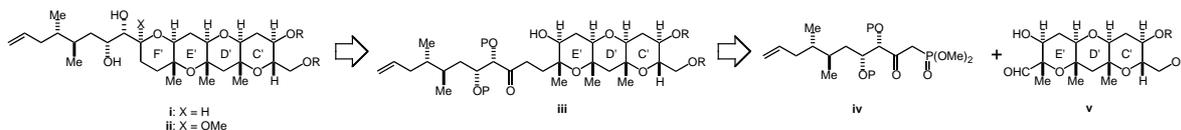




C'D'E'環アルデヒド **v** の Homer-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応によって得ることが出来ると考えた (Scheme 1)。

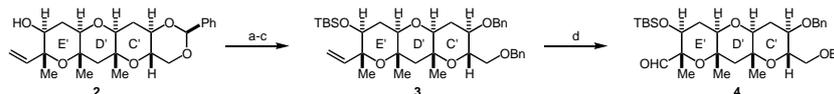
### Scheme 1



#### <C'D'E'環アルデヒドの合成>

C'D'E'環 **2** の水酸基を TBS 基で保護した後、DIBALH による還元、および再ベンジル化に付し、ジベンジルエーテル **3** を得た。ついで、オゾン分解により C'D'E'環アルデヒド **4** へと導いた (Scheme 2)。

### Scheme 2

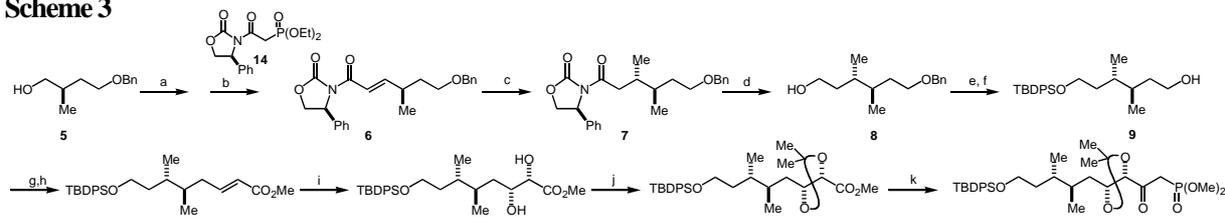


Reagents and conditions: (a) TBSOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 100%; (b) DIBALH, toluene,  $0^\circ\text{C}$ ; (c) NaH, BnBr, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, THF, rt, 100% (2 steps); (d) O<sub>3</sub>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; Me<sub>2</sub>S, rt.

#### <C.135-C.142 側鎖部位の合成>

アルコール **5** をアルデヒドへと導き、HWE 反応とつづく 1,4-共役付加反応に付し、 $\alpha$ -メチル体 **7** を立体選択的に得た。3 工程を経て **9** とした後、酸化とつづく HWE 反応に付して (*E*)-選択的に  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **10** を得た。ついで、AD-mix  $\beta$  を用いた Sharpless 不斉ジオール化反応に付し、立体選択的にジオール **11** を得た。ジオール部位をアセトナイドで保護の後、MeP(O)(MeO)<sub>2</sub> を作用させ、 $\beta$ -ケトホスホネート **13** に導いた (Scheme 3)。

### Scheme 3

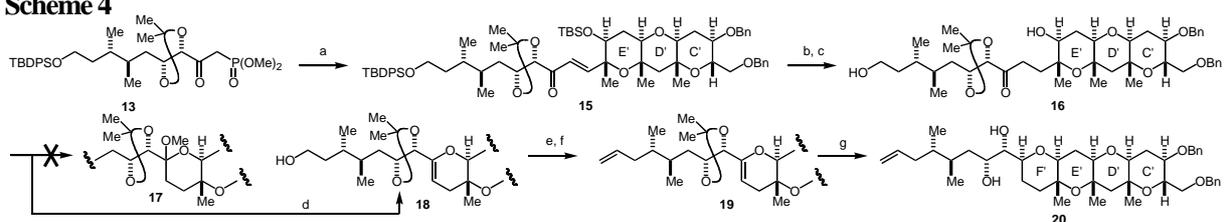


Reagents and conditions: (a) SO<sub>3</sub> pyridine, Et<sub>3</sub>N,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -DMSO,  $0^\circ\text{C}$ ; (b) **14**, NaHMDS, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 86% (2 steps); (c) MeMgBr, CuBr·Me<sub>2</sub>S, THF-Me<sub>2</sub>S- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 98% (dr = 98:2); (d) LiBH<sub>4</sub>, MeOH-Et<sub>2</sub>O,  $0^\circ\text{C}$ , 76%; (e) TBDPSCl, imidazole, DMF, rt; (f) LiDBB, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 94% (2 steps); (g) Dess-Martin periodinane, MS4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (h) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, *t*-BuOK, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 91% (2 steps, *EZ* = 97:3); (i) AD-mix  $\beta$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O (1:1),  $0^\circ\text{C}$ , 93% (dr = 98:2); (j) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, PPTS, DMF, rt, 93%; (k) MeP(O)(OMe)<sub>2</sub>, *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 95%.

#### <C.135-C.142 側鎖を含む MTX の C'D'E'F'環部の合成>

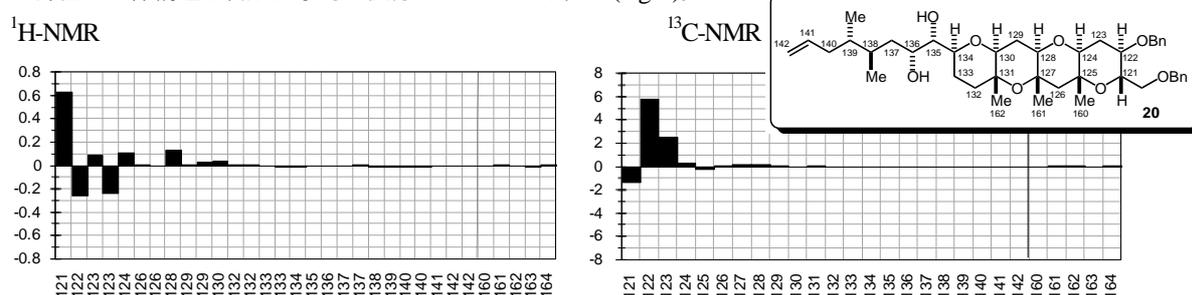
C'D'E'環アルデヒド **4** と  $\beta$ -ケトホスホネート **13** を HWE 反応でカップリングさせエノン **15** とした。接触還元を付し、ついで、TBAF を作用させジオール-ケトン **16** とした。得られた **16** を種々条件下でメチルアセタール **17** への誘導を検討したが、複雑な混合物を与えるのみであった。種々検討の結果、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中 **16** に MS4Å 存在下 Nafion-H<sup>®</sup> NR50 を作用させると、エノン **18** が選択的に得られることを見出した。**18** の末端水酸基を酸化した後、Wittig 反応に付しオレフィン **19** へ誘導した。最後に **19** の還元条件を検討し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中 AgBF<sub>4</sub> 存在下 Et<sub>3</sub>SiH を作用させることにより、C.135-C.142 側鎖を含む MTX の C'D'E'F'環部 **20** の合成を完了した (Scheme 4)。

### Scheme 4



Reagents and conditions: (a) NaH, THF-DMF, 0 °C → rt; **4**, rt, 84% (2 steps from **3**); (b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOAc, rt; (c) TBAF, THF, rt; (d) Nafion-H<sup>®</sup> NR50, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 77% (3 steps); (e) Dess-Martin periodinane, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (f) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br, NaHMDS, THF, 0 °C, 99% (2 steps); (g) AgBF<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>SiH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 81%.

合成した C.135-C.142 側鎖を含む C'D'E'F 環部 **20** の NMR 測定データは、天然物と非常によい相関を示し、該当部位の立体構造を合成化学的に裏付けることが出来た (Fig. 2)。



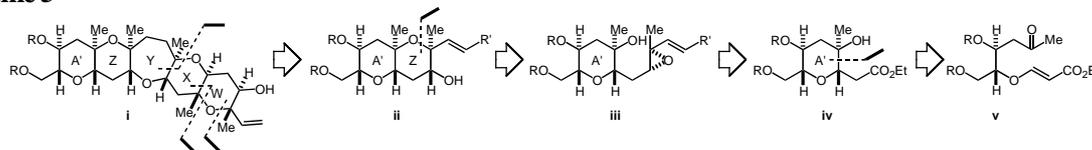
**Figure 2.** Differences in the <sup>1</sup>H (600 MHz) and <sup>13</sup>C (150 MHz) chemical shifts ( $\Delta\delta$ /ppm) between synthetic **20** and the values reported for MTX (1:1 C<sub>3</sub>D<sub>3</sub>N-CD<sub>3</sub>OD). The x- and y- axes represent carbon number and  $\Delta\delta$  ( $\Delta\delta = \delta_{\text{MTX}} - \delta_{\text{20}}$  in ppm), respectively.

## 2. MTX の WXYZA'環部の合成

### <合成計画>

SmI<sub>2</sub>を用いる還元的環化反応 (e. g., **v** → **iv**) で A', X, Y 環部を、ヒドロキシビニルエポキシドの 6-endo 環化反応 (e. g., **iii** → **ii**) で W, Z 環部を構築し、MTX の WXYZA'環部を A'環より逐次合成することとした (Scheme 5)。

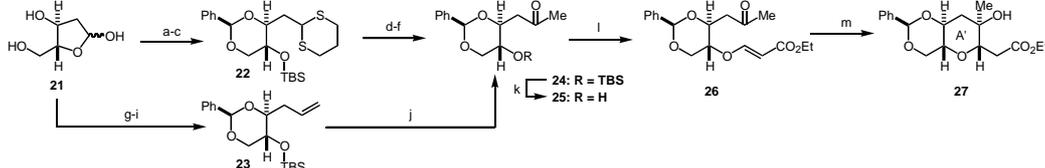
### Scheme 5



### <A'環部の合成>

2-Deoxy-D-ribose (**21**) をチオアセタール化、およびベンジリデンアセタール化した後に、残る水酸基を TBS 基で保護し **22** を得た。チオアセタール脱保護の後、MeMgBr を作用させ、生じたアルコールを酸化する事によってメチルケトン **24** を得た。別ルートとして、Wittig 反応等を用いて **21** から 3 工程でオレフィン **23** とした後、Wacker 酸化することによりメチルケトン **24** へ導くことも出来た。TBAF を作用させ **25** とした後、Ethyl propiolate を作用させ β-アルコキシアクリレート **26** へと導き、SmI<sub>2</sub>を用いる還元的環化反応に付すと、A'環 **27** を立体選択的に得ることが出来た (Scheme 6)。

### Scheme 6



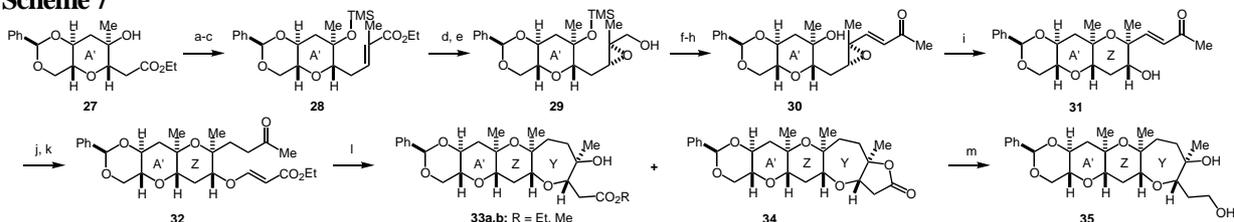
Reagents and conditions: (a) 1,3-propanedithiol, 6N-HCl, CHCl<sub>3</sub>, rt, 90%; (b) PhCH(OMe)<sub>2</sub>, CSA, EtOAc, rt; (c) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 76% (2 steps); (d) MeI, NaHCO<sub>3</sub>, aq. MeCN, rt; (e) MeMgBr, THF, 0 °C; (f) SO<sub>3</sub>-pyridine, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMSO, 0 °C; 46% (3 steps); (g) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br, *t*-BuOK, THF, 35 °C, 75%; (h) PhCH(OMe)<sub>2</sub>, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 83%; (i) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 99%; (j) O<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, CuCl, DMF-H<sub>2</sub>O, rt, 77%; (k) TBAF, THF, 0 °C, 84%; (l) ethyl propiolate, *N*-methylmorpholine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 100%; (m) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, 0 °C, 94%.

### <YZA'環部の合成>

A'環 **27** を α,β-不飽和エステル **28** へと誘導し、DIBALH でアリルアルコールへ還元し、*m*-CPBA を作用させると α-エポキシド **29** が立体選択的に得られた。得られた **29** を酸化し、(MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COMe を用いた HWE 反応に

付し、ついで、TBAF で処理すると  $\alpha,\beta$ -不飽和メチルケトン **30** が得られた。**30** に CSA を作用させると 6-*endo* 環化反応が進行し、ZA'環 **31** を立体選択的に得ることが出来た。接触還元が付した後、 $\beta$ -アルコキシアクリレート **32** へと導き、SmI<sub>2</sub>を用いる還元的環化反応に付すと、YZA'環エステル **33a,b** および YZA'環ラクトン **34** を、ZA'環 **31** から僅か3工程で立体選択的に得ることが出来た。ついで、LiAlH<sub>4</sub> を作用させジオール **35** へと誘導した (Scheme 7)。

### Scheme 7

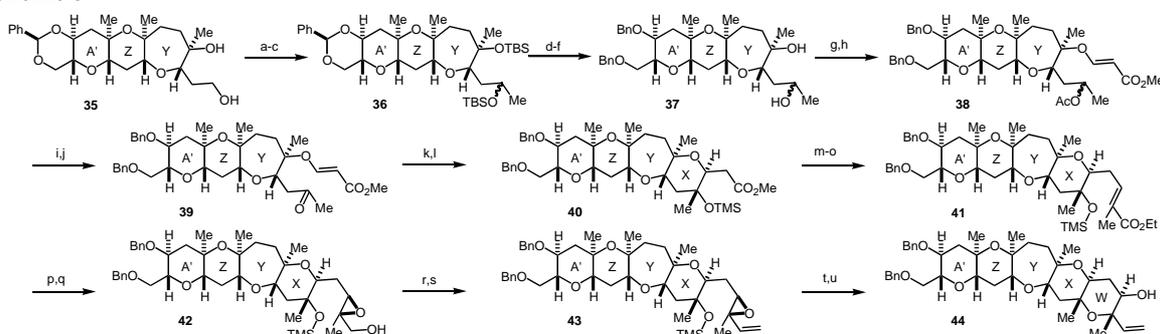


Reagents and conditions: (a) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (b) DIBALH, toluene, -78 °C; (c) Ph<sub>3</sub>P=C(Me)CO<sub>2</sub>Et, toluene, 100 °C, 89% (3 steps); (d) DIBALH, toluene, -78 °C; (e) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 91% (2 steps); (f) SO<sub>3</sub>·pyridine, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMSO, 0 °C; (g) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COMe, LiCl, DBU, MeCN, rt; (h) TBAF, THF, 0 °C, 86% (3 steps); (i) CSA, toluene, 0 °C, 72%; (j) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOAc, rt; (k) ethyl propiolate, *N*-methylmorpholine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 85% (2 steps); (l) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, rt; (m) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 94% (2 steps).

### <WXYZA'環部の合成>

ジオール **35** の一級水酸基を酸化してアルデヒドとし、MeMgBr を作用させ TBS 基で保護して **36** を得た。保護基の変換を行い **37** とした後、二級水酸基のみアセチル化し、PPTS 存在下 Methyl 3-methoxyacrylate を作用させて  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **38** へと誘導した。アセチル基を脱保護し、生じた水酸基を酸化してメチルケトン **39** を得た。**39** を SmI<sub>2</sub>を用いる還元的環化反応と、つづく TMS 保護に付し、XYZA'環 **40** を立体選択的に得ることが出来た。**40** を  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **41** へと誘導し、DIBALH でアリールアルコールへ還元し、*m*-CPBA を作用させると  $\beta$ -エポキシド **42** が立体選択的に得られた。Wittig 反応でビニルエポキシド **43** へと誘導し、TMS 脱保護の後に CSA を作用させると 6-*endo* 環化反応が進行し、WXYZA'環 **44** を立体選択的に得ることが出来た (Scheme 8)。

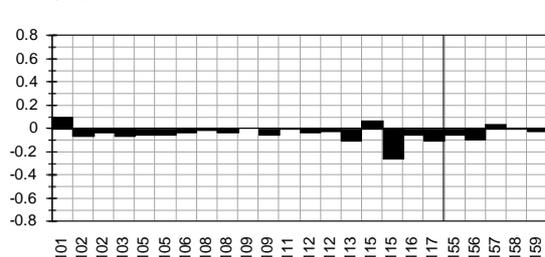
### Scheme 8



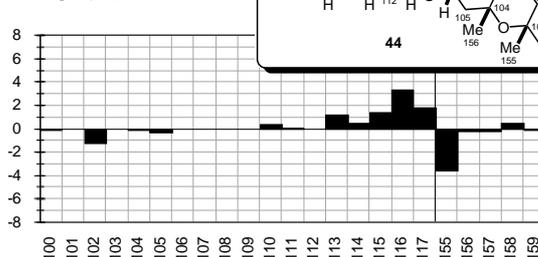
Reagents and conditions: (a) SO<sub>3</sub>·pyridine, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMSO, 0 °C, 89%; (b) MeMgBr, THF, 0 °C; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 80% (2 steps); (d) H<sub>2</sub>, 20% Pd(OH)<sub>2</sub>C, EtOAc, rt; (e) NaH, BnBr, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, THF, 0 °C; (f) TBAF, THF, 40 °C, 94% (3 steps); (g) Ac<sub>2</sub>O, py, rt; (h) methyl 3-methoxyacrylate, PPTS, toluene, reflux, 67% (2 steps); (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt; (j) Dess-Martin periodinane, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 86% (2 steps); (k) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, 0 °C; (l) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 72% (2 steps); (m) DIBALH, toluene, -78 °C; (n) Dess-Martin periodinane, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (o) Ph<sub>3</sub>P=C(Me)CO<sub>2</sub>Et, toluene, 100 °C, 90% (3 steps); (p) DIBALH, toluene, -78 °C, 92%; (q) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 89%; (r) SO<sub>3</sub>·pyridine, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMSO, 0 °C; (s) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br, NaHMDS, THF, 0 °C, 96% (2 steps); (t) TBAF, THF, rt; (u) CSA, toluene, 0 °C, 80% (2 steps).

合成した WXYZA'環 **44** の NMR 測定データは、天然物と非常によく相関を示し、該当部位の立体構造を合成化学的に裏付けることが出来た (Fig. 3)。

### <sup>1</sup>H-NMR



### <sup>13</sup>C-NMR



**Figure 3.** Differences in the  $^1\text{H}$  (600 MHz) and  $^{13}\text{C}$  (150 MHz) chemical shifts ( $\Delta\delta/\text{ppm}$ ) between synthetic **44** and the values reported for MTX (1:1  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}-\text{CD}_3\text{OD}$ ). The  $x$ - and  $y$ - axes represent carbon number and  $\Delta\delta$  ( $\Delta\delta = \delta_{\text{MTX}} - \delta_{\text{44}}$  in ppm), respectively.