Stemofoline の全合成研究

2022

徳島大学大学院薬科学教育部 創薬科学専攻 博士後期課程

長野秀嗣

目次

略語表	p2
序論	p4
本論	р7
お言 論	p26
実験の部	p28
引用文献	p47
謝辞	p48

略語表

Ac	acetyl	
Boc	tert-butoxycarbonyl	
Boc ₂ O	di-tert-butyl dicarbonate	
CSA	camphorsulfonic acid	
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide	
DCE	1,2-dichloroethane	
DCM	Dichloromethane	
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	
DEAD	diethyl azodicarboxylate	
DIBALH	diisobutylaluminum hydride	
DMAP	N, N-dimethyl-4-aminopyridine	
DMF	N,N-dimethylformamide	
DMP	Dess-Martin periodinane	
2,2-DMP	2,2-dimethoxy propane	
2,6-DTBP	2,6-di-tert-butylpyridine	
d.r.	diastereomeric ratio	
eq	equivalent	
Et ₃ N	triethylamine	
h	hour	
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol	
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane	
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	N,N-diisopropylethylamine	
K ₂ CO ₃	potassium carbonate	
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide	
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide	
LiOMe	lithium methoxide	
min	minute	
MOM	methoxymethyl	

MsCl	methanesulfonyl chloride	
NaBH4	sodium borohydride	
NaH	sodium hydride	
NaI	sodium iodide	
NBS	N-bromosuccinimide	
NMO	N-methylmorphorine N-oxide	
NsCl	2-nitrobenzenesulfonyl chloride	
PMB	p-methoxybenzyl	
rt	room temperature	
SOCl ₂	thionyl chloride	
TBAF	tetrabutylammonium fluoride	
TBAI	tetrabutylammonium iodide	
Tf	trifluoromethanesulfonyl	
TFA	trifluoroacetic acid	
THF	tetrahydrofuran	
TBS	tert-butyldimethylsilyl	
TIPS	triisopropylsilyl	
TMS	trimethylsilyl	
Tr	trityl	
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl	

序論

トロパンアルカロイドは、多種の植物から単離される化合物群であり、多彩で強力な 生物活性を有することが知られている。例えば、アトロピンは抗コリン薬、コカインは 局所麻酔薬として使用されている(Figure 1)。このようにトロパン骨格は医薬品シード 分子として重要な構造単位であることは言うまでもなく、化学構造の複雑さも重なって 多くの有機合成化学者の関心を集めてきた。



Figure 1. Structure and examples of tropane alkaloids.

トロパン骨格への効率的なアプローチとして、ピロールとオキシアリルカチオンの [4+3]環化付加反応が考えられる。このようなコンセプトのもと、当研究室では N-Ns ピ ロールと 2-シロキシアクロレインに対し、触媒量のルイス酸を作用させると、分子間 [4+3]環化付加反応が進行し、四置換炭素を含むトロパンが効率的に得られることを見 出している(Scheme 1)。¹⁾本反応の機構は次のように考えられる。すなわち、アルデヒ ドがルイス酸により活性化されたのち、立体障害の少ないピロールの 5 位から Friedel-Crafts 型の求核攻撃が進行し、次いで生じたエンジオラートから 2 位への求核攻撃が進 行することで、所望のトロピノンを与える。



Scheme 1. Intermolecular [4+3]cycloaddition cascade reaction.

また、本反応は分子内反応にも適用することができる(Table 1)²⁾。すなわち、アル コールもしくはチオールを側鎖にもつ *N*-Ns ピロール 1 とα-シロキシエナール 2 に対 し、HFIP 中触媒量の T6NH を作用させると、アルデヒドとの縮合によりオキシアリル カチオン中間体 3 が生じる。次いでピロールとオキシアリルカチオンの分子内[4+3]環 化付加が進行することで、多環式トロピノン4が得られる。本反応の特徴として、エー テル環もしくはスルフィド環が縮合したトロピノンを単一のジアステレオマーとして 得られる点、1d のような光学活性な基質を用いると光学純度を損なう事なく環化生成 物 4d が得られる点が挙げられる。

Table 1. Intramolecular [4+3]cycloaddition cascade reaction.



今回著者は、本反応を Stemofoline (5) の全合成研究に応用することを考えた。5 は、 1970年にビャクブ科植物 Stemona japonica から京都大学の上尾先生らによって単離・ 構造決定されたトロパンアルカロイドである (Figure 2)。³⁾構造上の特徴として、七つ の連続した不斉中心、高度に縮環した五環性コア骨格、スピロケタール構造が挙げられ る。5 は強力なアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性を有することから、新規 アルツハイマー病治療薬として期待されている。また、5 にはブチル側鎖の置換様式が 異なる類縁体 6 や 7 なども多く報告されており、この違いによって AChE 阻害活性が 大きく変化することが知られている。⁴⁾著者は、本化合物群の網羅的な全合成を指向し、 5 の全合成研究に着手した。



Figure 2. Stemofoline and related natural products.

本論

第1章 Stemofoline の全合成研究

1-1. 合成戦略

合成戦略を Scheme 2 に示す。チオールを側鎖にもつ *N*-Ns ピロール 8 とα-シロキシ エナール 9 を基質とした[4+3]環化付加によりトロピノン 10 とする。続いてオレフィン の酸化と還元的脱硫により 11 とする。11 の Ns 基を除去したのち、二度のアルキル化 によってエチレン架橋を構築して三環性化合物 12 を得る。さらに、水酸基からの連続 的な環化により酸素架橋環を構築してラクトン 13 とする。最後に、13 のラクトンを足 掛かりに増炭し、5 へと導く。



Scheme 2. Synthetic plan toward stemofoline.

本合成の最大の課題は、五環性コア骨格をいかに効率的に構築するかという点にある。 そこで著者は、その構築法に焦点を置いたモデル研究を行うこととした(Scheme 3)。す なわち、五環性コア骨格からテトラヒドロフラン環を一つ除いた四環性化合物 14 をモ デル標的に設定した。14 は構造を単純化したエナール 15 を用い、Scheme 2 に示した戦 略で得ることを考えた。なお、モデル研究ではチオールはラセミ体を使用することとし、 rac-8 は市販の 2-ホルミルピロール 16 から合成できると考えた。



Scheme 3. Plan for model study.

1-2. 環化付加体の合成と脱硫の検討

はじめに、環化付加前駆体であるチオールの合成を行った(Scheme 4)。市販の2-ホル ミルピロール 16 とリン試薬 17 を用いた Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりエノン 18 としたのち、接触水素化と水素化ホウ素ナトリウムによる還元を順次行なってアル コール 19 を良好な収率で得た。次に、アルコールをメシラート 20 へと変換したのち、 トリチルチオールとの S_N2 反応を行なってスルフィドとし、ピロール窒素を Ns 基で保 護して 21 とした。最後に、酸性条件下、ドデカンチオールを作用させてトリチル基を 除去し、所望の環化付加前駆体 8 を得た。



Scheme 4. Synthesis of racemic cycloaddition precursor.

次に、鍵反応である[4+3]環化付加反応を行なった(Scheme 5)。得られたチオール8と 別途調製したエナール22に対し、HFIP中で触媒量のTf2NHを作用させた。その結果、 先述した機構と同様に、カチオン中間体23を経由して目的とするトロピノン24が中 程度の収率で、単一のジアステレオマーとして得られることを見出した。



環化付加体が得られたので、硫黄原子の還元的除去を検討することとした(Scheme 6)。 24 の Ns 基を除去したのち、別途調製した臭化物 26 を用いたアルキル化により、二炭 素ユニットを導入した 27 を得た。続いて TBS 基を除去したのち、ラネーニッケルによ る還元的脱硫により、アルコール 30 の合成を試みた。しかしながら、脱硫は進行した ものの、オレフィンの還元も併せて進行し、望みでないアルコール 29 を与える結果と なった。30 に含まれるオレフィンはのちに酸素架橋環の足掛かりとして重要であるた め、スルフィド選択的な還元を試みた。しかし、他のニッケル試薬やラジカル条件、ホ スフィンを用いる条件などを検討したが、目的とする選択的な還元は達成できなかった。



Scheme 6. Attempt at selective reduction of sulfide.

1-3.オレフィンの酸化の検討

先の結果を踏まえ、オレフィンの官能基化を先に行うこととした。まず始めに、環化 付加体 24 を、ヒドロホウ素化/酸化、オキシ水銀化、向山水和、Wacker 酸化の条件に付 したが、酸化は全く進行しなかった。この結果は、試薬が 24 の硫黄原子によって被毒 されていることが原因と考察している。そこで、よりオレフィンへの親和性が高いと考 えられる、オスミウム酸化を試みることとした(Table 2)。まず、10 mol%の OsO4 と 1 当 量の NMO を作用させたところ、低収率(10%)ではあるものの目的とするジオールを得 ることに成功した(entry 1)。なお、生成物は硫黄原子の酸化も進行したスルホン 32 で あった。そこで、試薬の量を増やしたところ、加えた OsO4 の分のみ反応が進行してい ることが示唆された(entry 2)。このことから、中間体であるオスメートエステル 33 の 加水分解が非常に遅いことが考えられた。そこで、それを促進することが知られている MsNH₂(entry 3)およびクエン酸(entry 4)を添加剤として加えたところ、entry 3 ではほと んど効果がなかったのに対し、entry 4 では原料が完全に消費されることを見出した。得 られたジオール 32 は粗生成物のままアセトニドで保護することで所望の 34 を収率 78%で得ることに成功した。

Table 2. Initial attempts of osmium oxidation.



o´ `o` osmate intermediate **33**

酸化生成物が得られたので、続く変換を試みることとした(Scheme 7)。まず、Ns 基 の脱保護を試みたが、複雑な混合物を与える結果となった(eq1)。その要因として、生 じた窒素アニオン35からの電子の押し出しによりトロパン環が開環し、安定なアニオ ン36となり、ここから分解が進行していると考えている。続いてスルホンの還元的除 去を試みたが、反応が進行しないか Ns 基に含まれるニトロ基の還元が優先して進行す ることがわかった(eq2)。最後に、活性メチン部位でのC-アルキル化も試みたが、反応 は進行しなかった (eq 3)。以上の結果からスルホン 34 からの変換が困難であり、これ を解決するには硫黄原子の酸化を抑制する必要があると考えた。



Scheme 7. Attempts at conversions from sulfone.

そこで、再度オスミウム酸化の検討を行うこととした(Table 3)。OsO4 を 20 mol%、 NMO とクエン酸を 2 当量とすると、34 に加え、新たにスルホキシド 39 が主生成物と して得られることを見出した(entry 2)。さらに試薬の量を減らし、OsO4 を 10 mol%、 NMO とクエン酸を 1 当量とすると、34 の生成は完全に抑制され、スルホキシド 39 が 21%、スルフィド 40 が 33%の収率で得られた(entry 3)。一方で、OsO4 のみを増やした 場合(entry 4) やクエン酸のみを増やした場合(entry 5)では酸化生成物の収率に大き な変化は見られなかった。以上のように、試薬の当量制御によってスルホキシドとスル フィドを合成することに成功した。

Table 3. Further optomization of osmium oxidation.



1-4.エチレン架橋構築の試み

オレフィンの酸化に成功したので、脱硫とエチレン架橋の構築を検討することとした。 スルホキシド 39 の Ns 基を除去したのち、脱硫の条件を種々検討したところ、Sml2 を 用いた場合に炭素--硫黄結合が一部切断し、チイルラジカルが二量化したジスルフィド ダイマー42 が得られることを見出した。ついで、N-アルキル化により 43 とした後、ラ ネーニッケルにより脱硫を行うことで二環性ケトン 44 とした。最後に、Bn 基を接触水 素化により除去し、アルコール 45 へと導いた。しかしながら、Sml2による還元はスケ ールが大きくなると再現性が乏しく、本ルートによる大量供給が困難であることもわか った。



Scheme 8. Conversion from sulfoxide.

続いて、スルフィド 40 からの変換も行なった。Ns 基を除去したのち、別途調製した アルデヒド 48 との還元的アミノ化により 49 とした。次にラネーニッケルにより脱硫 し、TIPS 基を TBAF により除去することで、スルホキシドから合成していた共通中間 体 46 を得た。



所望のアルコール 46 が得られたので、エチレン架橋の構築を試みた(Scheme 10)。 46 に対し、塩化チオニルを作用させることで目的とした塩化物 51 を得た。この際、対応する臭化物、メシラート、トシラートの合成も試みたが、目的物は得られなかった。 得られた 51 に対し、種々の塩基を作用させることで、アルキル化により架橋環の構築 を試みた。しかし、いずれの場合も反応は進行せず、所望の 52 は得られなかった。そ こで、51 をシリルエノールエーテル 54 としたのちに、架橋環を構築することを考え た。しかし、得られたシリルエノールエーテルは望みでない位置異性体 53 であった。 以上のことから、本基質からの架橋環構築には至らなかった。



Scheme 10. Attempt at construction of ethylene bridge.

1-5.ここまでの課題と計画の変更

以下にこれまでの結果のまとめを記す(Scheme 11)。当研究室で開発した[4+3]環化付加を含む8工程の変換により、市販の化合物からトロピノン24を得た。ついで、オレフィンのオスミウム酸化と還元的脱硫を含む数工程の変換により、エチレン架橋に必要な二炭素ユニットの導入を行ってアルコール46を合成した。しかし、種々検討したが46からエチレン架橋の構築には至らなかった。加えて、オスミウム酸化におけるスルフィド40の収率が低いため量的供給も困難であること、また生成物には二つの酸素原子が導入されるが、14や5を合成する上では一つを除去する必要があり、効率的とは言えなかった。



Scheme 11. Summary of results.

以上のことを踏まえ、合成ルートを見直すこととした。すなわち、あらかじめピロー ルの3位に酸素官能基を導入しておけば、環化付加後の変換が容易になると考え、次に 示すような新たな計画を立案した(Scheme 12)。アリル側鎖を導入したグルタミン酸誘 導体55を合成し、これに対してオゾン酸化を行えば、アルデヒド56の生成に続く環 化により、ヘミアミナール57が得られると考えた。これに対し、脱水とエノールの保 護を行うことで、3位に酸素官能基をもつピロール58が合成できると考えた。さらに 側鎖の官能基変換を行なって、新たな環化付加前駆体であるチオール59としたのち、 分子内[4+3]環化付加を行なって酸素官能基を持つトロピノン60を得るというものであ る。



1-6.酸素官能基を持つピロールの合成

この計画に基づき、基質の調製を行った(Scheme 13)。出発物質として、ピログルタ ミン酸 61 から 3 工程の変換により得られる文献既知のアルデヒド 62⁵⁾を選択した。62 に対し、SnCl₄存在下 63 を作用させることでアリル基が導入されたアルコール 64 とし た。生じた水酸基を PMB 基で保護したが、この反応条件において Boc 基の除去も進行 し、ラクタム 66 が得られた。ラクタムの窒素を Ns 基で保護したのち、ラクタムの加溶 媒分解を行なってメチルエステル 68 とした。最後に PMB 基の除去と生じた水酸基の 酸化によりケトン 69 とした。



Scheme 13. Synthesis of allyl-substituted Glu derivative.

得られたケトン 69 に対し、オゾン酸化を行うと、予期した通りヘミアミナール 70 を 得ることに成功した。目的とするヘミアミナールが得られたので、脱水とエノールの保 護によるピロール形成の検討を行なった(Table 4)。Entry 1 では TsCl を、entry 2,3 では Ac₂O を用いたところ、複雑な混合物を与える結果となり、ピロールの形成は確認され なかった。次に、エノールトリフラートの形成を試みた。Entry 4 で NEt₃/DMAP 系で行 うと目的物は得られなかった。一方で、塩基を 2,6-DTBP に変更すると低収率(21%)な がら目的とするピロール 71c が得られることを見出した。収率改善を目指し、entry 5 で は低温下反応を行なったところ、-30 ℃ から本反応が進行することがわかり、71c が収 率 37%で得られた。一方で、ピリジン溶媒にした場合には目的物は生成せずに構造不明 物のみが得られ(entry 7)、塩基として KHMDS を用いた場合には系が複雑化する結果と なった(entry 8)。以上の結果から entry 6 の条件を最適条件とし、スケールをあげたとこ ろ収率が改善し、中程度の収率で 71c が得られた。

 Table 4: Optimization of pyrrole formation.



entry	reagent	base	solvent	temp.	result
1	TsCl	NEt ₃ , DMAP	DCM	rt	complex mixture.
2	Ac ₂ O	NEt ₃ , DMAP	DCM	rt	complex mixture.
3	Ac ₂ O	pyridine	pyridine	rt	complex mixture.
4	Tf ₂ O	NEt ₃ , DMAP	DCM	0 °C to rt	complex mixture.
5	Tf ₂ O	2,6-DTBP	DCM	0 °C to rt	21% 71c .
6	Tf ₂ O	2,6-DTBP	DCM	–78 to –30 °C	37% 71c .
7	Tf ₂ O	pyridine	pyridine	–30 °C	only unknown product.
8	Tf ₂ O	KHMDS	THF	–78 °C	decomp. by KHMDS.
9 ^{a)}	Tf ₂ O	2,6-DTBP	DCM	–30 °C	47% 71c .

a) 30 mg scale.

1-7.総括

以上のように、変更した計画に基づいて酸素官能基を持つピロール 71c の合成に成 功した。71c は側鎖部の変換を行うことで環化前駆体であるチオール 72 へと変換する ことが可能であり、これは[4+3]環化付加反応によりトロピノン 73 へと変換できる。そ の後、還元と二炭素ユニットの導入によりアルコール 74 としたのち、架橋環を構築し てモデル化合物 14 の合成が可能と期待できる。また、炭素鎖をあらかじめ官能基化し たエナールを用いることで5 の全合成にも適用可能である。



Scheme 14. Future plan for model target.

第2章 Eurotiumide FおよびGの不斉全合成と構造改訂

2-1. イントロダクション

Eurotiumide 類は2014 年にサンゴ由来菌である *Eurotium sp. XS-200900E6* から Wang ら によって単離された(Figure 3)。構造的特徴として、天然には珍しい 4methoxyisochroman-1-one構造を有している。さらに、77 および 78 には8位のフェノー ル性水酸基がイソプレニル側鎖とジヒドロピラン環を構築しているほか、1位のラクト ンがメトキシアセタールとなっている。Eurotiumide 類はビブリオ病の原因菌に対する 抗菌活性やフジツボの着床阻害活性を示すことが知られている。



Figure 3. Reported structure of eurotiumides.

当研究室ではこれまでに、**75** および **76** の全合成と構造訂正を行なっており、以下に その概略を示す^の。市販の化合物から合成したアルデヒド **79** および PT-スルホン **80** を 用いた Julia–Kocienski 反応により **81** としたのち、Shi 不斉エポキシ化によりエポキシ ド **82** とした。このエポキシドを、BF₃・OEt₂存在下に MeOH を作用させることで開環 し、**83** とした。これに対し、*N*-formylsaccharin を用いた一酸化炭素挿入/ラクトン化カ スケード反応を行なって **84** および **85** の混合物を得たのち、MOM 基の選択的な脱保護 により鍵中間体 **85** を得た(Scheme 15)。



Scheme 15. Synthesis of key intermediate.

得られた **85**から、eurotiumide A および B へと変換した (Scheme 16)。**85**に対し、臭素化と水酸基の MOM 保護を行なって **86**とした。続いて、Stille カップリングによりイ ソプレニル側鎖を導入したのち、6 M HCl 水溶液により MOM 基を脱保護して(+)eurotiumide B (**76**)の提唱構造の初の不斉全合成を達成した。しかし、各種スペクトル データの解析の結果、合成品のデータは期待する(+)-eurotiumide B (**76**)のものではな く、(-)-eurotiumide A (**75**)のものと一致することが明らかとなった。

また、86 のラクトンの加水分解と光延反転により87 としたのち、同様の手法により (+)-eurotiumide A (75)の提唱構造の初の不斉全合成を達成した。しかしこちらでも、合 成品のデータは(-)-eurotiumide A (75)のものではなく、(+)-eurotiumide B (76)のもの と一致する結果となった。

以上の結果から、eurotiumide A (**75**) の C3-C4 位は Wang らによって提唱されている *trans* 配置ではなく *cis* 配置であり、eurotiumide B (**76**) の C3-C4 位は提唱されている *cis* 配置ではなく *trans* 配置であることを全合成により明らかにした。



2-2. 逆合成解析

77 および 78 の逆合成解析を Scheme 17 に示す。77 および 78 の共通構造であるメト キシアセタールは対応するラクトン 88 または 89 の還元に続く、メトキシアセタール 化により導入することとした。88 と 89 は C3 位のジアステレオマーであり、88 は 89 の加水分解と光延反転により得られると考えた。89 のジヒドロピラン部分はジメチル プロパルギルエーテル 90 の転位により構築することとし、90 はイソクロマン骨格を有 する鍵中間体 85 から得ることとした。



Scheme 17. Retrosynthetic analysis of eurotiumide F and G.

2-3. ジヒドロピラン環の構築

85 に対し、DBU と触媒量の CuCl₂存在下、塩化物 91 を作用させることでプロパル ギル体 90 を高い収率で得た。続いて、ジヒドロピラン環の構築を行なった(Table 5)。 ベンゼン中、加熱還流を行なったところ、目的物は全く生成しなかった。そこで、溶媒 をトルエンに変更したところ、所望の 89 が 65%の収率で得られた。さらに、溶媒をキ シレンに変更すると、収率の改善(90%)および反応時間の短縮(6 時間)を達成した。 次に、*o*-ジクロロベンゼン中、160 °C で反応を行うと、89 は定量的に得られ、反応時間 を 3 時間にまで短縮した。最後に、マイクロウェーブ照射下、200 °C で反応を行うと、 反応は 10 分以内に完結し、89 が定量的に得られることを見出した。





2-4. Eurotiumide G の不斉全合成

得られた 89 に対し、1 当量の DIBALH を作用させると、所望のラクトール 92 が単 ーの異性体として得られた。C1 位の立体化学は、OH と C3 位のプロトン間での NOESY 相関が観測されたことで R 配置と決定した。最後に、メタノール中、6 M HCl 水溶液を 作用させることで MOM 基の除去と水酸基のメトキシ基への変換を一挙に行い、(+)eurotiumide G (78)の不斉全合成を達成した。今回合成した 78 は、単離文献に記載さ れたスペクトルデータと良い一致を示したものの、X 線結晶構造解析の結果、C-1 位の 立体配置は Wang らが報告した S 配置ではなく、R 配置であることがわかった。以上の ように、78 の全ての立体化学を、(1R,3S,4S)と決定した。

次に、eurotiumide F (**77**)の合成を目指し、C3/C4 位の *cis* 配置を *trans* 配置に変換 することを試みた (Scheme 18)。**89**のラクトンを加水分解したのち、光延反転を行うこ とで *trans* 配置を持つイソクロマン **88**を得た。続いて、ラクトンを DIBALH により還 元してラクトール **93**とした。**93**の立体配置は、NOESY 実験により Scheme 18 に示し たように決定した。これをメタノール中 6 M HCl 水溶液で処理することで、MOM 基の 除去とメトキシ基の導入により eurotiumide F (**77**)を得ようと試みた。しかし、実際 には4位のメトキシ基の立体反転も進行し、(-)-eurotiumide G (**94**)が得られた。



Scheme 18. Completion of total synthesis of (+)-eurotiumide G and (–)-eurotiumide G.

この異性化の機構を、次のように考察した(Scheme 19)。すなわち、93 が容易にオキ ソニウムカチオン中間体 95 となったのち、全ての置換基がエクアトリアル位を向いた、 より安定な 97 が 96 との平衡の結果生成する。続いて、プロトン化された 98 を経由し てメトキシ基が脱離されるすることでオルトキノンメチド 99 となる。このとき、ペン チル側鎖がエクアトリアル位を占める配座が安定であると考えられる。次いで、C3 位 の水素との反発を避けるように MeOH が付加することで、C4 位がエピメリ化した 100 が生成し、最後に MOM 基が脱保護されて 94 が生成したと考えられる。



Scheme 19. Plausible mechanism of generation of (-)-eurotiumide G.

この C4 位での異性化は、MOM 基が脱保護される間に進行していると考えられた。 ところで、以前達成した eurotiumide A (75) および B (76) の合成において、4methoxyisochroman-1-one 誘導体の C4 位の酸性条件下での異性化は極めて遅いことを見 出していた。この知見を生かし、ラクトンの還元と MOM 基の脱保護の順番を入れ替え ることで、異性化を防ぐことを試みた (Scheme 20)。88 をメタノール中 6 M HCl 水溶 液で処理することで MOM 基を除去して 101 とした。続く DIBALH 還元は C-4 位のメ トキシ基とは反対側から進行し、ラクトール 102 が得られた。最後に、メタノール中、 0°C で 0.4 M HCl 水溶液を作用させることで、水酸基のメトキシ基への変換を中程度の 収率で達成した。より穏和な条件を用いたことで、C4 位の異性化を防ぐことに成功し た。合成した(+)-eurotiumide F (77)のスペクトルデータは文献値と良い一致を示し、絶 対立体配置は NOESY 実験により(1*S*,3*R*,4*S*)と決定した。



Scheme 20. Completion of total synthesis of (+)-eurotiumide F.

以上のように、著者は熱的転位によるジヒドロピラン環の構築を鍵段階として、既知 化合物 **85**から(+)-eurotiumide F (**77**)を7工程、(+)-eurotiumide G (**78**)を4工程でそ れぞれ合成した。これらの絶対立体化学は、光学活性な中間体 **89**、NOESY 実験により 決定された **77**の C1,C3,C4 位の相対立体化学を用いることで決定した。さらに、(+)-**78** の X 線結晶構造解析により C1 位の正しい立体配置を明らかにし、**78**の構造を改訂し た。

結論

第一章では、Stemofoline (5)の全合成に向け、モデル基質を設定し、その合成研究 に取り組んだ。その結果、Scheme 11 にまとめた第一の戦略により 5 のコア骨格の全 ての炭素を備えた基質の合成に成功し、Scheme 13 および Table 4 に示した第二の戦略 では酸素官能基を持つピロールの合成を達成した。これにより、量的供給と環化付加 後の官能基化も可能となり、モデル標的 14 ならびに Stemofoline (5)の全合成に向 けた有益な知見を得た。







また、第二章では Eurotiumide 類の合成研究に取り組んだ。その結果、大量供給可能 な85から、熱的転位反応によりジヒドロピラン環を構築した89を共通中間体として (+)-Eurotiumide F (77)、(+)-Eurotiumide G (78)および(-)-Eurotiumide G (94)の初の不斉全 合成を達成した。さらに、X線結晶構造解析の結果、78の提唱構造の改訂を行なっ た。Eurotiumide 類の網羅的な合成法を確立したことで、本化合物群を用いた生物活性 試験への応用も可能になった。



Experimental section

General Method and Procedure.

All reaction were carried out under appositive atmosphere of argon in dried glassware unless otherwise indicated. Materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification except when otherwise noted. Dry THF was freshly prepared by distillation from benzofenone ketyl before use. Triethylamine (Et₃N) was distilled from CaH₂, under Ar atmosphere and store in the presence of NaOH (pellets). Anhydrous benzene, CHCl₃, CH₂Cl₂, DMF, methanol, MeCN, THF, toluene, xylene were purchased from Kanto Chemical Co. Inc.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using 0.25 mm E. Merck Silica gel (60F-254) plates. Kanto Chem. Co. Silica gel 60 N (spherical, neutral, particle size : 63-210 μm) was used for column chromatography.

¹H-NMR spectra were recorded on a JEOLJNM-AL400 (400 MHz), Bruker AV-400(400 MHz), and Bruker AV-500 (500 MHz) in CDCl₃ (δ H 7.26). Chemical shifts were reported in part per million (ppm), and signal were expressed as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) and multiplet (m). ¹³C-NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-AL 400 (100 MHz), Bruker AV-400 (100 MHz) and Bruker AV-500 (125 MHz) in CDCl₃. Chemical shifts were reported in part per million (ppm)

第1章

Compound 18



To a solution of **16** (57.2 g, 0.602 mol) and **17** (50.0 g, 0.301 mol) in DCM (600 mL) was added DBU (90 ml, 0.602 mol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 10 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0 °C, and the mixture was extracted with DCM (×3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4 : 1) to give **18** (37.6 g, 91%) as orange solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.97 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.32 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.32 (3H, s).

Compound 19



To a solution of **18** (900 mg, 6.66 mmol) in MeOH (33 mL) was added 10% Pd/C (90 mg, 94.0 μ mol) at room temperature, and the mixture was stirred under H₂ atmosphere for 5 h. The mixture was filtered with Celite, and concentrated in vacuo to furnish the crude **S1** which was used without further purification. To a solution of **S1** in MeOH (33 mL) was added NaBH₄ (252 mg, 6.66 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (×4). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1.5 : 1) to give **19** (848 mg, 93%, 2 steps) as yellow oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.29 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.13 (1H, m), 5.93 (1H, s), 3.86 (1H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.77 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.2 Hz).



To a solution of **19** (19.7 g, 0.141 mol) in DCM (350 mL) were added NEt₃ (29.8 mL, 0.212 mol) and MsCl (13.2 mL, 0.170 mol) at 0 °C. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with H₂O at 0 °C, and the mixture was extracted with DCM (×2). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to furnish the crude **20** which was used without further purification. To a stirred solution of NaH (8.5 g, 0.212 mol) in DMF (150 mL), a solution of TrSH (58.6 g, 0.212 mol) in DMF (100 mL) was added at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. To this solution was added a solution of crude **20** in DMF (100 mL) at room temperature. After stirring for 11.5 h, the reaction was quenched with H₂O, and the mixture was extracted with *n*-hexane/EtOAc = 1 : 1 (×3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 4 : 1) to give **S2** (41.1 g, 73%, 2 steps) as red oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.51 (6H, d J = 8.0 Hz), 7.28 (6H, t, J = 7.3 Hz), 7.20 (3H, t, J = 7.3 Hz) 6.56 (1H, ddd, J = 2.7, 4.1), 5.93 (1H, d, J = 2.7, 5.7 Hz), 5.74 (1H, s), 2.52 (1H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 1.36-1.52 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 7.0 Hz).

Compound 21



To a solution of **S2** (2.31 g, 5.81 mmol) in THF (15 mL) was added 1.0 M solution of KHMDS in toluene (11.6 mL, 11.6 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred at -30 °C for 30 min. After cooling to -78 °C again, a solution of NsCl (2.57 g, 11.6 mmol) in THF (15 mL) was added. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4 : 1) to give **21** (2.01 g, 60%) as black oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.77 (1H, d J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42-7.48 (8H, m), 7.23 (6H, d, J = 7.8 Hz), 7.15-7.19 (4H, m), 6.21 (1H, t, J = 3.4 Hz), 5.82 (1H, s), 2.44 (2H, m), 2.24 (ddd, J = 6.6, 12.2 Hz), 1.47 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz).

Compound rac-8



To a solution of **21** (112 mg, 0.192 mmol) and $C_{12}H_{25}SH$ (1.4 mL, 5.77 mmol) in DCM (1.9 mL) was added TFA (44 µL, 0.557 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 h, the reaction was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9 : 1) to give *rac*-**8** (57.8 mg, 88%) as brown oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.86 (1H, dd, J = 1.3, 8.0 Hz), 7.75 (1H, td, J = 1.3, 8.0 Hz), 7.64 (1H, td, J = 1.3, 8.0 Hz), 7.29 (1H, q, J = 1.3), 7.17 (1H, dd, J = 1.3, 8.0 Hz), 6.30 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.12 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 2.67-2.78 (2H, m) 1.84-1.93 (1H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.7 Hz).

Compound 24



To a solution of *rac*-**8** (100 mg, 0.293 mmol) and **22** (151 mg, 0.588 mmol) in HFIP (2.5 mL) was added a solution of Tf₂NH (8.2 mg, 0.557 mmol) in HFIP (0.5 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃, and the mixture was extracted with AcOEt (×1). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4 : 1) to give **24** (52.1 mg, 42%) as white amorphous. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.15 (1H, m), 7.72 (3H, m), 6.47 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.4, 6.3 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 2.8, 3.8 Hz), 4.59 (1H, s), 2.89-2.97 (2H, m), 2.20 (1H, td, J = 4.0, 13.3 Hz), 1.90-1.99 (2H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.14-1.23 (1H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz).



To a solution of **24** (139 mg, 0.329 mmol) in MeOH (1.6 mL) were added K₂CO₃ (273 mg, 1.977 mmol) and PhSH (0.17 mL, 1.64 mmol) at room temperature. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1 : 1) to give **25** (66 mg, 85%) as white solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta 6.48$ (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.0, 5.7 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 2.0, 3.7 Hz), 3.90 (1H, s), 2.88 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.84-1.94 (3H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (1H, m), 1.09 (1H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Compound 27



To a solution of **25** (20 mg, 84.3 µmol) and **26** (101 mg, 0.421 mmol) in DMF (0.8 mL) was added K₂CO₃ (58.2 mg, 0.421 mmol) at room temperature. After stirring at 70 °C for 16 h, the reaction was quenched with H₂O at room temperature, and the mixture was extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10 : 1) to give **27** (24.1 mg, 42%) as yellow oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta 6.39$ (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.3, 6.0 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 2.3, 3.7 Hz), 3.81 (1H, s), 3.76 (2H, td, J = 2.5 , 6.5 Hz), 2.79-2.89 (2H, m), 2.64-2.75 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 1.62-1.76 (2H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.04-1.13 (1H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.90 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s).

General procedure for osmium oxidation Compound 34



To a solution of **24** (17.8 mg, 42.1 µmol) in acetone/H₂O (3 : 1, 0.4 mL) were added NMO (24.7 mg, 210 µmol), 0.1 M solution of OsO₄ in H₂O (0.21 mL, 21.0 µmol), and citric acid (40.5 mg, 210 µmol) at room temperature. After stirring for 17 h, the reaction was quenched with 1 M aqueous solution of Na₂S₂O₃, and the mixture was extracted with AcOEt (×4). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to furnish crude **32**, which was used without further purification. To a solution of **32** in acetone (0.3 mL) were added 2,2-DMP (6.3 µL, 51.2 µmol) and TsOH (2.2 mg, 12.8 µmol) at room temperature. After stirring for 15 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the mixture was extracted with AcOEt (×5). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1 : 1) to give **34** (17.4 mg, 78%, 2 steps) as yellow oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): $\delta 8.21$ (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.75-7.77 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 5.22 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.72 (1H, s), 4.67 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.02 (1H, ddd, J = 6.7 Hz), 2.90 (1H, ddd, J = 6.4 Hz), 2.42 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.36 (6H, d, J = 3.0 Hz), 1.27 (3H, s).

Compound 39

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.69-7.77 (3H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.35 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.28 (1H, s), 4.26 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.05 (1H, m), 2.90 (1H, ddd, 2.6, 6.6, 12.8 Hz), 2.49 (1H, ddd, 3.2, 12.4, 12.8 Hz), 2.03 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.36-1.46 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Compound 40

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): $\delta 8.25$ (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67-7.72 (3H, m), 4.92 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.68 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 1.3 Hz), 4.24 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.00 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.36-1.46 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz).



To a solution of **39** (140 mg, 0.273 mmol) in MeOH (1.5 mL) were added K₂CO₃ (94 mg, 0.683 mmol) and PhSH (70 μ L, 0.683 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 h, the reaction was quenched with H₂O, and the mixture was extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1 : 1 \rightarrow CHCl₃/MeOH = 5 : 1) to give **41** (79.5 mg, 89%) as yellow solid. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 4.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.63 (1H, s), 3.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.80 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J = 7.0, 11.1 Hz), 2.06 (1H, m), 1.79-1.99 (3H, m), 1.46 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.45 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.29 (1H, m), 1.23 (3H, s), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz).

Compound 42



To a solution of **41** (8.8 mg, 26.9 μ mol) in MeOH (0.2 mL) was added a prepared 0.1 M solution of SmI₂ in THF (1.3 mL, 0.134 mmol) at room temperature. After stirring for 3.5 h, the reaction was quenched with H₂O, and the mixture was extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1 : 10) to give **42** (4.2 mg, 50%) as colorless oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 4.34 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.19 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, d, J = 3.9 Hz), 2.78 (2H, dd, J = 6.7, 13.2 Hz), 2.47 (2H, d, J = 14.8 Hz), 2.30 (2H, d, J = 14.8 Hz), 1.95 (2H, m), 1.73-1.82 (4H, m), 1.54-1.68 (6H, m), 1.47 (6H, s), 1.32 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.26 (6H, s), 1.17-1.27 (2H, m), 0.97 (6H, t, J = 12.4 Hz).



To a solution of **42** (5.0 mg, 6.6 µmol) and **43** (14.2 mg, 66.0 µmol) in DMF (0.2 mL) were added K₂CO₃ (9.1 mg, 66.0 µmol) and NaI (9.9 mg, 66.0 µmol) at room temperature. After stirring at 70 °C for 3 days, the reaction was quenched with H₂O, and the mixture was extracted with *n*-hexane/EtOAc = 1 : 1 (×2). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3 : 1) to give **44** (3.9 mg, 66%) as colorless oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.34 (8H, d, J = 4.4 Hz), 7.28 (2H, dd, J = 4.4, 4.4 Hz), 4.57 (2H, d, J = 11.8 Hz), 4.54 (2H, d, J = 11.8 Hz), 4.16 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.67 (2H, m), 3.60 (2H, d, J = 4.1 Hz), 2.94 (4H, m), 2.74 (2H, dd, J = 6.5, 13.0 Hz), 2.49 (2H, dd, J = 6.0, 10.5 Hz), 2.28 (2H, dd, J = 1.8, 14.3 Hz), 2.4 (2H, d, J = 14.3 Hz), 1.91 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.58-1.63 (8H, m), 1.45 (6H, s), 1.31 (6H, dd, J = 3.1, 6.7 Hz), 1.24 (6H, s), 1.13 (2H, m), 0.87 (6H, t, J = 7.4 Hz).

Compound 45



To a solution of **44** (4.0 mg, 4.4 μ mol) in EtOH (0.5 mL) was added excess amount of Raney Ni at room temperature. After stirring for 12 h, the mixture was filtered with Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3 : 1) to give **45** (2.7 mg, 73%) as colorless oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.34 (8H, s), 7.29 (2H, m), 4.55 (4H, s), 4.12 (4H, dd, J = 4.9, 19.7 Hz), 3.66 (4H, m), 3.58 (2H, m), 2.95 (4H, m), 2.48 (2H, m), 2.28 (2H, d, J = 14.3 Hz), 2.22 (2H, t, J = 14.3 Hz), 1.91 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.46-1.11 (12H, m), 1.45 (6H, s), 1.24 (6H, s), 0.86-0.92 (10H, m).

Compound 46 (from Scheme 8)



To a solution of **45** (3.0 mg, 7.2 µmol) in MeOH (0.5 mL) were added TFA (0.6 µL, 7.8 µmol) and 10% Pd/C (0.3 mg) at room temperature. After stirring under H₂ atmosphere for 9 h. The mixture was filtered with Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3 : 1) to give **46** (2.6 mg, quant) as colorless oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.01 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.97 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.46 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.05 (1H, s), 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.23 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.02 (1H, d, J = 14.4 Hz), 1.80 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.00-1.07 (4H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Compound 47



To a solution of **40** (94.0 mg, 0.189 mmol) in MeOH (2.0 mL) were added K₂CO₃ (158 mg, 1.14 mmol) and PhSH (97 μ L, 0.946 mmol) at room temperature. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with H₂O, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 8 : 1 \rightarrow 1 : 4) to give **47** (40.2 mg, 68%) as white solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.30 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.91 (1H, s), 3.45 (1H, d, J = 4.1 Hz), 2.81 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.05 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.86-1.95 (2H, m), 1.59 (1H, td, J = 2.9, 12.9 Hz), 1.45 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz).



To a solution of **47** (18.9 mg, 60.7 µmol) and **48** (39.4 mg, 182 µmol) in MeOH (1.0 mL) were added NaBH₃CN (22.9 mg, 364 µmol) and AcOH (21 µL, 364 µmol) at room temperature. After stirring for 6.5 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 50 : 1 \rightarrow CHCl₃/MeOH = 1 : 1) to give **49** (28.2 mg, 91%) as white solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.70 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.14 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.79 (2H, dd, J = 4.5, 9.4 Hz), 3.66 (2H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz), 3.58 (1H, d, J = 4.2 Hz), 2.93 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.17 (1H, t, J = 6.3 Hz), 2.08 (1H, dd, J = 4.1, 10.4 Hz), 1.94 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.22 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.11 (1H, m), 1.03-1.09 (21H, m) 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Compound 50



To a solution of **49** (28.2 mg, 55.1 µmol) in EtOH (1.0 mL) was added excess amount of Raney Ni at room temperature. After stirring at 70 °C for 17 h, the mixture was filtered with Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100 : 1 \rightarrow 30 : 1 \rightarrow 6 : 1) to give **49** (15.1 mg, 56%) as colorless oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃):5.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.98 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.90 (1H, t, J = 3.8 Hz), 3.02 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.43-1.49 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.43-1.49 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.24 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22-1.27 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz). Compound 46 (from Scheme 9)



To a solution of **50** (15.1 mg, 31.3 μ mol) in THF (0.5 mL) was added 1.0 M solution of TBAF in THF (62 μ L, 62.0 μ mol) at room temperature. After stirring for 15 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt (×3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3 : 1) to give **46** (5.8 mg, 57%) as colorless oil.

Compound 64



To a solution of **62** (27.7 mg, 0.130 mmol) and **63** (80 µL, 0.260 mmol) in DCM (0.65 mL) was added 1.0 M solution of SnCl₄ in DCM (0.200 mL, 0.200 mmol) at -78 °C. After stirring for 40 min, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃, and filtered with Celite. The mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4 : 1 \rightarrow 1 : 1) to give **64** (25.9 mg, 78%) as red oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.82 (1H, m), 5.17 (1H, d, J= 17.0 Hz), 5.16 (1H, d, J= 10.2 Hz), 4.12 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.41 (1H, m), 1.92-2.26 (5H, m), 1.53 (9H, s).



To a solution of **64** (3.00 g, 11.8 mmol) and **65** (6.64 g, 23.5 mmol) in 1,2-DCE (50 mL) was added CSA (545 mg, 23.5 mmol) at room temperature. After stirring at 50 °C for 18 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = $3 : 1 \rightarrow 1 : 8$) to give **66** (2.58 g, 79%) as red oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.77 (1H, m), 5.14 (1H, d, J= 17.4 Hz), 5.11 (1H, d, J= 10.9 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.35 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.13 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.74-3.87 (2H, m), 3.79 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.46 (9H, s).

Compound 67



To a solution of HMDS (0.38 mL, 1.79 mmol) in THF (3.0 mL) was added a 2.6 M solution of *n*-BuLi (0.58 mL, 1.50 mmol) at -78 °C. After stirring for 30 min, a solution of **66** (164 mg, 0.596 mmol) in THF (2.0+1.0 mL) was added. After stirring for 1 h, a solution of NsCl (264 mg, 1.19 mmol) in THF (1.0 mL) was added. After stirring for 4 h, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 2 : 1) to give **67** (213 mg, 78%) as red oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.52 (1H, m), 7.79 (3H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.85 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 18.1 Hz), 5.16 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.43 (1H, m), 4.07 (1H, td, J = 1.4, 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.31-2.18 (4H, m).



To a solution of **67** (245 mg, 0.532 mmol) in THF/MeOH = 4 : 1 (1.0 mL) was added LiOMe (3.8 mg, 0.100 mmol) at room temperature. After stirring for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 8 : 1 \rightarrow 2 : 1) to give **68** (227 mg, 87%) as pale yellow oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.02 (1H, d, 7.2 Hz), 7.81 (1H, d, 7.5 Hz), 7.64 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.64 (1H, m), 5.08 (1H, d, J= 9.8 Hz), 5.07 (1H, d, J= 17.3 Hz), 4.37 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.23 (1H, m), 2.10-2.50 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.75 (1H, m).

Compound S3



To a solution of **68** (220 mg, 0.447 mmol) in DCM/H₂O = 4 : 1 (5 mL) was added DDQ (152 mg, 0.670 mmol) at room temperature. After stirring for 4 h, the reaction was quenched with a mixture of saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃/NaHCO₃ = 1 : 1, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 1 : 1) to give **S3** (151 mg, 91%) as pale yellow oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.11 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.73 (2H, m), 5.66 (1H, m), 5.13 (1H, d, J= 10.5 Hz), 5.07 (1H, d, J= 18.3 Hz), 3.64 (3H, s), 2.44 (2H, m), 2.27 (1H,m), 2.14 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.79 (1H, m).



To a solution of **S3** (151 mg, 0.405 mmol) in DCM (2 mL) was added DMP (258 mg, 0.608 mmol) at room temperature. After stirring for 15 h, the reaction was quenched with a mixture of saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃/NaHCO₃ = 1 : 1, and the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = $3 : 1 \rightarrow 2 : 1$) to give **69** (117 mg, 78%) as pale yellow oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.00 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.70 (2H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.65 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.07 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.34 (1H, dt, 3.8, 8.8 Hz), 3.70 (3H, s), 3.25 (1H, dd, J = 16.7, 6.8), 3.17 (1H, dd, J = 16.7, 6.8), 2.62 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.24 (1H, m), 1.75 (1H, m).

Compound 71c



Ozone was bubbled through a solution of **69** (100 mg, 0.270 mmol) in DCM (3 mL) at $-78 \,^{\circ}$ C until the color of solution changed to blue. After bubbling of Ar, Me₂S (0.20 mL, 2.70 mmol) was added and warmed to room temperature. After stirring for 12 h, the mixture was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to furnish the crude **70** (109 mg), which was used without further purification. To a solution of crude **70** (27.0 mg, 72.5 µmol) and 2,6-DTBP (0.11 mL, 0.508 mmol) was added Tf₂O (36 µL, 0.218mmol) at $-78 \,^{\circ}$ C. After stirring at $-30 \,^{\circ}$ C for 8 h, the reaction was quenched with H₂O, the mixture was extracted with AcOEt (×2). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 8 : 1 \rightarrow 2 : 1) to give **71c** (16.6 mg, 47%) as pale yellow oil. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.84 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.74 (1H, td, J = 7.7, 1.2), 7.30 (1H, dd, 8.0, 1.2), 7.26 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.40 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.68 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.7 Hz).

第2章

Compound 90



To a solution of **85** (150 mg, 0.46 mmol) in CH₃CN (12.0 mL) were added CuCl₂ solution (0.85 mL, 0.00231 mmol, 0.0027 M in CH₃CN), DBU (0.242 mL, 1.62 mmol), and 3-chloro-3-methyl-1-butyne **91** (0.18 mL, 1.62 mmol) at 0°C, successively. After stirring for 12h at room temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH₄Cl. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc–hexane = 5 : 95 to 10 : 90) to give propargyl derivative **90** (166.1 mg, 92%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.54 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 5.22 (2H, s), 4.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.22 (1H, ddd, *J*=8.5, 5.8, 1.6Hz), 3.51 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.53 (1H, s), 2.05 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.46–1.33 (5H, m), 0.90 (3H, t, *J*=6.8Hz).

Compound 89



A solution of alkyne propargyl derivative **90** (60.0 mg, 0.155 mmol) in *o*-dichlorobenzene (15 mL) was stirring at 160 °C for 3h. After the mixture was cooled to room temperature, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc–hexane = 10 : 90) to give dihydropyran derivative **89** (60.0mg, quant) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.03 (1H, s), 6.29 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 5.76 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 5.17 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.16 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 4.23 (1H, ddd, *J*=8.3, 5.8, 1.6Hz), 3.50 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.45–1.31 (6H, m), 1.42 (3H, s), 0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz).



To a solution of dihydropyran derivative **89** (15.4 mg, 0.0394 mmol) in CH₂Cl₂ (0.31 mL) was added DIBAL solution (77 μ L, 0.0789 mmol, 1.02 M in Hexane) at -78° C. After stirring for 15min, saturated aqueous Rochelle salt (0.60mL) was added to the reaction mixture. After the mixture was stirring for additional 20 min at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (EtOAc–hexane = 30 : 70) to give lactol **92** (10.9 mg, 70%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 6.81 (1H, s), 6.28 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.13 (1H, s), 5.65 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 5.17 (1H, d, *J*=6.5Hz), 5.15 (1H, d, *J*=6.5Hz), 4.29 (1H, d, *J*=2.0Hz), 4.15 (1H, ddd, *J*=7.8, 6.3, 1.5Hz), 3.49 (3H, s), 3.45 (3H, s), 2.83 (1H, s), 1.85 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.42–1.35 (5H, m), 1.38 (3H, s), 0.91 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

Compound 78



To a solution of lactol **92** (6.7 mg, 0.0171 mmol) in MeOH (1.3 mL) was added 6M aqueous HCl (0.43 mL) at 0°C. After stirring for 1.5h at room temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (EtOAc–hexane = 30 : 70) to give (+)-eurotiumide G (**78**) (3.4mg, 55%) as a white solid. mp. 111°C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 6.59 (1H, s), 6.28 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.02 (1H, s), 5.67 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.56 (1H, s), 4.44 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.21 (1H, td, J = 7.0, 3.6 Hz), 3.54 (3H, s), 3.18 (3H, s), 1.80 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.61 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.44–1.34 (10H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.0 Hz).



To a solution of dihydropyran **89** (138.6 mg, 0.355 mmol) in EtOH (12 mL) was added aqueous KOH (4.5 mL, 2.25 mmol, 0.5 M in H₂O) at room temperature. After stirring for 20min at 90°C, the reaction mixture was cooled to 0°C and neutralized to pH 5.0 with 1M aqueous HCl. EtOH was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford carboxylic acid as a crude product. To a solution of the crude residue in THF (3.6 mL) was added PPh₃ (279.4 mg, 1.07 mmol) and diethylazodicarboxylate (0.45 mL, 0.994 mmol, 2.2 M in toluene) at 0°C. After stirring for 20min at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc–hexane = 10 : 90 to 20 : 80) to give *trans* 4-methoxyisochroman-1-one compound **88** (111.5 mg, 80%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.03 (1H, s), 6.29 (1H, d, *J*=9.8Hz), 5.77 (1H, 9.8Hz), 5.18 (1H, d, *J*=6.8Hz), 5.15 (1H, d, *J*=6.8Hz), 4.71 (1H, ddd, *J*=7.8, 6.0, 0.8Hz), 4.60 (1H, dd, *J*=1.2, 0.8Hz), 3.49 (3H, s), 3.34 (3H, s), 1.50 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.39–1.14 (7H, m), 0.85 (3H, t, *J* = 6.8 Hz).

Compound 93



To a solution of *trans* 4-methoxyisochroman-1-one compound **88** (13.6 mg, 0.0348 mmol) in CH₂Cl₂ (0.27 mL) was added DIBAL solution (68 μ L, 0.0697 mmol, 1.02 M in Hexane) at -78°C. After the mixture was stirring for 15 min, saturated aqueous Rochelle salt (0.6 mL) was added to the reaction mixture. After stirring for 20 min at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (EtOAc–hexane = 30 : 70) to give lactol **93** (10.8 mg, 79%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 6.78 (1H, s), 6.28 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.12 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.68 (1H, d, *J*=9.8Hz), 5.16 (1H, d, *J*=6.6Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 6.6

Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.44 (1H, td, *J*=6.0, 1.6Hz), 3.48 (3H, s), 3.32 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.34–1.24 (8H, m), 0.85 (3H, t, *J*=6.8Hz).

Compound 94



To a solution of lactol **93** (5.5 mg, 0.0139 mmol) in MeOH (1.0 mL) was added 6M aqueous HCl (0.35 mL) at 0°C. After stirring for 4h at room temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (EtOAc–hexane = 30 : 70) to give (–)-eurotiumide G (**94**) (2.0 mg, 40%) as a yellow oil. All spectral data except for optical rotation were identified with those of the data of (+)-eurotiumide G (**78**) prepared by us. $[\alpha]^{23}$ –22.8 (*c* 0.20, CH₂Cl₂).

Compound 101



To a solution of *trans* 4-methoxyisochroman-1-one compound **88** (204.5 mg, 0.524 mmol) in MeOH (39 mL) was added 6 M aqueous HCl (13.1 mL) at 0°C. After stirring for 4h at room temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc–hexane=15:85 to 25:75) to give free phenol **101** (111.8 mg, 62%) as a yellow amorphous. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 6.84 (1H, br-s), 6.81 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.25 (1H, d, *J*=10.0Hz), 5.75 (1H, d, *J*=10.0Hz), 4.66 (1H, d, *J*=4.0Hz), 4.63 (1H, m), 3.43 (3H, s), 1.58–1.20 (8H, m), 1.48 (3H, s), 1.46 (3H, s), 0.86 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).



To a solution of free phenolic alcohol **101** (46.0 mg, 0.133 mmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) was added DIBAL solution (2.0 mL, 1.99 mmol, 1.02 M in Hexane) at -78° C over 2h with a syringe pump. After stirring for 30 min at the same temperature, saturated aqueous Rochelle salt (6.0 mL) was added to the reaction mixture. After stirring for 20 min at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give crude product. Because lactol **102** was unstable on silica gel, the crude product of **102** was used for the next reaction immediately without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.38 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.26 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.01 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 5.65 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.71 (1H, d, *J*=9.0Hz), 4.46 (1H, td, *J*=9.0, 2.8Hz), 3.28 (3H, s), 2.94 (1H, d, *J*=3.8Hz), 1.87 (1H, m), 1.65–1.33 (7H, m), 1.46 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.92 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

Compound 77



To a solution of crude product of **102** in MeOH (7.5 mL) was added 0.4 M aqueous HCl (2.5 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min at the same temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (EtOAc–hexane = 30 : 70) to give (+)-eurotiumide F (**77**) (22.2 mg, 46% in 2 steps) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.42 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.25 (1H, d, *J*=10.0Hz), 5.64 (1H, d, *J*=10.0Hz), 5.44 (1H, s), 4.69 (1H, d, *J*=9.8Hz), 4.31 (1H, td, *J*=9.8, 2.4Hz), 3.56 (3H, s), 3.24 (3H, s), 1.89 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.44 (3H, s), 1.41–1.31 (5H, m), 1.34 (3H, s), 0.93 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

引用文献

- 1) Shibata, M.; Fuchigami, R.; Kotaka, R.; Namba, K.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *71*, 4495-4499.
- Okamoto, T.; Shibata, M.; Karanjit, S.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Namba, K. *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 9508-9513.
- 3) Irie, H.; Masaki, N.; Ohno, K.; Osaki, K.; Taga, T.; Uyeo, S. Chem. Commun. 1970, 1066.
- Kaltenegger, E.; Brem, B.; Mereiter, K.; Kalchhauser, H.; Kählig, H.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *Phytochemistry* 2003, *63*, 803-816.
- 5) Hoye, A. T.; Wipf, P. Org. Lett. 2011, 13, 2634-2637.
- Nakayama, A.; Sato, H.; Karanjit, S.; Hayashi, N.; Oda, M.; Namba, K. *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 4013-4017.

謝辞

本研究に際し、多くのご指導ならびにご鞭撻を賜りました徳島大学大学院医歯薬学研 究部教授 難波康祐先生に篤く御礼申し上げます。

本研究を実施するにあたり、終始ご懇篤なるご指導ならびにご鞭撻賜りました大阪市 立大学大学院理学研究科講師 中山淳先生に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、ご指導、ご協力くださいました徳島大学大学院医歯薬学研究 部助教 Karanjit Sangita 先生に篤く御礼申し上げます。

本研究を実施するにあたり、終始ご懇篤なるご指導ならびにご鞭撻賜りました徳島大 学大学院医歯薬学研究部助教 佐藤亮太先生に深く感謝いたします。

更に、多方面よりサポートしてくださった佐藤奈々氏をはじめとする徳島大学有機合 成薬学分野の諸氏に深く感謝いたします。

本研究は、徳島大学うずしおプロジェクトの助成を受けたものです。篤く御礼申し上げます。

最後に、これまで精神的、経済的支えとなり、終始温かく見守ってくださいました家 族に心から感謝いたします。