

博 士 論 文

数種のポリケタイド系アブラムシ色素の
全合成と生物活性評価

西 村 太 一

平 成 二 十 六 年

博 士 論 文

数種のポリケタイド系アブラムシ色素の
全合成と生物活性評価

徳島文理大学大学院薬学研究科
薬学専攻博士後期課程

西 村 太 一

指導教授 角田鉄人

平成二十六年提出

略語

AAPH	2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride
Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
anhyd.	anhydride
approx.	approximately
Bn	benzyl
Bu	butyl
CAN	ceric ammonium nitrate
complex mix.	complex mixture
conc.	concentrated
CSA	(1 <i>S</i>)-(+)-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
decomp.	decomposed
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EDG	electron-donating group
<i>ee</i>	enantiomeric excess
Et	ethyl
equiv.	equivarent
EWG	electron withdrawing group

glc, Glc	glucose
Hex	<i>n</i> -hexane
HL-60	human promyelocytic leukemia cell
IBX	2-iodoxybenzoic acid
<i>i</i> -Pr	isopropyl
LAH	lithium aluminium hydride
LC	liquid chromatography
LDA	lithium diisopropyl amide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieve
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
<i>n</i> -	normal-
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
ORAC	oxygen radical absorption capacity
PG	protecting group
Ph	phenyl
pyr	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
SD	standard deviation
sol.	solution
solv.	solvent
S.M.	starting material
<i>t</i> -	tertiary-
TBAF	tetrabutylammonium fluoride

TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBSOTf	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
temp.	temperature
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
Ts	Tosyl

目次

第一章 序論	1
第二章 xanthouroleuconaphin の全合成と	
6-hydroxymusizin, xanthouroleuconaphin の配糖体の合成	18
第一節 過去の合成と合成計画	18
第二節 Fries 転位の再検討	21
第三節 xanthouroleuconaphin の全合成	30
第四節 6-hydroxymusizin, xanthouroleuconaphin の配糖体の合成	37
第三章 megouraphin の全合成と megouraphin glucoside A の合成	40
第一節 過去の合成	40
第二節 megouraphin の合成	41
第三節 megouraphin の全合成と megouraphin glucoside A の合成	43
第四章 uroleuconaphin B ₁ の合成研究	51
第一節 合成計画	51
第二節 uroleuconaphin B ₁ の合成	52
第五章 xanthouroleuconaphin, 6-hydroxymusizin, furanaphin の	
活性試験及び抗酸化作用	58
総括	66
実験の部	67
参考文献	127
謝辞	133

第一章 序論

1. アブラムシの全体像

アブラムシは昆虫綱 (Insecta), 半翅目 (Hemiptera), 腹吻群 (Sternorrhyncha), アブラムシ上科 (Aphidoidea), アブラムシ科 (Aphididae) に属する体長1-4 mm程度の昆虫で, 卵形にふくれ柔らかい体をしている。そして, 赤や黄色, 緑やオレンジ色といった色鮮やかな体色をしたものが少なくない。例えば, イタドリに寄生するユキヤナギアブラムシ (*Aphis spiraeicola*) は美しい黄色をしている。またキョウチクトウアブラムシ (*Aphis nerii*) は鮮やかな橙色, カラスノエンドウに寄生するソラマメヒゲナガアブラムシ (*Megoura crassicauda*) は緑色, セイタカアワダチソウに寄生するセイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ (*Uroleucon nigrotuberculatum*) やリョウゼツサイに寄生するタイワンヒゲナガアブラムシ (*Uroleucon formosanum*) は赤色, そして, ウメに寄生するオカボノアカアブラムシ (*Rhopalosiphum rufiabdominalsi*) は茶色である (Figure 1)。

***Aphis spiraeicola* Patch**



Aphis nerii



***Megoura crassicauda* Mordvilk**



***Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive)**



***Uroleucon formosanum* (Takahashi)**



***Rhopalosiphum rufiabdominalsi* (Sasaki)**



Figure 1.

アブラムシは世界中に広く分布し, 約 4400 種が生息していると言われている。春先から初夏にかけて植物の新芽などの柔らかい部分に寄生して, 糖分の豊富な師管液を吸うため, 大量に発生した場合には農作物や園芸植物に大きな被害をもたらす。さら

に、植物に対する細菌・ウィルスの媒介昆虫であることもあわせ、農業・園芸の面では害虫として扱われ駆除の対象となっている。¹⁾

アブラムシの生態学的特徴の一つとして、特異な生活環、完全生活環と不完全生活環と呼ばれるものが挙げられる。代表的な完全生活環とは、春先に一次寄生の木本性の植物上で卵から幹母と呼ばれる虫が孵化し、翅のある雌虫（有翅虫）のみの誕生から始まる。この有翅虫は二次寄生する草本性の植物へ移動し、単為生殖により雌の胎生虫のみが増殖する。秋になると、有翅虫（産性虫）が出現して一次寄生植物に戻る。そして雄虫が生まれ、有精卵として越冬する。この有精卵が春先に孵化して幹母となる。不完全生活環とは、有精卵を経ることなく雌虫のみからの無性生殖で増殖する。完全な母系社会であり、遺伝子的にはほぼ純粋なコロニーを形成する。この生活環に連動して体形、体色が大きく変化するため、アブラムシの同定は難しく、多くの別名を持つ原因ともなっている。いずれにせよ、その増殖力は爆発的で、すべてが理想的な状態ならば一匹に由来する子孫は、一年間で地球表面を 50 cm の層で覆い尽くすと言われるほどである。積極的に天敵と戦うのではなく、環境適応性を高め個体数を増やすという戦略で現代まで生き残ってきた。

人類にとって、アブラムシは身近な昆虫である。害虫であること以外に、薬として利用された歴史をもつ。例えば分泌物である甘露は古代中国で不老長寿の薬として使われ、虫を陰干しして粉末にしたものは中風の治療に用いたという記録も残っている。²⁾ 生薬として有名な五倍子は、ヌルデシロアブラムシなどの刺激によってヌルデの葉上にできる虫こぶを熱処理した物で、止瀉薬や鎮咳薬として使用されていた。五倍子は現在、主にタンニン酸、没食子酸の製造原料として用いられている。³⁾ また、既婚女性の「お歯黒」の染料としても利用されていた。

2. アブラムシに関する研究動向

冒頭でも述べたように、アブラムシは世界中の農作物に深刻な被害を与えている。駆除、防除のための研究が盛んなことは不思議ではない。防除には農薬を用いるのが一般的だが、ヒトや環境への負荷が高いこと、農薬に対する耐性をもったアブラムシ

が出現するなど、対応策が課題となっている。微生物農薬として糸状菌 *verticillium lecanii* が用いられるようになってきたのもその流れの中にある。

また、アブラムシ体内の菌細胞中にはブフネラという共生細菌が存在しており、それは 2 億年以上にわたり親から子へと受け継がれている。ミトコンドリアとも同列視できるほどの共生関係で、両者は互いの生存なしには生きていけない。他にもさまざまな微生物がアブラムシ体内で共生しており、基礎生物学的に重要なモデル生物として注目され、多くの生物学者が多角的かつ精力的に研究している。その成果は、*Science*、*Nature* 誌上ににぎわかすことも少なくない。

2010 年には理化学研究所のグループが、エンドウヒゲナガアブラムシのゲノム解読に成功し、生物学の幅広い分野に大きなインパクトを与えた。それによると、アブラムシの代謝関連遺伝子はブフネラと相補的な代謝系を構成しており、両者は不可欠な存在となっていることが科学的に証明された。また他の昆虫と比べて免疫関連の遺伝子を大幅に失っていた。これは外部から侵入する微生物への攻撃力を放棄するというリスクを冒しながら、そうした微生物の受け入れや維持を容易にし、ブフネラをはじめとするさまざまな微生物との共生を成功させてきた可能性を示している。⁴⁾しかし、免疫系を失っているため、その代替となるものがないと共生に成功しても長くは生きていけない。筆者は、アブラムシが進化の過程で生体防御系を共生微生物側にあずけてしまったのかもしれないと想像している。その他、ゴール（虫こぶ）や社会性に関する研究、テントウムシやアリなどの種間関係に関する研究等、列挙できないほどの研究報告がある。

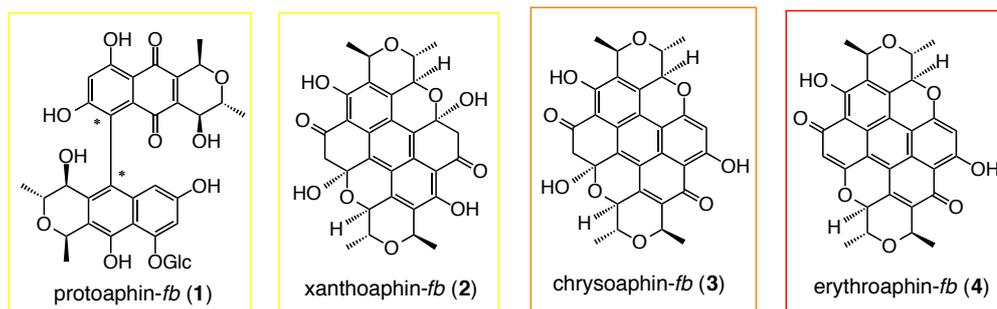
3. 有機化学からのアプローチ

有機化学的な研究の歴史は、戦後まもなく Todd, Cameron のグループによって行われたアブラムシの色素成分の研究に始まる。⁵⁾ 彼らの研究は、成分の不安定さや四級炭素の多さからなかなか進展しなかったものの、1964 年に分解実験により、ソラマメに寄生する *Aphis fabae* の成分として淡黄色の protoaphin-*fb* (1)、⁶⁾ 黄色の xanthoaphin-*fb* (2)、橙色の chrysoaphin-*fb* (3)、赤色の erythroaphin-*fb* (4) が単離・構造決定できたと報告さ

れている。またヤナギに寄生するヤナギコブオオアブラムシ (*Tuberolachnus salignus*) からは黄色の protoaphin-sl (5) と赤色の erythroaphin-sl (6) が単離・構造決定された。どれも非常に複雑なポリケタイドである。なお, protoaphin-fb (1) と protoaphin-sl (5) の構造中に軸不斉が存在するが, その絶対配置は不明である (Figure 2).⁷⁻¹³⁾

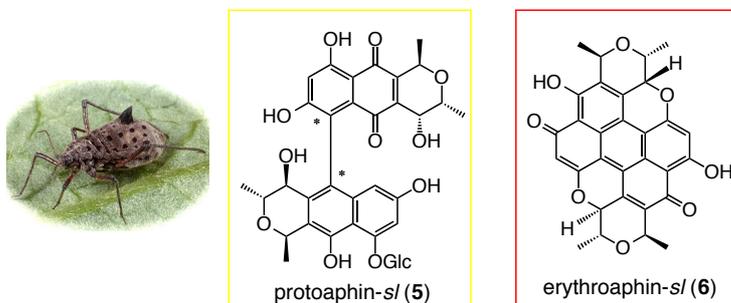
Todd, Cameron (1964)

from *Aphis fabae*



*: 絶対配置不明

from *Tuberolachnus salignus* (ヤナギコブオオアブラムシ)



*: 絶対配置不明

Figure 2. Aphid pigments isolated from *Aphis fabae* and *Tuberolachnus salignus*.

(写真は <http://www.brc.ac.uk/dbif/familiesresults.aspx?id=190> より掲載)

さらに, Brown, Cameron らはキョウチクトウアブラムシ (*Aphis nerii*) から neriaphin (7) や 6-hydroxymusizin glucoside (10), fluoraphin (12) をはじめとした配糖体とそれらの 6-O-アセチル体など, 7 種のポリケタイド系色素を単離・構造決定した.¹⁴⁾ しかし, その後アブラムシの色素研究は下火になってしまった。

Brown, Cameron, Weiss (1969)

from *Aphis nerii* (キョウチクトウアブラムシ)

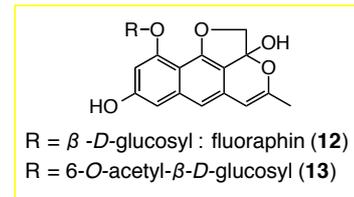
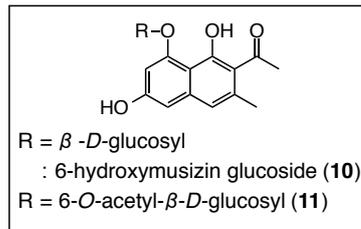
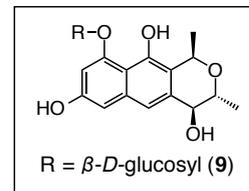
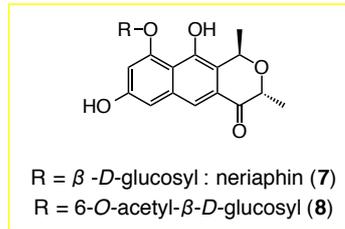


Figure 3. Aphid pigments isolated from *Aphis nerii*.

アブラムシ色素関連の研究が再び世にでたのは、1997年、Zhang のグループによるものである。タケに寄生するアブラムシから bambusicolaside 類が得られている (Figure 4).¹⁵⁻¹⁶⁾

Zhang (1997)

from *Pseudoregma bambusicola*

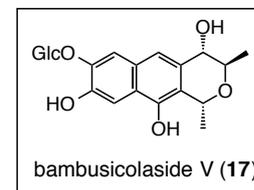
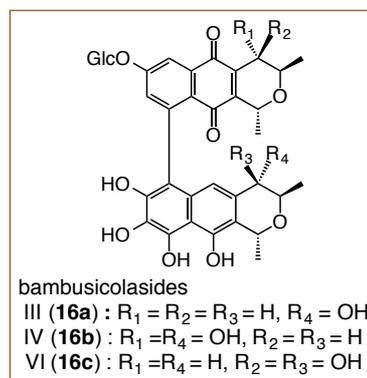
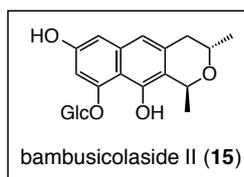
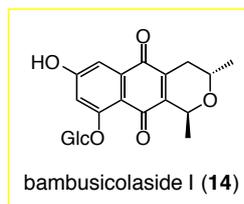
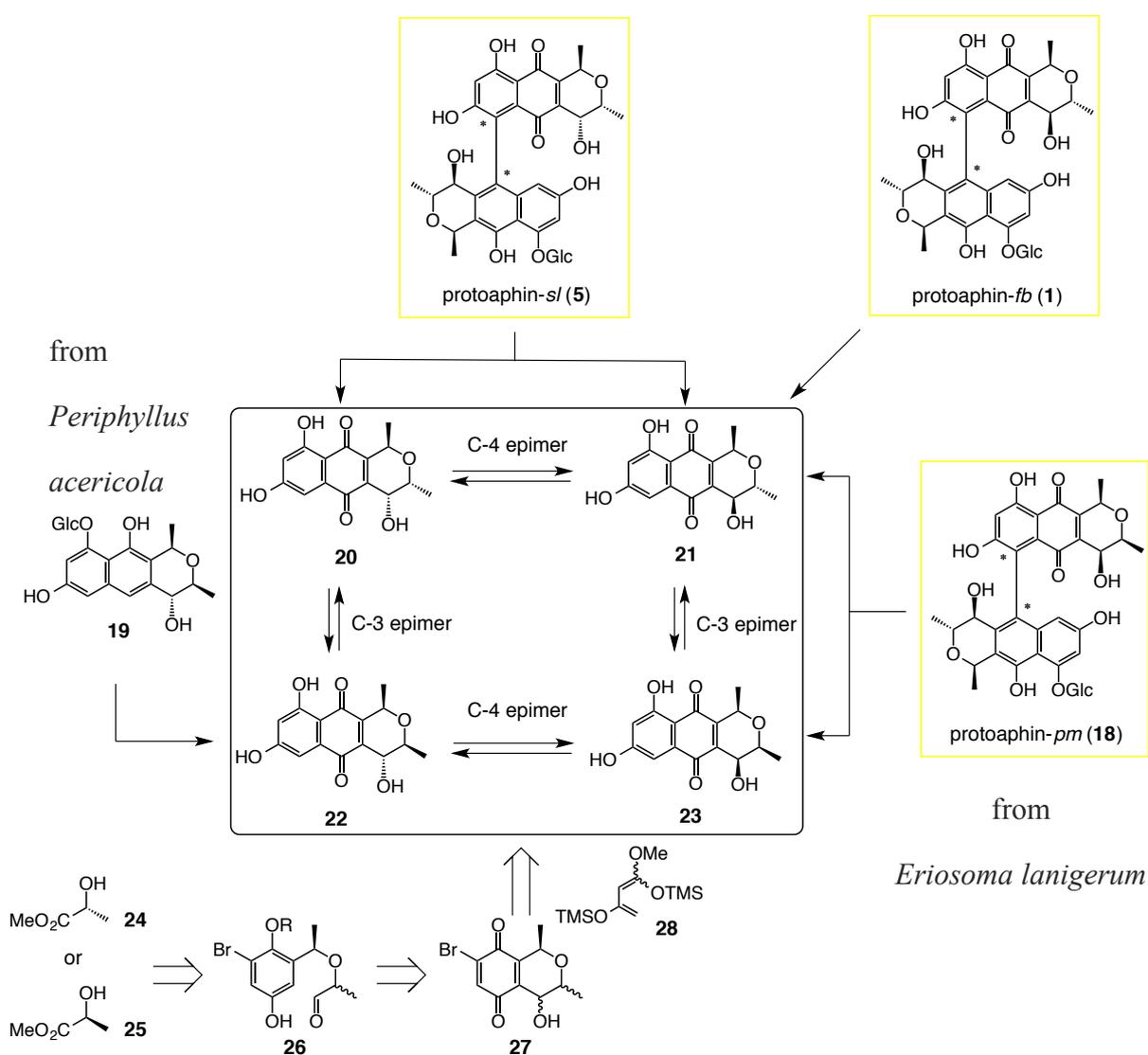


Figure 4. Aphid pigments isolated from *Pseudoregma bambusicola*.

一方、合成化学的な研究が 2005 年、Cameron, Todd らの門下生である Aggarwal によって報告された。彼は **1**, **5** さらに *Eriosoma lanigerum* から単離された protoaphin-*pm* (**18**), *Periphyllus acericola* から単離された配糖体 **19** を分解して得られるキノン **20-23** を、*R* または *S* 体の乳酸メチルを出発物質として 13 段階の行程を経てエナンチオかつジアステレオ選択的に合成した (Scheme 1).¹⁷⁾ しかし、各キノンを合成しただけで、活性試験を行ったという報告はない。

R. Aggarwal (2005)



Scheme 1. Structure of aphid's pigments and quinone **20-23**.

4-1. 当研究室の歴史

一方、当研究室の堀川らのグループも色鮮やかなアブラムシの体色の魅かれ、数多くのアブラムシ色素を単離・構造決定してきた。これまでにセイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ (*Uroleucon nigrotuberculatum*) から黄色色素 uroleuconaphin A₂ 類 (29a, 29b, 31a, 31b) 及び uroleuconaphin B₂ 類 (30a, 30b, 32a, 32b), 赤色色素 uroleuconaphin A₁ 類 (33a, 33b), B₁ 類 (34a, 34b), 黄色色素 xanthouroleuconaphin (35a) とその配糖体 (35b) が単離, 構造決定された。他にも 6-hydroxymusizin glucoside (10) や 36-38 も単離している (Figure 5).¹⁸⁾

Horikawa (2002~2012)

from *Uroleucon nigrotuberculatum* (セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ)

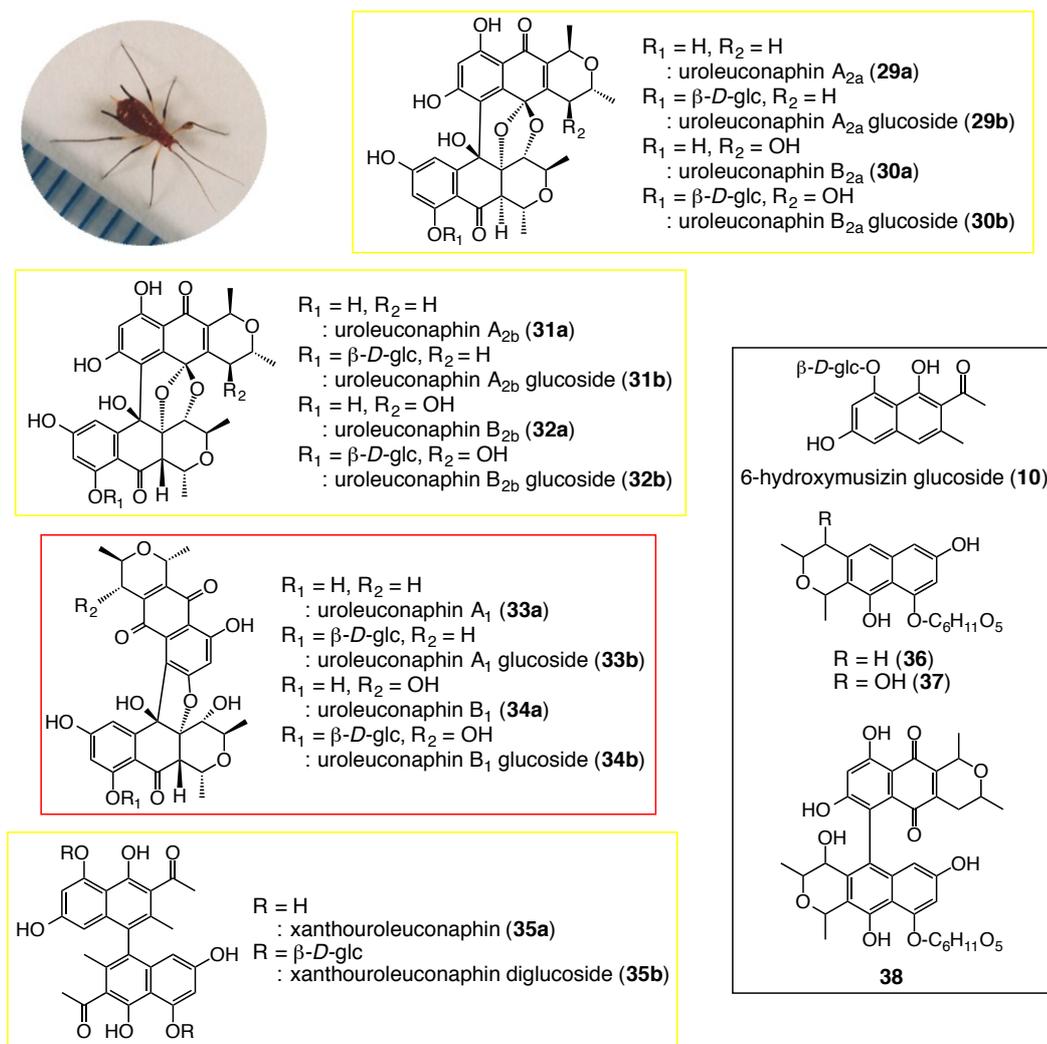
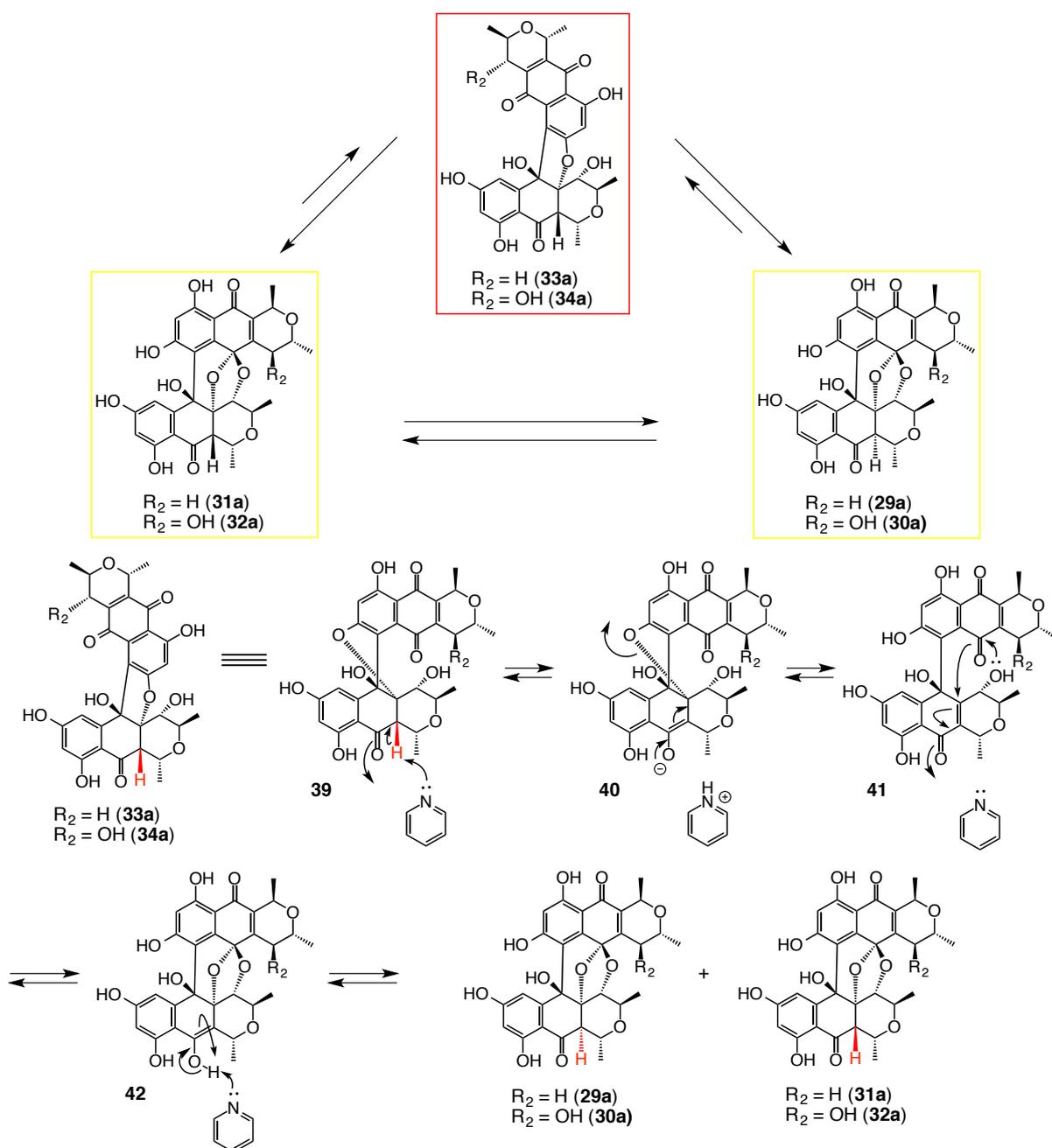


Figure 5. Aphid pigments isolated from *Uroleucon nigrotuberculatum*.

さらに堀川らは、赤色色素のアセチル化を検討中、uroleuconaphin 類が化学的に興味深い挙動を示すことに気がついた。そして、赤色色素 **33a** をピリジン中で加熱すると黄色色素 **29a** 及び **31a** が生成する。つまり、これら色素が互いに平衡関係にあるということである。そして、赤色色素 **33a** と黄色色素 **29a, 31a** との間の変化は遅いが、黄色色素同士の変化は速い。そして極性溶媒中や塩基の存在で反応が加速され、さらにほとんど黄色色素側に偏ってしまうことがわかった。堀川は反応機構についても議論している。その概略を Scheme 2 に図示しておく。^{18a,c)}



Scheme 2. Equilibrium mechanism between uroleuconaphins.

さらに堀川らは緑色のソラマメヒゲナガアブラムシ (*Megoura crassicauda*) とエンドウヒゲナガアブラムシ (*Acyrtosiphon pisum*) からは非常に珍しい緑色色素 viridaphin 類 (43-45) を単離し、苦勞のすえ構造決定にたどりついている。¹⁹⁾ また橙色の色素 (48) や黄色の megouraphin glucoside 類 (46, 47) も単離した。²⁰⁾ 46, 47 は天然物では珍しい naphtho-[c]-furan 環を有しており、その生物活性に興味をもたれる (Figure 6).

from *Megoura crassicauda* (ソラマメヒゲナガアブラムシ)

and *Acyrtosiphon pisum* (エンドウヒゲナガアブラムシ)

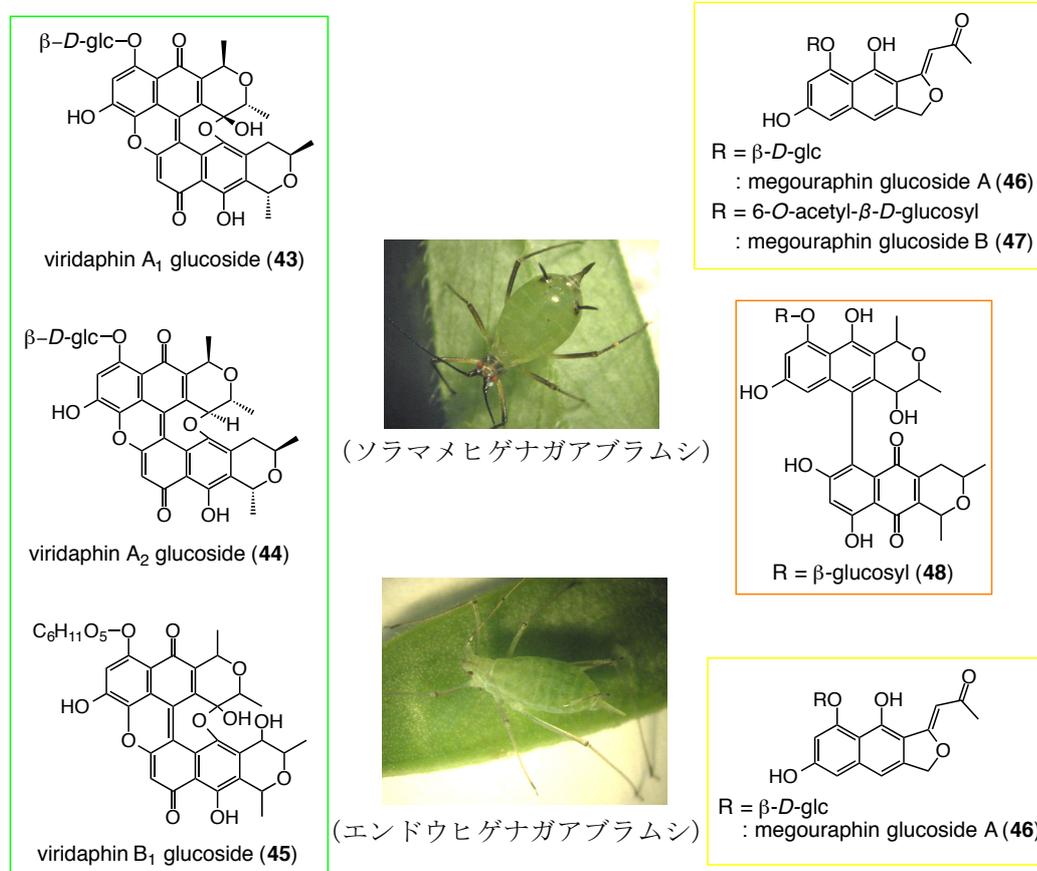
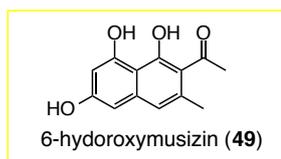


Figure 6. Aphid pigments isolated from *Megoura crassicauda* and *Acyrtosiphon pisum*.

堀川らは、他にもキョウチクトウアブラムシ (*Aphis nerii*) から黄色の 6-hydroxymusizin (49), ユキヤナギアブラムシから黄色の furanaphin (50) を単離した (Figure 7).²¹⁾

from *Aphis nerii*

(キョウチクトウアブラムシ)



from *Aphis spiraeicola*

(ユキヤナギアブラムシ)

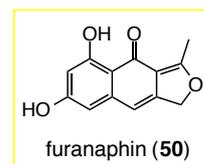


Figure 7. Aphid pigments isolated from *Aphis nerii* and *Aphis spiraeicola*.

さて、アブラムシ色素について考えれば考えるほど、一つの大きな疑問にぶつかる。すなわち、アブラムシはなぜこのような色素をもっているのか？と。色素がアブラムシの体色を表現し、保護色としての役割を担っていることに疑問の余地はないであろう。実際、エンドウヒゲナガアブラムシの中で、赤っぽい個体はてんとう虫に捕食されやすく、寄生バチには攻撃されにくいのに対し、緑っぽい個体はその逆の傾向があることが知られている。そして、これら個体色は緑色色素の含量の違いであることがごく最近明らかになった。^{22, 23)}

ここで話題を少し変える。昆虫はいくつかの色素をもっている。トリプトファンを生合成原料にした有名なものにはオモクローム系色素がある。ほとんどの昆虫の目に含まれる色素で、「ショウジョウバエの眼の色素」として知られている。眼だけでなく、チョウなどのヒフや翅にも存在し、化学構造の違いで黄色～赤色～茶色までの色調を表現する。アカトンボの体色変化に関わることもごく最近わかった。²⁴⁾ アリやカブトムシのような茶色～黒色にはメラニンが関与している。他にも黄色～赤色のプテリン系色素やフラボノイド、カロテノイドも知られている。めずらしいものとして青色色素があるが、これはヘムの関連物質であるビリル (テトラピロール) 系の化合物である。青虫の体色は、これと黄色色素との混合色としての緑である。さて体色や模様はカモ

フラージュ（保護色）・警戒色・性的特徴を表すわけだが、色素だけでそれを現しているわけではない。構造色、つまり微細な表皮構造によって光が複雑に干渉し合い、屈折、反射することで表現されている事柄についても知っておくべきである。チョウの翅の輝き、コガネムシやタマムシの金属光沢がそれである。こうして見ると、堀川らが単離してきたポリケタイド系色素は昆虫の世界にあって、実にユニークな地位をしめしていると言っても過言ではない。

ここで話を戻す。カロテノイドが体色に関わることを述べてきたが、昆虫自身はカロテノイドを生合成できないため、外部から摂取し、それをそのまま体色に反映させている。アブラムシも他の昆虫と同様に、カロテノイドをもっている。そしてそれは、摂食によって取り入れていると考えられていたが、前述したエンドウヒゲナガアブラムシのゲノム解析の研究で、その内容は一転した。すなわち、アブラムシは進化の過程でかつて菌類から遺伝子を水平転移で獲得し、それによりカロテノイド合成関連酵素群をもつようになり、赤色の体色を手に入れた。つまり、アブラムシは例外的にカロテノイドを合成できる動物である。一方、ポリケタイド系色素も何らかの形で、共生細菌なのか遺伝子の水平転移か、はたまた別の事柄によるかはまだ不明だが生合成できるようになった。ごくごく最近だが、アブラムシのゲノム解析によりポリケタイド合成酵素が見つかったとの報告もでてきている。^{4, 25)} さてアブラムシには体色が微妙に異なる個体を含むコロニーを形成するものがある。色彩多型と言われるものである。先に述べたように、エンドウヒゲナガアブラムシには赤色っぽい個体、緑色っぽい個体がいる、というように。そして、遺伝学的研究から赤色が緑色に対して優性であることがわかっている。2010年の *Science* 誌上には、赤色のエンドウヒゲナガアブラムシが細菌 *Rickettsiella* に感染すると、その子孫はすべて緑色に変化することが掲載された。そして *Rickettsiella* 感染により、宿主アブラムシの緑色色素、堀川らが単離した色素、の産生が何らかの形で活性化されて体色変化が起こると推察された。²⁵⁾ つまり、カロテノイドと緑色のポリケタイドの量関係で体色が決まるわけである。このようにして色素が保護色としての役割を演じていることが証明された。

しかし、カロテノイドやポリケタイドの役割は体色表現のためだけにあるのだろうか

か？最近、アブラムシはカロテノイドを利用して光合成に近いことを行っているという報告がされ、生物学者を驚かせている。²⁶⁾ まだ仮説の段階なので今後の推移を見守りたい。ところで、アブラムシから得られるポリケタイド系の色素量は、個体重量のかなりの割合を占めている。例えば、セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシの中には **33a** が 0.35% (5.2 mmol/L), **34a** が 0.05% (0.8 mmol/L) 程度含まれていることを堀川は報告している。体色を表現するためだけに複雑な構造のポリケタイドを多量に合成しているとは考えにくく、他の役割も担っていることが示唆される。その一つとして、色素がポリケタイドであることから、抗菌活性をもち、アブラムシは細菌などの外敵から身を守るための生体防御物質として使用している可能性が考えられる。

4.2. アブラムシ色素の生物活性

堀川らは、アブラムシのもつ色素の化学構造だけではなく、その生物活性、生物学的意味にも興味をもち研究を展開している。その結果、ユキヤナギアブラムシ (*Aphis spiraecola*) の黄色色素 **50** には、弱いながらもヒト骨髄性白血病細胞 HL-60 に対する細胞毒性 ($IC_{50} = 25 \mu\text{M}$) が認められ、アブラムシ自身の生体防御物質としての可能性が示唆された (Figure 8).²¹⁾ しかし、これだけでは具体性にかけた仮説にすぎない。そこで、もう少し踏み込んだ研究が堀川らによって行われた。

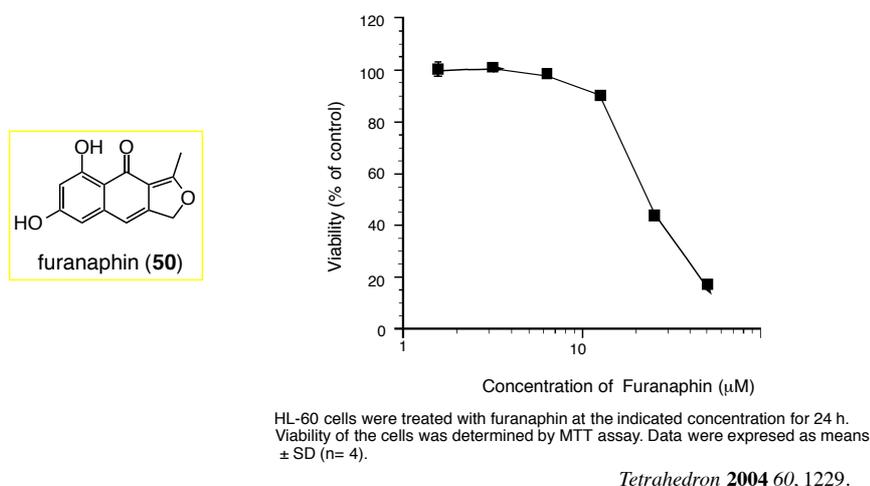


Figure 8. Cytotoxicity of furanaphin (**50**) against HL-60.

堀川らによると，セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシの赤色色素 uroleuconaphin 類 **33a**, **33b**, **34a**, **34b** は生きたアブラムシの体内では配糖体 **33b**, **34b** として存在し，死後，ただちに糖部分が切り出されてアグリコン **33a**, **34a** になることがわかった (Figure 9).

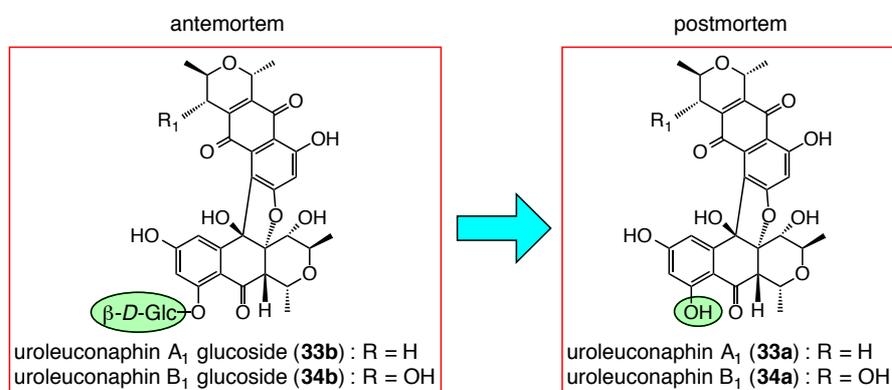


Figure 9.

ところで，昆虫病原菌研究者である森林総合研究所の島津博士によると，このアブラムシは，真菌 *Lecanisillium* sp.に感染して死亡するが，*Conidiobolus obscurus* による感染死は今のところ確認されていないとのことである．堀川は島津博士との共同研究として，配糖体 **33b**, **34b** とアグリコン **33a**, **34a** を用いて，この二種の昆虫病原菌に対する成長阻害活性試験を行った (Table 1). その結果，配糖体は *Lecanisillium* sp.に対して活性を示さず，*Conidiobolus obscurus* に対しては活性を示した．一方，アグリコンは両方の菌に活性を示した．この結果から，*Conidiobolus obscurus* はこのアブラムシに感染できず，その結果としてアブラムシを死亡させることはできないという理由が理解できる．一方，*Lecanisillium* sp.では感染死するので，色素の存在意義を次のように考察している．上述したように，この菌の成長はアグリコンにより阻害される．そして，アブラムシは感染死すると同時にアグリコンを放出する．その結果，菌の生育は阻害される．つまり，コロニーへの蔓延が遅延する．種の保存の為，自己を犠牲にした生体防御物質として働いていることが示唆された.²⁷⁾

Table 1. Growth inhibition activity of uroleuconaphins against entomopathogenic fungus.

セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ

→*Lecanicillium* sp.により感染死

→*Conidiobolus obscurus* による感染死は観察されない

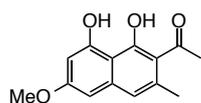
	pigment		glycoside		aglycone	
	33b	34b	33a	34a		
against						
<i>Lecanicillium</i> sp.	-	-	+	+	⇒ 感染死するとアグリコンを放出→菌の拡散を阻止	
<i>Conidiobolus obscurus</i>	+	-	+	+	⇒ 色素があるため感染しない	

ところで、昆虫の免疫反応は、脊椎動物とは少し異なっている。我々、脊椎動物には後天性免疫もしくは獲得性免疫と呼ばれる機構が備わっている。これは、抗原が侵入すると抗体が産生され、再度その抗原が侵入したとき抗体の防御機構が働くというものである。一方、昆虫には脊椎動物にみられるような抗原抗体反応は見つかっていない。そのかわり強力な先天性免疫機構が備わっている。これはヒトを含めた全ての生命体に根源的に備わっている生体防御機構であり、感染に対して最初に発動される防御系である。昆虫はこの機構を進化させ、自分の身を守るための主要な武器としている。その中の一つに、抗菌性ペプチドがある。細菌が体内に侵入すると細胞内シグナル伝達によりペプチドが合成され防御機構が発動される。エンドウヒゲナガアブラムシのゲノム解析の結果、他の昆虫と比べて免疫関連の遺伝子を失っていて、それは細菌と共生するためだということを先に述べた。セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシにも同様なことが考えられる。その失った免疫系の代替として、ポリケタイド系色素がその役割を積極的に担っているとしてもさして不思議ではない。

話を少し変えてみたい。色素はポリケタイドであることから、ヒトにも有用な抗菌活性等が期待できる。活性が知られているポリケタイドを Figure 10 にいくつか列挙した。その中には、アブラムシのもつ色素と類似した構造のものもある。例えば、エビスグサ (*Cassia tora*) と *Senna long racemosa* から得られた torachryson (51) には抗菌活性があり、*Chrysosporium meridarium* から得られた sporandol (52) には駆虫作用があ

る.^{28, 29)} 放線菌の仲間 *Streptomyces coelicolor* の青色色素 actinorhodin (**53**) は、抗菌性を示し、彼ら自身の生体防御物質と考えられている。モミ属落葉分解菌 *Thysanophora penicilloides* の産生する thysanone (**54**) は抗ヒト-ライノウイルス-3C-プロテアーゼ活性を有する抗生物質であり、風邪治療薬開発のリード化合物として注目されている。^{30, 31)}

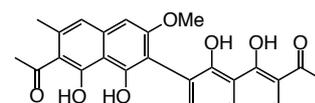
from *Cassia tora* and *Senna long racemosa*



torachryson (**51**)

抗菌活性

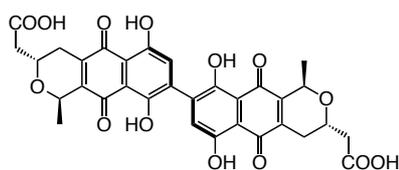
from *Chrysosporium meridarium*



sporandol (**52**)

駆虫作用

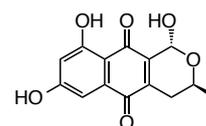
from *Streptomyces coelicolor*



actinorhodin (**53**)

抗菌活性・生体防御物質（青色）

from *Thysanophora penicilloides*



thysanone (**54**)

抗ヒト-3C-プロテアーゼ活性

Figure 10. Biological activity of polyketides.

5. 本研究

これまで述べてきた事柄は、アブラムシ色素にまつわる生命科学のほんの一部を紐解いただけにすぎない。色素はアブラムシにとってどのような生物学的な役割をもっているか、進化学的に色素の本当の由来はなんなのか、また、ヒトにとってどれほど有益なものなのか等、これらを解明するには活性試験を含む多面的な研究を継続的に行うことが必要である。しかし、アブラムシが多量に発生する季節は春から初夏にかけての限られた時期だけで、採集には苦労させられる。また、微生物のように大量培養するのも困難で、アブラムシの採取から色素単離には時間と手間がかかる。さらに得られる色素量も極僅かである。化合物の不安定さも重なって、その取り扱いに高い実験技術が要求される。このような状況を考慮すると、アブラムシに色素の供給を頼

っていたのでは、様々な生物活性を評価することは困難である。本研究では配糖体とアグリコンの活性比較を行うことも念頭におき、多面的な活性試験も行うための大量かつ安定的な物質供給法の確立を目標とした。そして、Figure 11 に示した色素の全合成に取りかかった。第二章では xanthouroleuconaphin (35a)の全合成と 6-hydroxymusizin (49), xanthouroleuconaphin (35a)の配糖体 (10, 35b)の合成, 第三章では megouraphin (55)の全合成と megouraphin glucoside A (46) の合成, 第四章では uroleuconaphin B₁ (34a) の合成研究, 第五章では xanthouroleuconaphin (35a), 6-hydroxymusizin (49), furanaphin (50)の活性試験及び抗酸化作用について述べる。

標的化合物

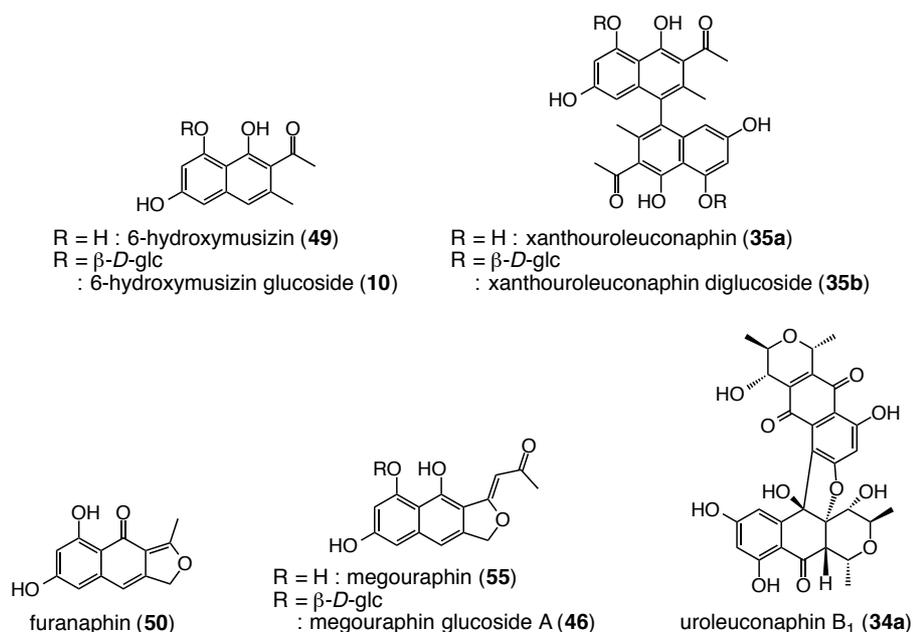


Figure 11.

尚、本論文の一部はすでに学術雑誌に投稿済みである。それらを列挙しておく。

・第二章 第二節

Nishimura, T.; Iwata, T.; Maegawa, H.; Nishii, T.; Matsugasako, M.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *Synlett* **2012**, 23, 1789-1792.

第二章 第三節

Nishimura, T.; Horikawa, M.; Yamada, K.; Sogabe, A.; Nishii, T.; Kaku, H.; Inai, M.; Tanaka, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1808-1814.

第二章 xanthouroleuconaphin の全合成と 6-hydroxymusizin, xanthouroleuconaphin の配糖体の合成

本章では xanthouroleuconaphin (**35a**)と 6-hydroxymusizin (**49**), さらにそれらの配糖体 **35b**, **10** の合成について述べる. **35a** は **49** の二量体であり, 軸不斉が考えられる. 天然物の比旋光度測定から光学活性体であることが明らかとなっているが, その光学純度や絶対配置は不明である.^{18a)} さらに, 天然から得られる各アグリコンと配糖体は僅かなため, 詳細な生物活性評価は行われていない.

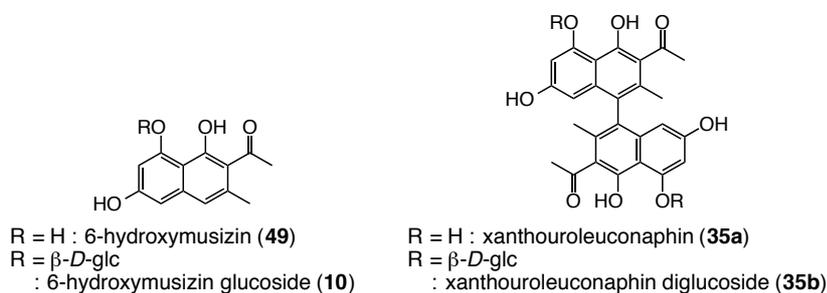
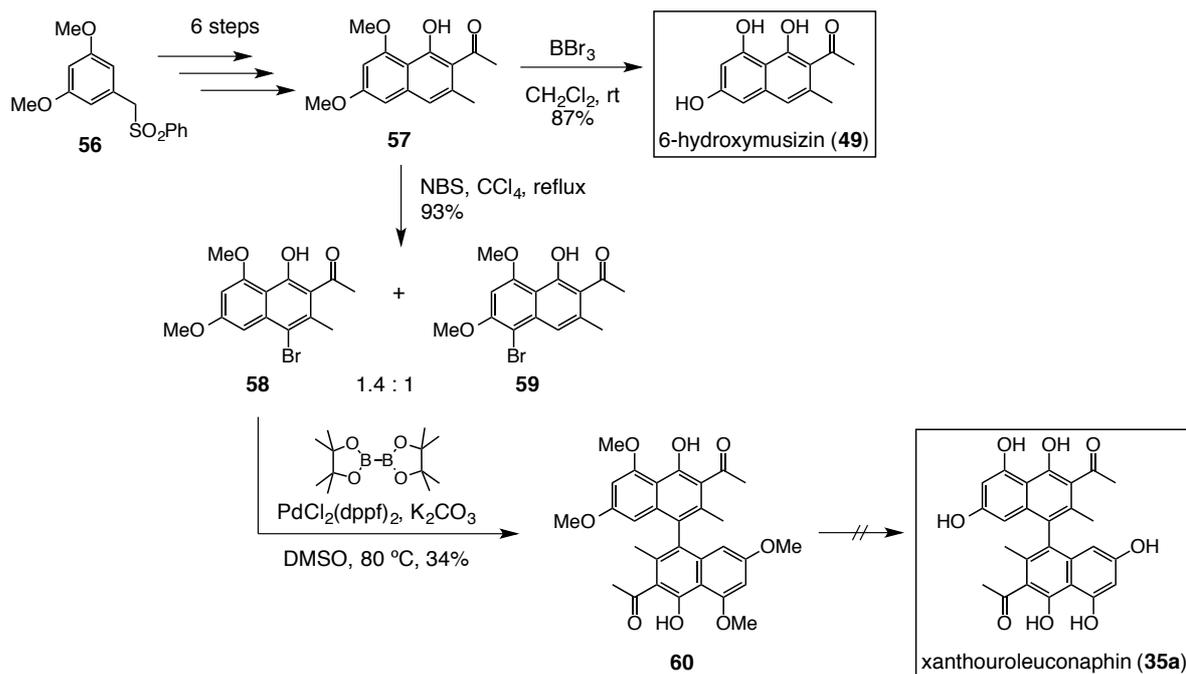


Figure 12. Structures of **35a**, **49** and their glucosides.

第一節 過去の合成と合成計画

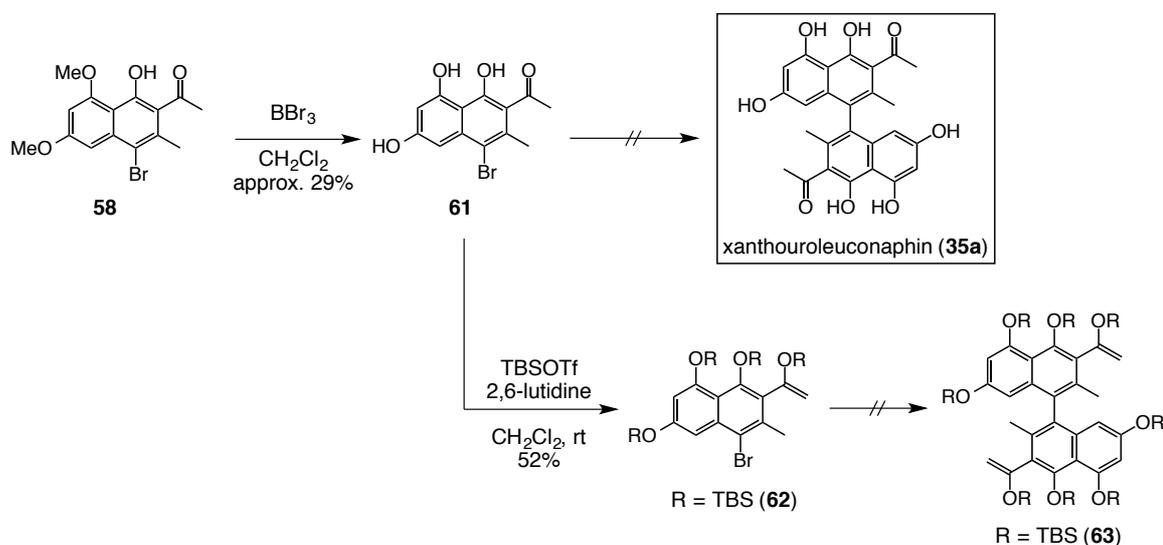
当研究室の前川は 2005 年の修士論文で, **49** の全合成と **35a** の合成研究について報告している. 彼は, フェニルスルホン **56** を出発原料に 6 段階でナフトール **57** に導いた後に, 三臭化ホウ素による脱保護で **49** の全合成を完了している. また, ナフトール **57** を NBS でブロモ化し, ブロモ体 **58**, **59** を異性体比 1.4 : 1 で得ている. そして目的としたブロモ体 **58** をシリカゲルクロマトで精製後, カップリングにより低収率ではあるものの二量化に成功した. しかし, 最後の脱保護がうまく進行せず, 複雑な混合物を与えるだけで目的物は得られなかった (Scheme 3).³²⁾

Maegawa (2005)



Scheme 3. Synthesis of 6-hydroxymusizin (49) and xanthouroleuconaphin (35a).

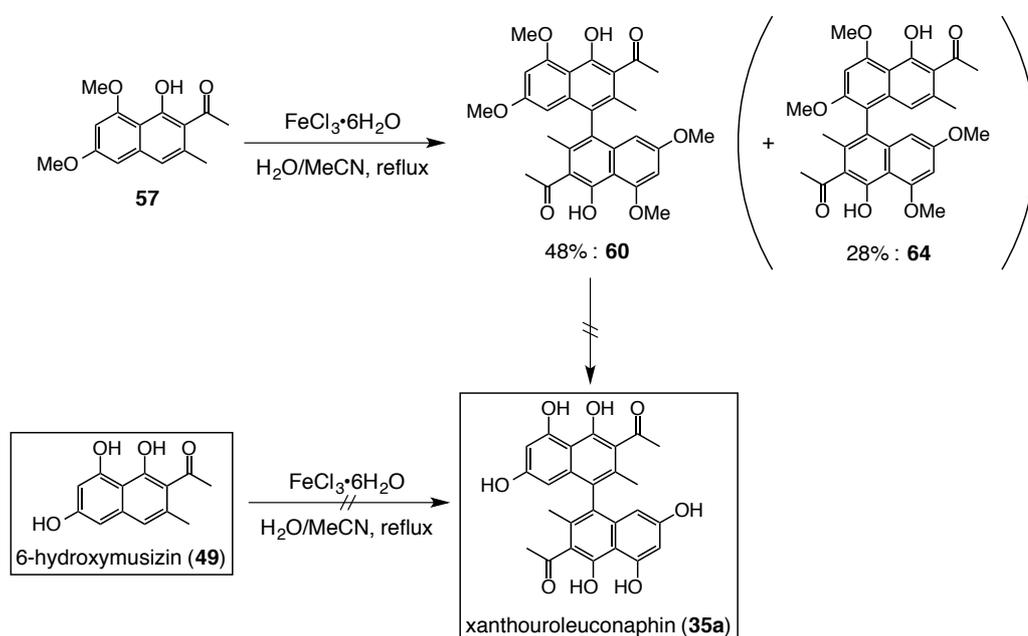
そこでブロモ体 **58** を脱保護して **61** とした後、鈴木-宮浦カップリングを試みたが、原料を回収するだけだった。ブロモ体 **61** のカップリングが進行しないのは、フェノール性水酸基の存在が原因と考え、フェノール性水酸基を TBS 基で保護した **62** とした後、鈴木-宮浦カップリングを試したが、目的物を得ることはできなかった。脱保護、カップリングを十分に検討できないまま、彼は合成を断念している (Scheme 4).³²⁾



Scheme 4. Synthesis of xanthouroleuconaphin (35a) [I].

当研究室の岩田も 2009 年の修士論文で **35a** の合成について報告している。彼はナフトール **57** を水-アセトニトリル中、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ で加熱還流することで、直接カップリングすることに成功している。このとき、結合位置の異なる化合物 **64** が副生した。そして **60** を分離後、脱保護を試みたが、目的物を得ることはできなかった。別法として同様の条件で **49** を直接、カップリングさせようとしたが反応せず、彼も **35a** の全合成は達成できなかった (Scheme 5).³³⁾

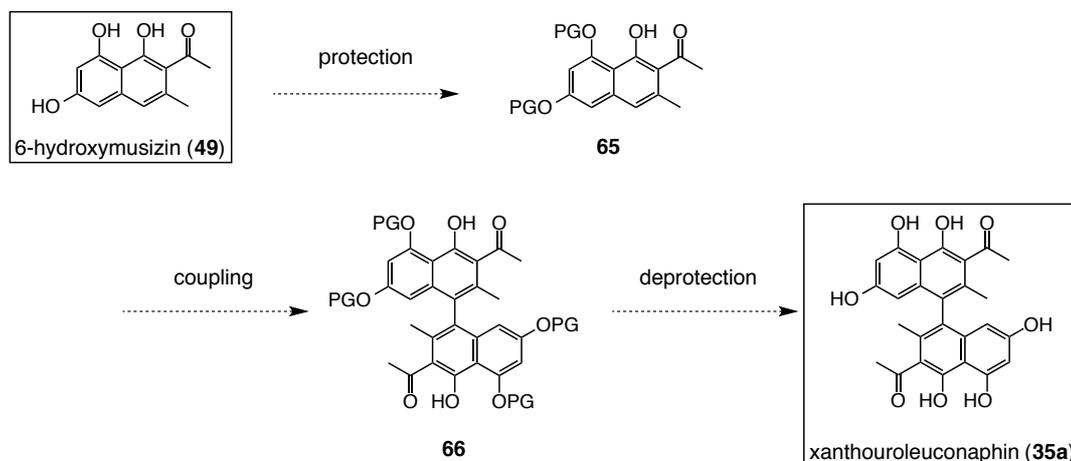
Iwata (2009)



Scheme 5. Synthesis of xanthouroleuconaphin (**35a**) [II].

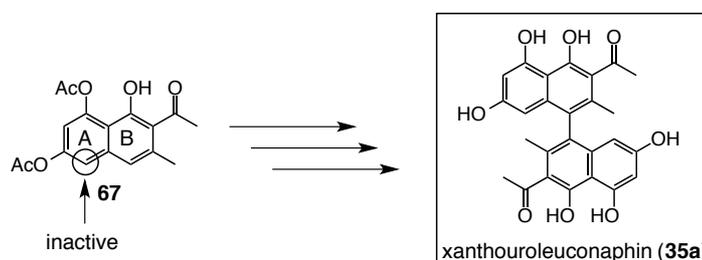
前川、岩田らの合成研究を概観したが、彼らの合成経路で共通する問題は、最後の脱保護が円滑に進行しないことと、二量化の収率が低いことである。これらを考慮して、筆者は保護基とカップリング反応を再検討した。まず、電子過剰な芳香環は酸化条件下で不安定と思われる。そこで、フェノールの保護基として、芳香環の電子密度をある程度低下させて安定化できる電子求引基を用いることにした。一方、カップリング反応では、芳香環上の電子密度が低下しすぎれば、反応しにくくなる。微妙なバランスが求められるわけである。さらに、堀川らの知見によれば、**35a** は、比較的不

安定な化合物であるため、穏和な条件でカップリングや脱保護をしなければならない (Scheme 6).



Scheme 6.

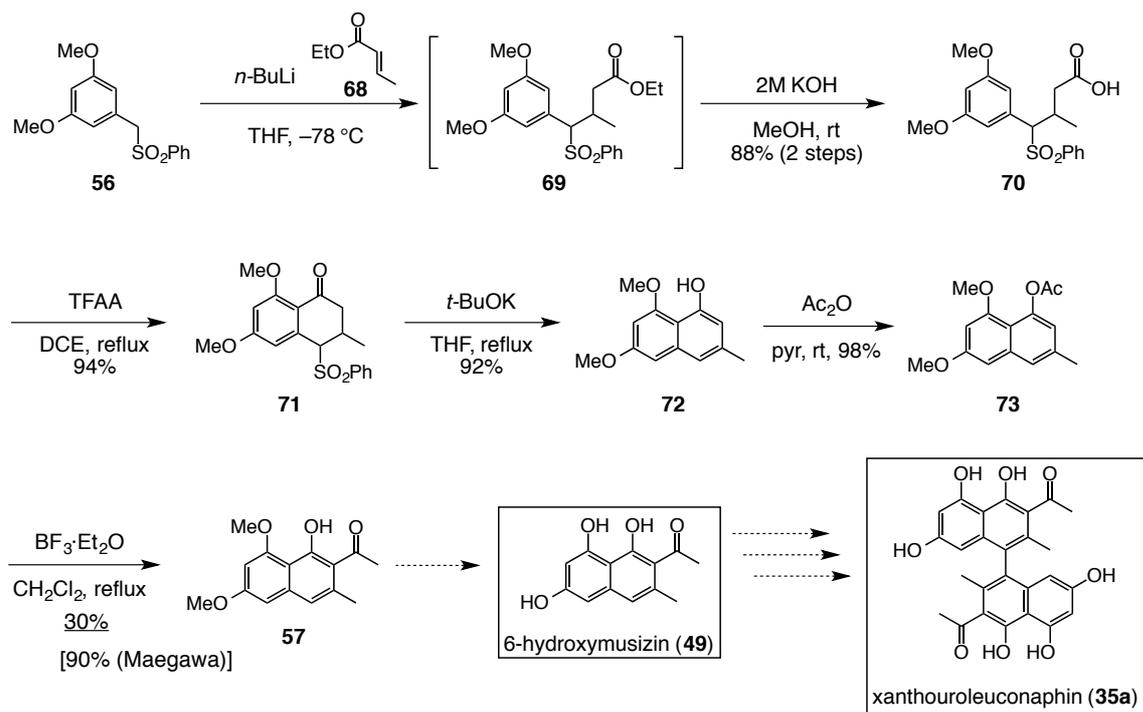
これらの点を考慮して、フェノール性水酸基の保護基としてアセチル基を考えた。さらに Scheme 7 に示した合成計画のように、A 環の二つのフェノール性水酸基だけを選択的にアセチル化できれば、A 環は B 環にくらべ不活性になることが期待でき、二量化の位置選択性が向上すると考えた。



Scheme 7. Synthetic strategy of xanthouroleuconaphin (35a).

第二節 Fries 転位の再検討

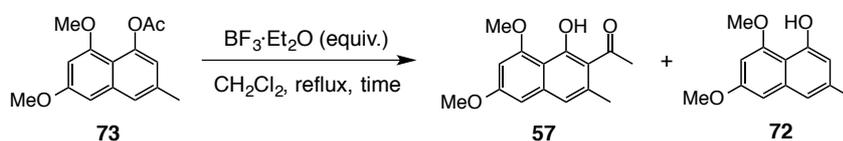
35a の全合成に先立ち、まず、前川の合成に従ってナフトール 57 を合成することにした。フェニルスルホン 56 を出発原料に用いて、クロトン酸エチル (68) との Michael 反応、環化に続く脱離反応によりナフトール体 72 に導いた。そのフェノール性水酸基をアセチル化し、転位前駆体 73 を得た。続いて Fries 転位を前川の条件で行ったが、収率は大きく低下した (Scheme 8)。



Scheme 8. Synthesis of xanthouroleuconaphin (**35a**) [III].

このままでは、**35a** だけでなく **49** の供給もおぼつかない。そこで、Fries 転位を再検討した。その結果を Table 2 に示す。前述したように、前川の条件 (entry 1) では目的物の収率が低かったので、無溶媒、50 °C で反応させたが、転位体 **57** の収率はさらに低下した (entry 2)。反応時間を延長しても、収率に大きな変化は無かった (entry 1 v.s. 3)。BF₃·Et₂O の量を減らすと収率は中程度まで改善したが、前川の収率を再現することはできなかった (entry 4)。

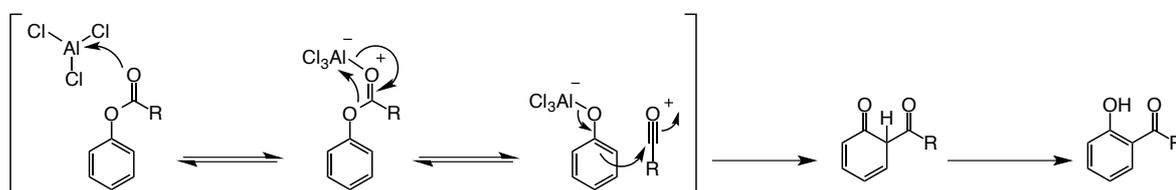
Table 2. Fries rearrangement of **73**.



entry	BF ₃ ·Et ₂ O (equiv.)	time (h)	57 (%)	73 (%)	72 (%)
1	14	2	30	10	52
2 ^{a)}	14	2	15	39	40
3	14	6	39	—	40
4	10	9	58	—	31

a) neat, 50 °C

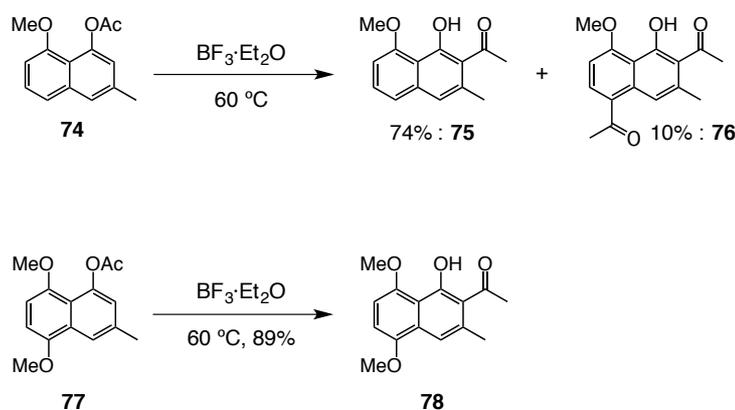
Fries 転位はイオン中間体を経由して進行するが、分子内反応か分子間反応かについては依然議論がある。実際には、基質の構造や反応条件により反応経路は変化しているようである。Scheme 9 に AlCl_3 を例に転位する反応機構を示した。Lewis 酸または Brønsted 酸がアシル基を活性化させてアシリウムイオンを含む錯体を形成し、これが芳香族求電子置換反応によってオルト位置換体に変化する。基質の構造や反応条件によってはパラ位に転位する場合もありうる。通常、芳香環上に電子供与性置換基をもつ場合、目的物は高収率で得られるが、電子求引性置換基の場合には収率が低下し、時として反応が進行しない。³⁴⁾



Scheme 9. Reaction mechanism of Fries rearrangement.

文献上には化合物 **73** と類似した基質の Fries 転位がいくつか報告されている。Rizzacasa は転位前駆体 **74** を無溶媒、 $60\text{ }^\circ\text{C}$ で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と処理することで、高収率で転位体 **75** と副生成物 **76** を得ている。また、**77** も高収率で **78** に変換された (Scheme 10).³⁵⁾

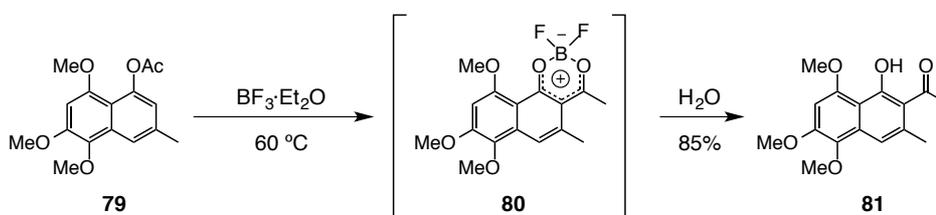
Rizzacasa (1988)



Scheme 10. Fries rearrangement [I].

Singh も **79** を Rizzacasa と同じ条件で処理して、転位物 **81** を高収率で得ている。また、この Fries 転位のオルト位選択性は、安定な六員環中間体 **80** を経由するためと説明された (Scheme 11).³⁶⁾

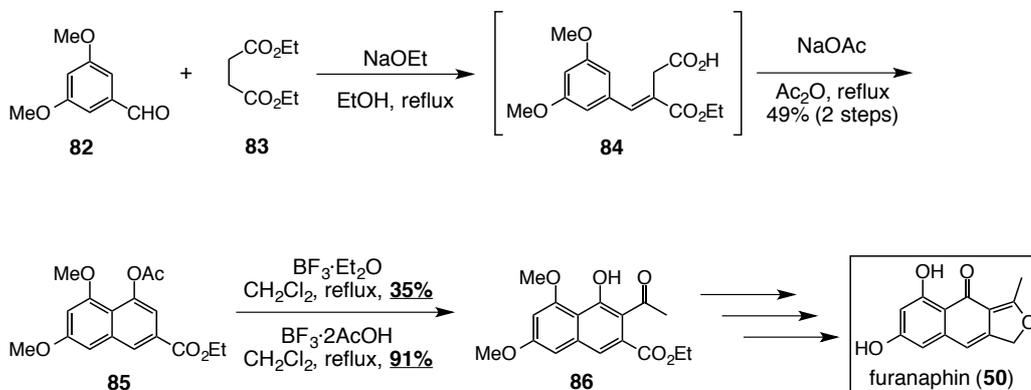
Singh (2001)



Scheme 11. Fries rearrangement [II].

一方, Table 2 に示したように **73** の反応の収率はフェノール体 **72** の生成を伴うために中程度に留まっている。発生したアシリウムイオンがオルト位に転位する前に錯体が壊れてしまうと考えられる。**74**, **77**, **79** と電子的, 構造的に似ているのにも関わらず, **73** の反応が思わしくないことから, 構造の僅かな違いが収率を左右する基質特異的な反応といえる。

ところで, 2009 年の修士論文で岩田は, **50** の全合成における Fries 転位で, 一般的に用いられる $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を使用した場合, 収率はわずか 35%であったが, $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ で処理することで 91%という高収率で転位体 **86** を得たと報告している (Scheme 12).^{33a)}



Scheme 12. Fries rearrangement for synthesis of furanaphin (**50**).

注目すべきは、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ を用いることで、メタ位に電子求引性基を有していても高収率で転位体が得られることである。そこで、本試薬の有用性を再確認するため、Figure 13 に示す化合物 **73**, **85**, **87-90** を用いて Fries 転位を行った。メタ位に電子供与性のメチル基を有するものと電子求引性のエトキシカルボニル基を有するものである。結果を、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いた場合と比較して Table 3, 4 にまとめた。

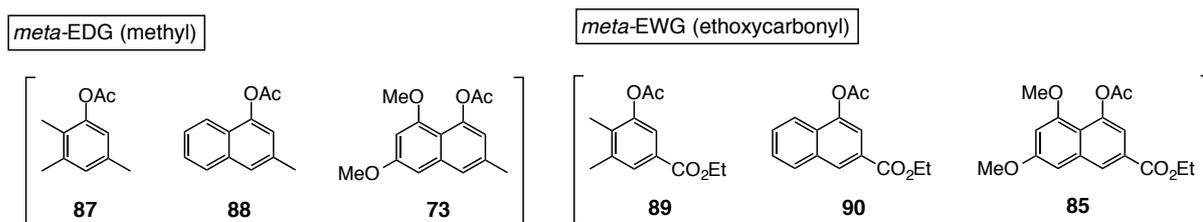
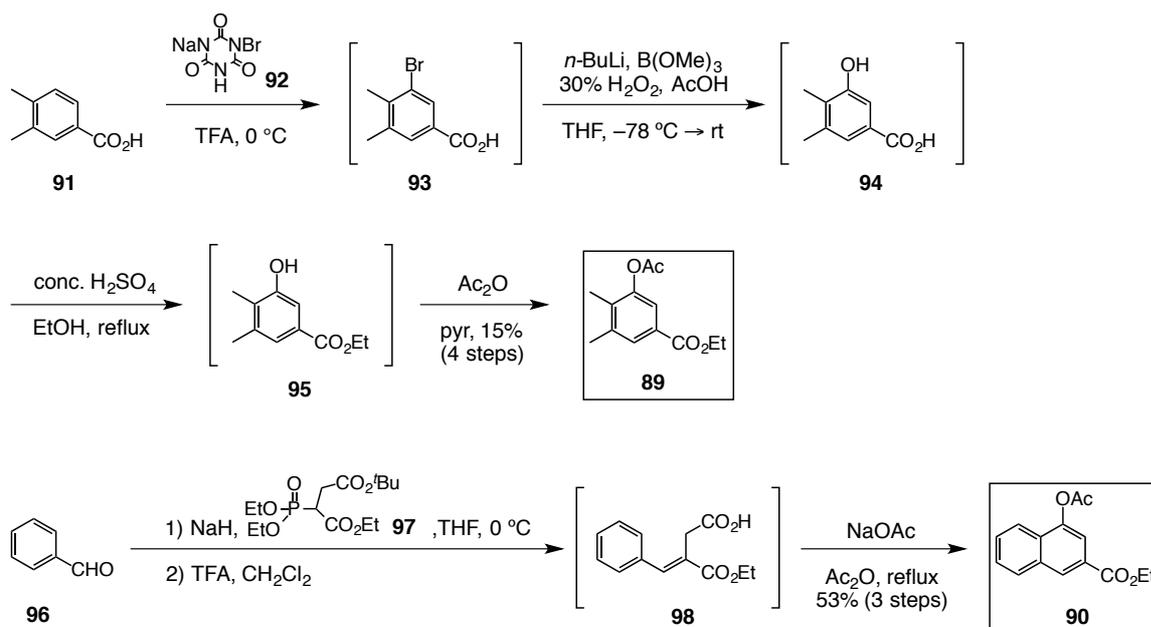


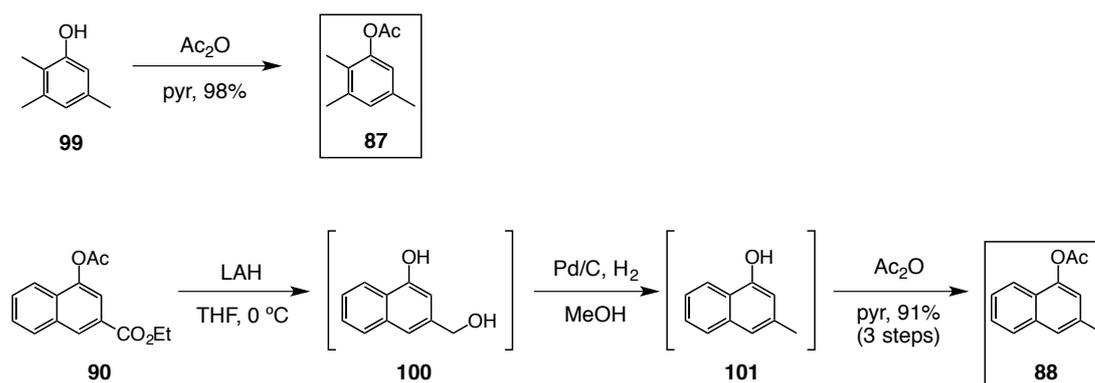
Figure 13. Substance of Fries rearrangement.

結果を論ずる前に、**73**, **85** 以外の合成経路について説明しておく。まず、**91** を酸性溶媒中、ブロモ化剤 **92** で処理し、得られた **93** を精製することなく、ホウ素化に続く加水分解で **94** とした。これも精製することなく、Fischer のエステル化反応、アセチル化により、四段階、収率 15% で **89** を合成できた。**90**³⁷⁾ は、ベンズアルデヒド (**96**) に対して Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行った後、脱保護、環化の三段階で収率 53% で合成した³⁸⁾ (Scheme 13)。



Scheme 13. Synthesis of **89** and **90**.

電子供与性基をもつ **87** はフェノール **99** をアセチル化すると得られた。**88** では先に合成した **90** を出発原料とした。これを水素化アルミニウムリチウムでジオール **100** へと還元し、接触還元によりナフトール **101** とした。続くアセチル化により三段階、収率 91%で合成できた (Scheme 14).

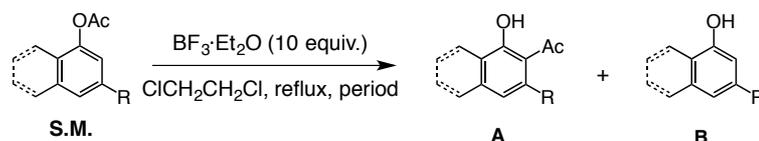


Scheme 14. Synthesis of **87** and **88**.

さて、Fries 転位の結果である。先ず、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ による反応である (Table 3)。**87** をジクロロメタン中、1 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下に加熱還流した場合には、目的物は確認で

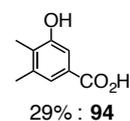
きず原料回収と加水分解されたフェノール体 **99** が得られるだけだった。しかし、ジクロロエタンを溶媒に用いることで、反応温度を高くすると転位体が生成した (entries 1, 2)。BF₃·Et₂O の量を 10 当量にすると、転位体の収率は僅かに向上した (entry 3)。そこで、BF₃·Et₂O を 10 当量用い他の基質も反応させた。電子求引性基をもつ **89** では目的とする転位体 **103** は生成せず、フェノール体 **95** とそこからエチルエステル部が加水分解されたカルボン酸 **94** が得られた (entry 4)。88 の反応も **87** のときと同じような傾向で、転位体 **104**、フェノール体 **101** の生成比が 1 : 1 程度であった (entry 5)。電子求引基を有するため、**90** の反応でもやはり目的物の収率は低下し、加水分解されたフェノール体 **106** (68%) が回収された (entry 6)。メトキシ基により、芳香環の電子密度が高くなった **73**, **85** では **88**, **90** に比べ幾分良い収率で目的物が得られた (entries 7, 8)。

Table 3. Fries rearrangement using BF₃·Et₂O.



entry	S.M.	R	period (hr)	A (%)	B (%)	S.M. (%)
1 ^{a)}			24	102^{b)} (—)	99^{b)} (33)	46
2 ^{c)}		Me (87^{b)})	24	16	37	31
3			24	34	27	—
4 ^{d)}		CO ₂ Et (89^{b)})	24	103^{b)} (—)	95^{b)} (34)	6
5		Me (88^{b)})	15	104^{b)} (50)	101^{b)} (44)	—
6		CO ₂ Et (90^{b)})	24	105^{b)} (15)	106^{b)} (68)	4
7		Me (73^{b)})	0.5	57^{b)} (63)	72^{b)} (32)	—
8		CO ₂ Et (85^{b)})	0.5	86^{b)} (42)	107^{b)} (49)	—

a) BF₃·Et₂O : 1 equiv. in CH₂Cl₂, b) compound No. c) BF₃·Et₂O : 1 equiv., d)



以上、まとめると、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ による Fries 転位では、加水分解されたフェノール体の生成を抑制できず、目的とする転位体を高収率で得ることは困難だった。

次に $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ を用いた結果を眺めてみる (Table 4)。置換基 R が電子供与性である **87**, **88** を基質とした場合には、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ を 5 当量用いるだけで、短時間、高収率で目的物 **102**, **104** が得られた (entries 1 and 3)。73 になると溶媒をジクロロメタンに変え、短時間処理した方が良い結果で **57** (89%) を得た (entry 5)。一方、電子求引基をもつ **89** では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いた場合と大差はなく、エチルエステル部の加水分解が優先した、カルボン酸 **108** を与えた (entry 2)。しかし、**90**, **85** では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ よりも遥かに良好な収率で目的物 **105**, **86** が得られた (entries 4 and 6)。

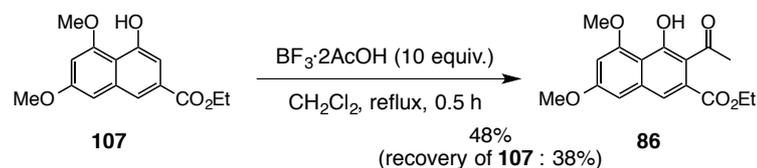
Table 4. Fries rearrangement using $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$.

entry	S.M.	R	$\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (equiv.)	period (hr)	A (%)	B (%)	S.M. (%)
1		Me (87) ^{b)}	5	3	102 ^{b)} (92)	99 ^{b)} (—)	—
2 ^{a)}		CO_2Et (89) ^{b)}	10	24	103 ^{b)} (2)	95 ^{b)} (—)	10
3		Me (88) ^{b)}	5	2	104 ^{b)} (98)	101 ^{b)} (—)	—
4		CO_2Et (90) ^{b)}	10	12	105 ^{b)} (74)	106 ^{b)} (2)	—
5 ^{c)}		Me (73) ^{b)}	10	1	57 ^{b)} (89)	72 ^{b)} (11)	—
6 ^{c,d)}		CO_2Et (85) ^{b)}	10	0.5	86 ^{b)} (91)	107 ^{b)} (8)	—

a) 76% : **108** b) compound No. c) in CH_2Cl_2 , d) lwata (2009)

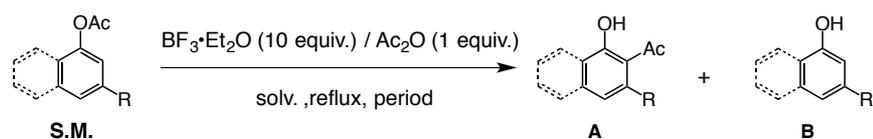
このように、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ を用いた反応では、錯体中の酢酸分子がシリウムイオンの供給源となった分子間芳香族求電子置換反応も併発していると考えられる。³⁹⁾ そこで、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ がナフトール体 **107** そのものに対し、直接 Friedel-Crafts 型のアシル化反応

を進行させるのか確かめた。そして、中程度の収率で目的物 **86** を与えることが分かった (Scheme 15)。これらの結果から、オルト位へのアシル基の導入は、Fries 転位と Friedel-Crafts 型のアシル化反応が同時に進行することで達成されたと結論づけられる。それが収率の向上、反応時間の短縮につながったと考えている。



Scheme 15. Friedel-Crafts type acylation of **107** using $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$.

ところで、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を利用した転位反応で脱アセチル化されたフェノール体が生成することから、系中にアセチル化剤兼、アシル化剤として無水酢酸を混在させれば、転位体の収率が向上すると考えられる。そこで、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 10 当量に無水酢酸を 1 当量用いた反応を検討した。その結果を Table 5 に示した。電子供与性基を有する転位前駆体 **87**, **88**, **73** では、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ で処理したときと同じようにフェノール体を生成することなく良好な収率で転位体のみを与えた (entries 1, 3 and 5)。一方、電子求引性基をもつものの中で最も反応性の低い **89** では、目的物は極僅かしか得られず、相変わらず加水分解物が得られた (entry 2)。しかし、**90** の場合には、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ には及ばないものの $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ のみで処理したときよりもフェノール体の生成が減少し、転位体の収率が向上した (entry 4)。メトキシ基を有する **85** でも、まずまずの収率で転位体を得た (entry 6)。

Table 5. Fries rearrangement using $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ and acetic anhydride.

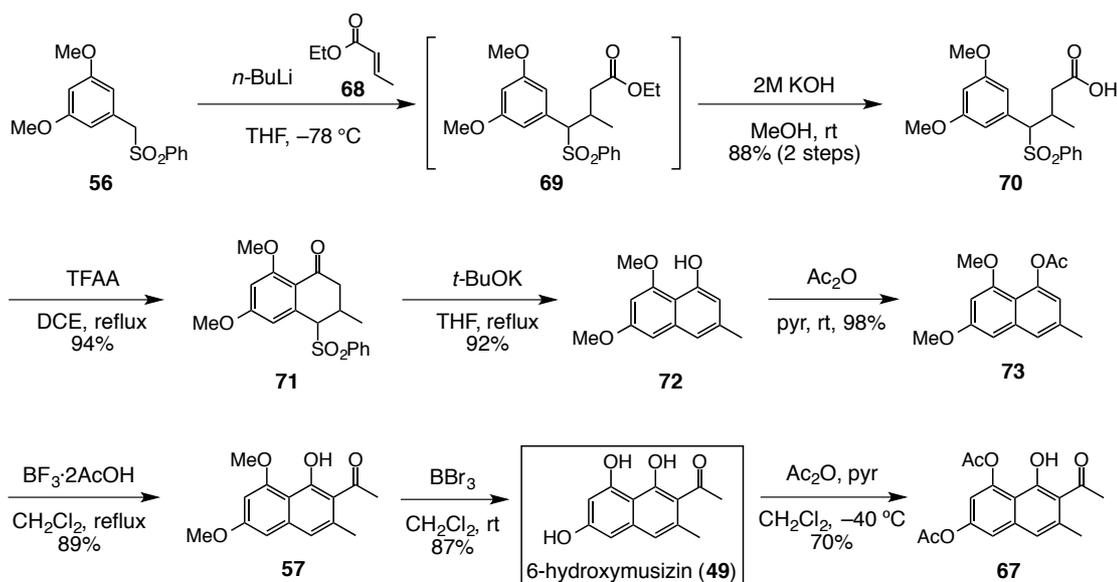
entry	S.M.	R	solv.	period (hr)	A (%)	B (%)	S.M. (%)
1		Me (87) ^b	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	12	102 ^b (75)	99 ^b (—)	—
2 ^a		CO_2Et (89) ^b	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	24	103 ^b (trace)	95 ^b (26)	21
3		Me (88) ^b	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	9	104 ^b (80)	101 ^b (trace)	—
4		CO_2Et (90) ^b	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	24	105 ^b (39)	40 (106) ^b	—
5		Me (73) ^b	CH_2Cl_2	22	57 ^b (83)	72 ^b (—)	—
6		CO_2Et (82) ^b	CH_2Cl_2	6	86 ^b (76)	107 ^b (—)	—

a) 6% : **108** 17% : **94** b) compound No.

このように、**89** を除けばどの基質でも無水酢酸を 1 当量加えるだけで、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ だけを使用した場合より良好な収率で目的とする転位を与えるようになった。

第三節 xanthouroleuconaphin の全合成

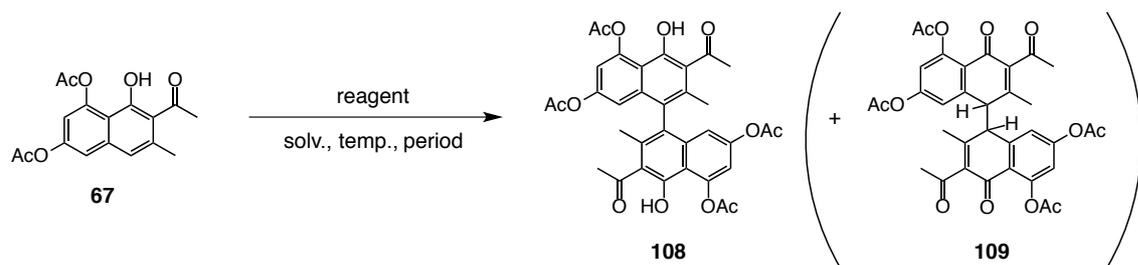
前節で述べたように Fries 転位が効率的に進行したので、合成を進めた。すなわち、確立した経路に従って **49**⁴⁰⁾ を合成した後、2つのフェノール性水酸基をアセチル基で選択的に保護し、ジアセテート **67** を得た (Scheme 16)。



Scheme 16. Synthesis of 67.

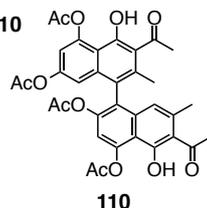
いよいよ酸化的カップリングである．その結果を Table 6 に示した．まず，岩田が用いた $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を酸化剤としてアセトニトリル中で反応させたが，目的物を得ることはできなかった (entry 1)．1,4-ジオキササン中，無水 FeCl_3 を用いて反応させると，僅かではあるが目的物が得られた (entry 2)．再現性に乏しく収率も改善されなかったので，酸化剤を $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ に変え，塩基性条件下⁴¹⁾ で反応させると，目的物が 39% の収率で得られた (entry 3)．鉄錯体と同じ一電子酸化剤である $\text{Mn}(\text{acac})_3$ を用いても目的物を得ることができるが，収率は安定せず，位置異性体 **110** との分離しにくい混合物になった．(entry 4)．1,4-ジオキササン中，CAN を用いることでようやく目的物を再現性良く得ることができるようになったが，収率は 40% 程度と満足できるものではなかった．ただ，反応生成物を精査すると，副生成物として目的物 **108** の互変異生体である **109** が安定に得られてきた (entry 5)．

Table 6. Oxidative coupling of **67**.



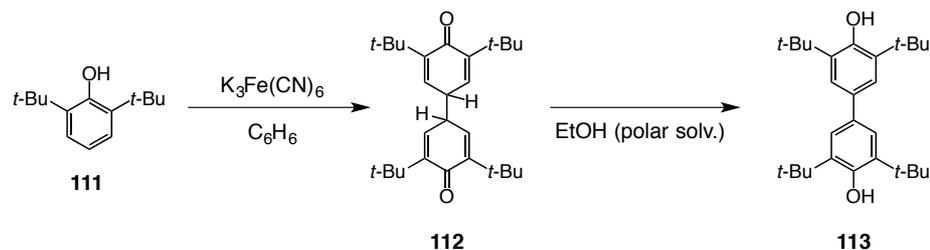
entry	reagent (equiv.)	solv.	temp.	period (h)	yield (%)
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O (2)	CH ₃ CN	reflux	1	—
2	FeCl ₃ (5)	1,4-dioxane	rt	13	15
3	K ₃ Fe(CN) ₆ (4.5) / 0.2M NaOH (0.9ml)	CH ₂ Cl ₂	rt	30 min	39
4	Mn(acac) ₃ (1.5)	glacial AcOH	rt	10 min	40 ~ 60 ^{a)}
5	CAN (2)	1,4-dioxane	rt	1	44 (+ 109)

a) mixture of **108** and **110**



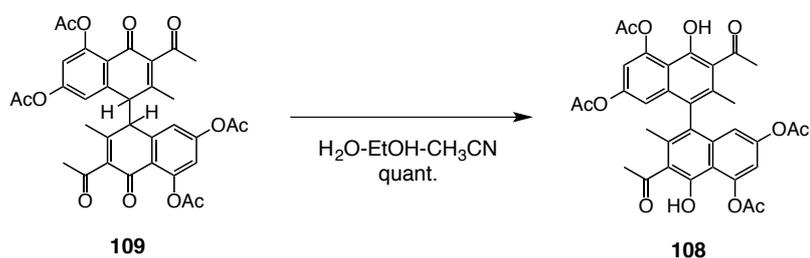
文献を調べると分子間酸化カップリングに際して、ケト型の化合物が得られる現象がいくつか報告されていた。⁴²⁾ Kharasch によると、フェノール **111** を K₃[Fe(CN)₆] と反応させると、カップリングしたケト型 **112** が得られ、このものは無極性溶媒では安定に存在し、エタノールなどの極性溶媒で攪拌するとフェノール型 **113** に異性化すると報告している (Scheme 17).^{42e)}

Kharasch (1957)



Scheme 17. Oxidative coupling of **111**.

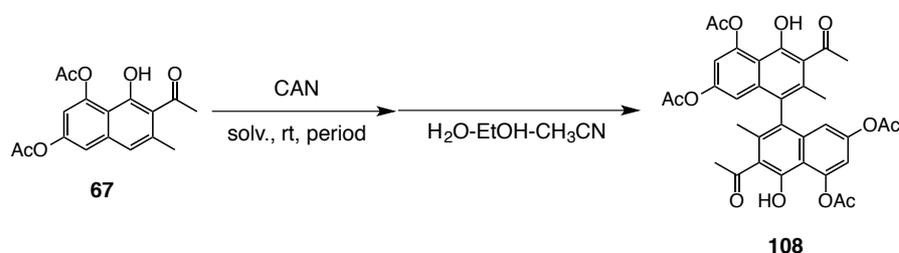
そこで文献の報告をもとに、化合物 **109** を水-エタノール-アセトニトリル中で撹拌したところ、化合物 **109** は定量的に目的物 **108** に変化した (Scheme 18).



Scheme 18. Conversion of **109** to **108**.

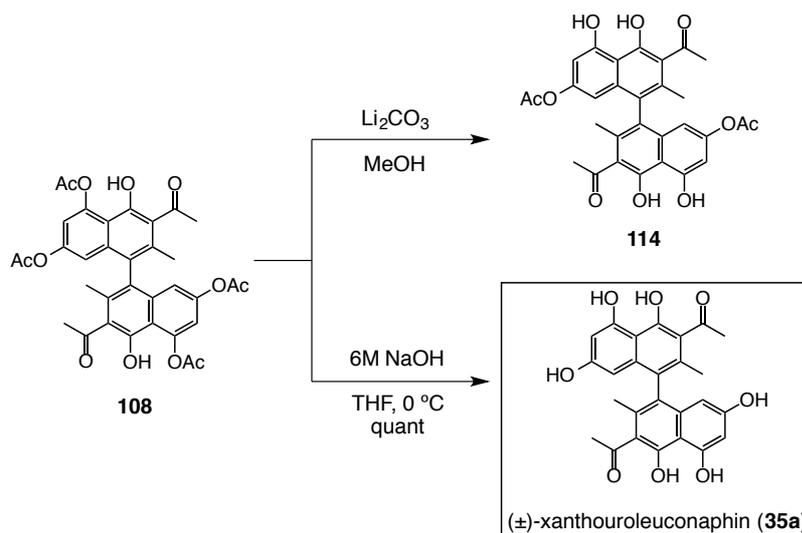
そこで反応操作を簡単にするために、**67** を CAN で処理した後、直ちに水-エタノール-アセトニトリル中で撹拌した。すると、目的物が収率 50% で得られるようになった。カップリングの反応溶媒をアセトニトリルに変更すると、反応時間が短くなり、異性化を含む二段階の操作により 63% の収率を得た (Table 7).

Table 7. Oxidative coupling of **67** [1]



entry	solv.	period (h)	yields (%)
1	1,4-dioxane	25	50 (2 steps)
2	CH ₃ CN	16	63 (2 steps)

最後の脱保護として、先ずメタノール中、炭酸リチウム水溶液を用いた加溶媒分解を試みた。しかし、アセチル基が一部除去された化合物 **114** しか得られなかった。そこで、6M の NaOH を用いる加水分解を行った。これにより、定量的に (±)-xanthouroleuconaphin (**35a**) を得ることに成功した (Scheme 19).



Scheme 19. Total synthesis of (±)-xanthouroleuconaphin (**35a**).

得られた化合物の各種スペクトルデータは、堀川らが単離したものとよく一致した。両者の $^1\text{H-NMR}$ の比較を Figure 14 に示す。

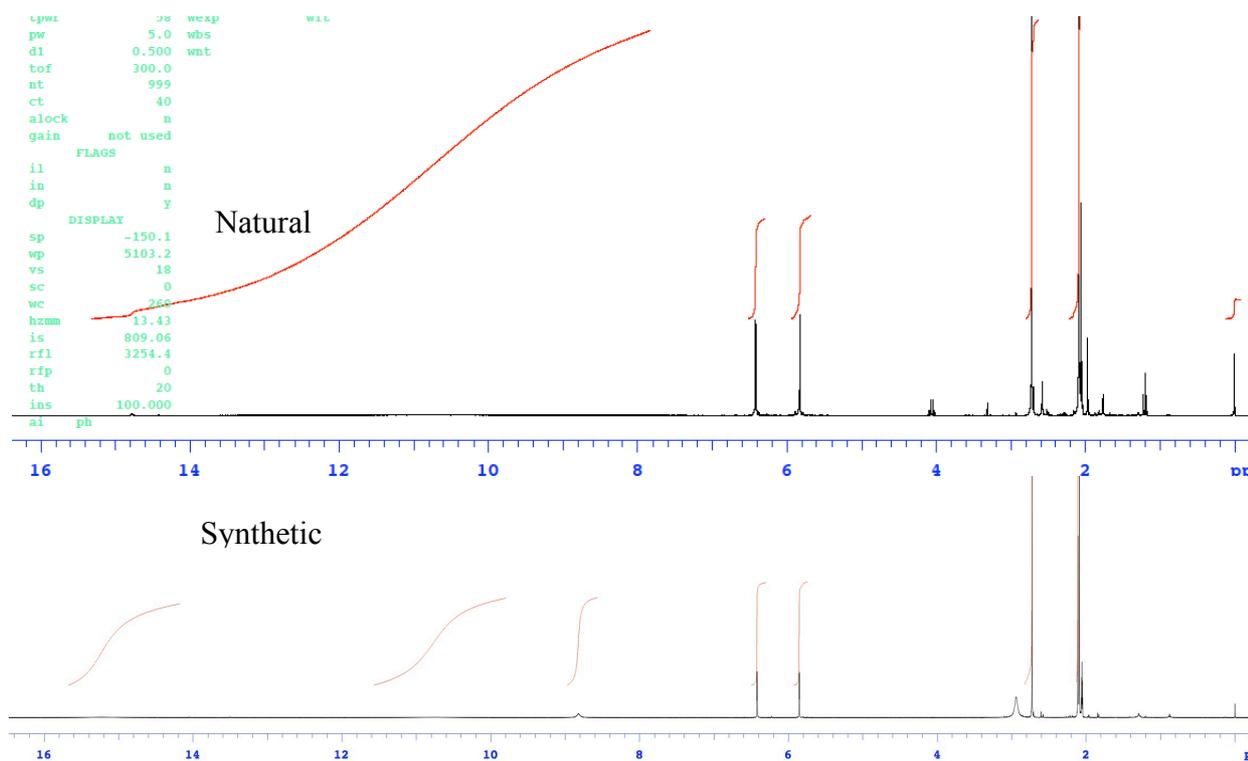
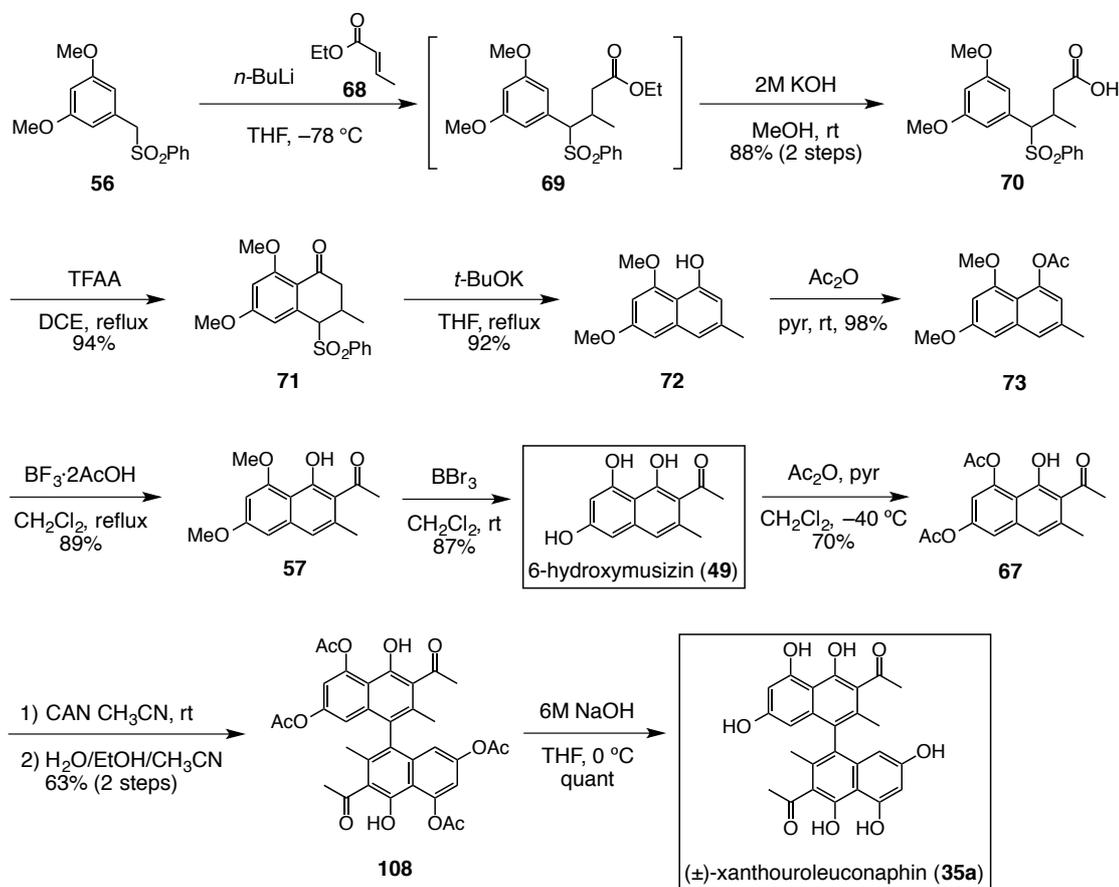


Figure 14. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of natural and synthetic **35a** in acetone- d_6 .

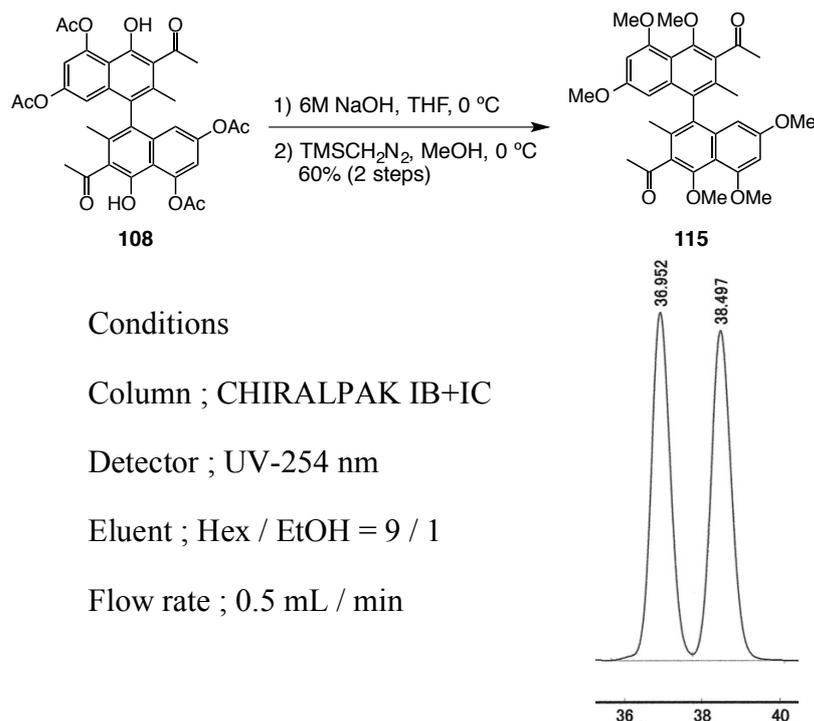
以上をまとめると、フェニルスルホン **56** を出発原料にした全行程, 11 段階, 全収率 25%の合成である. その経路を Scheme 20 に示しておく.



Scheme 20. Total synthesis of (±)-xanthouroleuconaphin (**35a**).

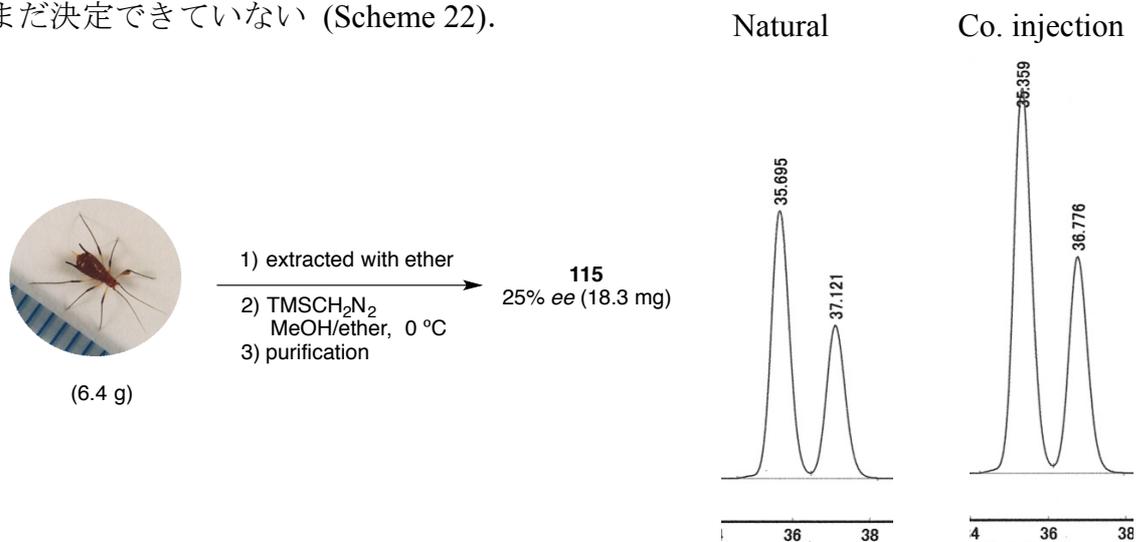
Xanthouroleuconaphin のメチル化と分析

ラセミ体の合成が完了したので, 天然物の光学純度を光学活性カラムを用いて LC 分析することにした. **35a** そのもので分析条件をさがしたが, 良好な分析条件を見いだせなかった. そこでヘキサメトキシ体 **115** を調製し, 改めて分析条件を探した. **115** はアセチル体 **108** を加水分解後, メタノール中, トリメチルシリルジアゾメタンを過剰量用いることで調製した. 数種のカラムを試したところ, ダイセル化学社製 CHIRALPAK IB と IC を連結することで良い結果を得た. ラセミ体のクロマトグラムを Scheme 21 に示す.



Scheme 21. Synthesis of **115** and LC chart.

天然物も同様にヘキサメトキシ体にしよと考えたが、研究室に保存してあったサンプルは年月が経過しており、酸化されているためか変色していた。また、軸不斉のラセミ化が進行していることも考えられたので、改めてアブラムシから取り出すことにした。すなわち、虫のエーテル抽出物を混合物のまますぐにメチル化し、精製後、分析した。その結果、天然物の光学純度は 25% *ee* であった。なお、軸不斉の絶対配置はまだ決定できていない (Scheme 22)。

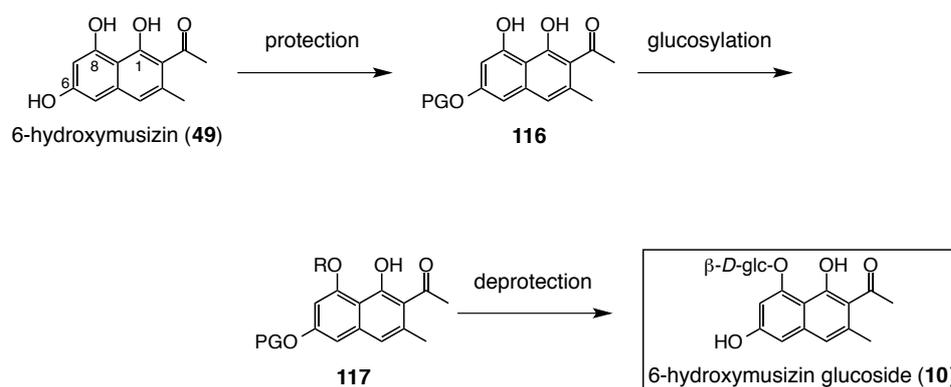


Scheme 22.

このように天然物の光学純度は決定できた。不安なこととして、軸不斉のラセミ化があげられる。そこで虫のエーテル抽出物を数日間、冷凍庫に保存した後にメチル化し分析したところ、抽出直後のものとほぼ同等の結果が得られた。少なくとも低温で保存すればラセミ化しないという結果になった。天然物の光学純度がそれほど高くないことから、xanthouroleuconaphin (**35a**) は 6-hydroxymusizin (**49**) の非酵素的な酸化カップリングで生成しているかも知れない。軸不斉の決定も含めて、今後の研究課題としたい。

第四節 6-hydroxymusizin, xanthouroleuconaphin の配糖体の合成

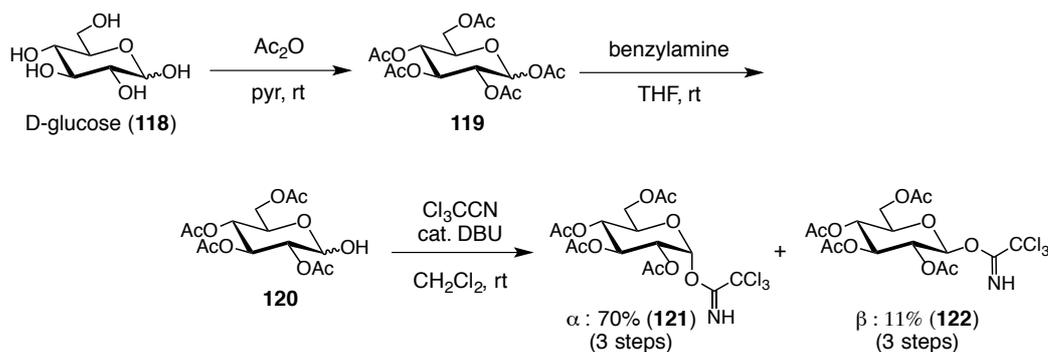
アグリコンが合成できたので、次に配糖体の合成に取りかかった。**35a** は **49** の二量体であることから、まず、**49** の配糖体合成を目指した。合成計画を Scheme 23 に示した。



Scheme 23. Synthetic strategy of **10**.

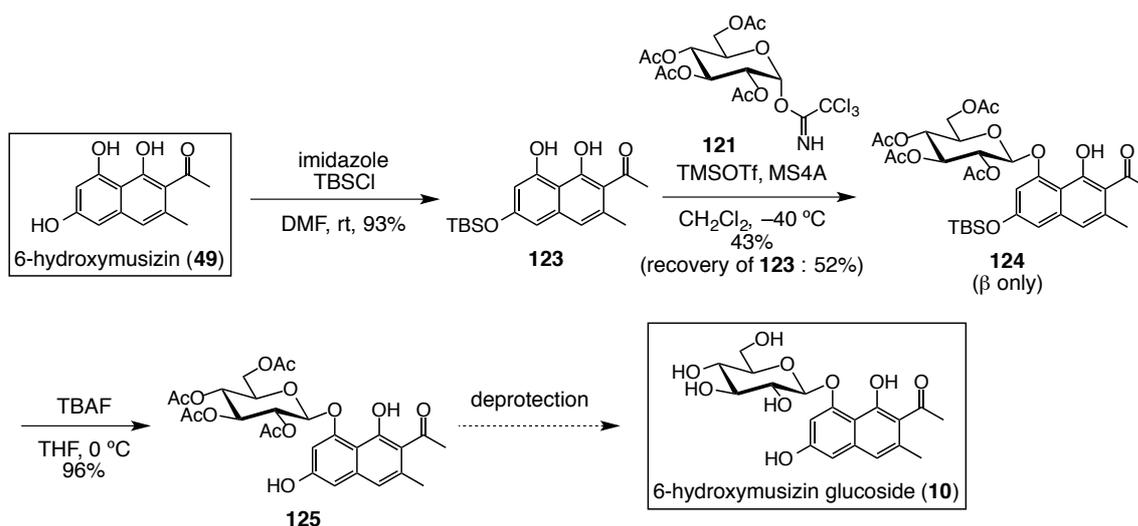
三つのフェノール性水酸基のうち、6位のみを選択的に保護する。1,8位の水酸基は水素結合しているため、塩基を選択すれば可能と考えた。グルコシル化についても、1位の水酸基がアセチルカルボニルと強く水素結合していることから、8位で選択的に進行すると考えた。

グルコシル化は Schmidt 法を用いることとし、文献の方法でイミデート **121** を合成した (Scheme 24).^{43, 44)}



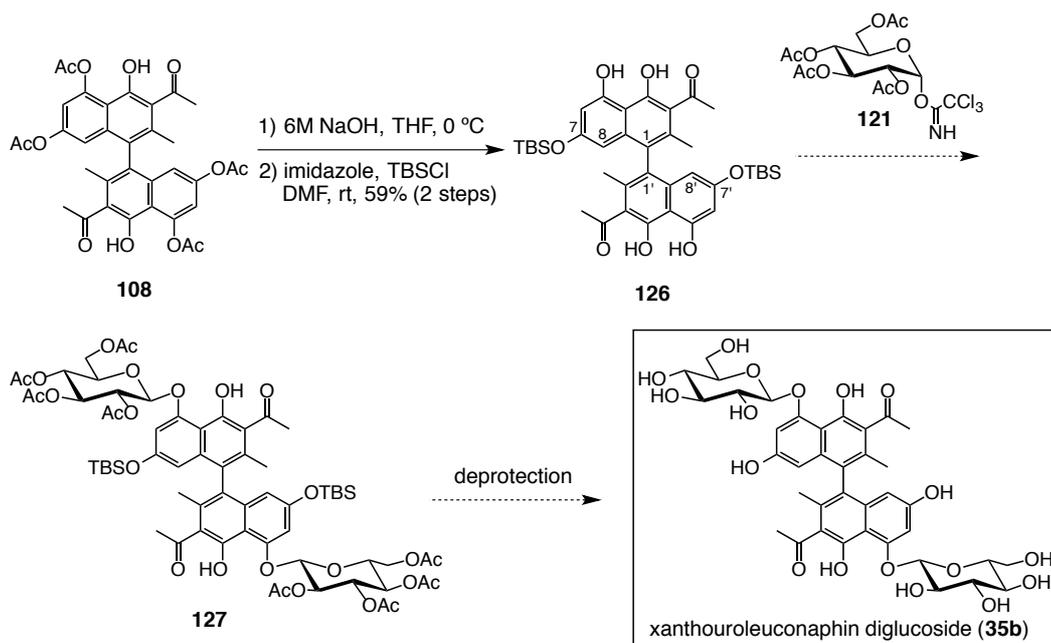
Scheme 24. Synthesis of imidate **121**.

一方, **49** のフェノール性水酸基の保護基にはシリル系保護基を用いることとし, TBS基を選んだ. そして **49** を DMF 中, イミダゾールと TBSCl で処理することで収率 93% で 6 位を選択的に保護できた. 続く Schmidt 法によるグルコシル化には TMSOTf を Lewis 酸として用いることとし, MS4A 存在下, ジクロロメタン中, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応させた. すると天然物と同じ β 配置の **124** を, 収率 43% で得ることができた. 原料回収が 52% あったので, 反応時間を延長したり, 昇温するなど条件を変えたが, 収率は低下するばかりだった. 現在, TBAF で脱保護した **125** までの合成が完了している (Scheme 25).



Scheme 25. Synthesis of **10**.

Scheme 25 に示した方法と同様に、**35a** の配糖体の合成にも取り組んだ。アセチル体 **108** を加水分解した後、7, 7'位のフェノール性水酸基を TBS 基で保護し、**126** へ導いた。続くグリコシル化はうまくいかず、ほとんど原料回収となった。僅かに望む化合物 **127** が得られているが、ジアステレオ混合物のため、アノマー位の立体が制御できているかは今のところ分かっていない。(Scheme 26).



Scheme 26. Synthesis of **35b**.

配糖体の全合成は目前だが、残念ながら時間がなくなってしまった。課題を完了できなかったことは心残りだが、この章を閉じる。

第三章 megouraphin の全合成と megouraphin glucoside A の合成

本章では megouraphin (**55**)と megouraphin glucoside A (**46**) の合成について述べる。また、それに関連して furanaphin (**50**) の合成についても少し述べることにする。アグリコン **55** はアブラムシから単離されたわけではないが、配糖体合成の中間体として、また第一章で述べたように配糖体との活性比較を目的に合成することにした (Figure 15).

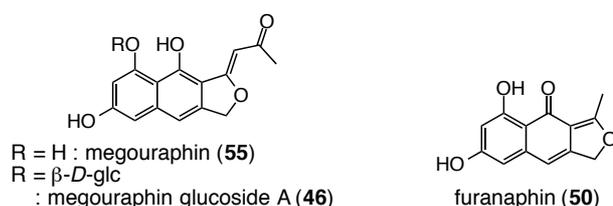
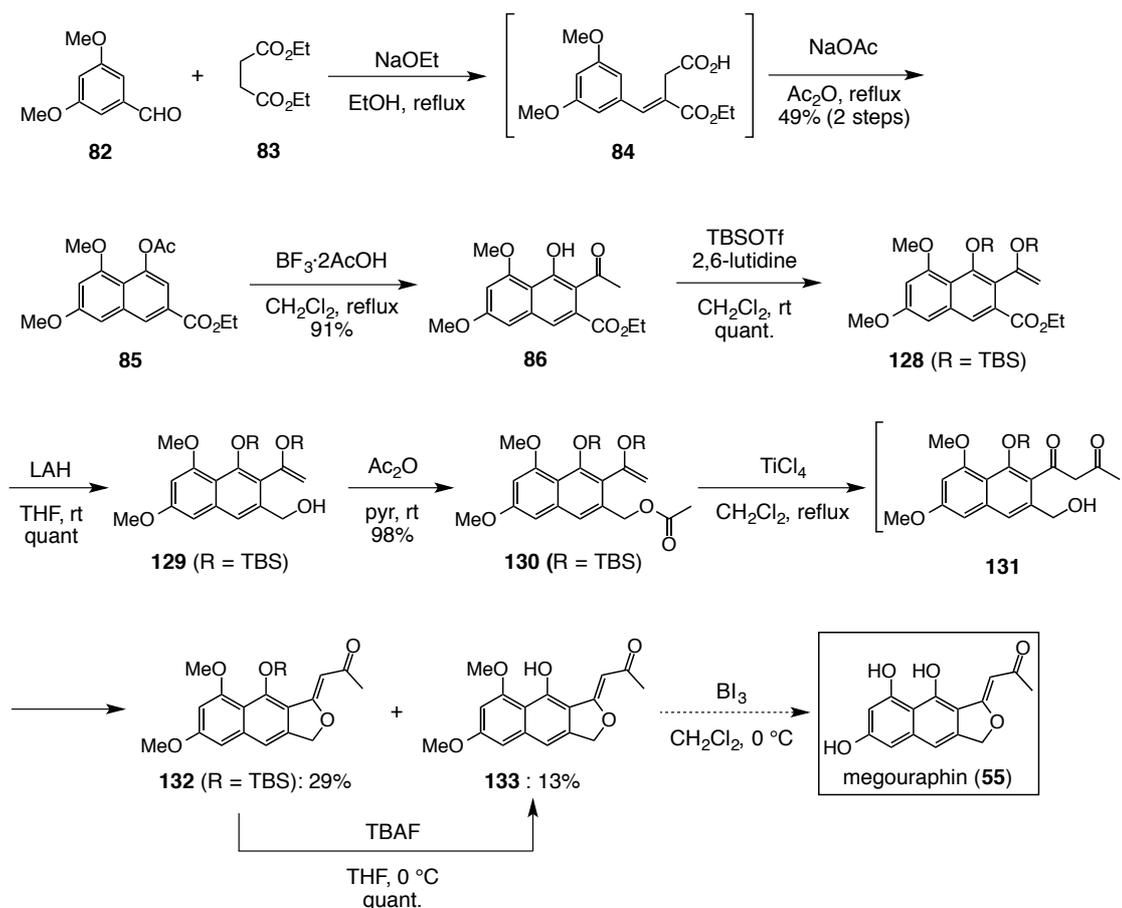


Figure 15. Structures of megouraphin (**55**), megouraphin glucoside A (**46**) and furanaphin (**50**).

第一節 過去の合成研究

当研究の岩田は 2009 年の修士論文で megouraphin (**55**) の合成について述べている。彼は第二章で述べたように、Fries 転位により **72** を合成している。その経路を Scheme 27 に示した。彼はその後、**50** の合成中間体 **128** を経由して、低収率ではあるが naphtho-[c]-furan 体 **132**, **133** を得ている。しかし、最後の脱メチル化がうまくいかず合成を断念している。^{32a)} この合成経路の問題点は naphtho-[c]-furan 環構築の収率が低いことと、それ故に脱保護の条件が見いだせていないことである。

Iwata (2009)

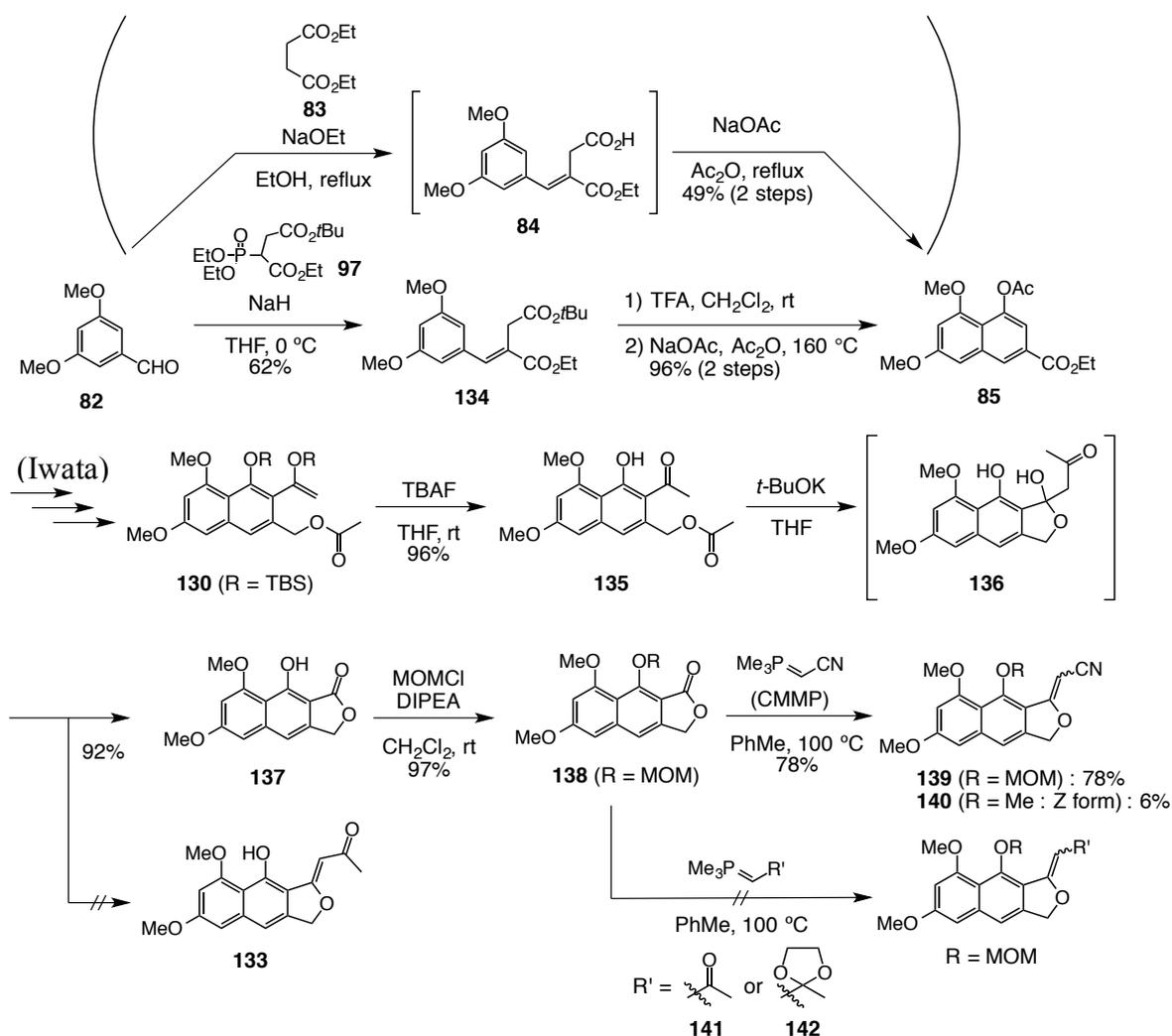


Scheme 27. Synthesis of megouraphin (55) [I].

第二節 megouraphin の合成

そこで筆者は合成経路全体を見直すこととした。まず、**85** の調製である。岩田は、**82** と **83** の Stobbe 縮合に続く環化の二段階で合成していたが、収率は低く、精製に時間を費やしていた。そこで、**82** と **97** との Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって **134** を合成した (Scheme 28)。精製は非常に簡単になり、続く脱保護、環化の後処理も濾過するだけでよくなった。ルートの一段階増えたものの、操作は簡便になり収率も改善できた。その後、岩田の合成経路に従って **130** とし、TBS 基を除去した **135** を合成した。このものを *t*-BuOK で処理すると分子内クライゼン縮合に続く環化、脱水により一挙に **133** を合成できると考えていたが、実際には環化後、retro-aldol 型の反応が進行することでラクトン **137** が高収率で得られた。やむを得ず、フェノール性水酸基

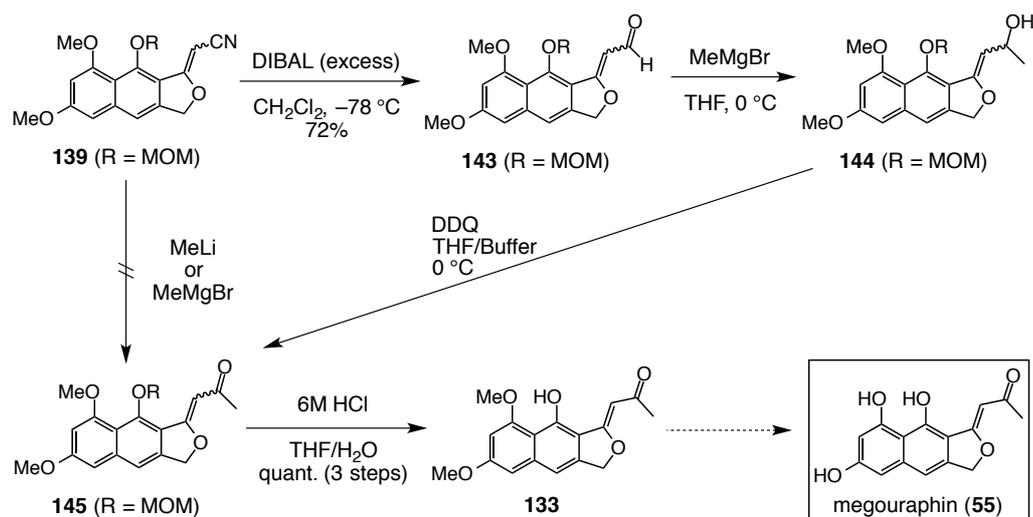
を保護後、CMMP を用いてラクトンに対する Witting 反応⁴⁵⁾ を行い、シアノ体 **139** へと導いた。反応機構の詳細は不明だが、MOM 基がメチル基に置き換わった **140** が僅かに副生していた。この Witting 反応が進行したので、**141**, **142** のようなホスホランを調製し反応させてみたが、目的物は得られなかった。



Scheme 28. Synthesis of megouraphin (**55**) [II].

得られたシアノ体 **139** にメチルリチウムやメチルマグネシウムブロマイドを反応させてみたが、目的物は得られず原料回収となった。フラン環の酸素原子からの電子の押し込みで反応しにくくなっていると考えている。やむを得ず、大過剰量の DIBAL を用いてアルデヒド **143** とし、メチルマグネシウムブロマイドによってアリルアルコー

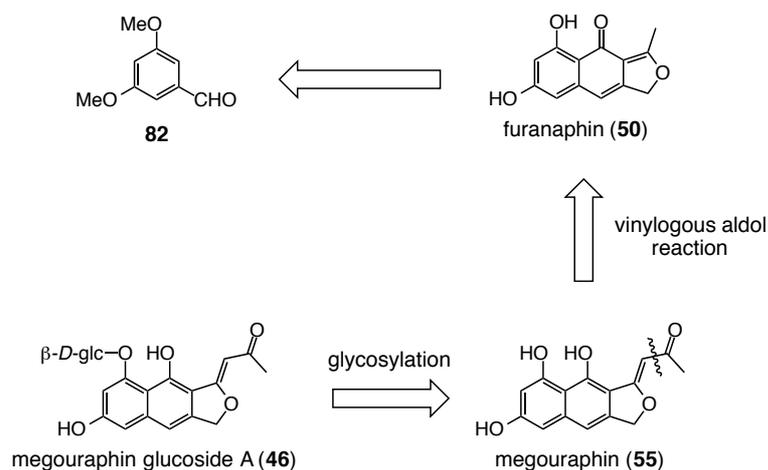
ル **144** とした. このものは不安定だったため精製することなく酸化, 脱保護により目的の naphtho-[c]-furan 環 **133** に導いた. 尚, 幾何異性は過去のデータと一致したため, 中間体の幾何異性は決定していない. 全体を通して, 収率は向上した. しかし, 段階数がかかりすぎたことと, あとの脱保護が芳しくないため再度合成経路を見直すことにした (Scheme 29).



Scheme 29. Synthesis of megouraphin (**55**) [III].

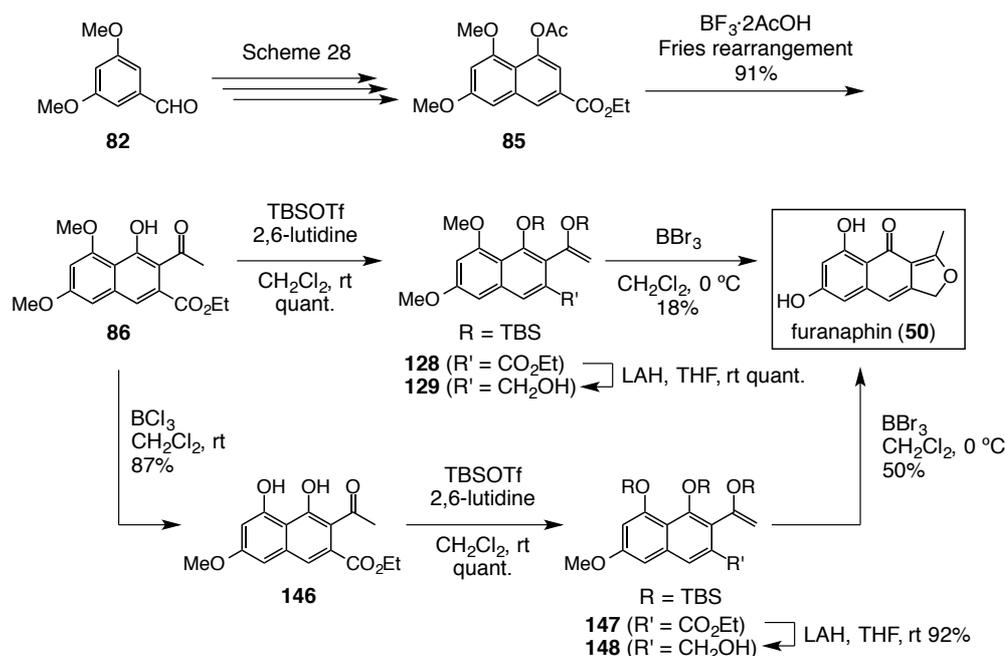
第三節 megouraphin の全合成と megouraphin glucoside A の合成

逆合成経路を Scheme 30 に示す. **46** は **55** をグルコシル化することで合成する. **55** は **50** のメチル部分にメチルケトンが導入された構造である. そのメチル部分は **50** のカルボニル基から γ 位にあるため, ビニロガスアルドール反応によってメチルケトンを導入することとした. **50** は **82** を出発原料として当研究室ですでに確立したルートで合成できる.



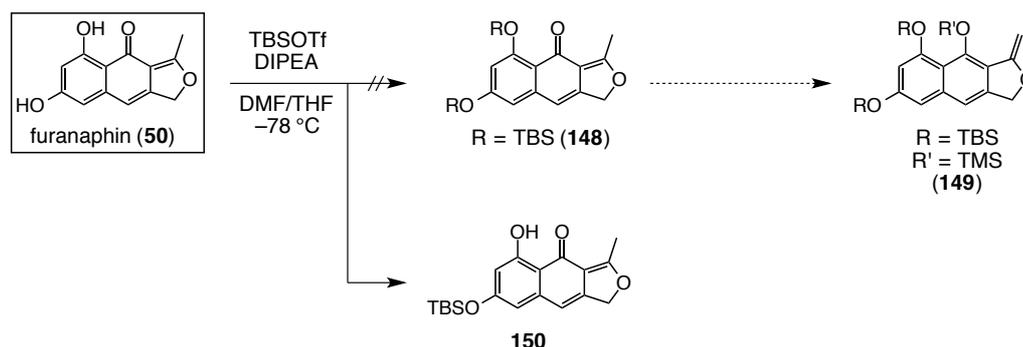
Scheme 30. Retrosynthesis of megouraphin glucoside A (**46**) and megouraphin (**55**).

50 の合成経路を Scheme 31 に示す。Scheme 28 に従って **82** から **85** を合成した後、 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ を用いた Fries 転位により **86** とした。ここから二経路に分かれた。**86** のフェノール性水酸基を保護すると同時にケトンをシリルエノールエーテルとした後、エステルをアルコールへと還元し、三臭化ホウ素で脱保護に伴う環化により **50** を合成した。その改良ルートとして、先に三塩化ホウ素により選択的に脱メチル化し **146** とした後、フェノール水酸基の保護と同時にシリルエノールエーテル化、還元、脱保護に伴う環化によっても合成できた。以後、**50** の供給は収率の良い下のルートで合成した。



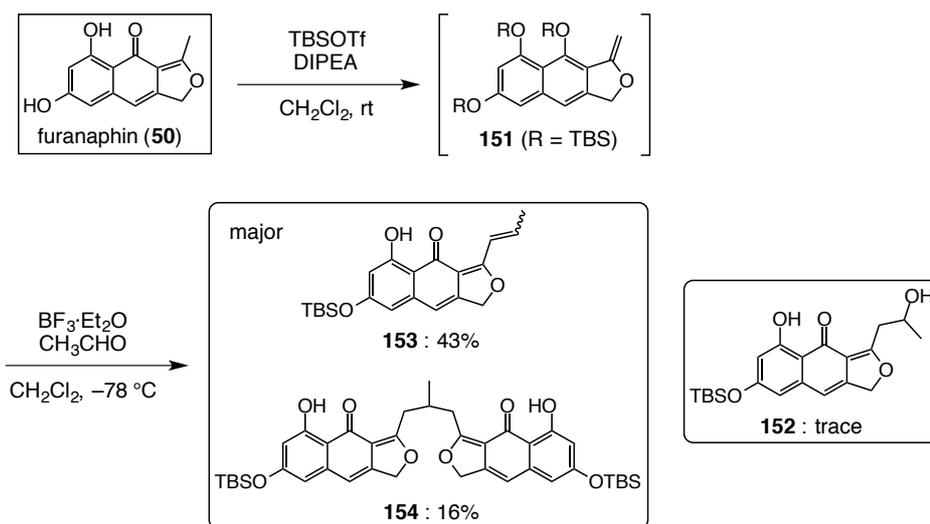
Scheme 31. Synthesis of furanaphin (**50**).

次のビニロガスアルドール反応のためには **50** をシリルエノールエーテル化する必要がある。当初、二つのフェノール性水酸基を TBS 基で保護し、次いでケトン部を TMS 基で保護したシリルエノールエーテル **149** を調製しようとした。しかし、実際のところ、得られてくるのは二つの水酸基のうち、一つだけ TBS 基で保護された **150** だった。もう一つのフェノール性水酸基の反応性が、隣のカルボニル基との水素結合により低下したためである (Scheme 32)。



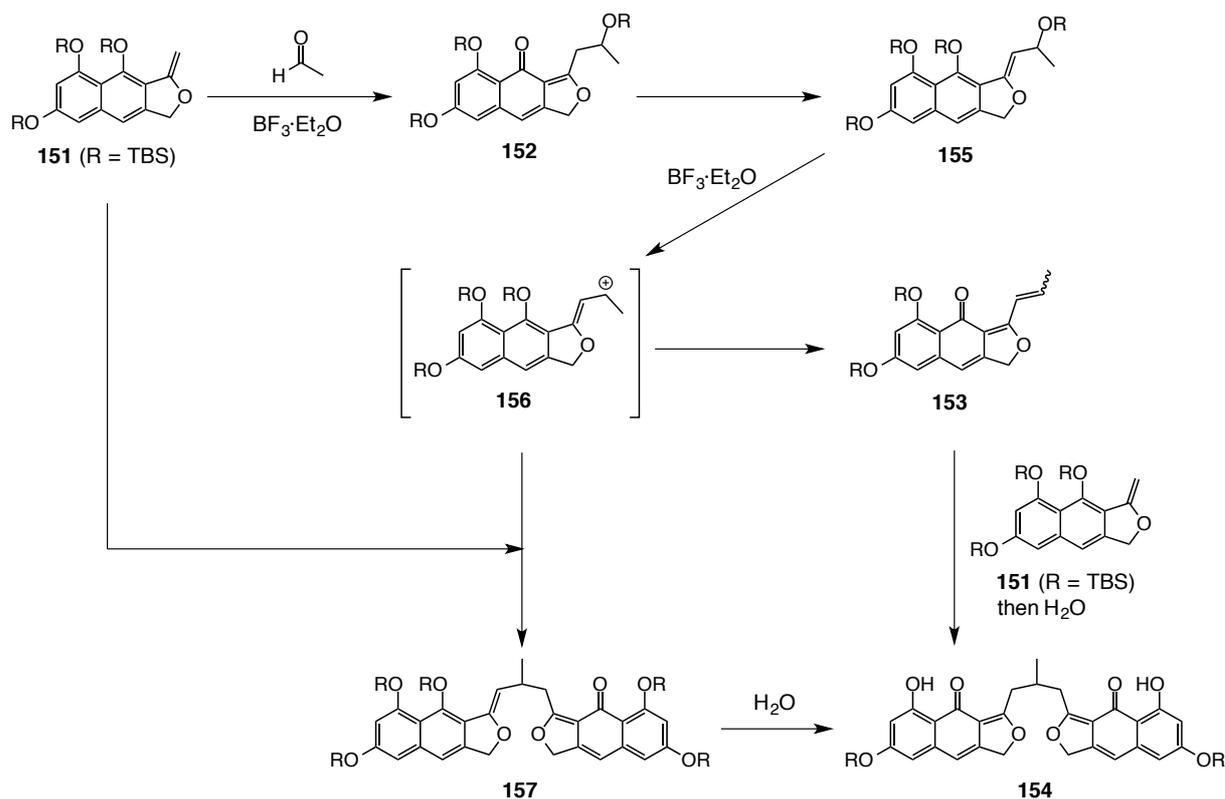
Scheme 32. Silylation of furanaphin (**50**).

そこで、一挙に保護とシリルエノールエーテル化をすることにした。最終的にジクロロメタン中、TBSOTf と DIPEA を過剰量用いることで目的のシリルエノールエーテルを調製できた。このものはシリカゲル上で加水分解されてしまうので、精製することなくジクロロメタン中、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下、アセトアルデヒドと -78°C で反応させた。しかし、望むアルドール体 **152** は僅かにしか得られず、主生成物はアルドール体から脱水したオレフィン **153** と二量体 **154** だった (Scheme 33)。



Scheme 33. Vinylogous reaction [I].

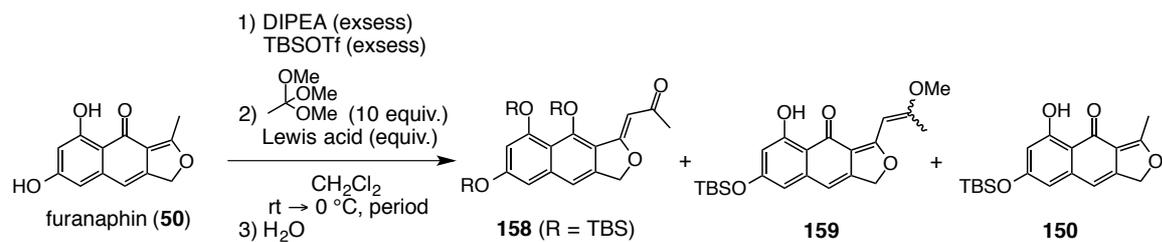
ここで反応機構を考察してみる (Scheme 34). 先ず, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 存在下, アセトアルデヒドとシリルエノールエーテルが反応し, 目的のアルドール体 **152** が生成する. しかし, **152** は系中で再びエノール化し **155** となる. これは $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 存在下, アリルカチオン **156** を経由して, オレフィン **153** になる. また, **156** にもう一分子のシリルエノラートが作用すると **157** を経由して二量体 **154** が生成する. 別ルートとしてオレフィン **153** に **151** がマイケル付加しても **154** を与える. このようなことから, 反応そのものは悪くないと判断し, 求電子剤を工夫することにした. すなわち, 用いる求電子剤をオルト酢酸メチルにすれば, 反応後に脱離しなくなると考えた.



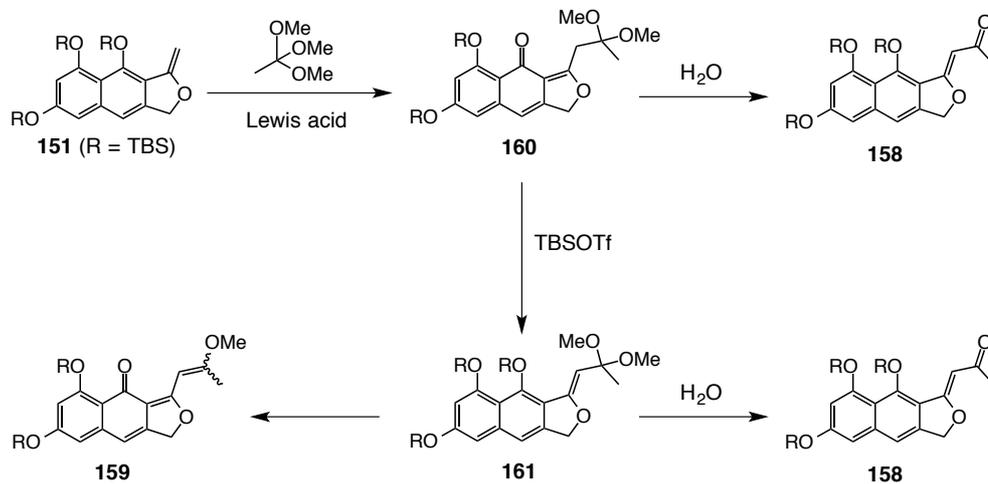
Scheme 34. Reaction mechanism [I].

先ほどと同様にシリルエノールエーテルとし、後処理をすることなくワンポットで反応させるという方法で再度検討した。その結果を Table 8 に示す。まず、シリルエノールエーテル化後、過剰量の TBSOTf が存在することから、Lewis 酸を入れずに反応させてみたが、シリルエノールエーテルが回収されるだけだった (entry 1)。TBSOTf を一当量加え、24 時間反応させると目的物 **158** が僅かに得られたが、ビニルエーテル **159** が主生成物となった (entry 2)。目的物 **160** を経由して生成するシリルエノール体 **161** の retro-Michael 型の脱離によって生成したと考えられる (Scheme 35)。したがって、短時間で処理すれば、目的物が得られると考え、3 時間で反応を止めた。すると収率が改善された (entry 3)。しかし満足できるものではなかったため Lewis 酸を変えてみた。そして、 AlCl_3 を用いたときに中程度の収率で目的物が得られるようになった。一部、複雑な混合物となっているため変換効率は悪い (entry 3-6, and 7)。最終的に AlCl_3 を三当量使い、反応時間をさらに短くしたところ、**158** の収率を 57% まで高めることができた (entry 8)。まだ反応に改善の余地はあるが、合成を進めることにした。

Table 8. Vinylogous aldol reaction of furanaphin (**50**).

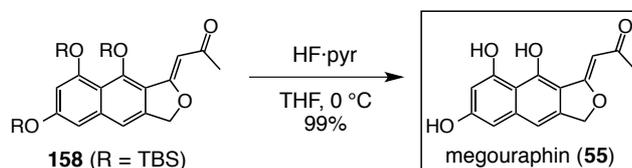


entry	Lewis acid (equiv.)	period (hr)	yields (%)		
			158	159	150
1	—	24	no reaction		
2	TBSOTf (1)	24	7	54	8
3	TBSOTf (1)	3	25	11	29
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1)	3	35	—	—
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1)	3	7	31	22
6	TiCl_4 (1)	1	<19	—	—
7	AlCl_3 (1)	3	45	18	6
8	AlCl_3 (3)	1	57	<21	<33



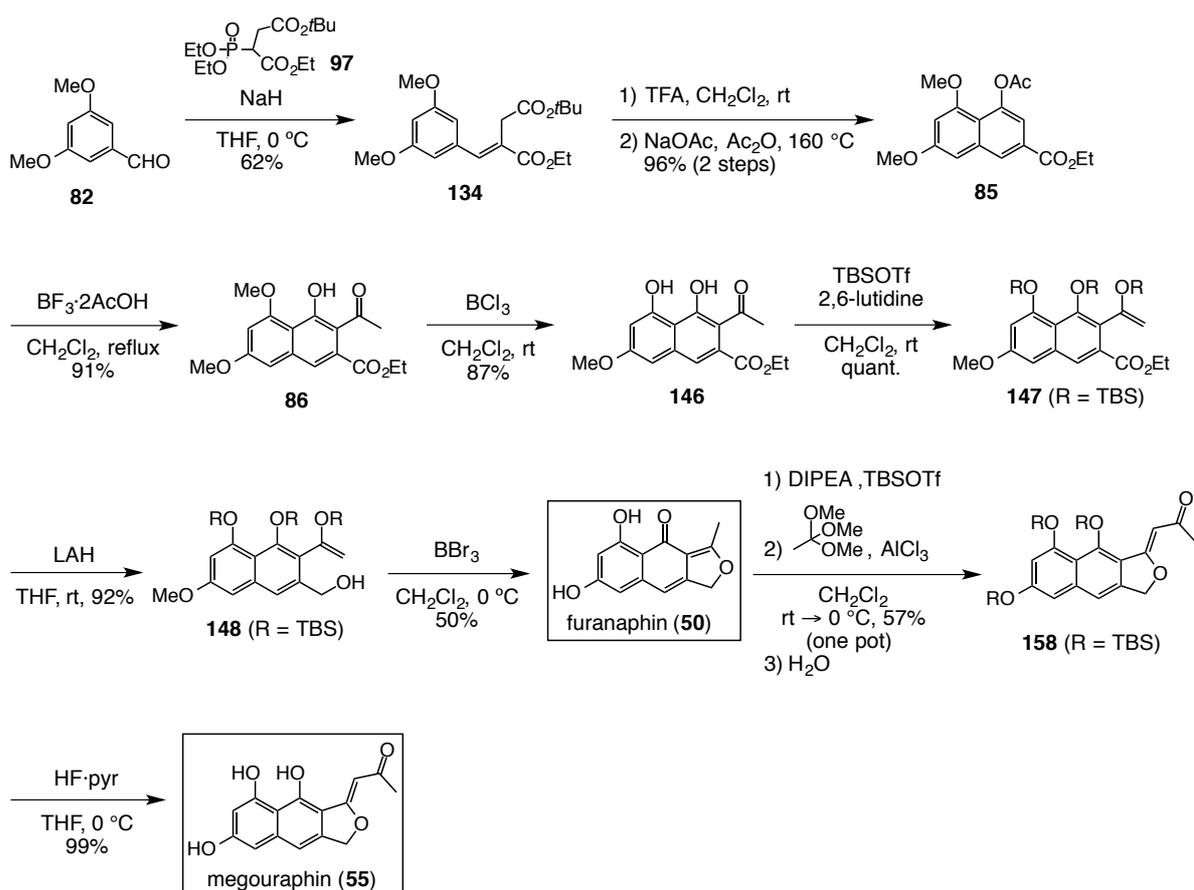
Scheme 35. Reaction mechanism [II].

最後の脱保護には、フッ化水素ピリジンを用いた。精製操作は濾過するだけでよく、megouraphin (**55**) を 99% の収率で合成することができた (Scheme 36).



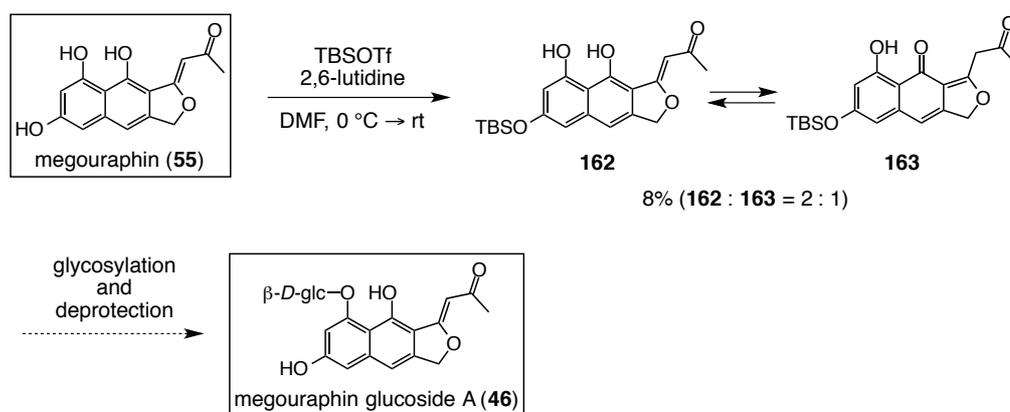
Scheme 36. Total synthesis of megouraphin (**55**).

55 の合成経路の全体像を Scheme 37 に示す。 **82** を出発原料に全行程、10 段階、全収率 12% の合成である。



Scheme 37. Total synthesis of megouraphin (**55**).

次は配糖体の合成である。6-hydroxymusizinin (49) や xanthouroleuconaphin (35a) の配糖体合成のときと同じように、塩基の選択によってフェノール性水酸基の選択的保護が可能と考えた。まず、DMF 中懸濁下、イミダゾールと TBSCl の組み合わせで処理したが、原料が回収されるだけだった。そこで、より反応性の高い 2,6-ルチジンと TBSOTf の組み合わせで処理したが、いまのところフェノール性水酸基を選択的に保護することには成功していない。僅かに得られた目的物はその互変異性体との 2:1 平衡混合物だった。現在、シリル化の条件を検討中である (Scheme 38).



Scheme 38. Synthesis of megouraphin glucoside A (46).

第四章 uroleuconaphin B₁ の合成研究

本章では、セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシの成分の一つである uroleuconaphin B₁ (**34a**) の合成研究について述べる。第一章でも述べたように、このものは昆虫病原菌（真菌）に対して成長阻害活性を示した。ヒトに対して有効な化合物かどうかも含め、多面的な活性を行うための物質供給法の確立をめざした。また、**34a** が合成できれば、uroleuconaphin A₁ (**33a**) の合成も可能だと考えられる。さらに、それらの化学的挙動（第一章, Scheme 2）から uroleuconaphin A₂ 類 (**29a**, **31a**), B₂ 類 (**30a**, **32a**) の合成も可能である。

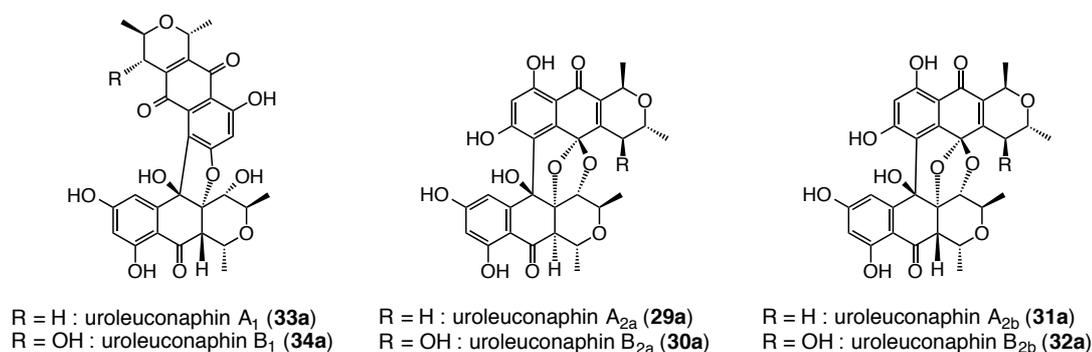
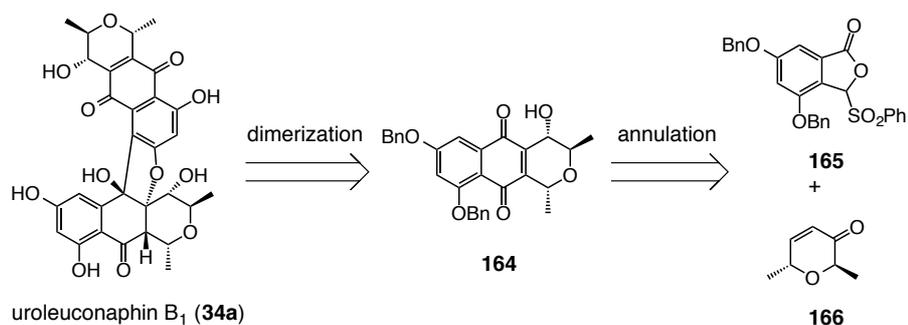


Figure 16. Structure of uroleuconaphins

第一節 合成計画

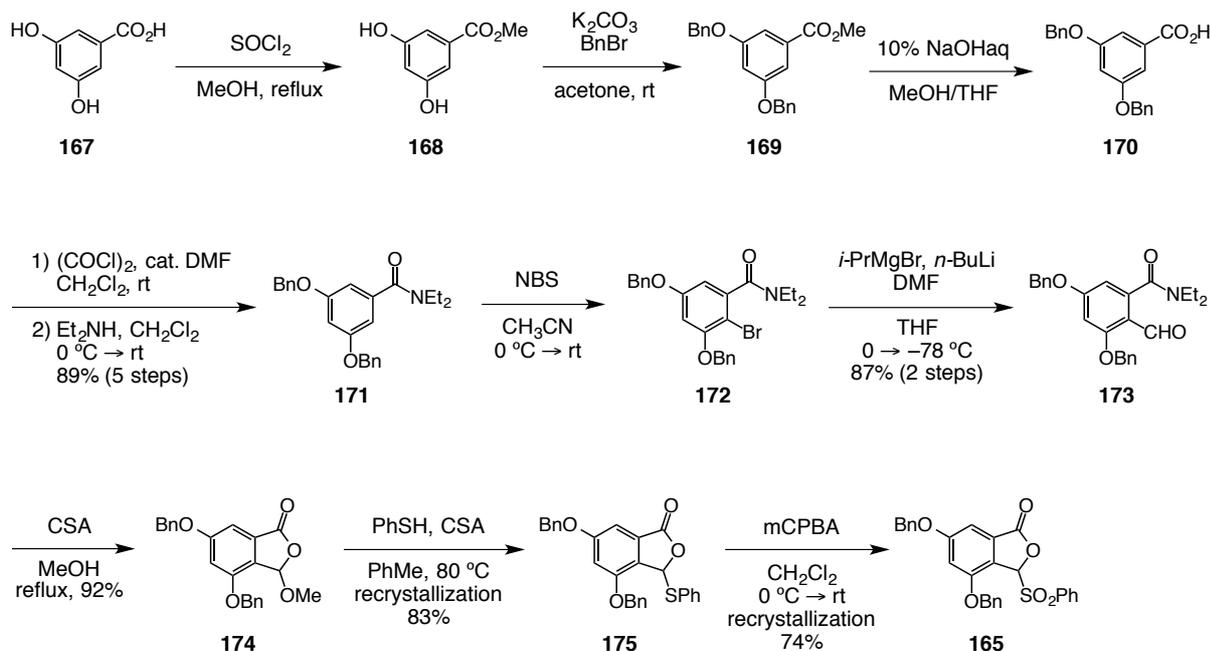
34a は一見複雑な構造をしているが、キノン **164** の二量体である。したがって二量化が反応の鍵と考えた。キノン **164** 及びその類縁体の合成はいくつか報告されているので、それらを参考にラクトン **165** とエノン **166** との縮合⁴⁶⁾によって合成することにした。(Scheme 39).



Scheme 39. Synthetic strategy of uroleuconaphin B₁ (**34a**).

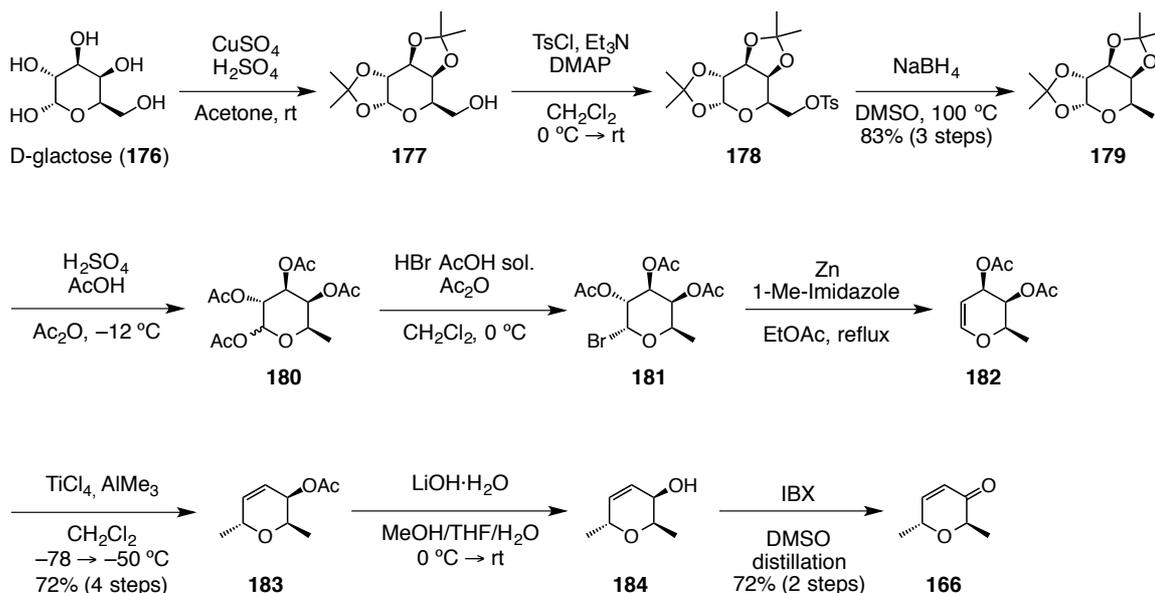
第二節 uroleuconaphin B₁の合成研究

まず、各フラグメントの合成について説明する。既知の方法を参考に **167** をエステル化後,⁴⁷⁾ フェノール性水酸基をベンジル基で保護し,^{47d, 48)} 加水分解でカルボン酸 **170**^{47b, 48, 49)} に導いた。続いて、酸クロライド⁴⁸⁾とした後、アミド **171**⁵¹⁾ へ変換した (5段階, 収率 89%)。次いで NBS でブロモ化後、リチオ化に続くホルミル化でアルデヒドへ **173** に導いた (2段階, 87%)。^{51a)} このものをメタノール中, CSA 存在下, 加熱還流することで **174** とし, 次いで, チオフェノールと反応させて **175** に導いた。これを mCPBA で酸化してラクトン **165** を合成した^{46c)} (Scheme 40)。



Scheme 40. Synthesis of lactone **165**.

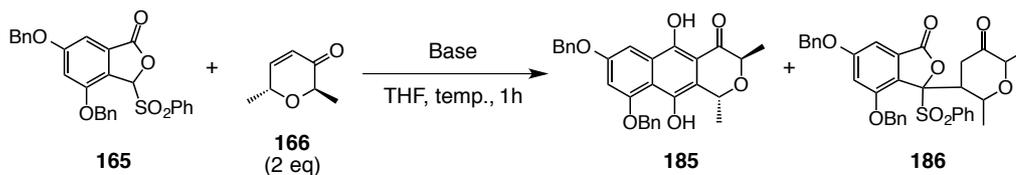
エノン **166** も既知の方法を参考に、ガラクトースを出発原料にして調製した。すなわち、アセトナイドで保護⁵²⁾し、トシル化、メチル化⁵³⁾により **179** とする。続いて、アセトナイドの脱保護に伴うアセチル化によって **180**^{53a)} とした後、アノマー位をブロモ化⁵⁴⁾、亜鉛による脱離反応でオレフィン **182**⁵⁵⁾ とした。次いで Ferrier 転位により **183**、加水分解に続く酸化により **166** に導いた。⁵⁶⁾ (Scheme 41).



Scheme 41. Synthesis of enone **166**.

次にラクトン **165** とエノン **166** との縮合を検討した。その結果を Table 9 に示した。まず、文献を参考に LiO^tBu ⁴⁶⁾ を用いて反応させた。望む化合物は僅かにしか得られなかったが、反応中間体^{46b)}である **186** が 46% で得られた (entry 1)。室温まで昇温しても、効果はなかった (entry 2)。塩基の量、塩基の種類を変えても効果なかったが (entries 3-7)、THF/DMSO 中にメチルリチウムを作用させ、系中でジメチルリチウムを調製し反応させると、収率は大きく改善された。さらに、塩基の量を増やすと収率は 77% まで向上した (entry 8, 9)。このとき、メチル基の異性化は起こっていない。

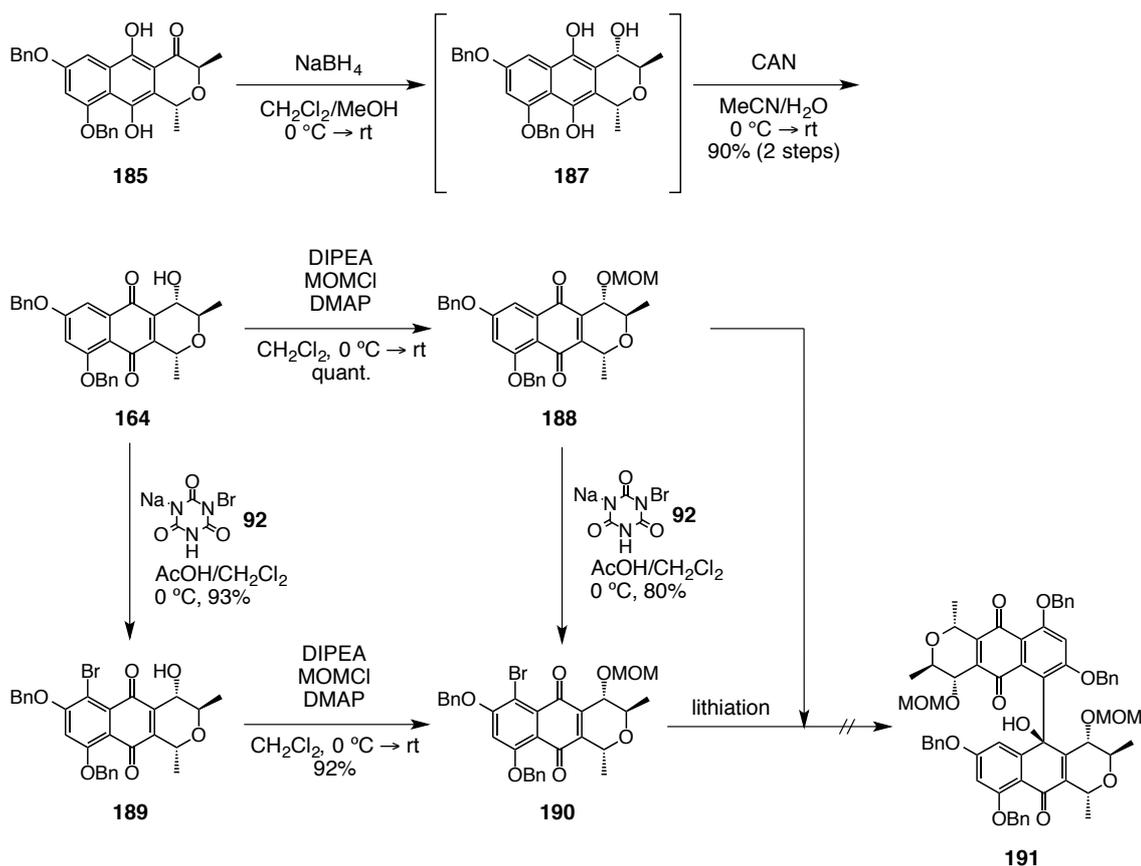
Table 9. Annulation of lactone **165** and enone **166**.



entry	Base (eq)	temp. (°C)	yields (%)	
			185	186
1	LiO ^t Bu (1.5)	-78 → 0	18	46
2	LiO ^t Bu (1.5)	-78 → rt	14	36
3	LiO ^t Bu (4)	-78 → 0	34	—
4	LDA (1.5)	-78 → 0	25	37
5	LDA (3)	-78 → 0	9	—
6	LHMDS (1.5)	-78 → 0	1	42
7	<i>n</i> -BuLi (1.5)	-78 → 0	35	29
8 ^{a)}	MeLi (1.5)	0	70	22
9 ^{a)}	MeLi (2)	0	77	—

a) solvents be THF/DMSO to adjust dimyllithium in situ.

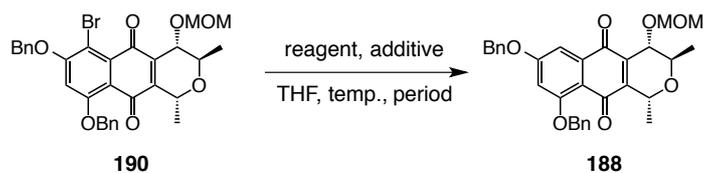
続いて、得られたケトン **185** をアルコール **187** へと還元した。^{57c)} **187** は、空气中酸素によって、一部ではあるが酸化されキノン **164** に変化していた。そこで **187** を精製することなく、直ちに CAN で酸化することで **164** を単一のジアステレオマーとして合成できた。⁵⁷⁾ そして水酸基を MOM 基で保護し **188** とした後に、ブロモ化し **190** を合成した。別ルートとして、キノン **164** を先にブロモ化した後に、水酸基を MOM 基で保護しても合成できたので、次に、二量化を試みた。まず **190** をリチオ化した系中に、**188** を入れたが目的物は得られず、**190** が回収された。リチオ化がうまくいっていないことになる(Scheme 42).



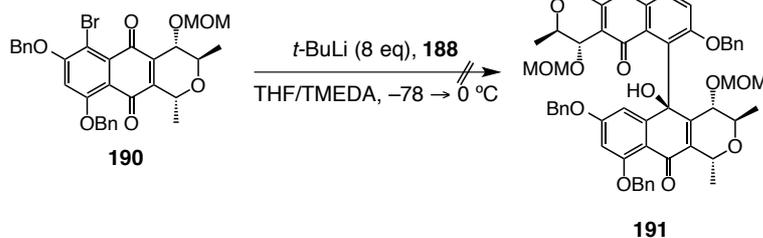
Scheme 42. Synthesis of uroleuconaphin B₁ (**34a**) [I].

そこで、**190** のリチオ化を検討した。その結果を Table 10 に示した。金属アミドを用いた場合、反応は全く進行しなかった (entry 1, 2)。*t*-BuLi を二当量用いてもリチオ化は進行しなかった (entry 3)。しかしそこに TMEDA を加え、*t*-BuLi も過剰量用いることで、複雑な混合物の中から **188** を中程度回収できた (entry 4)。塩基を *n*-BuLi に変えると化合物の分解が起こってしまった (entry 5)。塩基として、さらに強力な Schlosser-Lochmann 塩基⁵⁸⁾、ジメチルリチウム、共存する官能基に影響しにくいメシチルリチウム⁵⁹⁾ やマグネシウムアート錯体⁶⁰⁾、ターボ Grignard 試薬⁶¹⁾、有機亜鉛試薬⁶²⁾ を用いたが目的物は得られなかった (entry 6-11)。このような結果をうけ、Entry 4 の条件でリチオ化した **190** に **188** を反応させたみたが、複雑な混合物になってしまった (Scheme 43)。その混合物の中に、ベンジル基が脱保護された化合物が見いだされたことから、保護基を変更することにした。

Table 10. Lithiation of **190**.



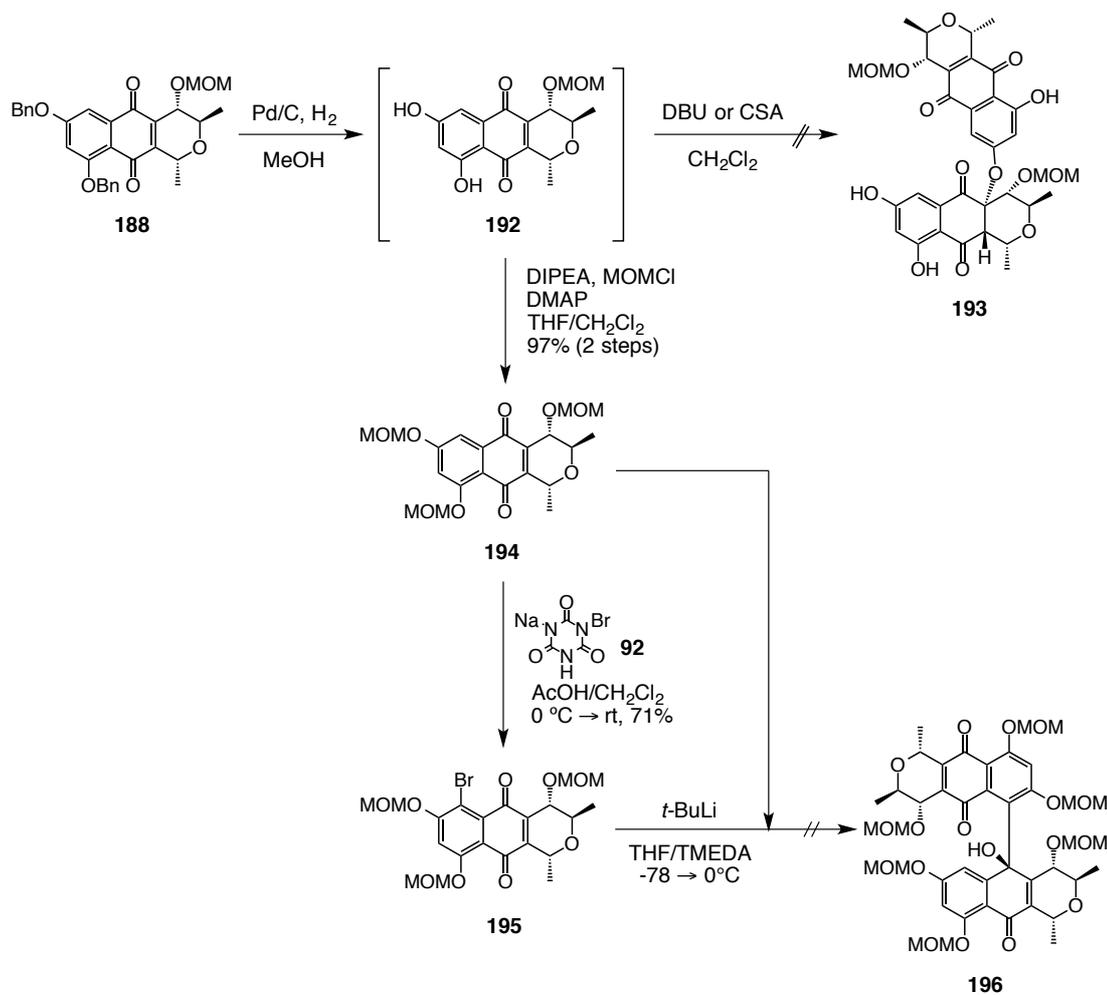
entry	reagent (eq)	additive	temp. (°C)	period (h)	yield (%)
1	LDA (1.5)	—	−78	1	No reaction
2	LHMDS (1.5)	—	−78 → −30	3	No reaction
3	<i>t</i> -BuLi (2)	—	−78	1	No reaction
4	<i>t</i> -BuLi (8)	TMEDA	−78	1	43
5	<i>n</i> -BuLi (8)	TMEDA	−78	30 min	decomp.
6	Schlosser-Lochmann Base (1)	—	−78	20 min	complex mix.
7	dimusyllithium (2)	—	−78 → 0	3	No reaction
8	mesityllithium (1)	—	−78 → 0	3	No reaction
9	^{<i>i</i>} PrBu ₂ MgLi (1.2)	—	−78 → 0	3	—
10	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl (1.2)	—	−78 → 0	3	No reaction
11	Me ₄ ZnLi ₂ (1.1)	—	0	1	—



Scheme 43. Dimerization of **190**.

まず、ケトン **188** のベンジル基を除去して **192** とした。そして、保護基を付け替える前に、Oxy-Michael 付加による二量化を試みた。すなわち得られた **192** を精製することなく、ジクロロメタン中、CSA や DBU と処理した。しかし原料が回収されただけだったので、当初の計画にもどり、フェノール性水酸基を MOM 基で保護した後、ブ

ロモ化剤 **92** を用いて **195** を合成した。このものを TMEDA 共存下に *t*-BuLi で処理したが、反応は複雑な混合物となり、二量体を得ることはできなかった (Scheme 44)。ハロゲン-リチウム交換反応が遅く、詳細はまだ不明だが、別の場所か溶媒の THF が脱プロトン化されているためだと考えている。今後の課題としたい。



Scheme 44. Synthesis of uroleuconaphin B₁ (**34a**) [II].

第五章 xanthouroleuconaphin, 6-hydroxymusizin, furanaphin の活性試験及び抗酸化作用

序論でも述べたようにアブラムシのもつポリケタイド系色素には, furanaphin (50) のように細胞毒性を示すものや, uroleuconaphin 類 (33a, 33b, 34a, 34b) のように昆虫病原菌に対する生体防御物質としての可能性を示すものがある. さらに, 植物や放線菌からアブラムシ色素に類似した化合物が見いだされており, それらに抗菌活性や医薬品のリード化合物となりうる可能性が指摘されている. したがって, 50 や 33, 34 以外のアブラムシ色素にも多様な生物活性が期待される. そして根源的な命題として, 色素はアブラムシ自身にとってどのような生物学的意味があるのか, 進化学的に本当の由来は何なのかなど, 解明が待たれるものが少なくない. 本章ではこれらの疑問に一步でも近づきたく行ったいくつかの活性試験の結果について論じる. 対象とした化合物は, (±)-xanthouroleuconaphin (35a), 6-hydroxymusizin (49), furanaphin (50) である.

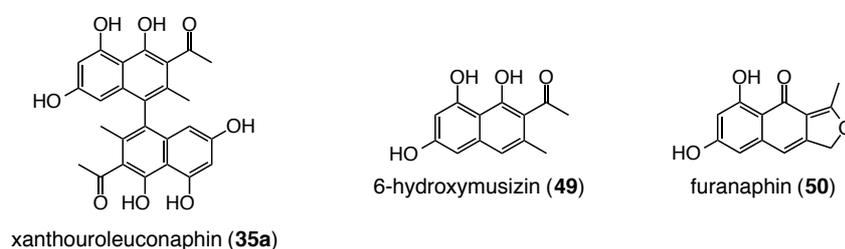


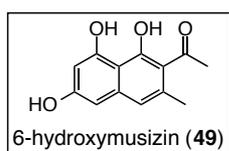
Figure 17. Structures of 35a, 49, 50.

最初に, ヒトに対して有用であるかどうかを判断すべく, 抗細菌活性及び抗真菌活性試験, さらに細胞毒性試験を行った. 抗菌活性試験については, 本学薬化学教室の伊藤卓也先生に, また HL-60 細胞に対する細胞毒性試験については, 本学公衆衛生学教室の鈴木真也先生にお願いした. 抗菌活性試験には, 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* NBRC15035), 抗酸菌 (*Mycobacterium smegmatis* NBRC3082), 枯草菌 (*Bacillus subtilis* NBRC3134), 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae* NBRC3512), 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* NBRC12582) を YP 液体培地, 真菌 (*Candida albicans* NBRC1393) をサブロ

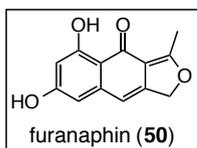
一液体培地で培養したものを検定菌として用いた。その結果, **35a** には枯草菌に対して MIC (最小発育阻止濃度) 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で静菌的な活性が認められた。他の菌に対しては, 活性は認められなかった。一方, 細胞毒性の活性は弱く, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でアポトーシス様の細胞死が観察された。**49** では黄色ブドウ球菌, 枯草菌に対しても 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で抗菌活性が認められたが, 細胞毒性は認められなかった。**50** には抗菌活性はなかったが, 細胞毒性 ($\text{IC}_{50} = 25 \mu\text{M}$) が認められている (Figure 18)。これらの結果から, 今のところとりわけヒトに有用と言えるほど強い活性を示すものは無かった。しかし, **50** に類似した MS-444 (**197**) には平滑筋の収縮に関与するミオシン軽鎖キナーゼ阻害活性の報告があり, また風邪治療薬の医薬品リード化合物としても注目されている。⁶³⁾ 抗菌活性試験, 細胞毒性試験だけではなく, もっと幅広く活性試験を行えばヒトの役に立つ活性が見つかるかもしれない。



- 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) に対して 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で静菌的活性
- 弱い細胞毒性 (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でアポトーシス様細胞死)



- 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*), 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) に対して 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で殺菌的活性
- 細胞毒性なし



- 抗菌活性なし
- 細胞毒性: $\text{IC}_{50} = 25 \mu\text{M}$

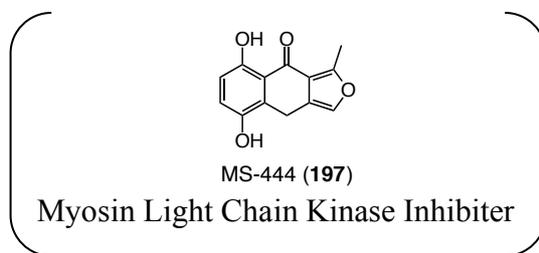


Figure 18. Antibacterial activity and cytotoxicity of **35a**, **49**, **50**.

次に、アブラムシ自身にとっての生物学的意味について検討した。その一つとして、アブラムシが感染から自らを守る仕組み、すなわち生体防御システムとしての抗菌活性試験である。昆虫といえどもウイルス、細菌、真菌によっておかされ、死に至る。^{1a)} 昆虫がウイルスや細菌に感染する経路は経口的である。ウイルスの場合には、昆虫の消化液により包埋体が溶解し、DNA や RNA を放出し増殖する。細菌の場合には、消化管腔内で増殖、毒素産生による腸管細胞の損傷、さらに血体腔内に侵入増殖して敗血症を併発させ、死に至らせる。真菌の場合には、孢子が宿主の体表に付着すると発芽し、プロテアーゼやリパーゼ、キチナーゼを分泌して表皮を分解して、菌糸の貫通により血体腔内に侵入する。^{1a, 64)} アブラムシは口針を刺して師管液を吸うためウイルスや細菌の経口感染によって死に至ることは稀で、真菌による感染死が主である。⁶⁵⁾ 第一章で述べたように、アブラムシのゲノム解析により、アブラムシは免疫関連の遺伝子を失っている。そして、赤色の uroleuconaphin 類 (**33a**, **33b**, **34a**, **34b**) が昆虫病原菌に対する成長阻害活性を示したことから、色素は失われた免疫系の代替としての役割を果たしているのではとの考えを述べた。『色素はアブラムシを感染から守る生体防御物質として働いている』ことが証明できれば、昆虫学的な視点からも非常に興味深い。今回も、森林総合研究所の島津光明博士に赤色の uroleuconaphin 類のときと同じ昆虫病原菌 (真菌)、一つは不完全菌の *Lecanicillium* sp., 今一つは昆虫疫病菌の *Conidiobolus obscurus* に対する成長阻害活性試験を行っていただいた。評価していただいた色素は 6-hydroxymusizin (**49**) と furanaphin (**50**) である。

まず、**49** の結果を Figure 19 に示した。**49** は *Lecanicillium* sp. (不完全菌) に対して 1 mM で静菌的な活性を示した。*Conidiobolus obscurus* (昆虫疫病菌) に対しては 0.1 mM で成長阻害活性が認められ、1 mM にすると一方、菌糸は全く伸びずに死んでしまった。

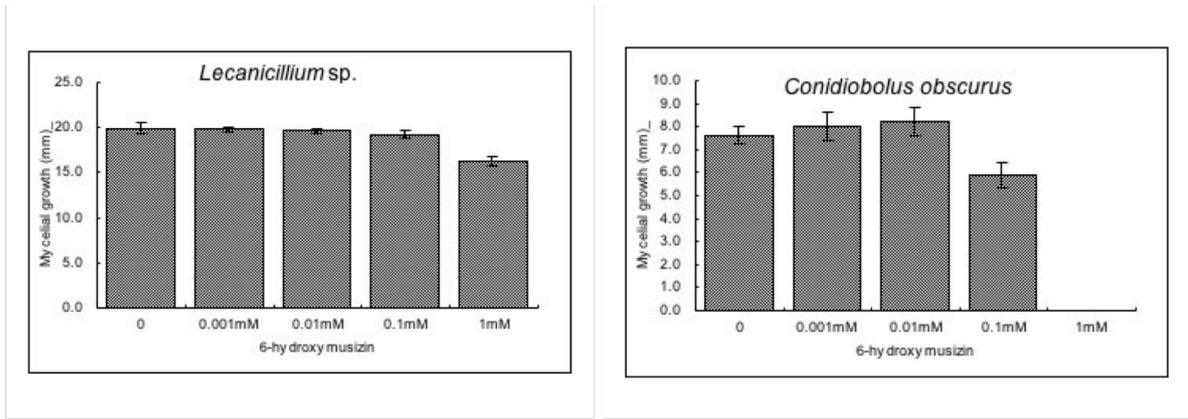


Figure 19. Growth inhibition activities against entomopathogenic fungus used 49.

次に 50 の結果を Figure 20 に示した. 50 は *Lecanicillium sp.* (不完全菌), *Conidiobolus obscurus* (昆虫疫病菌) に対してともに濃度依存的に活性を示した.

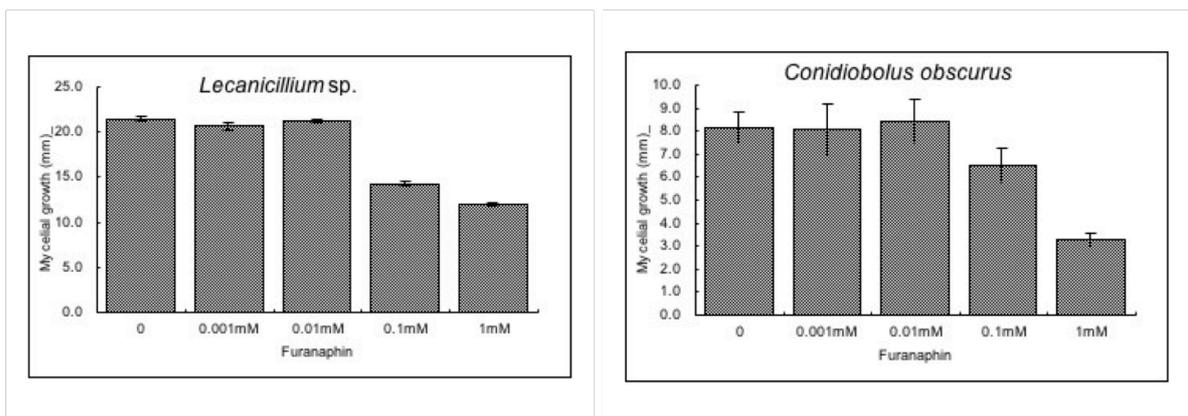


Figure 20. Growth inhibition activities against entomopathogenic fungus used 50.

このような結果から今回調べた2つの色素も、昆虫病原菌に対する防御物質としての役割を担っていると思われる。一見、活性を示す濃度が大きいように思われるが、アブラムシ個体中に furanaphin (50) の濃度は約 5.1 mM, 6-hydroxymusizin (49) では約 1.3 mM の濃度で含まれている。この結果は昆虫学的視点から、十分価値あるものと考えている。ただし、当該感染菌に対する当該アブラムシの感受性の証明（暴露実験）や、実際の感染菌の特定とそれに対しての活性試験、配糖体との活性比較等、まだ解明すべき課題が残されている。

もう一つは抗酸化能である。アブラムシの表皮は他の昆虫類と比べ薄く、柔らかい。そのため紫外線に暴露された場合、ダメージは大きいと思われる。生体が紫外線に過剰に暴露されると、活性酸素種が体内で発生し、細胞は障害を受ける。これを防ぐための生体防御物質の代表例として、カロテノイドやビタミン E, C などがある。カロテノイドは植物に多く含まれ、光合成における光捕集色素としての働きや光に対する保護機能等をもっている。ビタミン E は脂溶性ビタミンとして生体の細胞膜に存在し、脂質ラジカルを捕捉し、細胞の酸化を防いでいる。ビタミン C はビタミン E との相補的作用により抗酸化能を発揮し、生体を酸化ストレスから守っている。その他にもポリフェノール類や酵素などが知られている。さて、アブラムシを除いた昆虫は、カロテノイドを食餌として摂取している。それが体色表現に利用されるだけでなく、抗酸化物質としての役割も担っていることは容易に想像できる。また、カロテノイド以外の色素も抗酸化物質として働いている。前述したアカトンボの体色変化に関わるオモクローム色素は酸化還元反応によって還元型の赤色や酸化型の黄色に変化する。オスのみが赤くなるのは還元型オモクローム系色素が多く含まれるためである。従来、赤くなるのは婚姻色として性的に成熟したオスの識別やアピール的機能をもつと考えられていたが、最近オスのアカトンボが日向に留まって縄張りをつくる際に、紫外線による酸化ストレスを軽減するという別の機能も果たしている可能性が示唆された。²⁴⁾メラニンも紫外線を吸収することで活性酸素の発生を抑えている。また、色素とは別のものが抗酸化物質として働いている場合もある。内在性の抗酸化物質として、カイコの幼虫に含まれるプラズマローゲン他、サイカチマメゾウムシの幼虫に存在するグリセロール誘導体、ドルサミン A が知られている。⁶⁶⁾ところで、アブラムシの持つ色素はポリケタイド類であることから、体色を表現しながら、抗菌活性以外の働きとして、アブラムシ自身の抗酸化物質としての役割を担っていることも考えられる。そこで、その抗酸化能を ORAC (Oxygen Radical Absorption Capacity) 法で測定することとし、本学薬剤学教室の八木康行先生の協力のもと国立健康・栄養研究所の竹林純先生に試験していただいた。代表的な抗酸化物質であるアスコルビン酸 (ビタミン C) を比較物質とした。まず ORAC 法について簡単に述べる。ORAC 法は、AAPH

[2,2'-azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride] から誘導されるペルオキシラジカルにより蛍光プローブが分解されて蛍光を失う過程の抑制を評価することで抗酸化能を測定する方法である. 各化合物の 1g または 1mol が示す抗酸化能と同等の活性を示す Trolox のモル数に換算して表したものを ORAC 値という (Figure 21).

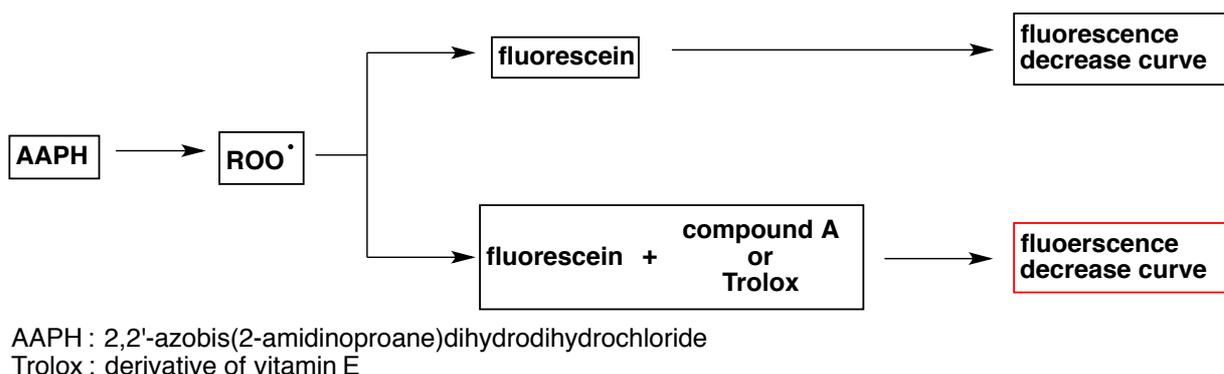


Figure 21.

ORAC 法は天然に存在しない安定ラジカルを用いるのではなく、生体成分の過酸化反応に関与する脂質ペルオキシラジカルを模したラジカル種を用いた反応である。生体での酸化反応に近い系であることから、⁶⁷⁾ アブラムシが有する抗酸化物質の測定に適切だと判断した。評価していただいた色素は 6-hydroxymusizin (49) と furanaphin (50) である。

結果を Figure 22 と Table 11 に示した. 先ず Figure 21 を見て分かることは, アスコルビン酸は瞬時にラジカルを捕捉するのに対し, 色素は緩慢に捕捉する.

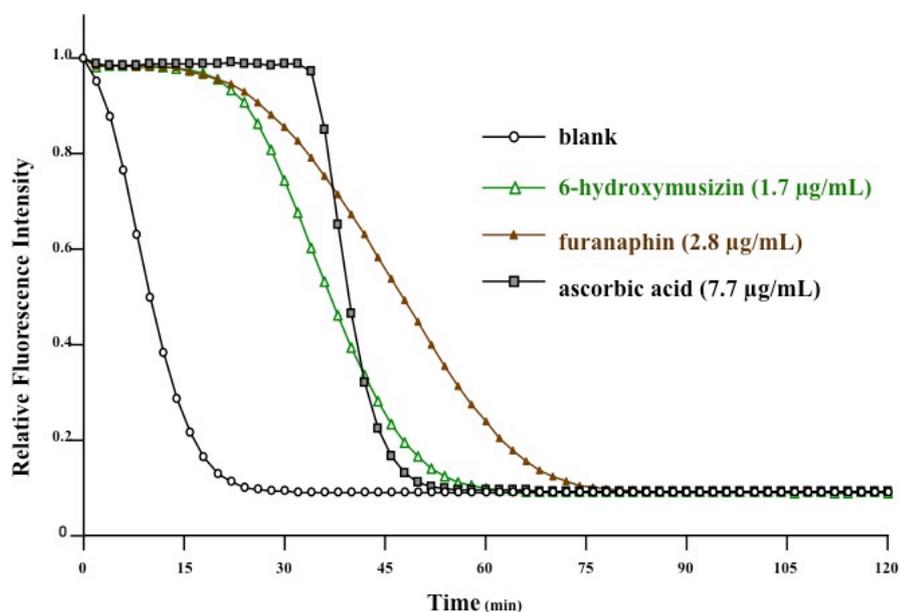


Figure 22. Antioxidant activity: comparison between ascorbic acid and 49, 50.

次に Table 11 の ORAC 値を見ると, どちらの色素もアスコルビン酸よりラジカル捕捉能、すなわち、抗酸化能が高いということが分かる.

Table 11. ORAC value: comparison between ascorbic acid and 49, 50.

compounds	ORAC	
	$\mu\text{molTE/g}$	molTE/mol
6-hydroxymusizin	15016 ± 812	3.49 ± 0.19
furanaphin	10347 ± 1986	2.38 ± 0.46
ascorbic acid	3638 ± 172	0.64 ± 0.03

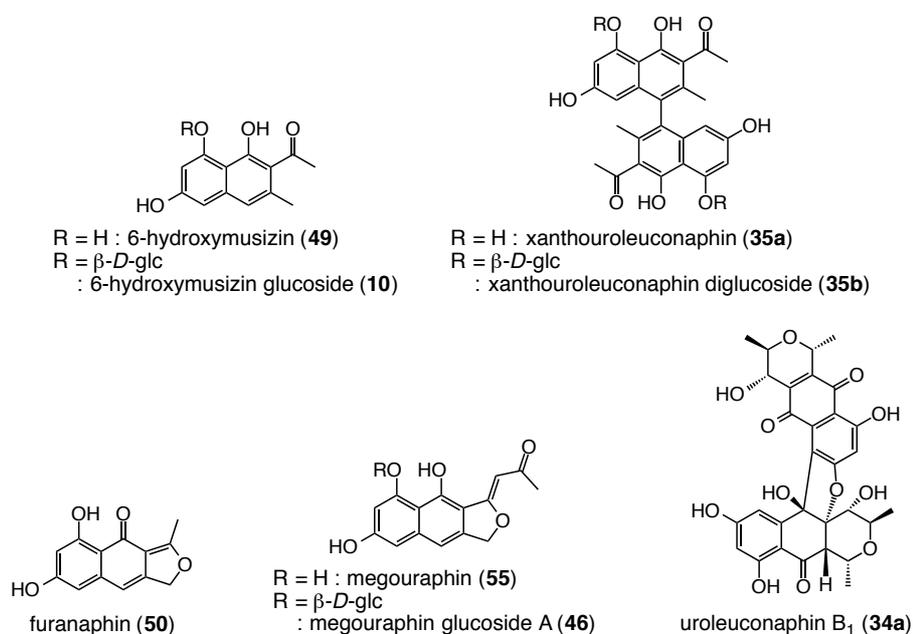
Results are the average \pm SD of 3 independent measurements

これらを総合すると, 色素は慢性的に発生しているラジカルを捕捉することで, 他の抗酸化機能と相補的に機能し生体を防御していることが示唆されたと考えている.

以上、**35a**, **49**, **50** の活性試験を行った結果、ヒトに有用なものはなかったが、アブラムシはポリケタイド系色素を使って体色を表現しながら、自身の生体防御物質としての役割を担わせていることが示唆されるデータを得た。今後、さらに活性試験を行い、ポリケタイド系色素の役割を解明していきたく。

総括

以上、述べてきたように、第二章では、Fries 転位を再度検討し 6-hydroxymusizin (**49**) の合成経路を確立した後、(±)-xanthouroleuconaphin (**35a**) の全合成を達成後、天然物の光学純度を決めた。そして、**49**, **35a** の配糖体 **10** と **35b** の合成に着手したものの全合成には至らなかった。第三章では、furanaphin (**50**) の合成を一部改良したのち、megouraphin (**55**) の全合成を達成したものの、megouraphin glucoside A (**46**) の全合成には至っていない。第四章では、uroleuconaphin B₁ (**34a**) の合成研究に着手したが二量化ができなかった。第五章では、**35a**, **49**, **50** の抗菌活性試験を行ったが、ヒトに有用と言うほどの強い活性のものはなかった。もう一つは **49**, **50** の不完全菌と昆虫液病菌に体する成長阻害活性試験と抗酸化能試験を行った。**49**, **50** ともにアブラムシの生体防御物質としての機能があることを示唆する有力なデータを得ることができた。アブラムシ色素研究が今後さらに発展し、世界に大きな衝撃と脚光を浴び、アブラムシにまつわる生命科学が解明できることを念じて、本論文を閉じる。



実験の部

測定器機について

特に断りのない限り，測定に際しては次のような機器を用いた．

融点 (mp)	Büchi 社製 Melting Point B-545 柳本製作所マイクロ融点測定装置
比旋光度 ($[\alpha]_D$)	日本分光社製 P-1030 型
核磁気共鳴スペクトル (NMR)	Varian 社製 UNITY-500 型, UNITY-400 型, MERCURYplus300-4N 型, MERCURY-300 型
内部標準	テトラメチルシラン (TMS)
赤外吸収スペクトル (IR)	日本分光社製 FT-IR 410 型
マススペクトル (m/z)	日本電子社製 AS-500 型, JMS-700 型
高速液体クロマトグラフィー (HPLC)	日本分光社製 PU-986
ポンプ	日本分光社製 875-UV
検出器	ダイセル化学工業社製 CHIRALPAK-IB,
光学活性カラム	CHIRALPAK-IC

尚，マススペクトル (MS) は徳島文理大学中央機器分析センターに依頼した．

試薬について

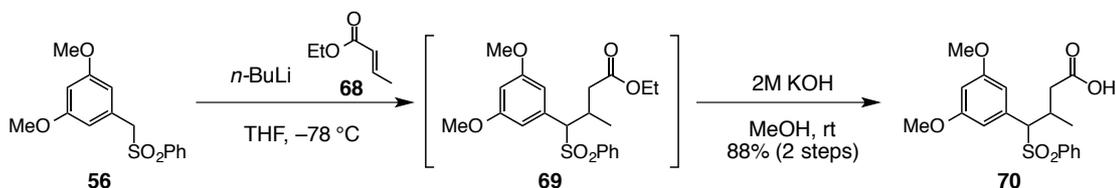
特に断りのない試薬は市販のものをそのまま使用した。

テトラヒドロフラン (THF)	関東化学社製 Tetrahydrofuran, Dehydrate
ジクロロメタン (CH ₂ Cl ₂)	関東化学社製 Dichloromethane, Dehydrate
BF ₃ ·Et ₂ O	常圧蒸留し密封保存したもの
TMSOTf	常圧蒸留し密封保存したもの
DIPEA	CaH ₂ 処理, 常圧蒸留し密封保存したもの
IBX	合成品 ⁶⁸⁾
各種水溶液	調製し作り置きしたもの
薄層クロマトグラフィー (TLC) 発色	Merck 社製 Kieselgel 60 F ₂₅₄ プレート UV 254nm, BL 365nm, ヨウ素 硫酸酸性 5% アニスアルデヒド EtOH 溶液 硫酸酸性 6.5% セリウム-モリブデン酸アンモニウム (CAM)
カラムクロマトグラフィー用シリカゲル	富士シリシア化学社製 BW-127ZH (100 – 270 mesh) BW-300 (破碎型, 6 nm)

第二章の実験

第二節 Fries 転位の再検討

70 の合成

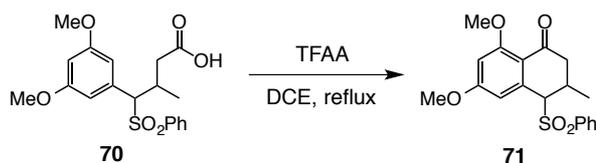


乾燥させた 100 mL のナスフラスコに **56** (1.92 g, 6.57 mmol) を入れ、アルゴン置換した後、THF (30 mL) に溶解させ、-78 °C に冷却した後、*n*-BuLi ヘキサン溶液 (5.3 mL, 7.9 mmol, 関東化学) を滴下する。30 分攪拌後、クロトン酸エチル **68** (815 μ L, 6.57 mmol) を滴下し、さらに 30 分攪拌する。TLC で原料の減少または消失を確認後、飽和塩化アンモニウム水 (30 mL) を -78 °C で加え反応を停止し、室温でしばらく攪拌する。ジエチルエーテル (30 mL x 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、マイケル付加体混合物 **69** を 2.92 g を得る。その混合物を 50 mL のナスフラスコに移し替え、MeOH (10 mL) に溶解させ、2 M 水酸化カリウム水溶液 (6 mL) を室温で加え攪拌する。TLC で **69** の加水分解を確認後、MeOH を減圧除媒し、ジエチルエーテル (40 mL) を加え、蒸留水 (30 mL x 3) で抽出した。その水層を 6 M 塩酸水溶液で酸性になるまで加え白濁させる。その白濁液をジエチルエーテル (30 mL x 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、カルボン酸 **70** を 2.19 g (2 段階, 88%, major : minor = 64 : 36) 得た。

70 淡黄色無晶形: Major diastereomer of **70**⁽⁶⁹⁾: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (2H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 7.47 (1H, dddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2, 1.2 Hz), 7.33 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 6.28 (overlap, 3H, s), 4.05 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.66 (6H, s), 3.18-3.10 (1H, m), 2.66 (1H, dd, *J* = 16.0, 3.2 Hz), 2.14 (1H, dd, *J* = 16.0, 8.8 Hz), 1.43 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.5, 160.6, 138.7, 134.4, 133.1, 128.5, 128.4, 108.1, 100.7, 75.2, 55.3, 38.7, 30.9, 19.0; Minor diastereomer of **70**⁶⁹): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (2H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.48 (1H, dddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2, 1.2$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.31 (overlap, 3H, s), 4.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.68 (6H, s), 3.18-3.08 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 17.2, 5.6$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.2, 160.5, 138.4, 133.9, 133.2, 128.6, 128.5, 108.3, 100.7, 73.2, 55.3, 38.9, 30.0, 18.1; Mixture of **70**: IR (ATR, cm⁻¹) 1707; MS (EI) m/z (%) 378 ([M]⁺), 277, 237 (base peak), 219, 191, 151; HRMS (EI) m/z 378.1131 (378.1137 calcd for C₁₉H₂₂O₆S).

71 の合成

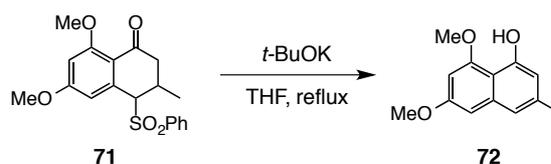


あらかじめカルボン酸 **70** (9.8 g 25.9 mmol) を 500 mL のナスフラスコに入れておき、1,2-ジクロロエタン (300 mL) に溶解させ、無水トリフルオロ酢酸 (4 mL, 28.5 mmol) を加えた後、冷却装置を備え付け、一時間加熱還流した。TLC で原料の消失または減少を確認後、0 °C に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) をゆっくり注意しながら加え、しばらく攪拌する。ジクロロメタン (70 mL x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 9.7 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) で分離精製し、環化体 **71** を 8.8 g (94%, major : minor = 61 : 39) で得た。

71 淡黄色無晶形: Major diastereomer of **71**⁶⁹): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.71 (2H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.66 (1H, dddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2, 1.2$ Hz), 7.51 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.10 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J = 17.8, 6.4$ Hz), 3.15-3.08 (1H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.6$ Hz), 1.08 (3H, d,

$J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 192.8, 163.2, 162.2, 137.4, 135.8, 134.0, 129.2, 129.0, 116.4, 108.4, 100.1, 72.0, 56.1, 55.3, 42.7, 27.5, 20.9; Minordiastereomer of **71**⁶⁹): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61-7.55 (3H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.12 (1H, dd, $J = 18.6, 13.2$ Hz), 2.85-2.74 (1H, m), 2.63 (1H, ddd, $J = 18.6, 6.4, 1.2$ Hz), 1.59 (3H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.1, 162.7, 161.9, 140.1, 138.9, 133.7, 129.0, 128.7, 116.7, 106.8, 99.9, 71.3, 56.1, 55.2, 43.1, 33.1, 19.1; Mixture of **71**: IR (ATR, cm^{-1}) 1667; MS (EI) m/z (%) 360 ($[\text{M}]^+$), 219 (base peak), 191, 77; HRMS (EI) m/z 360.1029 (360.1031 calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$).

72 の合成

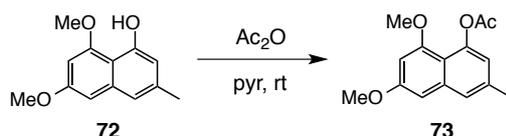


あらかじめ環化体 **71** (8.8 g, 24.4 mmol)を三方コックを備えた 300 mL の三口ナスフラスコに入れておき、冷却装置を備え付けアルゴン置換した。THF (150 mL) に溶解させ、アルゴン気流下、 $t\text{-BuOK}$ (13.7 g, 122 mmol) を加え、三時間加熱還流した。TLCで原料の消失を確認後、0 °Cに冷却し、2M 塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 9.0 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー ($n\text{-hexane}/\text{EtOAc} = 5/1$) で分離精製し、ナフトール体 **72** を 4.9 g (92%) で得た。また、再結晶 ($n\text{-hexane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって無色針状晶を得た。

71 無色針状晶 : mp 85.8 - 86.0 °C ($n\text{-hexane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.02 (1H, s), 6.98 (1H, dddd, $J = 0.4, 0.4, 0.4, 0.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.57 (1H, d, $J =$

1.6 Hz), 6.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.99 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.38 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.7, 157.1, 154.2, 138.4, 137.5, 117.5, 110.3, 108.9, 98.8, 96.7, 56.0, 55.2, 21.6; IR (neat, cm^{-1}) 3402; MS (EI) m/z (%) 218 ($[\text{M}]^+$, base peak), 175, 132; HRMS (EI) m/z 218.0937 (218.0943 calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$).

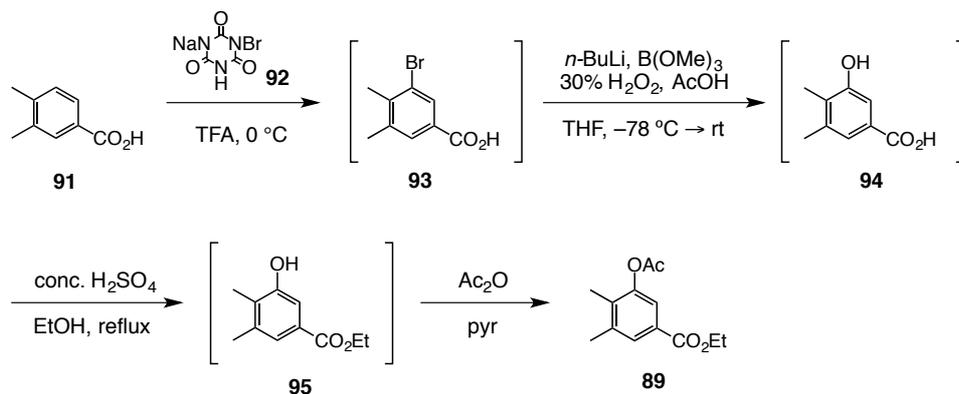
73 の合成



200 mL のナスフラスコにナフトール体 **72** (4.9 g, 22.5 mmol) を入れ、ピリジン (45 mL) に溶解させる。次に無水酢酸 (22 mL) を加え、9時間攪拌させる。TLCで原料の消失を確認後、0 °Cに冷却し、蒸留水 (130 mL) を加え、ジエチルエーテル (130 mL x 3) で抽出する。その有機層を 0.5 M 塩酸水溶液 (260 mL x 2), 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (260 mL), 飽和食塩水 (260 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 7.5 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (n -hexane/EtOAc = 3/1) で分離精製し、転位前駆体 **73** を 5.7 g (98%) で得た。また、再結晶 (n -hexane/EtOAc) によって無色針状晶を得た。

73 無色針状晶: mp 102.6 °C (n -hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34 (1H, dddd, $J = 1.2, 0.4, 0.4, 0.4$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 1.2, 0.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.87 (6H, s), 2.42 (3H, d, $J = 0.4$), 2.34 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.3, 158.2, 156.2, 146.3, 137.8, 136.7, 124.6, 119.0, 113.0, 98.5, 98.3, 55.9, 55.2, 21.2, 21.0; IR (neat, cm^{-1}) 1753; MS (EI) m/z (%) 260 ($[\text{M}]^+$), 218 (base peak), 175; HRMS (EI) m/z 260.1041 (260.1049 calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$).

89 の合成

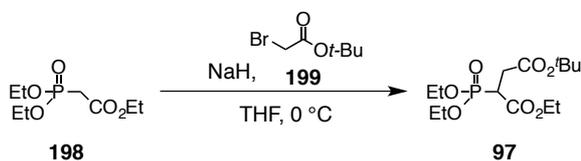


50 mL のナスフラスコに 3,4-ジメチル安息香酸 **91** (1.00 g 6.66 mmol) を入れ、トリフルオロ酢酸 (20 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した後、ブロモイソシアヌル酸一ナトリウム水和物 **92** (2.3 g 9.99 mmol) を加え、5 時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認し、セライト濾過、減圧濃縮したものに、蒸留水 (50 mL) と亜硫酸水素ナトリウム (1.0 g) を加え、ジエチルエーテル (40 mL x 3) で抽出した。有機層を蒸留水 (100 mL x 3)、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮しブロモ体混合物 **93** を 1.6 g 得た。あらかじめブロモ体混合物 **93** (1.6 g) を 200 mL のナスフラスコに入れアルゴン置換し、THF (23 mL) に溶解させ、-78 °C に冷却した後、*n*-BuLi (14 mL 23.1 mmol, 関東化学) を 5 分かけて滴下し、30 分攪拌する。攪拌後、トリメチルボラン (2.6 mL 23.3 mmol) を加え、30 分攪拌し、0 °C にする。次に 30% 過酸化水素水 (1.4 mL) と酢酸 (2.6 mL 45.4 mmol) を加え、3 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認し、1M 亜硫酸ナトリウム水溶液 (8 mL) とジエチルエーテル (25 mL) を加えしばらく攪拌した後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL x 3) で抽出した。水層をジエチルエーテル (25 mL x 2) で洗浄し、6M 塩酸水溶液を水層が白濁するまで加え、ジエチルエーテル (25 mL x 3) で抽出した。有機層を蒸留水 (20 mL x 3)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、フェノール混合物 **94** を 1.08 g 得た。得られたフェノール混合物 **94** (1.08 g) を冷却装置を備えた 50 mL のナスフラスコに入れ、エタノール (32 mL) に溶解させ、濃硫酸 (1.1 mL)

を加え、24 時間加熱還流した。TLC で原料の消失または減少を確認し、減圧濃縮したものに、0 °C に冷やしながら蒸留水 (20 mL) を加えジエチルエーテル (20 mL x 3) で抽出した。有機層を蒸留水 (20 mL x 3)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、エステル混合物 **95** を 1.05 g 得た。得られたエステル混合物 **95** (1.05 g) を 50 mL のナスフラスコに入れ、ピリジン (16 mL) に溶解させ、無水酢酸 (0.78 mL, 8.26 mmol) を加え、24 時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認し、0 °C に冷却した後、4M 塩酸水溶液 (20 mL) を加え、ジエチルエーテル (20 mL x 3) で抽出した。有機層を蒸留水 (20 mL x 3)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 1.21 g を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 30/1 → 10/1) で分離精製し、淡黄色油状物 **89** を 388.2 mg (4 段階, 25%) 得た。

89 淡黄色油状物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73 (dd, $J = 1.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.2, 0.4$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.341 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.340 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.2, 165.9, 148.9, 138.6, 134.3, 128.5, 128.3, 120.6, 60.9, 20.7, 20.0, 14.2, 12.8; IR (neat, cm^{-1}) 1766, 1714; MS (EI) m/z (%) 236 ($[\text{M}]^+$), 194 (base peak), 166, 149, 121, 91, 77, 43; HRMS (EI) m/z 236.1044 (236.10485 calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$).

Horner-Wadsworth-Emmons 試薬 **97** の調製

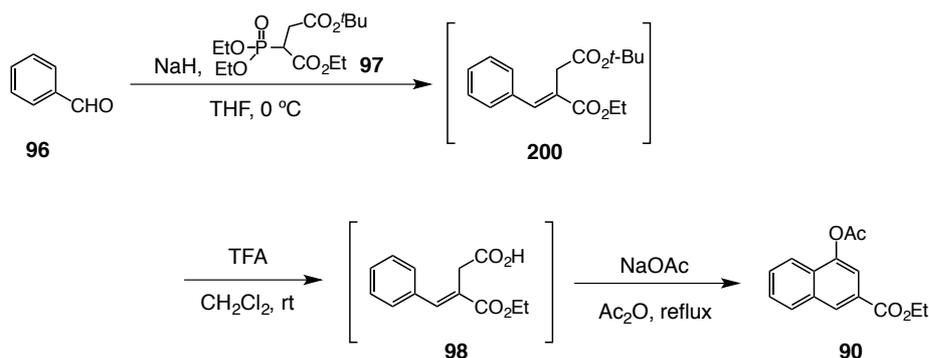


500 mL のナスフラスコに、水素化ナトリウム [(60% oil suspension) 4.0 g (0.10 mol)] を入れ、THF (200 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却した後、THF 50 mL に溶解させたジエチルホスホノ酢酸エチル **198** (20 mL, 0.10 mol) を滴下し、一時間攪拌した。そこへ、プロ

モ酢酸 *t*-ブチル **199** (15 mL, 0.1mol) を滴下し, 24 時間攪拌した. 攪拌後, 飽和食塩水を塩が溶け透明になるまで加え, 蒸留水 (100 mL) を加える. ジエチルエーテル (200 mL x 3) で抽出し, 有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 33 g を得た. このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 → 1/1) により分離精製を数回行い, そのものをガラスチューブオーブンにより蒸留 (真空下, 150-160°C) し, 無色透明油状物 **97** を 25.3 g (72%) 得た.

尚, **97** の各スペクトルは文献値とほぼ一致した.⁷⁰⁾

90 の合成

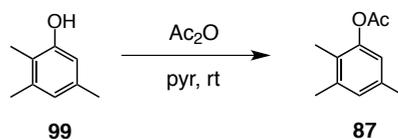


200 mL のナスフラスコに水素化ナトリウム [(60% oil suspension) 453mg (11.3 mmol)] を入れ, THF (63 mL) に懸濁させ, 0 °C に冷却した後, THF (16 mL) に溶解させた **97** (3.18g, 9.40 mmol) を滴下し, 一時間攪拌させる. 攪拌後, 室温にした後, THF (8 mL) に溶解させたベンズアルデヒド **96** (1mL, 9.06 mmol) を滴下し, 2 時間攪拌する. TLC で原料の消失を確認し, 蒸留水 (80 mL) を加え, ジエチルエーテル (50 mL x 3) で抽出した. 有機層を蒸留水 (50 mL x 3), 飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, オレフィン混合物 **200** を 2.4 g 得た. あらかじめオレフィン混合物 **200** (2.4 g) を 100 mL のナスフラスコに入れておき, ジクロロメタン (50 mL) に溶解させ, トリフルオロ酢酸 (10 mL, 134.6 mmol) を加え, 17 時間攪拌する.

原料の消失を TLC で確認し，減圧濃縮し，カルボン酸混合物 **98** を 2.7 g 得た．得られたカルボン酸混合物 **98** (2.7 g) をあらかじめ 30 mL のナスフラスコに入れておき，無水酢酸 (8 mL) に溶解させ，酢酸ナトリウム (947 mg, 11.5 mmol) を加え，冷却装置を備え，1 時間加熱還流させた．TLC で原料の消失を確認し，室温にした後，蒸留水 (15 mL) を加え，1 時間攪拌し，酢酸エチル (15 mL x 3) で抽出した．有機層を蒸留水 (15 mL x 3)，飽和食塩水 (40 mL) で順次洗浄し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，濾過，減圧濃縮し，反応混合物 2.1 g を得た．このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 30/1 → 20/1) により分離精製し，淡黄色油状物 **90** を 1.28 g (3 段階 53%) 得た．

90 淡黄色油状物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.51 (dd, $J = 0.8, 1.6$, 1H), 7.96 (ddd, $J = 8.0, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.87 (dddd, $J = 8.0, 1.6, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.2, 165.8, 146.6, 133.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 127.6, 127.1, 121.2, 117.5, 61.2, 20.8, 14.2; IR (neat, cm^{-1}) 1767; MS (EI) m/z (%) 258 ($[\text{M}]^+$), 216 (base peak), 188, 171, 143, 115, 43; HRMS m/z 258.0893 (258.0892 calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$).

87 の合成

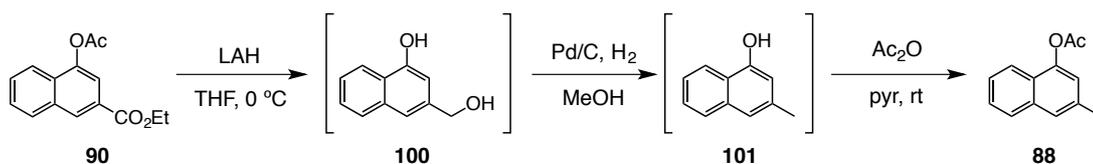


100 mL のナスフラスコに 2,3,5-トリメチルフェノール **99** (3.02 g, 22.2 mmol) をいれ，ピリジン(44 mL) に溶解させ，無水酢酸 (3.1 mL, 32.8 mmol) を加え 15 時間攪拌した．TLC で原料の消失を確認し，0 °C に冷却後，2M 塩酸水溶液 (40 mL) を加え，ジエチルエーテル (60 mL x 2) で抽出した．有機層を蒸留水 (100 mL x 2)，飽和食塩水 (100 mL)

で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 3.89 g を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 5/1) により精製し、無色透明油状物 **87** を 3.83 g (98%) 得た。

87 無色透明油状物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.86 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 0.4, 0.4$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.5, 148.9, 138.0, 135.8, 128.4, 125.2, 119.7, 20.79, 20.76, 19.9, 12.0; IR (neat, cm^{-1}) 2920, 1752, 1623, 1574, 1491, 1447, 1366, 1290, 1195, 1132, 1070, 1012, 969, 923, 868, 840, 732, 685; MS (EI) m/z (%) 178 ($[\text{M}]^+$), 136 (base peak), 121, 91, 77, 43; HRMS (EI) m/z 178.0989 (178.09937 calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$).

88 の合成

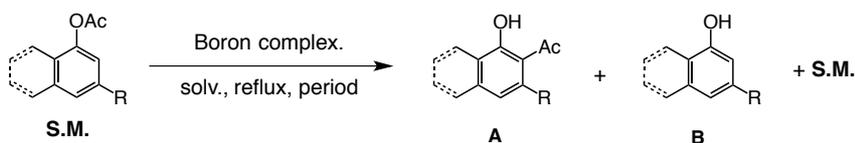


30 mL のナスフラスコに **90** (502 mg, 1.94 mmol) を入れ、THF (2.5 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (224 mg, 5.90 mmol) をゆっくり加え、10 分攪拌する。TLC で原料の消失を確認し、6 M 塩酸水溶液 (20 mL) を加え、しばらく攪拌し、ジエチルエーテル (10 mL x 5) で抽出した。有機層を蒸留水 (20 mL x 3)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、ジオール体混合物 **100** を 332.5 mg を得た。得られたジオール体混合物 **100** (332.5 mg) をあらかじめ 10 mL のナスフラスコに入れておき、メタノール (2 mL) に溶解させ、アスピレーターでアルゴン置換し、0 °C に冷却した後、攪拌を止めてからパラジウム炭素 (18.7 mg) を加え、水素バルーンを備え、16 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認し、セライト濾過、減圧濃縮し、ナフトール体混合物 **101** を 319.7 mg 得た。得られたナフトール体混合物 **101** (319.7 mg) を 10 mL のナスフラスコにあらかじめ入れておき、

ピリジン (4 mL) に溶解させ、無水酢酸 (285 μ L, 3.03 mmol) を加え、6 時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認し、0 $^{\circ}$ C に冷却し、1M 塩酸水溶液 (8 mL) を加えた。さらに 1M 塩酸水溶液 (7 mL) を加えた後、ジエチルエーテル (10 mL x 3) で抽出した。有機層を蒸留水 (10 mL x 3)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 392.2 mg を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 20/1) で分離精製し、淡黄色油状物 **88** を 353.5 mg (3 段階 91%) 得た。

56 淡黄色油状物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.78 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.5, 146.3, 135.1, 134.6, 127.3, 126.4, 125.4, 125.0, 124.9, 120.9, 120.1, 21.6, 20.9; IR (neat, cm^{-1}) 1764; MS (EI) m/z (%) 200 ($[\text{M}]^+$), 158 (base peak), 128, 115, 43; HRMS (EI) m/z 200.0839 (200.08372 calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$).

Fries転位



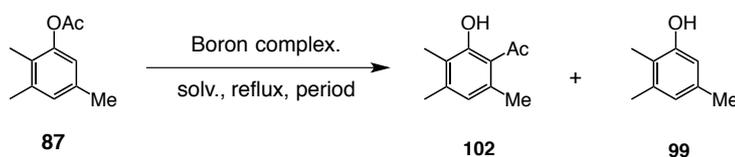
方法 1: 5 mL のシュレンク管に転位前駆体を入れ、アルゴン置換し、1,2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンを 0.5 mL を入れ、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 10 当量入れ、加熱還流した。TLC で原料の消失を確認し、蒸留水 (5 - 10mL) を加え、酢酸エチルまたはジクロロメタン (5 - 10 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し反応混合物を得る。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、転位体またフェノール体を得る。

方法 2: 5 mL のシュレンク管に転位前駆体を入れ、アルゴン置換し、1,2-ジクロロエ

タンまたはジクロロメタンを 0.5 mL を入れ, $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (5 or 10 equiv.) を入れ, 加熱還流した. TLC で原料の消失を確認し, 蒸留水 (5 - 10mL) を加え, 酢酸エチル又はジクロロメタン (5 - 10 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水又は飽和重曹水 (10 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し反応混合物をえる. このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し, 転位体またフェノール体を得る.

方法 3 : 5 mL のシュレンク管に転位前駆体を入れ, アルゴン置換し, 1,2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンを 0.5 mL を入れ, 無水酢酸 1 当量を入れ, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 10 当量入れ, 加熱還流した. TLC で原料の消失を確認し, 蒸留水 (5 - 10mL) を加え, 酢酸エチル又はジクロロメタン (5 - 10 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物を得る. このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し, 転位体またフェノール体を得る.

87 の Fries 転位



方法 1 と同様の操作 [転位前駆体 **87** (55.9 mg, 0.314 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 24 時間加熱還流] を行い, 転位体 **102** を 18.9 mg (34%), フェノール体 **99** を 11.7 mg (27%) 得た.

方法 2 と同様の操作 [転位前駆体 **87** (55.5 mg, 0.311 mmol), $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (220 μL , 1.58 mmol), 3 時間加熱還流] を行い, 転位体 **102** を 51.5 mg (92%) を得た.

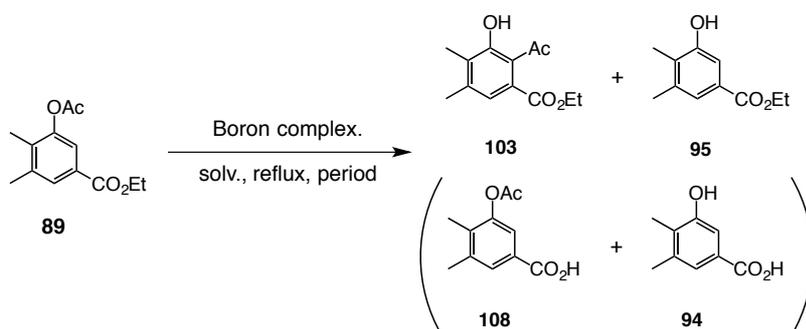
方法 3 と同様の操作 [転位前駆体 **87** (56.3 mg, 0.315 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 無水酢酸 (30 μL , 0.318 mmol), 12 時間加熱還流] を行い, 転位体 **102** を 42.5 mg

(75%)を得た.

102 黄色油状物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.11 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 295.7, 161.5, 144.2, 136.0, 124.5, 123.1, 118.6, 33.2, 24.5, 20.3, 11.1; IR (neat, cm^{-1}) 2922, 1599; MS (EI) m/z (%) 178 ($[\text{M}]^+$), 163 (base peak), 91; HRMS (EI) m/z 178.1004 (178.09937 calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$).

99 無色針状晶: mp 95.3 °C (*n*-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.58 (s, 1H), 6.45 (dd, $J = 0.8, 0.4$ Hz, 1H), 4.58 (brs, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.3, 137.9, 135.8, 123.2, 119.1, 113.2, 20.8, 20.0, 11.0; IR (neat, cm^{-1}) 3323; MS (EI) m/z (%) 136 ($[\text{M}]^+$), 121 (base peak), 91, 77; HRMS (EI) m/z 136.0892 (136.08881 calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$)

89 のFries転位



方法 1 と同様の操作 [転位前駆体 **57** (75.4 mg, 0.319 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 24 時間加熱還流] を行い, フェノール体 **95** を 21.2 mg (34%) 得た.

方法 2 と同様の操作 [転位前駆体 **57** (73.2 mg, 0.310 mmol), $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (0.44 mL, 3.16 mmol), 24 時間加熱還流] を行い, 転位体 **103** を 1.8 mg (2%), カルボン酸 **108** (76%) を得た. また, **89** の原料回収 (7.3 mg, 10%) があつた.

方法 3 と同様の操作 [転位前駆体 **57** (75.2 mg, 0.318 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 無水酢酸 (30 μL , 0.318 mmol), 24 時間加熱還流] を行い, 転位体 **103** を痕跡量, フェノール体 **95** を 16.2 mg (26%), カルボン酸 **108** (6%), カルボン酸 **94** (17%) 得た.

また, **89** の原料回収 (15.7 mg, 21%) があつた.

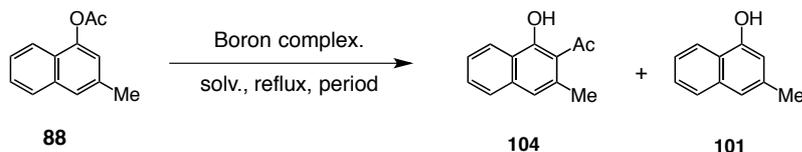
103: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.77 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

95 無色透明柱状晶: mp 118.0 - 118.5 $^\circ\text{C}$; (*n*-hexane/EtOAc); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46 (brs, 1H), 7.43 (brs, 1H), 5.87 (brs, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.1, 153.8, 138.3, 128.7, 127.8, 123.1, 113.5, 61.0, 20.0, 14.2, 11.9; IR (neat, cm^{-1}) 3418, 1691; MS (EI) m/z (%) 194 ($[\text{M}]^+$), 166, 149 (base peak), 121, 91, 77; HRMS (EI) m/z 194.0952 (194.09429 calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$).

108 茶色固体: mp 142.5 - 143.8 $^\circ\text{C}$ (*n*-hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.71 (brs, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.2, 0.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.2, 0.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.4, 169.2, 149.1, 138.9, 135.6, 129.0, 127.3, 121.4, 20.7, 20.1, 13.0; IR (neat, cm^{-1}) 2860, 1763; MS (EI) m/z (%) 208 ($[\text{M}]^+$), 166 (base peak), 149, 121, 91, 77, 43; HRMS (EI) m/z 208.0740 (208.07355 calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$).

94 無色固体: mp 201.5 - 209.5 $^\circ\text{C}$ (decomp.) (*n*-hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) 10.9 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) 165.8, 153.5, 136.6, 127.3, 126.7, 121.0, 111.9, 17.9, 9.93; IR (neat, cm^{-1}) 3434, 2917, 1654; MS (EI) m/z (%) 166 ($[\text{M}]^+$, base peak), 149, 121, 91, 77; HRMS (EI) m/z 166.0620 (166.06299 calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$).

88 のFries転位



方法 1 と同様の操作 [転位前駆体 **88** (61.5 mg, 0.307 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 15 時間加熱還流] を行い, 転位体 **104** を 30.5 mg (50%), フェノール体 **101** を 21.5 mg (44%) 得た.

方法 2 と同様の操作 [転位前駆体 **88** (62.7 mg, 0.313 mmol), $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (220 μL , 1.58 mmol), 2 時間加熱還流] を行い, 転位体 **104** を 61.3 mg (98%) 得た.

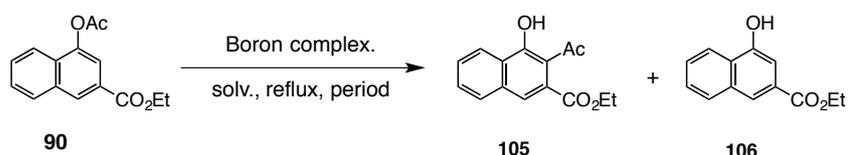
方法 3 と同様の操作 [転位前駆体 **88** (61.9 mg, 0.309 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 無水酢酸 30 μL (0.318 mmol), 9 時間加熱還流] を行い, 転位体 **104** を 49.5 mg (80%), フェノール体 **101** を痕跡量得た.

104 黄色針状晶: mp 94.4 $^{\circ}\text{C}$ (*n*-hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.68 (s, 1H), 8.39 (dddd, $J = 8.0, 1.6, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 0.8, 0.8$ Hz 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.0, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.0, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 205.5, 164.0, 136.2, 133.3, 130.2, 126.3, 125.2, 124.5, 124.3, 120.9, 115.3, 33.0, 25.2; IR (neat, cm^{-1}) 1624; MS (EI) m/z (%) 200 ($[\text{M}]^+$), 185 (base peak), 128; HRMS (EI) m/z 200.0834 (200.08372 calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$).

101 白色針状晶: mp 92.3 $^{\circ}\text{C}$ (*n*-hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.09 (dddd, $J = 8.4, 1.2, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 6.8, 1.2$, Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H) 5.18 (brs, 1H), 2.43 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.0, 135.8, 134.8, 127.0, 126.5, 124.3, 122.5, 121.3, 119.7, 110.7, 21.7; IR (neat, cm^{-1}) 3233; MS (EI) m/z

(%) 158 ($[M]^+$, base peak), 129, 115, 77; HRMS (EI) m/z 158.0720 (158.07316 calcd for $C_{11}H_{10}O$).

90 のFries転位



方法 1 と同様の操作 [転位前駆体 **90** (81.8 mg, 0.316 mmol), $BF_3 \cdot Et_2O$ (385 μL , 3.12 mmol), 24 時間加熱還流] を行い, 転位体 **105** を 12.0 mg (15%), フェノール体 **106** を 46.3 mg (68%) 得た. また, **90** の原料回収 (3.2 mg, 4%) があつた.

方法 2 と同様の操作 [転位前駆体 **90** (81.1 mg, 0.314 mmol), $BF_3 \cdot 2AcOH$ (0.44 mL, 3.16 mmol), 12 時間加熱還流] を行い, 転位体 **105** を 60.1 mg (74%), フェノール体 **106** を 1.4 mg (2%) 得た.

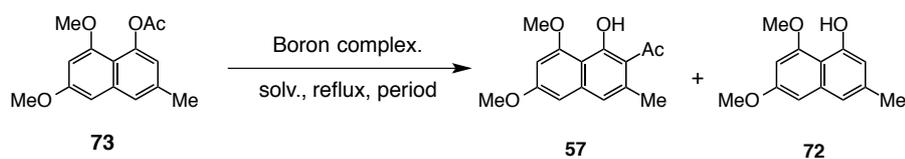
方法 C と同様の操作 [転位前駆体 **90** (81.5 mg, 0.315 mmol), $BF_3 \cdot Et_2O$ (385 μL , 3.12 mmol), 無水酢酸 (30 μL , 0.318 mmol), 24 時間加熱還流] を行い, 転位体 **105** を 32.0 mg (39%), フェノール体 **106** を 27.3 mg (40%) 得た.

105 無色針状晶: mp 97.8 $^{\circ}C$ (*n*-hexane/EtOAc); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.4 (s, 1H), 8.44 (dddd, $J = 8.0, 1.2, 0.8, 0.8$ Hz), 7.81 (ddd, $J = 8.0, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.2$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 204.3, 168.6, 161.1, 134.7, 130.5, 129.4, 128.3, 127.9, 126.6, 124.6, 122.0, 112.5, 62.0, 30.0, 14.1; IR (neat, cm^{-1}) 3130, 2985, 1698, 1676; MS (EI) m/z (%) 258 ($[M]^+$), 212 (base peak), 197, 184, 169, 155, 142, 128, 114; HRMS (EI) m/z 258.0896 (258.0892 calcd for $C_{15}H_{14}O_4$).

106 無色柱状晶: mp 145.6 $^{\circ}C$ (*n*-hexane/EtOAc); 1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) 9.34 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.62

(ddd, $J = 6.8, 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 6.4, 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) 164.7, 152.0, 132.6, 127.7, 127.0, 125.8, 125.7, 120.8, 120.6, 105.5, 105.4, 59.3, 12.4; IR (neat, cm^{-1}) 3406, 1678; MS (EI) m/z (%) 216 ($[\text{M}]^+$, base peak), 198, 171, 143, 115, 89; HRMS (EI) m/z 216.0789 (216.07864 calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$).

73 のFries転位



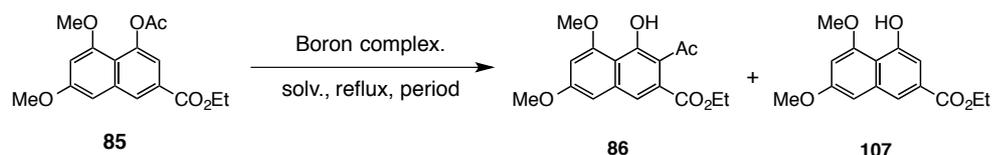
方法1と同様の操作 [転位前駆体 **73** (81.9 mg, 0.314 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 30分加熱還流] を行い, 転位体 **73** を 51.5 mg (63%), フェノール体 **72** を 21.7 mg (32%) 得た.

方法2と同様の操作 [転位前駆体 **73** (81.8 mg, 0.314 mmol), $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (0.44 mL, 3.16 mmol), ジクロロメタン中1時間加熱還流] を行い, 転位体 **57** を 73.1 mg (89%), フェノール体 **72** を 7.5 mg (11%) 得た.

方法3と同様の操作 [転位前駆体 **73** (100 mg, 0.384 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (475 μL , 3.85 mmol), 無水酢酸 (39.5 μL , 0.418 mmol), ジクロロメタン中22時間加熱還流] を行い, 転位体 **73** を 82.8 mg (83%), フェノール体 **72** を 4.9 mg (6%) 得た.

57 淡黄色針状晶: mp 103.8 - 104.0 $^\circ\text{C}$ (*n*-hexane/ EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.78 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.01 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 205.1, 158.9, 157.7, 153.4, 137.6, 135.1, 122.4, 119.1, 108.7, 98.8, 97.5, 56.2, 55.3, 32.3, 20.4; IR (neat, cm^{-1}) 3338, 1669, 1622; MS (EI) m/z (%) 260 ($[\text{M}]^+$), 245 (base peak), 230; HRMS (EI) m/z 260.1055 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 260.1049).

85 のFries転位



方法 1 と同様の操作 [転位前駆体 **85** (100.3 mg, 0.315 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (385 μL , 3.12 mmol), 30 分加熱還流] を行い, 転位体 **86** を 42.5 mg (42%), フェノール体 **107** を 38.2 mg (49%) 得た.

方法 2 と同様の操作 [転位前駆体 **85** (104.1 mg, 0.327 mmol), $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (440 μL , 3.16 mmol), ジクロロメタン中 30 分加熱還流] を行い, 転位体 **86** を 94.7 mg (91%), フェノール体 **107** を 6.0 mg (8%) 得た.

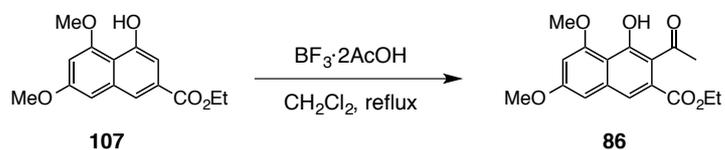
方法 3 と同様の操作 [転位前駆体 **85** (101.3 mg, 0.318 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (390 μL , 3.16 mmol), 無水酢酸 (29 μL , 0.307 mmol), ジクロロメタン中 6 時間加熱還流] を行い, 転位体 **86** を 77.0 mg (76%), フェノール体 **107** を痕跡量得た.

86 無色角柱晶: mp 100.8-101.0 $^{\circ}\text{C}$ (AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.64 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) 4.04 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.7, 166.7, 159.0, 157.7, 152.2, 136.5, 128.4, 122.0, 120.7, 111.9, 100.5, 100.2, 61.5, 56.4, 55.5, 31.8, 14.0; IR (ATR, cm^{-1}) 3329, 1708, 1624; MS (EI) m/z (%) 318 ($[\text{M}]^+$), 303, 275 (base peak); HRMS (EI) m/z 318.1128 (318.11033 calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$).

107 淡黄色針状晶: mp 140.7 $^{\circ}\text{C}$ (Hex/AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.14 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.6, 158.0, 156.9, 154.7, 136.6, 130.0, 120.4, 112.9, 107.9, 100.5, 99.6, 61.0, 56.2, 55.4, 14.3; IR (ATR, cm^{-1}) 3361, 2986, 1714, 1621; MS (EI) m/z (%) 276 ($[\text{M}]^+$, base peak), 248, 231, 205, 189; HRMS (EI) m/z 276.0992 (276.09976 calcd for

C₁₅H₁₆O₅).

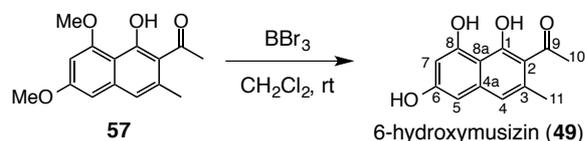
107 のFriedel-Crafts型アシル化反応



5 mL のシュレンク管にフェノール体 **107** (86.1 mg, 0.311 mmol) を入れ、アルゴン置換し、ジクロロメタン (0.5 mL) に溶解させ、BF₃·2AcOH (0.44 mL, 3.16 mmol) を入れ、3 時間加熱還流した。蒸留水 (3 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 99.1 mg を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) で分離精製し、転位体 **86** を 47.3 mg (48%) 得た。

第三節 xanthouroleuconaphinの全合成

6-hydroxymusizin (49) の合成

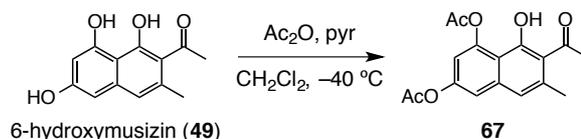


30 mLのナスフラスコに **57** (260 mg, 1.00 mmol) 入れ, アルゴン置換した後, ジクロロメタン (5 mL) を加え, 1 mol/L 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (3 mL, 3.00 mmol) を滴下し, 24時間攪拌した. TLCで原料の消失を確認し, 0 °Cに冷却した後, 蒸留水 (20 mL) をゆっくりと加え, 酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した. 有機層を蒸留水 (60 mL), 飽和食塩水 (60 mL) で順次洗浄し, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 265.7 mg を得る.

このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で分離精製し, 6-hydroxymusizin (**49**) を 202 mg (87%) 得た. さらに *n*-hexane/EtOAc で再結晶を行い, 黄色板状晶を得た.

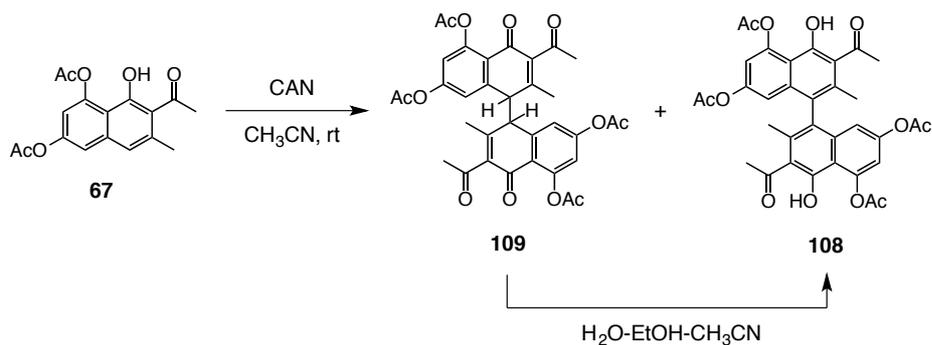
6-hydroxymusizin (**49**) 黄色板状晶: mp 195.0-200.0 °C (decomp.) (*n*-hexane/EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm) 17.47 (1-OH, s, 1H), 10.46 (8-OH, s, 1H), 9.13 (6-OH, s, 1H), 6.82 (4-ArH, s, 1H), 6.53 (7-ArH, d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (5-ArH, d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.73 (10-CH₃, s, 3H), 2.58 (11-CH₃, s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm) 204.8 (C9), 169.8 (C1), 162.4 (C8), 161.0 (C6), 141.1 (4a), 135.7 (C3), 121.0 (C2), 113.3 (C4), 108.0 (8a), 102.5 (C5), 101.9 (C7), 31.7 (10), 24.8 (C11); IR (ATR, cm⁻¹) 3369, 1632; MS (EI) *m/z* (%) 232 ([M]⁺), 217 (base peak), 115; HRMS (EI) *m/z* 232.0735 (232.07355 calcd for C₁₃H₁₂O₄).

67 の合成



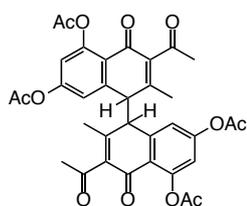
5 mL のナスフラスコに 6-hydroxymusizin (**49**) (49.9 mg, 0.214 mmol) を入れ, アルゴン置換し, ジクロロメタン (1 mL) に懸濁させ, -40°C に冷却した後, ピリジン (35 μL , 0.434 mmol) と無水酢酸 (44 μL , 0.466 mmol) を入れ, 24 時間攪拌した. TLC で原料の消失又は減少を確認し, 飽和塩化アンモニウム水 (3 mL) を入れ, 酢酸エチル (15 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 70.8 mg を得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 5/1 \rightarrow 2/1) で分離精製し, ジアセチル体 **67** を 47.5 mg (70%) 得た. また, *n*-hexane/EtOAc で再結晶を行い, 黄色針状晶を得た.

67 黄色針状晶: mp $129.1\text{ }^\circ\text{C}$ (*n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 15.02 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 205.7, 169.9, 168.6, 163.7, 151.2, 149.9, 138.6, 135.2, 121.1, 116.2, 115.9, 115.5, 114.7, 33.0, 25.0, 21.24, 21.20; IR (neat, cm^{-1}) 1769, 1628; MS (EI) m/z (%) 316 ($[\text{M}]^+$), 274, 232 (base peak), 217, 83, 43; HRMS (EI) m/z 316.0952 (316.09468 calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$).



10 mL のナスフラスコにジアセチル体 **67** (49.0 mg, 0.154 mmol) を入れ、アセトニトリル (1 mL) に溶解させ、CAN (174.3 mg, 0.318 mmol) を加え、5 分撹拌させる。TLC で原料の消失を確認し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL x 3) で抽出した。有機層を蒸留水 (5 mL x 2)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 54.7 mg を得た。得られた反応混合物 54.7 mg をアセトニトリル (0.5 mL) に溶解させ、エタノール/蒸留水 (1/1, 0.5 mL) を入れ、16 時間撹拌した。TLC で原料の消失又は減少を確認、減圧濃縮し、飽和食塩水 (10 mL) を入れ、酢酸エチル (5 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 52.0 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃/EtOAc = 15/1) で分離精製し、二量体 **108** を 30.9 mg (2 段階 63%) 得た。

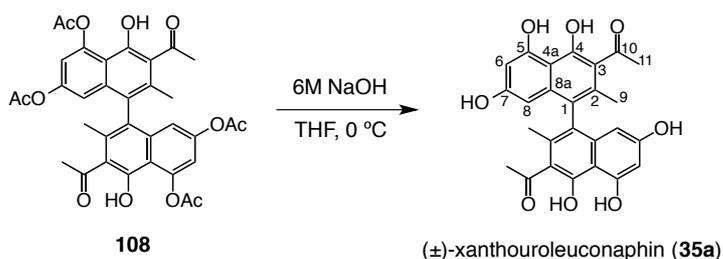
108 黄色固体: mp 231.8 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14.02 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 206.4, 170.0, 168.4, 160.8, 151.4, 149.9, 138.0, 134.4, 126.8, 118.2, 115.7, 115.3, 114.9, 33.0, 21.2, 21.1, 20.9; IR (neat, cm⁻¹) 1765, 1616; MS (FAB) *m/z* (%) 653 ([M+Na]⁺), 546, 463, 154 (base peak), 136, 43; HRMS (FAB) *m/z* 653.1664 ([M+Na]⁺) (653.16348 calcd for C₃₄H₃₀O₁₂Na).



109

109 白色固体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 6H); MS (CI) m/z (%) 630 ($[\text{M}]^+$), 588, 546 (base peak), 504, 462, 447; HRMS (CI) m/z 630.1758 (630.17371 calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$).

(±)-xanthouroleuconaphin (35a) の合成

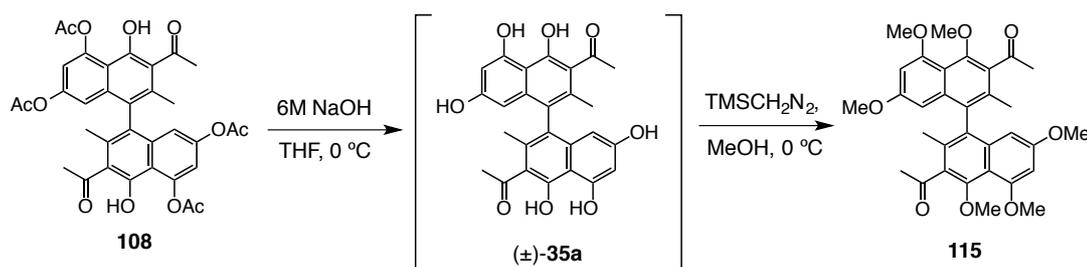


10 mL のナスフラスコに二量体 **108** (30.9 mg, 0.049 mmol) を入れ, THF (1 mL) に溶解させ, 0 °C に冷却した後に, 6M NaOH (0.5 mL) を入れ, 5 分間激しく攪拌した. TLC で原料の消失を確認し, 氷と 6M 塩酸水溶液 (2 mL) の入った 50 mL の三角フラスコに入れ, エーテル (10 mL x 3) で抽出した. 有機層を蒸留水 (10 mL x 3), 飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, (±)-xanthouroleuconaphin (**35a**) を定量的に得た.

(±)-xanthouroleuconaphin (**35a**): 黄色ないしは茶黄色の固体または粉末: mp 260 °C (decomp.); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) 15.2 (4,4'-OH, br s, 2H), 10.7 (5,5'-OH, br s, 2H), 8.81 (7,7'-OH, br s, 2H), 6.42 (6,6'-ArH, d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.85 (8,8'-ArH, d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.73 (11,11'- CH_3 , s, 6H), 2.11 (9,9'-ArH, s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6)

δ (ppm) 203.1 (C10,10'), 161.9 (C4,4'), 159.1 (C7,7'), 157.8 (C5,5'), 137.7 (C8a,8a'), 132.2 (C2,2'), 125.1 (C1,1'), 114.7 (C3,3'), 106.2 (C4a,4a'), 99.8 (C6,6'), 99.6 (C8,8'), 30.1 (C11,11'), 17.4 (C9,9'); IR (ATR, cm^{-1}) 3338, 1622; MS (EI) m/z (%) 462 ($[\text{M}]^+$, base peak), 447, 420, 405, 216; HRMS m/z 462.1316 (462.13145 calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_8$).

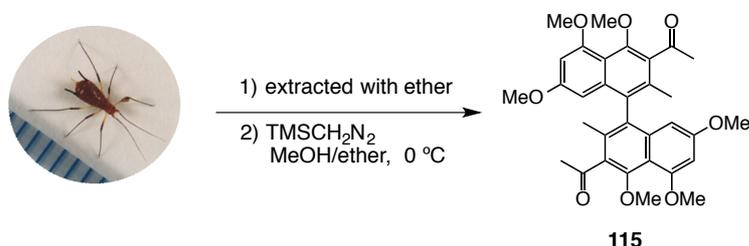
115 の合成



10 mLの10 mL のナスフラスコに二量体 **108** (30.1 mg, 0.047 mmol) を入れ, THF (1 mL) に溶解させ, 0 °Cに冷却した後に, 6M NaOH (0.5 mL) を入れ, 5分間激しく攪拌した. TLCで原料の消失を確認し, 氷と6M 塩酸水溶液 (1 mL) の入った50 mL の三角フラスコに入れ, エーテル (20 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 (±)-**35a** を 24.5 mg 得た. その反応混合物 (±)-**35a** (24.5 mg) をメタノール (2 mL) に溶解させ, 0 °Cに冷却した後, 2.0 mol/L TMSジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (1.5 mL, 3.00 mmol) を滴下し, 12時間攪拌する. TLCで原料の減少を確認し, 減圧濃縮し, 反応混合物を 44.2 mg 得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1 → 1/1) で分離精製したが, 目的物が少なかったため, 再びメタノール (1 mL) に溶解させ, 0 °Cに冷却した後, 2.0 mol/L TMSジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (1 mL, 2.00 mmol) を滴下し, 室温で三日間攪拌した. TLCで原料の減少を確認し, 減圧濃縮し, 反応混合物を 39.7 mg 得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 5/1) で分離精製し, ヘキサメトキシ体 **115**を15.6 mg (2 段階 60%) 得た.

115 無色固体または粉末: mp 207.4-208.5 °C ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 2.63 (s, 6H), 1.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 206.4, 158.9, 157.4, 152.4, 137.0, 133.0, 131.7, 131.3, 114.0, 98.2, 97.2, 64.0, 56.0, 54.9, 32.9, 16.5; IR (ATR, cm^{-1}) 2937, 1699; MS (FAB) m/z (%) 547 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 546 ($[\text{M}]^+$), 154 (base peak); HRMS (FAB) m/z 546.2256 (546.22535 calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_8$).

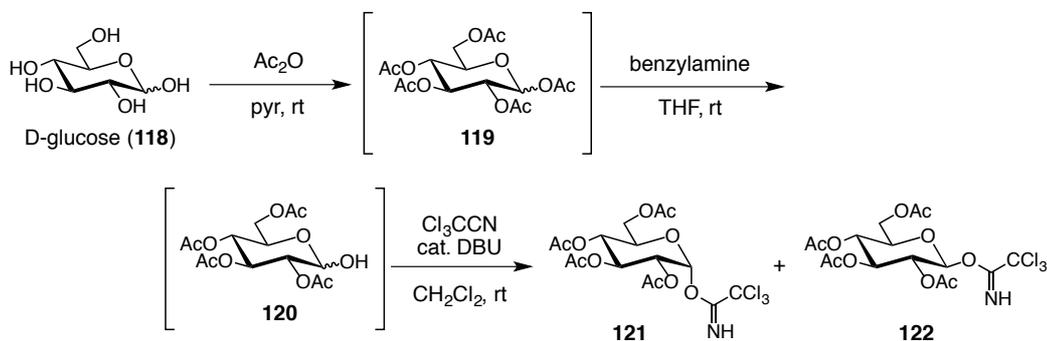
アブラムシの抽出物から **115** の半合成



セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ 6.4 g にジエチルエーテルを加え、ガラス棒で虫をつぶし、その抽出液を減圧濃縮し、粗抽出物 713.5 mg を得た。このものを 20 mL のナスフラスコに入れ、ジエチルエーテル (1 mL) でナスフラスコの壁に付いた粗抽出物を洗い落とし、メタノール (5 mL) を加える。0 °C に冷却すると、固体が析出したため、ジエチルエーテル (2 mL) を加えた。次いで、2.0 mol/L TMSジアゾメタンジエチルエーテル溶液 (4.0 mL, 8.0 mmol) を滴下し、室温にし、13 時間攪拌した。TLC で **115** を確認し、減圧濃縮し、反応混合物を 721.0 mg 得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (n -hexane/EtOAc = 10/1 \rightarrow 5/1) で分離精製し、ヘキサメトキシ体 **115** を 18.3 mg 得た。

第四節 6-hydroxymusizin, xanthouroleuconaphin の配糖体の合成

121 の合成

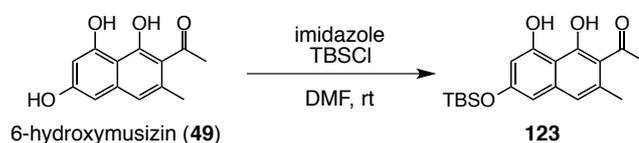


300 mLのナスフラスコにグルコース (118) (5.00g, 27.8 mmol) を入れ、ピリジン (56 mL), 無水酢酸 (18.5 mL, 195.7 mmol) を順次加え, 15時間攪拌した. TLCで原料の消失を確認し, 0 °Cに冷却した後, 2 M 塩酸水溶液 (200 mL) を加え, 酢酸エチル (150 mL x 3) で抽出した. 有機層を1 M 塩酸水溶液 (100 mL x 2), 飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 119 を 13.2 g 得た. このものを, 200 mL のナスフラスコにTHF (60 mL) で移し, ベンジルアミン (4.6 mL, 42.1 mmol) を加え, 6時間攪拌した. TLCで原料の消失を確認した後, 減圧濃縮し, 酢酸エチル (150 mL) を加え有機層を, 1 M 塩酸水溶液 (75 mL x 2), 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL x 2), 飽和食塩水 (80 mL) で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 120 を 14.6 g 得た. 続いてこのものを, あらかじめ 300 mL のナスフラスコに入れておき, アルゴン置換し, ジクロロメタン (110 mL) を入れ, トリクロロアセトニトリル (16.5 mL, 164.5 mmol), DBU (205 μ L, 1.37 mmol) を順次加え, 8時間攪拌した. TLCで原料の消失を確認した後, 減圧濃縮すると, 反応混合物を 21.0 g 得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で分離精製し, イミデート 121を11.6 g (86%), イミデート イミデート 122 を797.5 mg (5%) 得た.

121 褐色油状物: $[\alpha]_D^{20} +93.7$ (c 1.00, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.69 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz, 1H),

5.13 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.21 (ddd, $J = 10.0, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.5, 170.0, 169.8, 169.5, 160.7, 92.8, 69.9, 69.8, 69.6, 67.7, 61.3, 20.6, 20.5, 20.4; IR (ATR, cm^{-1}) 1676; MS (FAB) m/z (%) 514 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 331, 169 (base peak), 109, 43; HRMS m/z 514.0032 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) (514.00504 calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_{10}\text{Cl}_3\text{Na}$).

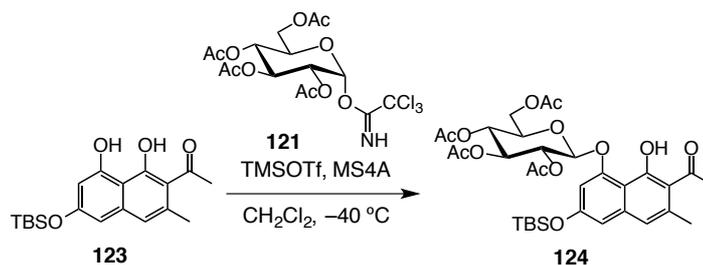
123 の合成



20 mL のナスフラスコに 6-hydroxymusizin (**49**) (112.8 mg, 0.485 mmol) を入れ、DMF (5 mL) に溶解させ、イミダゾール (204.3 mg, 3.00 mmol), TBSCl (230.6 mg, 1.53 mmol) を順次加え、1時間攪拌する。TLCで原料の消失または減少を確認した後、蒸留水 (10 mL) 加え、ジエチルエーテル (15 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 222.3 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (n -hexane/EtOAc = 20/1 \rightarrow 10/1) で分離精製し、**123** を156.8 mg (93 %) 得た。また、ヘキサン/ジクロロメタン で再結晶を行い、黄色針状晶を得た。

123 黄色針状晶: mp 143.7-145.0 $^{\circ}\text{C}$ (Hex/ CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 17.7 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.25 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.5, 169.7, 160.2, 160.1, 139.6, 133.9, 120.8, 112.2, 108.5, 106.8, 105.5, 31.7, 25.6, 25.3, 18.2, -4.2; IR (ATR, cm^{-1}) 3306, 1625; MS (EI) m/z (%) 346 ($[\text{M}]^+$, base peak), 331, 289, 243; HRMS (EI) m/z 346.1606 (346.16003 calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$).

124 の合成

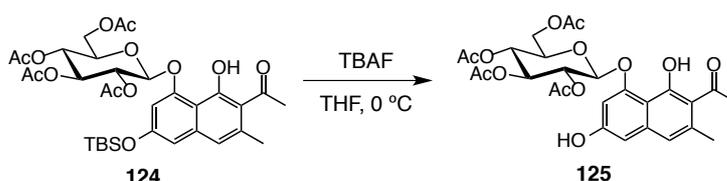


20 mL ナスフラスコに **123** (35.5 mg, 0.103 mmol) を入れ、トルエンを入れて減圧濃縮を三回行い、アルゴン置換したものに、あらかじめ 10 mL ナスフラスコに **121** (294.6 mg, 0.599 mmol) 入れ、トルエンを入れて減圧濃縮を三回行い、アルゴン置換し、ジクロロメタン (2 mL x 3) に溶解させ、ガスタイトシリンジで移す。そして、ジクロロメタン (3 mL) でナスフラスコの壁に付いた化合物を洗い落とす。そこにアルゴン気流下、ガラスチューブオープンで減圧下、200 °C で一晩乾燥させた MS 4A (311 mg, ナカライ粉末) を入れ、-40 °C で1時間攪拌した後、蒸留し褐色アンプルに閉じた TMSOTf (9.0 μ L, 0.05 mmol) を入れ、三時間攪拌する。TLCで原料の消失または減少を確認した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えてから室温に戻し、しばらく攪拌する。攪拌後、セライト濾過し、ろ液に蒸留水 (5 mL) を加え、ジクロロメタン (5 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 324.1 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で分離精製し、 β 体の**124**のみを 29.6 mg (43 %), 原料回収が 18.4 mg (52 %) だった。また、ヘキサン/ジクロロメタンで再結晶を行い、無色針状晶を得た。

124 無色針状晶: mp 134.8-135.8 °C (Hex/CHCl₃); $[\alpha]_D^{21}$ -71.3 (c 1.00, CHCl₃): ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm) 9.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.20-4.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.31 (s, 3H), 0.30 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm) 202.3, 168.5, 168.4, 168.2, 167.9, 153.48, 153.43, 151.2, 136.4,

133.3, 121.9, 117.8, 108.8, 108.1, 104.2, 97.1, 70.8, 70.6, 69.6, 66.9, 60.5, 30.2, 23.9, 18.58, 18.51, 18.4, 18.2, 16.8, -6.2; IR (ATR, cm^{-1}) 3422, 1752, 1632; MS (FAB) m/z (%) 699 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 677 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 346, 331, 69 (base peak), 109, 43; HRMS (FAB) m/z 677.2614 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (677.26292 calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_{13}\text{Si}$).

125 の合成

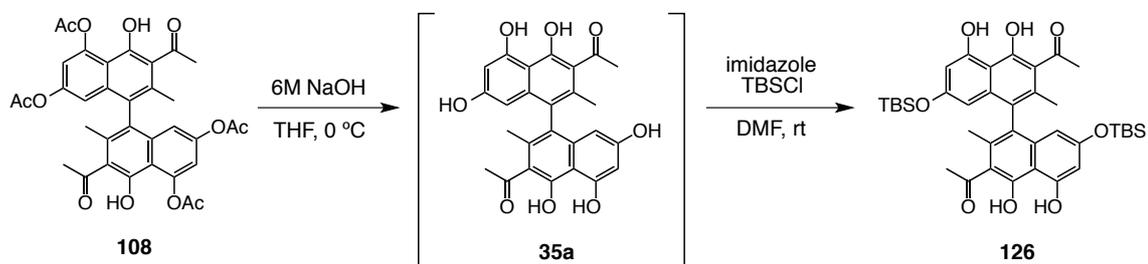


20 mL のナスフラスコに **124** (102.4 mg, 0.151 mmol) を入れ, THF (3 mL) に溶解させ, 0 °C に冷却した後に, 1.0 mol/L TBAF THF 溶液 (150 μL , 0.15 mmol) を加え, 1 時間攪拌する. TLC で原料の消失または減少を確認した後, 飽和アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え, ジエチルエーテル (10 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 86.8 mg を得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) で分離精製し, **125** を 81.4 mg (96 %) 得た. また, トルエン/ジクロロメタンで再結晶すると淡黄色針状晶, ヘキサン/エタノールで再結晶すると淡黄色角柱晶が得られる.

125 淡黄色針状晶: mp 187.9-189.2 °C (Tol/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -88.5 (c 1.00, CHCl_3): ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) 9.45 (s, 1H), 9.11 (brs, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 10.0, 9.5$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.045 (s, 3H), 2.041 (s, 3H), 2.01 (3H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) 203.4, 169.8, 169.6, 169.4, 169.1, 156.7, 155.0, 153.2, 138.0, 134.5, 122.0, 118.6, 108.3, 104.2, 102.4, 98.7, 72.1, 72.0, 70.9, 68.2, 61.7, 31.5, 19.7, 19.69, 19.68, 19.64; IR (ATR, cm^{-1}) 3400, 1736; MS (FAB) m/z (%) 585 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 563 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 331, 307, 289, 173,

169, 154 (base peak), 136; HRMS (FAB) m/z 563.1759 ($[M+H]^+$) (563.17645 calcd for $C_{27}H_{31}O_{13}$).

126 の合成



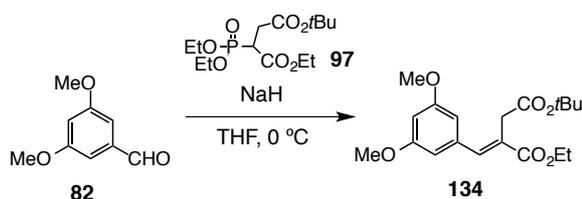
10 mL のナスフラスコに **108** (100.8 mg, 0.163 mmol) を入れ、THF/MeOH (9/1 = 2.8 mL/ 0.32 mL) に溶解させ、6M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL) を加え、激しく攪拌した。10分後、TLCで原料の消失または減少を確認した後、**35a** の合成と同様の方法で処理し、反応混合物 81.1 mg を得た。このものを10 mL のナスフラスコに入れ、DMF (1.6 mL) に溶解させ、イミダゾール (88.0 mg, 1.29 mmol), TBSCl (103.4 mg, 0.686 mmol) を順次加え、3時間攪拌した。TLCで原料の消失または減少を確認した後、飽和アンモニウム水溶液 (15 mL) を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1/1, 10 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 136.5 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で分離精製し、**126** を 67.2 mg (2段階, 59 %) 得た。また、ヘキサン/ジクロロメタンで再結晶すると黄色角柱晶を得た。

126 黄色角柱晶: mp 197.0-198.0 °C (Hex/CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 17.49 (s, 2H), 10.52 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 0.78 (s, 18H), -0.07 (s, 6H), -0.10 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 203.9, 168.3, 160.7, 160.5, 139.1, 132.6, 127.3, 113.1, 108.4, 106.0, 105.8, 32.1, 25.5, 20.8, 18.2, -4.5, -4.6; IR (ATR, cm⁻¹) 3249, 1620; MS (FAB) m/z (%) 691 ($[M+H]^+$), 73 (base peak); HRMS (FAB) m/z 691.3113 691 ($[M+H]^+$) (691.31223 calcd for C₃₈H₅₁O₈Si₂).

第三章の実験

第二節 megouraphinの合成

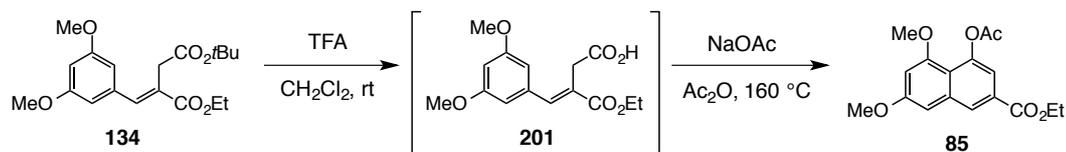
108 の合成



100 mL のナスフラスコに 水素化ナトリウム [(60% oil suspension) 291.3 mg (7.28 mmol)] を入れ, THF (16 mL) に懸濁させる. 0 °Cに冷却した後, **97** (2.07 g, 6.11 mmol) を THF (5 mL) に溶かして滴下する. 1時間攪拌後, **82** (1.02 g, 6.02 mmol) をTHF (10 mL) に溶かして滴下する. 14時間攪拌後, TLCで原料の消失を確認し, 飽和食塩水 (20 mL) 加え, ジエチルエーテル (20 mL x 3) で抽出した. 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 2.6 g を得る. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) で分離精製し, **134** を 1.3 g (62 %) 得た.

134 淡黄色油状物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.78 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.3, 167.4, 160.7, 141.2, 137.0, 127.2, 106.7, 101.1, 80.9, 61.0, 55.3, 35.1, 27.9, 14.2; IR (ATR, cm^{-1}) 1709, 1590; MS (EI) m/z (%) 350 ($[\text{M}]^+$), 294, 277, 250, 220, 204, 176, 175, 57 (base peak); HRMS (EI) m/z 350.1738 (350.17292 calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$).

85 の合成

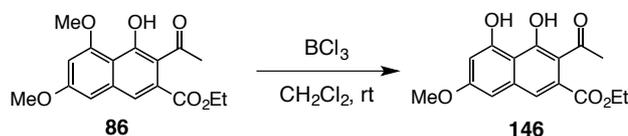


500 mL のナスフラスコに **134** (15.8 g, 45.1 mmol) をジクロロメタン (230 mL) に溶かして移し、トリフルオロ酢酸 (45 mL) を加え、3時間攪拌する。TLCで原料の消失を確認し、減圧濃縮し、トルエンを加えて数回減圧濃縮すると、結晶が析出してくる。そこへ、大量のヘキサンを注いで結晶を析出させる。このものを吸引濾過することでカルボン酸 **201** が11.4 g 得られる。このものを、200 mL のナスフラスコに入れ、無水酢酸 (97 mL) を加え、酢酸ナトリウム (3.18 g, 38.7 mmol) を入れ、160 °Cで1時間加熱還流する。TLCで原料の消失を確認し、500 mL の三角フラスコに 氷 (160 g) を入れておき、その中に注ぎ込む。氷が溶けるまで攪拌し、溶けたら再び 0 °Cに冷却し、しばらく攪拌する。それを吸引濾過し、冷やした蒸留水で残渣を洗い、次いで冷やしたジエチルエーテルで洗い、デシケーター (50 °C, 十酸化四リン) で乾燥させると、**85** を 11.8 g (二段階, 96%) 得た。また、ヘキサン/酢酸エチル で再結晶を行い、無色針状晶を得た。

85 無色針状晶: mp 158.0-158.5 °C (Hex/AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.6, 165.8, 158.6, 156.1, 146.7, 136.9, 128.6, 127.8, 117.0, 116.5, 101.4, 100.0, 61.1, 56.1, 55.3, 20.8, 14.2; IR (ATR, cm^{-1}) 1757, 1710; MS (EI) m/z (%) 318 ($[\text{M}]^+$), 276 (base peak), 248, 203, 189; HRMS (EI) m/z 318,1092 (318.11033 calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$).

第三節 megouraphin の全合成と megouraphin glucoside A の合成

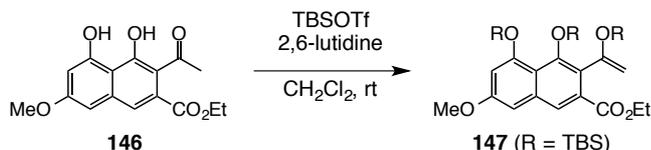
146 の合成



300 mL のナスフラスコに **86** (2.15 g, 6.8 mmol) を入れ、アルゴン置換し、ジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、1.0 mol/L 三塩化ホウ素 ジクロロメタン溶液 (80 mL, 68 mmol, wako) を滴下する。徐々に室温に戻しながら10時間攪拌する。TLC で原料の消失または減少を確認し、再び 0 °C に冷却し、蒸留水 (100 mL) 滴下し、しばらく攪拌する。攪拌後、ジクロロメタン (30 mL x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 1.92 g を得る。(大量の場合は反応停止後、減圧濃縮しジクロロメタンを1/10ぐらいまで減らしてから、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄する。) このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 → 1/1 または Tol/EtOAc = 20/1 → 10/1) で精製し、**146** を 1.79 g (87%) 得た。また、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、黄色針状晶を得た。

146 黄色針状晶: mp 96.1 °C (Hex/AcOEt); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 16.61 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.7, 168.6, 166.9, 163.6, 156.0, 138.3, 130.4, 121.6, 109.5, 108.8, 103.2, 101.8, 62.1, 55.5, 28.7, 14.1; IR (ATR, cm⁻¹) 3365, 1716; MS (EI) *m/z* (%) 304 ([M]⁺), 258 (base peak), 43; HRMS (EI) *m/z* 304.0946 (304.09468 calcd for C₁₆H₁₆O₆).

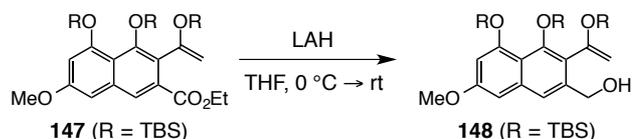
147 の合成



30 mL のナスフラスコに**146** (613.9 mg, 2.02 mmol) を入れ、ジクロロメタン (6 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した後、2,6-ルチジン (2.4 mL, 20.6 mmol), TBSOTf (2.4 mL, 10.4 mmol) を順次加え、5–15分攪拌し、TLCで原料の消失を確認した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、ヘキサン (20 mL x 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物を得る。(大量のときや上手く抽出できないときはジエチルエーテルで抽出し、有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄、ルチジンが大量に含まれていることがあるので、減圧濃縮時はトルエンを入れて共沸させる) このものをNH₃処理したシリカゲル (*n*-hexane/EtOAc = 20/1 または Toluene) で精製し、**147** を定量的に得た。また、ヘキサンまたはヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると無色板状晶が得られた。

119無色板状晶: mp 107.8 °C (Hex/AcOEt); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.65 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.91 (s, 18H), 0.28 (brs, 9H), 0.04 (brs, 3H), -0.09 (brs, 3H), -0.23 (brs, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9, 158.2, 154.4, 151.9, 150.4, 135.6, 130.9, 125.0, 120.1, 120.8, 110.5, 110.4, 100.4, 100.3, 96.7, 96.6, 60.8, 60.7, 55.1, 26.6, 26.6, 26.2, 25.7, 18.8, 18.3, 17.9, 14.1, 14.1, -3.0, -4.2, -4.5, -5.6; IR (ATR, cm⁻¹) 1722; MS (EI) *m/z* (%) 646 ([M]⁺), 589 (base peak), 73; HRMS (EI) *m/z* 646.3536 (646.3541 calcd for C₃₄H₅₈O₆Si₃).

148 の合成



30 mL のナスフラスコに **148** (1.74 g, 2.68 mmol) を入れ, THF (10 mL) に溶解させ, 0 °C に冷却し, LAH (229.5 mg, 6.04 mmol) を加え, 室温に戻す. TLC で原料の消失を確認した後, 再び 0 °C に冷却し 蒸留水 (230 μL), 15% 水酸化ナトリウム水溶液 (230 μL), 蒸留水 (690 μL) を順次, 注意して加える. その中に, 炭酸カリウムを入れ, しばらく攪拌する. 攪拌後, セライト濾過, ろ液を濃縮することで, **148** を 1.12 g (92%) 得た. (大量の場合はナスフラスコに LAH を THF で懸濁している中に **148** の THF 溶液を滴下するとよい. 反応を止める時は溶媒の 5 倍量のジエチルエーテルを入れてから行うとよい) また, ヘキサン/ジエチルエーテルで再結晶し, 無色板状晶を得た.

148 無色板状晶: mp 129.7 °C (Hex/Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 0.18 (brs, 3H), 0.09 (brs, 3H), -0.06 (brs, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.9, 157.7, 154.9, 154.3, 152.6, 150.2, 147.6, 140.7, 138.6, 138.4, 136.9, 129.2, 125.0, 119.2, 118.6, 111.6, 108.7, 108.1, 99.7, 99.2, 97.7, 77.2, 69.7, 63.8, 55.2, 27.9, 27.1, 26.7, 26.3, 26.1, 25.9, 25.6, 18.9, 18.8, 18.5, 18.4, 18.1, -2.0, -3.3, -3.7, -4.5; IR (ATR, cm⁻¹) 3546; MS (EI) m/z (%) 604 ([M]⁺), 547, 457, 415, 301 (base peak), 73; HRMS (EI) m/z 604.3444 (604.34354 calcd for C₃₂H₅₆O₅Si₃).

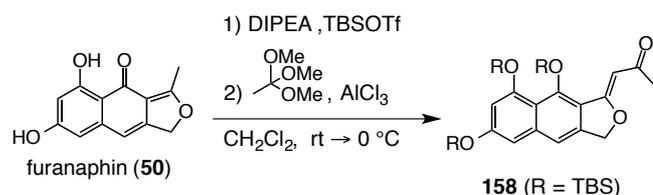
furanaphin (50) の合成



5 mL のナスフラスコに **148** (50.5 mg, 0.08 mmol) を入れ、アルゴン置換し、ジクロロメタン (0.5 mL) に溶解させる。0 °C に冷却した後、1.0 mol/L 三臭化ホウ素 ジクロロメタン溶液 (0.42 mL, 0.42 mmol) を加え、2時間攪拌する。TLCで原料の消失を確認した後、蒸留水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物を得る。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 20/1) で分離精製し、furanaphin (**50**) を 9.2 mg (50%) 得た。(大量の場合は、分液操作を数回に分けて行うとよい。シリカゲルクロマトグラフィーでの精製は、シリカゲルに吸着させてから行う)。また、メタノールで再結晶し、橙色の針状晶を得た。

furanaphin (**50**) 橙色針状晶: mp 218-219 °C (MeOH); ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) 14.28 (5-OH, s, 1H), 9.17 (7-OH, s, 1H), 6.40 (9-CH, dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.35 (8-ArH, d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.17 (6-ArH, d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.51 (1-CH₂, d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.67 (10-CH₃, s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) 184.8 (C3), 184.3 (C4), 167.4 (C5), 164.7 (C7), 143.9 (C8a), 143.5 (C9a), 115.2 (C3a), 111.7 (C4a), 107.4 (C9), 104.7 (C8), 100.5 (C6), 77.6 (C1), 16.1 (C10); IR (ATR, cm^{-1}) 3333, 1650; MS (EI) m/z 231 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 230 ($[\text{M}]^+$, base peak); HRMS (EI) m/z 230.0575 (230.0579 calcd for C₁₃H₁₀O₄).

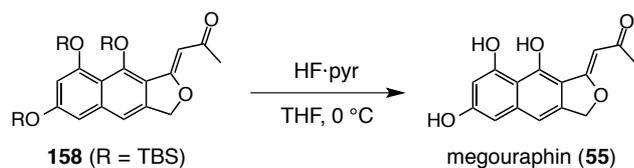
158 の合成



ヒートガンでよく乾燥させた 50 mL のナスフラスコに **50** (199.1 mg, 0.863mmol) を入れアルゴン置換し、ジクロロメタン (20 mL) に懸濁させる。室温でDIPEA (1.2 mL, 6.88 mmol), 減圧蒸留で精製し褐色のアンフルに密封した TBSOTf (1.6 mL, 6.96 mmol) を順次加え、1時間攪拌すると淡黄色透明になる。0 °Cに冷却した後、常圧蒸留で精製し褐色のアンフルに密封したオルト酢酸トリメチル (1.1 mL, 8.64 mmol) を加え、アルゴン気流下、塩化アルミニウム (347.2 mg, 2.60 mmol) をやや激しく攪拌しながら加えると暗色になる。1時間攪拌し、TLCで原料の消失または減少を確認し、あらかじめ用意しておいた蒸留水 (150 mL) と酢酸エチル (100 mL) 入れた300 mLの三角フラスコに注いでしばらく攪拌する。攪拌後、セライト濾過し、そのろ液を酢酸エチル (50 mL x 3)で抽出した。その有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 1.05 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 10/1) で精製し、**158** を 305.4 mg (57%) 得た。また、石油エーテルで再結晶すると無色板状晶を得た

158 無色板状晶;mp 124.8 – 127.5 °C ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.16 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), -0.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.9, 166.3, 155.6, 155.1, 151.7, 139.7, 139.1, 120.0, 119.4, 112.9, 111.6, 108.6, 101.3, 77.21, 75.0, 31.3, 26.6, 26.1, 25.6, 18.8, 18.2, -3.0, -3.8, -4.23, -4.28, -4.5; IR (ATR, cm^{-1}) 1603; MS (EI) m/z 614 ($[\text{M}]^+$), 557 (base peak), 73; HRMS (EI) m/z 614.3260 (614.32789 calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_3$).

megouraphin (55) の合成



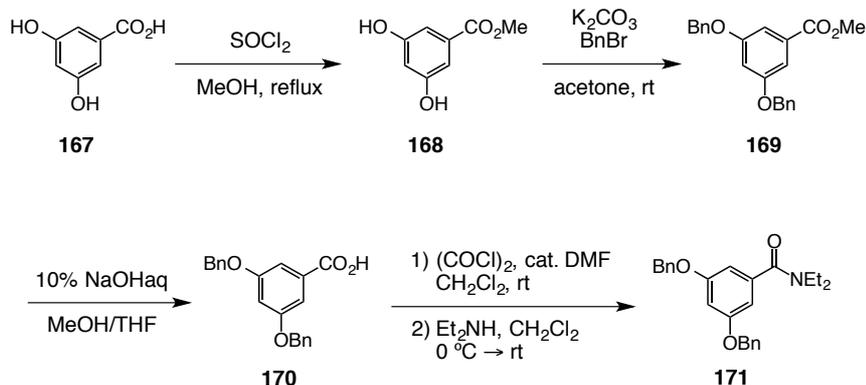
50 mL のポリプロピレン容器に **158** (256.0 mg, 0.416 mmol) を入れ, THF (6.2 mL) に溶解させ, 0 °C に冷却した後, フッ化水素ピリジン (0.17 mL, 1.44 mmol) を加え, 12 時間攪拌する. TLCで原料の消失を確認し, 5倍量のジエチルエーテル (30 mL) を加え, 吸引濾過をすると, 残渣にmegouraphin (**55**) を 112.4 mg (99%) 得た.

megouraphin (**55**) 黄色粉末: mp 180 °C (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.05 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 200.6, 158.8, 157.6, 146.4, 140.4, 140.2, 125.0, 109.9, 108.8, 107.7, 101.9, 100.7, 99.2, 75.3, 30.1; IR (ATR, cm^{-1}) 3078, 1644; MS (CI) m/z (%) 273 ($[\text{M}]^+$), 79 (base peak); HRMS m/z 273.0745 (273.07629 calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5$).

第四章

第二節 uroleuconaphin B₁の合成研究

171 の合成

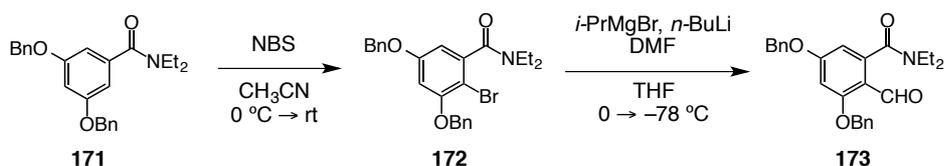


20 mLのナスフラスコに **167** (1.00g 6.49 mmol) を入れ、メタノール (6.5 mL) に溶解または懸濁させ、塩化チオニル (0.56 mL, 7.71 mmol) を注意しながら滴下し、冷却装置を備え付け、18時間、加熱還流する。TLC で原料の消失または減少を確認し、減圧濃縮し、反応混合物 **168** を 1.10 g 得た。このものを 30 mL のナスフラスコに移し、アセトン (7.5 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (3.62g, 26.2 mmol) を加え、ベンジルブロマイド (2.3 mL, 19.3 mmol) を注意しながら加え、24時間、激しく攪拌する。TLC で原料の消失または減少を確認した後、メタノール (10 mL) を加え、しばらく攪拌する。攪拌後、セライト濾過し、ろ液を減圧濃縮すると反応混合物 **169** を 3.58 g 得た。続いてこのものを、50 mL のナスフラスコに移し、メタノール/THF (9.3 mL/9.3 mL) に溶解させ、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (9.3 mL) を加え、3時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認後、減圧濃縮によって溶媒を除き、蒸留水 (30 mL) を加え、6 M 塩酸水溶液を十分酸性になるまで加えると、白色の固体が析出する。吸引濾過し、残渣をデシケーター (減圧下, 50 °C, 五酸化二リン) で乾燥すると反応混合物 **170** を 2.18 g 得た。これを 50 mL のナスフラスコに入れ、ジクロロメタン (25 mL) に懸濁させ、オキサリクロライド (1.12 mL, 13.0 mmol) を加え、触媒量のDMF (75 μ L, 0.96 mmol) を加

える。2時間攪拌した後、TLC で原料の消失または減少を確認し、減圧濃縮する。得られた反応混合物にジクロロメタン (25 mL) を入れ溶解させ、0 °Cに冷却し、ジエチルアミン (3.4 mL, 32.7 mmol) を注意しながら滴下する。滴下終了後、室温にもどし、3時間攪拌する。TLC で原料の消失または減少を確認し、再び 0 °Cに冷却し、1 M 塩酸水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチル (60 mL, 30 mL x 2) で抽出した。有機層を蒸留水 (30 mL x 2)、飽和食塩水 (60 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 2.79 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1 → 2/1) で精製すると、アミド **171** を 2.26 g (5段階, 89%) 得た。また、ヘキサン/ジクロロメタンで再結晶し、無色針状晶を得た。

171 無色針状晶: mp 92.0 °C (Hex/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.30 (m, 10H), 6.63 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 4H), 3.51 (br s, 2H), 3.20 (br s, 2H), 1.22 (br s, 3H), 1.01 (br s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6, 159.8, 139.1, 136.5, 128.6, 128.0, 127.4, 105.3, 102.9, 70.1, 43.1, 39.0, 14.1, 12.8; IR (ATR, cm⁻¹) 1643; MS (EI) *m/z* (%) 390 ([M+H]⁺), 389 ([M]⁺), 318, 298, 225, 181, 91 (base peak); HRMS *m/z* 389.1990 (389.19908 calcd for C₂₅H₂₇NO₃).

173 の合成

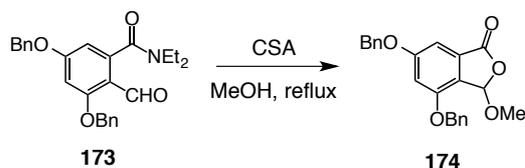


50 mL のナスフラスコ **171** (2.00 g, 5.14 mmol) を入れ、アセトニトリル (8 mL) に懸濁させて、0 °Cに冷却する。そこにアセトニトリル (16 mL) に溶かしたNBS (910.2 mg, 5.14 mmol) を滴下すると、無色透明になる。室温にもどし、3時間攪拌し、TLC で原料の消失を確認し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。その有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 **172** を 2.64 g 得た。この反応混合物 **172** を 100 mL のナスフラスコに移し、あらかじめトルエンを入れ減圧濃縮し、微量の水を取り除いておく。ヒートガンでよく乾燥しアルゴン置換した 200 mL のナスフラスコに THF (18 mL) を入れ、0.73 mol/L イソプロピルマグネシウムブロマイド THF溶液 (9.5 mL, 6.93 mmol, 関東化学) を入れ、0 °Cに冷却する。そこに 1.64 mol/L *n*-BuLi ヘキサン溶液 (8.5 mL, 13.9 mmol, 関東化学) を滴下し、30分攪拌後、-78 °Cに冷却する。そこへ、用意しておいた反応混合物 **172** を THF (18 mL) に溶かし、ガスタイトシリンジで滴下した。1時間攪拌後、脱水DMF (1.8 mL, 23.2 mmol, 関東化学) を滴下し、3時間攪拌する。TLC で原料の消失または減少を確認後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (60 mL) を加えてから、室温でしばらく攪拌する。攪拌後、酢酸エチル (40 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 2.6 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 → 1/1) で精製し、アルデヒド **173** を 2.05 g (2段階, 87%) 得た。

173 無色角柱晶: mp 114.7-115.0 °C (Hex/EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.39 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 10H), 6.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 187.5, 169.5, 164.3, 163.0, 141.3, 135.5, 128.7, 128.4, 128.3, 127.4, 127.2, 115.5, 105.5, 100.1, 70.7, 70.4, 42.2, 38.5, 13.4, 12.0; IR (ATR, cm⁻¹) 2873, 1671, 1627; MS (EI) *m/z* (%) 417 ([M]⁺), 388, 91 (base peak); HRMS *m/z* 417.1958 (417.19399 calcd for C₂₆H₂₇NO₄).

174 の合成



200 mL のナスフラスコに **173** (15.5 g, 37.2 mmol) を入れ、メタノール (65 mL) に溶解させ、CSA (12.9 g, 55.5 mmol) を入れ、冷却装置を備え付け、20時間、加熱還流する。TLC で原料の消失または減少を確認し、減圧濃縮し、溶媒を除去する。そこへ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) を入れ、ジエチルエーテル (200 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (150 mL), 飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 13.8 g を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) で精製し、ラクトン **174** を 12.9 g (92 %) 得た。また、ヘキサンジクロロメタンで再結晶し、無色針状晶を得た。

174 無色針状晶: mp 110.5-111.0 °C (Hex/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 - 7.31 (m, 10H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.57 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5, 162.7, 155.1, 135.76, 135.72, 130.0, 128.69, 128.67, 128.3, 128.2, 127.5, 127.0, 107.1, 102.1, 100.2, 70.6, 70.4, 56.1; IR (ATR, cm⁻¹) 1768; MS (EI) *m/z* (%) 376 ([M]⁺), 344, 285, 181, 121, 91 (base peak), 65; HRMS (EI) *m/z* 376.1305 (376.13106 calcd for C₂₃H₂₀O₅).

175 の合成

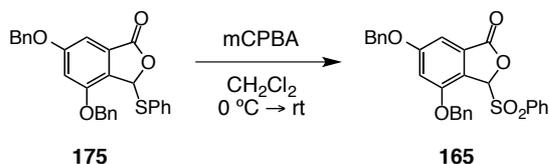


300 mL のナスフラスコに **174** (12.9g, 34.3 mmol) を入れ、トルエン (125 mL) に懸濁させ、チオフェノール (5.2 mL, 50.6 mmol), CSA (1.60 g, 6.88 mmol) を順次加え、80 °C で攪拌する。3時間攪拌後、TLC で原料の消失または減少を確認し、室温にもどし、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL, 150 mL x 2) で抽出した。有機層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL x 2), 飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 17.0 g 得た。

このものをシリカゲルクロマトグラフィー(*n*-hexane/EtOAc = 2/1 → 1/1) で原点処理し、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、**175** を 13.0 g (83%) 得た。

175 無色針状晶: mp 112.5-113.0 °C (Hex/AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55 - 7.20 (m, 15H), 6.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1, 162.2, 154.0, 135.7, 134.2, 130.6, 128.9, 128.87, 128.83, 128.7, 128.38, 128.30, 127.6, 127.1, 106.9, 100.0, 85.4, 70.6, 70.4; IR (ATR, cm^{-1}) 1761.; MS (CI) m/z (%) 455 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 345 (base peak), 255, 199, 111, 91, 41; HRMS (CI) m/z 455.1329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (455.13169 calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}$).

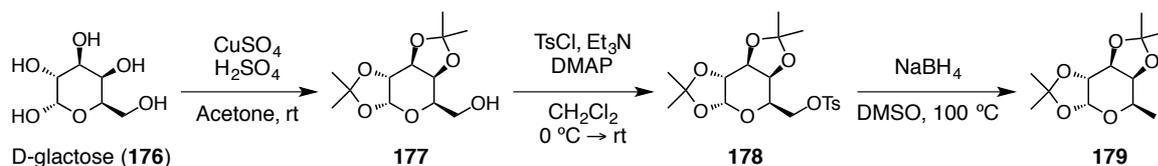
165 の合成



500 mL のナスフラスコに **175** (13.0 g, 26.7 mmol) を入れ、ジクロロメタン (265 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、25% 含水 *m*CPBA (23.0g, 99.9 mmol) 入れ、24時間攪拌する。TLC で原料の消失または減少を確認し、0 °C に冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム (200 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL, 100 mL x 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL x 2), 飽和食塩水 (200 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物を得る。シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 → 1/1) である程度精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶を繰り返し行い、**165** を 9.6 g (74%) 得た。

165 無色針状晶: mp 153.8-155.3 °C (Hex/AcOEt); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88-7.86 (m, 2H), 7.66-7.35 (m, 14H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6, 163.2, 155.7, 135.5, 135.4, 135.3, 134.6, 129.8, 129.4, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.6, 127.3, 120.5, 107.7, 101.1, 90.2, 71.0, 70.8; IR (ATR, cm⁻¹) 1792; MS (CI) *m/z* (%) 487 ([M+H]⁺), 345 (base peak), 143, 91; HRMS (CI) *m/z* 487.1210 ([M+H]⁺) (487.12152 calcd for C₂₈H₂₃O₆S).

179 の合成

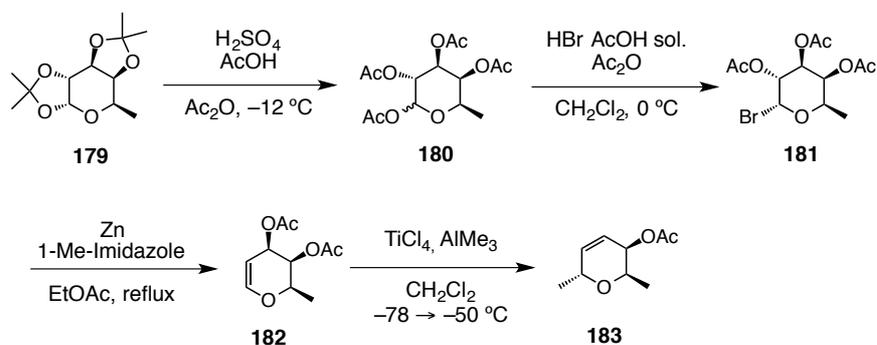


50 mL のナスフラスコにガラクトース (**176**) (1.00 g, 5.55 mol) を入れ、アセトン (20 mL) に懸濁させ 硫酸銅無水物 (2.23 g, 13.9 mmol), 濃硫酸 (0.1 mL) を順次加え, 24時間, 激しく攪拌する. TLC 原料の消失または減少を確認し, 水酸化カルシウムを入れ, pH 6 – 7 にし, セライト濾過, ろ液を減圧濃縮し, 反応混合物 1.55 g を得る. このものを 50 mL のナスフラスコに入れ, ジクロロメタン (17.5 mL) に溶解させ 0 °C に冷却し, トリエチルアミン (1.82 mL, 13.1 mmol), DMAP (73.7 mg, 0.60 mmol), トシルクロライド (1.25 g, 6.55 mmol) を順次加え, 室温に戻す. 3時間攪拌後, TLC で原料の消失を確認し, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え, ジクロロメタン (10 mL x 3) で抽出した. 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 2.77 g 得た. 続いて反応混合物を 100 mL のナスフラスコに移し, ジメチルスルホキシド (18 mL) に溶解させ, 水素化ホウ素ナトリウム (2.54 g, 67.1 mmol) を入れ, 冷却装置を備え付け, 100 °C で 24時間攪拌する. TLC で原料の消失を攪拌後, 蒸留水 (45 mL) を加え, しばらく攪拌する. (大量の場合は蒸留水を入れた三角フラスコに注ぎ攪拌する) 攪拌後, ジエチルエーテル (40 mL x 3) で注意しながら抽出し, 有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄, 無水硫酸マグネシウムで乾燥, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 1.44 g を得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 50/1 → 30/1) で精製し, **179** を 980.7 mg (3段階, 72%) 得た.

179 無色油状物: $[\alpha]_D^{21} -54.7$ (c 1.00, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (dq, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 108.9, 108.2, 96.5, 73.5, 70.9, 70.3, 63.4, 26.03, 26.02, 24.9, 24.4, 15.9; IR (ATR, cm⁻¹) 1253, 1209, 1067; MS (CI) *m/z* (%)

245 ($[M+H]^+$), 229 (base peak), 187, 129; HRMS m/z 245.1383 ($[M+H]^+$) (245.13889 calcd for $C_{12}H_{21}O_5$).

183 の合成

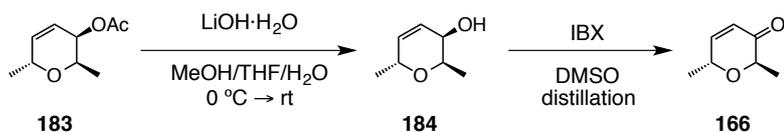


1L の二口ナスフラスコに あらかじめトルエンで共沸しておいた**179** (34.8 g, 142.5 mmol) を入れておき, 無水酢酸 (250 mL), 酢酸 (110 mL) を入れ, $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し, 濃硫酸 (7.5 mL) を加え, 3日間攪拌する. 攪拌後, 氷 (500 g) が入った1 L のビーカーをあらかじめ用意しておき, その中に注ぎ込み, 氷が溶けるまで攪拌する. 攪拌後, ジクロロメタン (200 mL x 5) で抽出し, 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物を得る. そこに飽和炭酸水素ナトリウム (500 mL) を入れ, 酢酸エチル (500 mL x 3) で抽出し, 有機層を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 32.9 g を得た. このものを 500 mL のナスフラスコに移し, ジクロロメタン (170 mL) に溶解させ, 無水酢酸 (17 mL) を入れ, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却する. そこへ33% 臭化水素 氷酢酸溶液 (71 mL) を滴下した. TLC で原料の消失を確認した後, 氷 (300 g) が入った1 L の三角フラスコをあらかじめ用意しておき, その中に注ぎ込み, 氷が溶けるまで攪拌する. 攪拌後, 酢酸エチル (400 mL, 150 mL x 2) で抽出し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (150 mL), 飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 37.6 g を得る. 次に冷却装置と滴下ロートを備え付けた500 mL の三口フラスコに, 亜鉛末 (41.4 g) を入れ, 酢酸エチル (100 mL) に懸濁させ, 1-メチルイミダゾール

(8.5 mL) を加え、10分、加熱還流する。そこへ先ほど得られた反応混合物を酢酸エチル (150 mL) に溶解させ、滴下ロートに移し、加熱還流しながら滴下する。滴下終了後、2時間攪拌し、TLC で原料の消失または減少を確認し、室温に戻し、吸引濾過し、ろ液を減圧濃縮すると、反応混合物 38.1 g が得られる。このものをシリカゲルクロマトグラフィーで或る程度精製し、粗精製物 18.4 g 得た。このものを、滴下ロートを二つ備え付けた 1 L の三口フラスコに移し、アルゴン置換をし、ジクロロメタン (430 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却する。四塩化チタン (14 mL, 127.3 mmol) を滴下ロートで15分かけて滴下した後、2.0 mol/L トリメチルアルミニウム ヘキサン溶液 (43 mL, 86 mmol) を滴下ロートで25分かけて滴下する。滴下後、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温し、27時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認した後、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ のまま、6 M 塩酸水溶液 (100 mL) を滴下し、室温に戻るまで攪拌する。攪拌後、全体量の1/3程度まで濃縮し、ジエチルエーテル (250 mL, 100 mL x 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (250 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物を得る。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 1/0 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1) で精製し、**183** を 11.4 g (4段階, 72%) 得た。

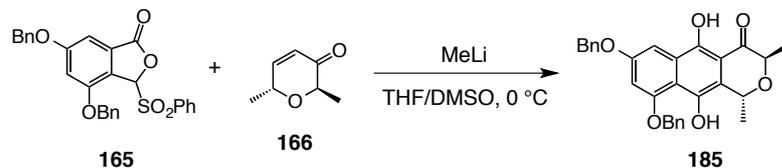
183 淡黄色油状物: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -364 (c 1.00, CHCl_3): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.99 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 5.87 (ddd, $J = 10.0, 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.98 (ddd, $J = 4.8, 2.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.43 (qt, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.04 (qd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9, 136.2, 121.7, 68.5, 66.2, 65.3, 21.0, 18.1, 16.1; IR (neat, cm^{-1}) 1728; MS (CI) m/z (%) 171 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 126, 111, 84 (base peak), 43; HRMS m/z 171.1014 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (171.10211 calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$).

166 の合成



500 mL のナスフラスコに **183** (10.9 g, 64.0 mmol) を入れ，メタノール/THF/H₂O (64 mL/64mL/64mL) に溶解させ，0 °Cに冷却し，水酸化リチウム一水和物 (8.1 g, 194.7 mmol) を入れ，室温に戻し，22時間攪拌する．TLC で原料の消失または減少を確認した後，減圧濃縮し，溶媒を除去し，飽和食塩水 (200 mL) と食塩を加え，ジクロロメタン (100 mL x 4) で抽出した．水層に目的物が残っていたため，pH 4ぐらいになるように塩酸水溶液を入れ，ジエチルエーテル (150 mL x 2) で抽出した．二つの有機層を一つにし，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，濾過，減圧濃縮し，反応混合物を得た．このものをシリカゲルクロマトグラフィーである程度精製し，粗精製物 9.88 g を得た．続いてこのものを，1 L の丸底フラスコに移し，ジメチルスルホキシド (230 mL) に溶解させ，IBX (32.3 g, 115.3 mmol) を加える．2時間攪拌し，TLC で原料の消失を確認した後，蒸留水 (250 mL) を加えると固体が析出する．これを吸引濾過し，ろ液をジエチルエーテル (100 mL x 3) で抽出し，有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，濾過，減圧濃縮し，反応混合物 8.52 g を得た．このものをガラスチューブオーブン (0.1 mmHg, 100 °C) で蒸留精製し，エノン **166** を 5.87 g (72%) 得た．

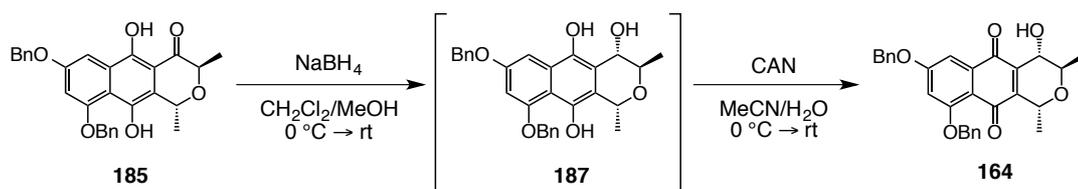
166 淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{22}$ -109.5 (c 1.00, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.95 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (qdd, J = 7.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.2, 151.9, 124.6, 73.3, 65.8, 18.7, 15.2; IR (ATR, cm⁻¹) 1688; MS (CI) m/z (%) 127 ([M+H]⁺), 99, 82 (base peak), 43; HRMS m/z 127.0750 ([M+H]⁺) (127.0759 calcd for C₇H₁₁O₂).



ヒートガンでよく乾燥させた 10 mL のナスフラスコに 脱水のジメチルスルホキシド (0.4 mL) を加え 0 °C に冷却し, 1.1 mol/L メチルリチウム ジエチルエーテル溶液 (0.18 mL, 0.198 mmol, 関東化学) を加える. そこに脱水ジメチルスルホキシド (1 mL, 関東化学) に溶解させた **165** (48.3 mg, 0.1 mmol) を滴下し, 5 分間攪拌する. ついで THF (2 mL) に溶解させた **166** (25.0 mg, 0.198 mmol) を滴下すると, 赤紫色になる. 1 時間攪拌し, TLC で原料の消失または減少を確認し, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) を加え, ジエチルエーテル (5 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 57.6 mg を得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 20/1 [大量の場合は 3/1]) で精製し, **185** を 35.8 mg (77%) 得た.

185 黄色固体: mp 175.8-176.0 °C (Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{22}$ -12.8 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.76 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 11H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.67 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 203.1, 156.5, 156.0, 153.2, 139.6, 136.2, 134.5, 129.17, 129.13, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 126.4, 119.0, 115.4, 108.1, 103.6, 97.2, 72.0, 70.3, 69.4, 67.3, 17.4, 16.3; IR (ATR, cm⁻¹) 3379, 1645; MS (EI) *m/z* (%) 470 ([M]⁺), 379, 337, 91 (base peak); HRMS *m/z* 470.1731 (470.17292 calcd for C₂₉H₂₆O₆).

164 の合成

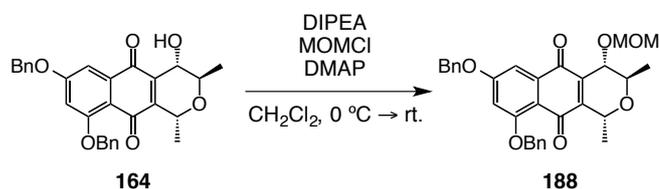


100 mL のナスフラスコに **185** (472.0 mg, 1.00 mmol) を入れ、ジクロロメタン/メタノール (10 mL/10 mL) に懸濁させて、0 °C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (85.2 mg, 2.25 mmol) を加え、室温にして、1時間攪拌すると淡黄色透明になる。TLC で原料の消失または減少を確認し、0 °C で 1 M 塩酸水溶液 (50 mL) を加え、気泡の発生がある程度おさまるまで攪拌し、酢酸エチル (50 mL, 25 mL x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、淡黄色の反応混合物 480.0 mg 得た。このものを 100 mL のナスフラスコに入れ、アセトニトリル/水 (18 mL/2 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却し、やや激しく攪拌しながら CAN (1.09 g, 1.98 mmol) を加えると、黄色の懸濁液となる。室温に戻し、1時間攪拌後、TLC で原料の消失または減少を確認し、蒸留水 (100 mL) を加え、ジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 474.6 mg 得た。このものを 20倍量のシリカゲルに吸着させて、シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc/CH₂Cl₂ = 3/1/1) で精製すると **164** を 426.0 mg (90%)、単一のジアステレオマーで得た。

164 黄色針状晶: mp 185.5-190.0 °C (Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{21}$ -26.5 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53-7.31 (m, 11H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.97 (qd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 186.2, 181.1, 163.6, 160.8, 149.5, 138.1, 135.7, 135.5, 135.3, 128.8, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 126.6, 114.8, 106.6, 104.6, 70.9, 70.6, 67.65, 67.62, 67.1, 19.2, 18.6; IR (ATR, cm⁻¹) 3544, 1645; MS (EI) *m/z* (%) 470 ([M]⁺), 452, 426, 335, 91 (base peak); HRMS *m/z* 470.1735

(470.17292 calcd for C₂₉H₂₆O₆).

188 の合成

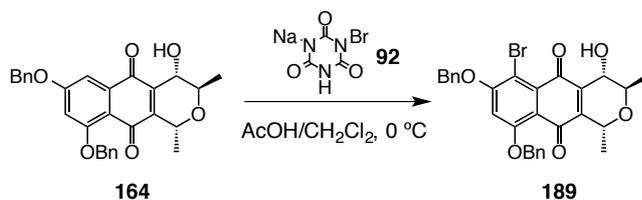


100 mL のナスフラスコに 精製して間もない**164** (1.00 g, 2.13 mmol) を入れ, ジクロロメタン (25 mL) に溶解させ, 0 °Cに冷却し, DMAP (259.8 mg, 2.12 mmol), DIPEA (3.8 mL, 21.8 mmol), MOMCl (0.8 mL, 10.5 mmol) を順次加え, 室温に戻し, 2日間攪拌する.

TLC で原料の消失または減少を確認し, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え, 酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した. 有機層を飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 濾過, 減圧濃縮し, 反応混合物 1.1 g を得た. このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で精製し, **188** を定量的に得た.

188 黄色針状晶: mp 134.8-136.0 °C (Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{20} +121.5$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54-7.30 (m, 11H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (br s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (qd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 4.27 (qd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 183.7, 181.8, 163.5, 160.5, 149.7, 136.1, 136.0, 135.8, 135.4, 128.79, 128.73, 128.5, 127.9, 127.6, 126.6, 115.2, 106.4, 104.3, 97.1, 70.8, 70.6, 70.0, 69.6, 64.4, 55.9, 20.2, 16.5; IR (ATR, cm⁻¹) 1654; MS (EI) *m/z* (%) 514 ([M]⁺), 470, 452, 423, 379, 363, 91 (base peak); HRMS *m/z* 514,2015 (514.19914 calcd for C₃₁H₃₀O₇).

189 の合成

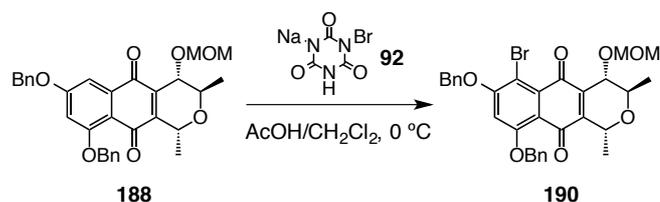


50 mL のナスフラスコに精製して間もない **164** (302.2 mg, 0.642 mmol) を入れ、酢酸/ジクロロメタン (13.5 mL/6.6 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、ブロモ化剤 **92** (219.6 mg, 0.954 mmol) を加え、1時間攪拌し、TLC で原料の消失または減少を確認し、蒸留水 (80 mL) を加え、ジクロロメタン (20 mL x 4) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 376.1 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 5/1) で精製し、**189** を 328.1 mg (93%) 得た。

189 黄色針状晶: mp 143.8-144.0 °C (Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{22} +28.2$ (c 1.00, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.31 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (br q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.45 (br s, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 185.2, 180.5, 160.2, 159.7, 147.5, 139.9, 135.5, 134.8, 132.5, 128.87, 128.84, 128.5, 128.2, 126.8, 126.6, 116.3, 105.4, 104.1, 71.45, 71.42, 67.4, 67.2, 66.8, 18.8, 18.4; IR (ATR, cm⁻¹) 3501, 1654; MS (EI) *m/z* (%) 550 ([M+2]⁺), 548 ([M]⁺), 532, 530, 506, 504, 425, 415, 413, 335, 91 (base peak); HRMS *m/z* 548.0823 (550.08139 calcd for C₂₉H₂₅O₆Br).

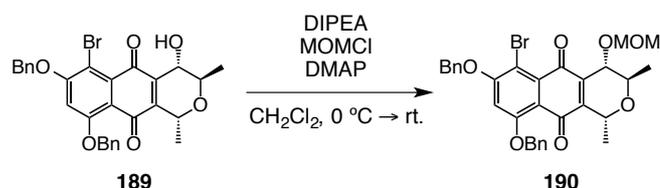
190 の合成

188 からの合成



50 mL のナスフラスコに 精製して間もない **188** (299.6 mg, 0.583 mmol) を入れ、酢酸/ジクロロメタン (11.5 mL/5.8 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、ブロモ化剤 **92** (200.6 mg, 0.872 mmol) を加え、1時間攪拌し、TLC で原料の消失または減少を確認し、蒸留水 (80 mL) を加え、ジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 376.1 mg を得た。このものを数回シリカゲルクロマトグラフィー ($n\text{-hexane/EtOAc} = 5/1 \rightarrow 3/1$) で精製し、**190** を 275.1 mg (80%) 得た。

189 からの合成

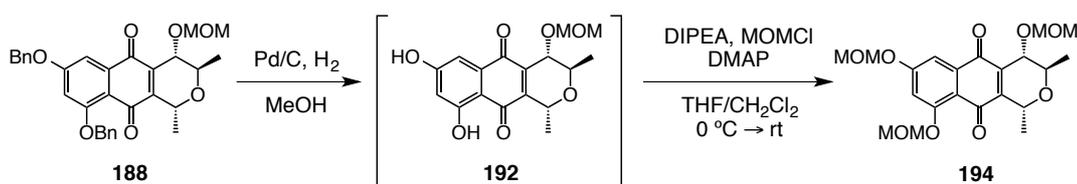


30 mL のナスフラスコに **189** (487.9 mg, 0.890 mmol) を入れ、ジクロロメタン (9 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、DIPEA (8.0 mL, 45.9 mmol), DMAP (108.4 mg, 0.88 mmol), MOMCl (1.8 mL, 23.6 mmol) を順次加え、24時間攪拌した。原料が残っていたため、さらにDIPEA (1.55 mL, 0.88 mmol), MOMCl (338 μL , 4.45 mmol) 加え、24時間攪拌したが、原料が残っていたため、さらにDIPEA (1.55 mL, 0.88 mmol), MOMCl (338 μL , 4.45 mmol) 加え、24時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認したので、蒸留水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出し、有機層を蒸留水 (40 mL x 2), 飽和食塩水 (80 mL)

で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 640.2 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で精製し、**190** を 484.7 mg (92%) 得た。また、少量をヘキサンで再結晶し、黄色針状晶を得た。

190 黄色針状晶: mp 116.5-118.2 °C (Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{20} +182.0$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.30 (m, 10H), 6.72 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.15 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (qd, *J* = 6.8 Hz, 1.2 Hz), 4.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 4.25 (qd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 183.6, 181.3, 160.1, 159.1, 147.4, 137.9, 135.6, 134.9, 133.9, 128.87, 128.82, 128.5, 128.2, 126.8, 126.7, 116.6, 104.6, 103.7, 97.0, 71.4, 71.3, 70.0, 69.2, 63.8, 55.8, 19.5, 16.2; IR (ATR, cm⁻¹) 1652; MS (EI) *m/z* (%) 594 ([M+2]⁺), 592 ([M]⁺), 532, 530, 503, 501, 469, 443, 441, 399, 397, 347, 181, 91 (basepeak), 65, 45; HRMS *m/z* 592.1113 (594.1076 calcd for C₃₁H₂₉O₇Br).

194 の合成

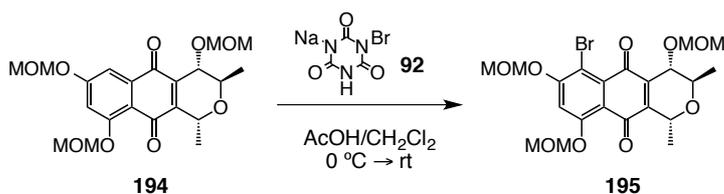


200 mL のナスフラスコに **188** (575.1mg, 1.12 mmol) を入れ、メタノール (56 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却し、アスピレーターで簡易的にアルゴン置換をする。そこにパラジウム炭素を入れ、水素バルーンを備え付け、室温で激しく1時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認した後、セライト濾過し、ろ液を減圧濃縮し、メタノールをしっかりと除去し、反応混合物 381.9 mg を得た。このものを 50 mL のナスフラスコに入れ、ジクロロメタン (11.2 mL), THF (3.7 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、DMAP (136.6 mg, 1.11 mmol), DIPEA (4.0 mL, 22.9 mmol), MOMCl (0.85 mL, 11.2 mmol) を順次加え、室温

に戻し、2時間攪拌する。TLC で原料の消失を確認した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 480.0 mg を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) で精製し、**194** を 460.7 mg (2段階, 97%) 得た。

194 黄色針状晶: mp 103.1-103.9 °C (Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{21} +116.2$ (c 1.00, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (qd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 183.4, 182.1, 162.0, 159.1, 149.6, 136.4, 135.6, 115.9, 109.1, 107.4, 97.1, 95.1, 94.1, 69.9, 69.5, 64.3, 56.6, 56.5, 55.9, 20.1, 16.4; IR (ATR, cm⁻¹) 1655; MS (EI) *m/z* (%) 422 ([M]⁺), 378, 362, 346, 334, 316, 302, 289, 273, 257, 242, 229, 45 (base peak); HRMS *m/z* 422.1577 (422.15767 calcd for C₂₁H₂₆O₉).

195 の合成



20 mL のナスフラスコに **194** (125.8 mg, 0.297 mmol) を入れ、酢酸/ジクロロメタン (6 mL/3 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、ブロモ化剤 **92** (103.1 mg, 0.448 mmol) を加え、室温にもどし、1時間攪拌した。TLC で原料の消失または減少を確認し、蒸留水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL x 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮し、反応混合物 178.1 mg を得た。こ

のものをシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) で精製し, **195** を 101.8 mg (71%) 得た.

195 橙色タール状物: $[\alpha]_D^{23} +179.6$ (c 1.33, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.84 (qd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 4.25 (qd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 183.4, 181.5, 159.1, 157.8, 147.3, 138.1, 133.8, 117.7, 107.3, 105.7, 97.0, 95.5, 95.1, 70.0, 69.1, 63.7, 56.8, 56.7, 55.8, 19.4, 16.2; IR (ATR, cm⁻¹) 1662; MS (EI) *m/z* (%) 502 ([M+2]⁺), 500 ([M]⁺), 440, 396, 377, 301, 45 (base peak); HRMS *m/z* 500.0708 (502.06613 calcd for C₂₁H₂₅O₉Br).

第五章の実験

・抗細菌活性及び抗真菌活性試験

下記の菌株を検定菌として抗細菌活性を行った。

Staphylococcus aureus NBRC15035

Mycobacterium smegmatis NBRC3082

Bacillus subtilis NBRC3134

Klebsiella pneumoniae NBRC 3512

Pseudomonas aeruginosa NBRC 12582

1) YP 培地の調製

MgSO₄·7H₂O 0.1% (ナカライテスク)

Yeast extract 0.2% (ナカライテスク)

Polypeptone 1% (和光純薬工業)

蒸留水

全試薬を溶解させ、120 °C、20 分間、オートクレーブで湿熱滅菌した。また、寒天培地は 1.5%の寒天末を加える。

2) 活性試験

ペトリ皿で保存している検定菌の白金耳量を 2mL の YP 液体培地に植菌し、*S. aureus* の場合は 37 °Cで、それ以外の検定菌は 30°Cで、OD₆₀₀ が 0.6–0.8 になるまで培養した。

この前培養液を 1000 倍希釈になるように YP 液体培地に加え、得られた懸濁液を 96 穴プレートに 1 ウェル 100 μL ずつ分注した。さらに、各濃度のサンプル (DMSO) 溶液を 1 μL ずつ添加して、相当する温度で静置培養した。活性の評価は発育が阻止された最低濃度をもって MIC (最小発育阻止濃度) 値とした。

Candida albicans NBRC 1393 を検定菌として抗菌活性試験を行った。

1) サブロー培地の調製

Glucose 1% (ナカライテスク)

Polypeptone 4% (和光純薬工業)

蒸留水

全試薬を溶解させ、120 °C、20 分間、オートクレーブで湿熱滅菌した。また、寒天培地は 1.5%の寒天末を加える。

2) 活性試験

ペトリ皿で保存している検定菌の白金耳量を 2 mL のサブロー液体培地に植菌し、30 °C で、OD₆₀₀ が 0.6–0.8 になるまで培養した。この前培養液を 1000 倍希釈になるようにサブロー液体培地に加え、得られた懸濁液を 96 穴プレートに 1 ウェル 100 μL ずつ分注した。さらに、各濃度のサンプル (DMSO) 溶液を 1 μL ずつ添加して、30 °C で静置培養した。活性の評価は発育が阻止された最低濃度をもって MIC (最小発育阻止濃度) 値とした。

- ・ 昆虫病原菌 (不完全菌, 昆虫疫病菌) を検定菌とした抗菌活性

下記の菌株を検定菌として抗細菌活性を行った。

Lecanicillium sp. (不完全菌)

Conidiobolus obscurus (昆虫疫病菌)

培地 (1% 酵母エキス加用 Sabouraud ブドウ糖寒天) を高圧滅菌後、冷却して所定濃度の色素を加え 3cm シャーレに流し固め、その中央に菌を植えて 25 °C 暗黒で 14 日培養し、菌叢の直径を測る。

・ORAC 活性試験

Prior らの方法³³⁾に準じた方法で測定した。96 穴プレートに、適宜希釈した試験溶液、トロロックスの標準溶液 (6.25, 12.5, 25, 50 μM) またはブランクを各 35 μL 分注し、フルオレセイン (115 μL , 110.7 nM) 及び AAPH (75 μL , 31.7 mM) を加え、リン酸緩衝液 (75 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$ at pH 6.5) 中 37 $^\circ\text{C}$ で保温した。蛍光強度 (励起波長 485 nm、蛍光波長 528 nm) を 2 分間隔で 2 時間経時的に測定した ($f_{0\text{min}} \sim f_{120\text{min}}$)。下記の式に従い、試験溶液、トロロックス標準溶液及びブランクの曲線下面積 (area under curve, AUC) を算出した。

$$\text{AUC} = (0.5 \times f_{8\text{min}} + f_{10\text{min}} + f_{12\text{min}} + \dots + f_{118\text{min}} + 0.5 \times f_{120\text{min}}) / f_{0\text{min}} \times 2$$

さらに下記の式に従い、トロロックス標準溶液ならびに試験溶液の net AUC を算出した。

$$\text{net AUC} = \text{AUC} - \text{AUC}_{\text{blank}}$$

[AUC : トロロックス標準溶液及び試験溶液の AUC, $\text{AUC}_{\text{blank}}$: ブランクの AUC]

各トロロックス標準溶液の濃度 ($\mu\text{mol/L}$) 及び net AUC から用量反応曲線を作成し、試験溶液の抗酸化能をトロロックスの濃度に換算した ($\mu\text{mol Trolox equivalent (TE)/L}$)。この数値を基に、各化合物 1 g 及び 1 mol の抗酸化活性をトロロックスのモル数に換算して表した ($\mu\text{mol TE equivalent (TE)/g}$ 及び mol TE/mol)。

参考文献

- 1) (a) 石川純, 東京大学出版会, *アブラムシの生物学*, **2000**. (b) 森津孫四郎, *日本原色アブラムシ図鑑*, **1983**.
- 2) (a) 東京出版会, *Encyclopedia of Entomology 昆虫の事典*, P. 23. (b) 平凡社, *世界代博物図鑑*, **1**, 蟲類, P. 266.
- 3) 保育社, *原色和漢薬図鑑 (下)*, P. 224.
- 4) (a) The International Aphid Genomic Consortium; *PLoS Biol* **2010**, *8* (2). (b) Special Issue: The Aphid Genome; *Insect Mol Biol* **2010**, *19* (Suppl. 2).
- 5) Duewell, H.; Human, J. P. E.; Johnson, A. W.; MacDonald, S. F.; Todd, A. R. *Nature* **1948**, *162*, 759-761.
- 6) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Kingston, D. G. I.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 51-61.
- 7) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 62-72.
- 8) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Joshi, B. S.; Scott, P. M.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 72-79.
- 9) Calderbank, A.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Haslam, E.; Kingston, D. G. I.; Todd, L.; Watkins, J. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 80-89.
- 10) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Scott, P. M.; Sheppard, N.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 90-97.
- 11) Cameron, D. W.; Kingston, D. G. I.; Sheppard, N.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 98-104.
- 12) Cameron, D. W.; Chan, H. W. -S.; Kingston, D. G. I. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4363-4368.
- 13) Banks, H. J.; Cameron, D. W.; Craik, J. C. A. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 627-631.
- 14) Brown Jr., K. S.; Cameron, D. W.; Weiss, U. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *6*, 471-476.
- 15) Zhang, G.; He, M.; Xing, Q. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1310-1312.
- 16) Zhang, G.; He, M.; Xing, Q. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2502-2506.
- 17) R. Aggarwal, R. G. F. Giles, I. R. Green, F. J. Oosthuizen and C. P. Taylor, *Org. Biomol.*

Chem. **2005**, *3*, 263-273.

- 18) (a) 堀川美津代, 博士論文 **2008**. (b) Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9072-9076. (c) Horikawa, M.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5515-5518. (d) 吉井裕太, 卒業論文 **2012**.
- 19) (a) Horikawa, M.; Hoshiyama, T.; Matsuzawa, M.; Shugyo, T.; Tanaka, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Ito, T.; Asakawa, Y.; Kaku, H.; Nishii, T.; Inai, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*(8), 1812-1816. (b) 加納由加利, 卒業論文 **2013**. (c) 天野はるか, 卒業論文 **2011**. (d) 星山東燮, 修士論文 **2009**.
- 20) (a) Horikawa, M.; Kikuchi, D.; Imai, T.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Inai, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T. *Heterocycles* **2012**, *85*(1), 95-101. (b) 菊池大介, 卒業論文 **2006**.
- 21) Horikawa, M.; Noguchi, T.; Takaoka, S.; Kawase, M.; Sato, M.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1229-1234.
- 22) Losey, J. E.; Harmon, J.; Ballantyne, F.; Brown, C. *Nature* **1997**, *388*, 269-272.
- 23) Libbrecht, R.; Gwynn, D. M.; Fellowes, M. D. E. *J. Insect Behav.* **2007**, *20*, 25-32.
- 24) (a) 二橋 亮, 『トンボの体色変化と体色多型』, 蚕糸・昆虫バイオテック, **2013**, 82(1), 25-29. (b) 独立行政法人産業技術総合研究所, 『アカトンボがどうして赤くなるのかを解明』
(http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2012/pr20120710/pr20120710.html)
- 25) (a) 独立行政法人産業技術総合研究所, 『昆虫の体色を変化させる共生細菌を発見』
(http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2010/pr20101119/pr20101119.html)
(b) Tsuchida, T.; Koga, R.; Horikawa, M.; Tsunoda, T.; Maoka, T.; Matsumoto, S.; Simon, J.-C.; Fukatsu, T. *Science* **2010**, *330*(6007), 1102-1104.
- 26) Valmalette, J. C.; Dombrovsky, A.; Brat, P.; Mertz, C.; Capovilla, M.; Robichon, A. *Scientific Reports* **2012**, *2*(579), 1-8.

- 27) 相部真希, 卒業論文 **2011**.
- 28) (a) Mitscher, L. A.; Gollapudi, S. R.; Oburn, D. S. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1681-1683.
(b) Gizachew, A.; Berhanu, A.; Gunther, S.; Helmut, D. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1273-1277. (c) Hatano, T.; Uebayashi, H.; Ito, H.; Shiota, S.; Tsuchiya, T.; Yoshida, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *48*, 1121-1127.
- 29) Tsiouras, A.; Goetz, M. A.; Hensens, O. D.; Liesch, J. M.; Ostlind, D. M.; Williamson, J. M.; Dombrowski, A. W.; Ball, R. G.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1279-1282.
- 30) (a) Brockmann, H.; *Angew. Chem.* **1964**, *74*, 863. (b) Zeeck, A.; Christiansen, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *724*, 172-229.
- 31) Singh, S. B.; Cordingley, M. G.; Ball, R. G.; Smith, J. L.; Dombrowski, A. W.; Goetz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5279-5282.
- 32) 前川弘典, 修士論文 **2005**.
- 33) (a) 岩田岳城, 修士論文 **2009**. (b) 曾我部彩香, 卒業論文 **2009**.
- 34) 富岡清 監修, 人名反応に学ぶ有機合成戦略, **2006**.
- 35) Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1087-1097.
- 36) Singh, S. B.; Graham, P. L.; Reamer, R. A.; Cordingley, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3143-3146.
- 37) (a) Gabbutt, C. D.; Heron, B. M.; Thomas, D. A.; Hepworth, J. D.; Partington, S. M.; Kilner, C. *Heterocycles* **2004**, *63* (3), 567-582. (b) Horii, Z.; Matsumoto, Y.; Momose, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19* (6), 1245-1256.
- 38) Ishii, Y.; Hidai, M. *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *428* (1-2), 279-287.
- 39) Boyer, J. L.; Krum, J. E.; Myers, M. C.; Fazal, A. N.; Wigal, C. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4712-4714.
- 40) A total synthesis of **40** through compound **58** using a biomimetic strategy had been reported. See: Harris, T. M.; Wittek, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3270-3271.
- 41) Ma, T.; Kojima, T.; Matsuda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 747-748.

- 42) (a) Hu, G.; Holmes, D.; Gendhar, B. F.; Wulff, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14355-14364. (b) Tatsuta, K.; Yamazaki, T.; Mase, T.; Yoshimoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1771-1772. (c) Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5611-5614. (d) Ley, K.; Müller, E.; Mayer, R.; Scheffler, K. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2670-2681. (e) Kharasch, M. S.; Joshin, B. S. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1435-1438.
- 43) (a) Ikeda, K.; Kakiuchi, K.; Morimoto, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6279-6282. (b) Binkowski, C.; Cecchelli, R.; Hapiot, F.; Lequart, V.; Martin, P.; Monflier, E.; Tilloy, S. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1461-1468. (c) Cai, T. B.; Landerholm, M.; Lu, D.; Tang, X.; Wang, P. G.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3518-3524. (d) Blackburn, G. M.; Thompson, M. J.; Bowler, W. B.; Hutchinson, E. J.; Stratford, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1207-1210.
- 44) (a) Das, S. K.; Reddy, K. A.; Mukkanti, Reddy, K. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2309-2315. (b) Claessens, S.; De Kimpe, N.; Habonimana, P.; Van Nguyen, T.; Van Puyvelde, L.; Tehrani, K. A. *Synlett* **2006**, *15*, 2469-2471.
- 45) Tsunoda, T.; Takagi, H.; Takaba, D.; Kaku, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 235-237.
- 46) (a) Deshpande, P. P.; Price, K. N.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 455-458. (b) Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 459-464. (c) Hauser, F. M.; Hewawasam, P.; Baghdanov, V. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 223-224.
- 47) (a) Carta, F.; Maresca, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; Vullo, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1564-1569. (b) Ma, X.; Li, F.; Wang, Y.; Hu, A. *Chemistry – An Asian J.* **2012**, *7*, 2547-2550. (c) Chandrasekhar, S.; Tumma, N.; Jacolot, M.; Jean, M.; Tumma, N.; Van De Weghe, P. *Synlett* **2012**, *23*, 2919-2922. (d) Denmark, S. E.; Kobayashi, T.; Regens, C. S. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4745-4759.
- 48) Van Nunen, J. L. M.; Folmer, B. F. B.; Nolte, R. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 283-291.

- 49) (a) Acerson, M. J.; Blake, C.; Fabick, K. M.; Lephart, E. D.; Andrus, M. B.; Wong, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2941-2944. (b) Skobridis, K.; Theodorou, V.; Tzakos, A. G.; Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230-8233. (c) Franz, A.; Hager, K.; Hirsch, A. *Chemistry - A European J.* **2006**, *12*, 2663-2679. (d) Nilsson, U. J.; Soerme, P.; Kahl-Knutsson, B.; Leffler, H.; Soerme, P.; Arnoux, P.; Rini, J. M.; Arnoux, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1737-1743. (e) Deimede, V.; Kallitsis, J. K.; Kallitsis, J. K. *Chemistry - A European J.* **2002**, *8*, 467-473.
- 50) Chaumette, Jean-L.; Laufersweiler, M. J.; Parquette, J. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9399-9405.
- 51) (a) Hasegawa, T.; Naito, S.; Saito, K.; Shinozuka, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1619-1622. (b) Jayasundera, K. P.; Taylor, C. M.; Watson, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4311-4313.
- 52) Lehtilae, R. L.; Leino, R.; Roslund, M. U.; Lehtilae, R. L.; Leino, R.; Roslund, M. U.; Klika, K. D.; Tahtinen, P.; Sillanpaae, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 18-25.
- 53) (a) Lerner, L. M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 291-294. (b) Thiem, J.; Meyer, B. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3067-3074.
- 54) Baisch, G.; Ohrlein, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5* (2), 383-391.
- 55) Illarionov, P. A.; Torgov, V. I.; Hancock, I. I.; Shibaev, V. N. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2000**, *49*, 1891-1894.
- 56) Baker, D. C.; Deshpande, P. P.; Price, K. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 455-458.
- 57) (a) Nandi, S.; Ray, J. K.; Samanta, S.; Singha, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2659-2661. (b) Claessens, S.; De Kimpe, N.; Mulholland, D.; Naidoo, D.; Verschaeve, L.; Van Staden, J. *Synlett.* **2006**, *4*, 621-623. (c) Tatsuta, K.; Akimoto, K.; Annaka, M.; Ohno, Y.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1699-1706.
- 58) Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60* (11), 1627-1634.
- 59) Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 13-15.
- 60) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.

- 61) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336.
- 62) Uchiyama, M.; Koike, M.; Kameda, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733-8734.
- 63) (a) Nakanishi, S.; Chiba, S.; Yano, H.; Kawamoto, I.; Matsuda, Y. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 948-951. (b) Aotani, Y.; Saitoh, Y. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 952-953.
- 64) (a) 岸 国平, 大畑貫一 公団農村教育協会, 『微生物と農薬-農業の未来をひらく微生物-』 (b) 中井まどか, 大野和朗, 田中和朗 朝倉書店, 『バイオロジカル・コントロール』
- 65) 富田健夫, 岩下嘉光 日本応用昆虫学会誌 **1987**, *31(1)*, 63-69.
- 66) (a) 『むしむしコラム・おーどーこん -近くて不思議な虫の世界-』 (http://column.odokon.org/2013/0610_085000.php) (b) Hirose, Y.; Ohta, E.; Kawai, Y.; Ohta, S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76(4)*, 554-558
- 67) (a) 化学と生物, **2009**, *47* (4), 237-243. (b) Huang, D.; Ou, B.; Hampsch-Woodill, M.; Flanagan, J.; Deemer, E. K. *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, *50*, 1815-1821.
- 68) (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538. (b) 有機合成化学協会 編, 『天然物合成で活躍した反応 実験のコツとポイント』, 化学同人 (2011), p114-115.
- 69) Small amounts of this crude sample, the diastereomeric mixture of the ethyl ester **69**, were subjected to silica gel column chromatography (n-hexane/ EtOAc.10:1) to separate the two diastereomers, which were converted to **70** and **71**, respectively. NMR spectra of each diastereomer of **70** and **71** were recorded using these samples.
- 70) Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamamoto, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 257-264.

謝辞

本研究は筆者が研究室に配属以来、7年間にわたり行ってきた研究についてまとめたものである。本研究をまとめるにあたり、長きにわたって素晴らしい研究の場を与えてくださると共に、有機化学の楽しさ、厳しさのみならず、多様なものの考え方を教えて下さった角田鉄人先生に心から感謝致します。本論文をまとめるにあたり、数多くの有益な助言を頂いた通元夫先生、今川洋先生に感謝致します。実験を行うにあたり、便宜を図って頂いた福山研究室、西沢研究室、浅川研究室、通研究室、豊田研究室の皆様へ感謝致します。NMR測定に際し、多くの便宜を図って頂いた田中正己氏に感謝致します。マススペクトルに際し、多数のサンプルを快く測定して下さった岡本育子氏に感謝致します。昆虫病原菌に対する抗菌活性試験に際し、快く試験を行って下さった森林総合研究所の島津光明先生に感謝致します。抗酸化能の測定に際し、快く測定して下さった国立栄養・健康研究所の竹林純先生と助言を頂いた八木康行先生に感謝致します。抗菌活性、抗真菌活性試験に際し、快く御協力して下さった伊藤卓也先生に感謝致します。細胞毒性試験に際し、快く御協力して下さった鈴木真也先生に感謝致します。公私にわたり筆者に多くの助言を下された故西井健氏に感謝致します。研究において数多くのご指導、助言を下された加来裕人氏、堀川美津代氏に感謝致します。実験において助言を頂いた稲井誠氏に感謝致します。本論文の実験や作成あたりの一部を協力していただいた宇都宮大学農学部高橋滋先生、前川宏典氏、岩田岳城氏、久岡（曾我部）彩香氏、門枘（松々迫）順雅氏、平井（山田）康二氏、前川春賀氏に感謝致します。7年間の研究室生活の中で、共に過ごした先輩、同輩、後輩に感謝致します。

最後に、9年という長きにわたる学生生活を暖かく見守り、惜しみない援助と深い愛情を与えて下さった我が両親、祖母、妹、弟に深く感謝致します。

2014年 早春