 4.51 mmol, 50%) as a pale yellow oil. TLC (Hexane/EtOAc = 1:1):  $R_f$  = 0.39;  $[\alpha]_D^{25}$  = +31.2 ( $c$  = 1.0 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 Mz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.084 (s, 3H), 0.086 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.41 (dd,  $J$  = 2.0, 18.8 Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 6.0, 18.2 Hz, 1H), 4.40 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 5.78-5.82 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 2.4, 1H) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 Mz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -5.35, -5.32, 18.4, 26.0 (3C), 45.8, 58.0, 68.9, 148.4, 155.9, 204.8 ppm; IR(neat): 1234, 1371, 1716, 1744  $cm^{-1}$ ; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$   $C_{14}H_{24}O_4SiNa$  ( $[M + Na]^+$ ) calcd. for 307.1336, found 307.1358. (*S*)-**5**;  $[\alpha]_D^{19}$  = -11.6 ( $c$  = 1.0 in  $CHCl_3$ ).

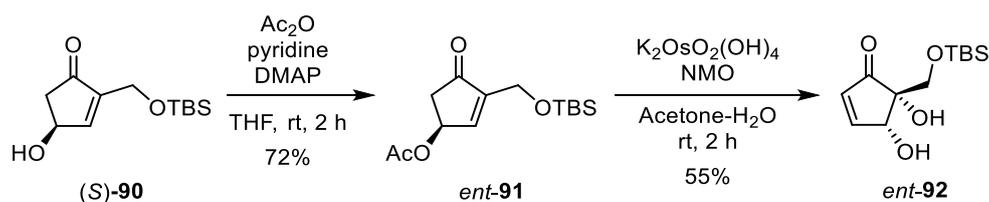
### TBS-Pentenomycin I (**92**)



$K_2OsO_2(OH)_4$  (91 mg, 0.246 mmol) and NMO (864 mg, 7.38 mmol) were added to a stirred solution of **91** (1.4 g, 4.92 mmol) in Acetone- $H_2O$  (12 mL, 2:1) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 2 hours, the reaction mixture was quenched with aqueous  $Na_2S_2O_3$  (10%). The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 15$  mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with  $MgSO_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 2:1) to give **92** (780 mg, 61%) as a white powder and **91** was recovered (299 mg, 21%). TLC (Hexane/EtOAc = 1:1):  $R_f$  = 0.62;  $[\alpha]_D^{26}$  = -18.1 ( $c$  = 1.06 in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 Mz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H),

0.84 (s, 9H), 2.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.73 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 4.75–4.77 (m, 1H), 6.31 (dd,  $J = 1.2, 6.0$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 2.4, 6.0$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.5, -5.4, 18.3, 25.8 (3C), 64.8, 72.6, 74.9, 133.9, 162.8, 206.3; IR(neat): 1249, 1689, 3278, 3343  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$   $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SiNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) calcd. for 281.1180, found 281.1183.

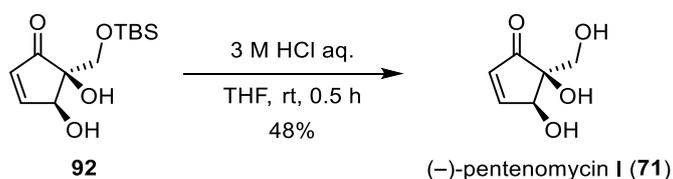
#### *ent*-92



$\text{Ac}_2\text{O}$  (0.86 mL, 8.25 mmol) and DMAP (50 mg, 0.413 mmol) were added to a solution of (*S*)-90 (1.0 g, 4.13 mmol) in THF (14 mL) and pyridine (1.0 mL, 12.4 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 2 hours, the reaction mixture was quenched with 1N HCl. The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 15$  mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 3:1) to give *ent*-91 (833 mg, 2.97 mmol, 72%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data were in agreement with 91.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -39.2$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  (47 mg, 0.129 mmol) and NMO (452 mg, 3.86 mmol) were added to a stirred solution of *ent*-91 (732 mg, 2.57 mmol) in Acetone- $\text{H}_2\text{O}$  (8.6 mL, 2:1) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 2 hours, the reaction mixture was quenched with aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10%). The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 15$  mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 2:1) to give *ent*-92 (363 mg, 1.41 mmol, 55%) as a white powder and *ent*-6 was recovered (219 mg, 28%). The spectroscopic data were in agreement with (-)-7.  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +19.6$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

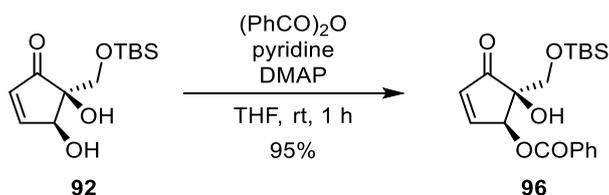
#### (-)-Pentenomycin I (71)



3 M HCl (1.2 mL) was added to a solution of **92** (100 mg, 0.387 mmol) in THF (0.7 mL) at room temperature and the mixture was stirred at same temperature. After 30 minutes, concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 8:1) to give (-)-Pentenomycin I (**71**) (26.8 mg, 0.186 mmol, 48%) TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 8:1): R<sub>f</sub> = 0.25; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -19.6 (c = 0.35, EtOH); <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, D<sub>2</sub>O) δ 3.65 (dd, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.4, 6.2 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, D<sub>2</sub>O) δ 63.1, 71.5, 76.2, 133.3, 164.4, 209.7 ppm. HR-MS (ESI-TOF): *m/z* C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) calcd. for 167.0315, found 167.0316.

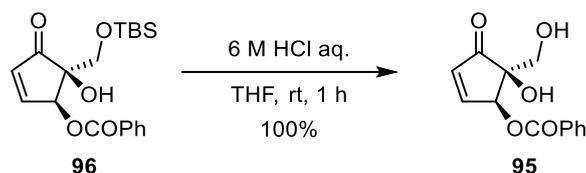
(+)-**71** was obtained from *ent*-**92** by the same method, and the spectroscopic data were in agreement with (-)-**71**. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = + 13.2 (c = 0.36, EtOH).

### Benzoate **96**



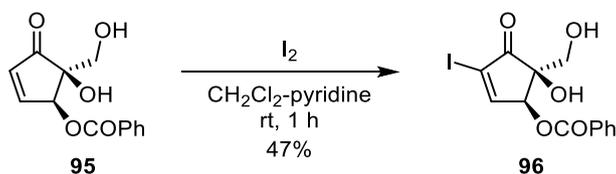
(PhCO)<sub>2</sub>O (262 mg, 3.10 mmol) and DMAP (9.5 mg, 0.078 mmol) were added to a stirred solution of **92** (200 mg, 0.775 mmol) and pyridine (0.25 mL, 1.16 mmol) in THF (2.5 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 1 hour, the reaction mixture was quenched with aqueous 1N HCl. The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 × 10 mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 6:1 → 4:1) to give **96** (267 mg, 0.736 mmol, 95%) as a white powder. TLC (Hexane/EtOAc = 4:1): R<sub>f</sub> = 0.3; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -48.9 (c = 0.40 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.029 (s, 3H), 0.076 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 2.53 (s, 1H), 3.87 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 1.6, 2.6 Hz 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.2, 6.2 Hz 1H), 7.43–7.57 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.4, 6.2 Hz, 1H), 8.04–8.07 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ -5.6, -5.5, 18.2, 25.8 (3C), 65.9, 74.8, 75.5, 128.7, 129.3, 130.0, 133.7, 136.3, 158.3, 166.1, 206.3; IR(neat): 1267, 1418, 1717, 3368 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (ESI-TOF) : *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>SiNa ([M + Na]<sup>+</sup>) calcd. for 385.1442, found 385.1448.

### Pentemycin benzoate (**95**)



6 M HCl (3.4 mL) was added to a stirred solution of **96** (180 mg, 0.497 mmol) in THF (1.6 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 10$  mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 1:1) to give Pentemycin benzoate (**95**) (123 mg, 0.496 mmol 100%) as a white powder. TLC (Hexane:EtOAc = 1:1):  $R_f$  = 0.25;  $[\alpha]_D^{24}$  = +55.2 ( $c$  = 0.30 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 3.83 (dd,  $J$  = 1.2, 6.4 Hz, 2H), 5.90 (dd,  $J$  = 1.6, 2.6 Hz 1H), 6.53 (dd,  $J$  = 1.2, 6.2 Hz 1H), 7.45–7.48 (m, 2H), 7.59–7.61 (m, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 2.8, 6.2 Hz, 1H), 8.05–8.06 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  65.5, 74.5, 128.7 (2C), 129.0, 130.1 (2C), 133.9, 135.8, 158.1, 166.5, 205.7; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$   $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) calcd. for 271.0577, found 271.0583.

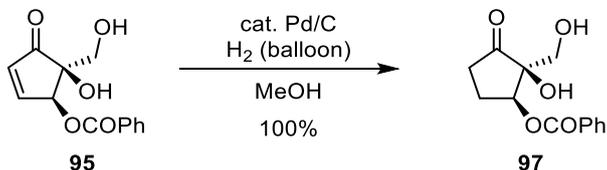
### Iodide **96**



$\text{I}_2$  (92.4 mg, 0.366 mmol) was added to a stirred solution of **95** (70 mg, 0.282 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Pyridine (2:1, 2.8 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature in shade. After 1 hour, the reaction mixture was quenched with aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10%). The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 10$  mL). The combined extracts were washed with aqueous 0.01N HCl and brine then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 2:1) to give **96** (50.1 mg, 0.134 mmol, 47%) as a white powder. TLC (Hexane/EtOAc = 1:1):  $R_f$  = 0.47;  $[\alpha]_D^{27}$  = +6.4 ( $c$  = 0.27 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.52 (brs, 1H), 3.08 (brs, 1H), 3.86 (s, 2H), 5.87 (d,  $J$  = 3.2 Hz 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.60–7.64 (m, 1H), 8.04–8.07 (m, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 2.8 Hz 1H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  65.4, 74.1, 75.5, 106.5, 128.8 (2C), 130.1 (2C), 134.1, 163.3, 166.2, 200.7 ppm; IR(neat): 1262, 1725, 3242, 3413  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$   $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{INa}$

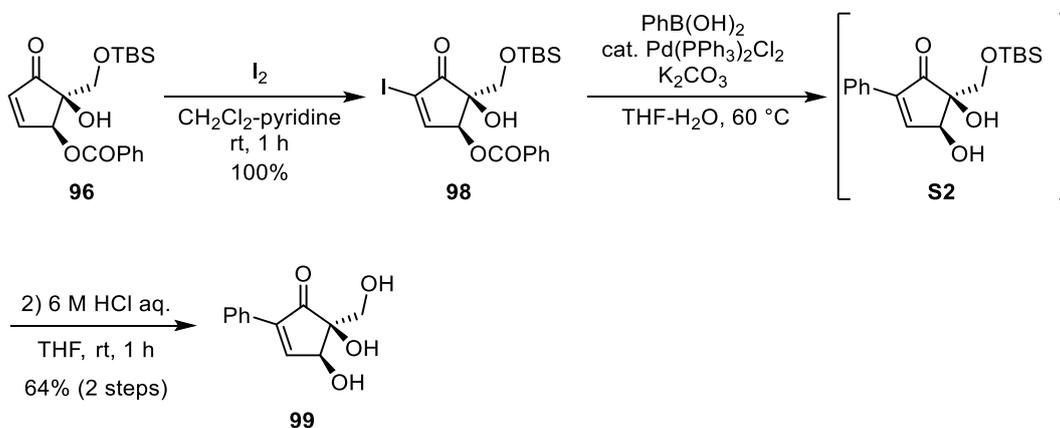
([M + Na]<sup>+</sup>) calcd. for 396.9543, found 396.9548.

### Dihydropentenomycin benzoate **97**



10% Pd/C (5 mg) was added to a stirred solution of **95** (26.3 mg, 0.106 mmol) in methanol at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 1 hours, the mixture was filtrated with Celite-pad and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 1:1) to give **97** (26.6 mg, 0.106 mmol, 100%) as a pale yellow syrup. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.29-2.66 (m, 5H), 2.94 (brs, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.6 Hz 1H), 3.79 (d, *J* = 11.6 Hz 1H), 5.61 (d, *J* = 2.8 Hz 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz 2H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz 1H), 7.99 (d, *J* = 5.6 Hz 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.3, 32.3, 63.9, 74.2, 81.6, 128.6, 129.6, 129.9, 133.5, 166.1, 215.0 ppm; HR-MS (ESI-TOF) : m/z C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>) calcd. for 273.0733, found 273.0740.

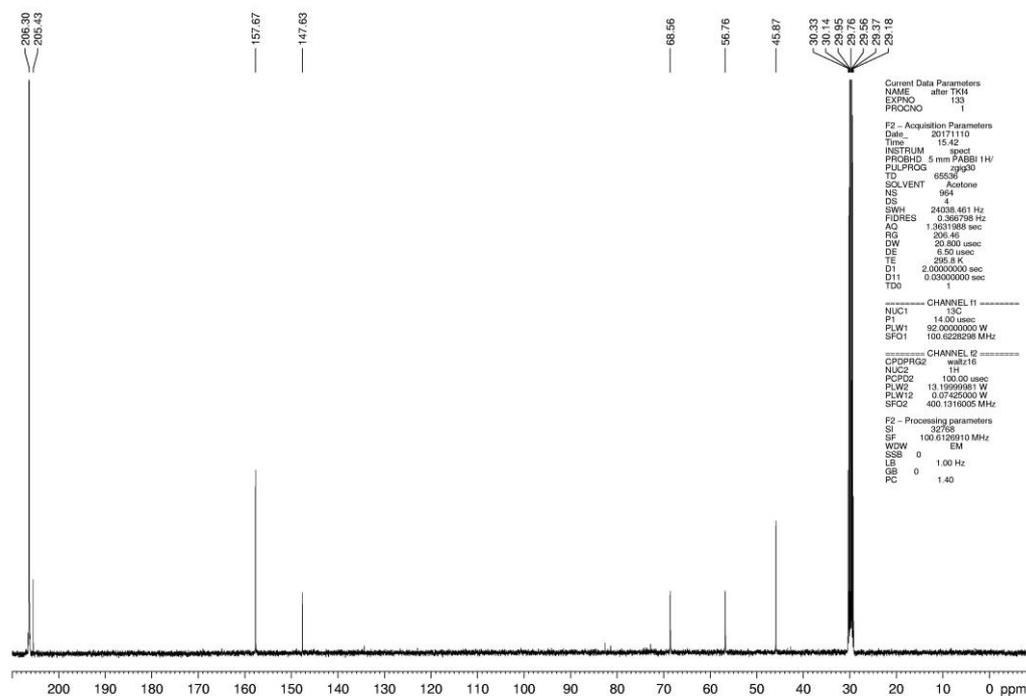
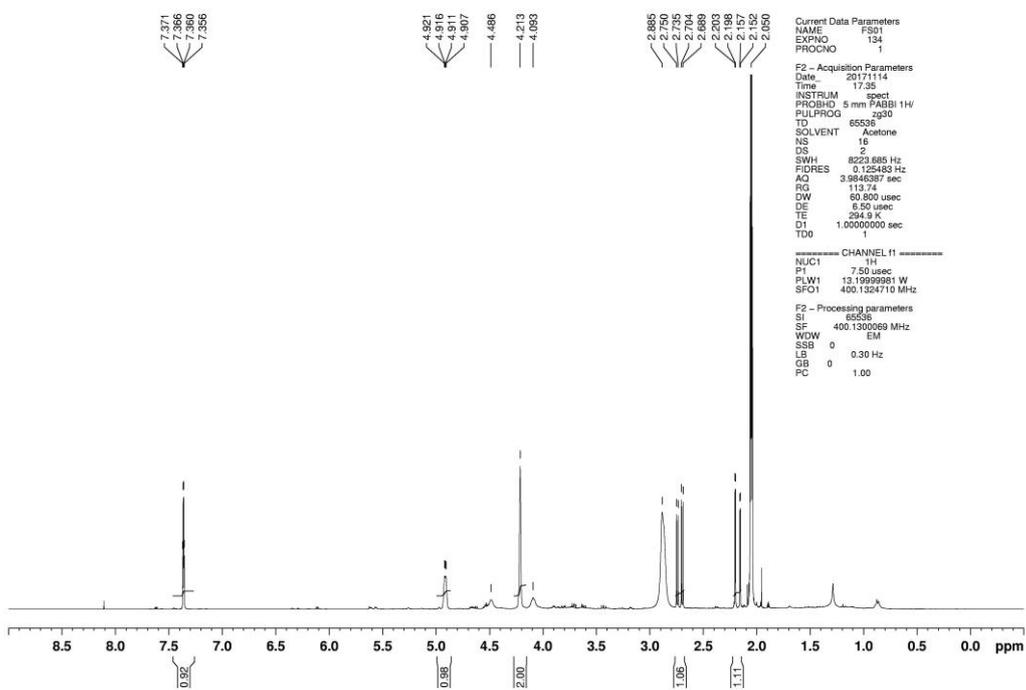
### Compound **99**



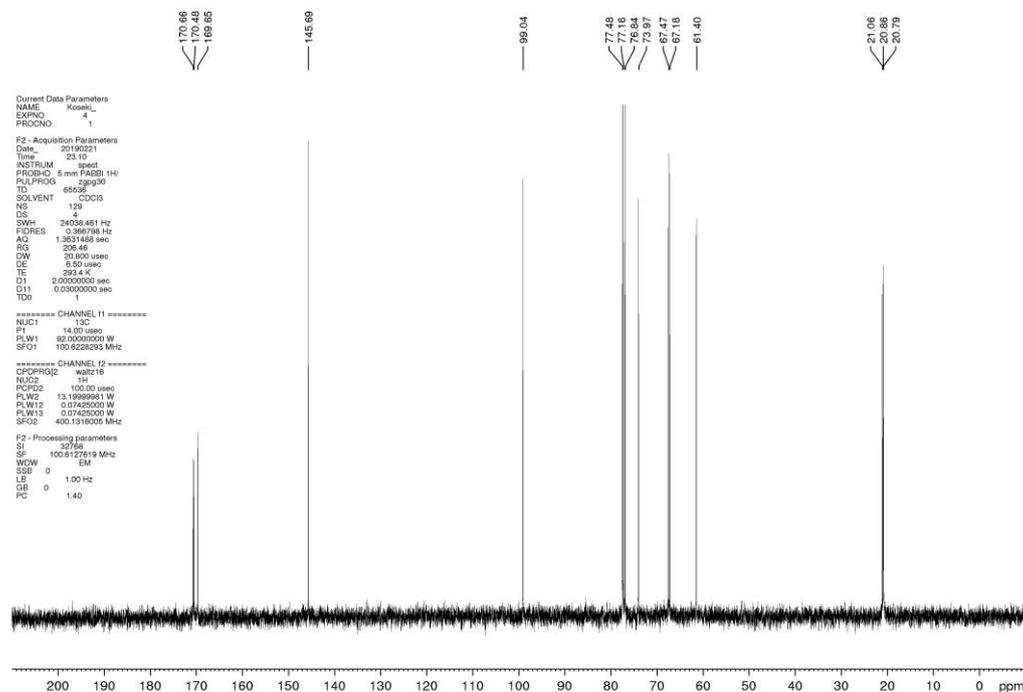
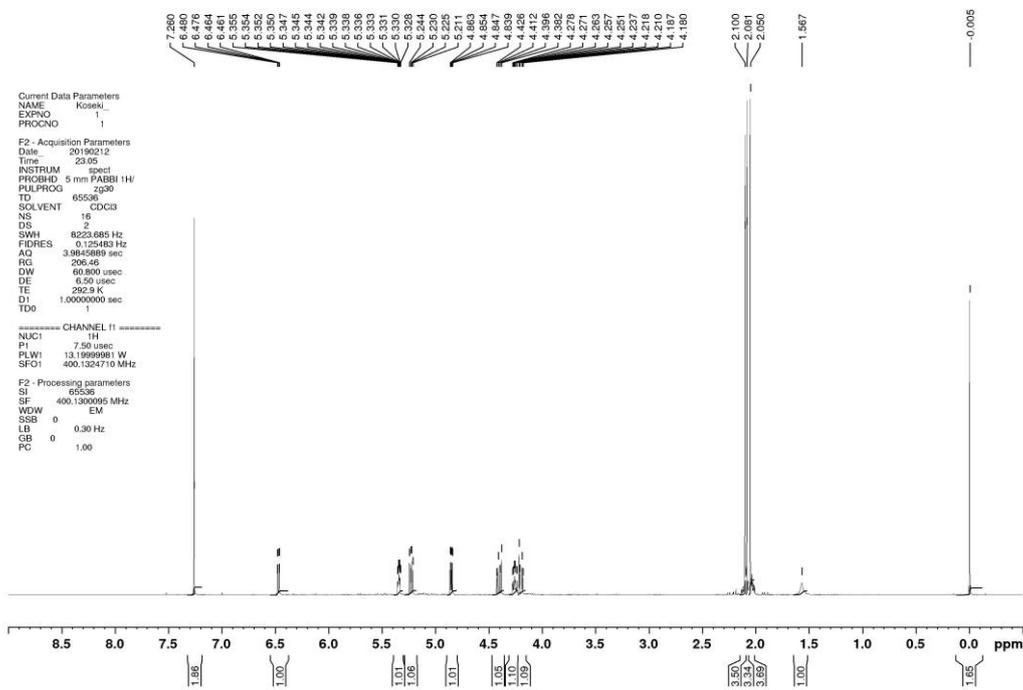
I<sub>2</sub> (153 mg, 0.607 mmol) was added to a stirred solution of **96** (200 mg, 0.552 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Pyridine (2:1, 1.8 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature in shade. After 1 hour, the reaction mixture was quenched with aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10%). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 × 10 mL). The combined extracts were washed with brine then dried with MgSO<sub>4</sub>. Concentration in vacuo afforded a residue, which was eluted by column chromatography (hexane/EtOAc 2:1) to give **98** (278 mg, 99%) as a pale yellow oil.

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (309 mg, 2.24 mmol),  $\text{PhB(OH)}_2$  (58.5 mg, 0.48 mmol) and  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (35 mg, 0.016 mmol) were added to a stirred solution of **98** (156 mg, 0.32 mmol) in THF (3.2 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at 60°C. After overnight, the reaction mixture was quenched with 1M HCl. The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 10$  mL). The combined extracts were washed with brine then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was eluted by column chromatography (hexane/EtOAc 4:1) to give **S2** (80 mg, 75%) as a brown paste. 3M HCl (2.4 mL) was added to a stirred solution of **S2** (80 mg, 0.239 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature. After 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The resulting mixture was extracted with EtOAc ( $2 \times 10$  mL). The combined extracts were washed with brine (10 mL) then dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration in vacuo afforded a residue, which was purified by column chromatography (EtOAc) to give **99** (33.8 mg, 0.153 mmol, 64% from **98**) as a white powder. TLC (EtOAc):  $R_f = 0.35$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.36 (q,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.74 (dd,  $J = 8.8, 11.6$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  64.6, 70.9, 78.1, 128.5, 129., 130.1, 132.3, 143.8, 157.6, 206.6 ppm; HR-MS (ESI-TOF) :  $m/z$   $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) calcd. for 243.0628, found 243.0636.

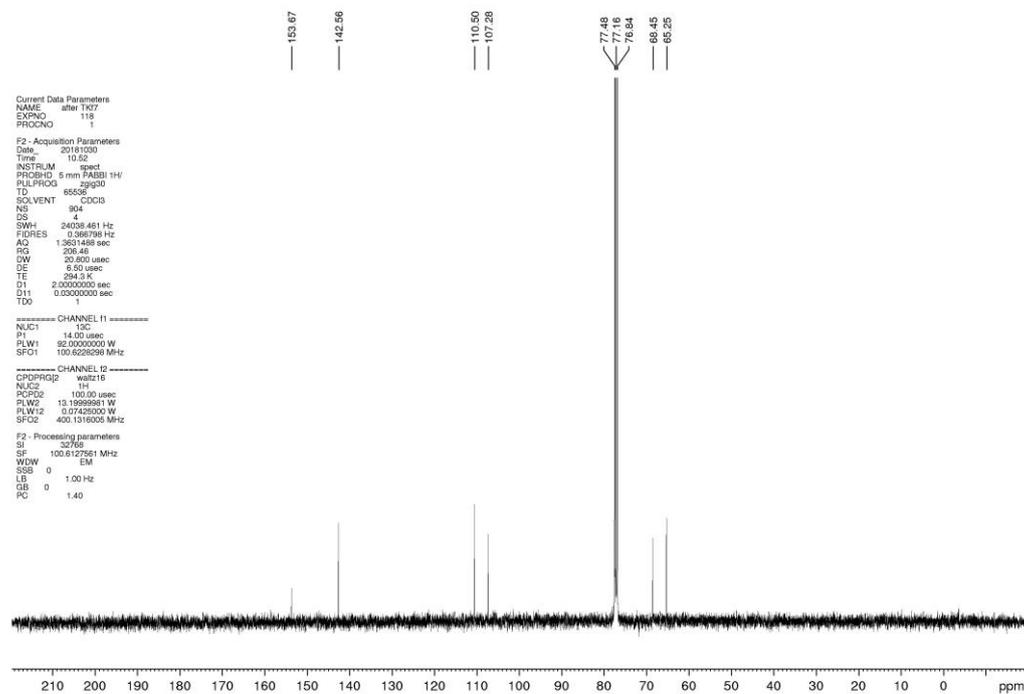
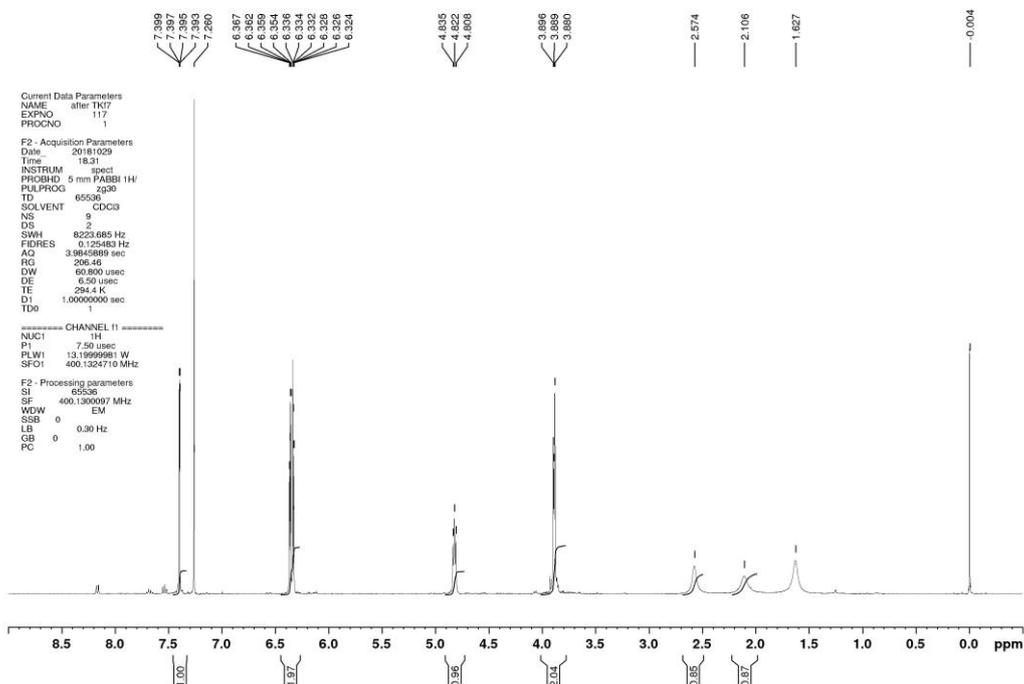
# 4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-2-cyclopenten-1-one (2)



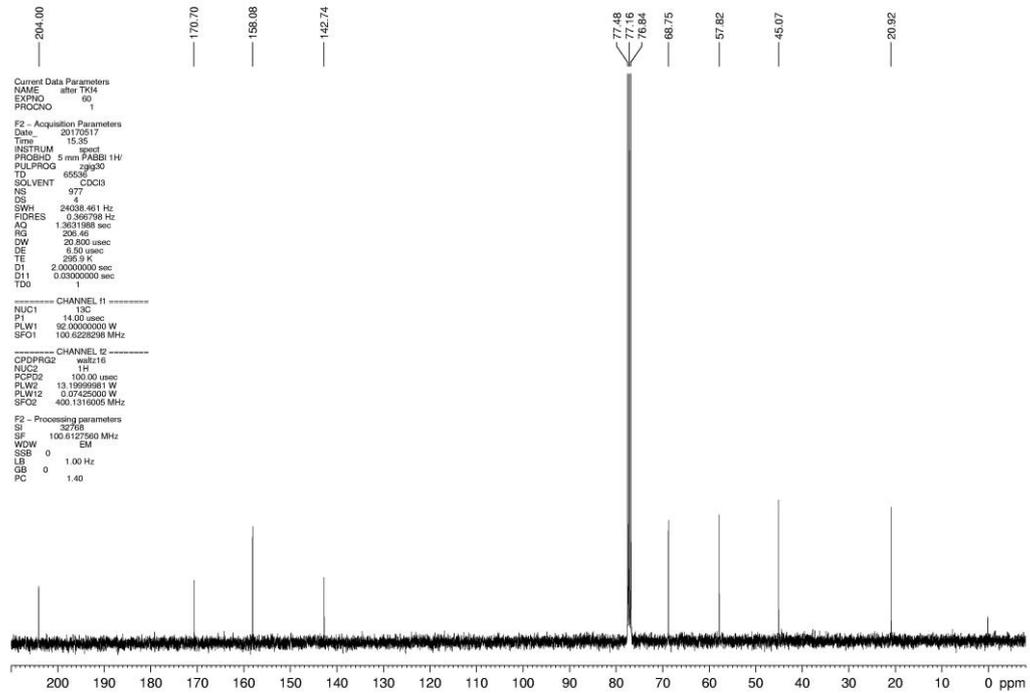
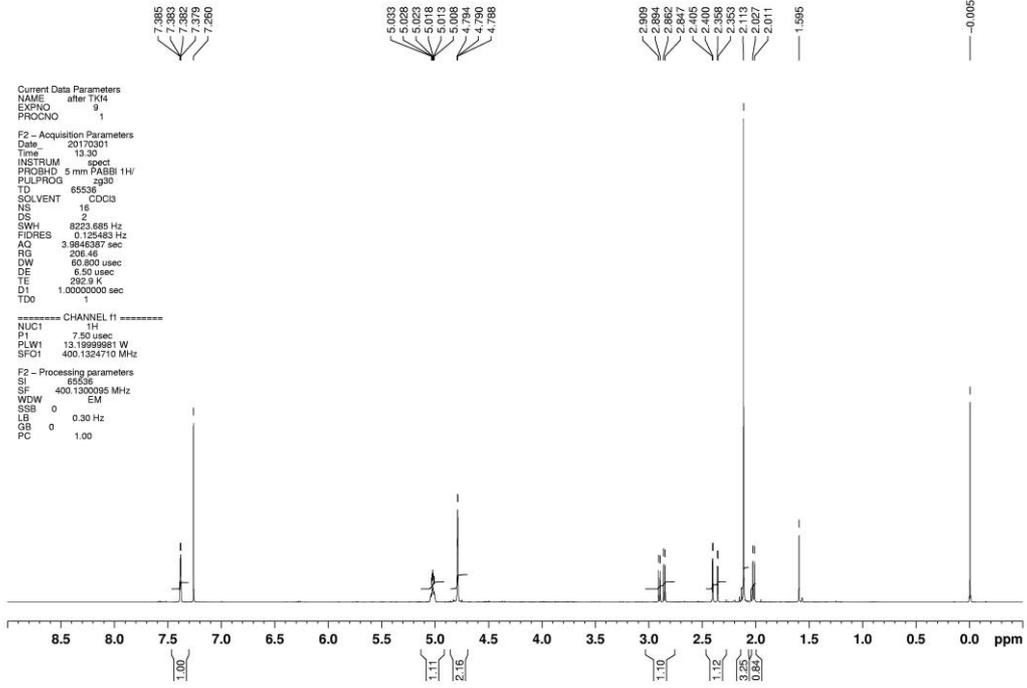
# Tri-O-acetyl-D-glucal (11)



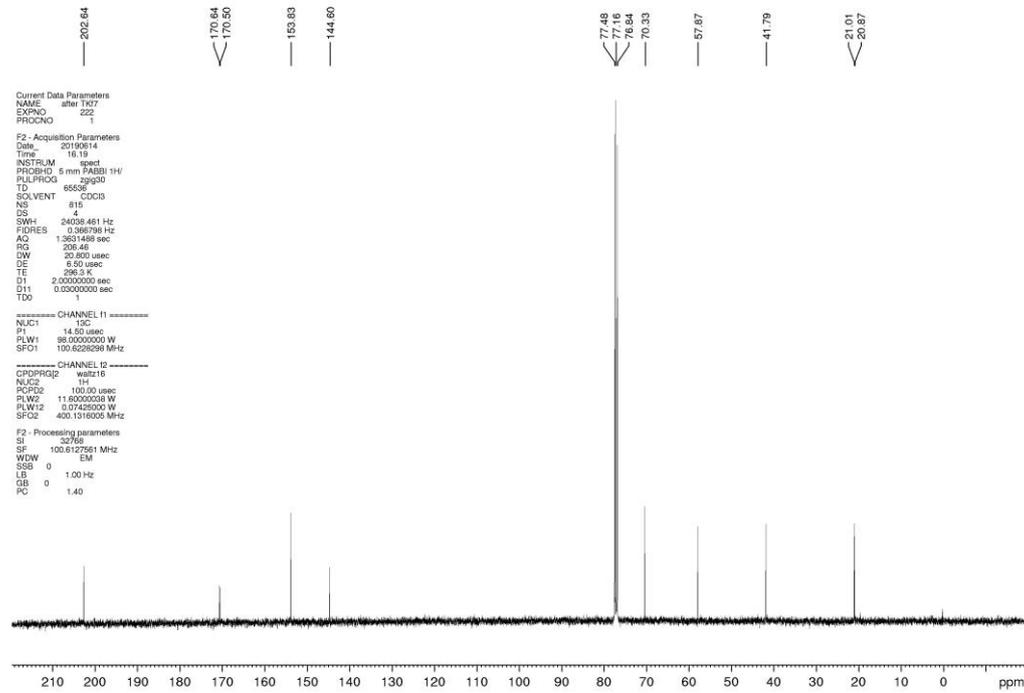
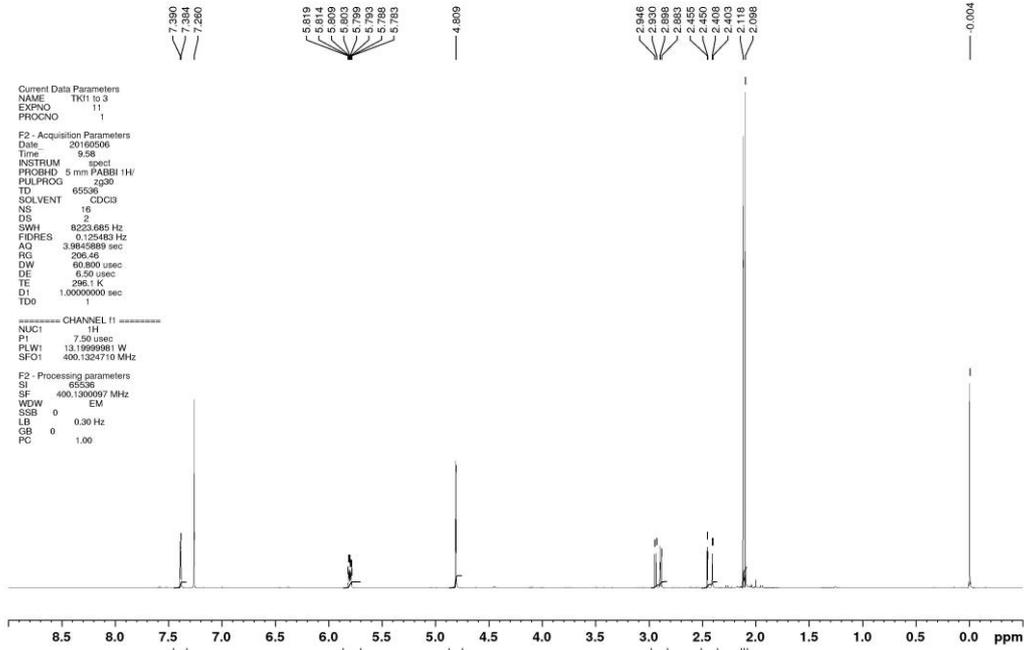
# Furan diol IV



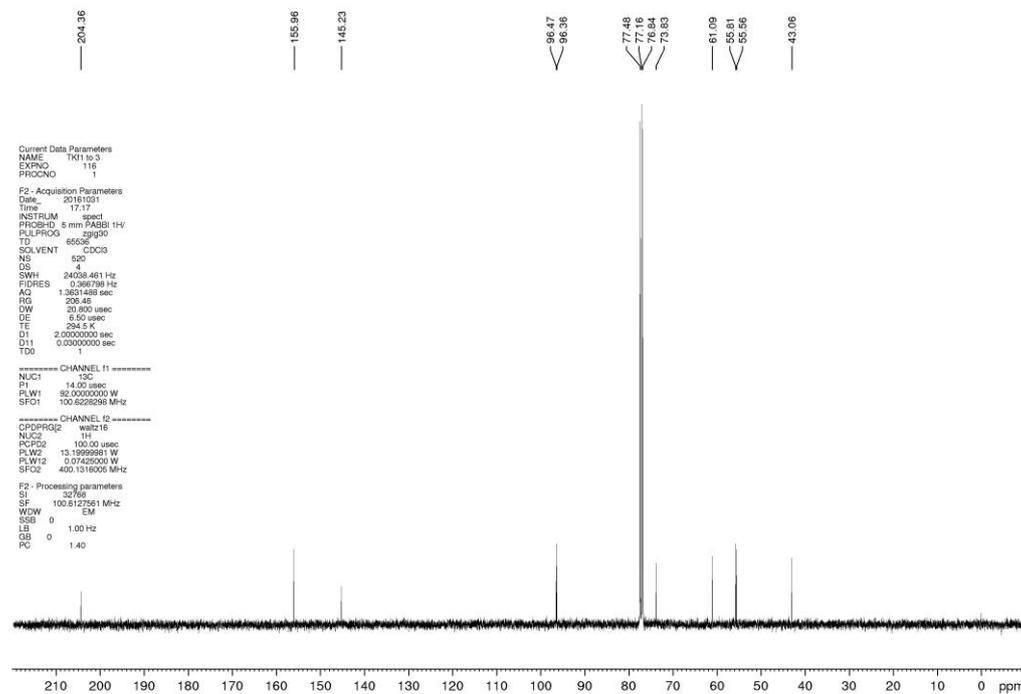
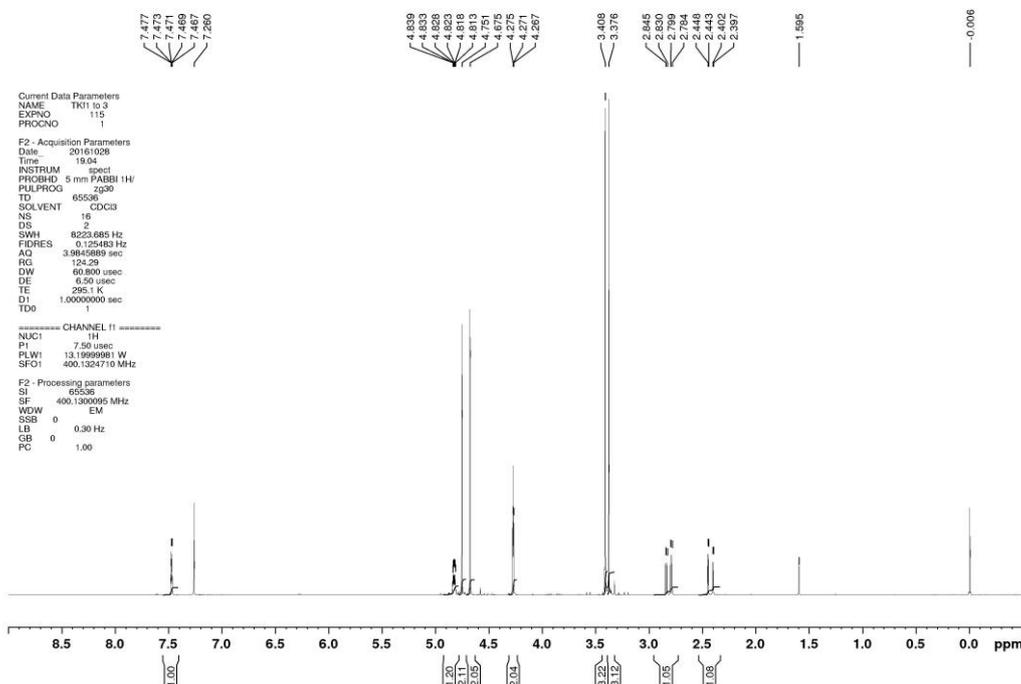
# Mono acetate 13



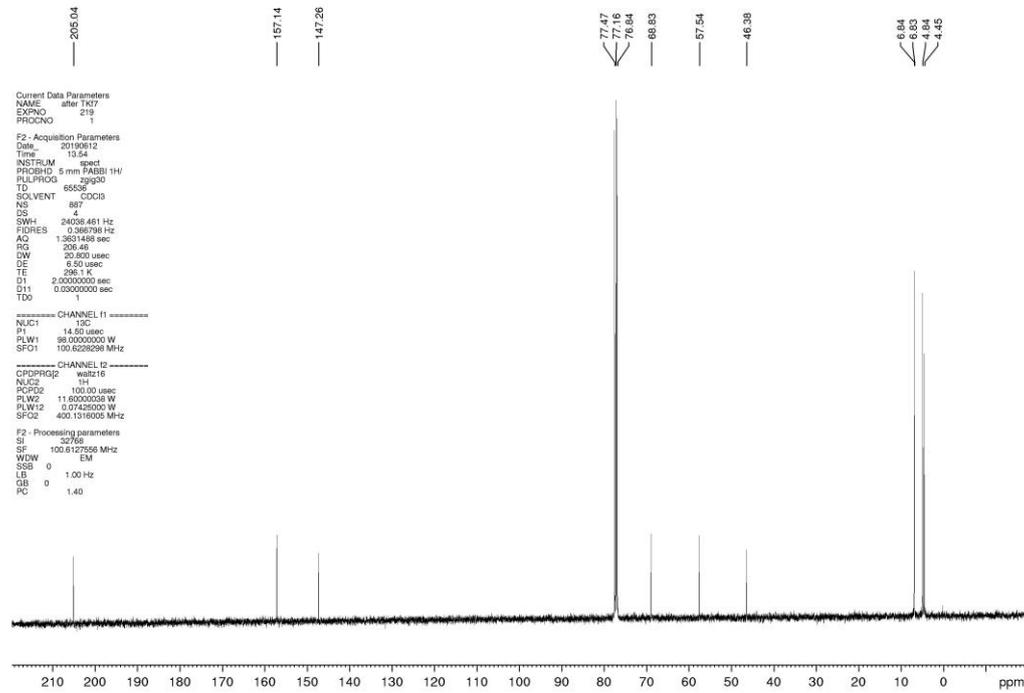
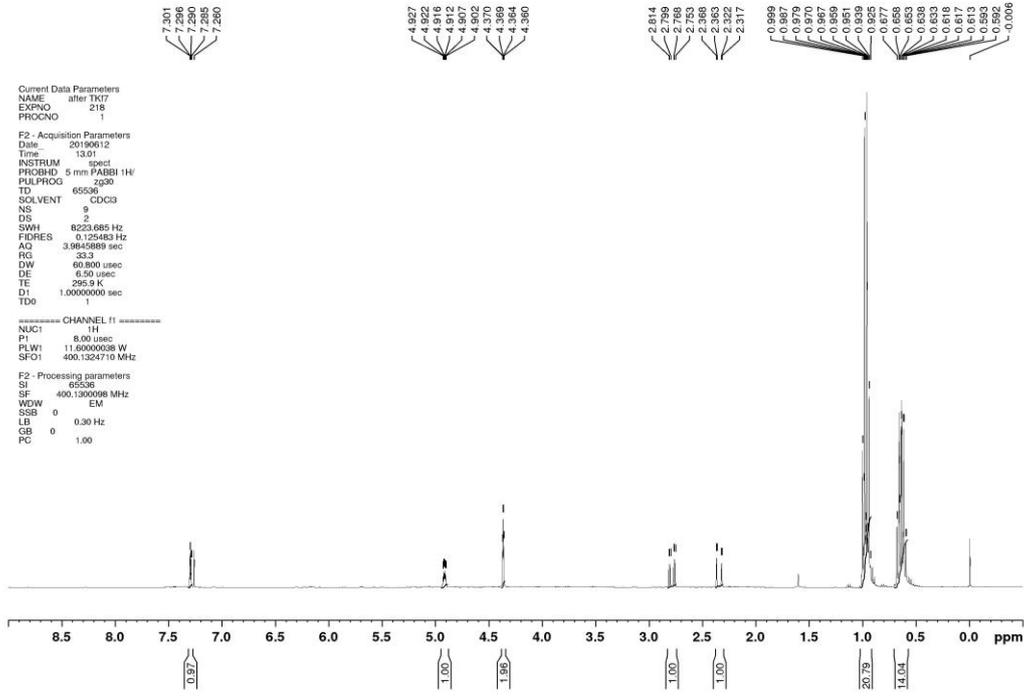
# Diacetate 15



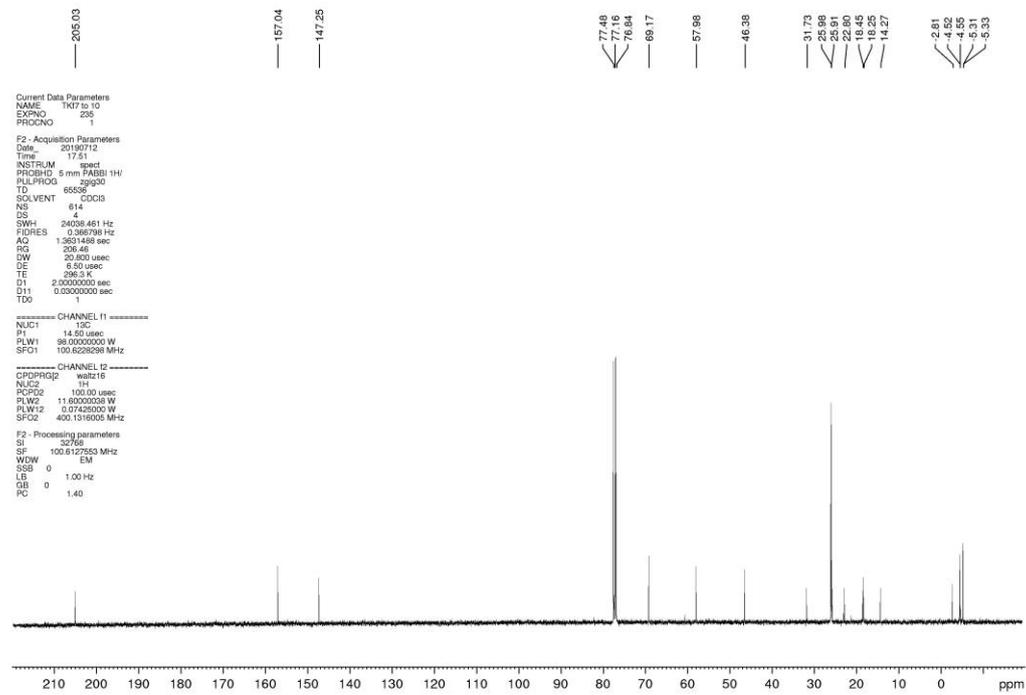
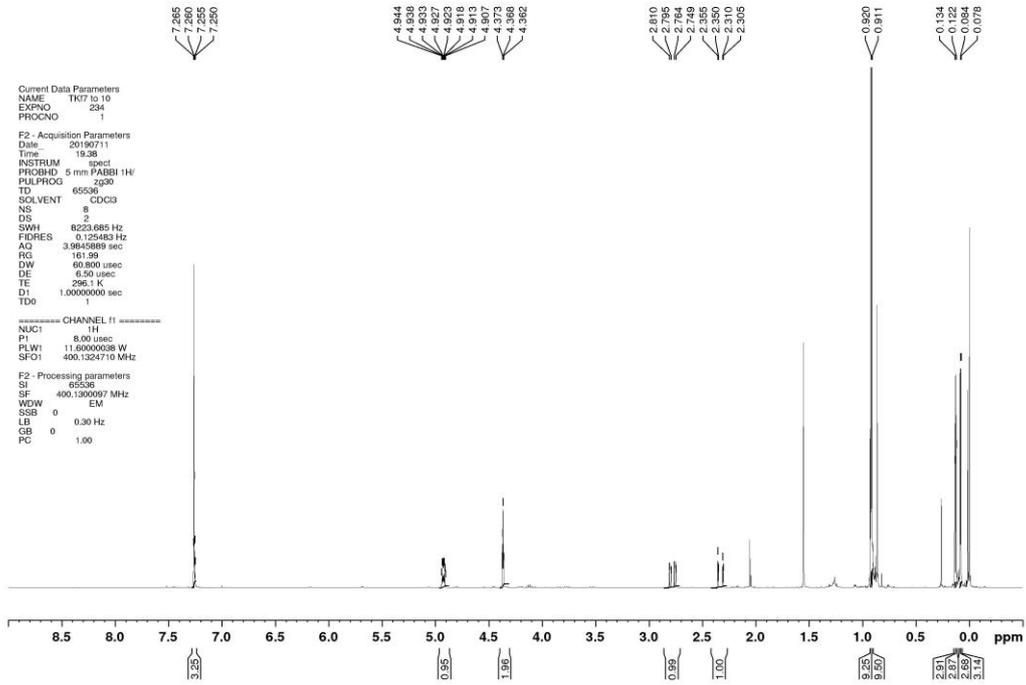
# DiMOM 37



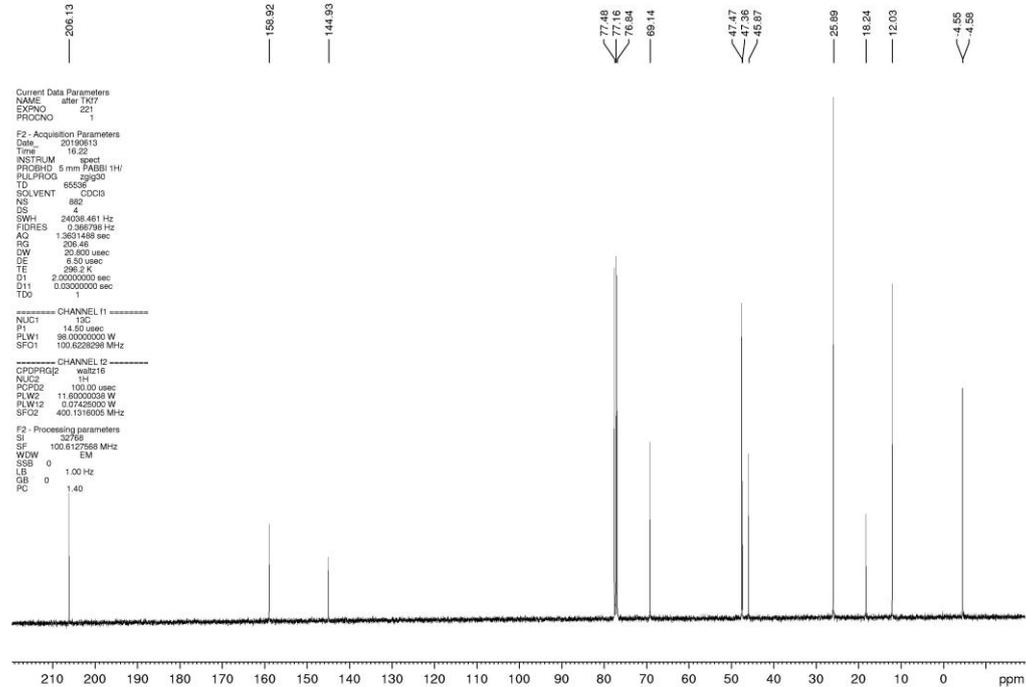
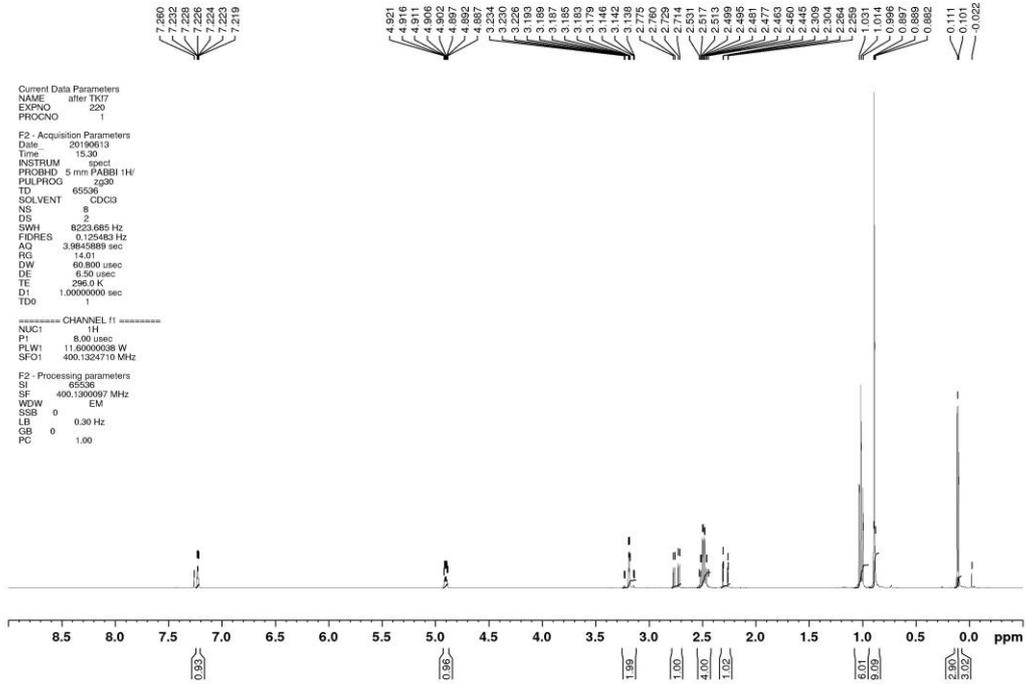
# DiTES 41



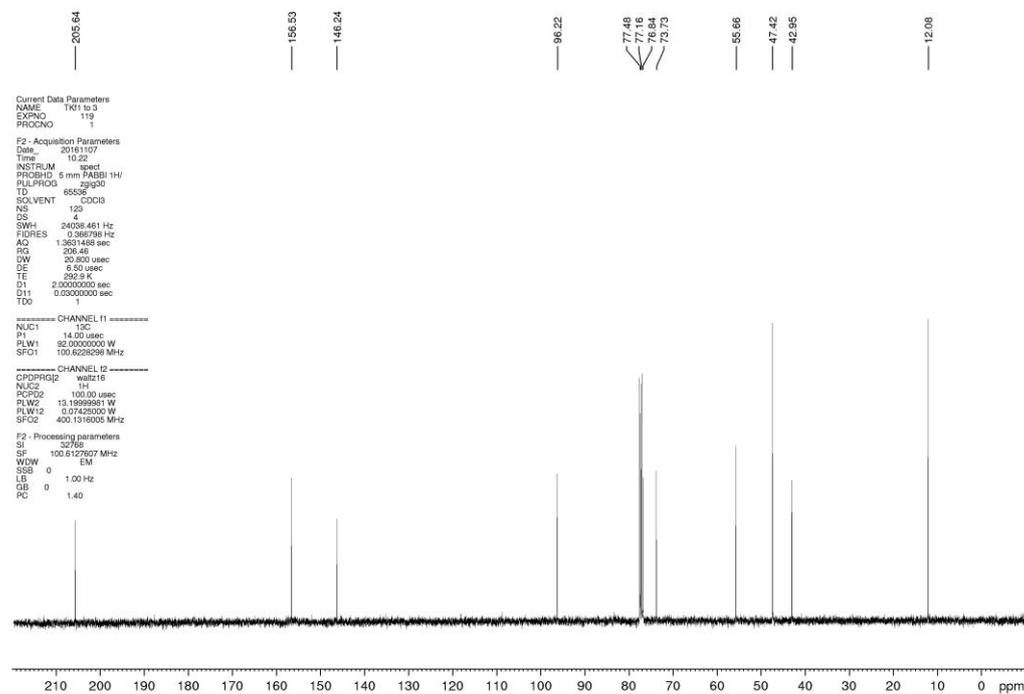
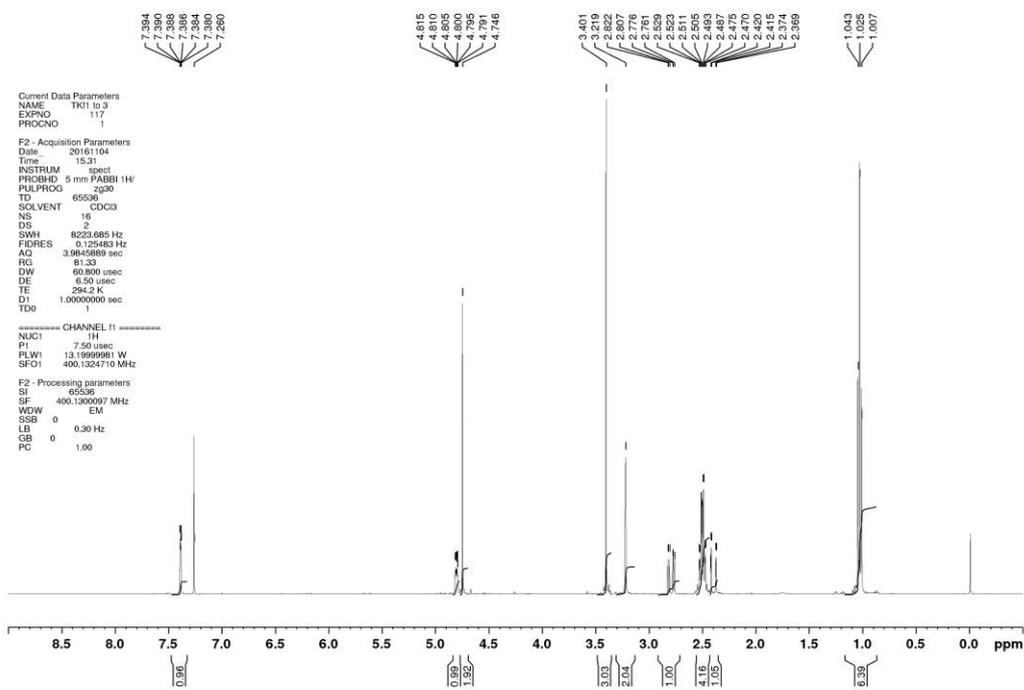
# DiTBS 42



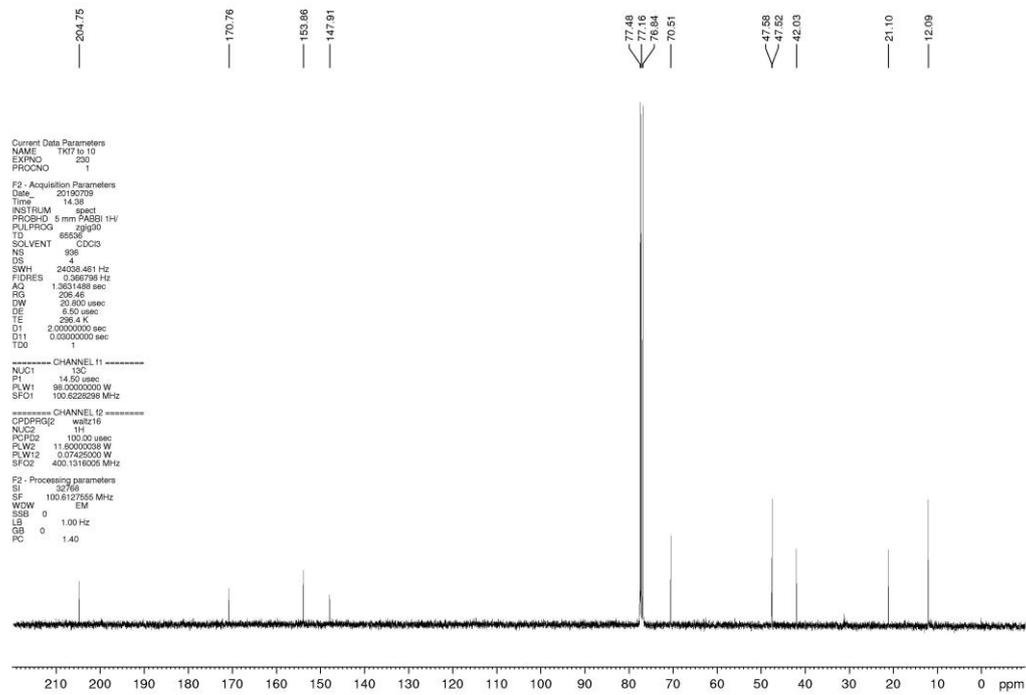
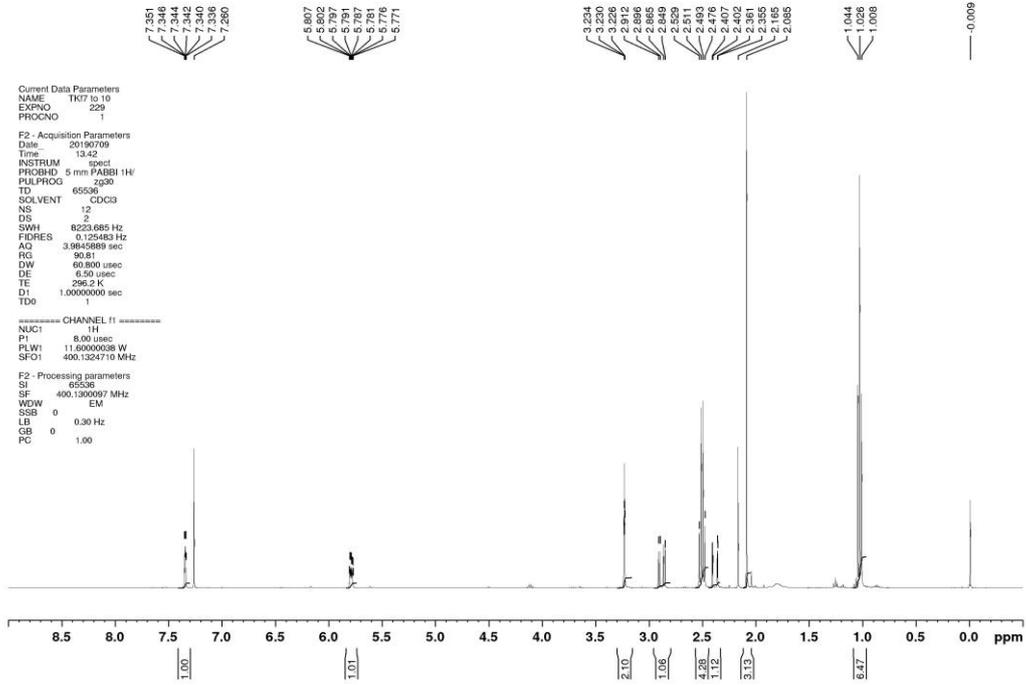
# TBS amine 28



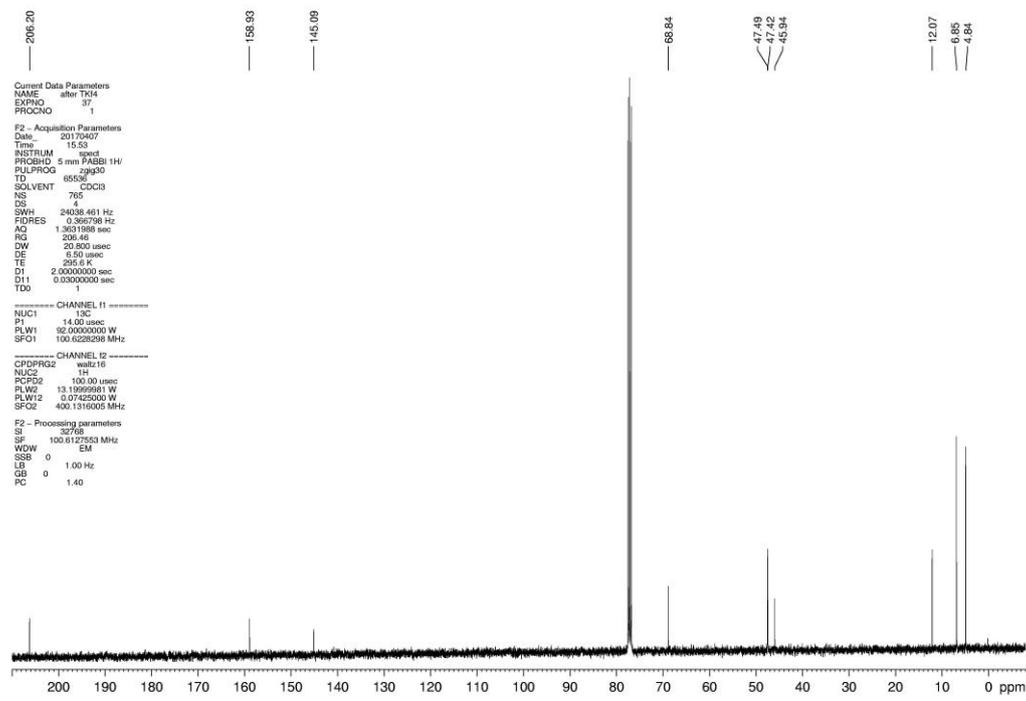
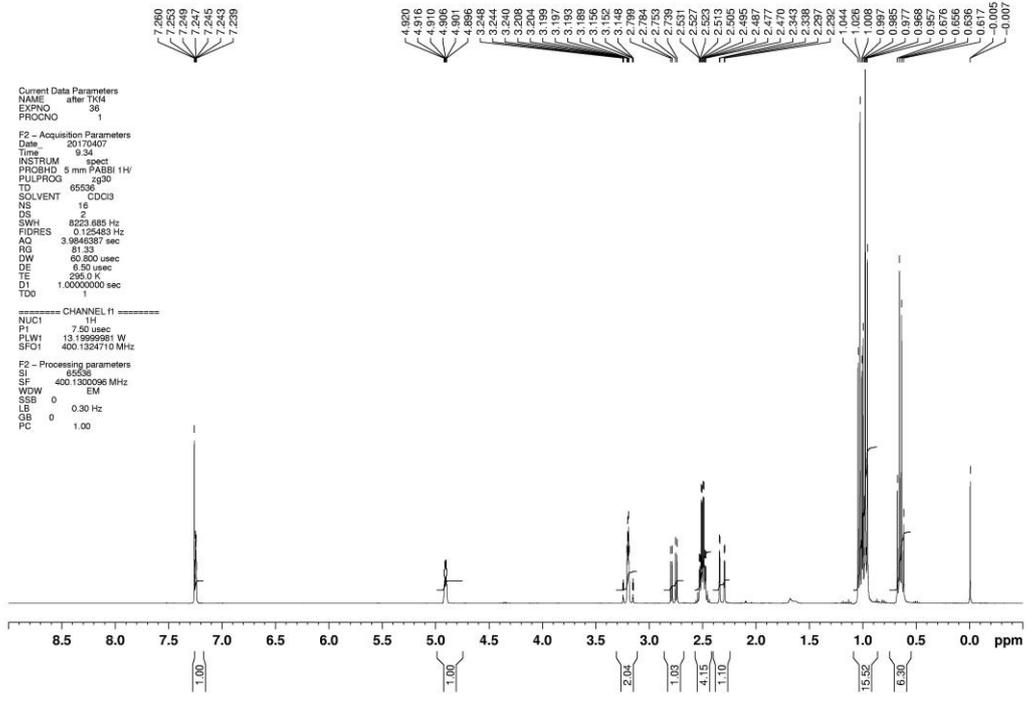
# MOM amine 48



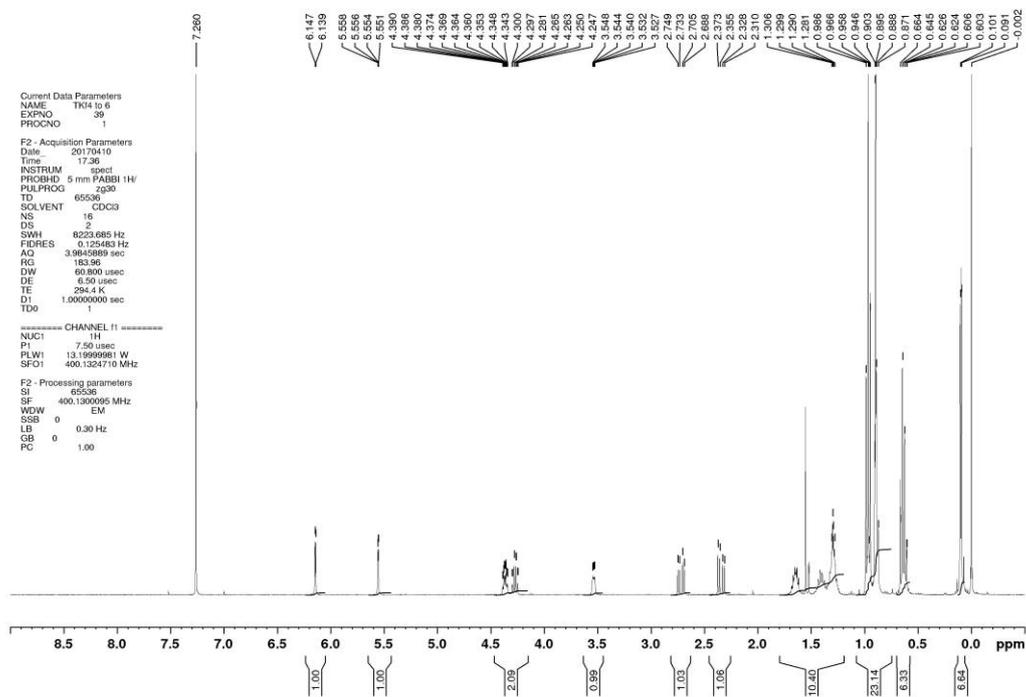
# Acetyl amine 50



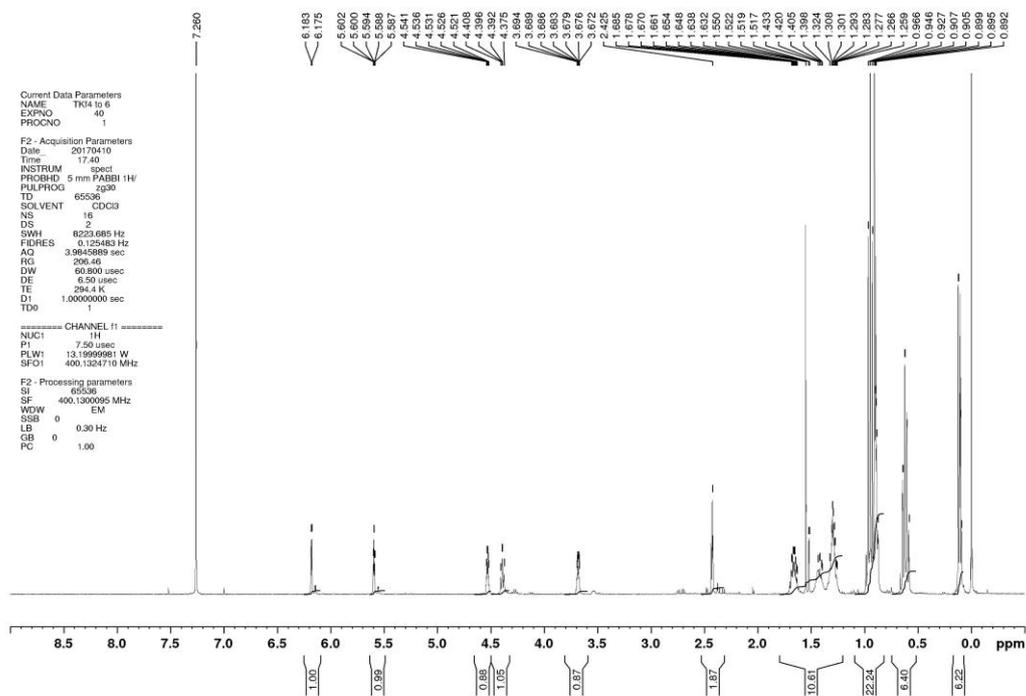
# TES amine 58



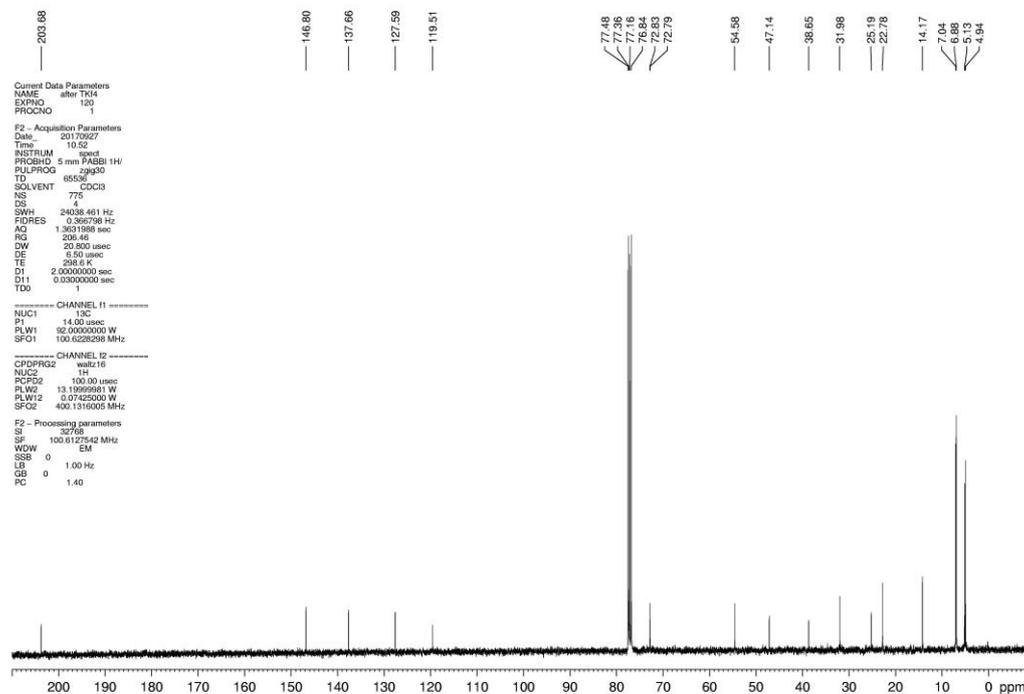
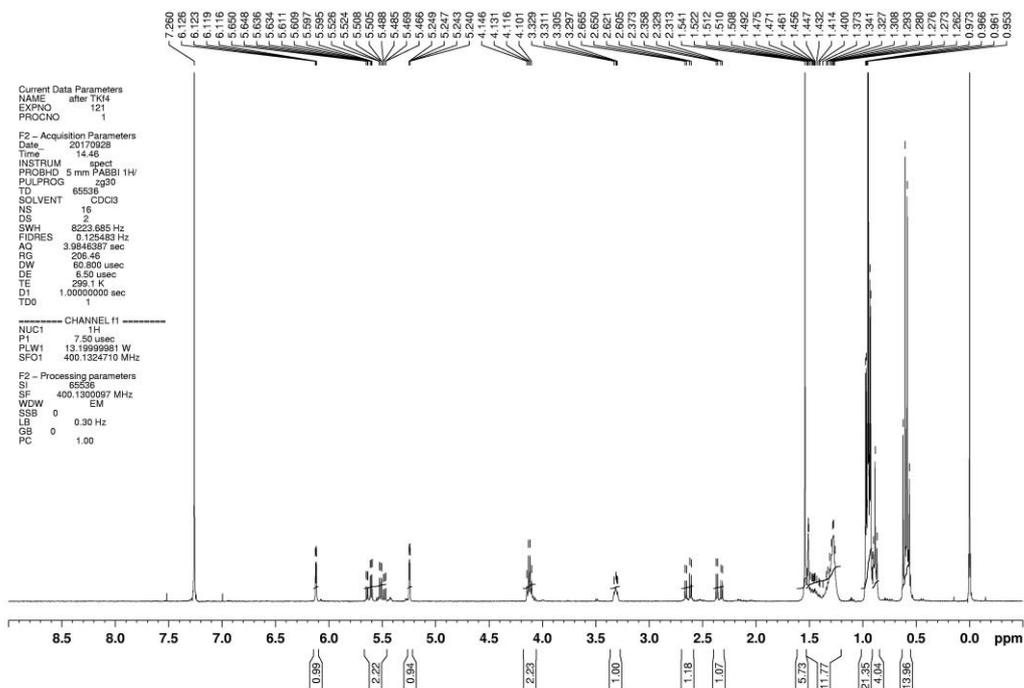
# Compound 64 *trans*



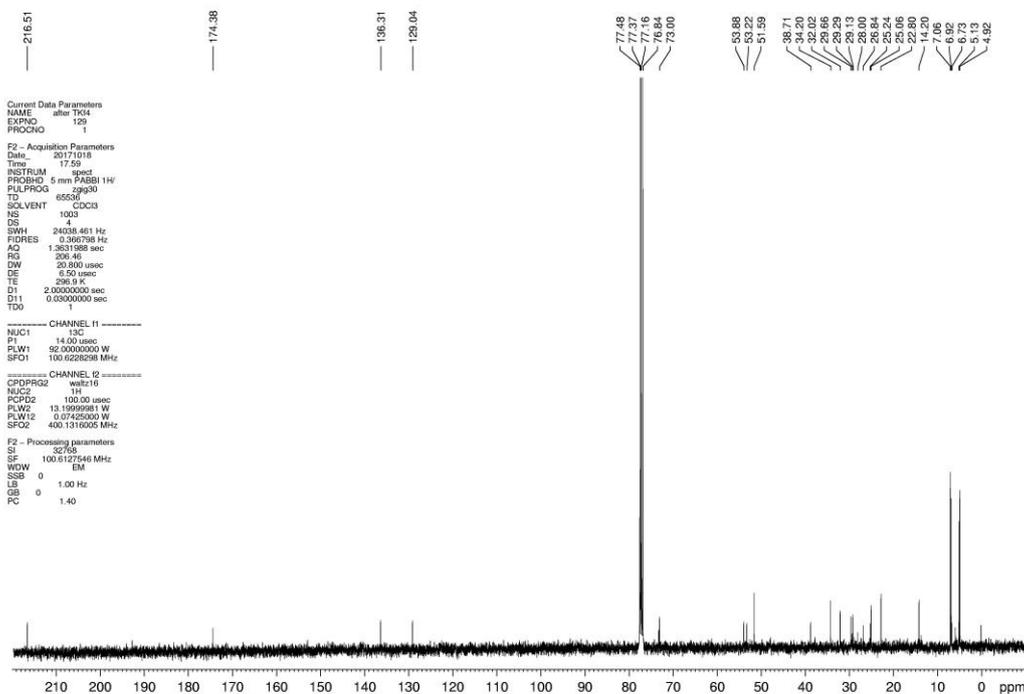
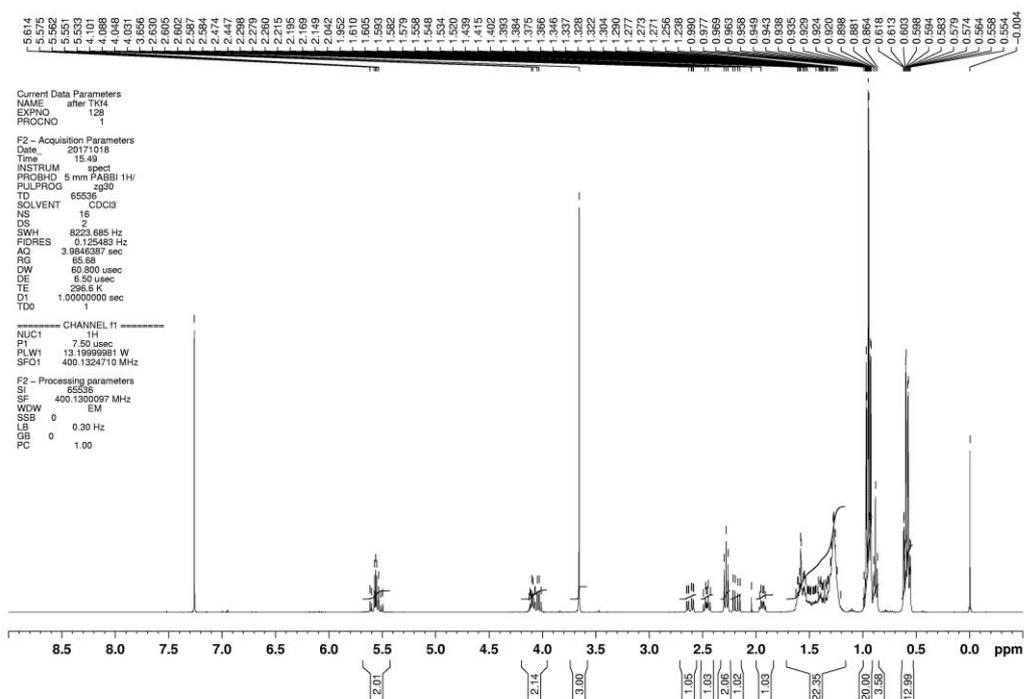
# Compound 64 *cis*



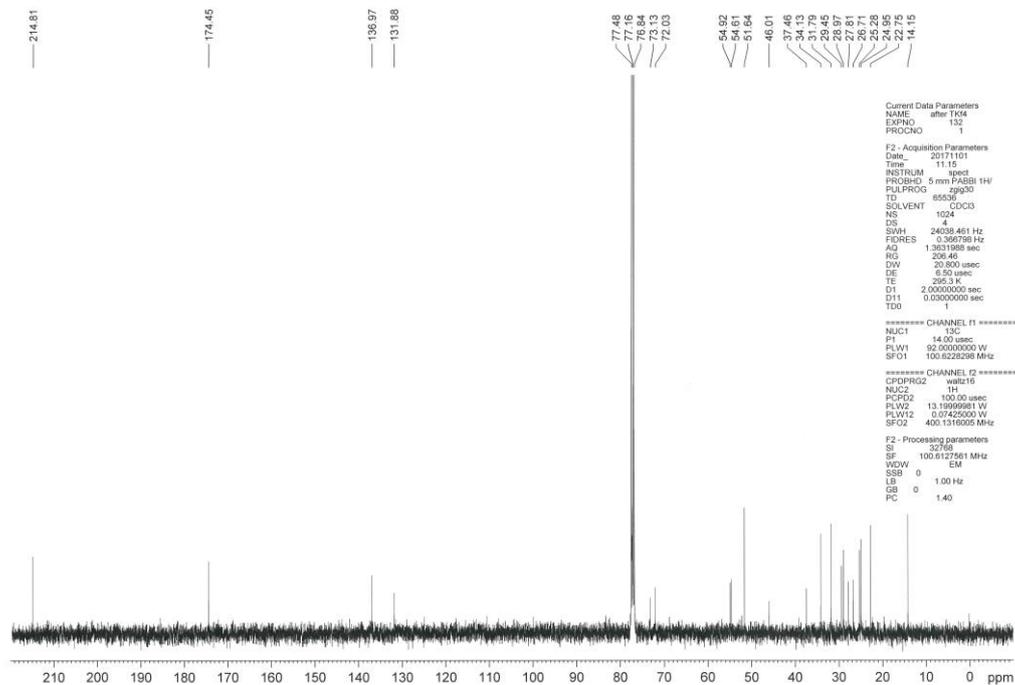
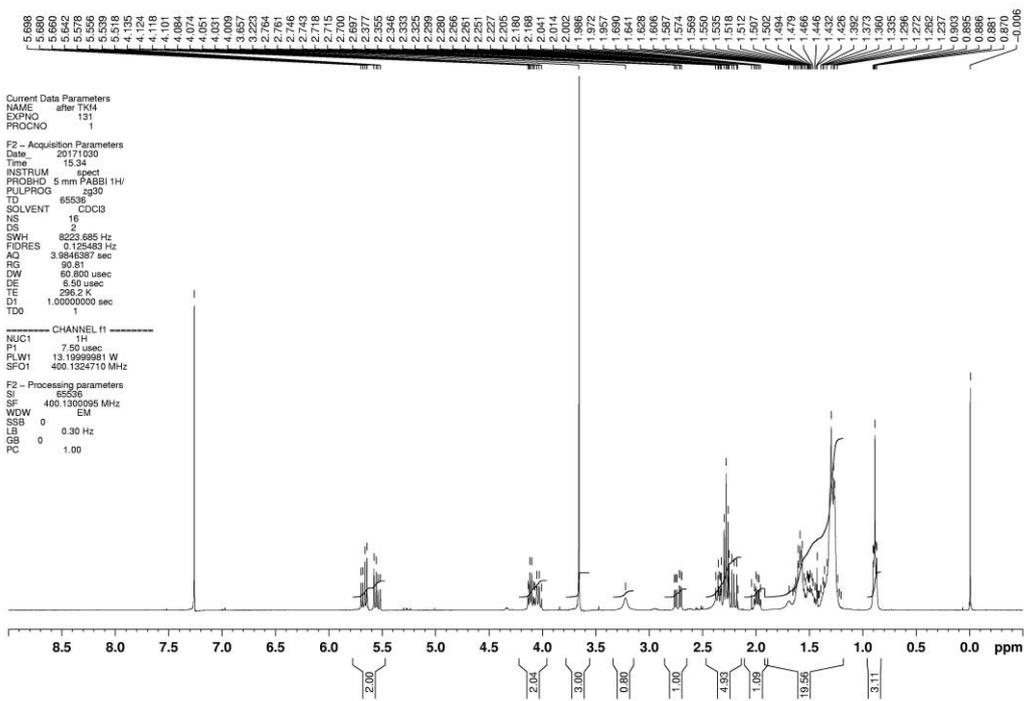
# Compound 67



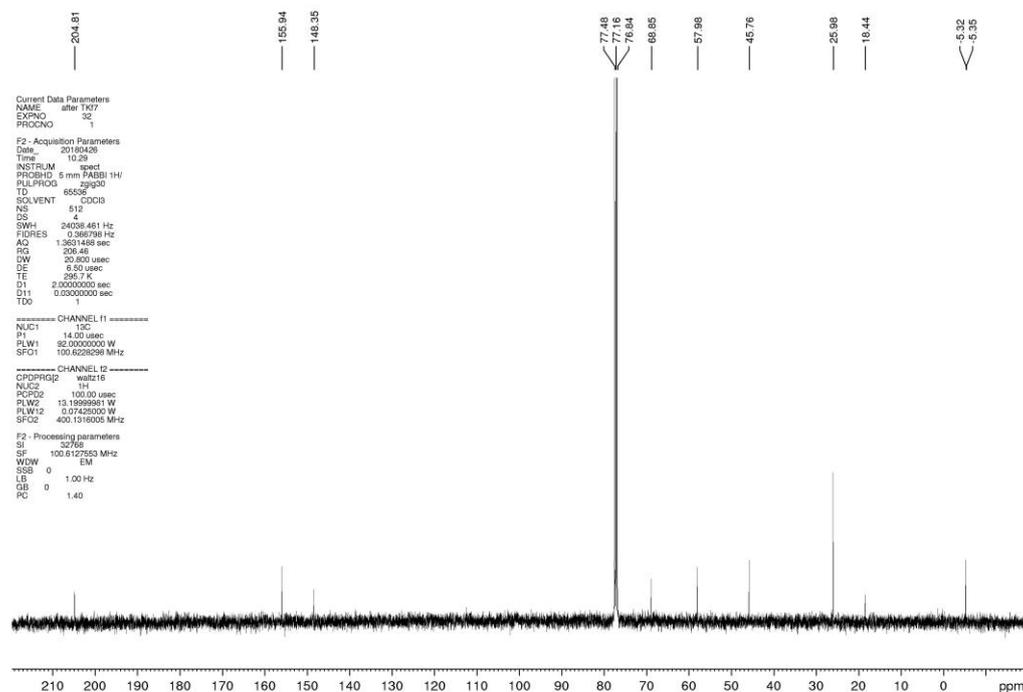
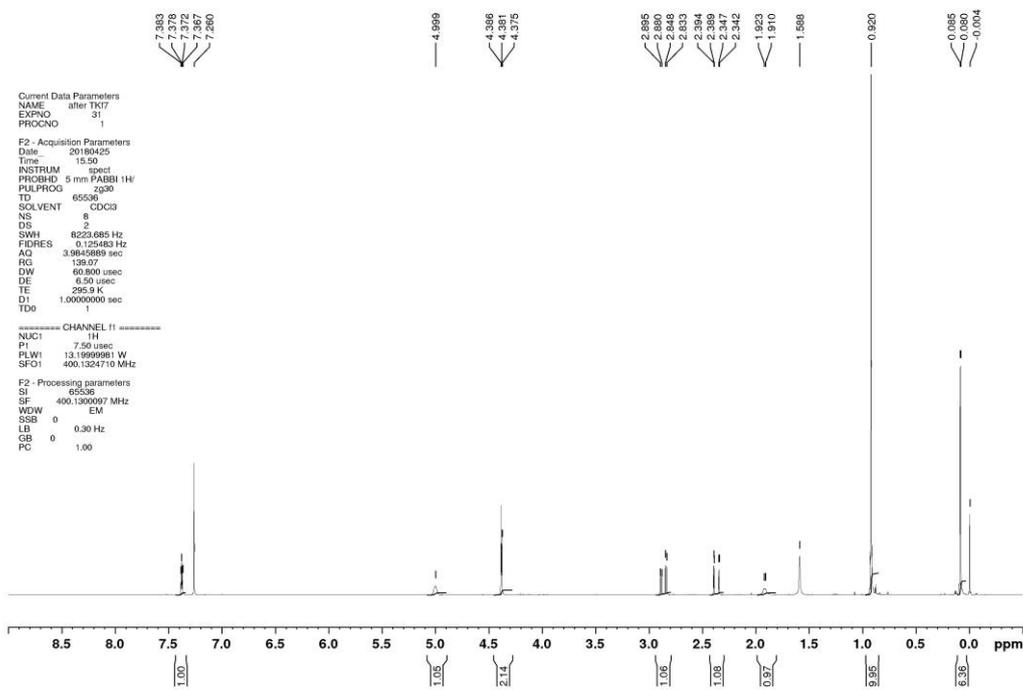
# Compound 69



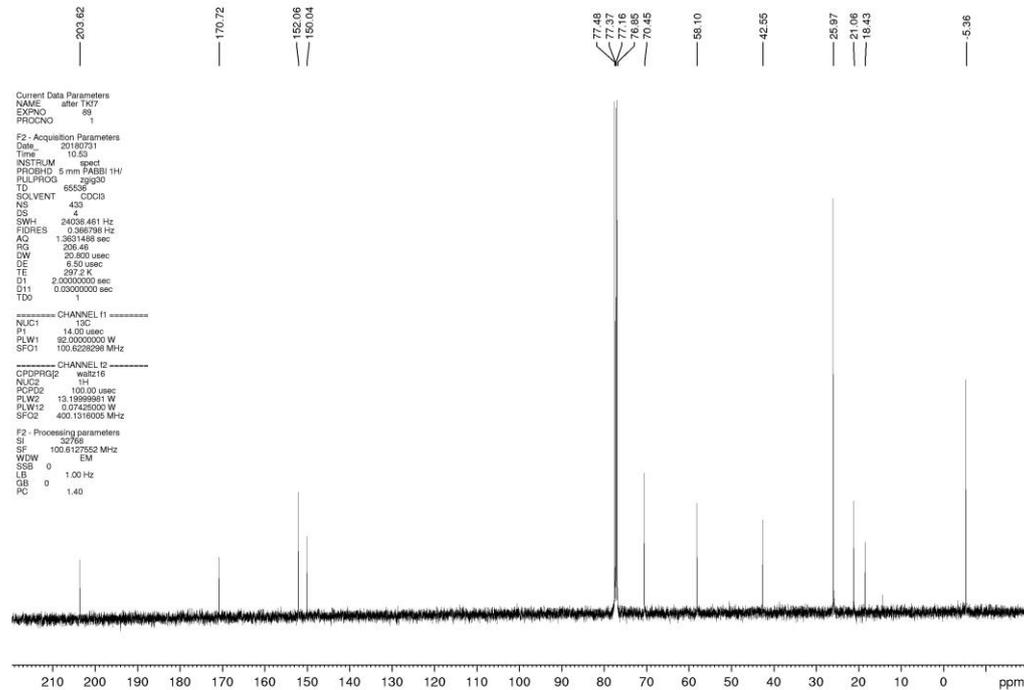
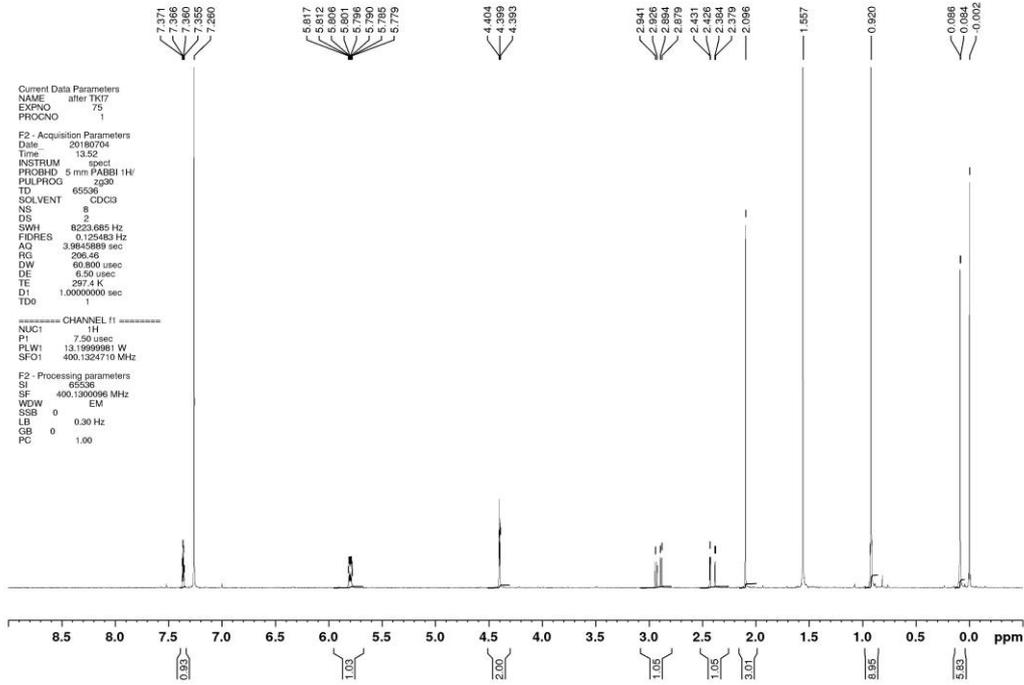
# PGE<sub>1</sub> methyl ester (65)



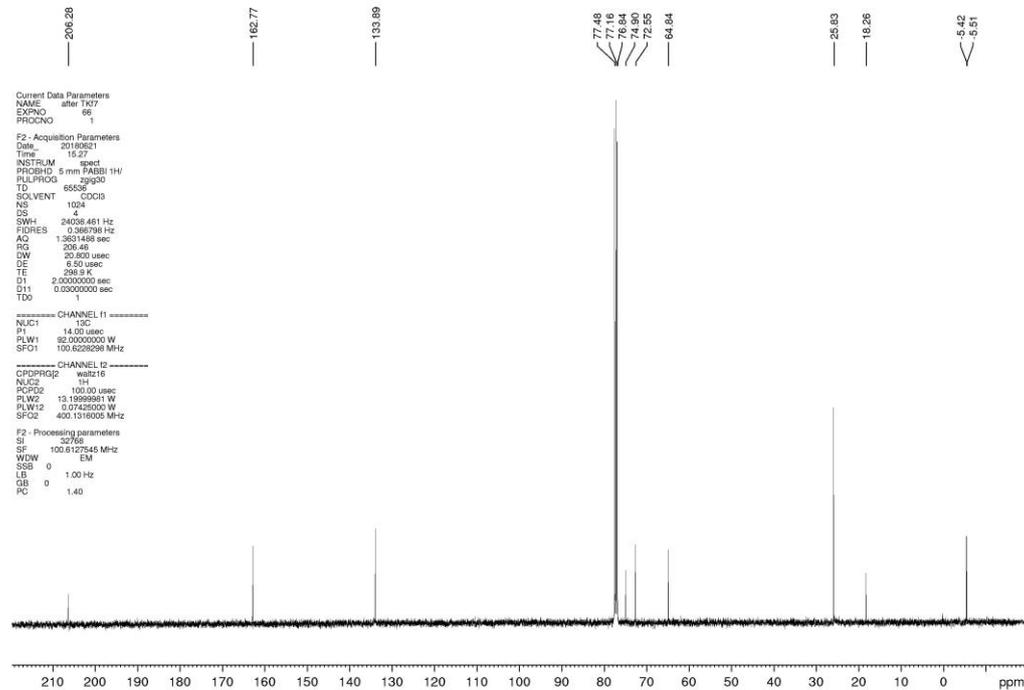
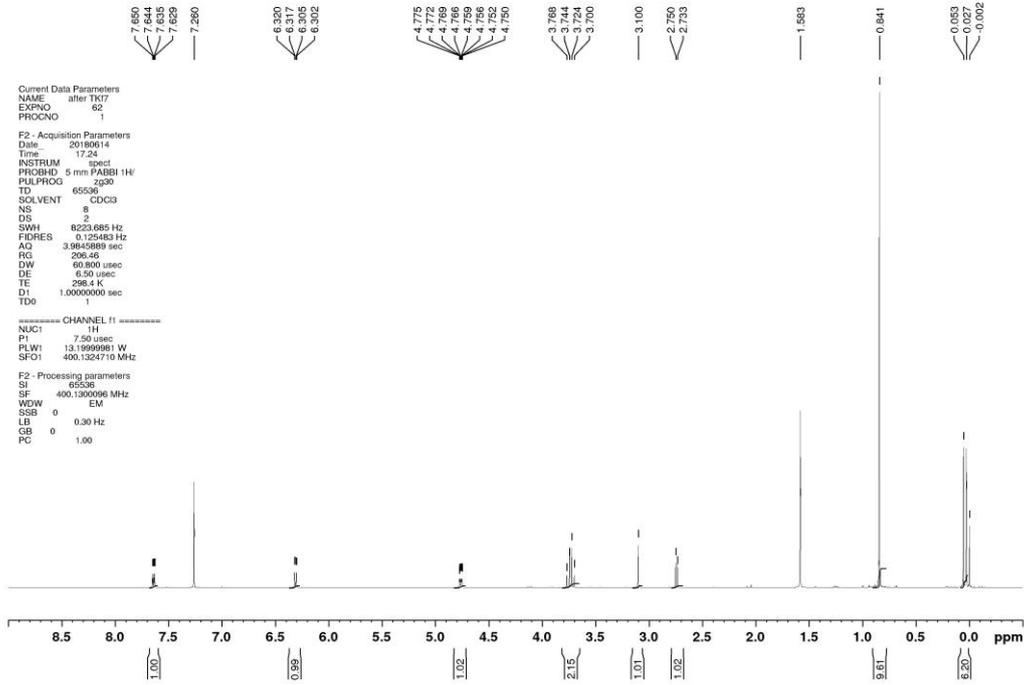
# Mono TBS 90



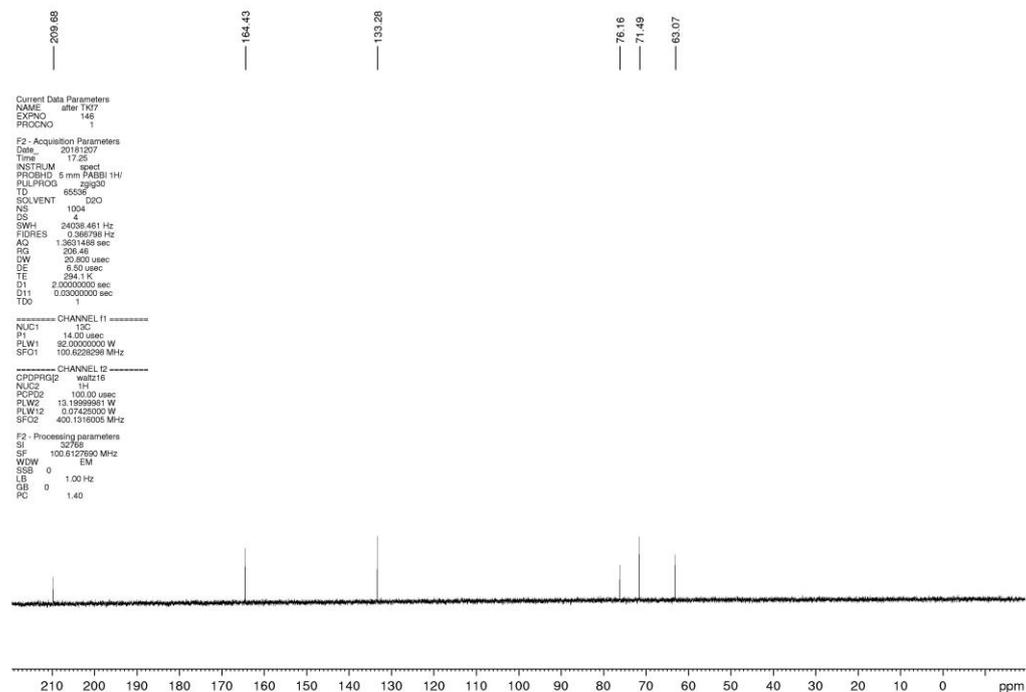
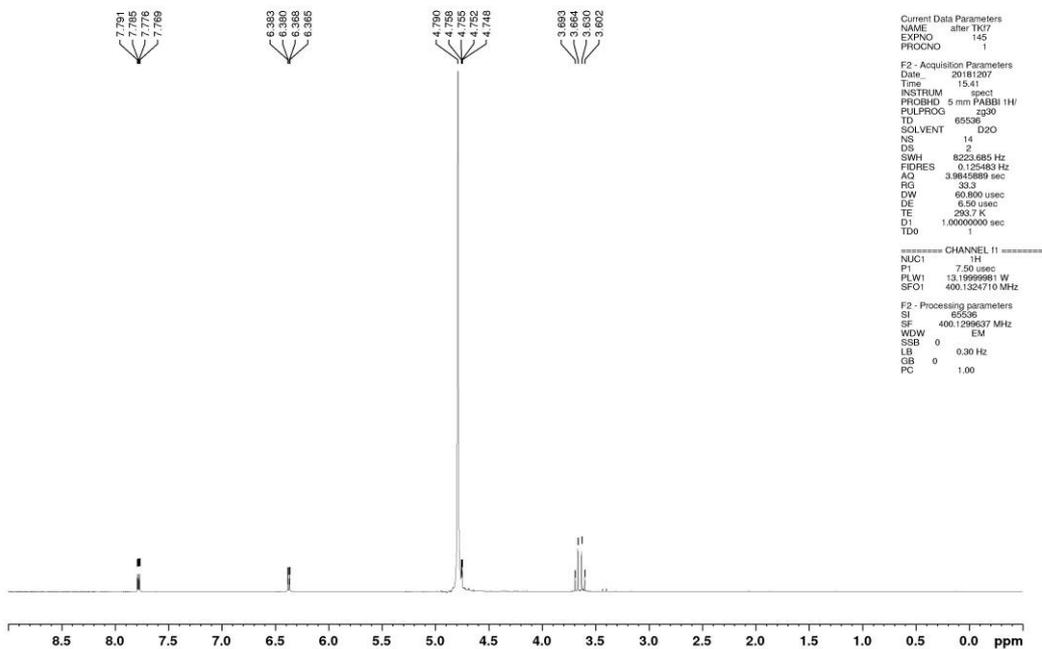
# Acetate 91



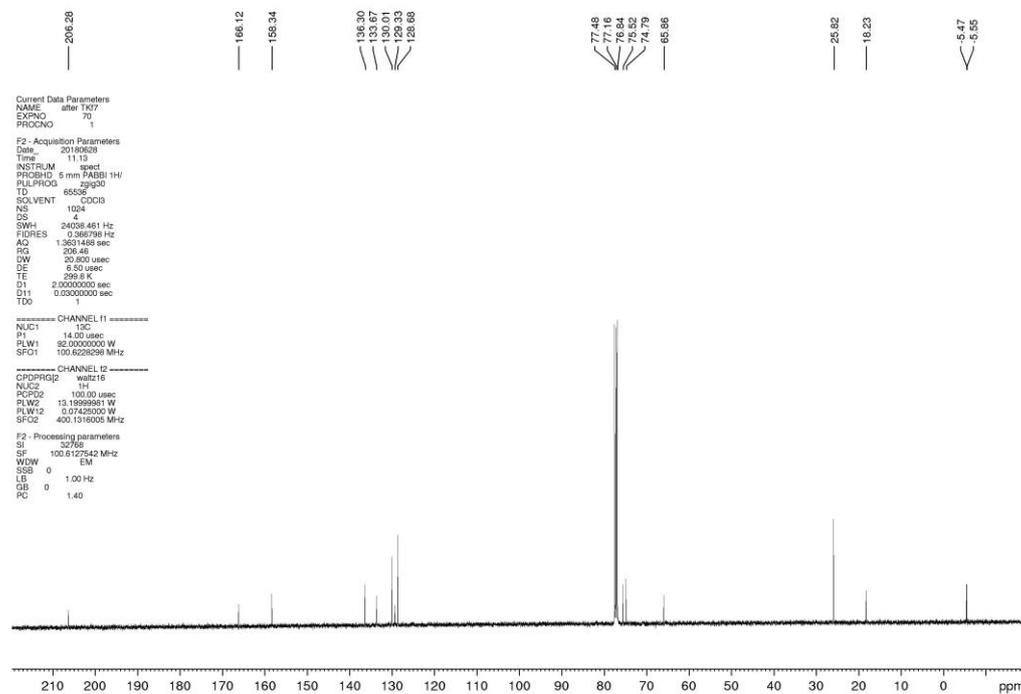
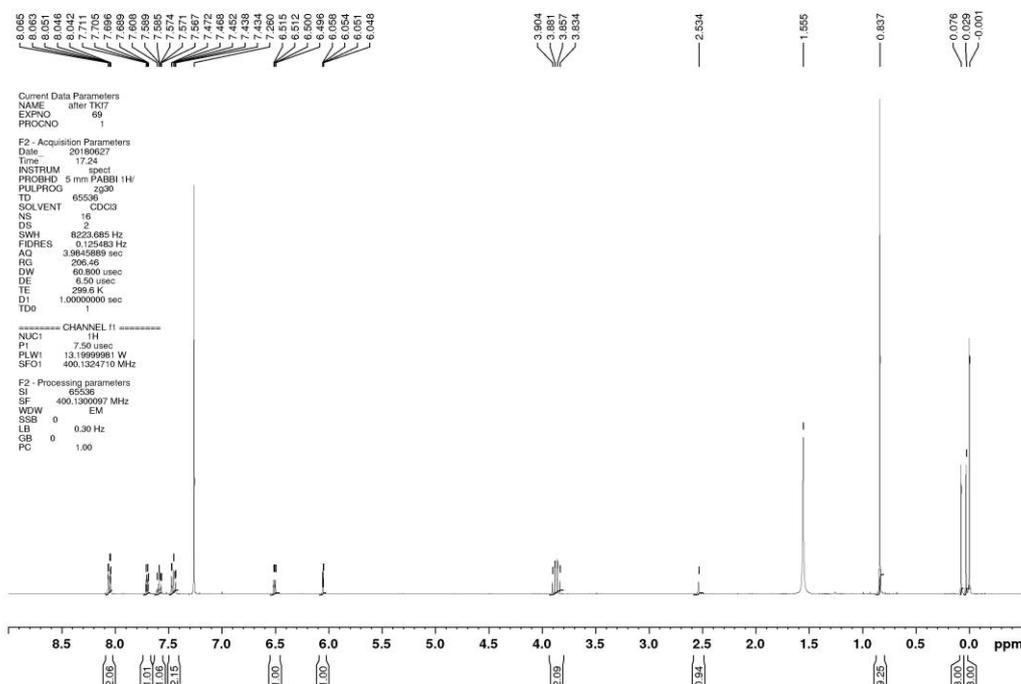
# TBS-pentenomycin 92



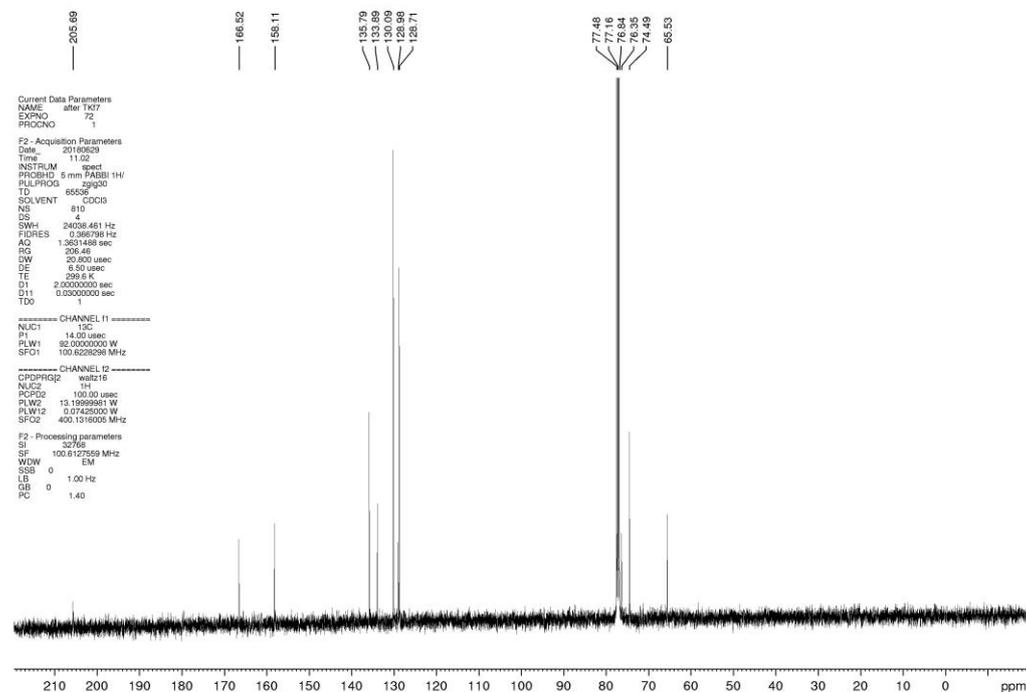
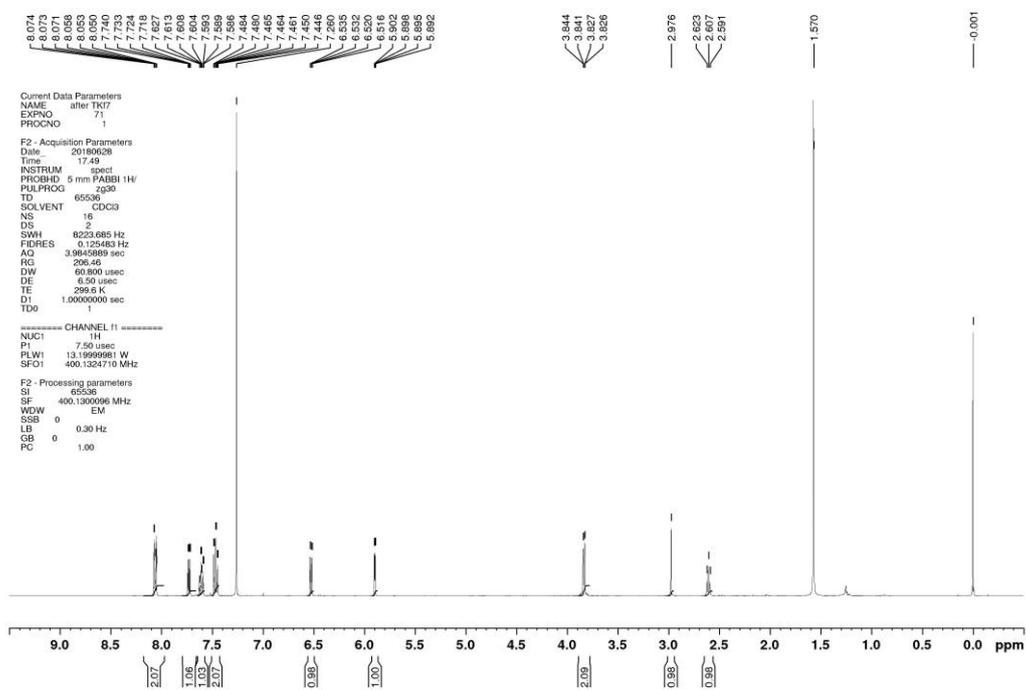
# Pentenomycin I (71)



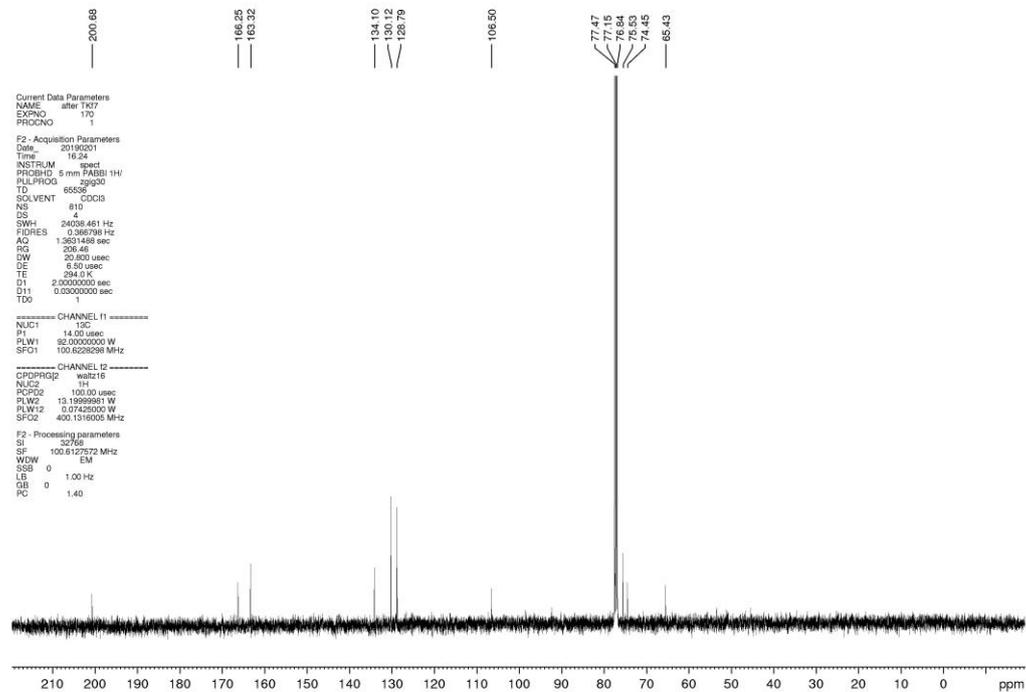
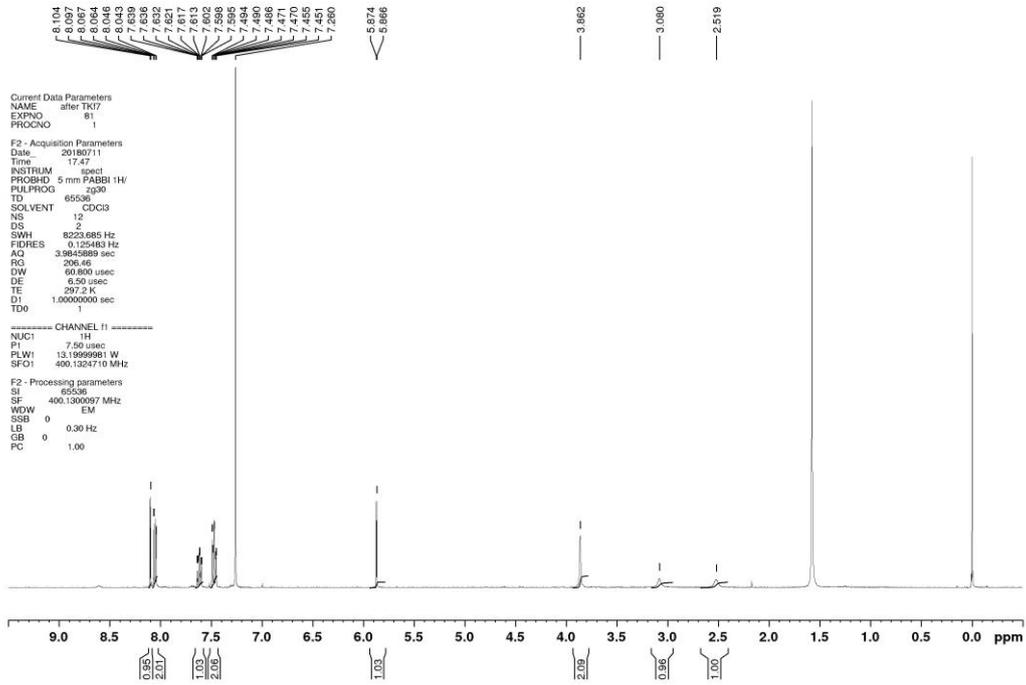
# Benzoate 96



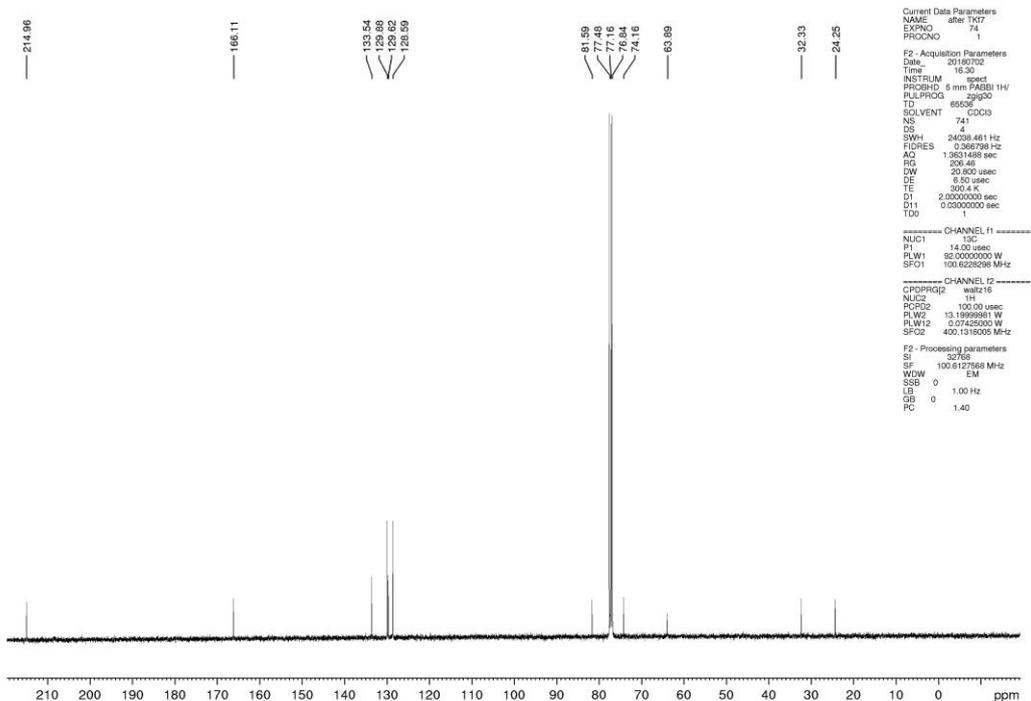
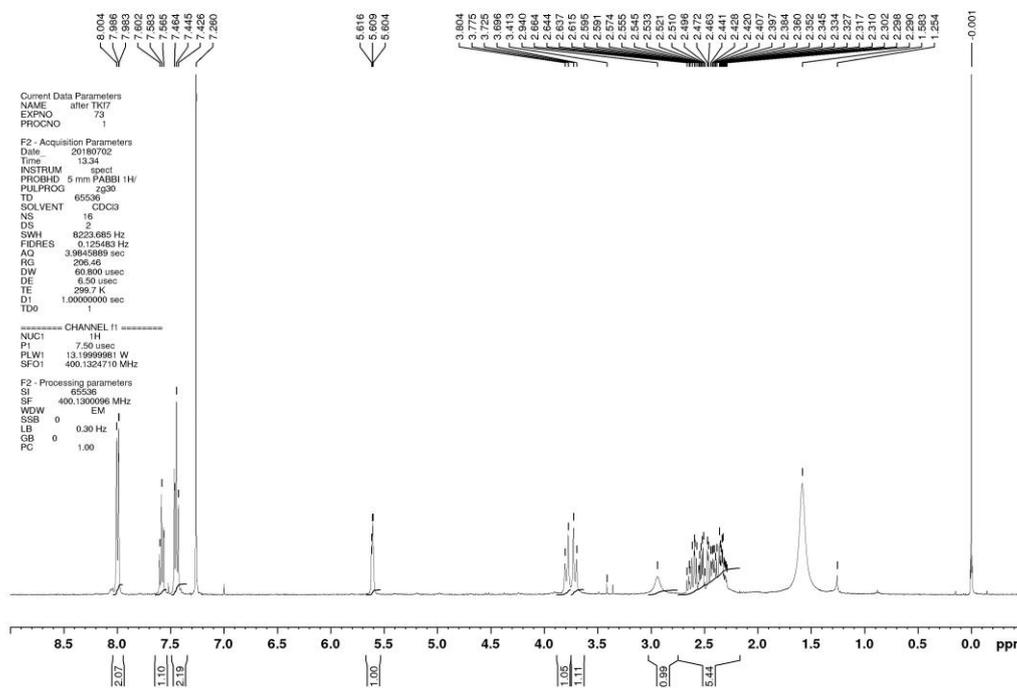
# Pentenomycin benzoate 95



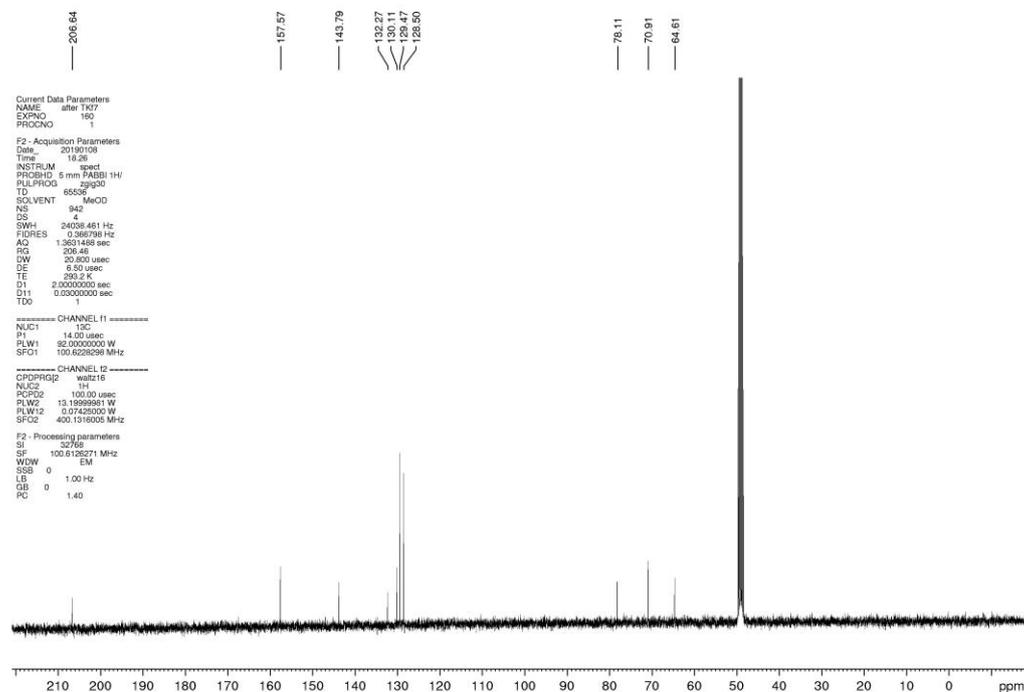
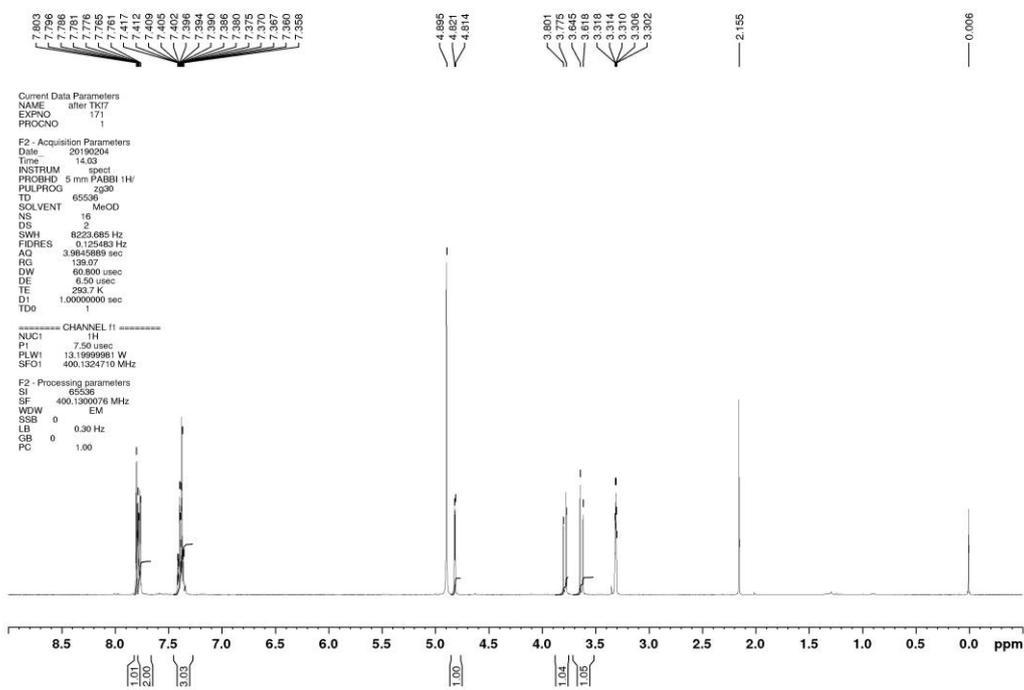
# Iodide 96



# Dihydropentenomycin benzoate 97



# Compound 99



## 発表論文リスト

1. “One-Step Conversion to a Disubstituted Cyclopentenone from 2-Deoxy-D-Glucose and Application to Synthesis of Prostaglandin E<sub>1</sub> Methyl Ester”  
T. Kamishima, T. Nonaka, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1691.
2. “A facile synthesis of (+)/(-)-Pentenomycin I and analogs, and their antimicrobial evaluation”  
T. Kamishima, M. Suzuki, S. Aoyagi, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1375.
3. “Formation of Five-membered Carbocycles from D-glucose: A Concise Synthesis of 4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentenone”  
Y. Koseki, T. Watanabe, T. Kamishima, H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1324.

## 謝辞

本研究に際して、終始ご指導ご鞭撻を賜りました笠井均 教授に謹んで感謝いたします。社会人博士課程編入試験に始まり、学会要旨や学術論文の作成の折に、多くのご助言・ご指導をいただきました。また、研究議論中にいただいた力強く鋭いご意見は、本論文を作成するにあたり非常に有益なものとなりました。また、フロムシード株式会社への転職、共同研究スペースの確保など、公私ともに多大なるご配慮をいただきました。重ねて厚く御礼申し上げます。

論文の審査にあたり、副査を務めていただいた服部徹太郎 教授、ならびに冨重圭一 教授に厚く御礼申し上げます。審査において大変有益なご指摘をいただきました。

博士課程に進学するにあたり、ご理解をいただき、多大なバックアップをしていただいたフロムシード株式会社 服部秀雄 代表取締役社長、野中利之 研究開発部部长、新井邦夫 取締役、小野實信 監査役、畑田清隆 博士、柚木愛子 秘書に厚く御礼申し上げます。特に野中氏、畑田氏にはサンプル測定時に多大なるご助力いただきましたことを厚く御礼申し上げます。最後に、研究業務の内容を博士課程の内容に組み込むことを承認していただいたこと、進路や体調などの私生活に至るまで、常に多大なるご配慮をいただきました。重ねて御礼申し上げます。

東北大学大学院 理学研究科附属 巨大分子解析研究センター 権根相 准教授には、反応機構を解明するために DFT 計算をしていただきました。厚く御礼申し上げます。

大内新興化学工業株式会社 青柳重信 開発研究所次長には PGE<sub>1</sub> の工業化に向けた研究開発を行う際、実験のご助力をしていただきました。厚く御礼申し上げます。

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 主任研究官 鈴木仁人 博士には、合成したサンプルの抗菌活性評価をしていただくとともに、その評価方法についてご教授いただきましたことを厚く御礼申し上げます。

小関良卓 助教には、研究の議論、報告会、輪読会、学会発表の練習などの様々な場面で多くのご指摘、ご助言をいただきました。研究の地盤を固め、方向性を決定する上で非常に有益となりました。厚く御礼申し上げます。

鈴木龍樹 助教には、本論文を執筆する際の校正、ロジックなど多くのご助言、ご指導をいただきました。厚く御礼申し上げます。

Anh T. N. DAO 助教には、学術論文をはじめとした様々な英文校正や学会発表の練習で多くのご指摘、ご助言をいただきました。国際会議の場で必要な英語力の向上になりました。厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、多くの方にご協力いただきました。東北大学多元物質科学研究所及川研究室 及川英俊 教授、小野寺恒信 助教には、化合物の IR 測定を行うにあたり、測定機器を使用させていただきました。東北大学多元物質科学研究所永次研究室 永次史 教授、鬼塚和光 助教には、化合物の旋光度を測定するにあたり、旋光計を使用させていただきました。ここに心より御礼申し上げます。

私が過去に所属した東北医科薬科大学薬学部薬学研究科 医薬合成化学教室 加藤正 教授、渡邊 一弘 准教授、成田紘一 助教に厚く御礼申し上げます。先生方にご指導いただいた有機合成化学の知識や実験スキルは本研究を完遂するうえで欠かせないものでした。

脇坂真穂秘書には、事務連絡やサンプル送付の際の手続きなどで大変お世話になりました。日々のお心遣いのおかげで、円滑な研究生活を送ることができたことを深く感謝いたします。

日々の研究をともにした研究室の皆さまに深く感謝いたします。特に、同じバイオマス研究テーマとして、研究補助をしていただいた渡辺俊碩君には深く感謝いたします。みなさんの研究に対する姿勢から、熱意とやる気を日々受け取り、とても刺激的な日々を送ることができました。先輩後輩の垣根を超えて切磋琢磨できたことは、これからの人生において掛け替えのない財産です。本当にありがとうございました。

最後に、家族（父：岩光、母：優子、故祖父：勇八、故祖母：しさゑ）や友人の支えにより、本研究に励むことができたことを心より感謝いたします。