

博 士 論 文

大環状ビスビベンジル類アステレリン A
及びカビクラリンの全合成

徳島文理大学大学院薬学研究科
薬学専攻博士課程

牧 野 宏 章

指導教授 福山愛保

平成二十八年提出

略語

Ac: acetyl
AIBN: 2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Bn: benzyl
Bu: butyl
n-: normal
t-: tertiary
(*S*)-BINAP: (*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
CIMS: chemical ionization mass spectrometry
CuTC: copper(I)thiophene-2-carboxylate
(*S,S*)-Chiraphos: (2*S*,3*S*)-(-)-bis(diphenylphosphino)butane
dba: dibenzylideneacetone
DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
DIPEA: *N,N*-diisopropylethylamine
DMA: *N,N*-dimethylacetamide
DMAP: *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine
DME: dimethyl ether
DMF: *N,N'*-dimethylformamide
DMSO: dimethyl sulfoxide
Dppe: bis(diphenylphosphino)ethane
EDC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
EIMS: electron impact mass spectrometry
Et: ethyl
Grubbs II catalyst: Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation
Me: methyl
(*R,R*)-Me-BPE: (+)-1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholano]ethane
MOMCl: chloromethyl methyl ether
Ms: methanesulfonyl
(*S*)-MTPA: (*S*)-(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic Acid
(*S*)-(+)-M α NP acid: (*S*)-(+)-2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid
NBS: *N*-bromosuccinimide
Ph: phenyl
(*R*)-(*S*)-PPFA: (*R*)-*N,N*-dimethyl-1-[(*S*)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine
PPTS: pyridinium *p*-toluenesulfonate
PIFA: [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene
Pin: pinacol
Pr: propyl
SPhos: 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
TBAF: tetrabutylammonium fluoride

TBS: *tert*-butyldimethylsilyl

TFA: trifluoroacetic acid

TFAA: trifluoroacetic anhydride

Tf: trifluoromethanesulfonyl

THF: tetrahydrofuran

TMS: trimethylsilyl

(*o*-tol)₃P: tri(*o*-tolyl)phosphine

目次

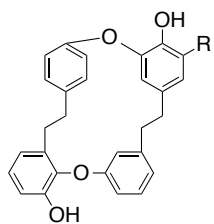
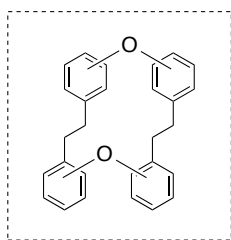
第一章 緒論	1
第二章 アステレリンAの全合成	11
第一節 序論	11
第二節 合成計画	13
第三節 分子内鈴木-宮浦反応による大員環構築	14
第四節 分子内酸化カップリングによるジベンゾフランの構築と アステレリンAの全合成	18
第三章 (±)-カビクラリンの全合成	23
第一節 序論	23
第二節 合成計画	27
第三節 分子内 Ar-Ar カップリングによるジヒドロフェナントレンの構築と (±)-カビクラリンの全合成	28
第四章 (+)-カビクラリンの不斉合成	33
第一節 合成計画	33
第二節 エナンチオ選択的分子内 Ar-Ar カップリング反応	34
第三節 エナンチオ選択的分子内鈴木-宮浦反応による大員環構築	36
第四節 不斉補助基を用いる Ar-Ar カップリング反応	40
第五節 (+)-カビクラリンの不斉合成	44
第五章 結論	46
発表論文	48
実験の部	49
参考文献	79
謝辞	82

第一章 緒論

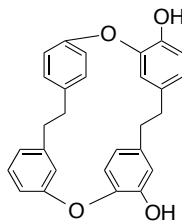
蘚苔類は分類学的に藻類とシダ類の間におかれ、蘚類、苔類、ツノゴケ類に分類され、世界中で蘚類が約 14000 種、苔類が約 6000 種、ツノゴケ類が約 300 種確認されている。苔類は葉と茎がはっきり区別できるウロコゴケ目、葉状体のゼニゴケ目及びフタマタゴケ目に分類される。これらの植物は三億年前から地球上に現れたとされ、中国では古くから漢方として使われているものも多く、肝炎やガンの治療、心筋梗塞の予防や血圧降下薬などとして 20 種類の苔類が薬用目的で使われてきた¹⁾。しかし、食用として用いられなかったこと、個体が小さいこと、分類が容易でないことから苔類の化学成分研究は 100 年以上もの間行われていなかった。

そのような背景のもと、本学浅川教授の研究グループは新たな薬となりうる薬用植物資源として苔類に注目し化学成分研究を続けており、これまでにテルペノイドを 700 種類、芳香族化合物を 250 種類以上単離し、それぞれ構造が決定された^{2a-g)}。その中でも苔類特有の成分である大環状ビスビベンジル類は、高等植物にはみられないユニークな構造をもつ化合物であり、二つのビベンジル構造が二量化し、大員環を形成した興味深い構造から成る。大環状ビスビベンジル化合物は、生合成的に 2 種類のビベンジルが芳香族環上で酸化的にカップリングすることで形成されると考えられ、ビベンジルの結合様式の違いにより 4 種類のサブタイプに分類される³⁾。現在までに 60 種類を超える化合物が単離構造決定されており、その多くが浅川教授らにより見いだされたもので、その数は他を圧倒している。Fig. 1-1 には代表的なビスビベンジル化合物とサブタイプを示した⁴⁾。タイプ 1 は 2 つのビベンジルが 2 個のエーテル結合で連結したものでマルカンチン A、C、リカルディン B、及びイソマルカンチンなどが知られている。タイプ 2 は 2 つのビベンジルがエーテル結合とビフェニル結合で連結された化合物でリカルディン A、C、F、及び プラジオチン A、D などがあげられ、タイプ 3 は 2 つのビベンジルがそれぞれ 2 種類のビフェニル結合で連結したものでイソプラジオチン C、D、及びバザニン A などが知られている。タイプ 4 はタイプ 1 から 3 の化合物が分子内及び分子間でさらに結合した化合物であり、アステレリン A (1)、(+)-カビクラリン (2)、及びプシラチン C などが見出されている。

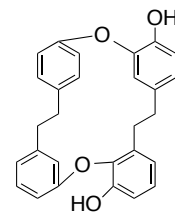
Type 1



Marchantin A ⁵⁾: R = OH
 Marchantin C ⁵⁾: R = H
 isolated from
Marchantia polymorpha

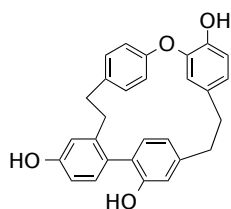
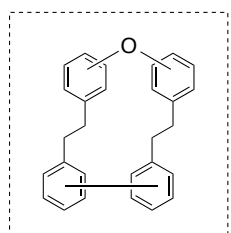


Riccardin B ⁶⁾
 isolated from
Riccardia multifida

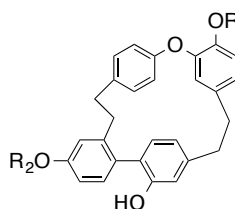


Isomarchantin C ⁷⁾
 isolated from
Marchantia polymorpha

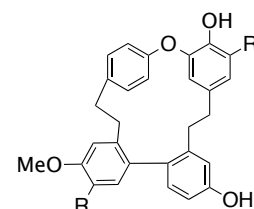
Type 2



Riccardin C (3) ⁶⁾
 isolated from
Reboulia hemisphaerica

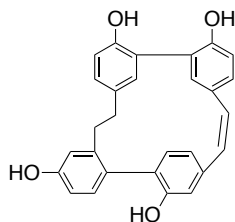
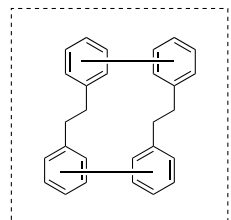


Riccardin A ⁶⁾: R₁ = H, R₂ = Me
 isolated from *Riccardia multifida*
 Riccardin F ⁸⁾: R₁ = Me, R₂ = H
 isolated from *Blasia pusilla*

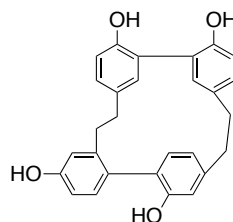


Plagiochin A ⁹⁾: R = OH
 Plagiochin D ⁹⁾: R = H
 isolated from
Plagiochila acanthophylla
 subsp. *japonica*

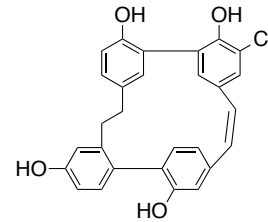
Type 3



Isoplagiochin C ⁹⁾
 isolated from
Plagiochila fruticosa

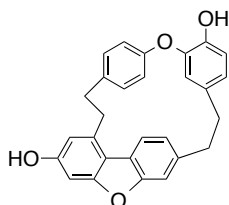


Isoplagiochin D ⁹⁾
 isolated from
Plagiochila fruticosa

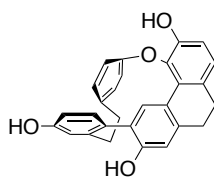


Bazzanin A ¹⁰⁾
 isolated from
Bazzania trilobata

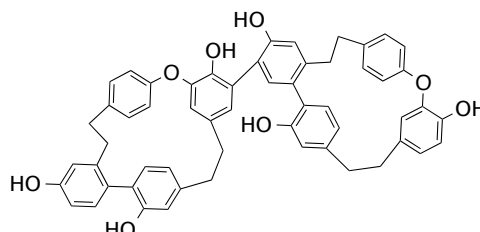
Type 4



Asterelin A (1) ¹¹⁾
 isolated from
Asterella angusta



(+)-Cavicularin (2) ¹²⁾
 isolated from
Cavicularia densa



Pusilatin C ¹³⁾
 isolated from *Blasia pusilla*

Fig. 1-1 Subtypes and representative compounds of macrocyclic bisbibenzyls.⁹⁾

大環状ビスビベンジル類はその特異な構造に加え、有用な生物活性を有するものが多く、生物活性物質としても注目されている¹⁴⁾。例えば マルカンチン A は細胞毒性をはじめとして多くの生物活性が知られており、苔中の含有量も多いことから様々な生物活性試験が盛んに行われてきた (Fig. 1-2)²⁾。プラジオチン A は 1 μM の濃度でラット胎児脳神経培養系において神経突起伸展促進活性を示し、これまでに無い神経変性疾患の根本的治療薬として期待されている¹⁵⁾。アステレリン A (1) は真菌 *Candida albicans* に対して MIC = 128 μM の濃度で抗真菌活性を有し¹¹⁾、プシラチン C は IC₅₀ = 5.16 μM の濃度で DNA ポリメラーゼ β 活性の阻害を示すことが明らかにされた²⁾。また、イソリカルディン C は IC₅₀ = 45.2–58.0 μM の濃度においてシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害活性が認められ、イソマルカンチン C は 10 μM の濃度でカテプシン L と B の酵素活性を各々 95%、93% 阻害することがわかっている²⁾。さらに、苔類 *Reboulia hemisphaeria* から単離されたリカルディン C は、10–100 μM の濃度で核内レセプターであるヒト肝臓 X レセプター α (LXR α) の特異的アゴニスト活性を有することが、国立医薬品食品衛生研究所の最上らのグループにより明らかにされ、末梢細胞からのコレステロールの排出促進に基づいた動脈硬化性疾患の予防薬及び治療薬となる化合物として注目を集めている¹⁶⁾。

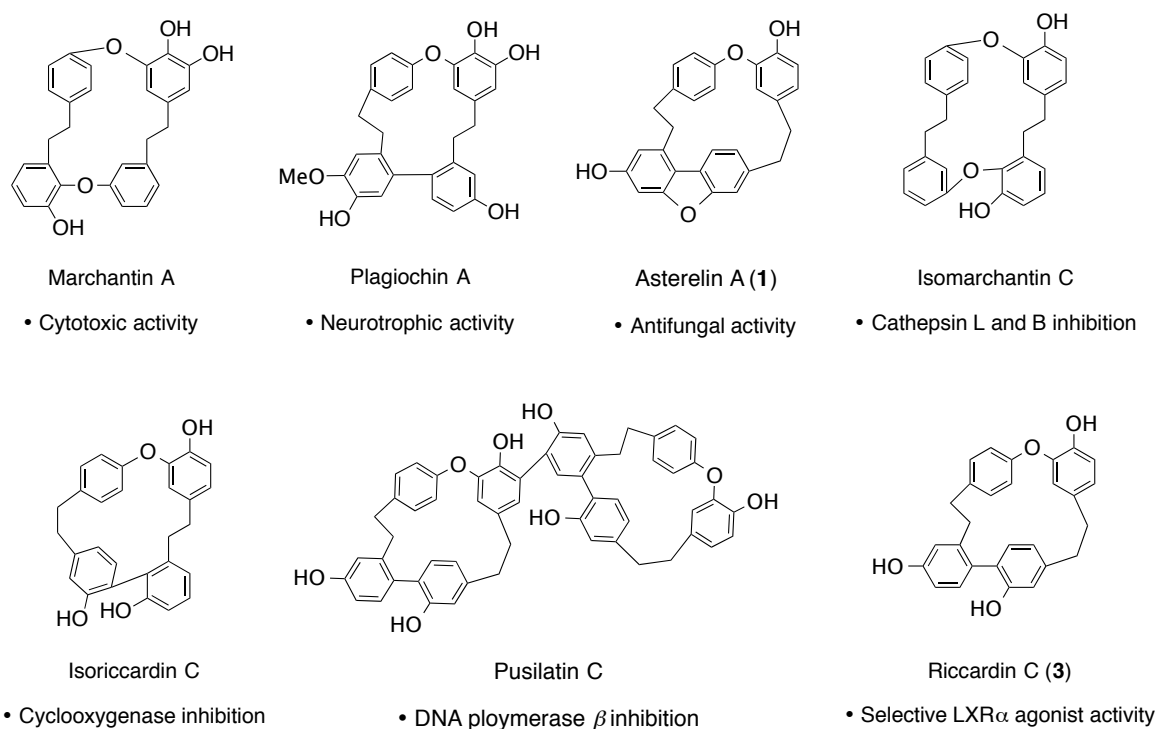


Fig. 1-2 Biological activities of macrocyclic bisbibenzyl compounds.

大環状ビスビベンジル類の特異な構造と興味深い生物活性は世界中の合成化学者を魅了し、これまでに多くの合成研究が行われ、様々な大員環構築法が開発されてきた。

Fig. 1-3 にタイプ 1 に分類されるビスビベンジル類の合成例を示した¹⁷⁾。伊与田らは Ni 触媒を用いた Wurtz 反応により大員環を構築し、リカルディン B の全合成¹⁸⁾を達成している。また、児玉らは Horner–Wadsworth–Emmons 反応によるマルカンチン A の合成¹⁹⁾、Speicher らは McMurry 反応でマルカンチン C の合成²⁰⁾を報告しており、いずれの合成もベンジル位間の閉環反応で大員環を構築している。タイプ 2 の合成においても、ベンジル位間での大員環構築が主流となっており、Nogradi らは Wurtz 反応によるリカルディン A の合成²¹⁾、Speicher らは Wittig 反応によるリカルディン C と McMurry 反応によるプラジオチン E の合成²²⁾、福山らは Stevens 反応によるプラジオチン D の合成²³⁾を報告している (Fig. 1-4)。また唯一、鈴木らのグループは芳香族置換反応をエーテル部位での環化反応に適用し、リカルディン C の合成を報告している²⁴⁾。タイプ 3 の合成についてもベンジル位間での環化反応が用いられており、Speicher らは Wittig 反応によりイソプラジオチン C²⁵⁾を、さらにバザニン A²⁶⁾は McMurry 反応を用いることでそれぞれ合成を達成している (Fig. 1-5)。

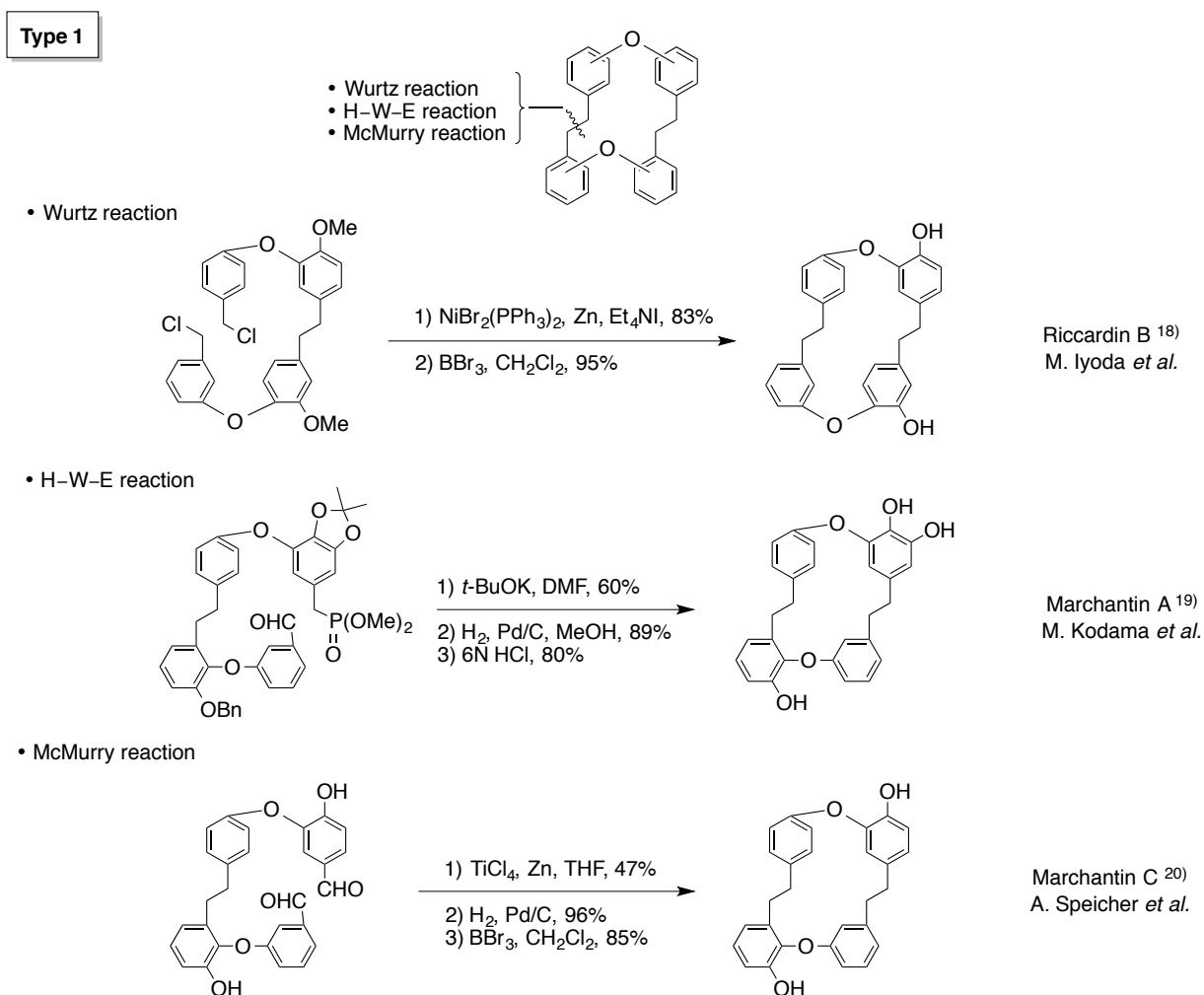


Fig. 1-3 Total syntheses of type 1 macrocyclic bisbibenzyl compounds.

Type 2

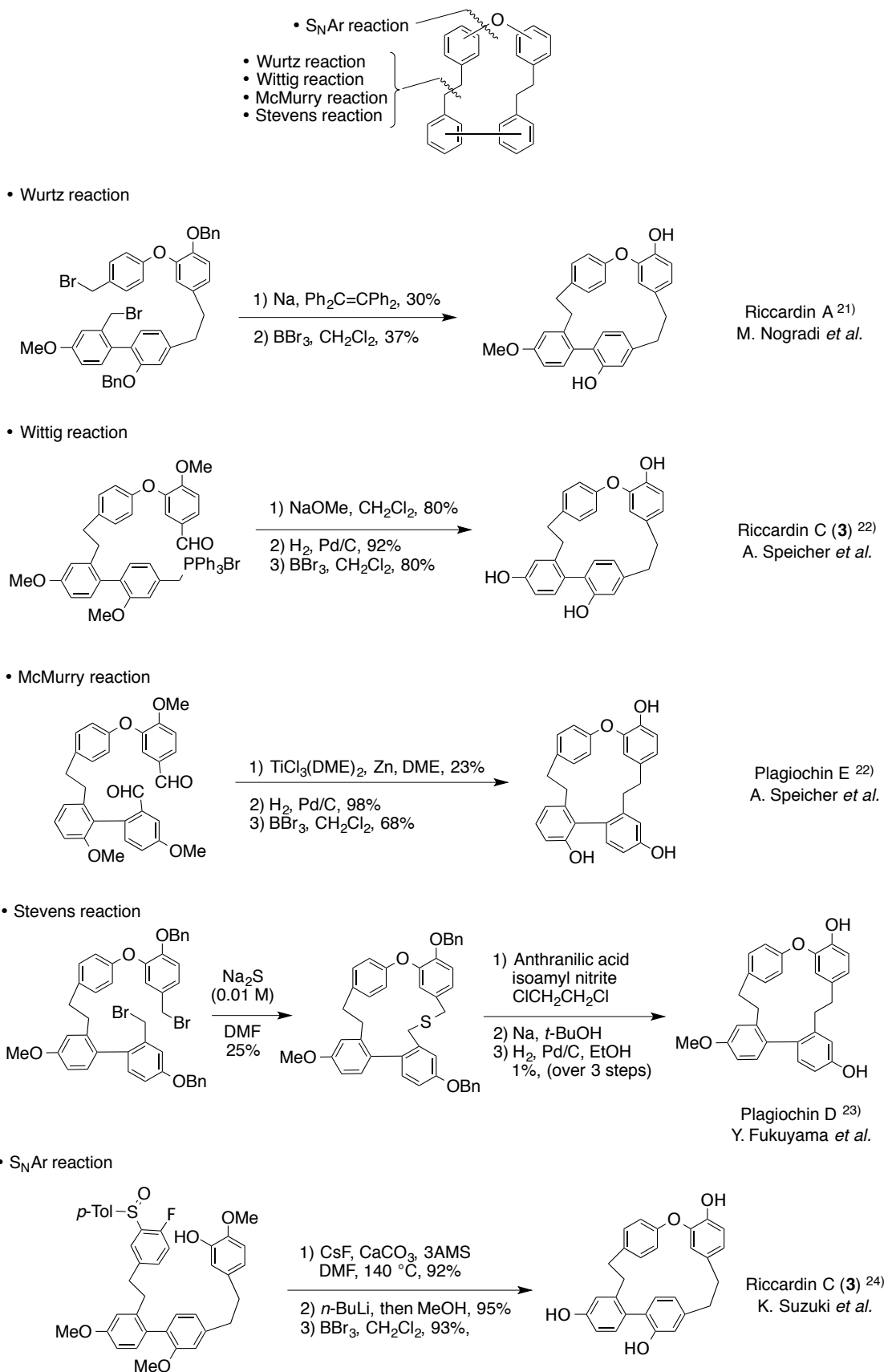


Fig. 1-4 Total syntheses of type 2 macrocyclic bisbibenzyl compounds.

Type 3

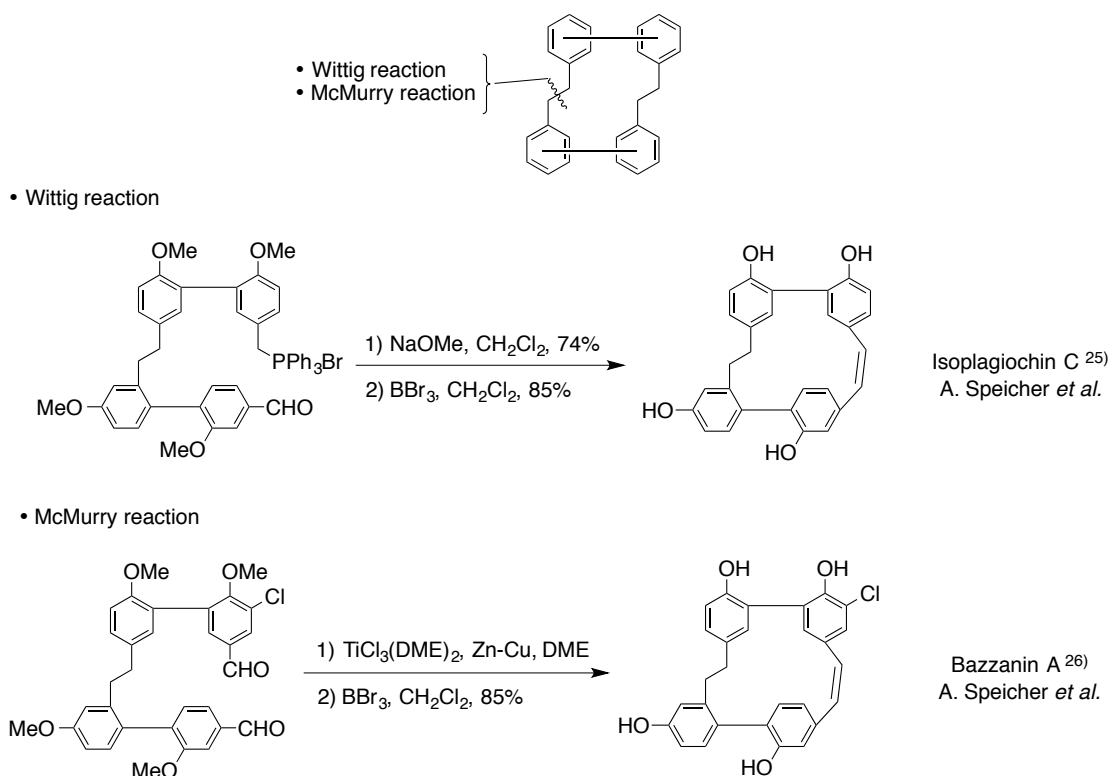
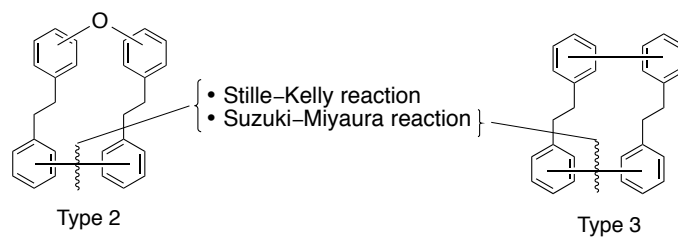
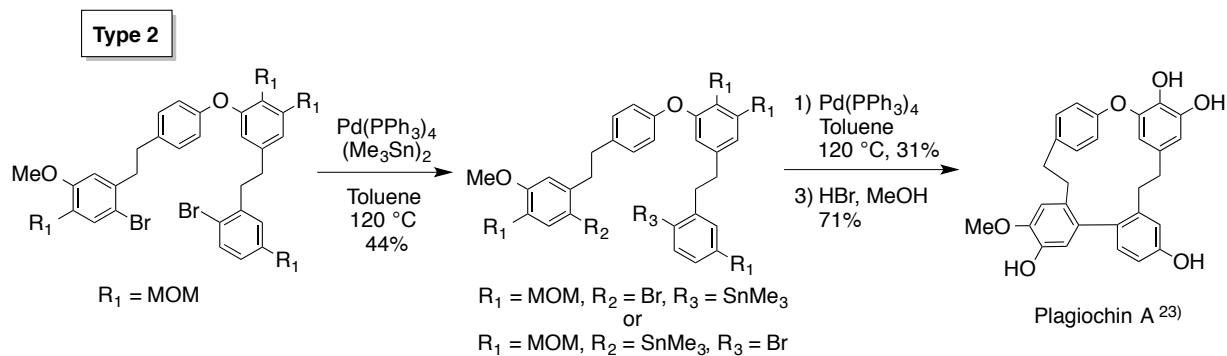


Fig. 1-5 Total syntheses of type 3 macrocyclic bisbibenzyl compounds.

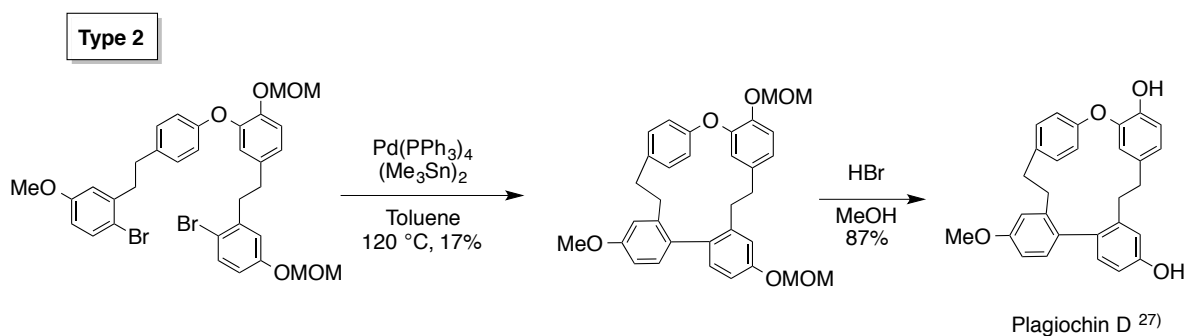
このように世界中で大環状ビスビベンジル類の合成研究が行われてきたが、多くの合成はベンジル位間での大員環構築法を適用している。このような背景のもと、当研究室では新たな合成法として大環状ビスビベンジル類の生合成経路に着目した^{2a-g)}。大環状ビスビベンジル類は、生合成的に 2 種類のビベンジル構造がそれぞれ芳香族環上で酸化カップリングすることで大員環を形成することがすでに報告されている^{2f,g)}。特にタイプ 2 や 3 に分類される化合物は芳香族環同士の直接的な酸化カップリングによりビフェニル結合を構築することで大員環が形成されると考えられている^{2g)}。当研究室ではこのシンプルかつ効率的な生合成経路に基づき、ビフェニル結合形成反応をビスビベンジル類の大員環構築に適用する他の合成法にはみられない独自の戦略で合成研究を行ってきた (Fig. 1-6)。1999 年八十はタイプ 2 に分類されるプラジオチン A ²³⁾ の合成研究をおこなった結果、Kelly 反応によるスタニル化後、分子内 Stille 反応により 16 員環構造を構築することで全合成を達成した。また、2001 年八十と森は、スタニル化と Stille 反応を一挙におこなう分子内 Stille-Kelly 反応を開発し、プラジオチン D の大員環構築に成功している²⁷⁾。さらに、分子内鈴木-宮浦反応を用いて 2009 年に島はリカルディン C ²⁸⁾ を、2004 年には和田がイソプラジオチン D ²⁹⁾ の合成をそれぞれ達成した。いずれの合成にもビフェニル結合形成反応に Pd 触媒反応を活用することで、大員環構築に成功している。



• Stille reaction



• Stille–Kelly reaction



• Suzuki–Miyaura reaction

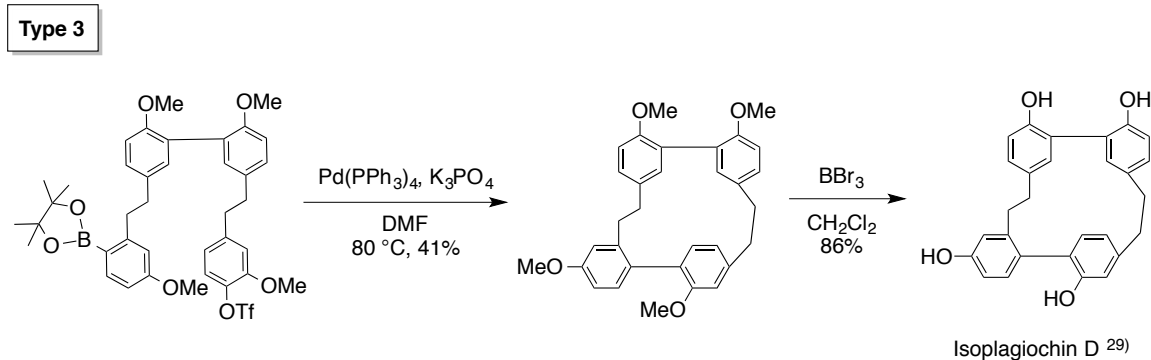
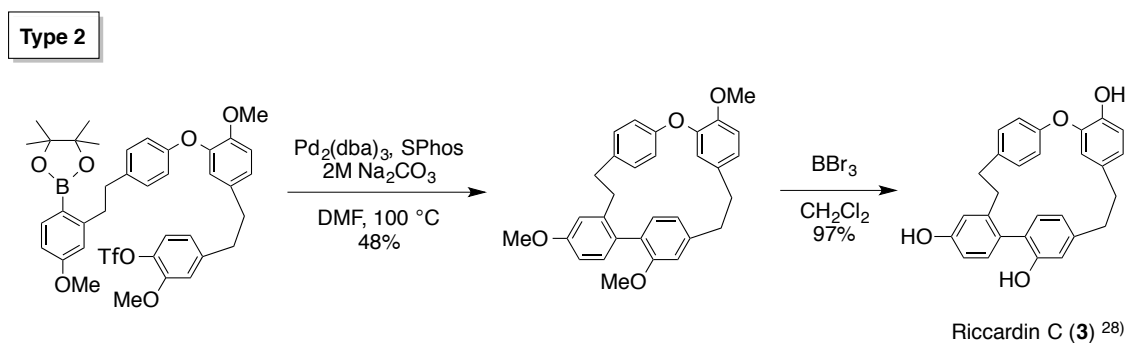


Fig. 1-6 Our synthetic studies on bisbibenzyl compounds using Pd-catalyzed reactions.

しかしながら、これまでに当研究室が合成を完了した化合物はタイプ 2 及び 3 に分類される化合物であり、より複雑で合成が困難と考えられるタイプ 4 の化合物の合成は未だ達成できていない。そこで著者はタイプ 4 の中でも特に興味深い構造を有するアステレリン A (1) および (+)-カビクラリン (2) の合成研究を行うことにした (Fig. 1-7)。

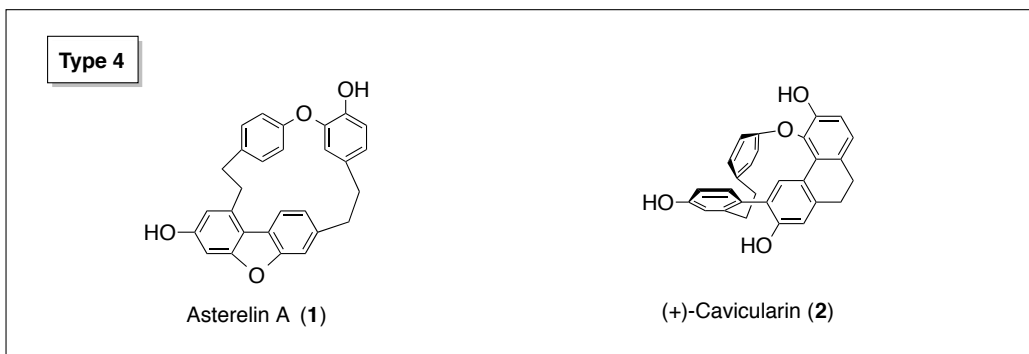


Fig. 1-7 Synthetic targets.

一つ目の合成ターゲットであるアステレリン A (1) は、2007 年に Lou らのグループにより苔類 *Asterella angusta* から単離構造決定されたビスビベンジル類であり、大員環構造に加えジベンゾフラン構造を有する非常に珍しい化合物である (Fig. 1-8)¹¹⁾。さらに、1 は真菌 *Candida albicans* に対して MIC = 128 μ M の濃度で抗真菌活性を有することからカンジダ症やアスペルギルス症などの深在性真菌感染症の治療薬として期待されている。現在、わが国で臨床導入されている抗真菌薬は主に 4 クラス 7 種類のみであり、主要な抗真菌薬に薬剤耐性の問題が生じると真菌感染症治療に深刻な影響を与えるため、新たな作用機構を有する抗真菌薬の開発が急務とされている³⁰⁾。したがって、1 の様なユニークな構造を有する薬剤は現在の抗真菌薬にはなく、これまでに無い作用機構による抗真菌薬としての可能性が期待されている。

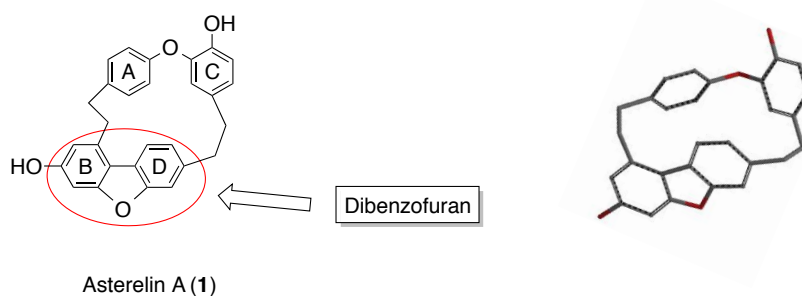


Fig. 1-8 Properties of asterelin A (1).

もう一つの合成ターゲットである (+)-カビクラリン (2) は、1996 年浅川教授のグループにより苔類 *Cavicularia densa* から見いだされた化合物で、ジヒドロフェナントレン構造を有する高度に歪みのかかった環状構造から成っている¹²⁾。このジヒドロフェナントレン構造は、分子構造を極度に歪ませ、A 環は 212 度の二面角を有するボート型コンフォメーションを形成している。この剛直なコンフォメーションは軸不斉を生じ、 $[\alpha]_D^{21} +168$ の比旋光度を持つ光学活性体として単離されている (Fig. 1-9)。しかし、本化合物は苔中にごく微量しか含まれておらず詳細な生物活性は検討されていない。構造異性体であるアステレリン A (1) 及び生合成前駆体であるリカルディン C には有用な生物活性が見出されていることから (+)-カビクラリン (2) の生物活性についても非常に期待がもたれる。

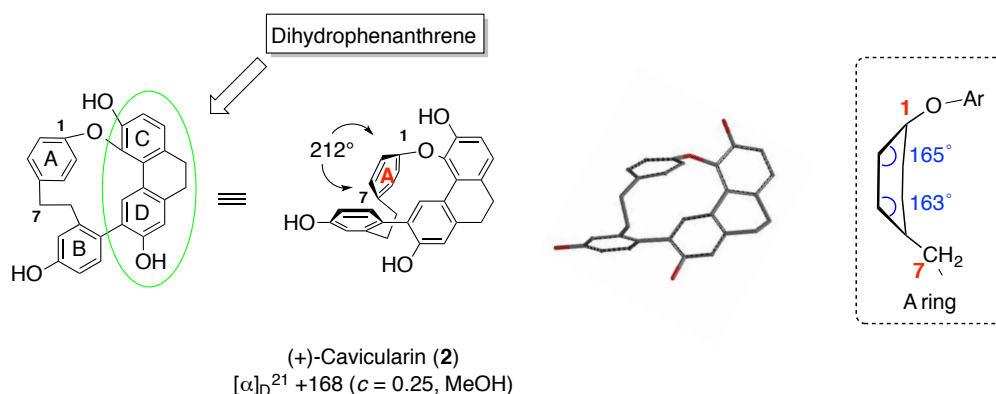


Fig. 1-9 Properties of (+)-cavicularin (2).

化合物 1 および 2 は、タイプ 2 に属するリカルディン C (3) の分子内酸化カップリングにより生合成されると考えられる^{28, 12)}。すなわち、1 はリカルディン C (3) の 10 位と 13' 位の水酸基間で酸化カップリングがおりジベンゾフラン構造が形成され、2 は 3' 位と 10' 位間での酸化カップリングによりジヒドロフェナントレン構造が形成される (Fig. 1-10)。

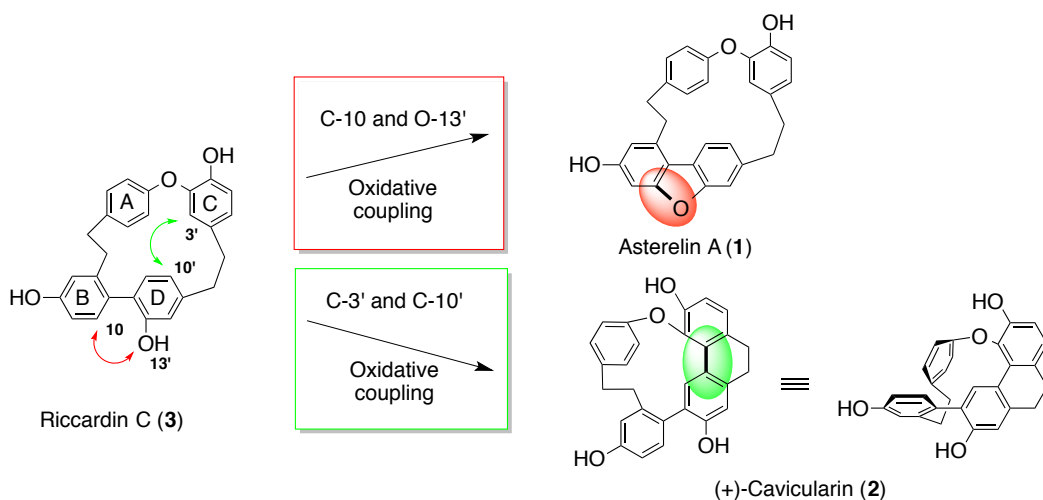


Fig. 1-10 Plausible biosynthesis of asterelin A (1) and cavicularin (2) from riccardin C (3).

著者はこの生合成経路を念頭に、ビフェニル結合形成反応と分子内酸化カップリング反応によるアステレリン **A (1)** および (+)-カビクラリン **(2)** の合成研究を行うことにした。すなわち、Pd 触媒反応を活用する我々の戦略を応用し大員環を構築後、13'位の水酸基からジベンゾフラン骨格を、10'位の炭素からはジヒドロフェナントレン骨格をそれぞれ構築する生合成に則した合成法を検討することにした。

当研究室で続けてきた大環状ビスビベンジル類の合成研究は、**1** および **2** の合成により一連の化合物の合成研究が完了することになり、本研究を大環状ビスビベンジル化合物合成の集大成と位置づけ、これまで行ってきた大環状ビスビベンジル類の合成戦略や手法を最大限に活用する合成研究に着手した。

以下、本論文の第一章ではアステレリン **A (1)** の全合成について、また、第二章では (±)-カビクラリン **(2)** の全合成について、さらに第三章では (+)-カビクラリン **(2)** の不斉合成について詳述する。

第二章 アステレリン A の全合成

第一節 序論

アステレリン A (1) は、大環状ビスビベンジル類の中で唯一ジベンゾフラン構造を有する化合物であるだけでなく、薬剤耐性真菌症に対する新たな治療薬となりえるリード化合物であることから幅広い分野の科学者から注目を集めている。しかしながら、1の全合成はこれまでに報告はなく、その合成法の開発が求められている。本研究では、この特異な構造の合成法確立を目指し、アステレリン A の生合成経路に基づいた合成研究をおこなうことにした (Fig. 2-1)。

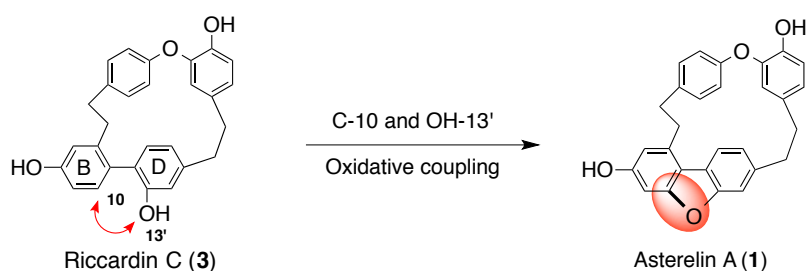


Fig. 2-1 Biosynthesis of asterelin A (1).

アステレリン A (1) が有するジベンゾフラン構造は多くの天然物の部分構造として知られているにも関わらず、ジベンゾフランの構築法は主に三種類の反応に限られている。一つ目はハロゲンを有するビフェニルエーテル化合物からの炭素-炭素結合形成反応で^{31a-i)}、二つ目はハロゲン化フェニルとフェノールとの炭素-酸素結合形成反応である^{32a-b)}。この二種類のジベンゾフランの構築法は、ハロゲンやその他の脱離基を位置選択的に導入する必要があり、合成の簡便さという点において問題がある。一方、三つ目の構築法となるフェノールからの直接的な分子内酸化カップリング反応は、ハロゲンの導入が必要なく簡便な合成法といえる。しかし、天然物合成に使用された例は非常に少なく、あまり一般的でない。酸化カップリングを応用した合成例として、Pan らによる位置選択的分子内酸化カップリングを鍵とした (±)-アナスタチン B の全合成が挙げられる (Fig. 2-2)³³⁾。しかし、この反応では黄色で示すフリーの水酸基による活性化がジベンゾフランの形成に必須とされている。本研究でおこなうアステレリン合成ではジベンゾフラン部以外にフリーの水酸基が存在すると、別の箇所での酸化反応が懸念されるため、直接この合成法を適用することはできない。そこで、本研究ではジベンゾフラン環形成のみ進行させるため、反応点以外の水酸基をメチルエーテルで保護した基質に対するフェノールの直接的酸化カップリングを検討することにした (Fig. 2-3)。

本章の内容に関しては *Nat. Prod. Comm.*, **8**, 915–918 (2013) に発表済み。

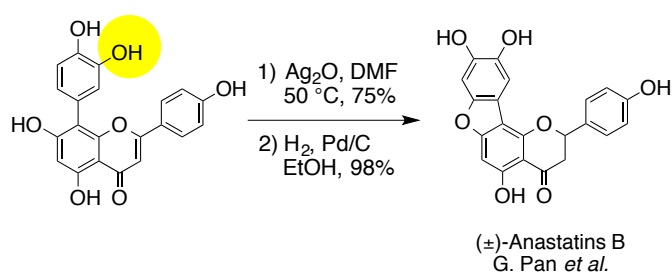
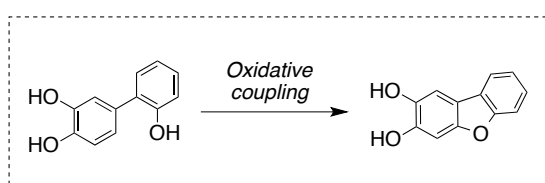
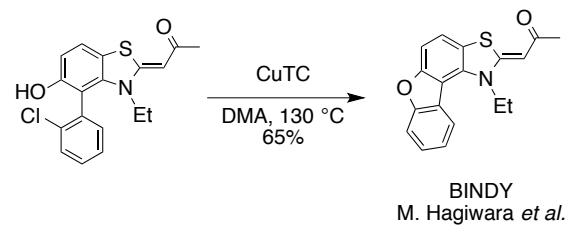
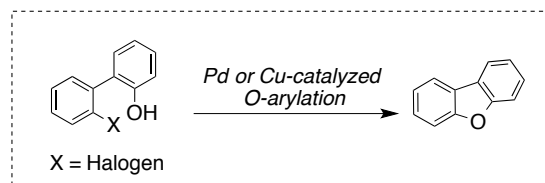
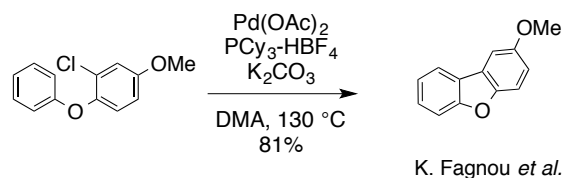
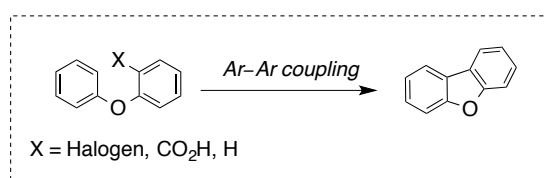


Fig. 2-2 Examples of construction of dibenzofuran.

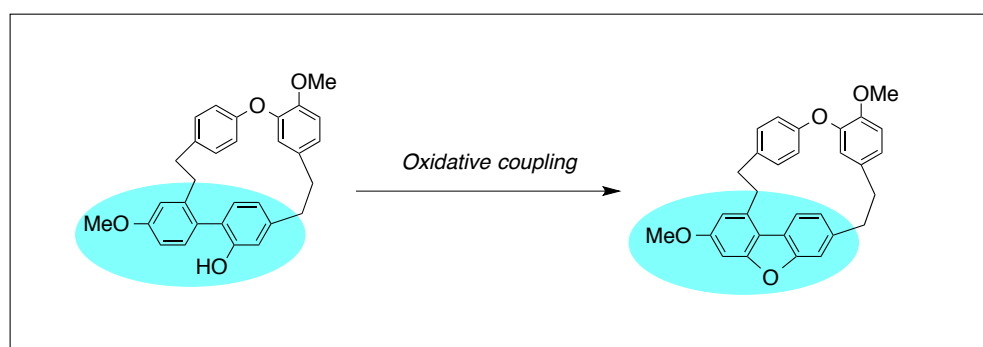


Fig. 2-3 Oxidative coupling for dibenzofuran of asterelin A (1).

第二節 合成計画

本合成ではアステレリン A (1) の生合成経路に基づき、ジベンゾフランの構築は合成の最終段階で行うことにした。ここでは酸化カップリングに位置選択性をもたすため、化合物 4 のように 3 個あるフェノール性水酸基のうち 2 個をメチルエーテルとする必要がある。化合物 4 の大員環構築は、以前当研究室で確立したリカルディン C (3) の合成法²⁸⁾ に従い、Pd 触媒分子内鈴木-宮浦反応により構築することにした。環化前駆体 5 は A-C 環に相当するビフェニルエーテル 8 に B 環ユニット 7 と C 環ユニット 6 を 2 度の Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により連結することで合成することにし、さらにビフェニルエーテル 8 は化合物 9 と 10 の Ullman 反応により調製する計画である (Fig. 2-4)。

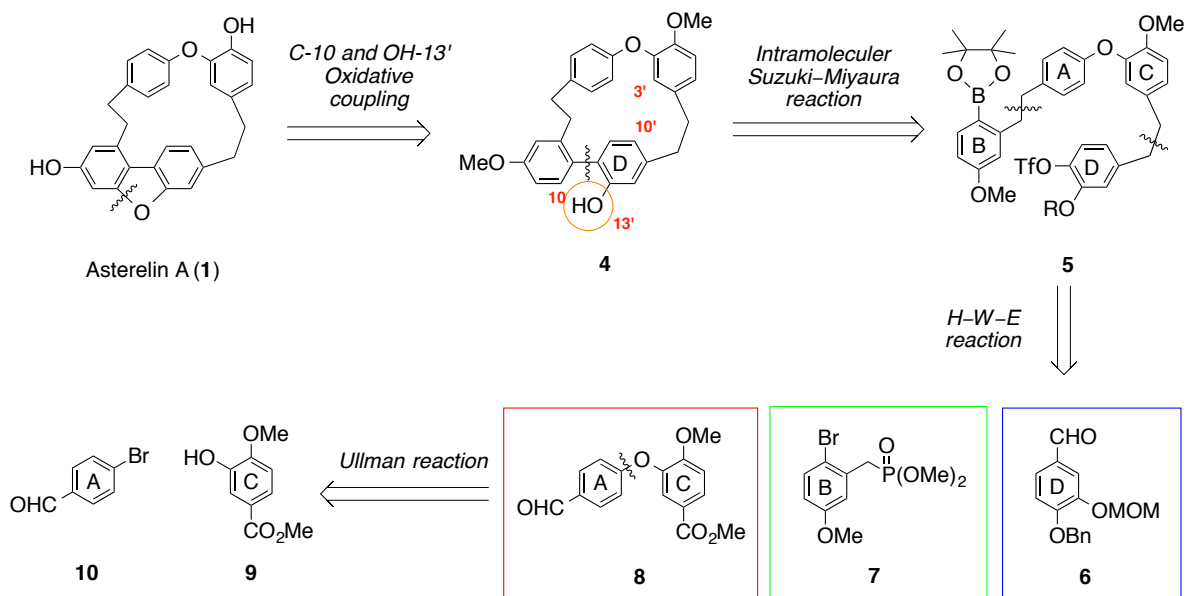


Fig. 2-4 Retrosynthetic analysis of asterelin A (1).

第二節 分子内鈴木-宮浦反応による大員環構築

各ユニットの調製から本研究を開始した。市販の3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (**11**) をアセトン溶媒中炭酸カリウムと臭化ベンジルで処理し、化合物 **12** を63%の収率で得た。**12** の水酸基を *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン存在下 MOM 基で保護し、D 環ユニット **6** を調製した (Fig. 2-5)。

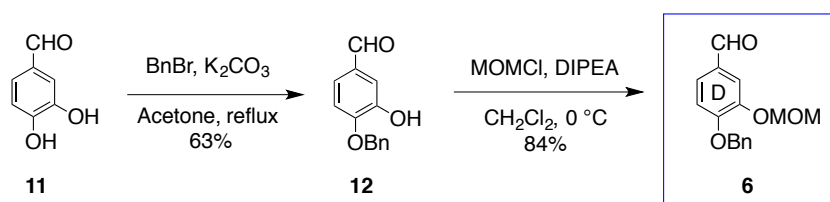


Fig. 2-5 Preparation of unit **6**.

B 環ユニット **7** は、2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロミド (**13**) から Michaelis-Arbuzov 反応³⁴⁾ を行なうことにより1段階98%の収率で合成した (Fig. 2-6)。

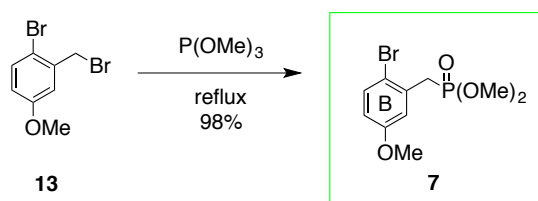


Fig. 2-6 Preparation of unit **7**.

A-C 環ユニットに相当するビフェニルエーテル **8** は、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル (**9**) と *p*-ブロモベンズアルデヒド (**10**) をピリジン溶媒中酸化銅及び炭酸カリウム存在下 Ullman 反応を行うことで76%の収率で調製した (Fig. 2-7)。

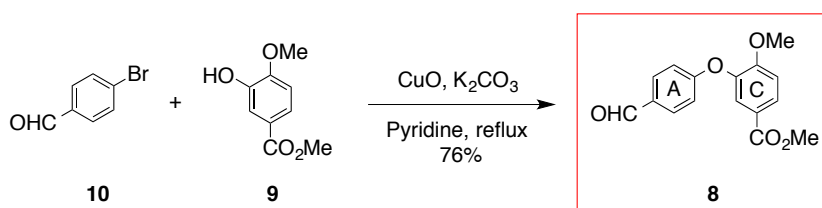


Fig. 2-7 Preparation of unit **8**.

次に、合成した各ユニットを 2 度の HWE 反応で連結し、すべての芳香環が連結した化合物 **18** へ導いた (Fig. 2-8)。THF 溶媒中 0 °C でユニット **7** を水素化ナトリウムで処理後、ユニット **8** との HWE 反応により 98%の収率で **14** を得た。続いて **14** のエステル部位を水素化アルミニウムリチウムで還元し、アルコール体 **15** を 98%の収率で調製した。さらに **15** のアルコールを臭化チオニルにより臭素化後、精製すること無く亜リン酸トリメチルと反応させ、ホスホネート体 **17** へ誘導した。得られたホスホネート体 **17** を HWE 反応によりユニット **6** と連結し、94%の収率で化合物 **18** へ導いた。なお、どちらの HWE 反応も完璧な *E* 選択性で反応は進み、*Z* 体は得られていない。

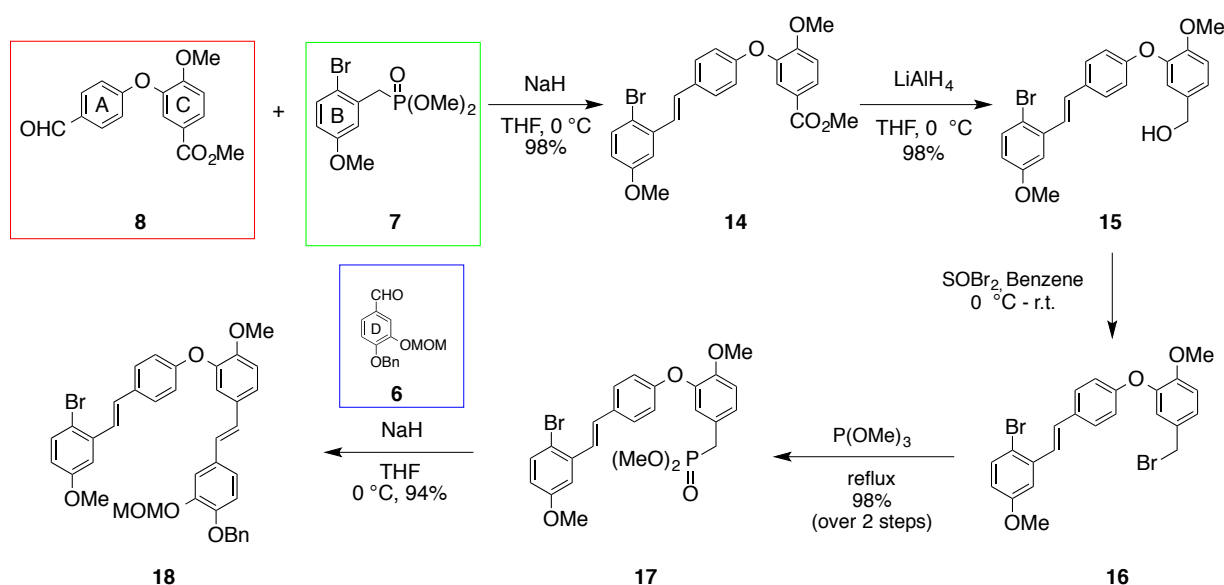


Fig. 2-8 Horner–Wadsworth–Emmons reactions between **7** and **8** / **6** and **17**.

こうして得られた化合物 **18** に対しスチルベンの還元反応を検討した (Table 2-1)。まず、Zdanovich らの方法³⁵⁾に従い、トリフルオロ酢酸存在下シラン還元を行うと、オレフィンの還元は進行したものの MOM 基と臭素の脱離が伴い、脱ブロモ体 **20** を主生成物として与えた (Entry 1)。次に当研究室の八十が以前にプラジオチンの合成に用いたヘキサン/ベンゼン混合溶媒中酸化白金を触媒として用いる条件を試みたところ²³⁾、反応直後から臭素の脱離が観測され化合物 **21** と脱ブロモ体 **22** が得られた (Entry 2)。溶媒をクロロホルム/メタノール混合溶媒に変更し反応を試みたが結果に大きな変化は見られなかった (Entry 3)。次に、塩基性条件下 *p*-トルエンスルフォニルヒドラジドを用いるヒドラジン還元^{36a-b)}を行ったところ脱臭素化を防ぐことができ、高収率で目的物 **19** を調製できた (Entry 4)。さらに、溶媒としてエトキシエタノールを使用したところ、反応時間の短縮にも成功し収率を 97%まで改善できた (Entry 5)。

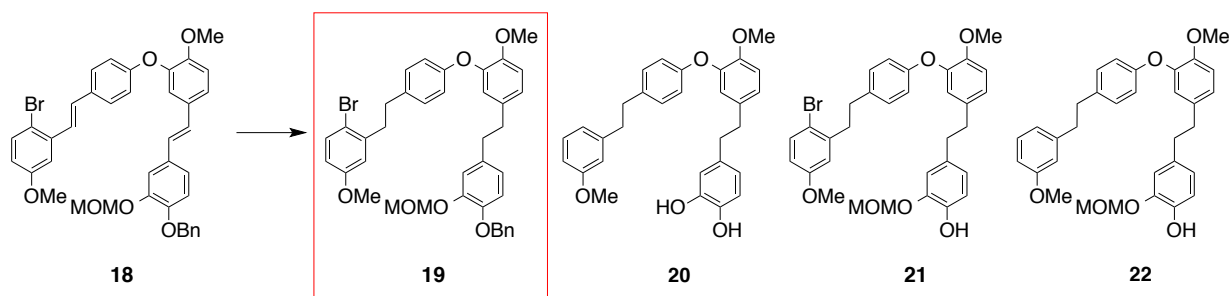


Table 2-1 Selective reduction of the double bonds in the stilbene.

entry	conditions	products (%)				
		18	19	20	21	22
1	Et ₃ SiH, TFA, 60 °C, 25 min	–	–	74	–	–
2	H ₂ , PtO ₂ , Benzene/Hexane = 1:1, r.t., 2 h	22	–	–	35	12
3	H ₂ , PtO ₂ , CHCl ₃ /MeOH = 9:1, r.t., 2 h	23	–	–	53	7
4	TsNHNH ₂ , NaOAc, THF/H ₂ O = 1:1, 70 °C, 6 h	–	94	–	–	–
5	TsNHNH ₂ , NaHCO ₃ , EtOC ₂ H ₄ OH, 135 °C, 3 h	–	97	–	–	–

次に得られた **19** から大員環環化前駆体 **24** へ誘導した (Fig. 2-9)。**19** をクロロホルム/メタノール = 9 : 1 の混合溶媒中接触還元によりベンジル基を除去後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物及び *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジンで処理しトリフレート体 **23** とした。続いて、宮浦反応によりボロン酸エステルを導入し、環化前駆体 **24** を調製した。

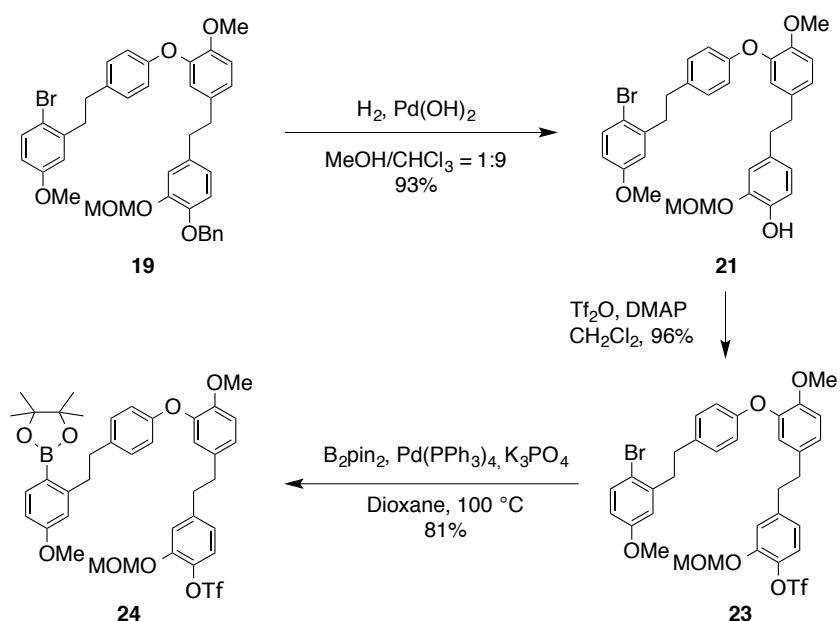


Fig. 2-9 Preparation of boronate **24**.

こうして得たボロン酸エステル **24** に対して分子内鈴木-宮浦反応を検討した。まず、同様の経路で調製したモデル化合物のトリメチルエーテル体 **27** に対し鈴木-宮浦反応を行った (Table 2-2)。DMF 溶媒中触媒として Pd(PPh₃)₄、塩基としてリン酸カリウムを用いて反応を行うと 9%と低収率ではあるが目的の環化体 **28** を得ることができた (Entry 1)。次に種々の触媒と配位子を検討した結果、触媒に Pd₂(dba)₃、配位子に SPhos を使用したとき、収率の向上が認められ、さらに塩基の種類を検討したところ、2 M の炭酸ナトリウム水溶液を使用した場合、25%の二量化体 **29** が生成したものの目的物 **28** を 48%の収率で得ることができた (Entries 2, 3)。更なる収率の改善を目指して、溶媒効果についても検討したが収率の改善には至らなかった (Entries 4-6)。以上の知見をもとに Entry 3 の条件を本番の基質となる化合物 **24** へ適用したところ、収率の低下がみられ副生成物としてプロト脱ホウ素化された **26** が 65%の収率で生成した (Entry 7)。このプロト脱ホウ素化は、系内に存在する水分子がプロトン源となり反応が進行していると考えられたため、塩基を炭酸ナトリウム水溶液から無水炭酸ナトリウムに変更し、また、溶媒の DMF は反応直前に蒸留したものを使用したところ、予想通りプロトン化を抑えることができ 72%の収率で大員環化合物 **25** を得ることに成功した (Entry 8)。

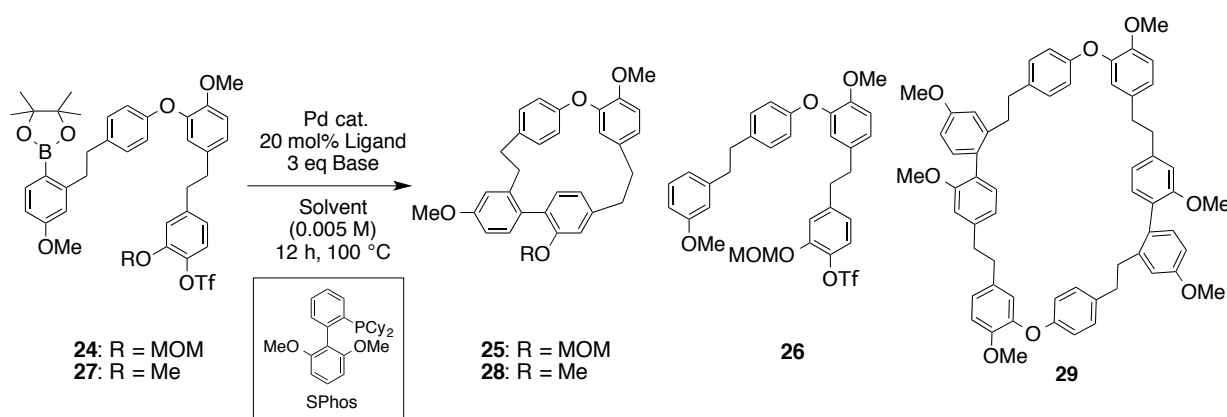


Table 2-2 Intramolecular Suzuki–Miyaura coupling of **24** and **27**.

entry	R	Pd	ligand	solvent	base	result
1	Me	Pd(PPh ₃) ₄ ^a	–	DMF	K ₃ PO ₄	28 (9%)
2	Me	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	DMF	K ₃ PO ₄	28 (16%)
3	Me	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	DMF	2M Na ₂ CO ₃	28 (48%), 29 (25%)
4	Me	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	Toluene	2M Na ₂ CO ₃	28 (2%), 29 (28%)
5	Me	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	THF	2M Na ₂ CO ₃	28 (34%), 29 (24%)
6	Me	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	DMSO	2M Na ₂ CO ₃	28 (3%)
7	MOM	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	DMF	2M Na ₂ CO ₃	25 (31%), 26 (65%)
8 ^c	MOM	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	SPhos	DMF ^d	anhydrous Na ₂ CO ₃	25 (72%)

^a 10 mol%. ^b 5 mol%. ^c 0.001 M. ^d Freshly distilled DMF was used.

次に **25** を、メタノール酢酸エチル混合溶媒中、酸性条件下 MOM 基を除去し、得られたフェノール体 **4** に対して鍵反応である分子内酸化カップリングによるジベンゾフランの構築反応を検討することにした。

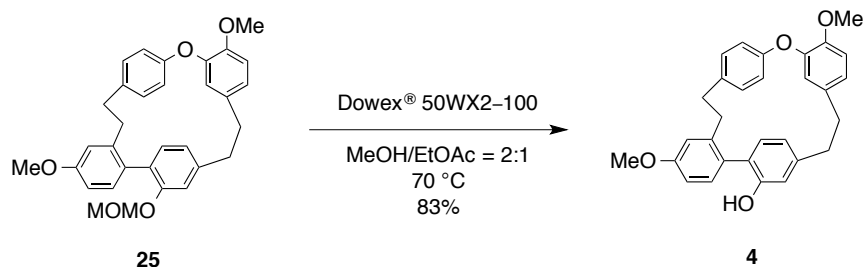


Fig. 2-10 Deprotection of MOM group.

第四節 分子内酸化カップリングによるジベンゾフランの構築とアステレリン A の全合成

1980 年に Harrod らのグループは、オキシ塩化バナジウム(V) を酸化剤とするフェノールの酸化カップリングを報告しており、その生成物の一つとして低収率ながらジベンゾフラン化合物を得ている³⁷⁾。

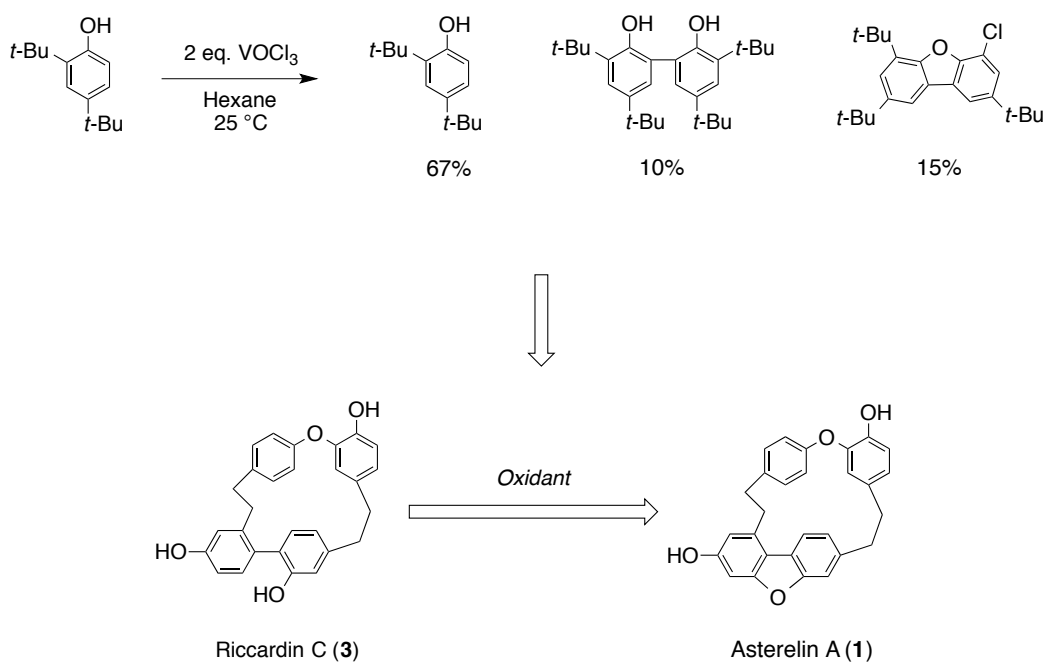


Fig. 2-11 Oxidative coupling using VOCl_3 .

そこで著者は Harrod らの結果を参考に酸化剤を用いる分子内酸化カップリングを検討した (Table 2-3)。まず、ルイス酸存在下酸化剤として 4 価の水酸化セリウムを用いて反応を行うと複雑な混合物が生成するのみで目的物を得ることはできなかった (Entry 1)。次にジクロロメタン溶媒中、酸化剤として PIFA を用いて室温で反応を行ったところ、5%とごく低収率ではあるがアステレリン骨格を有する **30** が得られ、酸化剤を三価の塩化鉄に変更し反応を行った場合でもほぼ同等の収率で目的物を与えた (Entries 2, 3)。一方、酸化剤としてオキシ塩化バナジウム (V) を用いて 15 時間反応させた場合、目的物 **30** は得られなかったが、アステレリン骨格の 10' 位がクロロ化された化合物 **31** が 20%の収率で得られた (Entry 4)。この反応ではジベンゾフラン骨格の形成後、10' 位のクロロ化及び分子間の重合化が進行していることが予測されたため、同じ反応を 20 分で停止させたところ、**30** を 58%の収率で得ることに成功した (Entry 5)。興味深いことにいずれの条件も 10' 位炭素上での酸化カップリング反応は進行せず、対応するジヒドロフェナントレン体 **32** は全く得られていない。

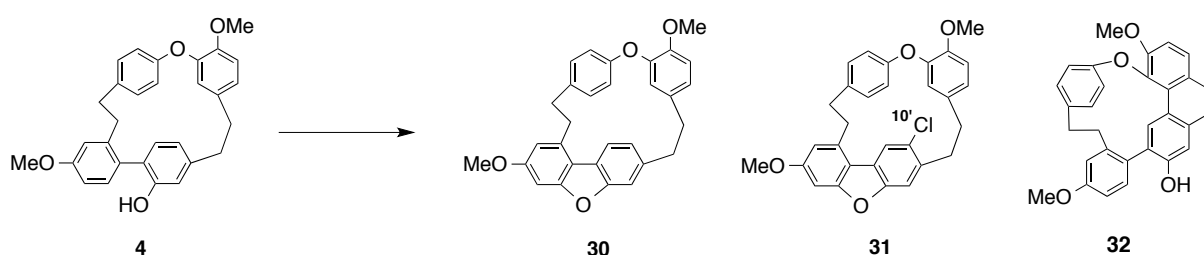


Table 2-3 Oxidative coupling of **4**.

entry	oxidant	conditions	time	30 (%)	31 (%)	32 (%)
1	Ce(OH) ₄	TFA, TFAA, BF ₃ · Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	18 h	complex	mixture	—
2	PIFA	CH ₂ Cl ₂ , r.t.	16 h	5	—	—
3	FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂ , r.t.	22 h	7	—	—
4	VOCl ₃	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	15 h	—	20	—
5	VOCl ₃	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	20 min	58	27	—

Fig. 2-12 にはオキシ塩化バナジウム (V) による酸化カップリングの反応メカニズムを考察した。オキシ塩化バナジウム (V) が D 環上の水酸基と結合したのちラジカルが発生し、連鎖的に B 環の 10 位と環を形成後、最後に 10 位のプロトンが脱離することでジベンゾフランが形成されると推測される。

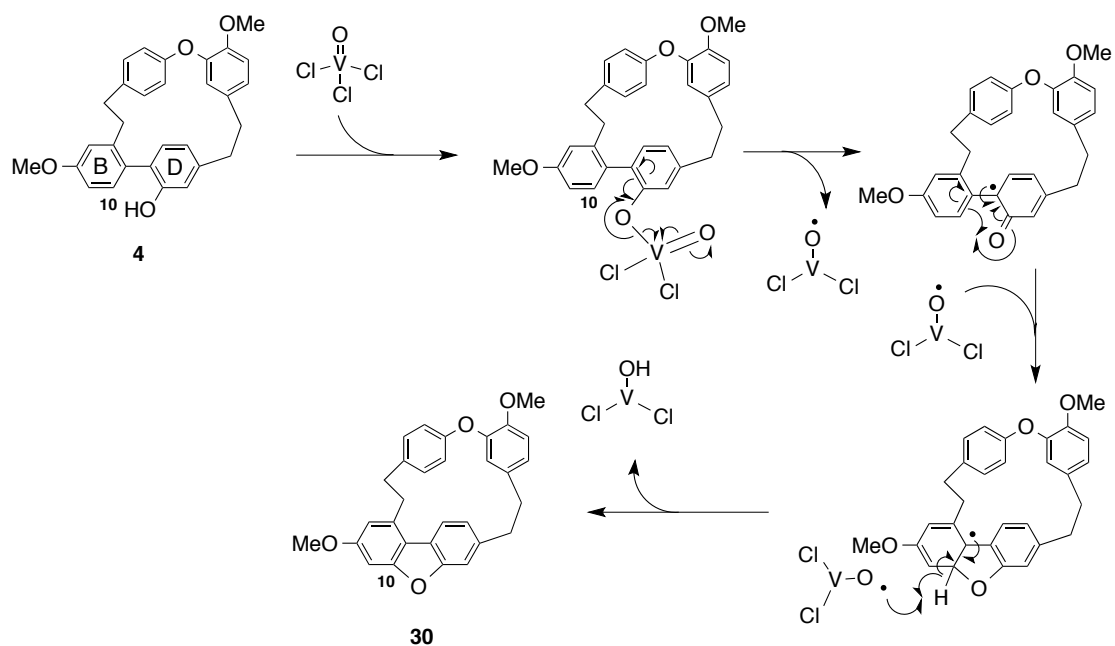


Fig. 2-12 Plausible mechanism of oxidative coupling with VOCl_3 .

Fig. 2-13 には副生成物であるクロロ体 **31** の可能な生成メカニズムを示す。ジベンゾフラン骨格の形成後、オキシ塩化バナジウム (V) から系内で生じた塩素ラジカルが D 環の 10'位に付加し、脱プロトン化することで **31** が生成したと考えた。

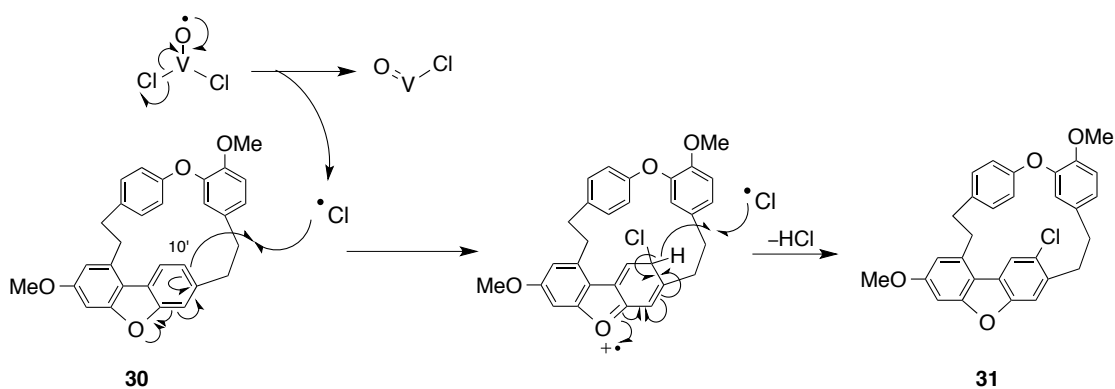


Fig. 2-13 Plausible mechanism of chlorination giving rise to by-product **31**.

最後に、酸化カップリングにより得られた **30** を三臭化ホウ素で処理してメチルエーテル基の脱保護を行い、全 17 段階 6.4% の総収率でアステレリン A (**1**) の全合成が達成できた (Fig. 2-14)。

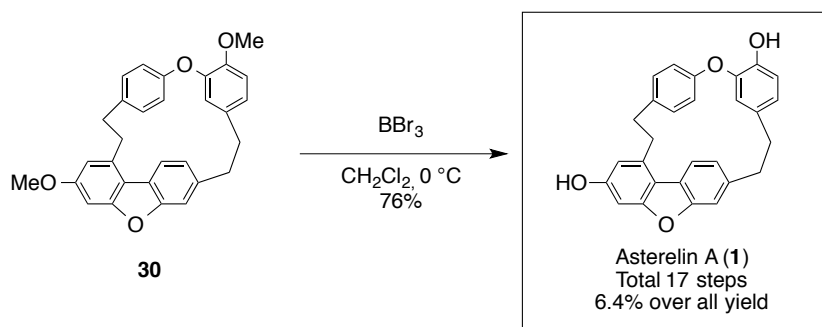
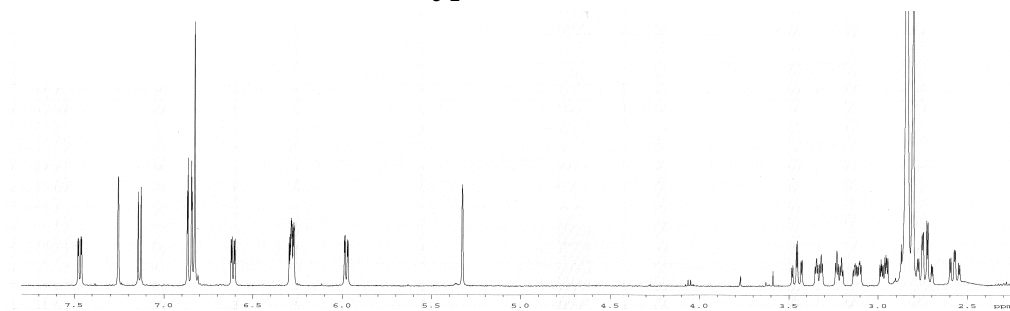


Fig. 2-14 Completion of the synthesis of asterelin A (**1**).

Fig. 2-15 に合成品の NMR スペクトルを、また Table 2-4 に天然物と合成品のスペクトルデータ (^1H NMR, ^{13}C NMR) の一覧を示す¹¹⁾。合成品のスペクトルデータは天然物のスペクトルデータと一致し、これによりアステレリン A (**1**) の全合成を完了した。

^1H NMR of synthetic **1** (500 MHz in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)



^{13}C NMR of synthetic **1** (125 MHz in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)

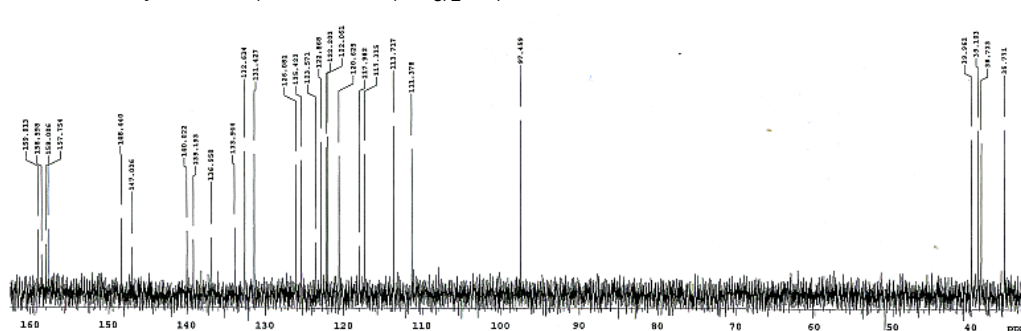
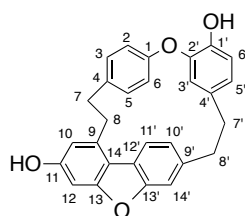


Fig. 2-15 ^1H and ^{13}C NMR spectra of synthetic **1**.



Asterelin A (1)

Table 2-4 Comparison of ^1H and ^{13}C NMR between natural and synthetic asterelin A.^a

Position	Natural ¹¹		Synthetic	
	δH (600 MHz)	δC (150 MHz)	δH (500 MHz)	δC (125 MHz)
1		157.36		158.0
2	6.61, <i>dd</i> (2.6, 8.3)	121.56	6.61, <i>dd</i> (3.0, 8.5)	122.2
3	7.47, <i>dd</i> (2.2, 8.3)	131.98	7.47, <i>dd</i> (2.0, 8.5)	132.6
4		136.31		137.0
5	5.98, <i>dd</i> (2.2, 8.2)	130.78	5.98, <i>dd</i> (2.2, 8.0)	131.4
6	6.29, <i>dd</i> (2.6, 8.2)	119.99	6.28–6.30, <i>m</i>	120.6
7	2.73, <i>m</i> 3.23, <i>m</i>	39.32	2.71, <i>dd</i> (3.5, 13.0) 3.22, <i>ddd</i> (3.5, 3.5, 13.0)	40.0
8	3.34, <i>m</i> 3.47, <i>m</i>	35.13	3.33, <i>ddd</i> (3.5, 3.5, 13.0) 3.45, <i>ddd</i> (3.0, 13.0, 13.0)	35.8
9		136.55		139.2
10	6.83, <i>d</i> (2.1)	113.07	6.84, <i>d</i> (2.0)	113.7
11		157.98		158.6
12	6.87, <i>d</i> (2.1)	98.81	6.87, <i>d</i> (2.0)	97.5
13		158.36		159.0
14		117.35		117.3
1'		147.79		148.4
2'		146.38		147.0
3'	5.33, <i>d</i> (1.7)	122.22	5.33, <i>brs</i>	122.9
4'		133.30		133.9
5'	6.84, <i>dd</i> (1.7, 8.4)	125.43	6.83, <i>brd</i> (8.6)	126.1
6'	6.84, <i>d</i> (8.4)	116.67	6.83, <i>brd</i> (8.6)	118.0
7'	2.77, <i>m</i> 2.98, <i>m</i>	38.09	2.76, <i>dd</i> (3.5, 12.0) 2.97, <i>ddd</i> (3.5, 3.5, 13.5)	38.7
8'	3.13, <i>m</i> 2.58, <i>m</i>	38.46	3.12, <i>ddd</i> (3.5, 5.5, 13.0) 2.57, <i>ddd</i> (3.5, 12.5, 12.5)	39.1
9'		139.38		140.0
10'	6.28, <i>dd</i> (1.4, 7.9)	124.78	6.28–6.30, <i>m</i>	125.4
11'	7.14, <i>d</i> (7.9)	121.42	7.14, <i>d</i> (8.0)	122.1
12'		122.93		123.6
13'		157.11		157.8
14'	7.26, <i>d</i> (1.4)	110.73	7.25, <i>brs</i>	111.4

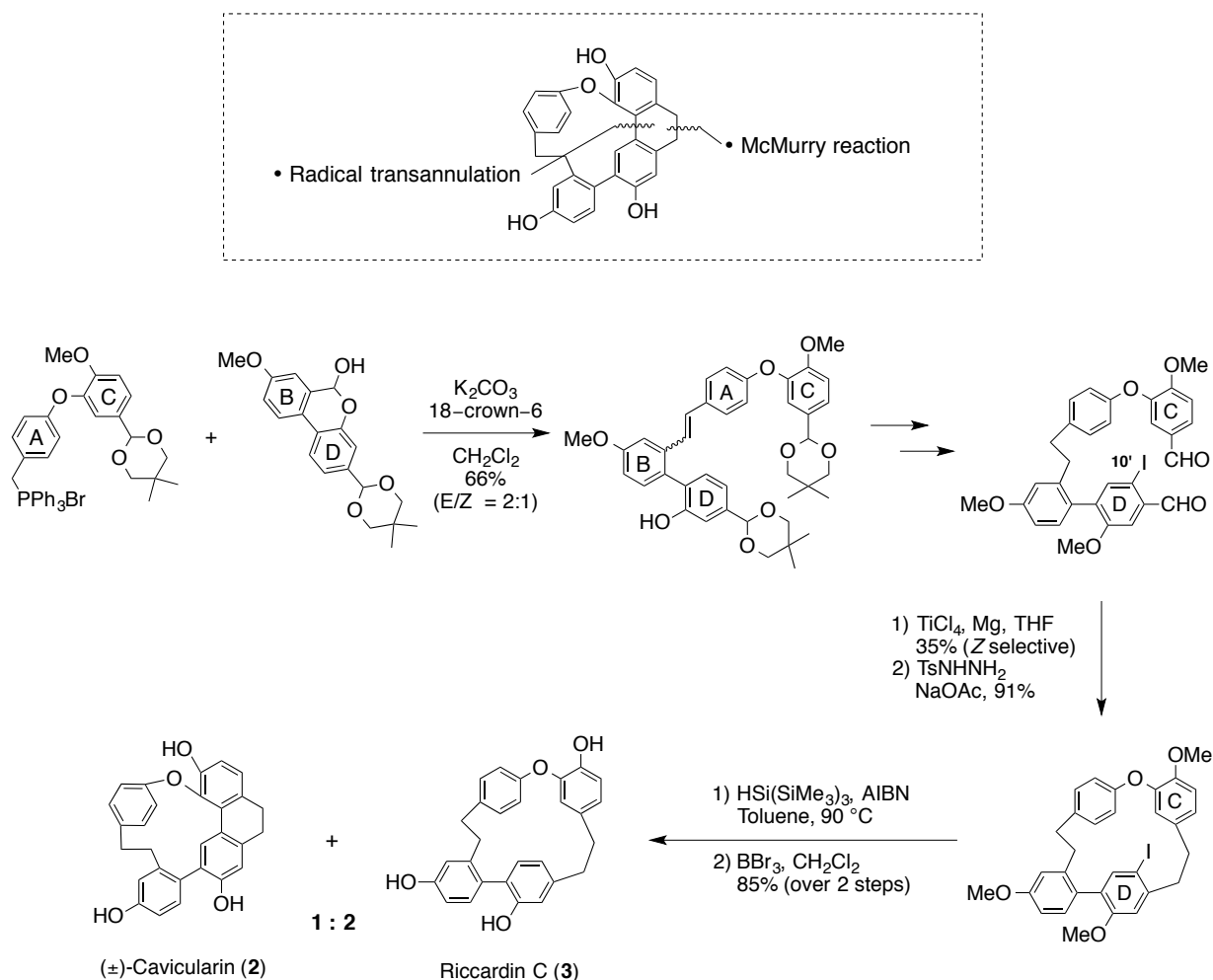
^aIn acetone- d_6 .

第三章 (±)-カビクラリンの全合成

第一節 序論

大環状ビスビベンジル類の中でも唯一軸不斉を有し、光学活性なシクロファン化合物である (+)-カビクラリン (2) は世界中の合成化学者の注目を集め、盛んに合成研究がおこなわれている。

2005年 Harrowven らは、McMurry 反応による大員環形成とラジカル環化反応によるジビドロフェナントレン構築を鍵として初のカビクラリン (2) の全合成を報告した (Fig. 3-1)³⁸⁾。このラジカル環化反応では、目的物に対して副生成物であるリカルディン C (3) が 1:2 の割合で生成するもののカビクラリン骨格の構築に成功している。



D. C. Harrowven *et al.*

Fig. 3-1 The first total synthesis of (±)-cavicularin (2) by Harrowven's group³⁸⁾.

本章の内容に関しては *Tetrahedron*, **69**, 6959–6968 (2013) に発表済み。

さらに、2014年 Beaudry らは有機分子触媒を用いる不斉 Diels–Alder 反応を鍵反応として天然型である (+)-カビクラリンの全合成を初めて達成した (Fig. 3-3)⁴⁰。この合成ではまず、ジブロモベンゼンに対する連続鈴木–宮浦反応により高度に官能基化された B–C–D 環ユニットをワンポットで合成したのち、第二世代 Grubbs 触媒を用いたオレフィンメタセシスと接触還元によりジヒドロフェナントレンの構築を行った。続いて α,β -不飽和スルホンへ誘導後、シンコナルカロイド誘導体を有機分子触媒として用いる α -pyrone Diels–Alder 反応を行なった結果、78%ee とエナンチオ選択性は中程度ながらも大員環と軸不斉を一挙に構築し、天然型カビクラリンの不斉合成に成功している。

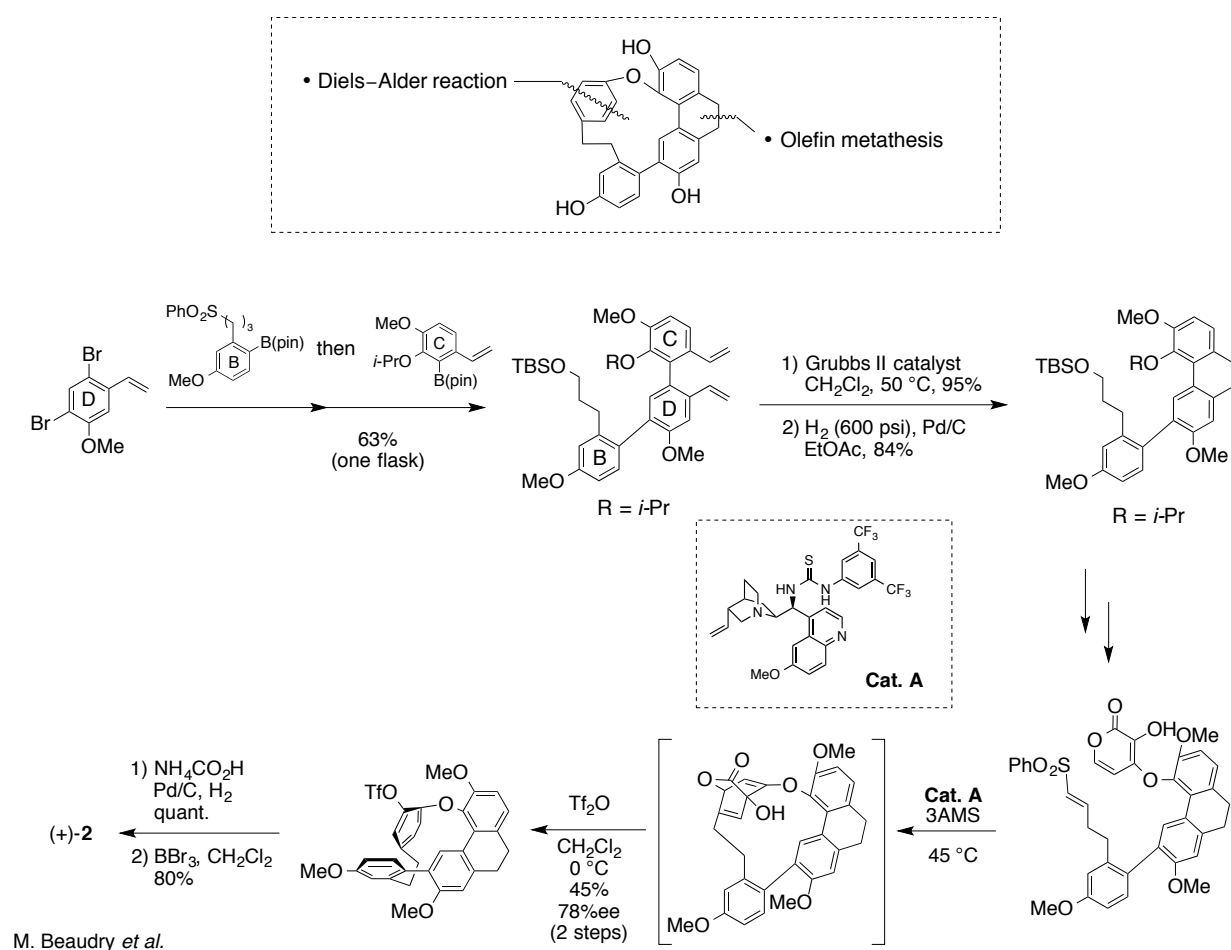


Fig. 3-3 Total synthesis of (+)-cavicularin (2) by Beaudry group⁴⁰.

このように世界中でカビクラリンの合成研究がおこなわれている中、当研究室の島は生合成経路に基づいたカビクラリンの合成研究を開始した⁴¹⁾。島は**2**の生合成前駆化合物であるリカルディン C (**3**)の合成法を確立後、**3**の酸化カップリングによるカビクラリン骨格構築法の開発に着手した。電子豊富な芳香環同士の酸化カップリング反応によりビフェニル結合を形成する場合、超原子価ヨウ素化合物や酸化バナジウム等の酸化剤を用いる反応が知られている。そこで酸化カップリングの最適な条件を探索するため、モデル基質**33**を調製し、ジヒドロフェナントレンの構築法を検討した (Table 3-1)。酸化剤として PIFA、オキシフッ化バナジウム (V)、4 価の水酸化セリウムを用いて反応を検討した結果、PIFA を使用する Entry 4 の条件により目的の**34**とフェナントレン骨格をもつ**35**をそれぞれ 33%と 28%の収率で得ることができた。

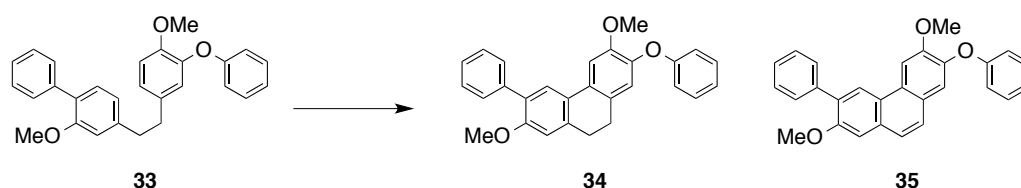


Table 3-1 Previous studies on oxidative coupling of the model compound **33** in our laboratory.

entry	oxidant	conditions	time	yield (%)		
				33	34	35
1	PIFA	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	24 h	93	–	–
2	PIFA	BF ₃ · Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	5 h	35	22	23
3	PIFA	BF ₃ · Et ₂ O, MeCN, –40 °C	12 h	35	–	trace
4	PIFA	BF ₃ · Et ₂ O, CF ₃ CH ₂ OH, –40 °C	30 min	39	33	28
5	VOF ₃	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	4 h	35	8	35
6	VOF ₃	TFA, TFAA, EtOAc, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to r.t	1 h	27	–	10
7	Ce(OH) ₄	TFA, TFAA, BF ₃ · Et ₂ O	1.5 h	–	complex	mixture

モデル基質の結果をもとに、リカルディン C (**3**) 及びトリメチルリカルディン C (**36**)を基質として酸化カップリングを検討した (Table 3-2)⁴¹⁾。しかし、反応は複雑な混合物を与えるのみで、カビクラリン骨格を有する**37**や**2**を得ることはできなかった。この結果から、著者は酸化カップリングによるジヒドロフェナントレンの構築が困難であると考え、原点にもどり我々の合成戦略である Pd 触媒反応を活用する経路を再検討し、カビクラリンの合成を完成に導くことにした。

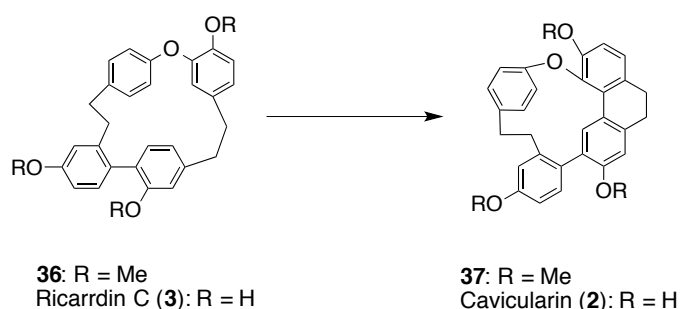


Table 3-2 Previous studies on oxidative coupling of **36** and **3** in our laboratory.

entry	R	oxidant	conditions	time	results
1	Me	PIFA	BF ₃ · Et ₂ O, MeCN, -40 °C	10 min	complex mixture
2	Me	PIFA	BF ₃ · Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	40 min	complex mixture
3	Me	PIFA	CF ₃ CH ₂ OH	30 min	complex mixture
4	Me	VOF ₃	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	120 min	no reaction
5	H	PIFA	CH ₂ Cl ₂ , -30°C	90 min	complex mixture

第二節 合成計画

新たに立案したカビクラリン (**2**) の合成計画を Fig. 3-4 に示す。島の合成戦略と同様に **2** のジヒドロフェナントレン構造は合成の終盤でおこない、ジヒドロフェナントレン構造の構築には Pd 触媒 Ar-Ar カップリング反応を適用することにした。カビクラリンに存在する 2 種類のビフェニル結合を反応性に富む Pd 触媒反応で形成させることで高度に歪みのかかったカビクラリン骨格を効率的に合成する計画である。Pd 触媒 Ar-Ar カップリング反応の反応基質となるハロゲン化体は、アステレリン合成の中間体 **4** の位置選択的なハロゲン化により容易に調製可能と考えた。

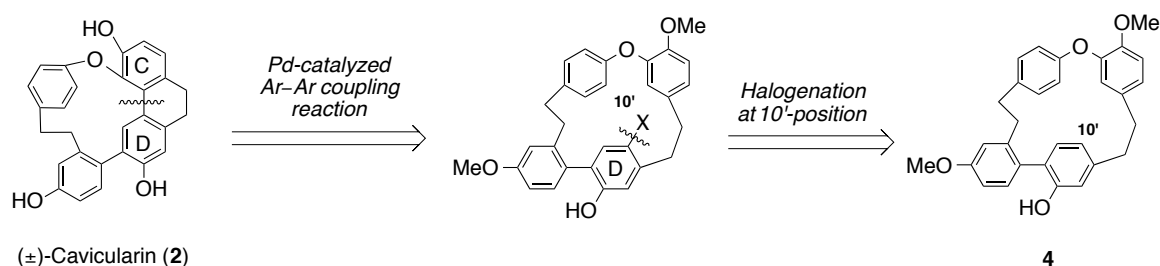


Fig. 3-4 Retrosynthetic analysis of (±)-cavicularin (**2**).

第三節 分子内 Ar-Ar カップリングによるジヒドロフェナントレンの構築と(±)-カビクラリンの全合成

最初に化合物 **4** に対する 10' 位の位置選択的ハロゲン化を検討した (Table 3-3)。まず、**4** を酢酸溶媒中臭素で処理すると目的とするブロモ体 **38** が得られたが、14' 位も臭素化されたジブロモ体 **39** が 20% の収率で生成した (Entry 1)⁴²⁾。一方、アセトニトリル中 *N*-ブロモスクシイミドを用いて反応をおこなった場合には、**38** を 81% の高収率で与えることがわかった (Entry 2)⁴³⁾。また、鍵反応となる Pd 触媒反応での反応性を考慮してヨウ素化についても検討したところ、メタノール中ヨウ化ナトリウム存在下水酸化ナトリウムと次亜塩素酸ナトリウムを用いることで、完璧な位置選択性でヨード体 **40** を得ることができた (Entry 4)⁴⁴⁾。

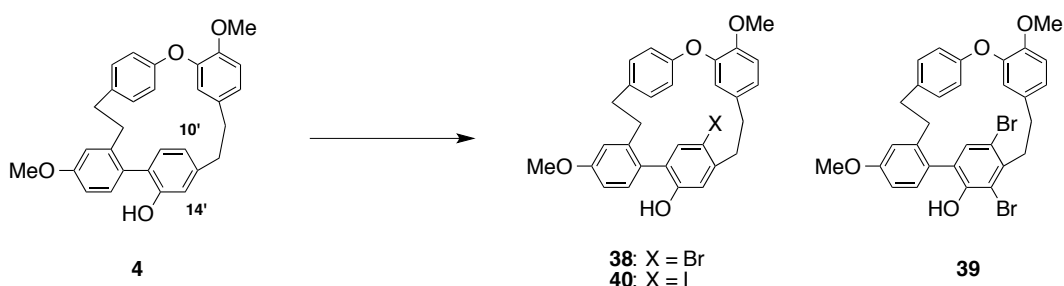


Table 3-3 Regioselective halogenation at C-10'.

entry	conditions	products
1	Br ₂ , AcOH	38 (29%), 39 (20%)
2	NBS, MeCN	38 (81%)
3	NaBr, NaOCl, NaOH, MeOH	38 (60%)
4	NaI, NaOCl, NaOH, MeOH	40 (75%)

さらに、Pd 触媒の酸化的付加に対する反応性の向上を目的にヨード体 **40** のフェノール性水酸基を THF 溶媒中 DMAP 触媒下無水酢酸でアセチル化し **41** へ誘導し、鍵反応となる Pd 触媒 Ar-Ar カップリング反応を検討した (Fig. 3-5)。

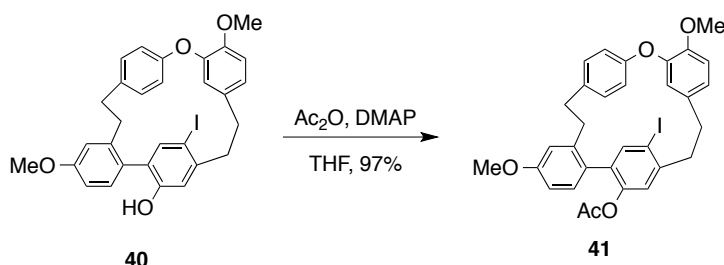


Fig. 3-5 Acetylation of **40**.

まず、DMF 溶媒中、触媒として酢酸パラジウム、塩基として炭酸銀を使用し、種々の配位子を用いて Ar-Ar カップリング反応の検討を行った。最初に、一般的に高い反

応性を示す (*o*-tol)₃P 及び *t*-Bu₃P を配位子として用い反応を行ったところ、脱ヨウ素化のみが進行した化合物 **43** が生成した (Entries 1, 2)。これは 0 価 Pd が酸化的付加後、Pd に配位する嵩高いフォスフィンリガンドと C 環との間で生じる強い立体反発により、環化反応が進まず副反応として脱ヨウ素化が進行したと推測した。そこで次に、立体的に小さい *n*-Bu₃P を使用したところ、予想通り目的とする Ar-Ar カップリング反応が進行しカビクラリン骨格を有する **42** を 39%の収率で得ることができた (Entry 3)。さらに立体的に小さな配位子である Et₃P を用いた場合には、弱い電子供与性及び不安定性のためかこの環化反応は全く進行しなかった (Entry 6)。また、マイクロウェーブ照射や二座配位子の Dppe を用いて反応を行ったが、副生成物 **43** が多く得られ、収率の改善には至らなかった (Entries 5, 7)。最後に反応条件の最適化を行ったところ、*n*-Bu₃P の量を 40 mol %から 20 mol %に減量することで **42** を 50%の収率で得ることに成功した (Entry 4)⁴⁵⁾。

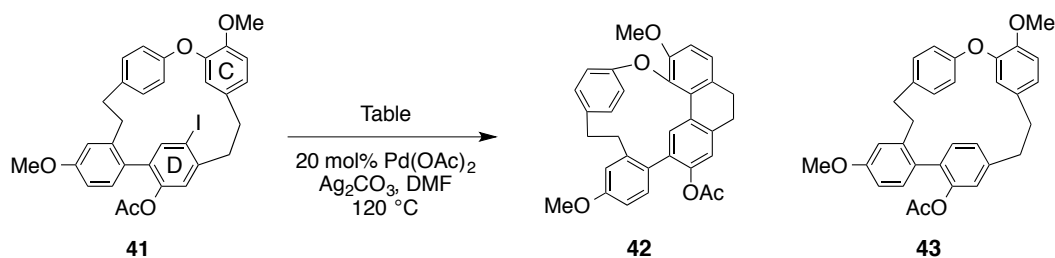


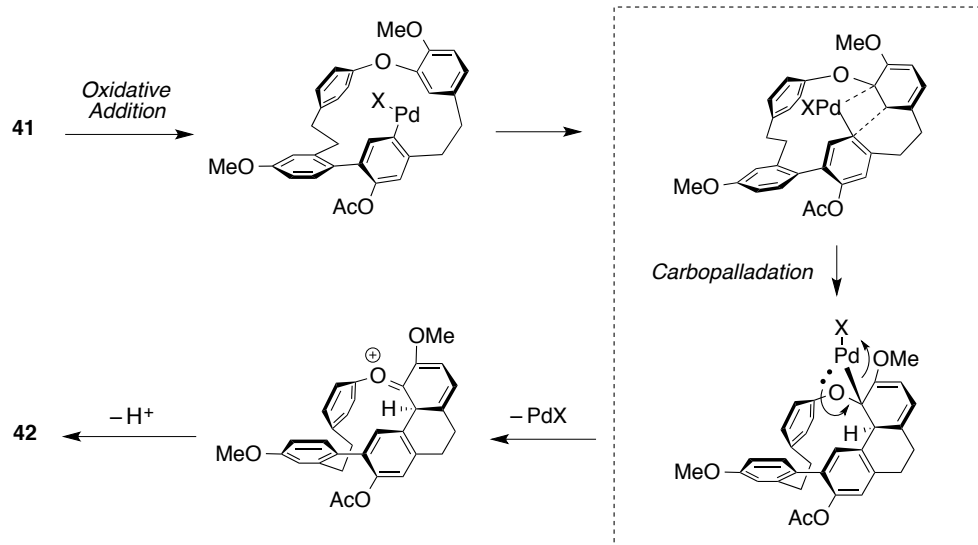
Table 3-4 Intramolecular Pd-catalyzed Ar-Ar coupling reaction of **41**.

entry	ligand	mol % of L	42 (%)	43 (%)
1	(<i>o</i> -tol) ₃ P	40	—	81
2	<i>t</i> -Bu ₃ P	40	—	78
3	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	39	36
4	<i>n</i> -Bu ₃ P	20	50	31
5 ^a	<i>n</i> -Bu ₃ P	20	40	44
6	Et ₃ P	40	—	—
7	Dppe	20	41	43

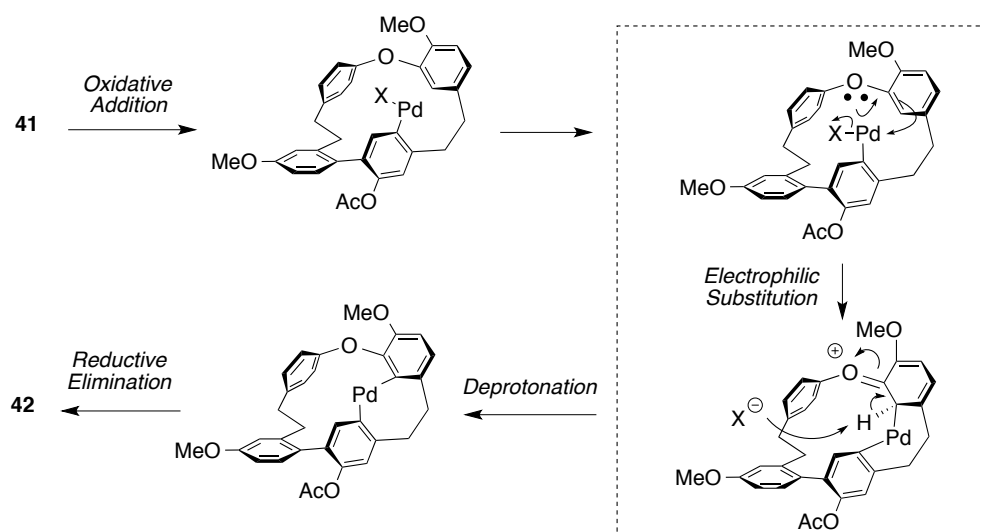
^a Using microwave (300W, 150 °C, 2 min).

Fig. 3-6 には Pd 触媒 Ar-Ar カップリング反応の可能な反応メカニズムを示す⁴⁶⁾。環に 2 個の酸素官能基を有するこの基質では 3 種類の反応機構が考えられる。一つ目は溝呂木-Heck タイプのカルボパラデーションによる経路で、二つ目は酸化的付加後の 2 価パラジウムに対する求電子置換反応を経るメカニズムである。さらにもう一つとして酸化的付加により生じた σ -Pd 錯体が直接 C-H 結合を活性化しジヒドロフェナントレンを形成する経路が考えられる。今回の反応系ではベンゼン環上の電子密度が高く、どの経路で反応が進行しているかは明らかではないが、いずれにせよ本反応を行うことで目的とするカビクラリン骨格の構築に成功した。

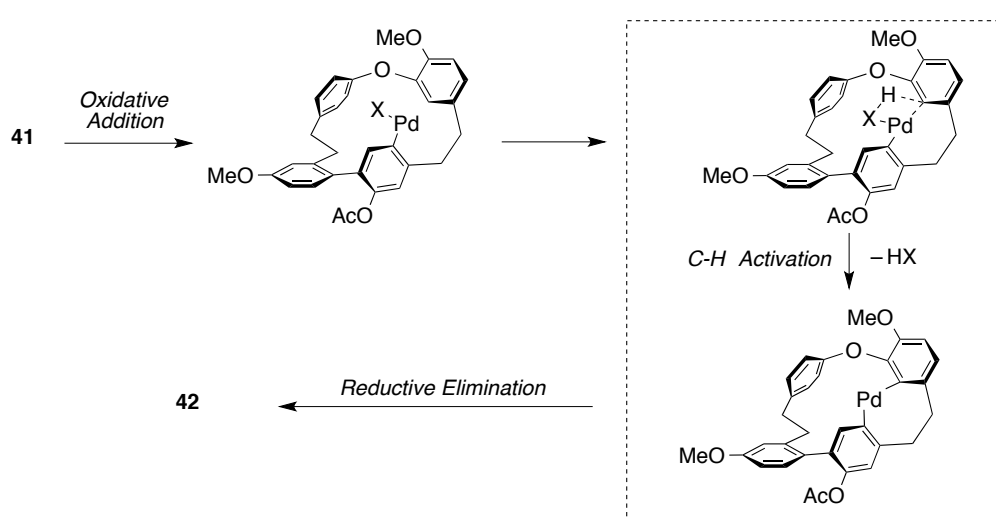
Carbopalladation



Electrophilic Substitution



C-H Activation



Ligands are not shown.

Fig. 3-6 Plausible mechanisms of Pd-catalyzed Ar–Ar coupling reaction.

最後に、得られた **42** をメタノール中、炭酸カリウムを用いてアセチル基を加溶媒分解後、三臭化ホウ素で処理してメチル基を除去し、全 20 段階 3.8% の総収率でカビクラリン (**2**) のラセミ体合成を達成した (Fig. 3-7)。Fig. 3-8 及び Table 3-5 に合成品と天然物の ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルを示したが、合成品の NMR スペクトルは天然物のデータと完全な一致を示した¹²⁾。

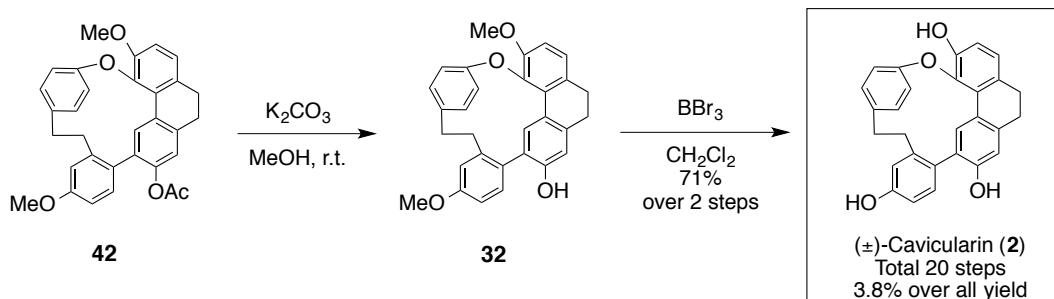


Fig. 3-7 Completion of the synthesis of (±)-cavicularin (**2**).

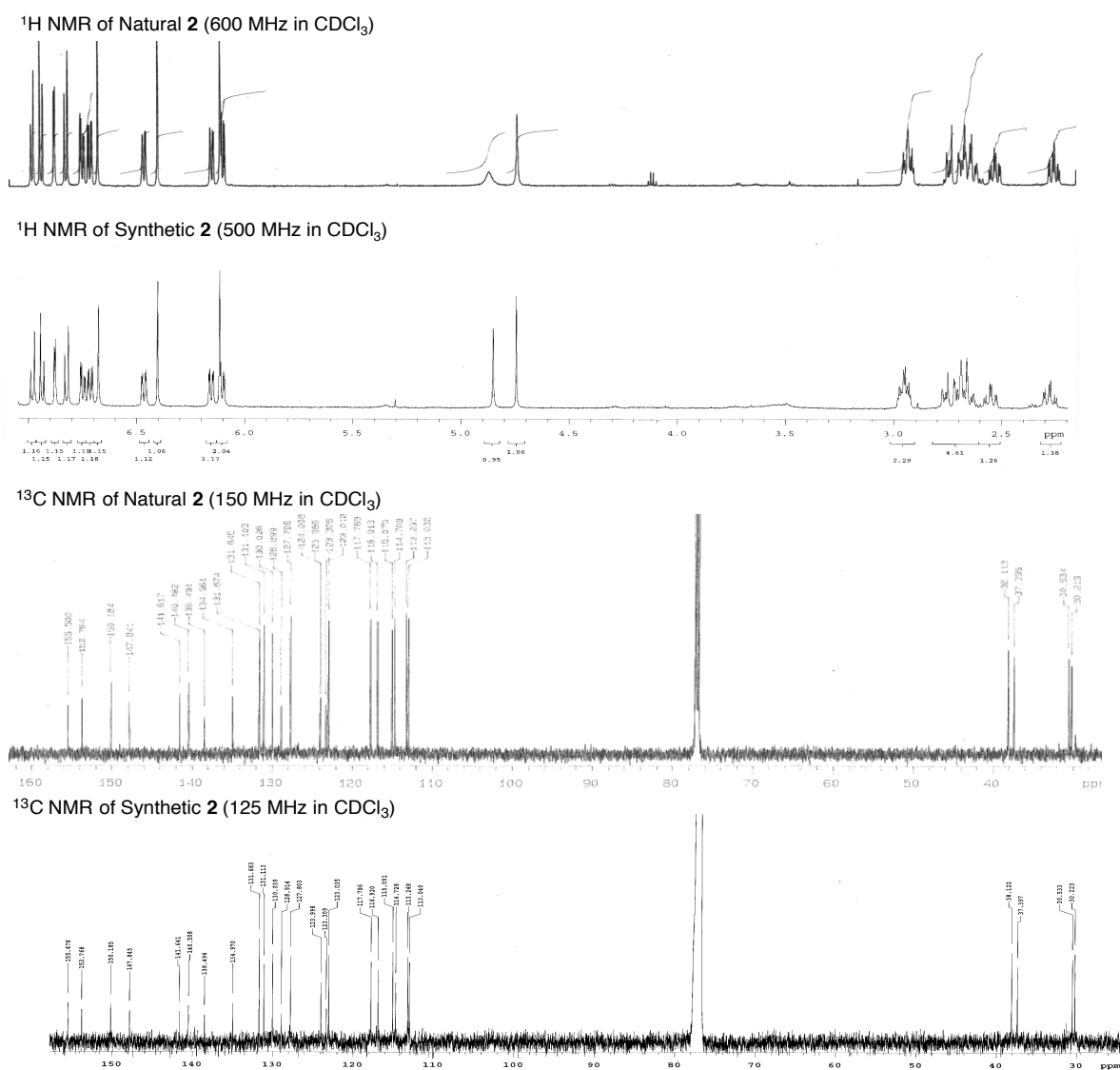
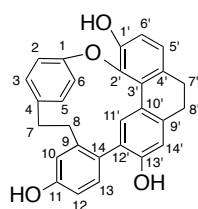


Fig. 3-8 Comparison of ^1H and ^{13}C NMR between natural and synthetic cavicularins.



Cavicularin (2)

Table 3-5 Comparison of ^1H and ^{13}C NMR between natural and synthetic cavicularins^a.

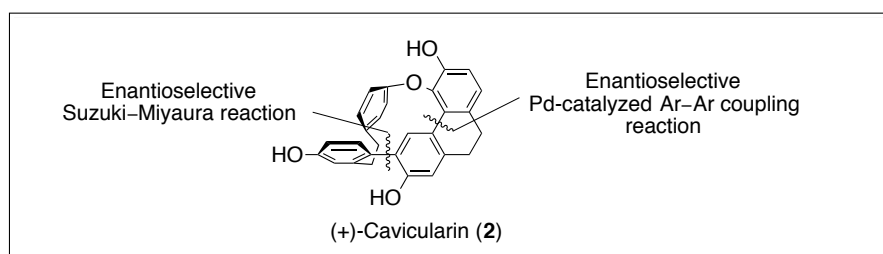
position	Natural ^b		Synthetic	
	δH (600 MHz)	δC (150 MHz)	δH (500 MHz)	δC (125 MHz)
1		153.8		153.8
2	6.10, <i>dd</i> (2.7, 8.6)	115.1	6.10, <i>dd</i> (2.5, 8.5)	115.1
3	6.46, <i>dd</i> (2.2, 8.6)	127.8	6.47, <i>dd</i> (2.5, 8.5)	127.8
4		135.0		135.0
5	6.15, <i>dd</i> (2.2, 8.3)	130.0	6.15, <i>dd</i> (2.5, 8.5)	130.0
6	6.71, <i>dd</i> (2.7, 8.3)	117.8	6.76, <i>dd</i> (2.5, 8.5)	117.8
7	2.55, <i>ddd</i> (4.4, 13.4, 17.6) 2.96, <i>m</i>	38.1	2.55, <i>ddd</i> (3.5, 12.5, 14.0) 2.92–2.98, <i>m</i>	38.1
8	2.28, <i>ddd</i> (4.4, 13.4, 17.6) 2.94, <i>m</i>	37.4	2.28, <i>ddd</i> (3.5, 12.5, 14.0) 2.92–2.98, <i>m</i>	37.4
9		141.6		141.6
10	6.88, <i>d</i> (2.7)	116.9	6.88, <i>d</i> (2.5)	116.9
11		155.5		155.5
12	6.70, <i>dd</i> (2.7, 8.3)	114.7	6.72, <i>dd</i> (2.5, 8.5)	114.7
13	6.82, <i>d</i> (8.3)	131.6	6.83, <i>d</i> (8.5)	131.7
14		128.9		128.9
11-OH	4.88, <i>brs</i>		4.85, <i>s</i>	
1'		147.8		147.9
2'		138.5		138.5
3'		123.3		123.3
4'		131.7		131.7
5'	6.98, <i>d</i> (8.1)	123.0	6.98, <i>d</i> (8.0)	123.0
6'	6.94, <i>d</i> (8.1)	113.0	6.94, <i>d</i> (8.0)	113.0
1'-OH	6.12, <i>s</i>		6.12, <i>s</i>	
7'	2.66, <i>m</i> 2.76, <i>m</i>	30.2	2.63–2.78, <i>m</i>	30.2
8'	2.66, <i>m</i>	30.5	2.63–2.78, <i>m</i>	30.5
9'		140.5		140.5
10'		124.0		124.0
11'	6.40, <i>s</i>	131.1	6.40, <i>s</i>	131.1
12'		124.0		124.0
13'		150.2		150.2
14'	6.68, <i>s</i>	113.2	6.68, <i>s</i>	113.3
13'-OH	4.75, <i>s</i>		4.75, <i>s</i>	

^a In CDCl_3 .

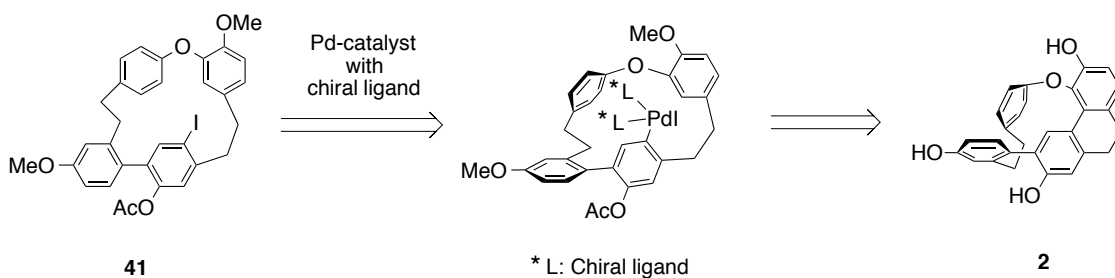
第四章 (+)-カビクラリンの不斉合成

第一節 合成計画

カビクラリン (**2**) のラセミ体合成が完了できたので、次に (+)-**2** の不斉合成を検討した。不斉合成を開始するにあたり、軸不斉を制御する2種類の合成戦略を立案した。一つ目はラセミ体の合成経路をそのまま利用し、ジヒドロフェナントレンの構築時にキラル配位子を使用することで (+)-カビクラリンの軸不斉を制御する経路である。二つ目はあらかじめジヒドロフェナントレンを合成しておき、最後にキラル配位子を使用するエナンチオ選択的鈴木-宮浦反応を行い軸不斉と大員環を同時に構築させる経路である (Fig. 4-1)。どちらの戦略も軸不斉の構築法としてこれまでに報告例のない興味深い合成戦略といえる。



• Enantioselective Pd-catalyzed Ar-Ar coupling reaction



• Enantioselective Suzuki-Miyaura reaction

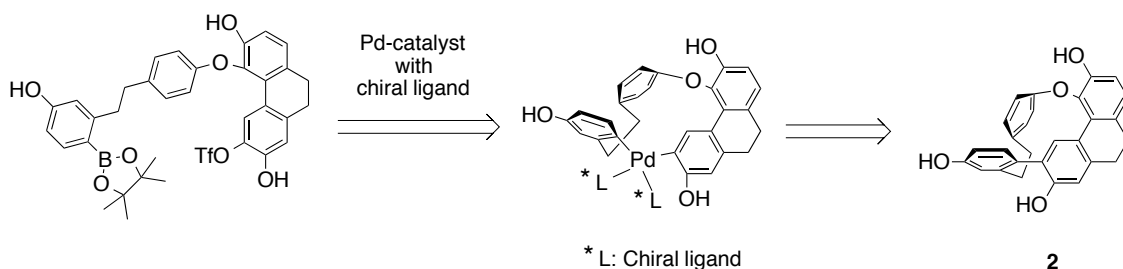


Fig. 4-1 Construction of axial chirality of (+)-cavicularin (**2**).

第二節 エナンチオ選択的分子内 Ar-Ar カップリング反応

まず、エナンチオ選択的分子内 Ar-Ar カップリング反応を検討した。この合成法ではラセミ体合成の経路をそのまま使用し、ジヒドロフェナントレンの構築時にキラル配位子を使用することで軸不斉を制御する計画である (Fig. 4-2)。

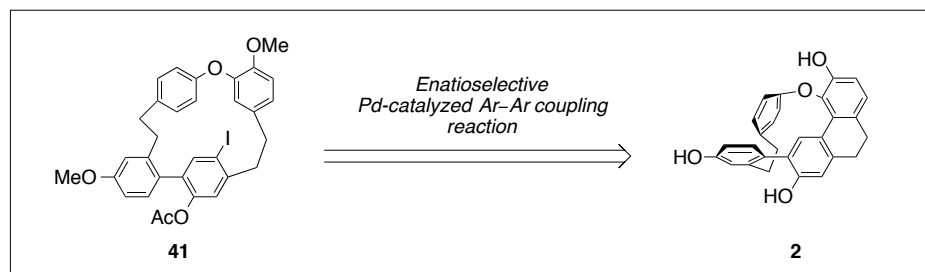


Fig. 4-2 Enantioselective Pd-catalyzed Ar-Ar coupling reaction.

2 のラセミ体合成において Ar-Ar カップリング反応の反応条件は確立できているので、反応基質となるヨード体 41 に対して配位子をキラルリガンドにおきかえ反応を行った (Table 4-1)。イミン型のキラル配位子 A を使用した場合、反応は全く進まなかったが、フォスファイト型配位子 B 及びフォスフィン型配位子を用いると低収率ではあるが 42 を与えることがわかった (Entries 1-4)。今回、検討したキラル配位子においても立体的に小さな配位子が比較的良好な結果を与え Chiraphos を使用した場合に収率 23%、11%ee で環化体 42 が得られた (Entry 5)。

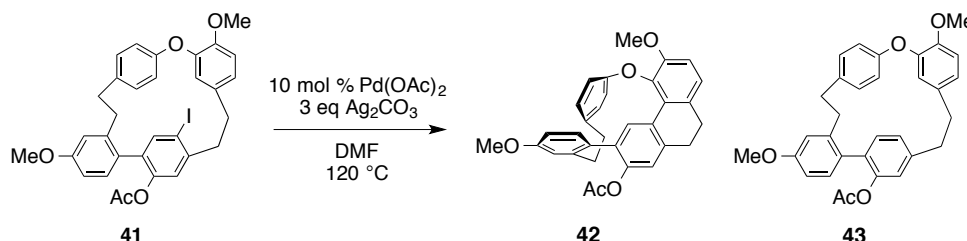
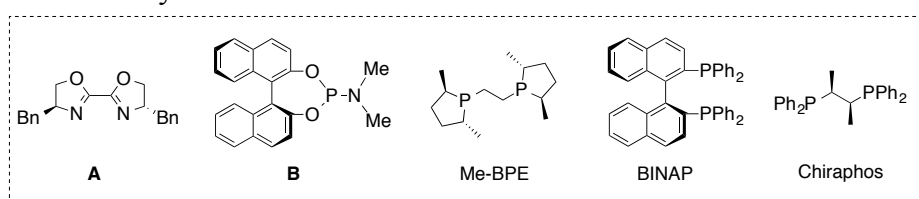


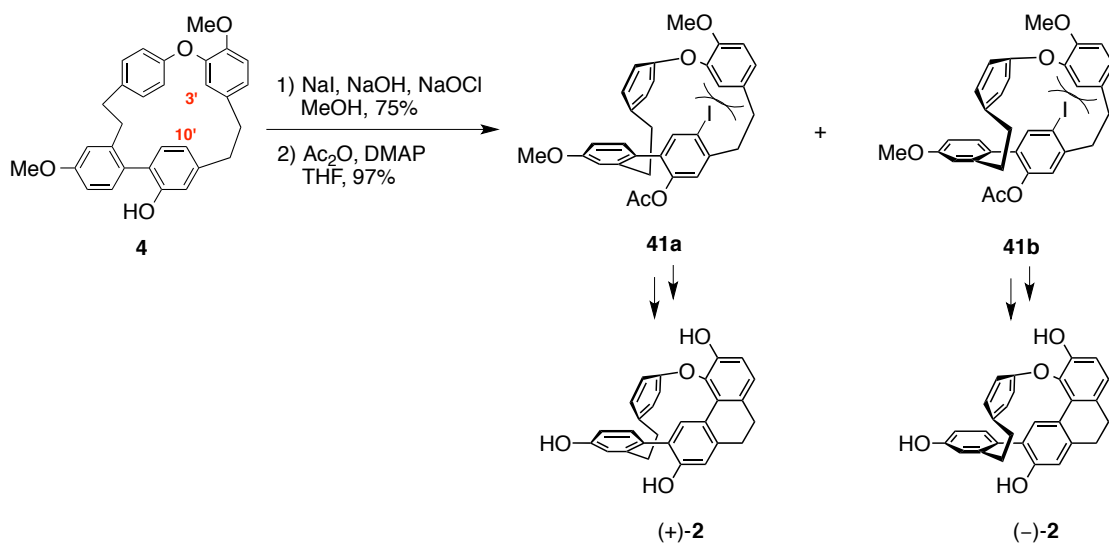
Table 4-1 Enantioselective Pd-catalyzed Ar-Ar coupling reaction.

entry	ligand	mol % of L	42	43	ee ^a
1	A	10	—	—	—
2	B	10	7	—	7
3	(<i>R,R</i>)-Me-BPE	10	12	—	6
4	(<i>S</i>)-BINAP	10	18	—	7
5	(<i>S,S</i>)-Chiraphos	10	23	—	11

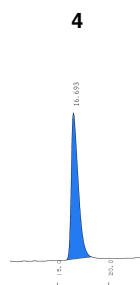
^aEes were determined by HPLC.



しかし、本反応ではエナンチオ選択性が予想以上に低かったため、その原因を明らかにする目的でキラルカラムを使用した HPLC 分析を行った (Fig. 4-3)。その結果、ヨード体 **41** がすでに軸不斉を有しラセミ体であることが判明した。すなわち、反応基質がラセミ体であるためにエナンチオ過剰率が低くなったと考えられる。このことから、本反応は理論収率に限界がある事に加えて、生成物であるエナンチオマー混合物の分離が困難であることから、この段階での不斉導入を断念し、もう一つの合成経路を検討することにした。



Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
 Solvent : Hex : *i*-PrOH
 Flow rate : 1 mL/min
 Detector : UV 254 nm



Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
 Solvent : Hex : *i*-PrOH
 Flow rate : 1 mL/min
 Detector : UV 254 nm

41a and 41b

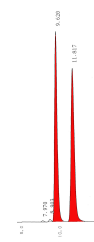


Fig.4-3 HPLC analysis of **4** and **41** using chiral column.

第三節 エナンチオ選択的鈴木-宮浦反応

キラル配位子を使用するエナンチオ選択的鈴木-宮浦反応によるカビクラリンの軸不斉の構築法を検討することにした (Fig. 4-5)。すなわち、あらかじめ Pd 触媒分子内 Ar-Ar カップリング反応でジヒドロフェナントレンを形成しておき、合成終盤でエナンチオ選択的鈴木-宮浦反応をおこなうことにより大員環と軸不斉を一挙に構築させるというものである。

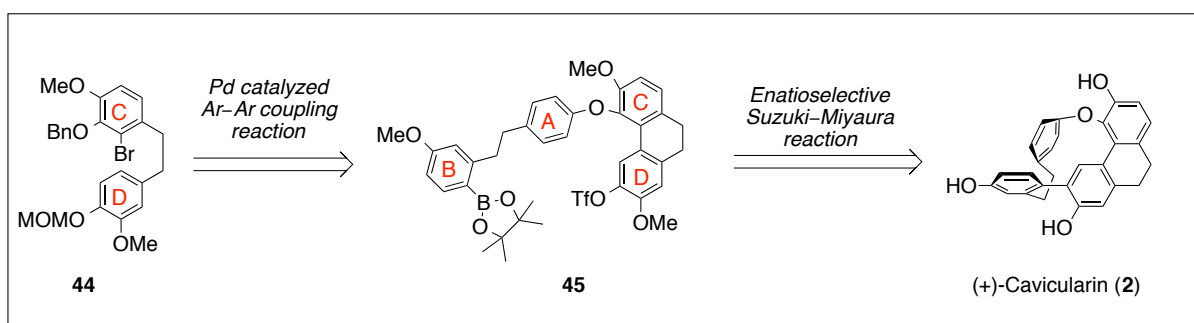


Fig. 4-5 Enantioselective Suzuki-Miyaura reaction.

これまでの合成戦略を応用し、エナンチオ選択的鈴木-宮浦反応の基質合成をおこなった。まず、バニリンを出発原料としてジクロロメタン溶媒中 *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン存在下フェノール性水酸基を MOM 基で保護し、D 環ユニット 46 を一段階 95%の収率で調製した (Fig. 4-6)。

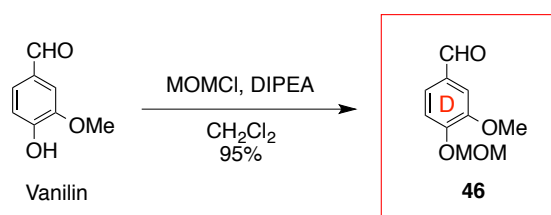


Fig. 4-6 Preparation of unit 46.

次にイソバニリンを酢酸溶媒中位置選択的に臭素化しブロモ体 47 としたのち⁴⁷⁾、フェノール性水酸基をベンジル基で保護し 48 を得た。48 のアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムによりベンジルアルコールへ還元後、得られたアルコールをジクロロメタン溶媒中四臭素化炭素及びトリフェニルフォスフィンで処理し臭化ベンジル 50 へ変換した。最後にトリメチルフォスファイトを用いた Michaelis-Arbuzov 反応により C 環ユニットとなるホスホネート体 51 を調製した (Fig. 4-7)。

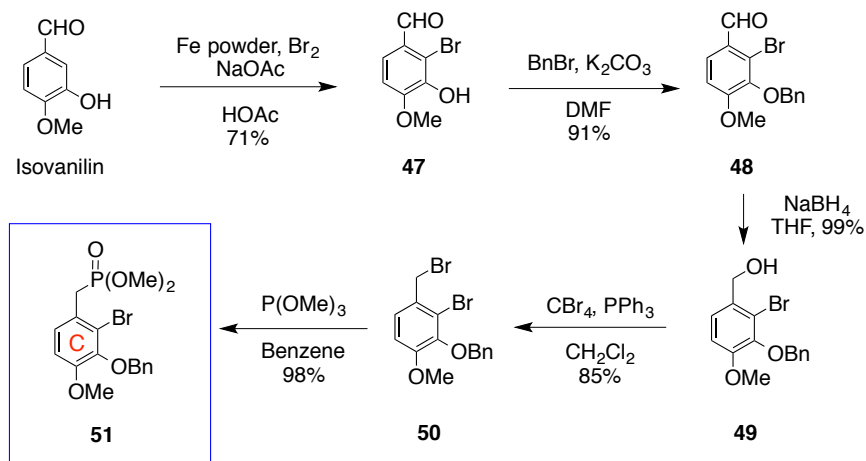


Fig. 4-7 Preparation of unit 51.

次に、D 環ユニット46とC 環ユニット51を HWE 反応より連結後、スチルベンのおレフィン进行ヒドラジン還元し、C-D 環ユニット44へ導いた (Fig. 4-8)。

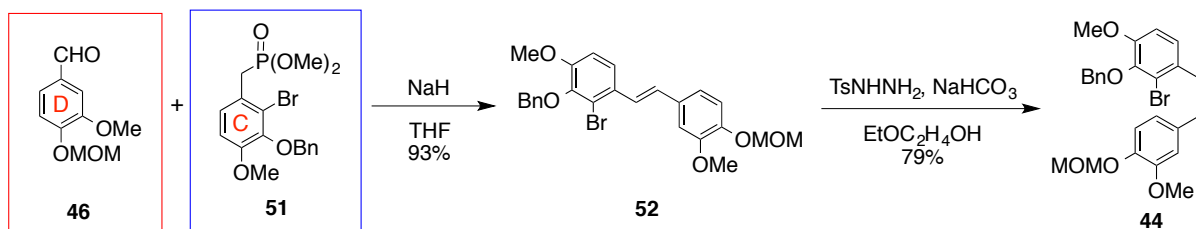


Fig. 4-8 Preparation of 44.

得られた 44 に対して Pd 触媒 Ar-Ar カップリングによるジヒドロフェナントレン合成を検討した (Table 4-2)。まず、ラセミ体合成で使用した条件を適用し反応を行ったところ、目的物 53 が 9% の収率で得られたものの多くの原料が回収された (Entry 1)。この条件では反応の進行が途中で停止したことから、触媒の分解が示唆された。そこで、配位子を 60 mol% まで段階的に増量し反応をおこなったところ、40 mol% の *n*-Bu₃P を使用した場合に収率 23%、原料回収を考慮した収率 59% まで収率が向上した (Entry 2)。次に塩基を検討した結果、炭酸カリウムを用いると反応が完結することがわかり、目的物 53 を 32%、位置異性体 54 を 52% の収率で得た (Entry 4)。C-H 活性化反応を促進するピバロイル酸の添加や塩基を CsOPiv に変更しても 54 の増加や脱ブロモ体 55 の生成を抑えることはできず収率は 10–20% に留まった (Entries 5, 6)。また、溶媒効果や配位子の種類を変更し様々な反応条件を試みたが、副生成物が増加するのみで良好な結果を得る事は出来なかった (Entries 7-13)。この段階において収率の改善には至らなかったが、原料の回収可能な Entry 2 の条件で反応を行い、合成を先に進めることにした。

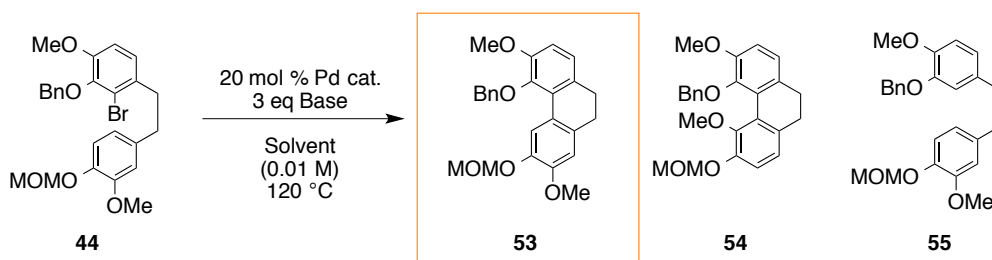


Table 4-2 Intramolecular Pd-catalyzed Ar–Ar coupling reaction of **44**.

entry	Pd	ligand	mol %	base	solvent	additive	44	53	54	55	borsm ^d 53
1	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	20	Ag ₂ CO ₃	DMF	–	65	9	12	–	26
2	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	DMF	–	61	23	15	–	59
3	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	60	Ag ₂ CO ₃	DMF	–	60	22	11	–	55
4	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	K ₂ CO ₃	DMF	–	–	32	53	–	–
5	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	K ₂ CO ₃	DMF	PivOH	–	17	43	19	–
6	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	CsOPiv	DMF	–	–	11	25	43	–
7 ^a	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	THF	–	–	20	2	59	–
8 ^b	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	Dioxane	–	–	–	–	67	–
9 ^c	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	Toluene	–	–	–	–	94	–
10	Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -Bu ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	DMSO	–	–	26	55	14	–
11	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -tol) ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	DMF	–	32	12	6	–	25
12	Pd(OAc) ₂	Cy ₃ P	40	Ag ₂ CO ₃	DMF	–	18	30	39	–	38
13	Pd(PPh ₃) ₄	–	–	Ag ₂ CO ₃	DMF	–	12	11	19	–	13

^a 60 °C, ^b 100 °C, ^c 110 °C, ^d Based on recovered starting material.

次に、**53** から大環状環化前駆体となる **45** への誘導をおこなった (Fig. 4-9)。まず、接触還元により **53** のベンジル基を除去し **56** を 97% の収率で得た。**56** と *p*-ブロモベンズアルデヒドとの Ullmann 反応により A 環を連結後、B 環ユニット **7** との HWE 反応により全ての芳香環を備えた **58** を単一化合物として調製した。続くヒドラジンによるスチルベンの還元および酸性条件下での MOM 基の除去を連続的におこないフェノール体 **60** へ導いた。最後に宮浦反応によるボロン酸エステルの導入後、水酸基をトリフレートへ変換することで **45** の調製を完了した (Fig. 4-9)。

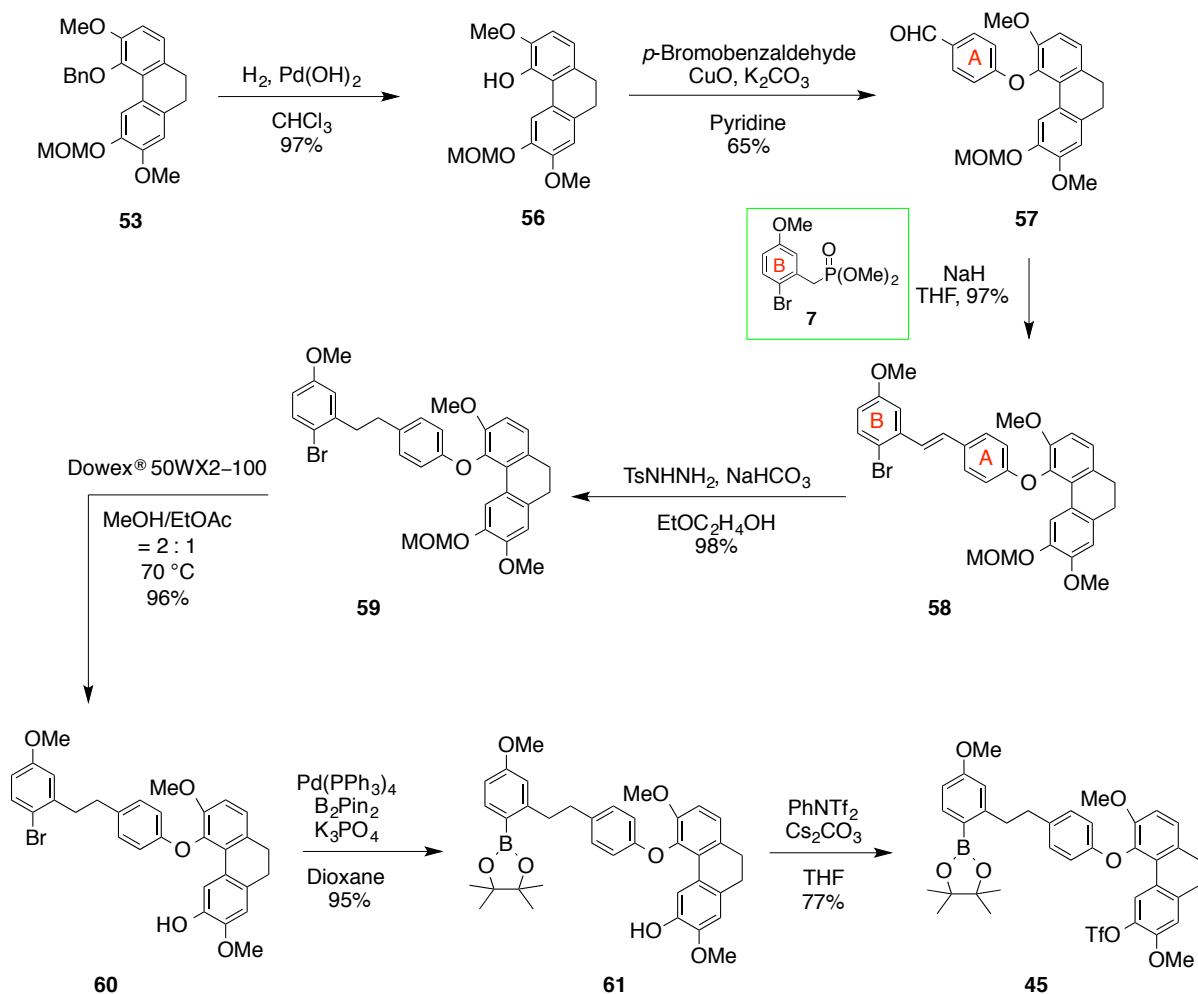


Fig. 4-9 Preparation of boronate 45.

こうして調製した **45** に対してエナンチオ選択的鈴木-宮浦反応による大員環構築を検討した (Table 4-3)。まず、アキラルな配位子である SPhos を用いて鈴木-宮浦反応をおこなったところ、望む環化反応が進行し 25%の収率で目的物 **37** を得ることができた (Entry 1)。これにより **45** に対する大員環構築が可能であることを確認できたので、この条件を基にキラル配位子を使用したエナンチオ選択的鈴木-宮浦反応を試みた。最初にキラル配位子として (*S,S*)-Chiraphos を用い反応を行ったところ、反応は全く進行せず原料を回収するに留まった (Entry 2)。一方、配位子を (*R,S*)-PPFA に変更したところ、収率 3%、9%ee のエナンチオ選択性で **37** を与え、(*S*)-(-)-BINAP を使用した場合にはエナンチオ選択性に変化は見られなかったものの収率が 12%まで向上した (Entries 3, 4)。次に配位子を BINAP に固定し、塩基、溶媒、及び Pd 触媒を検討した (Entries 5-13)。その結果、塩基をリン酸カリウムに変更することでエナンチオ選択性を 18%ee まで改善することができた (Entry 9)。しかし、いずれの反応条件も収率が低く、多くの場合脱トリフレート化が主反応となり満足いく結果を得ることはできなかった。これは環化反応において、反応点が離れていること、さらに形成される大員環が高度な歪みを

有することにより環化反応の活性化エネルギーが大きく、鈴木-宮浦反応の反応速度が著しく低くなっていることが原因と考えられる。

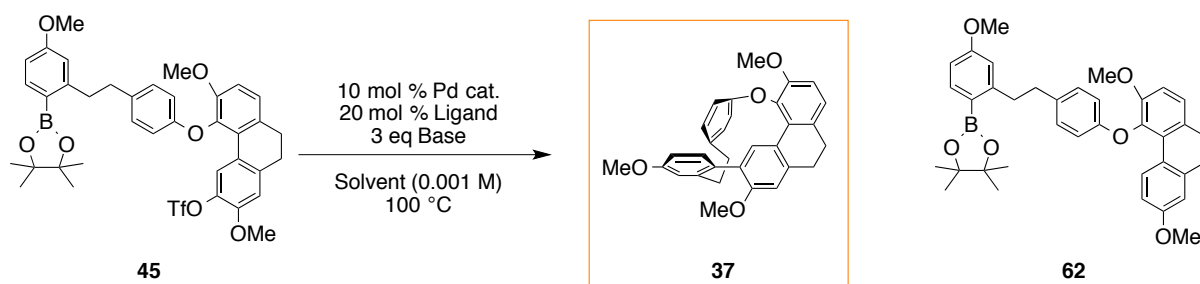


Table 4-3 Intramolecular Suzuki–Miyaura reaction of **45**.

entry	catalyst	ligand	base	solvent	45	37	62	ee ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃	SPhos	Na ₂ CO ₃	DMF	9	25	15	–
2	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S,S</i>)-Chiraphos	Na ₂ CO ₃	DMF	60	–	–	–
3	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>R,S</i>)-PPFA	Na ₂ CO ₃	DMF	40	3	–	9
4	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	Na ₂ CO ₃	DMF	36	12	–	9
5	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	Na ₂ CO ₃	Dioxane	70	–	–	–
6	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	Na ₂ CO ₃	Toluene	86	–	–	–
7	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	Na ₂ CO ₃	DMSO	–	3	–	6
8	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	Ag ₂ CO ₄	DMF	62	–	–	–
9	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	K ₃ PO ₄	DMF	60	2	–	18
10	Pd ₂ (dba) ₃	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	Tl ₂ CO ₃	DMF	19	4	–	5
11	Pd(OAc) ₂	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	K ₃ PO ₄	DMF	–	trace	18	2
12	Pd(dppf)Cl ₂	(<i>S</i>)-(-)-BINAP	K ₃ PO ₄	DMF	11	trace	58	0.4

^aEes were determined by chiral HPLC.

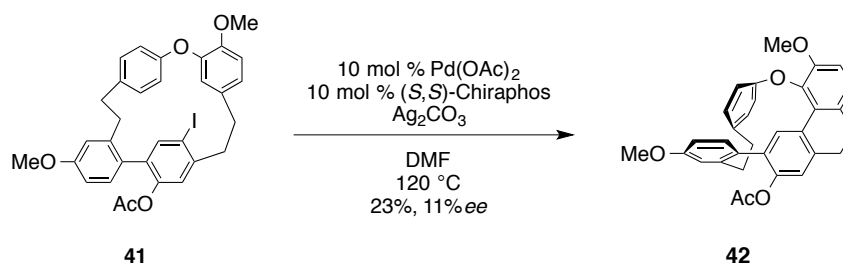
第四節 不斉補助基を用いる Ar–Ar カップリング反応

エナンチオ選択的 Ar–Ar カップリング反応と鈴木-宮浦反応では収率及びエナンチオ選択性が低く十分な結果を得ることができず、(+)-**2** の軸不斉を制御する新たな合成戦略が必要となった。当研究室でおこなってきたビスビベンジル類の合成研究は生合成経路に基づいた効率的かつ簡便な合成戦略であり、(+)-**2** の不斉合成においてもこのポリシーを貫く合成経路を再検討することにした。第二節で述べたようにヨード体 **41** はヨウ素導入時に軸不斉を生じるため、エナンチオ選択的ヨウ素化反応ができれば(+)-**2** の不斉合成が可能になる。しかし、現在このような反応は皆無であり、時間的な制約から別法による不斉導入を検討することにした。不斉導入法には様々な方法が開発されているが、最も簡便な方法の 1 つとして不斉補助基を利用するジアステレオ選

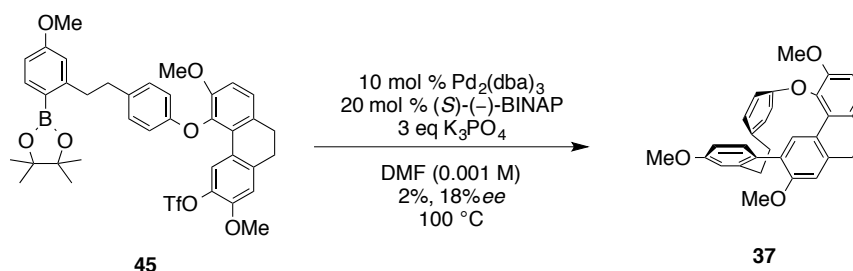
択的な不斉構築法が挙げられる。不斉補助基を利用することにより立体化学を制御しやすく、また副生成物は目的物とジアステレオマーの関係になることで精製が容易になり、最終的に高いエナンチオ純度をもつ目的物の合成が可能である。そこで、D環上の13'位水酸基に容易に脱着可能な不斉補助基を導入し、ジアステレオ選択的にジヒドロフェナントレン環を構築する計画を立てた (Fig. 4-10)。すなわち、不斉補助基を導入した反応基質に対して、これまでに確立した Pd 触媒 Ar-Ar カップリング反応を行う簡便かつ効率的な (+)-カビクラリン (2) の合成を行う方法である。

Enantioselective reactions

• Pd-catalyzed Ar-Ar coupling reaction



• Suzuki-Miyaura reaction



Diastereoselective reaction

• Pd-catalyzed Ar-Ar coupling reaction

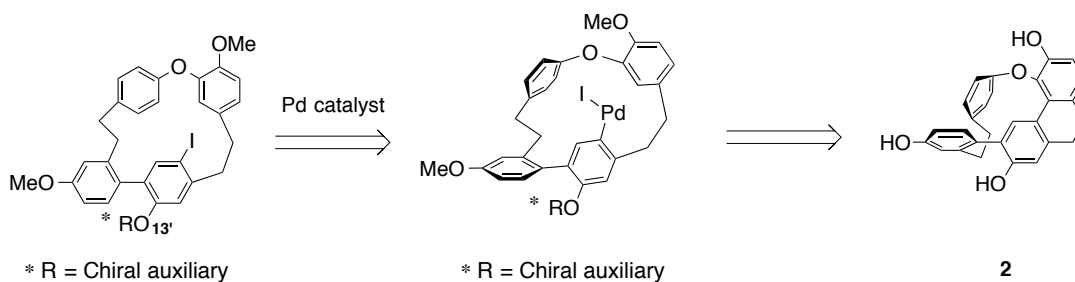


Fig. 4-10 Construction of axial chirality of (+)-cavicularin (2) using chiral auxiliary.

不斉補助基の導入にあたり、計算化学を利用し最適な不斉補助基を選択した (Fig. 4-11)⁴⁸⁾。ジアステレオ選択的な反応では、ジアステレオマー間で反応の遷移状態のエネルギー差が大きくなる不斉補助基を使用したときに、最も良い選択性が得られるはずである。しかし、遷移状態の計算は複雑で、膨大な時間が必要になり、現実的な方法ではない。そこで生成物のエネルギー差を計算することにした。通常生成物の熱力学安定性は平衡反応において有用である。しかし、今回は計算が容易であること、また、本反応では Pd の酸化的付加後の環形成が律速段階であると予測されることから生成物のエネルギー差が重要であると判断し計算を行った。不斉補助基の候補化合物として市販の Fig. 4-11 に示す 6 種類のキラルカルボン酸をあげ、各々をカビクラリンに導入したエステル体について最安定配座を解析しエネルギー計算を行った。その結果、多くのエステル体ではエネルギー差が 1 から 3 kJ/mol と小さかったのに対し、(S)-(+)-ナプロキセンを導入した化合物 **64** では 13 kJ/mol とかなりエネルギー差が大きくなることが判明し、平衡状態と仮定した場合の Boltzmann 分布も 99.5 : 0.5 以上と非常に高い結果を与えた。この計算結果から、不斉補助基として (S)-(+)-ナプロキセンを用いることにした。

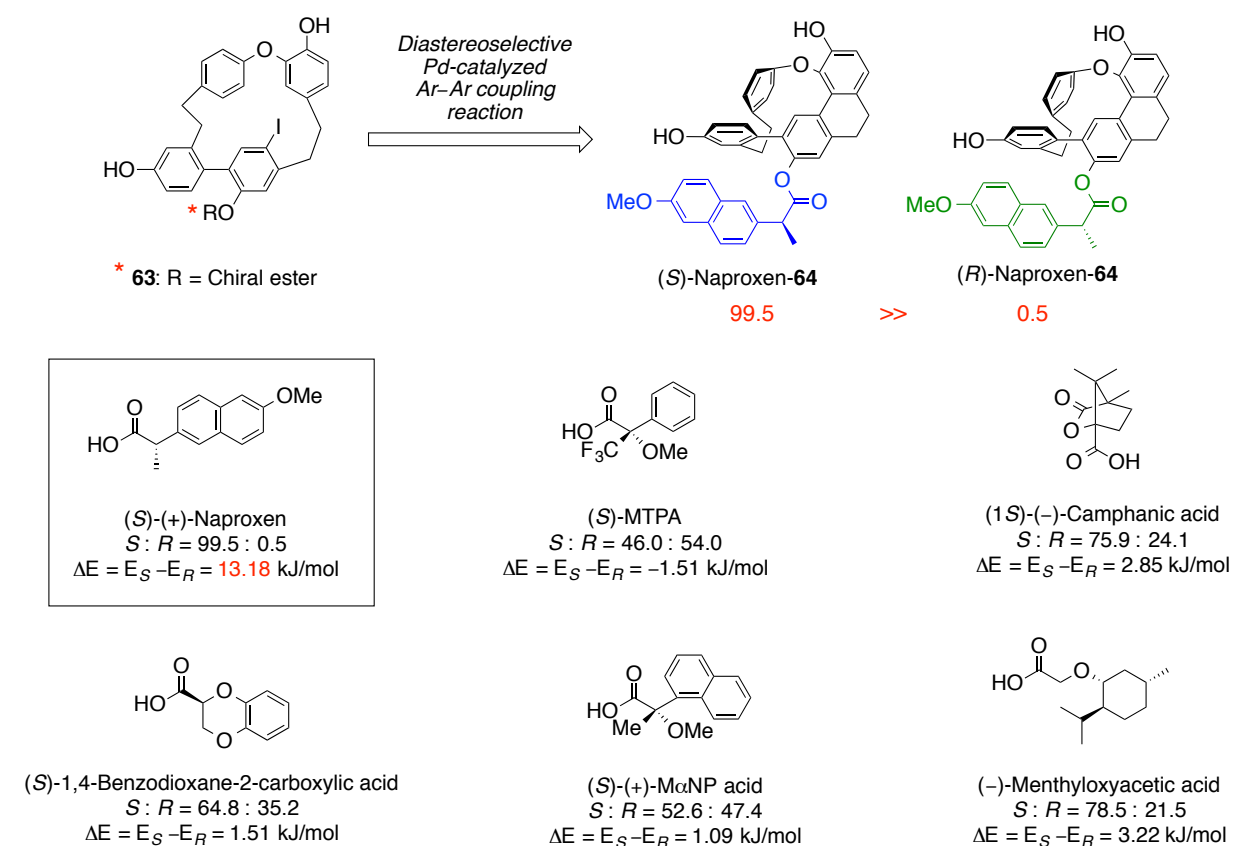


Fig. 4-11 Selection of chiral auxiliary.

まず、不斉補助基を導入した反応基質の調製を行った (Fig. 4-12)。ラセミ化合物であるブロモ体 **38** とヨード体 **40** に対してジクロロメタン溶媒中 EDC を縮合剤として用いて不斉補助基 (*S*)-(+)-ナプロキセンと縮合させた。この反応ではエナンチオマー間での反応性に差はなく、約 1 : 1 のジアステレオマー混合物 **65** 及び **66** がそれぞれ 78% および 68% の収率で得られた。

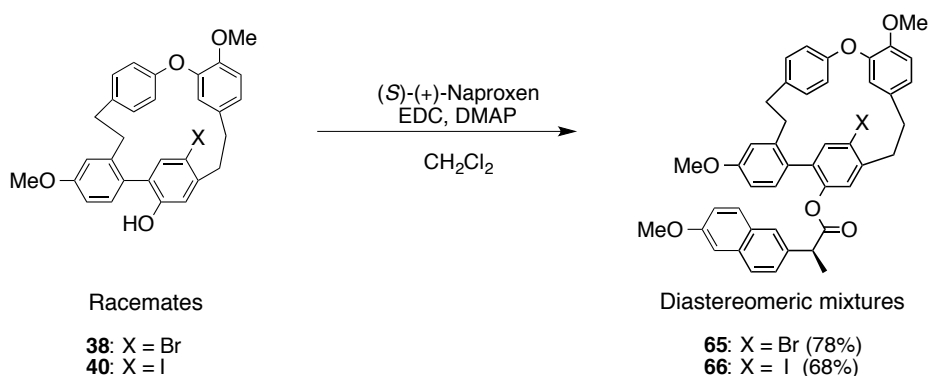


Fig. 4-12 Preparation of **65** and **66**.

このブロモ体 **65** 及びヨード体 **66** に対してジヒドロフェナントレン環構築を検討した (Table 4-4)。ここではジヒドロフェナントレン環構築にラジカル反応と Pd 触媒反応をそれぞれ適用し反応を比較した。その結果、ラジカル反応では反応は進行するものの、**67** と **68** が約 1 : 1 から 3 : 2 の割合で生成し、ジアステレオマー間での反応性に差は認められなかった (Entries 1, 2)。一方、Pd 触媒 Ar-Ar カップリング反応ではブロモ体 **65** では原料を回収するのみであったが、ヨード体 **66** に対して反応をおこなった場合、収率 78%、約 5 : 3 の生成比でジヒドロフェナントレン **67** と **68** の混合物を得ることに成功した (Entries 3, 4)。

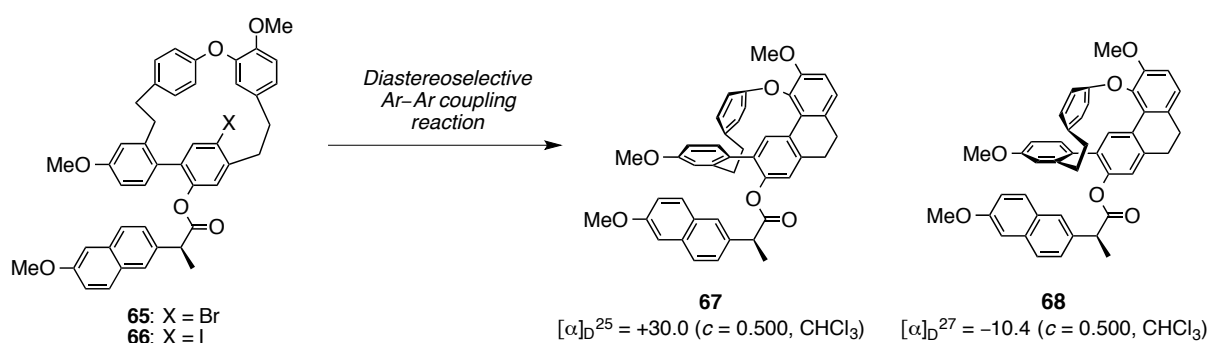


Table 4-4 Diastereoselective Ar-Ar coupling reaction of **65** and **66**.

entry	X	conditions	SM	67 + 68 (%)	ratio (67 : 68)
1	Br	HSi(SiMe ₃) ₃ , AIBN, Na ₂ HPO ₄ , Benzene	38	56	1 : 1
2	I	HSi(SiMe ₃) ₃ , AIBN, Na ₂ HPO ₄ , Benzene	-	48	3 : 2
3	Br	Pd(OAc) ₂ , <i>n</i> -Bu ₃ P, Ag ₂ CO ₃ , DMF	78	-	-
4	I	Pd(OAc) ₂ , <i>n</i> -Bu ₃ P, Ag ₂ CO ₃ , DMF	-	78	5 : 3

ヨード体 **66** に対する Ar-Ar カップリング反応では、反応基質が回収されていないことから、酸化的付加過程ではジアステレオマー間で反応性がないことが示唆される。このため計算結果に比べ実際の選択性が低下したと考えられるが、環形成段階において生成物のエネルギー差に由来する環化の反応速度に差が生じ、より安定で環が形成されやすい **67** が優先して得られたと考えた (Fig. 4-13)。

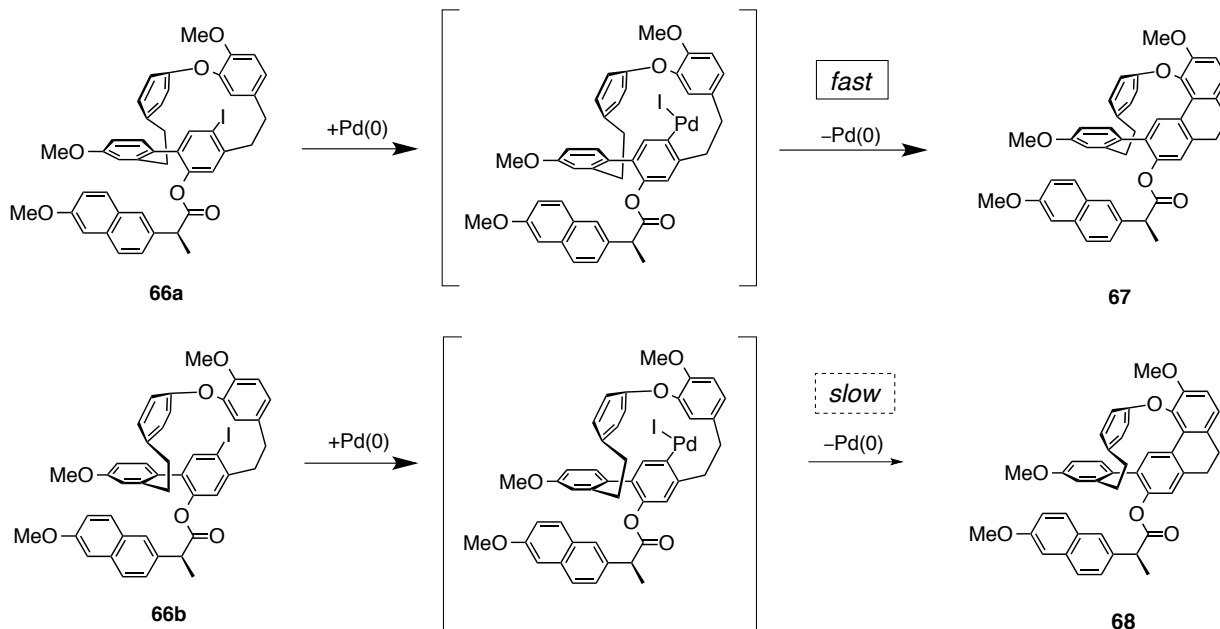


Fig. 4-13. Difference of reactivity between diastereomers **66a** and **66b**.

第五節 (+)-カビクラリンの不斉合成

Ar-Ar カップリング反応により得られた **67** と **68** のジアステレオマー混合物はカラムクロマトグラフィーで容易に分離することができ、単離した **67** の不斉補助基を水素化アルミニウムリチウムで還元的に除去しジメチルカビクラリン **32** を 88% の収率で得た。最後に **32** を三臭素化ホウ素で処理しメチル基を除去することで、(+)-カビクラリン (**2**) の合成を完了した (Fig. 4-14)。合成した **2** は $[\alpha]_D^{21} = +115.7$ の旋光性を示し、天然物の旋光度 ($[\alpha]_D^{20} = +168.2$) と比較することにより、合成物が天然物と同じ絶対立体配置を有する (+)-カビクラリン (**2**) であることを確認した¹²⁾。

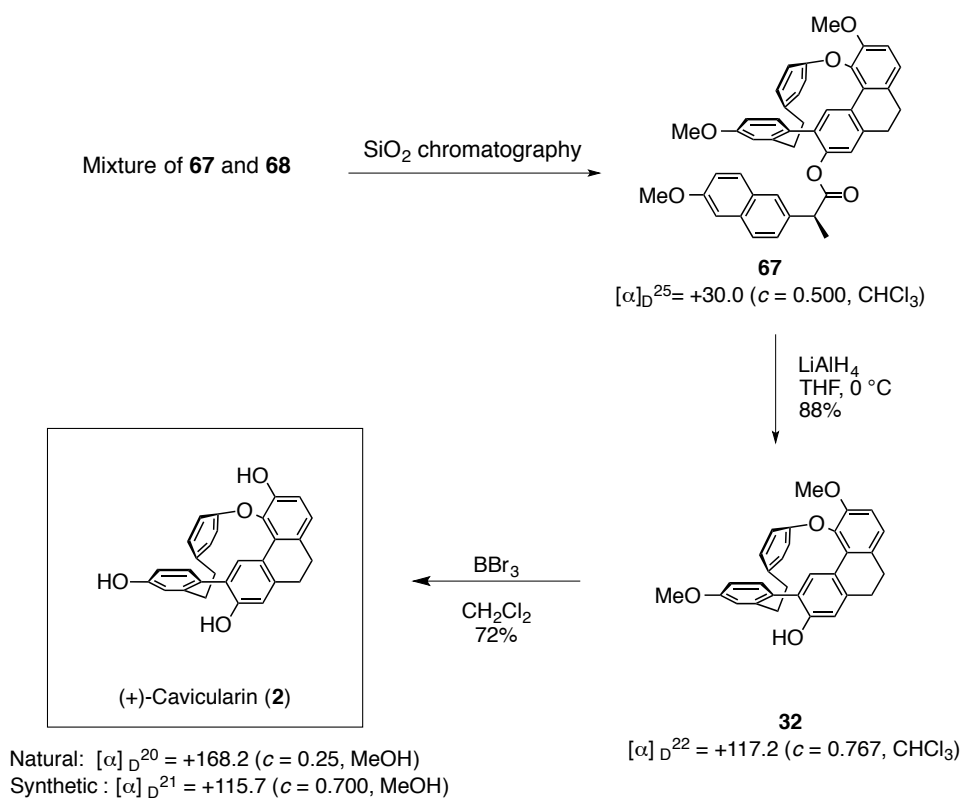
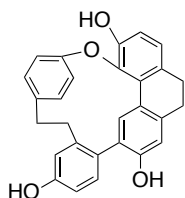


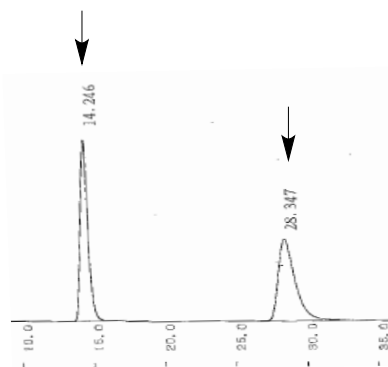
Fig. 4-14 Completion of the synthesis of (+)-cavicularin (**2**).

キラルカラムを使用した HPLC 分析の結果、合成品の (+)-**2** は、97.9%ee と高いエナンチオ純度であることを確認し、(+)-カビクラリン (**2**) の不斉合成を完了した (Fig. 4-15)。

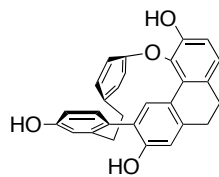
Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
 Solvent : Hex : *i*-PrOH
 Flow rate : 1 mL/min
 Detector : UV 254 nm



(±)-Cavicularin (**2**)



Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
 Solvent : Hex : *i*-PrOH
 Flow rate : 1 mL/min
 Detector : UV 254 nm



(+)-Cavicularin (**2**)

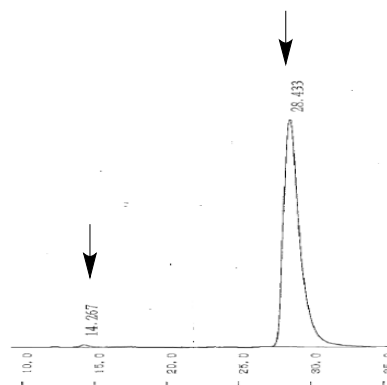
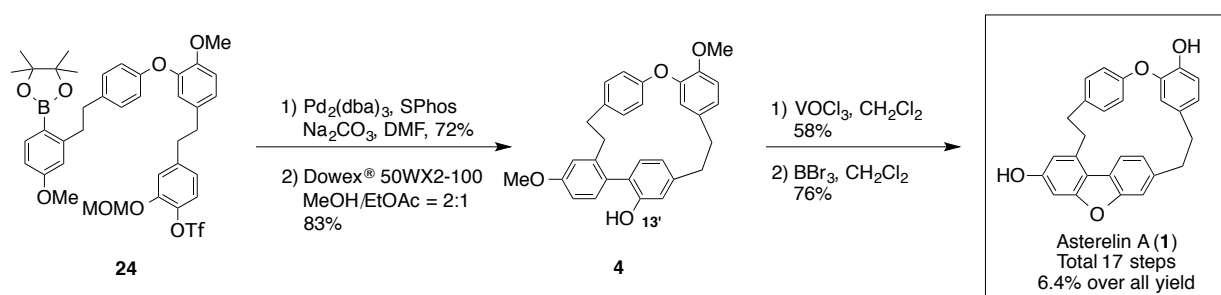


Fig. 4-15 HPLC analysis of cavicularin (**2**) using chiral column.

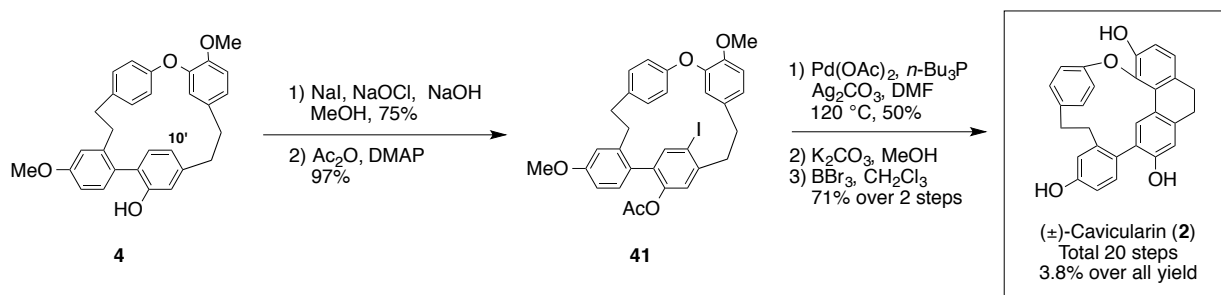
第五章 結論

本論文において著者は、これまで当研究室でおこなってきた大環状ビスビベンジル類の生合成経路に基づいた合成戦略を基軸として、アステレリン A (**1**) 及びカビクラリン (**2**) の合成研究をおこなった。

アステレリン A (**1**) の合成研究では、大環状ビスビベンジル類特有の大員環構造を分子内鈴木-宮浦反応で構築することに成功した。さらに **4** に対する酸化カップリング反応を検討した結果、オキシ塩化バナジウム (**V**) を用いるジベンゾフランの簡便な合成法を開発することに成功し、全 17 段階 6.4% の収率で **1** の初の全合成を達成した。

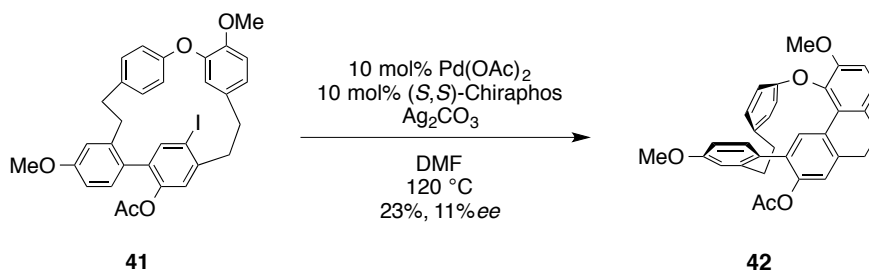


カビクラリン (**2**) の合成研究では、ラセミ体 (±)-**2** および光学活性体 (+)-**2** の合成について順次検討した。ラセミ体合成では **4** の 10' 位を選択的にヨウ素化した **41** に対して分子内 Ar-Ar カップリング反応を行った結果、Pd(OAc)₂-*n*Bu₃P 触媒系を用いることによりジヒドロフェナントレンを構築でき、全 20 段階 3.8% の収率で **2** のラセミ体合成に成功した。

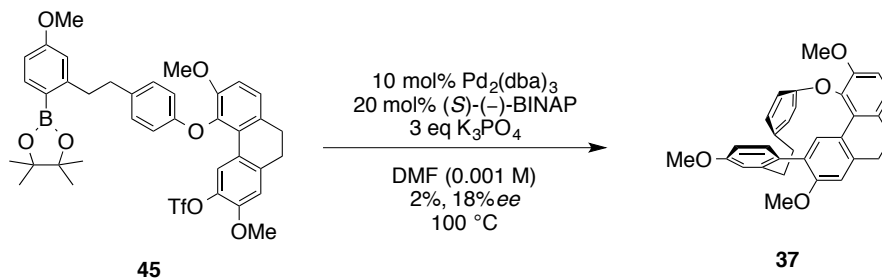


続く (+)-**2** の不斉合成では、カビクラリンの有する軸不斉構築法としてエナンチオ選択的 Ar-Ar カップリング反応、エナンチオ選択的分子内鈴木-宮浦反応、および不斉補助基を利用する Ar-Ar カップリング反応を検討した。その結果、エナンチオ選択的反応では収率及び立体選択性は低く満足いく結果を得ることはできなかった。

Enantioselective Pd-catalyzed Ar–Ar coupling reaction

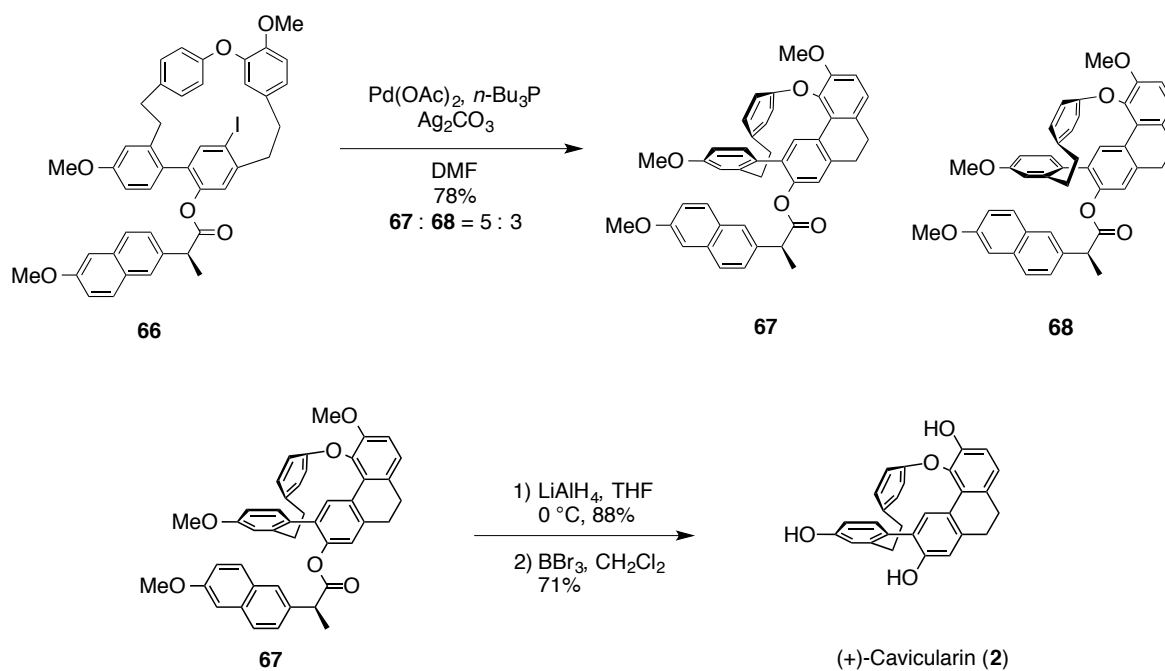


Enantioselective Suzuki–Miyaura reaction



一方、(*S*)-(+)-ナプロキセンを不斉補助基として導入した Ar–Ar カップリング反応では 78%の収率、5 : 3 のジアステレオ選択性で目的物 **67** を得ることができ、最後に不斉補助基および水酸基の保護基を除去することで、全 20 段階 4.0%の収率で (+)-カビクラリン (**2**) の合成を完了した。本研究では、これまでの他グループの合成では達成できていない 97.9%ee と高いエナンチオ純度で天然型絶対立体配置を有する (+)-カビクラリン (**2**) の合成に成功した。

Diastereoselective Pd-catalyzed Ar–Ar coupling reaction



発表論文

1) Kosho Makino, Kenichi Harada, Miwa Kubo, Hideaki Hioki, Yoshiyasu Fukuyama. Total Synthesis of Bisbibenzyl Dibenzofuran Asterelin A *via* Intramolecular Oxidative Coupling. *Natural Product Communications*, **8**, 915–918 (2013). (第二章)

2) Kenichi Harada, Kosho Makino, Naoki Shima, Haruka Okuyama, Tomoyuki Esumi, Miwa Kubo, Hideaki Hioki, Yoshinori Asakawa, Yoshiyasu Fukuyama. Total synthesis of riccardin C and (±)-cavicularin *via* Pd-catalyzed Ar–Ar cross couplings. *Tetrahedron*, **69**, 6959–6968 (2013). (第三章)

実験の部

測定機器

特に断りの無い限り、測定に関しては次の測定機器を用いた。

核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、Varian 社製 Mercury-300 型、Mercury plus-300 型、MR-400 型、MR-500 型を用い、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として測定した。また、測定溶媒は重クロロホルム (CDCl_3)、重アセトン ($\text{acetone-}d_6$) を用いた。化学シフト (δ) は ppm 単位、結合定数 (J) は Hz 単位で記載した。シグナルは一重線は s、二重線は d、三重線は t、四重線は q、多重線は m と表記した。また幅広信号は br で表記した。

赤外線吸収 (IR) スペクトルは日本分光社製 FT/IR-4200 型分光光度計を用いて ATR 法で測定した。

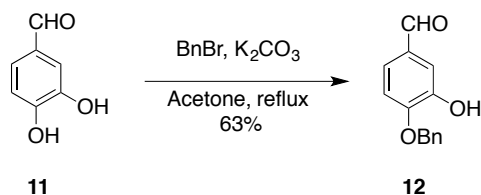
質量 (MS) マススペクトルは日本電子社製 JNM-AX 500 型及び The MStation JMS-700 高度分解能質量分析計を用い、電子衝撃イオン化法 (EI)、化学イオン化法 (CI)、高速原子衝突イオン化法 (FAB) により測定し、高速原子衝突イオン化法 (FAB) のマトリックスは *m*-ニトロベンジルアルコールを用いた。測定は徳島文理大学中央機器センターに依頼した。また、飛行時間型マススペクトル (TOF-MS) は PerSeptive Biosystems 社製 Voyager TM DE RP を用いて測定した。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は日本分光社製 PU-1587 をポンプとして用い、検出器には日本分光社製 UV-2075 を用いた。また混合器として日本分光社製 MX-2080-32 を用いた。HPLC 用カラムとしてナカライテスク社製 COSMOSIL 5SL-II (20×250 mm) を使用し、HPLC 用キラルカラムとして Akzo Nobel 社製 Kromasil 3-CelluCoat (4.6×150 mm) を使用した。

オープンカラム充填剤として、シリカゲル：関東化学社製 Silica gel 60N (球状、中性) 63–210 μm 、和光純薬工業社製 Wakogel C-300 45–75 μm 、関東化学社製 Silica gel 60N (球状、中性) 40–50 μm を使用した。

分取用、分析用薄相クロマトグラフィー (TLC) は、MERCK 社製 Silica gel 60 F₂₅₄ 0.25 mm を使用し、スポットの検出には 254 nm の UV ランプの照射、ヨウ素蒸気吸着、10% リンモリブデン酸エタノール発色剤及び硫酸酸性 2% アニスアルデヒドエタノール発色剤に浸し加熱することでおこなった。

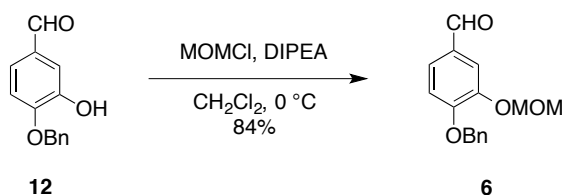
4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyde (**12**)



3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (**11**) (2.03 g, 14.7 mmol) のアセトン溶液 (150 mL) に炭酸カリウム (3.05 g, 22.1 mmol) と臭化ベンジル (1.74 mL, 14.7 mmol) を加え 65 °Cで4時間加熱環流した。反応終了後、Celite[®]535RVSで濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Toluene:EtOAc = 13:1) で精製して**12** (2.12 g, 63%) を得た。

Compound **12**: colorless solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.21 (2H, s), 5.77 (1H, s), 7.05 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 7.40–7.47 (7H, m), 9.86 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 71.3, 111.5, 114.4, 124.4, 127.9, 128.8, 128.9, 130.8, 135.2, 146.3, 150.9, 191.0; IR (ATR): 3201, 1672, 1604, 1577, 1511, 1454 cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel. int.): 228 [M]⁺ (40), 92 (40), 91 (100), 65 (40); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₁₄H₁₂O₃ 228.0786; found 228.0789; mp: 120.0–122.0 °C.

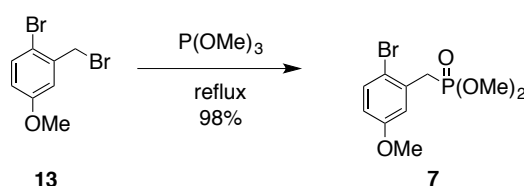
4-Benzyloxy-3-methoxymethoxybenzaldehyde (**6**)



12 (2.60 g, 11.4 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (114 mL) を 0 °C に冷却し、MOMCl (1.73 mL, 22.8 mmol) と DIPEA (3.98 mL, 22.8 mmol) を加え 12 時間攪拌した。水を加え反応を停止後、水層を CH₂Cl₂ 抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 3:1) で精製して **6** (2.44 g, 84%) を得た。

Compound **6**: yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.00 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.36–7.47 (6H, m), 7.66 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 9.80 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 56.3, 70.6, 95.3, 113.0, 116.0, 126.6, 127.1, 128.1, 128.6, 130.1, 135.9, 147.1, 154.2, 190.6; IR (ATR): 2826, 1684, 1582, 1505, 1454, 1434 cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel. int.): 272 [M]⁺ (78), 227 (35), 181 (40), 91 (100), 65 (40), 45 (80); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₁₆H₁₆O₄ 272.1049; found 272.1041.

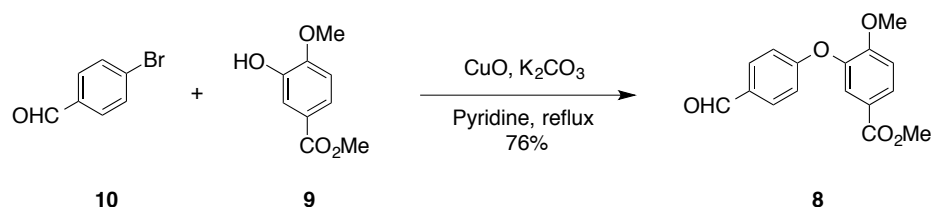
Dimethyl (2-bromo-5-methoxybenzyl)phosphonate (**7**)



2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロミド (**13**) (10.0 g, 35.7 mmol) と亜リン酸トリメチル (13.0 mL, 107 mmol) の混合物を 90 °C で 2 時間加熱還流した。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製して **7** (10.8 g, 98 %) を得た。

Compound **7**: yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.39 (2H, d, $J=22.1$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 32.0, 33.8, 52.9, 53.0, 55.5, 114.8, 114.9, 115.1, 115.3, 116.8, 116.9, 132.3, 132.4, 133.4, 133.5, 158.8, 158.8; IR (ATR): 2953, 2849, 1596, 1572, 1474, 1415 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 310 $[\text{M}]^+$ (10), 308 $[\text{M}]^+$ (10), 230 (30), 229 (100), 214 (30), 201 (10), 199 (20), 93 (30); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{BrP}$ 307.9813; found 307.9815.

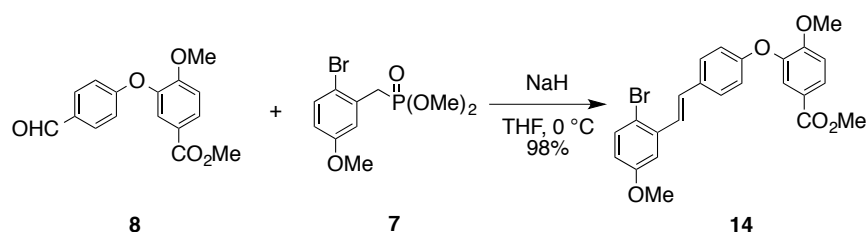
Methyl 3-(4-formylphenoxy)-4-methoxybenzoate (**8**)



アルゴン気流下、4-ブロモベンズアルデヒド (**10**) (4.50 g, 32.6 mmol)、炭酸カリウム (1.06 g, 7.67 mmol) と酸化銅 (II) (608 mg, 7.63 mmol) の無水ピリジン溶液 (10 mL) に、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル (**9**) (995 mg, 546 mmol) を加え、125 °C で 16 時間加熱環流した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Toluene) で精製して **8** (1.18 g, 76%) を得た。

Compound **8**: yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=1.8, 8.4$ Hz), 9.91 (1H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 52.1, 56.1, 112.1, 116.3, 123.4, 123.8, 128.5, 131.2, 131.9, 142.6, 155.5, 163.0, 166.0, 190.7; IR (ATR): 1716, 1692, 1600, 1579, 1504, 1437 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 286 $[\text{M}]^+$ (100), 255 (94), 127 (20); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 286.0841; found 286.0850; mp: 94.5–96.2 °C.

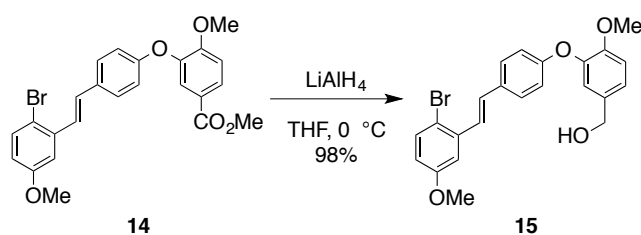
(E)-Methyl 3-(4-(2-bromo-5-methoxystyryl)phenoxy)-4-methoxybenzoate (**14**)



アルゴン気流下、**7** (8.80 g, 28.6 mmol) の無水 THF 溶液 (4 mL) を 0 °C に冷却し、60% 水素化ナトリウム (1.53 g, 38.2 mmol) を加え 1 時間攪拌した。次いで **8** (6.64 g, 19.0 mmol) の無水 THF 溶液 (1 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモ

ニウム水溶液を加えて反応を停止後、水層を EtOAc で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 10:1) で精製して **14** (8.70 g, 98%) を得た。
 Compound **14**: colorless solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J=2.7, 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.1, 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 51.9, 55.4, 56.0, 111.5, 111.8, 114.7, 114.8, 117.3, 122.1, 123.0, 126.3, 127.2, 128.1, 130.6, 131.7, 133.4, 137.7, 144.3, 155.2, 157.4, 158.9, 166.1; IR (ATR): 2951, 2839, 1712, 1604, 1583, 1566, 1503, 1462, 1436, 1419 cm^{-1} ; CIMS m/z (rel. int.): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 470 $[\text{M}]^+$ (90), 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 468 $[\text{M}]^+$ (60), 390 (20); HR-CIMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Br}$ 469.0651; found 69.0637; mp: 93.5–94.5 $^\circ\text{C}$.

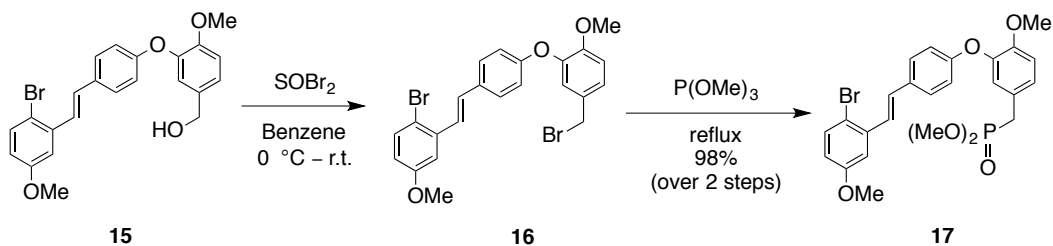
(*E*)-(3-(4-(2-Bromo-5-methoxystyryl)phenoxy)-4-methoxyphenyl)methanol (**15**)



アルゴン気流下、**14** (1.40 g, 2.9 mmol) の無水 THF 溶液 (10 mL) を 0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、水素化リチウムアルミニウム (0.20 g, 5.52 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム四水和物水溶液を加え反応を停止後、水層を EtOAc 抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 2:3) で精製して **15** (1.25 g, 98%) を得た。

Compound **15**: colorless solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.63 (1H, dd, $J=3.0, 8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=1.9, 8.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 55.5, 56.1, 64.7, 111.6, 112.8, 114.8, 117.4, 120.0, 123.7, 126.2, 128.2, 130.8, 131.5, 133.5, 134.0, 137.9, 144.8, 150.9, 157.9, 159.0; IR (ATR): 3377, 2934, 1505, 1463, 1440, 1425 cm^{-1} ; CIMS m/z (rel. int.): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (70), 440 $[\text{M}]^+$ (60), 439 (70), 361 (100), 360 (60), 225 (20); HR-CIMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Br}$ 441.0701; found 441.0721; mp: 82.8–83.2 $^\circ\text{C}$.

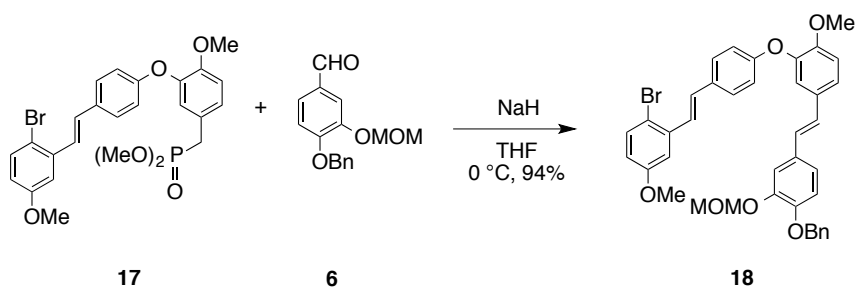
(*E*)-Dimethyl-3-(4-(2-bromo-5-methoxystyryl)phenoxy)-4-methoxybenzylphosphonate (**17**)



アルゴン気流下、**15** (4.31 g, 9.85 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (3 mL) を $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、臭化チオニル (1.00 mL, 12.8 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。水を加え反応を停止後、水層を CH_2Cl_2 抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた残渣と亜リン酸トリメチル (5.85 mL, 49.5 mmol) を加えて $100\text{ }^\circ\text{C}$ で 24 時間加熱還流した。反応終了後、toluene 共沸により得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 15:85) で精製し、**17** (5.12 mg, 98%) を得た。

Compound **17**: yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.07 (2H, d, $J=21.3$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.82 (6H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 31.2, 32.6, 52.9, 52.9, 55.2, 55.5, 56.0, 111.6, 113.0, 114.8, 116.8, 117.3, 122.5, 122.6, 123.9, 126.2, 127.7, 128.1, 130.3, 130.8, 131.5, 133.5, 137.9, 144.5, 150.5, 157.9, 159.0; IR (ATR): 2952, 2838, 1584, 1503, 1463, 1442, 1425 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 535 $[\text{M}]^+$ (100), 533 $[\text{M}]^+$ (70), 455 (50), 454 (50), 343 (50), 208 (20), 165 (20), 44 (40); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{BrP}$ 533.0697; found 533.0713.

1-Benzyloxy-4-((*E*)-3-(4-((*E*)-2-bromo-5-methoxystyryl)phenoxy)-4-methoxystyryl)-2-methoxybenzene (**18**)

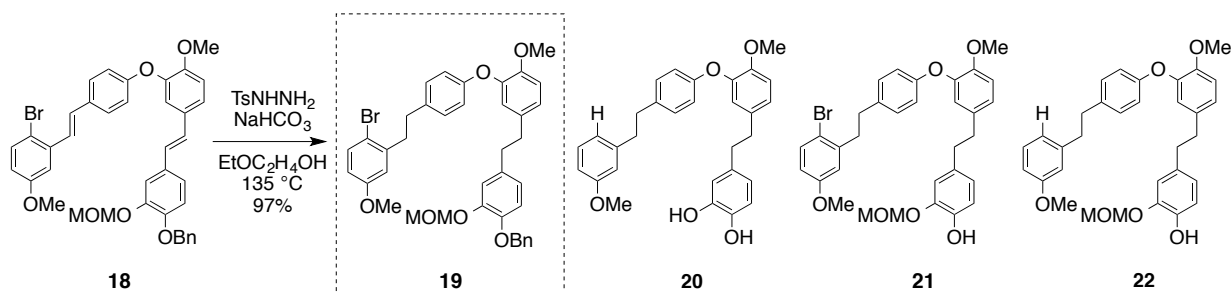


アルゴン気流下、**17** (5.44 g, 8.95 mmol) の無水 THF (90 mL) 溶液を $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、60% 水素化ナトリウム (716 mg, 17.9 mmol) を加え 1 時間攪拌した。次いで **6** (2.92 g, 10.7 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を加え、室温で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止後、水層を EtOAc で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣

をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して **18** (5.70 g, 94%) を得た。

Compound **18**: pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.54 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=3.0, 8.8$ Hz), 6.85–6.88 (2H, m), 6.97–7.03 (5H, m), 7.17–7.19 (2H, m), 7.24–7.52 (12H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 55.5, 56.1, 56.3, 71.0, 95.7, 111.6, 112.8, 114.5, 114.8, 117.3, 118.7, 121.1, 123.4, 126.1, 126.2, 127.1, 127.2, 127.9, 128.2, 128.6, 130.8, 131.1, 131.2, 131.4, 133.5, 137.0, 138.0, 144.8, 147.2, 148.7, 150.9, 158.0, 159.0; IR (ATR): 2931, 1588, 1503, 1462 cm^{-1} ; FABMS m/z (rel. int.): 680 $[\text{M}]^+$ (20), 678 $[\text{M}]^+$ (20), 345 (20), 154 (50), 136 (50), 91 (100), 41 (100); HR-FABMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$ 678.1617; found 678.1601.

1-Benzyloxy-4-(3-(4-(2-bromo-5-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxyphenethyl)-2-methoxy-*m*-methoxybenzene (**19**)



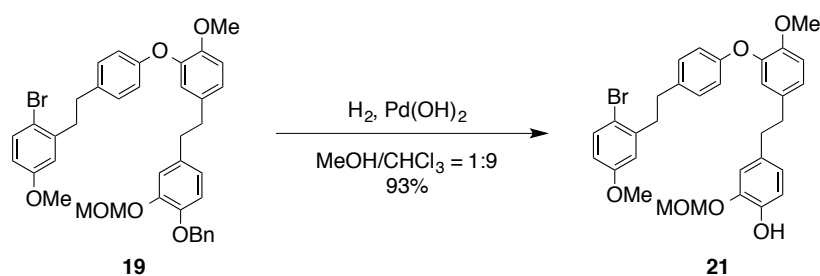
18 (5.13 g, 7.55 mmol) の $\text{EtOC}_2\text{H}_4\text{OH}$ 溶液 (75 mL) に、 TsNHNH_2 (14.0 g, 75.5 mmol) と炭酸水素ナトリウム (6.34 g, 75.5 mmol) を加え、 $135\text{ }^\circ\text{C}$ で3時間加熱環流した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し、水を加え EtOAc で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 9:1) で精製して **19** (5.00 g, 97%) を得た。
Compound **19**: colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.77 (4H, br s), 2.85–2.97 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.63 (1H, dd, $J=3.5, 8.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.88–6.91 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.29–7.43 (6H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 35.4, 37.0, 37.3, 38.7, 55.4, 56.1, 56.2, 71.1, 95.7, 112.6, 113.3, 114.5, 114.8, 116.1, 117.3, 117.8, 120.8, 122.3, 124.2, 127.2, 127.8, 128.5, 129.5, 133.2, 134.7, 135.0, 135.4, 137.3, 141.9, 145.0, 146.8, 147.3, 149.4, 156.1, 158.8; IR (ATR): 2928, 1589, 1504, 1469, 1423 cm^{-1} ; FABMS m/z (rel. int.): 707 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (10), 705 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (10), 684 $[\text{M}]^+$ (100), 682 $[\text{M}]^+$ (10), 154 (70), 136 (60), 91 (100); HR-FABMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{BrO}_6$ 682.1930; found 682.1903.

Compound **20**: colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.72–2.76 (4H, m), 2.89 (4H, br s), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.09 (1H, br s), 5.18 (1H, br s), 6.53 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.69–6.78 (5H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=8.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ

36.9, 37.0, 37.2, 38.0, 55.2, 56.1, 111.2, 112.6, 114.3, 115.2, 115.6, 117.3, 120.8, 120.9, 121.0, 124.1, 129.3, 129.4, 129.4, 134.7, 135.8, 141.5, 143.3, 143.4, 145.0, 149.3, 155.9, 159.4; IR (ATR): 3416, 2926, 2855, 1604, 1505, 1441 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 470 $[\text{M}]^+$ (77), 349 (100), 211 (41); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_5$ 470.2093; found 470.2093.

Compound **22**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.76 (4H, s), 2.88 (4H, s), 3.47 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.72–6.75 (3H, m), 6.77 (1H, br d, $J=7.5$ Hz), 6.81 (2H, br s), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.0, 37.1, 37.4, 38.0, 55.1, 56.1, 56.3, 95.9, 111.1, 112.6, 114.2, 115.0, 115.7, 117.2, 120.8, 120.8, 122.9, 124.2, 129.2, 129.4, 133.6, 134.6, 135.7, 143.4, 144.2, 144.3, 145.0, 149.3, 155.9, 159.5; IR (ATR): 3439, 2931, 1603, 1583, 1504, 1454, 1439 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 514 $[\text{M}]^+$ (13), 482 (100), 361 (31), 359 (78), 347 (30), 211 (48), 45 (37); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_6$ 514.2355; found 514.2362.

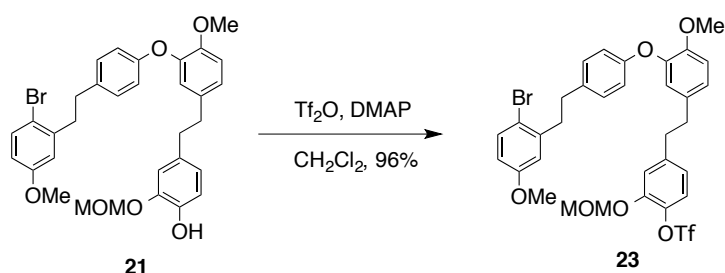
4-(3-(4-(2-Bromo-5-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxyphenethyl)-2-(methoxymethoxy)phenol (**21**)



19 (45.3 mg, 66.3 μmol) の $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$ 溶液 (2.5 mL) に $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (4.0 mg) を加え、水素置換後 10 分間激しく攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で精製して **21** (36.6 mg, 93%) を得た。

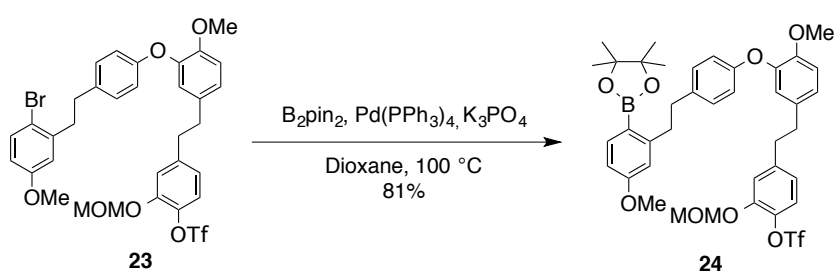
Compound **21**: yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.76 (4H, br s), 2.85–2.97 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.63 (1H, dd, $J=3.2, 8.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.82–6.84 (4H, m), 6.88–6.89 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 35.4, 37.2, 37.4, 38.7, 55.4, 56.1, 56.4, 96.0, 112.7, 113.3, 115.0, 115.8, 116.1, 117.3, 120.8, 123.0, 124.2, 129.5, 133.3, 133.6, 134.7, 135.4, 141.9, 144.2, 144.4, 145.0, 149.4, 158.8; IR (ATR): 3447, 2931, 1604, 1505, 1471 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 594 $[\text{M}]^+$ (71), 592 $[\text{M}]^+$ (69), 562 (76), 560 (74), 439 (95), 437 (92), 427 (84), 425 (96), 361 (96), 239 (46), 211 (100), 135 (42), 90 (28), 45 (58); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{BrO}_6$ 529.1461; found 592.1469.

4-(3-(4-(2-Bromo-5-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxyphenethyl)-2-(methoxymethoxy)phenyl trifluoromethanesulfonate (**23**)



21 (35.9 mg, 60.0 μmol) の CH_2Cl_2 溶液 (1 mL) を -78°C に冷却後、DMAP (9.0 mg, 121 μmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (12.9 μL , 121 μmol) を加え、1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、水層を CH_2Cl_2 抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 3:1) で精製して **23** (42.2 mg, 96%) を得た。Compound **23**: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.80–2.95 (6H, m), 2.95–2.97 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=3.2, 8.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.84–6.87 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.2$), 7.00 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 35.4, 36.6, 37.7, 38.7, 55.4, 56.1, 56.5, 95.0, 112.7, 113.4, 114.8, 116.1, 116.6, 117.4, 120.6, 122.0, 122.1, 124.2, 129.5, 133.3, 133.9, 135.6, 137.3, 141.8, 143.3, 145.2, 148.8, 149.6, 156.0, 158.9; IR (ATR): 2924, 2851, 1604, 1504, 1470, 1420 cm^{-1} ; FABMS m/z (rel. int.): 726 $[\text{M}]^+$ (20), 724 $[\text{M}]^+$ (20), 525 (40), 45 (100); HR-FABMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{BrF}_3\text{O}_8\text{S}$ 724.0953; found 724.0969.

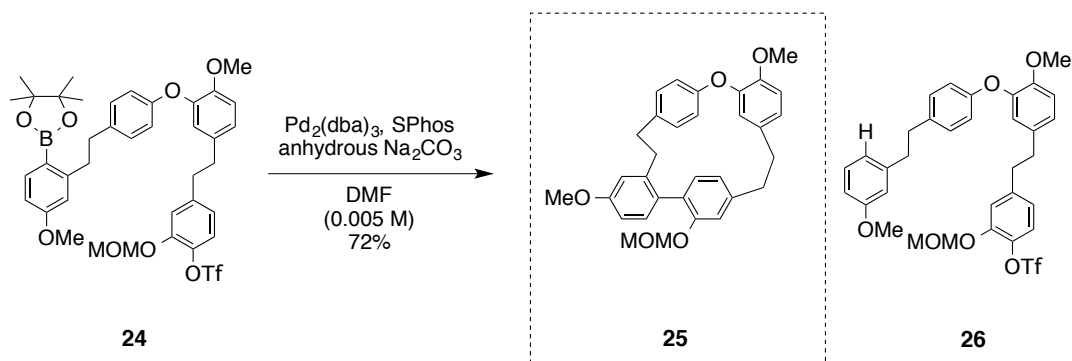
4-(4-methoxy-3-(4-(5-methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenethyl)phenoxy)phenethyl)-2-methoxymethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**24**)



アルゴン気流下、**23** (12.0 mg, 166 μmol)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (2.0 mg, 1.66 μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (8.4 mg, 332 μmol) とリン酸三カリウム (10.5 mg, 500 μmol) の無水ジオキサン溶液 (100 mL) を 100°C に加熱し、12時間攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して **24** (10.0 mg, 81%) を得た。Compound **24**: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (12H, s), 2.78–2.86 (4H, m), 3.11–3.15 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 6.85 (1H,

dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 24.9, 36.6, 37.7, 38.9, 39.0, 55.0, 56.1, 56.5, 83.2, 95.0, 110.6, 112.7, 115.1, 116.6, 117.2, 120.6, 121.1, 122.0, 124.1, 129.5, 133.9, 136.9, 137.3, 138.2, 143.3, 145.3, 148.8, 149.6, 151.4, 155.8, 161.8; IR (ATR): 2930, 1602, 1505, 1421 cm^{-1} ; FABMS m/z (rel. int.): 795 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (10), 772 $[\text{M}]^+$ (20), 615 (30), 525 (40), 359 (60), 45 (100); HR-FABMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}_{10}\text{SB}$ 772.2700; found 772.2712.

Dimethylmethoxymethylriccardin C (**25**)



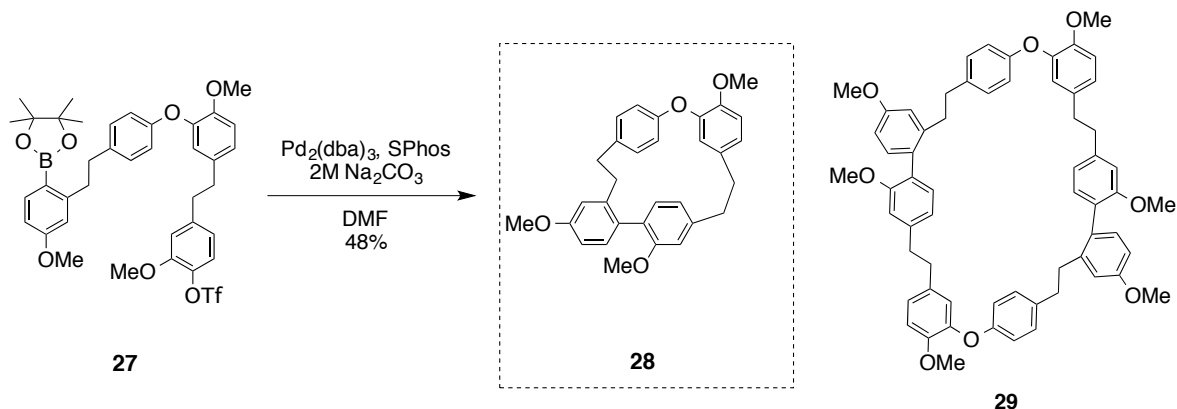
アルゴン気流下、**24** (79.2 mg, 103 μmol) の DMF溶液 (100 mL) にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (9.4 mg, 10.3 μmol)、SPhos (8.3 mg, 20.7 μmol) と炭酸カリウム (32.6 mg, 308 μmol) を加え、100 $^\circ\text{C}$ に加熱し、12時間シールドチューブ内で攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVSで濾過し濾液をトルエンと共沸させ濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 9:1) で精製して**25** (36.5 mg, 72%) を得た。

Compound **25**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.52–2.68 (3H, m), 2.82–2.88 (3H, m), 2.95–3.00 (1H, m), 3.09–3.14 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.93 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.38 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.25 (1H, dd, $J=1.5, 7.5$ Hz), 6.66 (1H, br s), 6.72 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.72 (1H, br s), 6.77 (1H, br s), 6.78 (1H, dd, $J=1.9, 8.0$ Hz), 6.82 (1H, br s), 6.83 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.91 (1H, br s), 6.96 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 35.7, 37.2, 37.9, 38.3, 55.2, 56.1, 56.2, 95.1, 111.4, 111.7, 115.2, 115.4, 116.6, 121.5, 122.3, 122.5, 123.5, 128.8, 129.0, 129.6, 131.1, 132.3, 132.5, 133.7, 139.6, 141.3, 143.2, 146.8, 148.5, 152.7, 153.8, 159.1; IR (ATR): 2931, 2841, 1605, 1505, 1442, 1420 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (51), 496 $[\text{M}]^+$ (100), 451 (66), 225 (51); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_5$ 496.2250; found 496.2250.

Compound **26**: colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.78–2.83 (4H, m), 2.87 (4H, br s), 3.47 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.70–6.87 (9H, m), 6.99 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15–7.22 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 36.5, 36.9, 37.5, 38.0, 55.0, 55.9, 56.3, 94.9, 111.1, 112.6, 114.1, 116.5, 117.2, 120.6, 120.8, 121.9, 121.9, 123.5, 124.1, 129.2, 133.8, 135.8, 137.2, 143.2, 143.3, 145.1, 148.7, 149.5,

155.8, 159.5; IR (ATR): 2934, 1604, 1584, 1504, 1419 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 646 $[\text{M}]^+$ (85), 525 (100), 347 (72), 211 (36); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$ 646.1848; found 646.1857.

Trimethylriccardin C (**28**)

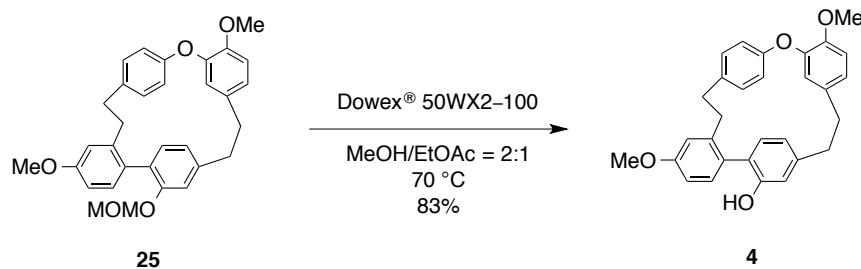


アルゴン気流下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (4.0 mg, 4.30 μmol)、SPhos (3.6 mg, 8.70 μmol) と **27** (32.8 mg, 44.0 μmol) を無水 DMF (8.8 mL) に溶解させた。さらに 2M 炭酸カリウム (67 ml, 0.13 mmol) を加え、100 $^\circ\text{C}$ に加熱し、12 時間シールドチューブ内で攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過をし、トルエンと共沸させ濃縮した。得られた残渣をリサイクル HPLC (流速 3.5min, 保持時間 47 分) で分取して、**28** (10.0 mg, 48%) と環化二量体 **29** (5.1 mg, 25%) を得た。

Compound **28**: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.63–2.86 (3H, br s), 2.89–2.97 (4H, m), 3.06–2.97 (2H, m), 3.06–3.33 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.36 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J=1.5, 7.6$ Hz), 6.44 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.73–6.83 (6H, m), 6.83 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 35.6, 37.3, 38.1, 38.2, 55.2, 55.2, 56.1, 111.1, 111.4, 111.7, 115.4, 116.6, 121.4, 121.7, 122.3, 127.5, 129.2, 129.6, 130.9, 132.4, 132.4, 133.7, 139.7, 141.2, 143.2, 146.8, 148.6, 152.7, 155.9, 159.1; IR (ATR): 2931, 2834, 1605, 1584, 1505, 1464, 1419 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 466 $[\text{M}]^+$ (100), 239 (75); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 466.2144; found 466.2163.

Compound **29**: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.62–2.79 (8H, m), 3.68 (6H, s), 3.79 (6H, s), 3.85 (6H, s), 6.70 (2H, br s), 6.71–6.83 (16H, m), 6.87 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=2.5$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 36.5, 36.6, 37.5, 38.6, 55.2, 55.4, 56.1, 110.9, 111.0, 112.6, 114.4, 116.9, 120.3, 120.9, 124.4, 127.8, 129.2, 130.7, 131.3, 131.5, 134.8, 136.4, 142.0, 142.3, 145.0, 149.7, 156.0, 156.7, 158.9; IR (ATR): 3006, 2926, 2854, 1604, 1576, 1503, 1463, 1419 cm^{-1} ; FABMS m/z : 933 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (2); HR-FABMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{61}\text{O}_8$ 933.4366; found 933.4347.

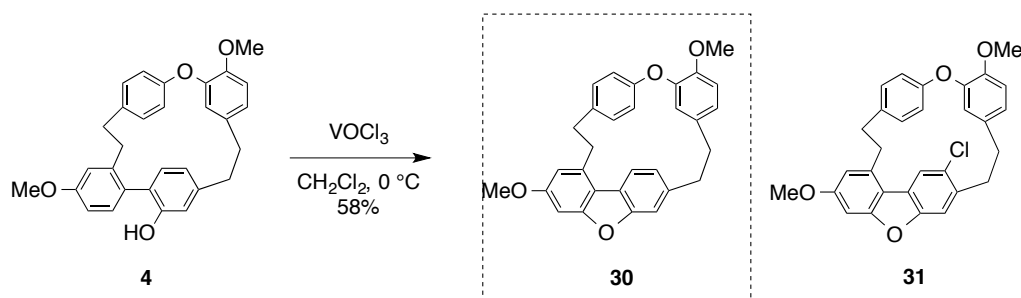
Dimethylriccardin C (4)



25 (39.0 mg, 81.6 μmol) の MeOH:EtOAc = 2:1 溶液 (1 mL) に Dowex[®] 50WX2-100 を加え、70 °C に加熱し、3 時間攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:CH₂Cl₂ = 1:1) で精製して **4** (32.4 mg, 83%) を得た。

Compound **4**: colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.64–2.75 (5H, m), 2.86–2.99 (2H, m), 3.05–3.11 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.80 (1H, s), 5.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=1.6, 7.6$ Hz), 6.43 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.42–6.82 (6H, m), 6.88 (2H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 35.1, 37.1, 37.7, 38.2, 55.4, 56.1, 111.7, 112.6, 115.9, 116.3, 116.6, 121.4, 121.6, 122.5, 122.7, 124.5, 128.0, 129.0, 129.3, 131.5, 132.6, 133.8, 139.3, 142.0, 143.6, 146.8, 148.6, 151.9, 152.9, 159.9; IR (ATR): 3463, 2929, 2854, 1605, 1504, 1442, 1420 cm⁻¹; EIMS m/z (rel. int.): 452 [M]⁺ (100), 225 (68); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₀H₂₈O₄ 452.1988; found 452.1990.

Dimethyl asterelin A (30)



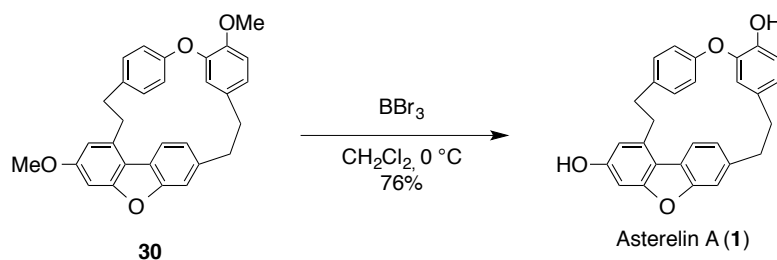
アルゴン気流下、**4** (3.0 mg, 6.64 μmol) の無水 CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、VOCl₃ (2.00 μL , 19.9 μmol) を加え 20 分間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止後、水層を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 2:1) で精製して **30** (2.8 mg, 58%) と **31** (0.8 mg, 27%) を得た。

Compound **30**: colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.61–2.82 (3H, m), 2.96–3.03 (1H, m), 3.08–3.14 (1H, m), 3.12–3.20 (2H, m), 3.38–3.43 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 5.92 (1H, dd, $J=2.5, 8.2$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J=2.5, 8.2$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=1.4, 8.0$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J=2.7, 8.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J=1.4$ Hz), 6.93 (1H, d,

$J=2.2$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=2.7, 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 34.8, 37.4, 37.6, 38.8, 55.7, 56.1, 94.1, 110.2, 111.5, 111.9, 119.9, 120.6, 120.8, 121.4, 122.0, 123.8, 123.9, 130.3, 130.6, 133.8, 135.2, 137.5, 138.5, 147.3, 149.3, 156.1, 156.4, 157.0, 159.6; IR (ATR): 2925, 2855, 1731, 1609, 1503, 1436 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 450 $[\text{M}]^+$ (100), 225 (42), 211 (54), 44 (67); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_4$ 450.1831; found 450.1829.

Compound **31**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.69–2.75 (2H, m), 2.88–2.92 (1H, m), 3.06–3.10 (1H, m), 3.18–3.24 (2H, m), 3.29–3.38 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.48 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.96 (1H, dd, $J=2.7, 8.3$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J=2.7, 8.3$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.7, 8.3$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=2.7, 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.7, 34.0, 34.7, 37.2, 38.6, 55.7, 56.1, 94.1, 111.7, 111.9, 112.0, 116.7, 119.7, 120.3, 121.4, 121.7, 123.2, 124.6, 128.0, 130.2, 130.8, 133.1, 134.7, 135.4, 137.8, 147.2, 149.8, 154.7, 156.7, 157.5, 160.2; IR (ATR): 2929, 2858, 2841, 1608, 1504, 1464, 1426 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 484 $[\text{M}]^+$ (100), 343 (15), 242 (39), 211 (66), 44 (79); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Cl}$ 484.1441; found 481.1438.

Asterelin A (**1**)

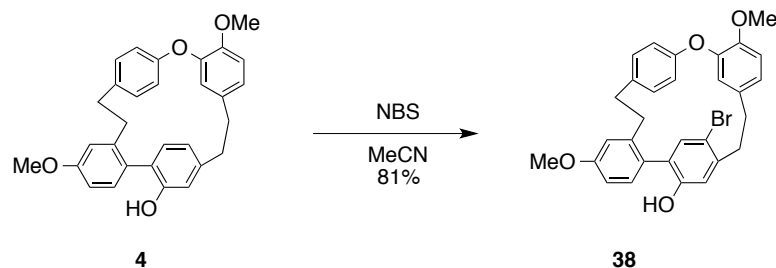


アルゴン気流下、**30** (2.10 mg, 4.66 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) に溶解させ、 0°C に冷却し、三臭化ホウ素 (23.3 μL , 23.3 μmol , 1M in CH_2Cl_2) を加え 2 時間攪拌した。水を加えて反応を停止後、 CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 2:1) で精製して Asterelin A (**1**) (1.50 mg, 76%) を得た。

Asterelin A (**1**): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.57 (1H, ddd, $J=3.5, 12.5, 12.5$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=3.5, 13.0$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=3.5, 12.0$ Hz), 2.97 (1H, ddd, $J=3.5, 5.5, 13.5$ Hz), 3.12 (1H, ddd, $J=3.5, 5.5, 13.0$ Hz), 3.22 (1H, ddd, $J=3.5, 5.5, 13.0$ Hz), 3.33 (1H, ddd, $J=3.5, 3.5, 13.0$ Hz), 3.45 (1H, ddd, $J=3.0, 13.0, 13.0$ Hz), 5.33 (1H, s), 5.98 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 6.28–6.30 (2H, m), 6.61 (1H, dd, $J=3.0, 8.5$ Hz), 6.83 (2H, br d, $J=8.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.25 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 35.8, 38.7, 39.1, 40.0, 97.5, 111.4, 113.7, 117.3, 118.0, 120.6, 122.1, 122.2, 122.9, 123.6, 125.4, 126.1, 131.4, 132.6, 133.9, 137.0, 139.2, 140.0, 147.0, 148.4, 157.8, 158.0, 158.6, 159.0; IR (ATR): 3378, 2925, 1691, 1608, 1503, 1437

cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel. int.): 422 [M]⁺ (100), 211 (95); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₂₈H₂₂O₄ 422.1518; found 422.1531.

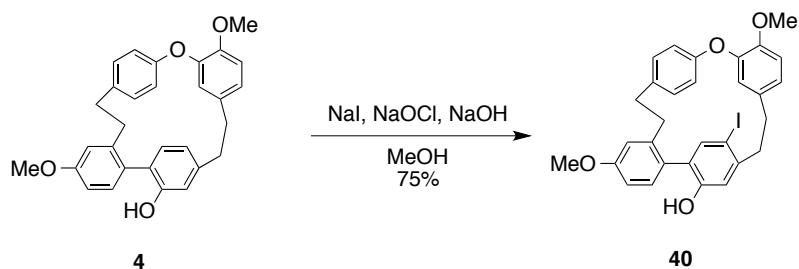
10'-Bromo-dimethylriccardin C (**38**)



アルゴン気流下、**4** (4.2 mg, 9.28 μmol) の無水 MeCN (200 μL) 溶液に *N*-ブロモスクシイミド (1.82 mg, 10.2 μmol) を加え室温で 25 分間攪拌した。反応終了後、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:Et₂O = 1:1) で精製して **38** (4.0 mg, 81%) を得た。

Compound **38**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.52–2.57 (1H, m), 2.71–3.01 (6H, m), 3.03–3.13 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.88 (1H, s), 5.41 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 6.34 (1H, s), 6.78–6.83 (3H, m), 6.86–6.90 (4H, m), 7.05 (1H, d, *J*=2.7 Hz), 7.10 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.14 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 34.9, 35.6, 37.6, 38.2, 55.4, 56.1, 111.8, 112.6, 114.4, 116.0, 116.8, 118.7, 121.6, 122.5, 122.9, 126.4, 126.7, 129.0, 129.3, 132.0, 133.4, 134.9, 139.2, 140.5, 143.8, 146.9, 148.9, 151.3, 153.0, 160.1; IR (ATR): 3448, 2930, 1605, 1505 cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel. int.): 532 [M]⁺ (100), 530 [M]⁺ (100), 227 (40); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₀H₂₇BrO₄ 530.1093; found 530.1099.

10'-Iodo-dimethylriccardin C (**40**)

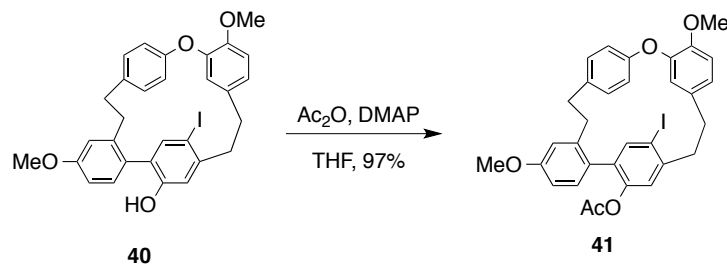


アルゴン気流下、**4** (13.4 mg, 29.6 μmol)、ヨウ化ナトリウム (4.5 mg, 30.0 μmol)、水酸化ナトリウム (4.6 mg, 32.9 μmol) の無水 MeOH (1 mL) 溶液に NaOCl (6.2 μL, 88.8 μmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止後、2 N HCl を加え、水層を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Toluene) で精製して **40** (12.9 mg, 75%) を得た。

Compound **40**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.67–2.71 (2H, m), 2.75–2.82 (2H, m), 2.88–2.97 (2H, m), 2.98–3.03 (2H, m), 2.90–3.03 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.87 (1H, s), 5.36 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 6.37 (1H, s), 6.79–6.91 (7H, m), 7.03 (1H, d, *J*=2.5 Hz), 7.09

(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 35.0, 36.1, 38.2, 41.7, 55.4, 56.1, 89.3, 111.9, 112.7, 116.1, 116.1, 117.9, 121.7, 122.6, 122.9, 126.3, 127.3, 129.0, 129.3, 132.1, 133.1, 139.2, 141.5, 143.7, 143.9, 147.0, 149.0, 152.3, 153.0, 160.2; IR (ATR): 3458, 2947, 2352, 1605, 1506, 1420 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 578 $[\text{M}]^+$ (100), 452 (30), 225 (30); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{I}$ 578.0954; found 578.0958.

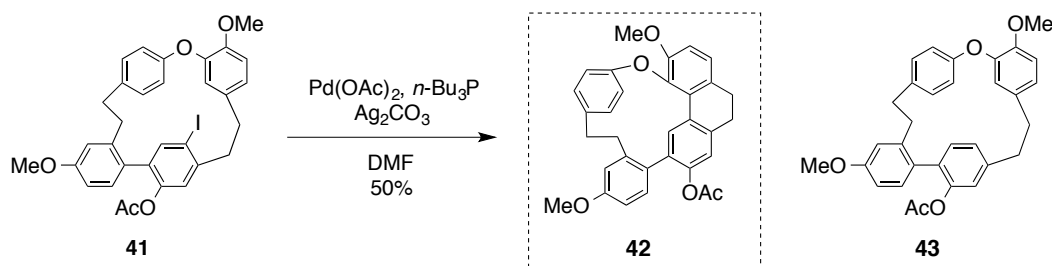
10'-Iodo-dimethylacetylriccardin C (**41**)



アルゴン気流下、**40** (7.0 mg, 12.1 μmol) と *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (1.5 mg, 12.2 μmol) の無水THF (1 mL) 溶液に無水酢酸 (2.0 μL , 21.2 μmol) を加え、室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、水層をEtOAcで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して**41** (7.3 mg, 97%) を得た。

Compound **41**: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (3H, s), 2.64 (1H, dd, $J=10.6$, 10.6 Hz), 2.76–3.00 (7H, m), 3.88 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.27 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.76–6.82 (4H, m), 6.86 (1H, dd, $J=2.8$, 8.4 Hz), 6.89–6.93 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.8, 35.3, 36.5, 38.2, 41.5, 55.3, 56.1, 97.6, 111.7, 112.0, 115.7, 115.7, 121.8, 122.5, 122.7, 124.2, 127.8, 129.4, 129.5, 132.0, 132.8, 133.8, 139.5, 142.6, 143.0, 143.9, 147.0, 147.7, 149.1, 152.7, 159.8, 169.1; IR (ATR): 2933, 1763, 1606, 1506, 1470 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 620 $[\text{M}]^+$ (100), 578 (44); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{I}$ 620.1060; found 620.1067.

Dimethylacetylcavicularin (**42**)

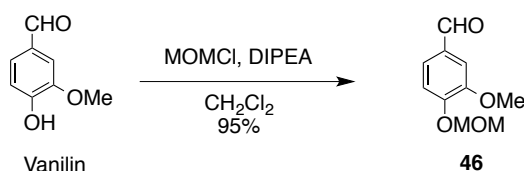


アルゴン気流下、**41** (4.0 mg, 6.45 μmol) の無水 DMF 溶液 (1 mL) に炭酸銀 (1.8 mg, 7.09 μmol)、酢酸パラジウム (0.3 mg, 1.34 μmol)、トリ-*n*-ブチルフォスフィン (0.3 μL , 14.5 μmol) を加え、120 $^\circ\text{C}$ に加熱し、6時間攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で

燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 7:3) で精製して cavicularin (**2**) (1.2 mg, 71%) を得た。

Cavicularin (**2**): colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.28 (1H, ddd, $J=3.5, 12.5, 14.0$ Hz), 2.55 (1H, ddd, $J=3.5, 12.5, 14.0$ Hz), 2.63–2.78 (4H, m), 2.92–2.98 (2H, m), 4.75 (1H, s), 4.85 (1H, s), 6.10 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.11 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.40 (1H, s), 6.47 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 30.2, 30.5, 37.4, 38.1, 113.0, 113.3, 114.7, 115.1, 116.9, 117.8, 123.0, 123.3, 124.0, 124.0, 127.8, 128.9, 130.0, 131.1, 131.1, 131.7, 135.0, 138.5, 140.5, 141.6, 147.9, 150.2, 153.8, 155.5; IR (ATR): 3394, 2924, 2853, 1605, 1505, 1439 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 422 $[\text{M}]^+$ (100), 331 (35); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 422.1518; found 422.1521.

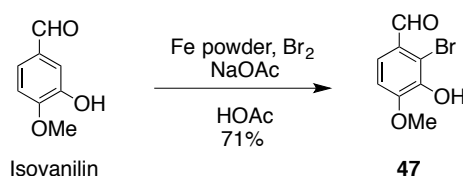
3-Methoxy-4-methoxymethoxybenzaldehyde (**46**)



アルゴン気流下、バニリン (114.7 mg, 0.75 mmol) の無水THF 溶液 (1.5 ml) を0 °Cに冷却し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (260 μL , 1.51 mmol) を加えた。次いでクロロジメチルエーテル (85 μL , 1.13 mmol) を加え、1.5時間攪拌した。2 N HCl を加えて反応を停止後、水層をEtOAcで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 3:2) で精製して **46** (141.5 mg, 95%) を得た。

Compound **46**: colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.53 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.27 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=1.5, 8.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 9.88 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 56.1, 56.6, 95.0, 109.5, 114.6, 126.5, 131.1, 150.0, 152.0, 191.1; IR (ATR): 2934, 1683, 1589, 1508 1466, 1424 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 196 $[\text{M}]^+$ (60) 45 (100); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 196.0736; found 196.0748.

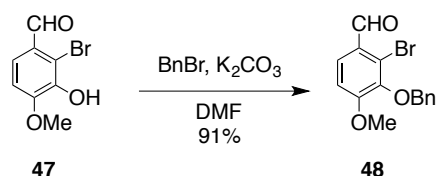
2-Bromo-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**47**)



イソバニリン (6.00 g, 39.4 mmol) と酢酸ナトリウム (6.50 g, 78.9 mmol) の酢酸溶液 (40 mL) に還元鉄 (66.0 mg, 1.18 μmol) を加えた。さらに滴下ロートを用いて臭素 (1.80 mL, 41.8 mol) を30分間以上かけて加え室温で12時間攪拌した。水を加え反応を停止後濾過した。得られた残渣を真空で乾燥させ **47** (6.39 g, 71%) を得た。

Compound **46**: white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.01 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.26 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 56.6, 109.3, 112.9, 122.8, 127.2, 143.2, 151.7, 190.9; IR (ATR): 3186, 1662, 1562 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 232 (90), 231 $[\text{M}]^+$ (100), 230 (90), 229 $[\text{M}]^+$ (100), 79 (20), 51 (10); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$ 229.9579; found 229.9574; mp: 204.8–206.6 $^\circ\text{C}$.

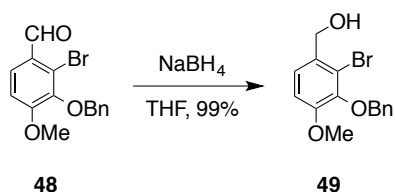
3-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzaldehyde (**48**)



47 (4.36 g, 18.9 mmol) と炭酸カリウム (5.24 g, 37.9 mmol) の無水DMF溶液 (95 mL) に臭化ベンジル (2.47 mL, 20.9 mmol) を加え65 $^\circ\text{C}$ に加熱し、18時間攪拌した。水を加えて反応を停止後、水層を Et_2O で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して **48** (5.50 g, 91%) を得た。

Compound **48**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.97 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.37–7.43 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.28 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 56.3, 74.8, 110.9, 123.6, 126.6, 127.4, 128.3, 128.4, 128.5, 136.6, 145.1, 158.8, 191.1; IR (ATR) 2941, 2862, 1680, 1579, 1562, 1486, 1456, 1440, 1422 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 322 $[\text{M}]^+$ (60), 320 $[\text{M}]^+$ (60), 241(40), 91 (100), 65 (70); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ 320.0048; found 320.0049.

3-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxyphenylmethanol (**49**)

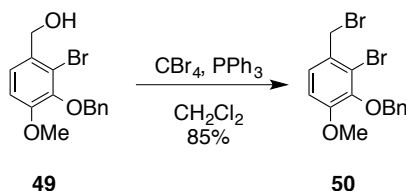


アルゴン気流下、**48** (1.00 g, 3.13 mmol) の無水 THF 溶液 (31 mL) を 0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (242 mg, 6.25 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止後、水層を EtOAc で抽出し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 2:1) で精製して **49** (1.00 g, 99%) を得た。

Compound **49**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (1H, s), 3.85 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.38 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=7.4$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 56.1, 65.0, 74.6, 111.2, 118.8, 124.3, 128.1, 128.3, 128.4, 132.8, 137.1, 145.2, 153.2; IR (ATR): 3334, 2938,

1594, 1484, 1455, 1439, 1417 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 324 $[\text{M}]^+$ (30), 322 $[\text{M}]^+$ (30), 243 (60), 216 (50), 214 (50), 91 (100), 65 (20); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ 322.0205; found 322.0208.

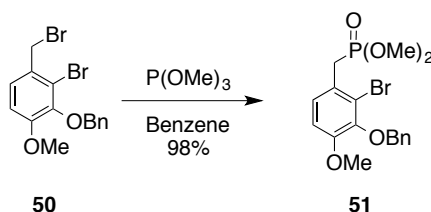
2-Benzyloxy-3-bromo-4-bromomethyl-1-methoxybenzene (**50**)



アルゴン気流下、**49** (1.00 g, 3.09 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (31 mL) 溶液を 0°C に冷却し、四臭化炭素 (1.13 g, 3.40 mmol)、トリフェニルフォスフィン (893 mg, 3.40 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応終了後、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:Et₂O = 10:1) で精製して **50** (1.00 g, 85%) を得た。

Compound **38**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (3H, s), 4.70 (2H, s) 5.03 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 7.39 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=6.4$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 56.2, 65.2, 74.6, 111.2, 119.0, 124.4, 128.1, 128.4, 128.5, 132.8, 137.1, 145.4, 153.3; IR (ATR): 3356, 2939, 1594, 1486, 1455, 1439, 1417 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 388 $[\text{M}]^+$ (20), 386 $[\text{M}]^+$ (20), 384 $[\text{M}]^+$ (20), 307 (60), 305 (60), 216 (50), 214 (50), 91 (100); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$ 383.9361; found 383.9363.

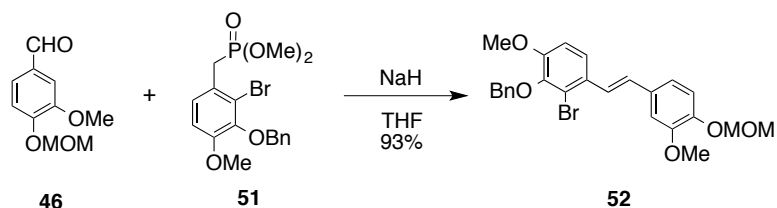
Dimethyl (3-(benzyloxy)-2-bromo-4-methoxybenzyl)phosphonate (**51**)



50 (2.78 g, 7.21 mmol) と亜リン酸トリメチル (2.55 mL, 21.6 mmol) のベンゼン溶液を 90°C で 12 時間加熱還流した。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製して、**51** (2.92 g, 98%) を得た。

Compound **51**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.40 (2H, d, $J=21.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.8, 8.6$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.37 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=6.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 31.4, 32.5, 52.7, 52.8, 55.9, 74.3, 111.3, 113.3, 121.0, 120.9, 121.0, 124.0, 124.0, 126.3, 126.3, 127.9, 128.2, 128.3, 136.9, 145.2, 145.2, 152.6, 152.6; IR (ATR): 2952, 1594, 1485, 1456, 1440, 1417 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 416 $[\text{M}]^+$ (20), 414 $[\text{M}]^+$ (20), 335 (60), 244 (50), 91 (100); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrO}_5\text{P}$ 414.0232; found 414.0226.

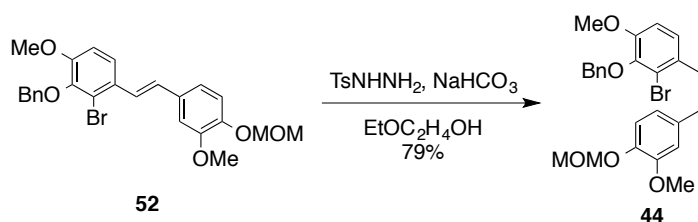
(E)-2-Benzyloxy-3-bromo-1-methoxy-4-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)styryl)benzene (**52**)



アルゴン気流下、**51** (477 mg, 1.15 mmol) の無水THF溶液 (9 mL) を0 °Cに冷却し、60% 水素化ナトリウム (46.0 mg, 1.15 mmol) を加え30分間攪拌した。次いで **46** (150 mg, 766 μ mol) の無水THF溶液 (2 mL) を加え、室温で7.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止後、水層をEtOAcで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:Hexane = 2:1) で精製して**52** (344 mg, 93%) を得た。

Compound **52**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=1.9, 8.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.40 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=7.3$ Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 56.0, 56.2, 56.2, 74.6, 95.5, 109.5, 111.6, 116.3, 119.9, 120.3, 121.8, 126.2, 128.1, 128.3, 128.5, 129.5, 131.0, 132.1, 137.2, 145.3, 146.4, 149.9, 153.0; IR (ATR): 2938, 1589, 1507, 1478 cm⁻¹; EIMS m/z (rel. int.): 486 [M]⁺ (80), 484 [M]⁺ (80), 91 (100) 45 (30); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₂₅H₂₅BrO₅ 484.0885; found 484.0893.

2-Benzyloxy-3-bromo-1-methoxy-4-(3-methoxy-4-(methoxymethoxy)phenethyl)benzene (**44**)

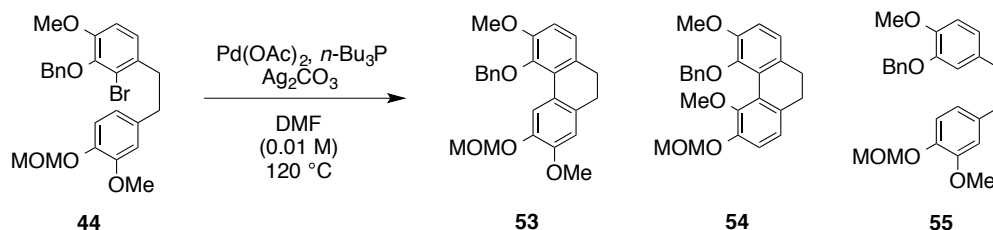


52 (73.0 mg, 151 μ mol) のEtOC₂H₄OH溶液 (2 mL) にTsNHNH₂ (281 mg, 1.50 mmol) と炭酸水素ナトリウム (126 mg, 1.50 mmol) を加え、135 °Cで14時間加熱環流した。反応終了後、Celite® 535RVSで濾過し、水を加えEtOAcで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:Et₂O = 9:1) で精製して**44** (58.0 mg, 79%) を得た。

Compound **44**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.82–2.85 (2H, m), 2.97–3.00 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.39 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=7.1$ Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 36.0, 38.1, 55.8, 56.1, 56.2, 74.5, 95.7, 111.2, 112.3, 116.5, 120.5, 120.5,

125.2, 128.0, 128.3, 128.4, 134.0, 136.1, 137.3, 144.6, 145.3, 149.5, 152.0; IR (ATR): 2937, 1593, 1506, 1476 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 488 $[\text{M}]^+$ (60), 486 $[\text{M}]^+$ (60), 230 (40), 227 (40), 181 (60), 151 (50), 91 (100), 45 (60); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrO}_5$ 486.1042; found 486.1048.

5-Benzyloxy-2, 6-dimethoxy-3-methoxymethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (**53**)



アルゴン気流下、**44** (15.5 mg, 31.9 μmol) の無水DMF溶液 (3.1 mL) に炭酸銀 (26.2 mg, 95.7 μmol)、酢酸パラジウム (1.4 mg, 6.39 μmol)、トリ-*n*-ブチルフォスフィン (2.6 μL , 6.38 μmol) を加え、120 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し、12時間攪拌した。反応終了後、Celite[®]535RVSで濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して**53** (3.0 mg, 23%) と**54** (2.0 mg, 15%) を得た。

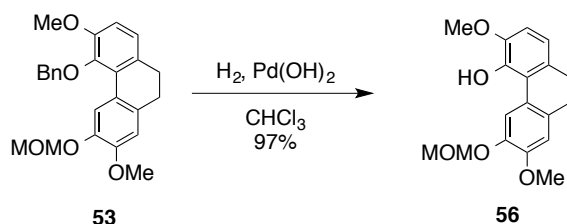
Compound **53**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.72 (4H, br s), 3.36 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.82 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26–7.30 (3H, m), 7.40 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 8.26 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.7, 29.8, 55.8, 56.0, 56.1, 74.5, 95.6, 110.3, 110.9, 117.9, 123.0, 125.2, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 131.4, 133.5, 137.6, 144.2, 145.2, 148.9, 152.3; IR (ATR): 2933, 2834, 1599, 1509, 1464, 1437, 1409 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 406 $[\text{M}]^+$ (100), 315 (70), 283 (60), 268 (50), 239 (60), 91 (40), 45 (20); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_5$ 406.1780; found 406.1784.

Compound **54**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.92–2.95 (2H, m), 3.27–3.30 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J=1.9, 7.5$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.2, 35.7, 55.8, 56.1, 56.2, 69.5, 95.6, 111.2, 112.1, 116.6, 120.4, 123.5, 124.1, 125.1, 126.1, 127.1, 127.9, 130.5, 133.8, 136.1, 144.6, 145.6, 147.2, 149.6; IR (ATR): 2927, 2852, 1725, 1595, 1513, 1464, 1417 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 406 $[\text{M}]^+$ (60), 225 (100), 165 (50); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_5$ 406.1780; found 406.1786.

Compound **55**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (4H, s), 3.53 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=1.9, 8.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=1.9, 8.3$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.83 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.46 (2H, t, $J=7.6$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 37.4, 37.6, 55.7, 55.8, 56.0, 56.1, 71.1, 95.6, 111.9, 112.3, 112.3, 114.9, 116.5, 120.5, 121.0, 127.3, 127.7, 128.4, 134.2, 136.2, 137.3, 144.6, 147.9, 148.0, 149.5; IR (ATR): 2932,

1589, 1510, 1454, 1419 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 408 $[\text{M}]^+$ (100), 227 (100), 181 (80), 151 (40), 91 (90), 45 (20); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 408.1937; found 408.1945.

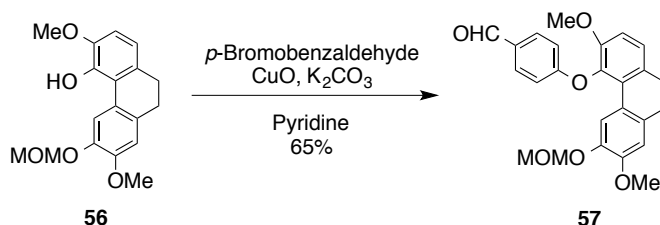
3,7-Dimethoxy-6-methoxymethoxy-9,10-dihydrophenanthren-4-ol (**56**)



53 (32.1 mg, 79.1 μmol) の CHCl_3 溶液 (1 mL) に $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3.0 mg) を加え、水素気流下24時間激しく攪拌した。反応終了後、Celite[®]535RVSで濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して**56** (24.2 mg, 97%) を得た。

Compound **56**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.74 (4H, br s) 3.55 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s) 5.28 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.78 (1H, s), 8.32 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.8, 29.8, 55.9, 56.3, 56.4, 95.9, 108.4, 111.2, 117.5, 118.1, 120.5, 125.4, 131.5, 133.1, 142.8, 144.2, 145.7, 148.5; IR (ATR): 3485, 2938, 2836, 1601, 1509, 1448, 1400 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 316 $[\text{M}]^+$ (100), 284 (20), 211 (20), 45(20); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 316.1311; found 316.1309.

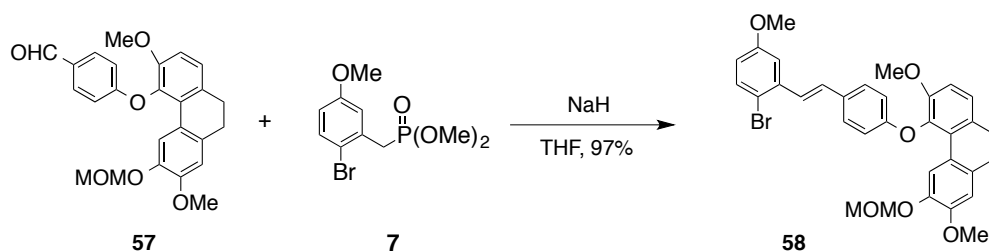
4-((3,7-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)-9,10-dihydrophenanthren-4-yl)oxy)benzaldehyde (**57**)



アルゴン気流下、*p*-ブロモベンズアルデヒド (43.1 mg, 233 μmol)、炭酸カリウム (42.9 mg, 311 μmol) と酸化銅 (II) (18.5 mg, 233 μmol) の無水ピリジン溶液 (1 mL) に **56** (49.2 mg, 156 μmol) の無水ピリジン溶液 (0.5 mL) を加え、125 $^\circ\text{C}$ で24時間加熱環流した。反応終了後、Celite[®]535RVSで濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して**57** (41.2 mg, 65%) を得た。

Compound **57**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.76–2.81 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.05 (1H, s), 9.84 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.6, 29.8, 55.7, 56.0, 56.1, 95.8, 110.5, 111.1, 115.4, 116.8, 123.8, 125.1, 128.7, 130.6, 131.8, 131.8, 133.6, 139.0, 144.8, 149.0, 151.3, 163.9, 190.8; IR (ATR): 2941, 2836, 1692, 1596, 1508, 1436 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 421 (50), 420 $[\text{M}]^+$ (100), 390 (50), 45 (20); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_6$ 420.1573; found 420.1577.

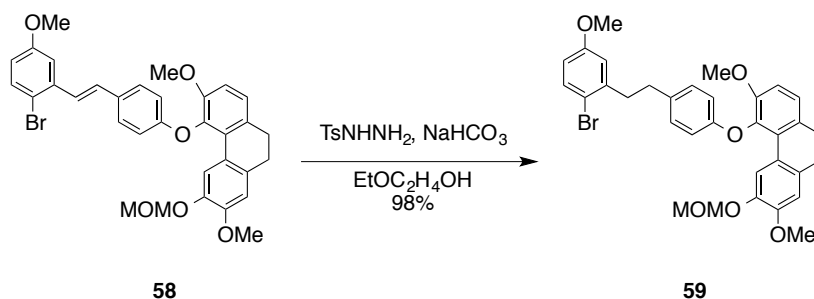
(*E*)-5-(4-(2-Bromo-5-methoxystyryl)phenoxy)-2,6-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-9,10-dihydrophenanthrene (**58**)



アルゴン気流下、**7** (21.4 mg, 69.4 μmol) の無水 THF 溶液 (0.25 mL) を 0 °C に冷却し、60 % 水素化ナトリウム (4.1 mg, 104 μmol) を加え 30 分間攪拌した。次いで **57** (14.6 mg, 34.7 μmol) の無水 THF 溶液 (0.1 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止後、水層を EtOAc で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:Hexane = 1:1) で精製して **58** (20.3 mg, 97%) を得た。

Compound **58**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.75–2.79 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=3.0, 8.8$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.12 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.6, 29.9, 55.5, 55.7, 56.0, 56.2, 95.9, 110.5, 111.1, 111.5, 114.7, 114.8, 115.2, 117.2, 124.2, 124.6, 125.5, 128.0, 128.9, 130.4, 131.1, 131.7, 133.5, 133.6, 138.1, 139.7, 144.7, 149.0, 151.7, 158.0, 159.0; IR (ATR): 2939, 2835, 1594, 1505, 1458 cm⁻¹; EIMS m/z (rel. int.): 604 [M]⁺ (100), 602 [M]⁺ (100), 574 (20), 572 (20), 478 (10), 446 (10), 357 (10), 235 (10), 165 (10), 45 (20); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₃H₃₁BrO₆ 602.1304; found 602.1306.

5-(4-(2-Bromo-5-methoxyphenethyl)phenoxy)-2,6-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-9,10-dihydrophenanthrene (**59**)

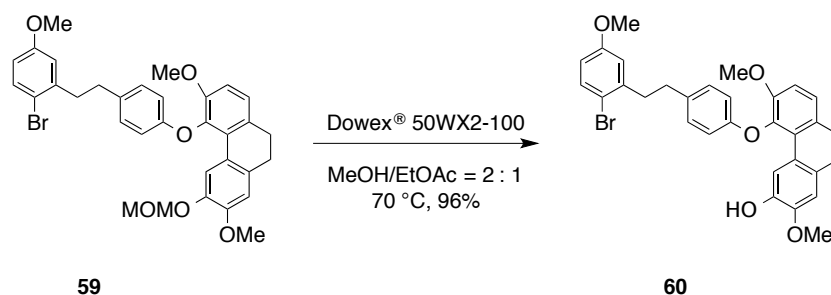


58 (46.7 mg, 77.6 μmol) の EtOC₂H₄OH 溶液 (1 mL) に TsNHNH₂ (144 mg, 776 μmol) と炭酸水素ナトリウム (65.1 mg, 776 μmol) を加え、135 °C で 12 時間加熱環流した。反応終了後、水を加え、水層を Et₂O で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナト

リウムで乾燥させた。濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:Et₂O = 9:1) で精製して **59** (46.0 mg, 98%) を得た。

Compound **59**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.74–2.79 (6H, m), 2.88–2.90 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.61 (1H, dd, *J*=3.0, 8.6 Hz), 6.65 (1H, d, *J*=3.0 Hz), 6.71 (1H, s), 6.75 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 6.83 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 7.02 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.07 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 7.39 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 8.15 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.7, 29.9, 35.3, 38.7, 55.3, 55.7, 56.0, 56.2, 95.9, 110.6, 111.0, 113.4, 114.6, 114.8, 116.0, 117.4, 124.4, 124.5, 129.0, 129.2, 131.6, 133.2, 133.5, 134.1, 140.0, 142.0, 144.6, 148.9, 151.9, 156.1, 158.8; IR (ATR): 2934, 2834, 1601, 1570, 1504, 1464, 1437, 1411 cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel. int.): 606 [M]⁺ (100), 604 [M]⁺ (100), 560 (20), 480 (20), 405 (20), 373 (30), 361 (40), 239 (20), 45 (20); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₃H₃₃BrO₆ 604.1461; found 604.1465.

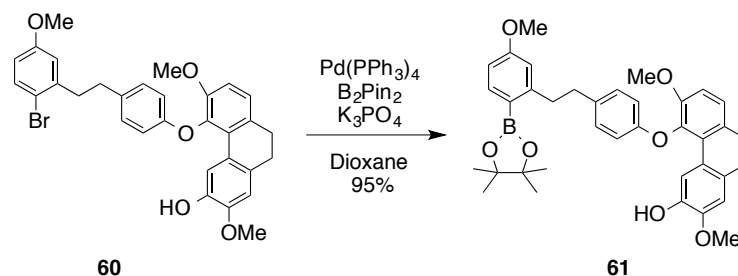
5-(4-(2-Bromo-5-methoxyphenethyl)phenoxy)-2,6-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthren-3-ol
(**60**)



59 (288 mg, 476 μmol) の MeOH:EtOAc = 2:1 溶液 (5 mL) に Dowex[®] 50WX2-100 を加え、70 °C に加熱し、12 時間攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して **60** (256 mg, 96%) を得た。

Compound **60**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.71–2.79 (6H, m), 2.89–2.92 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.31 (1H, s), 6.61 (1H, dd, *J*=2.9, 8.6 Hz), 6.64 (1H, d, *J*=2.9 Hz), 6.68 (1H, s), 6.74 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.83 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.02 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.06 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.39 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.87 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.9, 29.9, 35.3, 38.7, 55.4, 55.8, 56.3, 110.0, 110.7, 113.5, 114.8, 114.8, 115.0, 115.9, 124.2, 124.9, 129.0, 129.3, 131.2, 131.8, 133.2, 134.0, 140.5, 142.0, 143.6, 145.6, 151.9, 156.2, 158.8; IR (ATR): 3517, 2935, 1592, 1505, 1460, 1437 cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel. int.): 562 [M]⁺ (50), 560 [M]⁺ (50), 480 (10), 361 (100); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₁H₂₉BrO₅ 560.1198; found 560.1197.

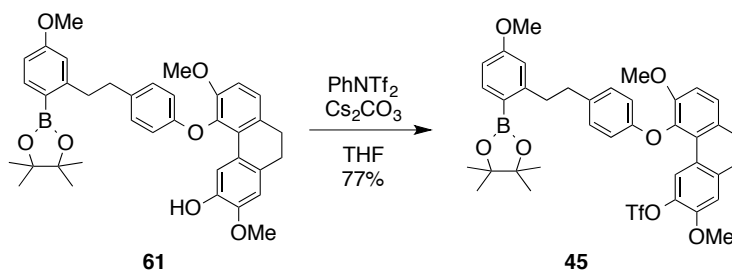
2,6-dimethoxy-5-(4-(5-methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenethyl)phenoxy)-9,10-dihydrophenanthren-3-ol (**61**)



アルゴン気流下、**60** (256 mg, 456 μmol)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (52.7 mg, 45.6 μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (236 mg, 912 μmol) とリン酸三カリウム (291 mg, 1.37 mmol) の無水ジオキササン溶液 (5 mL) を 100 °C に加熱し、16.5 時間攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:Et₂O = 3:2) で精製して **61** (263 mg, 95%) を得た。

Compound **61**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (12H, s), 2.71–2.78 (6H, m), 3.05–3.09 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.34 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.74 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.89 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz): δ 24.9, 29.9, 29.9, 38.9, 39.0, 55.0, 55.8, 56.3, 83.2, 110.0, 110.6, 110.8, 114.6, 114.6, 115.1, 115.1, 124.1, 129.0, 129.3, 131.1, 131.8, 135.5, 138.2, 140.6, 143.6, 145.6, 151.7, 152.0, 156.0, 161.8; IR (ATR): 3522, 2934, 1601, 1567, 1567, 1505, 1436 cm⁻¹; EIMS m/z (rel. int.): 608 [M]⁺ (100), 361 (100); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₇H₄₁BO₇ 608.2945; found 608.2952.

2,6-Dimethoxy-5-(4-(5-methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenethyl)phenoxy)-9,10-dihydrophenanthren-3-yl trifluoromethanesulfonate (**45**)

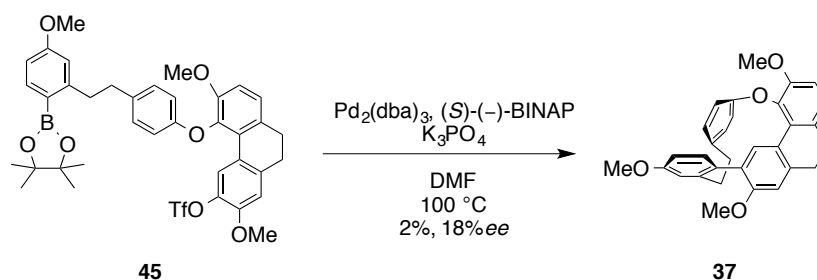


アルゴン気流下、**61** (190 mg, 313 μmol) の無水 THF 溶液 (3 mL) に *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (224 mg, 626 μmol) と炭酸セシウム (153 mg, 470 μmol) を加え室温で 27 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止後、水層を Et₂O で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 4:1) で精製して **45** (180 mg, 77%) を得た。

Compound **45**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (12H, s), 2.73–2.76 (2H, m),

2.81 (4H, br s), 3.05–3.09 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.71–6.74 (3H, m), 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.12 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 24.9, 29.0, 30.3, 38.9, 39.0, 55.0, 56.1, 56.3, 83.2, 110.6, 111.5, 112.2, 114.4, 115.1, 117.4, 119.9, 122.4, 124.5, 125.0, 127.6, 129.3, 131.2, 136.0, 137.0, 138.3, 140.3, 140.4, 150.1, 151.6, 152.0, 155.6, 161.8; IR (ATR): 2937, 1604, 1504, 1418 cm^{-1} ; FABMS m/z (rel. int.): 779 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 740 $[\text{M}]^+$ (20), 641 (10), 493 (20); HR-FABMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}_9\text{SB}$ 740.2438; found 740.2441.

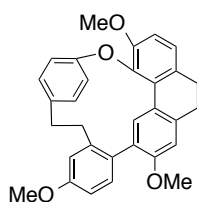
Trimethyl cavicularin (**37**)



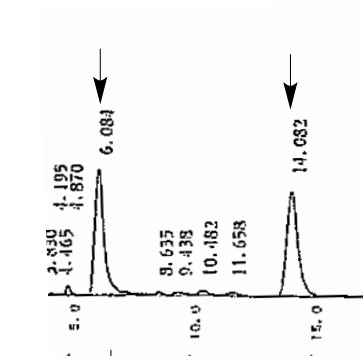
アルゴン気流下、**45** (13.9 mg, 18.8 μmol) の無水 DMF 溶液 (4 mL) にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (1.7 mg, 1.88 μmol)、(S)-(-)-BINAP (2.3 mg, 3.75 μmol) とリン酸三カリウム (11.9 mg, 56.3 μmol) を加え、100 °C に加熱し、12 時間シールドチューブ内で攪拌した。反応終了後、Celite[®]535RVS で濾過し濾液をトルエンと共沸させ濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 3:1) で精製して **37** (0.2 mg, 2%) を得た。

Compound **37**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.18 (1H, ddd, $J=3.5, 13.0, 13.0$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz), 2.54 (1H, ddd, $J=3.5, 13.0, 13.0$ Hz), 2.67–2.93 (5H, m), 3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.98 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.08 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.54 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.5, 8.0$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.7, 30.5, 31.1, 37.8, 38.1, 55.2, 56.7, 108.8, 110.6, 111.3, 114.0, 115.3, 117.8, 122.1, 122.1, 124.3, 126.9, 127.1, 129.6, 130.2, 131.7, 132.1, 132.6, 134.4, 139.6, 141.1, 142.1, 151.7, 154.2, 154.3, 158.6; IR (ATR): 2919, 2844, 1602, 1504, 1461 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 464 $[\text{M}]^+$ (100), 373 (40); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_4$ 464.1088; found 464.1982; 18% ee.

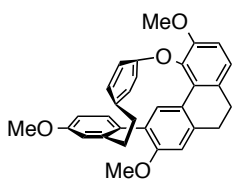
Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
 Solvent : Hex : *i*-PrOH
 Flow rate : 1 mL/min
 Detector : UV 254 nm



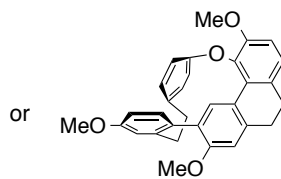
(±)-37



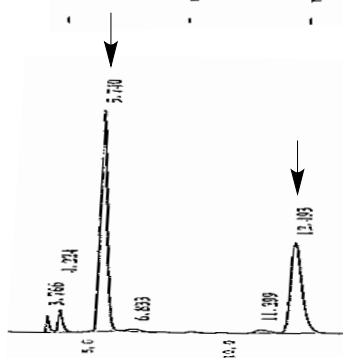
Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
 Solvent : Hex : *i*-PrOH
 Flow rate : 1 mL/min
 Detector : UV 254 nm



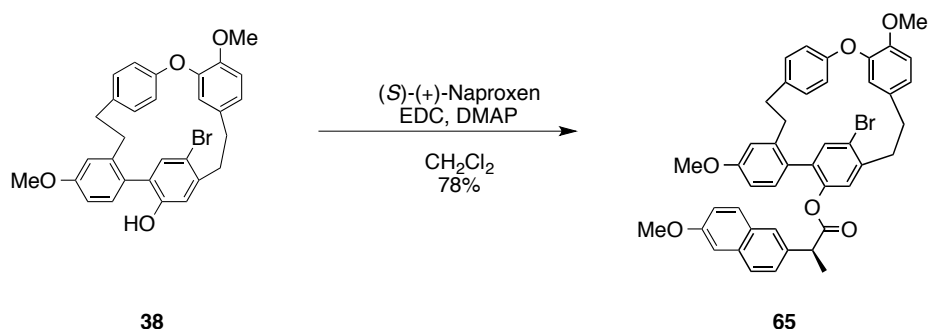
(-)-37



(+)-37



10'-Bromo-dimethyl-(*S*)-(+)-naproxen-riccardin C (**65**)

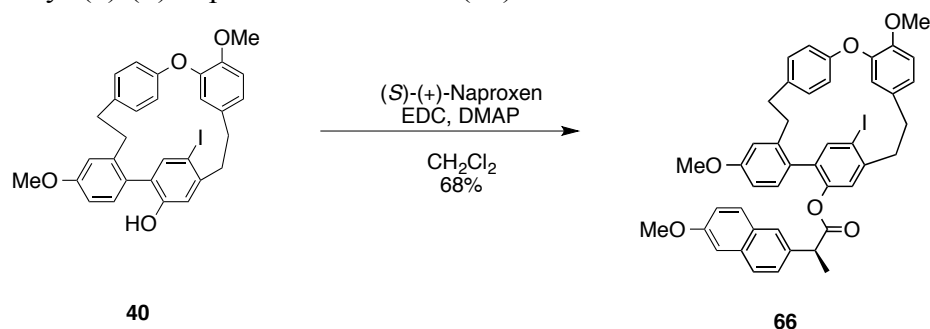


アルゴン気流下、**38** (3.9 mg, 7.36 μ mol)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (1.5 mg, 12.2 μ mol)、EDC (2.1 mg, 11.4 μ mol) と (*S*)-(+)-ナプロキセン (2.5 mg, 11.4 μ mol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (73 μ L) を室温で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止後、水層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane: Et_2O = 1:1) で精製して **65** (4.3 mg, 78%) をジアステレオマーの混合物として得た。

Compound **65**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.47 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 2.43–2.47 (2H, m), 2.57–2.71 (7H, m), 2.78–2.86 (5H, m), 3.00–3.06 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.79 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.26 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.29 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.35 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.60–6.66 (3H, m), 6.71–6.81 (11H, m), 6.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=1.7, 8.4$ Hz), 7.13–7.16 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.23–7.26 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.53–7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=9.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.3, 18.6, 35.0, 35.2, 36.2, 36.4, 37.3, 38.0, 38.1, 45.4, 45.5, 55.0, 55.0, 55.2, 55.3,

55.3, 56.2, 105.5, 105.6, 111.4, 111.6, 111.9, 112.0, 115.2, 115.4, 115.5, 118.9, 119.0, 121.3, 121.4, 121.6, 122.3, 122.6, 122.6, 124.7, 124.8, 124.9, 125.9, 126.0, 126.1, 127.2, 127.3, 127.4, 128.8, 129.3, 129.3, 129.4, 125.0, 131.7, 132.0, 133.2, 133.7, 133.8, 133.9, 134.5, 134.5, 136.4, 136.6, 139.4, 139.5, 140.5, 140.5, 142.3, 142.7, 146.7, 146.8, 147.0, 149.2, 149.2, 152.7, 152.9, 157.6, 157.7, 159.4, 159.7, 172.7, 172.8; IR (ATR): 2933, 2836, 1751, 1633, 1606, 1505, 1473, 1420 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 744 $[\text{M}]^+$ (50), 742 $[\text{M}]^+$ (40), 532 (20), 530 (20), 450 (30), 212 (50), 185 (100); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{Br}$ 742.1930; found 742.1925.

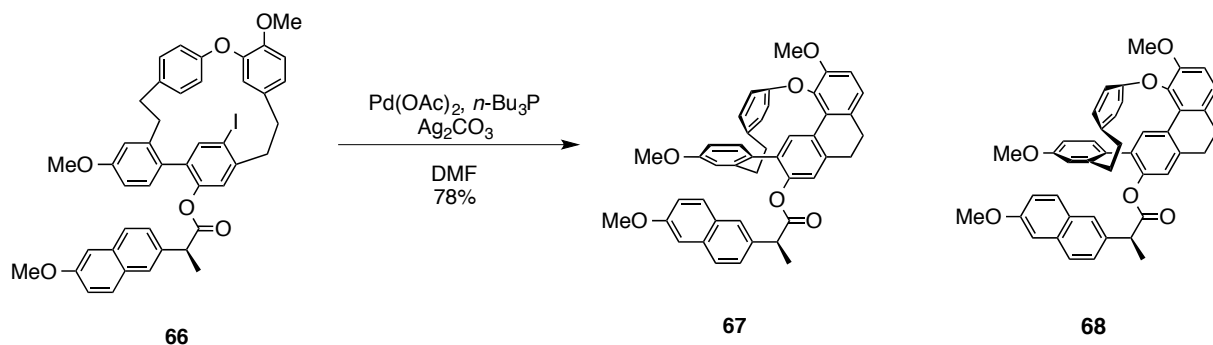
10'-Iodo-dimethyl-(*S*)-(+)-naproxen-riccardin C (**66**)



アルゴン気流下、**40** (12.0 mg, 26.5 μmol)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (0.5 mg, 3.59 μmol)、EDC (5.2 mg, 26.9 μmol) と (*S*)-(+)-ナプロキセン (6.2 mg, 26.9 μmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液 (180 μL) を室温で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止後、水層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 3:1) で精製して **66** (9.7 mg, 68%) をジアステレオマーの混合物として得た。

Compound **66**: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.46 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.40–2.42 (2H, m), 2.53–2.64 (2H, m), 2.53–2.64 (4H, m), 2.70–2.88 (10H, m), 3.64 (3H, s), 3.77–3.81 (1H, m), 3.83–3.89 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.23 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.25 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.36 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J=2.5, 8.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.30–6.89 (14H, m), 6.88 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.11–7.17 (4H, m), 7.39 (1H, s), 7.53–7.54 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.64 (2H, t, $J=8.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 18.3, 18.7, 21.5, 35.0, 35.3, 36.6, 36.8, 38.0, 38.1, 41.3, 45.4, 45.5, 55.0, 55.0, 55.3, 55.3, 56.2, 56.2, 97.7, 97.9, 105.5, 105.6, 111.4, 111.6, 112.0, 112.1, 115.1, 115.5, 115.5, 115.6, 118.9, 119.0, 121.8, 122.3, 122.4, 122.7, 122.7, 123.7, 123.8, 125.3, 125.9, 126.0, 126.0, 126.1, 126.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.7, 128.9, 129.1, 129.3, 129.3, 129.6, 131.8, 132.1, 132.9, 133.7, 133.8, 133.9, 134.2, 134.5, 134.6, 137.9, 139.4, 139.6, 142.3, 142.7, 143.0, 143.3, 144.0, 147.0, 147.8, 147.9, 149.3, 149.3, 152.6, 152.8, 157.6, 157.7, 159.4, 159.7, 172.5, 172.7; IR (ATR): 2933, 2835, 1750, 1633, 1605, 1505, 1485, 1469, 1442, 1420 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 790 $[\text{M}]^+$ (40), 578 (10), 450 (10), 212 (30), 185 (100), 44 (30); HR-EIMS: $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{I}$ 790.1791; found 790.1797.

Dimethyl-(*S*)-(+)-naproxen-cavicularin (**67**)

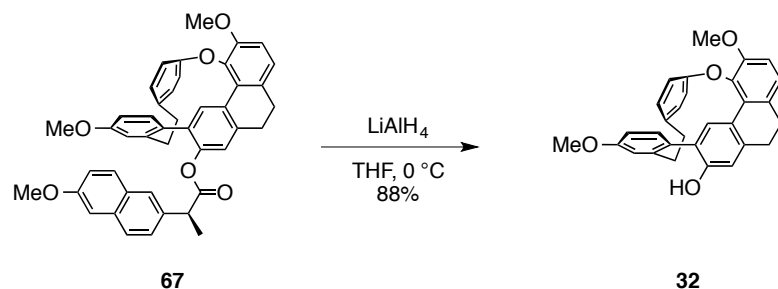


アルゴン気流下、**66** (2.6 mg, 3.29 μmol) の無水 DMF 溶液 (500 μL) に炭酸銀 (1.0 mg, 3.62 μmol)、酢酸パラジウム (0.15 mg, 0.658 μmol)、トリ-*n*-ブチルフォスフィン (0.14 μL , 0.658 μmol) を加え、120 $^\circ\text{C}$ に加熱し、6 時間攪拌した。反応終了後、Celite[®] 535RVS で濾過し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane:Et₂O = 1:1) で精製して **67** (0.9 mg, 41%) と **68** (0.8 mg, 37%) を得た。

Compound **67**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.03–2.09 (2H, m), 2.28–2.36 (2H, m), 2.62–2.76 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.79 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.94–5.98 (2H, m), 6.15 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.32 (1H, br d, $J=8.5$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.2, 8.5$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.00–7.03 (2H, m), 7.12 (1H, br s), 7.16 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.52 (1H, br d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (1H, br d, $J=8.5$ Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.5, 29.7, 30.2, 30.3, 37.3, 37.9, 45.5, 54.9, 55.3, 56.7, 105.6, 111.0, 111.4, 114.2, 114.8, 117.8, 118.8, 119.8, 122.2, 123.7, 125.8, 125.9, 127.1, 127.1, 128.8, 129.3, 129.4, 129.7, 130.2, 130.8, 132.3, 133.1, 133.6, 134.4, 134.7, 139.1, 140.8, 141.6, 145.5, 151.6, 154.3, 157.5, 158.4, 172.3; IR (ATR): 2926, 2844, 1751, 1605, 1504, 1484, 1467, 1439, 1416 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 662 [M]⁺ (50), 450 (100), 212 (30), 185 (100); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₄₄H₃₈O₆ 662.2668; found 662.2674; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30.0$ ($c=0.500$, CHCl₃).

Compound **68**: colorless oil; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 2.18 (1H, dt, $J=3.7, 13.0$ Hz), 2.44 (1H, dt, $J=3.4, 12.2$ Hz), 2.59–2.81 (6H, m), 3.69 (1H, q, $J=7.4$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.99 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.05 (1H, dd, $J=1.9, 8.3$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.70–6.74 (3H, m), 6.79 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz); IR (ATR): 2927, 2849, 1750, 1606, 1505, 1487, 1418 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 662 [M]⁺ (40), 450 (100), 359 (10), 212 (30), 185 (90); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₄₄H₃₈O₆ 662.2668; found 662.2677; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -10.4$ ($c=0.500$, CHCl₃).

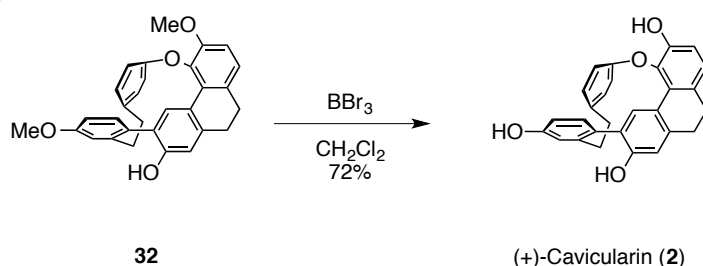
Dimethylcavicularin (**32**)



アルゴン気流下、**67** (0.5 mg, 0.755 μmol) の無水 THF 溶液 (200 μL) を 0 °C に冷却し、水素化リチウムアルミニウム (0.1 mg, 2.64 μmol) を加え、30 分間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム四水和物水溶液を加え反応を停止後、水層を Et₂O 抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane: Et₂O = 1:1) で精製して **32** (0.3 mg, 88%) を得た。

Compound **32**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.28 (1H, ddd, $J=3.7, 12.4, 12.7$ Hz), 2.55 (1H, ddd, $J=3.4, 12.4, 12.5$ Hz), 2.62–2.80 (4H, m), 2.92 (1H, ddd, $J=3.4, 3.7, 12.2$ Hz), 2.98 (1H, ddd, $J=3.4, 3.7, 12.7$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.76 (1H, s), 6.03 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 6.23 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 6.52 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.73 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 6.87–6.92 (3H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.4, 30.6, 37.7, 38.2, 55.3, 56.7, 110.7, 112.9, 113.4, 114.4, 115.9, 117.9, 122.3, 124.2, 124.3, 124.3, 127.4, 128.9, 129.9, 131.4, 131.5, 132.8, 133.9, 140.4, 141.1, 141.4, 150.2, 151.7, 154.5, 159.5; IR (ATR): 3425, 2929, 2855, 1604, 1565, 1505, 1420 cm^{-1} ; EIMS m/z (rel. int.): 450 [M]⁺ (100), 359 (50), 225 (10); HR-EIMS: [M]⁺ calcd for C₃₀H₂₆O₄ 450.1831; found 450.1840; $[\alpha]_D^{21} = +117.2$ ($c=0.767$, CHCl₃).

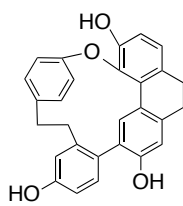
(+)-Cavicularin (**2**)



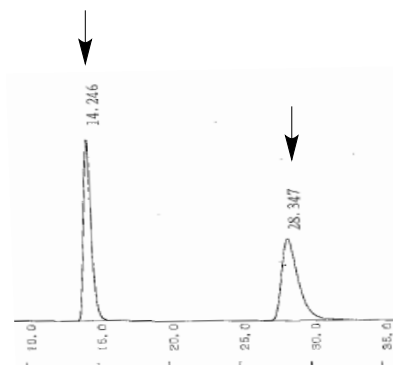
32 (1.8 mg, 4.00 μmol) の無水 CH₂Cl₂ 溶液 (1 mL) を 0 °C に冷却し、三臭化ホウ素 (10.2 μL , 10.2 μmol , 1M in CH₂Cl₂) を加え 24 時間攪拌した。水を加えて反応を停止後、水層を CH₂Cl₂ で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Hexane: EtOAc = 7:3) で精製して (+)-cavicularin (**2**) (1.2 mg, 72%) を得た。

Cavicularin (**2**): colorless oil; $[\alpha]_D^{22} = +115.7$ ($c=0.700$, MeOH). 97.9% ee.

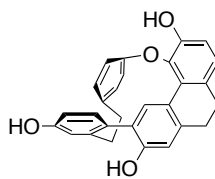
Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
Solvent : Hex : *i*-PrOH
Flow rate : 1 mL/min
Detector : UV 254 nm



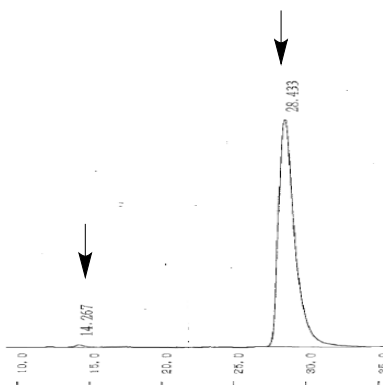
(±)-Cavicularin (2)



Column : 4.6 x 150 mm, Kromasil 3-CelluCoat
Solvent : Hex : *i*-PrOH
Flow rate : 1 mL/min
Detector : UV 254 nm



(+)-Cavicularin (2)



参考文献

- 1) 丁恒山, 中国药用孢子植物, 上海科学技术出版社 (1982).
- 2) a) Y. Asakawa, “*Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*” eds. W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, Springer-Verlag, New York, **42**, 1–285 (1982).
b) Y. Asakawa, “*Bryophytes, Their Chemistry and Chemical Taxonomy*” eds. H. D. Zinsmeister, R. Mues, Oxford University Press, Oxford, 369–435 (1990).
c) Y. Asakawa, “*Bryophyte Development: Physiology and Biochemistry*” eds. R. N. Chopra, S. C. Bhatla, CRC Press, Boca Raton, 260–287 (1990).
d) Y. Asakawa, “*Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*” eds. W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, Springer-Verlag, New York, **65**, 1–618 (1995).
e) Y. Asakawa, A. Ludwiczuk, F. Nagashima. “*Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*” eds. A. D. Kinghorn, H. Falk, J. Kobayashi, Springer-Verlag, New York, **95**, 1–796 (2013).
f) S. Friederich, M. Rueffer, Y. Asakawa, M. H. Zenk, *Phytochemistry*, **52**, 1195–1202 (1999).
g) S. Friederich, U. H. Maier, B. Deus-Meumanr, Y. Asakawa, M. H. Zenk, *Phytochemistry*, **50**, 589–598 (1999).
- 3) T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Buchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.*, 877–878 (1998).
- 4) Y. Fukuyama, M. Kodama, Y. Asakawa, 有機合成化学協会誌, **58**, 654–665 (2000).
- 5) Y. Asakawa, M. Toyota, R. Matsuda, K. Takikawa, T. Takemoto, *Phytochemistry*, **22**, 1413–1415 (1983).
- 6) Y. Asakawa, R. Matsuda, *Phytochemistry*, **21**, 2143–2144 (1982).
- 7) Y. Asakawa, M. Tori, K. Takikawa, H. G. Krishnamurty, S. K. Kar, *Phytochemistry*, **26**, 1811–1816 (1987).
- 8) Y. Asakawa, M. Toyota, H. Bischler, O. E. Campbell, S. Hattori, *J. Hattori Bot. Lab.*, **57**, 383–389 (1984).
- 9) T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6295–6298 (1987).
- 10) U. Martini, J. Zapp, H. Becker, *Phytochemistry*, **47**, 89–96 (1998).
- 11) J. Qu, C. Xie, H. Guo, W. Yu, H. Lou, *Phytochemistry*, **68**, 1767–1774 (2007).
- 12) M. Toyota, T. Yoshida, Y. Kan, S. Takaoka, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4745–4748 (1996).
- 13) T. Hashimoto, T. Yoshida, Y. Kan, S. Takaoka, M. Tori, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 909–910 (1994).
- 14) Y. Asakawa, *Rev. Latinoam. Quim.*, **14**, 109 (1984).

- 15) 松田讓, *有機合成化学協会誌*, **55**, 152–158 (1997).
- 16) N. Tamehiro, Y. Sato, T. Suzuki, T. Hashimoto, Y. Asakawa, S. Yokohama, T. Kawanishi, Y. Ohno, K. Inoue, T. Nagano, T. Nishimaki–Mogami, *FEBS Lett.*, **57**, 5299–5304 (2005).
- 17) D. C. Harrowven, S. L. Kostiuk, *Nat. Prod. Rep.*, **29**, 223–242 (2012).
- 18) M. Iyoda, M. Sakaitani, H. Otsuka, M. Oda, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4777–4780 (1985).
- 19) M. Kodama, Y. Shiobara, H. Sumitomo, K. Matsumura, M. Tsukamoto, C. Harada, *J. Org. Chem.*, **53**, 72–77 (1988).
- 20) A. Speicher, J. Holz, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2986–2989 (2010).
- 21) A. Gottsegen, M. Nogradi, B. Vermes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 315–320 (1990).
- 22) A. Speicher, M. Groh, M. Hennrich, A. M. Huynh, *Eur. J. Org. Chem.*, 6760–6778 (2010).
- 23) Y. Fukuyama, H. Yaso, K. Nakamura, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 105–108 (1999).
- 24) H. Takiguchi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Chem. Lett.*, **40**, 1069–1071 (2011).
- 25) T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Buchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.*, 877–888 (1998).
- 26) A. Speicher, J. Kolz, R. P. Sambanje, *Synthesis*, **17**, 2503–2512 (2002).
- 27) Y. Fukuyama, H. Yaso, T. Mori, H. Takahashi, H. Minami, M. Kodama, *Heterocycles*, **54**, 259–273 (2001).
- 28) H. Hioki, N. Shima, K. Kawaguchi, K. Harada, M. Kubo, T. Esumi, T. Nishimaki–Mogami, J. Sawada, T. Hashimoto, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 738–741 (2009).
- 29) T. Esumi, M. Wada, E. Mizushima, N. Sato, M. Kodama, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6941–6945 (1999).
- 30) 山口英世, *モダンメディア*, **56**, 119–138 (2010).
- 31) a) D. E. Ames, A. Opalko, *Synthesis*, 234–235 (1983).
b) L. C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 581–590 (2006).
c) H. Xu, L. L. Fan, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1496–1498 (2008).
d) Z. Liu, R. C. Larock, *Tetrahedron*, **63**, 347–355 (2007).
e) Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **6**, 3739–3739 (2004).
f) C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4194–4195 (2009).
g) A. Shiotani, H. Itatani, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **13**, 471–472 (1974).
h) D. Hellwinkel, T. Kistenmacher, *Liebigs Ann. Chem.*, 945–949 (1989).
i) B. Liegault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, **73**, 5022–5028 (2008).
- 32) a) K. Kawaguchi, K. Nakano, K. Nozaki, *J. Org. Chem.*, **72**, 5119–5128 (2007).

- b) J. Liu, A. E. Fitzgerald, N. S. Mani, *J. Org. Chem.*, **73**, 2951–2954 (2008).
- 33) G. Pan, Y. Ma, K. Yang, X. Zhao, H. Yang, Q. Yao, K. Lu, T. Zho, P. Yu. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 4472–4475 (2015).
- 34) A. J. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **38**, 687–688 (1906).
- 35) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, G. I. Bassova, N. M. Loim, V. I. Zdanovich, *Tetrahedron*, **23**, 2235–2242 (1967).
- 36) a) R. Annunziata, R. Fornaisier, F. J. Montanari, *J. Org. Chem.*, **39**, 3195–3197 (1974).
b) N. J. Cusack, C. B. Reese, A. C. Risius, B. Roozpeikar, *Tetrahedron*, **32**, 2157–2162 (1976).
- 37) J. F. Harrod, A. Pathak, *Can. J. Chem.*, **58**, 686–693 (1980).
- 38) D. C. Harrowven, T. Woodcock, P. D. Howes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3899–3901 (2005).
- 39) H. Takiguchi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 10472–10476 (2013).
- 40) P. Zhao, C. M. Beaudry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 10500–10503 (2014).
- 41) 島尚喜, 徳島文理大学薬学科研究科修士論文 (2009).
- 42) P. Bovonsombat, R. Ali, C. Khan, J. Leykajarakul, K. Pla-on, S. Aphimanchindakul, N. Pungcharoenpong, N. Timsuea, A. Arunrat, N. Punpogjareorn, *Tetrahedron*, **66**, 6928–6935 (2010).
- 43) S. A. Snyder, T. C. Sherwood, A. G. Ross, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5146–5150 (2010).
- 44) K. J. Edger, S. N. Falling, *J. Org. Chem.*, **55**, 5287–5291 (1990).
- 45) T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tsuji, S. Saito, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2513–2516 (1993).
- 46) E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12084–12085 (2003).
- 47) T. Erhard, G. Ehrlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 3892–3894 (2011).
- 48) Calculated by HF/6-31G* (Spartan 14).

謝辞

本研究を遂行するにあたり、有機化学の醍醐味と常に世界を意識して新しいことに挑戦することの大切さ教えて頂きました徳島文理大学薬学部 福山愛保教授に心から深謝致します。本論文を作成するにあたり徳島文理大学薬学部 今川洋教授、浅川義範教授、張功幸教授、高知大学総合研究センター 小槻日吉三教授には多くのご助言、御校閲を賜り心から深謝致します。本研究の基盤となる天然物を発見し、多くの助言と貴重なデータを提供して頂きました徳島文理大学薬学部 浅川義範教授、豊田正夫教授に深謝致します。群馬大学へ転任されてからも熱い激励を頂きました群馬大学教育学部 日置英彰教授に深謝致します。いつも笑顔で明るく著者を励まして頂きました本学 久保美和准教授に深謝致します。未熟な著者に有機化学について知識を一からご指導して頂き、多大なるご迷惑をおかけした本学 原田研一助教に心から深謝致します。中央機器分析センターにおいて著者の無理なお願いも快く質量分析の測定を行って頂いた岡本育子博士に深謝いたします。研究生を送るにあたり福山研究室の先輩、同輩、後輩の皆様には全面的に著者を支えて頂きました。また、充実した研究生を送るにあたり大変お世話になった今川研究室、角田研究室、永浜研究室の皆様には深謝致します。

最後に 10 年間の大学生活を送るにあたり、遠方から著者を温かく見守り、応援してくれた両親と弟に心から感謝致します。

以上、この場を借りてお礼申し上げます。

2016 年 早春