



Title	抗腫瘍活性天然物Rubioncolin Bの合成研究
Author(s)	相嶋, 孝亮
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105572
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士論文 (2025)

抗腫瘍活性天然物
Rubioncolin B の合成研究

大阪大学大学院薬学研究科

機能分子製造化学分野

相嶋 孝亮

2026 年 3 月

目次

略語表.....	3
総論.....	5
本論.....	12
第一章 第一アプローチ(White–Chen 酸化を用いるラクトン形成).....	12
第一節 ナフトフラン誘導体の合成ならびに[4+2]-付加環化反応の検討.....	12
第二節 合成研究への展開.....	13
第二章 第二アプローチ(オレフィンを足掛かりとするラクトン形成).....	20
第一節 ナフトフラン誘導体の合成ならびに[4+2]-付加環化反応の検討.....	20
第二節 合成研究への展開.....	22
第三章 第三アプローチ(分子内アセタール形成を経由するラクトン形成).....	27
第四章 第四アプローチ(メトキシカルボニル基の事前導入).....	32
第一節 新規 <i>o</i> -NQM の調製ならびに [4+2]-付加環化反応の検討.....	32
第二節 合成研究への展開.....	34
結論.....	37
謝辞.....	40
実験の部.....	41
参考文献.....	62

略語表

4-CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazole-9-yl)-4,6-dicyanobenzene
Ac	acetyl
acac	acetylacetonato
aq.	aqueous solution
Bn	benzyl
Bu	butyl
CHP	cumene hydroperoxide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
EA	ethyl acetate
eq.	equivalent
Et	ethyl
FGI	functional group interconversion
GPC	gel permeation chromatography
h	hour
HAT	hydrogen atom transfer
Hex	hexane
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl alcohol
HOMO	highest occupied molecular orbital
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i>	iso
LA	Lewis acid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	molar
MALDI	matrix assisted laser desorption/ionization
Me	methyl
min	minute
MOM	methoxymethyl
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
<i>o</i> -NQM	<i>ortho</i> -naphthoquinone methide

oxi.	oxidation
PDP	2-((2-[1-(pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-yl]pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridine
Ph	phenyl
PIDA	phenyliodine(III) diacetate
ppm	parts per million
pr	propyl
rt	room temperature
sat.	saturated
SET	single electron transfer
SM	starting material
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBPB	<i>tert</i> -butyl peroxybenzoate
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
TFE	trifluoroethanol
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
<i>t</i>	tertiary
taut.	tautomerization

総論

複雑な多環性骨格を有する二量体天然物は、その興味深い構造と多様な生物活性から注目を集めてきた¹⁾。その中でも、rubioncolin B (**1**)は、1990年に *Rubia oncotricha* の根からラセミ体として単離された、7環性骨格を有する二量体ナフトヒドロキノンの珍しい例である (Figure 1)²⁾。**1**は *Rubia* 属植物に由来する二次代謝産物の一つであり、同属植物はアントラキノンやナフトキノンを豊富に含むことが知られ、伝統的な中国医学やアーユルヴェーダ医学にも用いられてきた。**1**は特定の腫瘍細胞株に対して選択的な細胞毒性を有することから、抗がん剤リード化合物としての可能性が示唆されている³⁾。

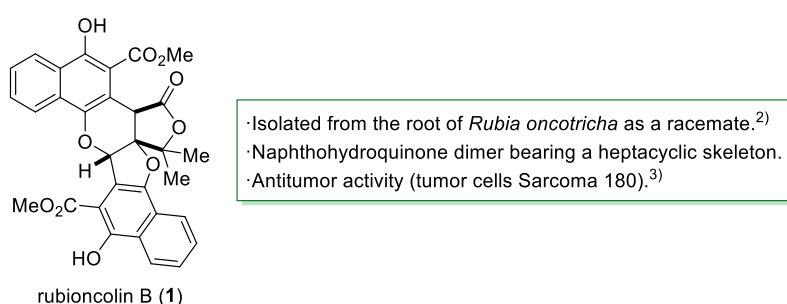
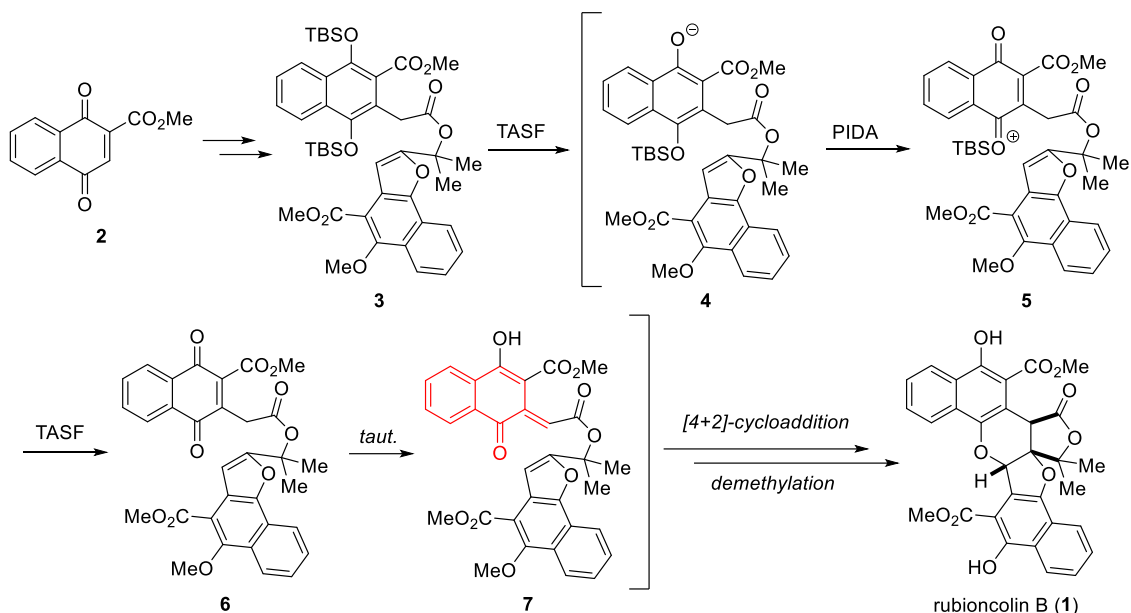
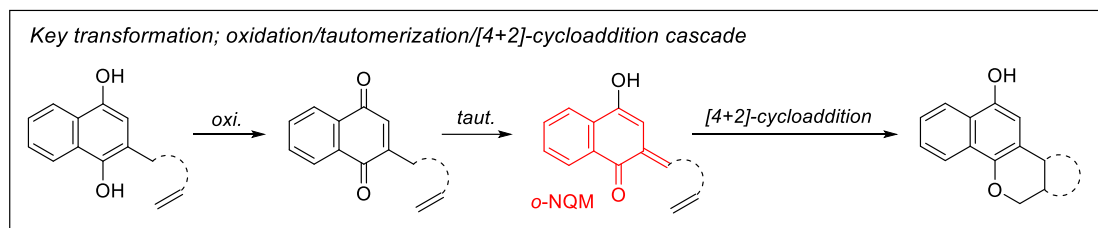


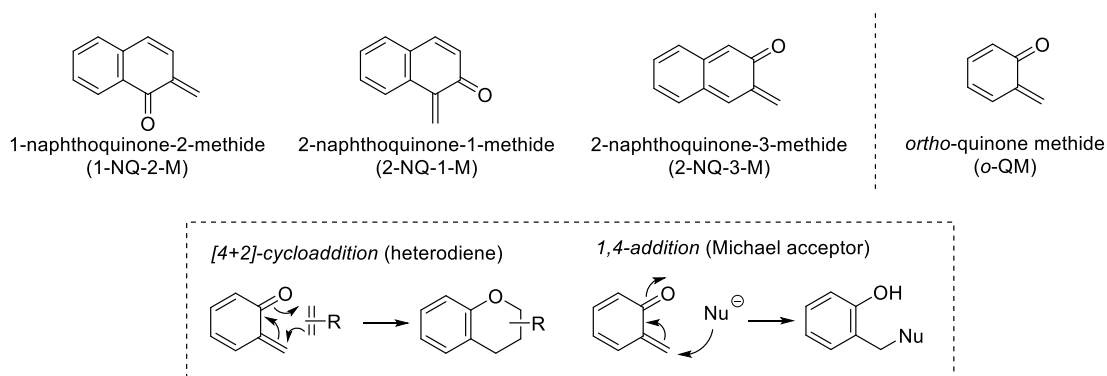
Figure 1. Rubioncolin B (**1**)の構造ならびに生物活性

このように興味深い構造と高い合成的意義を有していながら、その生合成経路に関する知見は2008年のTraunerらによる報告まで得られておらず、合成化学的な供給も達成されていなかった⁴⁾。彼らは、ナフトヒドロキノン部とナフトフラン部をエステルリンカーで連結させたナフトヒドロキノ誘導体 **3** から、**1** の初めての全合成を達成した (Scheme 1)。すなわち、**3** をジフルオロトリメチルケイ酸トリス(ジメチルアミノ)スルホニウム (TASF) ならびにヨードベンゼンジアセテート (PIDA) を用いて酸化することでナフトキノ **6** が生成し、これが互変異性して活性中間体であるオルトナフトキノンメチド (*o*-NQM; **7**) が生じる。続いて、**7** が分子内 [4+2]-付加環化反応を経て7環性骨格を形成後、数工程を経て **1** の全合成を達成した。彼らの研究は、簡潔な合成経路を提示しただけではなく、*o*-NQM 中間体を介する可能性のある生合成経路を示唆し、単離された **1** がラセミ体であることに関する理解を深めるものであった。しかしながら、彼らの合成経路にはいくつか留意すべき点がある。具体的には、**3** の不安定性に起因して実験操作に配慮を要し、さらに測定中の分解により **3** の完全な NMR スペクトルデータならびに HRMS データの取得が困難であった。また、合成経路が直線的であるために構造多様化 (誘導体化・類縁体合成) が容易でなく、創薬を志向した場合に構造展開の自由度に制約があった。したがって、生物活性評価に資する構造多様化体の供給という観点で、収束的アプローチをとる新たな合成経路を確立は重要である。



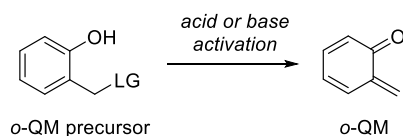
Scheme 1. Trauner らによる **1** の全合成 (2008 年)

ところで、前述のオルトナフトキノンメチド (*o*-NQM) は、オルトキノンメチド (*o*-QM) にベンゼン環が一つ縮環した化学種であり、ベンゼン環の縮環位置により三つの異性体が存在する (Scheme 2)。すなわち、1-ナフトキノン-2-メチド (1-NQ-2-M) (本学位論文では、これを *o*-NQM と呼称する)、2-ナフトキノン-1-メチド (2-NQ-1-M)、2-ナフトキノン-3-メチド (2-NQ-3-M) である。基本構造である *o*-QM は、1,3-シクロヘキサジエン骨格にカルボニル基とエキソメチレン基が結合した構造を持ち、 α,β -不飽和カルボニル部位への[4+2]-付加環化反応や 1,4-付加が進行するとそれぞれの生成物が芳香族性を示すことから、ヘテロジエンやマイケルアクセプターとして機能する。



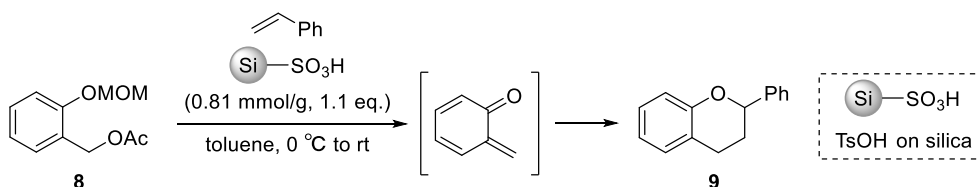
Scheme 2. *o*-NQM の三つの異性体ならびに *o*-QM の構造とその反応性

o-QM の調製法は古くから研究されており⁵⁾、前駆体としてオルト位に脱離基 (LG) が置換したベンジル炭素を有するフェノール誘導体を用いられることが多く、酸または塩基により活性化する手法が一般的である (Scheme 3)。すなわち、前者の場合は、前駆体の LG 部がプロトン化または Lewis 酸への配位によって活性化され、フェノールからの電子の流入によって脱離基が脱離して *o*-NQ が生じる。一方、後者の場合はフェノキシドイオンの発生に伴い、速やかに LG が脱離して *o*-QM が生成する。



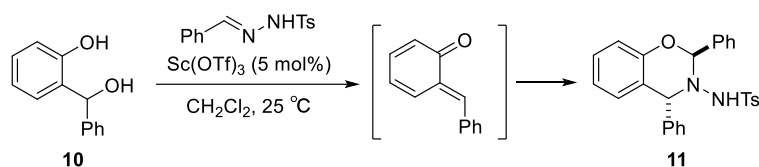
Scheme 3. *o*-QM の前駆体の構造と一般的な調製法

例えば、Brønsted 酸である *p*-トルエンスルホン酸 (TsOH) をシリカに担持した試薬を用いる手法では、前駆体 **8** のメトキシメチル (MOM) 基を除去しながら *o*-QM を調製し、続くスチレンとの [4+2]-付加環化反応によって 2-フェニルクロマン **9** を得ている (Scheme 4)⁶⁾。



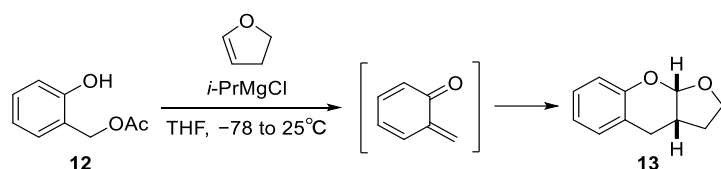
Scheme 4. Brønsted 酸を用いた *o*-QM の調製と続く [4+2]-付加環化反応

また、Lewis 酸触媒を用いた以下の例では、温和な条件下、前駆体 **10** に Sc(OTf)₃ を作用させ、*o*-QM を調製している (Scheme 5)⁷⁾。生じた *o*-QM は、*N*-トシルヒドラゾンと [4+2]-付加環化反応を起こし、1,3-ベンズオキサジン **11** が生成する。



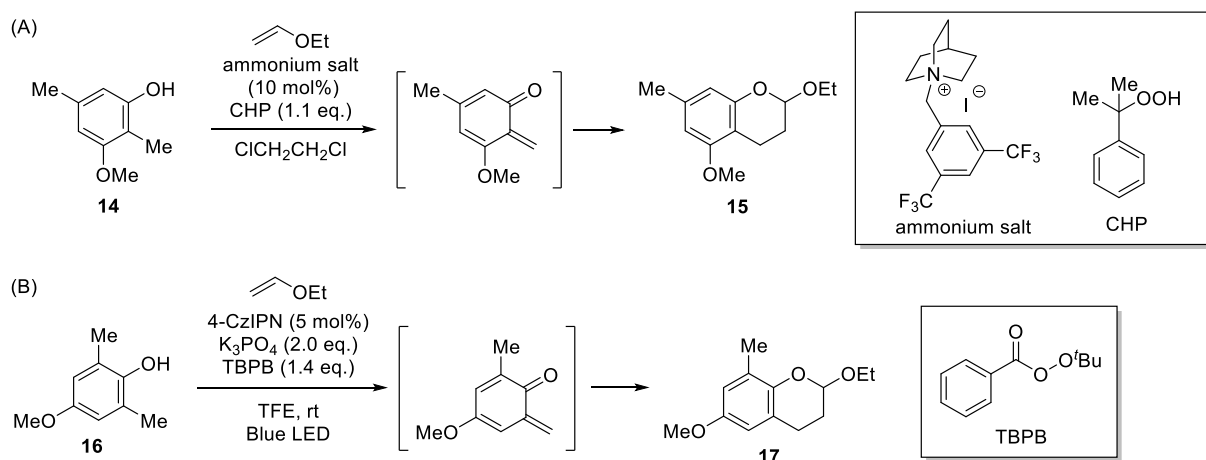
Scheme 5. Lewis 酸を用いた *o*-QM の調製と続く [4+2]-付加環化反応

塩基による以下の反応では、前駆体 **12** に Grignard 試薬を作用させることでフェノキシドイオンを発生させ、アセトキシ基の脱離を伴い *o*-QM が生じる (Scheme 6)⁸⁾。この反応は極めて低温で進行し、続くジヒドロフランとの [4+2]-付加環化によって三環式の複素環化合物 **13** を得ている。



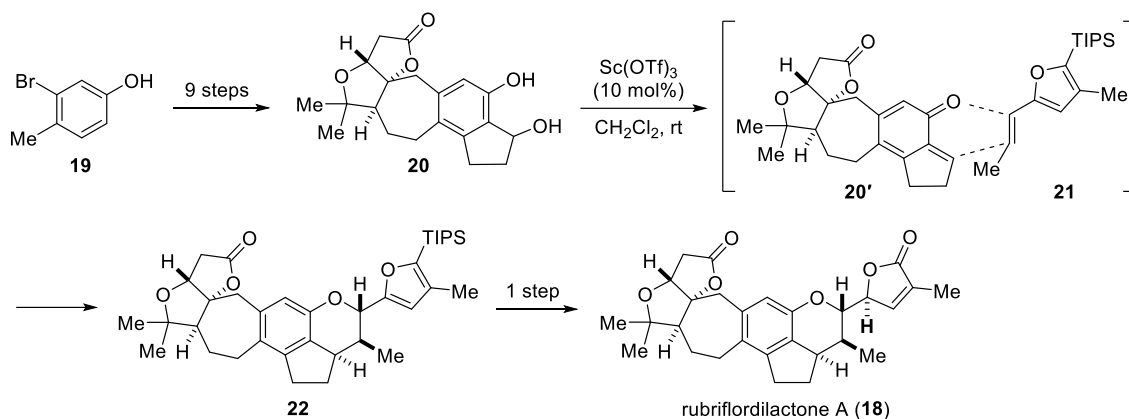
Scheme 6. 塩基を用いた *o*-QM の調製と続く[4+2]-付加環化反応

一方、他の調製法の例として、石原らはアンモニウム塩とクメンヒドロペルオキシド (CHP) から生成する次亜ヨウ素酸塩を触媒活性種とする、前駆体 **14** からの酸化的 *o*-QM 調製法を報告している (Scheme 7A)⁹⁾。生じた *o*-QM は、エチルビニルエーテルと[4+2]-付加環化反応を起こし、2-エトキシクロマン **15** が生成する。また、ごく最近、Huang・Wu らは光触媒と水素原子移動 (HAT) 触媒を組み合わせた *o*-QM の調製法を開発している (Scheme 7B)¹⁰⁾。すなわち、*o*-QM 前駆体 **16** が光励起した 2,4,5,6-テトラ(9*H*-カルバゾリル)イソフタロニトリル (4-CzIPN) との一電子移動 (SET) により酸化されてラジカルカチオン中間体が生じた後、過安息香酸 *tert*-ブチル (TBPB) から生じる *tert*-ブチル酸素ラジカルまたは安息香酸ラジカルによる HAT がベンジル位で進行して *o*-QM が生じる。生じた *o*-QM は続くエチルビニルエーテルとの[4+2]-付加環化反応を経て 2-エトキシクロマン **17** を与える。これら二つの手法はいずれもベンジル位の事前官能基化を必要とせず、原子効率の観点から優れた方法である。



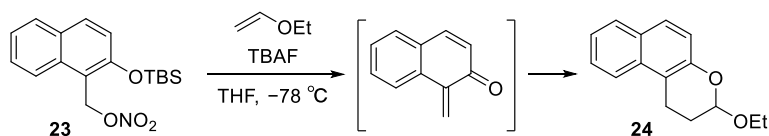
Scheme 7. 酸化による *o*-QM の調製と続く[4+2]-付加環化反応

また、*o*-QM を利用した天然物合成の報告も多数ある¹¹⁾。例えば、2024 年に Chen らによって報告された rubriflordilactone A (**18**)の全合成では、フェノール誘導体 **19** から 9 工程で導かれる *o*-QM 前駆体 **20** から Lewis 酸触媒によって生じる *o*-QM (**20'**)とビニルフラン誘導体 **21** の[4+2]-付加環化反応により、二つの成分を効率的に連結して **22** を得た後、続く変換により **18** の全合成を達成している (Scheme 8)¹²⁾。このように、*o*-QM は合成的に極めて魅力的な活性種である。



Scheme 8. Chen らによる *o*-QM を用いた rubriflordinolactone A (**18**)の全合成

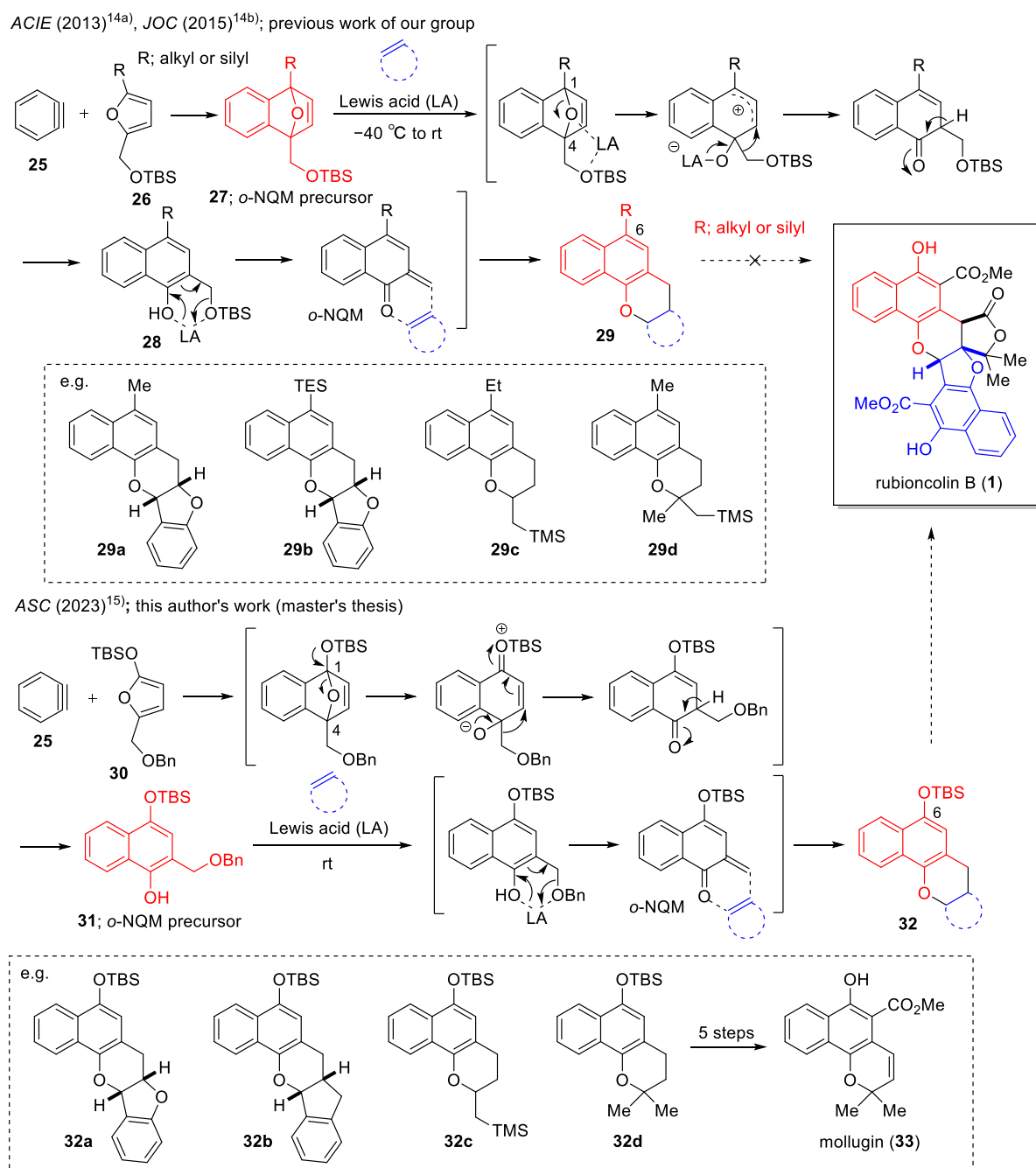
o-NQM の三つの異性体も *o*-QM と同様の考え方で調製できる。例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を用いた方法では、フッ素アニオンが *o*-NQM 前駆体 **23** 中の O-Si 結合を開裂させてフェノキシドイオンを生じさせ、硝酸アニオンの脱離を伴って *o*-NQM (2-NQ-1-M)が生じる (Scheme 9) ¹³。この反応は極めて低温で進行し、続くエチルビニルエーテルとの[4+2]-付加環化によって三環式の複素環化合物 **24** を得ている。



Scheme 9. TBAF を用いた *o*-NQM (2-NQ-1-M)の調製と続く[4+2]-付加環化反応

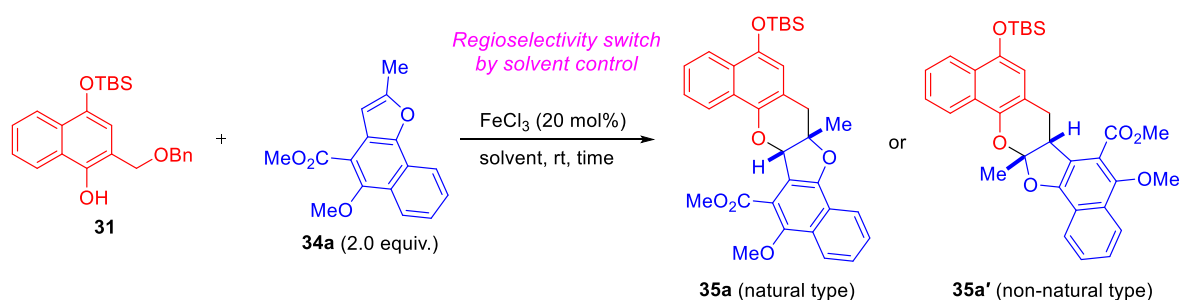
しかしながら、天然物合成に資する構造多様化が可能な *o*-NQM の調製法の報告は、*o*-QM の場合と比べて著しく少ない。これは、ナフタレン骨格上に所望の官能基修飾を施しつつ、隣接位置にフェノール性水酸基および脱離基を有するベンジル炭素が置換した構造を効率的に構築する手法が限られているためであると考えられる。一方、著者が所属する研究室ではこれまで (2013 年・2015 年) に、ベンザイン **25** と、2-アルキルまたは2-シリル-5-(シロキシメチル)フラン誘導体 **26** の Diels-Alder 反応により調製される 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類 **27** を基質とした *o*-NQM の新規調製法と、オレフィン類との連続反応による骨格構築法を報告している (Scheme 10 上) ¹⁴。すなわち、**27** に対して触媒量の Lewis 酸を作用させることにより、1,4-エポキシ部位の位置選択的な開裂ならびにシロキシメチル基の 1,2-転位、芳香化、シラノールの脱離がタンデム的に進行し、*o*-NQM が生じるというものである。この反応に、オレフィンを共存させておくことで、[4+2]-付加環化反応が進行し、3,4-ジヒドロ-2*H*-ナフト[1,2-*b*]ピラン骨格 **29** を構築できる。基質適用例の一部を枠線内に示す (**29a**-**29d**)。ここで、骨格 **29** は **1** に含まれる骨格に相当する。しかし、**1** は骨格 **29** の 6 位に水酸基を有するのに対し、この方法論では同位置にアルキル基またはシリル基が置換した生成物しか得られない。この相違により、この方法論を **1** の合成へ直接適用することは困難であった。そこで著者は博士前期課程において、**29** の 6 位に酸素官能基を導入でき、天然物の合成研究に適用可能な方法論を開発した (Scheme 10 下) ¹⁵。すなわち、2-(ベンジルオキシメチル)-5-シロ

キシフラン **30** を新たに設計・合成し、ベンザイン **25** との Diels–Alder 反応を行うと、生じる 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレンは直ちに 1,4-エポキシ部位の位置選択的な開裂、ベンジルオキシメチル基の 1,2-転位、芳香化がタンデム的に進行することで、*o*-NQM 前駆体である 1-ナフトール誘導体 **31** が得られた。これは、先行研究の中間体 **28** に相当する。**31** に対して触媒量の Lewis 酸を作用させることによりベンジルアルコールの脱離を伴って *o*-NQM が生じ、共存するオレフィンとの [4+2]-付加環化反応により骨格 **29** の 6 位が酸素官能基化された類縁骨格 **32** を得た。基質適用例の一部を枠線内に示す (**32a–32d**)。また、**32d** から天然物 mollugin (**33**) の合成も達成している。骨格 **32** は **1** の母骨核に対応するため、この方法論は **1** の合成に直接適用可能であると考えられた。



Scheme 10. 当研究室における先行研究および著者の博士前期課程における成果の概要

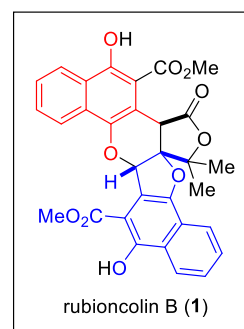
著者は博士前期課程において研究を更に発展させ、**1** の合成を志向したモデル研究にも取り組んだ (Scheme 11)¹⁵⁾。すなわち、トルエン溶媒中、オレフィンとして 2-メチルナフトフラン誘導体 **34a** を共存させて *o*-NQM を発生させたところ、[4+2]-付加環化反応が進行し、**1** と同じ配向で縮環した天然型 6 環性化合物 **35a** と、その縮環位置異性体 **35a'** の混合物が得られた (entry 1)。さらに、酸素原子を含む溶媒ならびにエタノールを安定化剤として含むクロロホルムを用いたときには **35a** が主生成物として得られ (entries 2–4)、ハロゲン系溶媒を用いると **35a'** が主生成物となることが明らかとなった (entries 5–8)。興味深いことに、ジクロロメタン溶媒に 1% のエタノールを添加した条件では、主生成物が **35a** に切り替わることを見出した (entry 9)。これらの結果より、反応溶媒によって縮環方向を制御できることが明らかとなり、**1** の合成戦略を考案する上で有用な知見が得られた。



entry	solvent	time (h)	NMR yield (%) ^a	
			35a	35a'
1 ^b	toluene	0.5	21	30
2	THF	20	56	trace
3	Et ₂ O	12	67	trace
4	CHCl ₃ (stabilizer; ethanol)	3	81	trace
5	CHCl ₃ (stabilizer; amylene)	0.5	trace	55
6 ^c	CDCl ₃ (no stabilizer)	0.5	8	50
7	CH ₂ Cl ₂	0.5	0	54
8	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0.5	0	53
9	CH ₂ Cl ₂ (with 1% ethanol)	3	68	7

^aDetermined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b1.5 eq. of **34a** were used. ^cCDCl₃ after treatment with basic Al₂O₃.



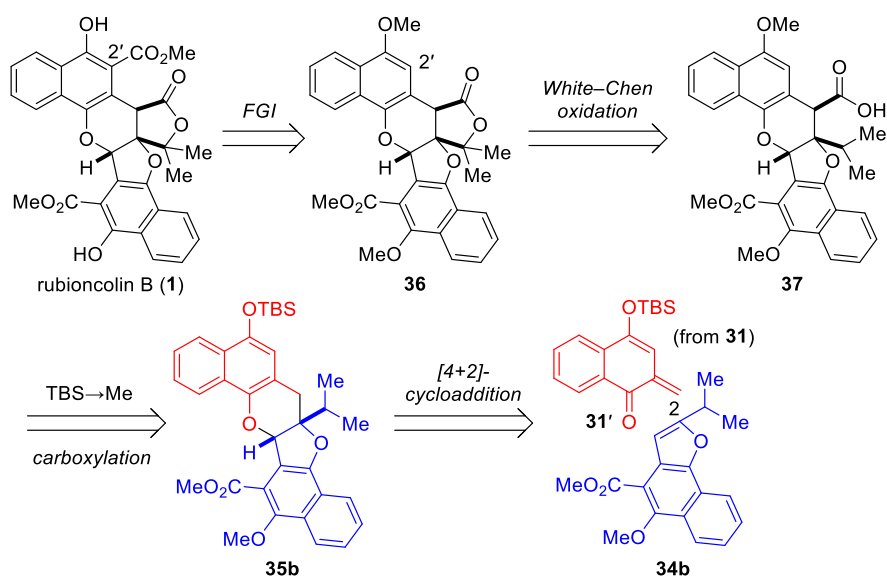
Scheme 11. **1** の合成を志向したモデル実験

冒頭に記した天然物 **1** の背景ならびに博士前期課程で得られた知見を踏まえ、著者は博士後期課程において **1** の創薬展開を志向した合成研究へと展開した。すなわち、Trauner により **1** の全合成は達成されたものの、創薬を意識した生物活性評価に資する多様な誘導体供給という観点では、彼らの直線的手法とは異なる収束的な別経路を検討する意義があると考えられた。また、博士前期課程で得られた溶媒効果に基づく縮環制御の知見は、**1** の複雑な多環式主骨格を精密に構築するための重要な手がかりとなるものであった。本論文では、収束的な **1** の合成経路の確立に向けて著者が博士後期課程で実施した一連の合成研究について、その戦略と成果を詳述する。

本論

第一章 第一アプローチ (White-Chen 酸化を用いるラクトン形成)

第一アプローチとして、以下に示す逆合成解析を立案した (Scheme 12)。すなわち、**1** は、ラクトン **36** の 2' 位へのメトキシカルボニル (CO_2Me) 基の導入ならびに水酸基保護基の除去により得られると考え、**36** のラクトン部はカルボン酸 **37** のカルボキシ基を配向基としたイソプロピル部位の C-H 酸化反応 (White-Chen 酸化)¹⁶⁾ によって構築できると考えた。また、**37** は 6 環性化合物 **35b** のベンジル位の官能基化により得られると想定した。**35b** は、**31** から調製される *o*-NQM (**31'**) と 2 位にイソプロピル基が置換したナフトフラン誘導体 **34b** との [4+2]-付加環化反応と、続く保護基の架け替えより合成することを計画した。ここで、合成の収束性を高めるためには、 CO_2Me 基は合成序盤に導入しておくべきだと思われるが、先行研究¹⁵⁾において類似骨格の同位置に CO_2Me 基を導入することに成功しており、**36** に対しても導入できる見込みがあった。また、著者の興味はラクトン環の形成にあった。したがって、合成終盤での CO_2Me 基の導入を計画した (後続のアプローチについても同様である)。第一章では、この逆合成解析に基づいた合成研究の詳細を述べる。

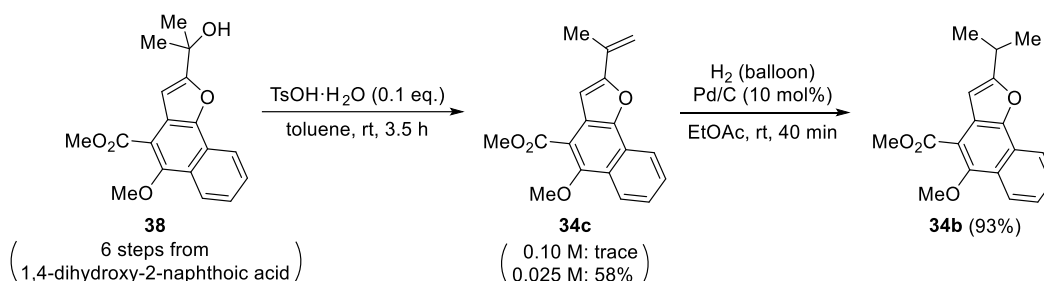


Scheme 12. 逆合成解析 (第一アプローチ)

第一節 ナフトフラン誘導体の合成ならびに[4+2]-付加環化反応への適用

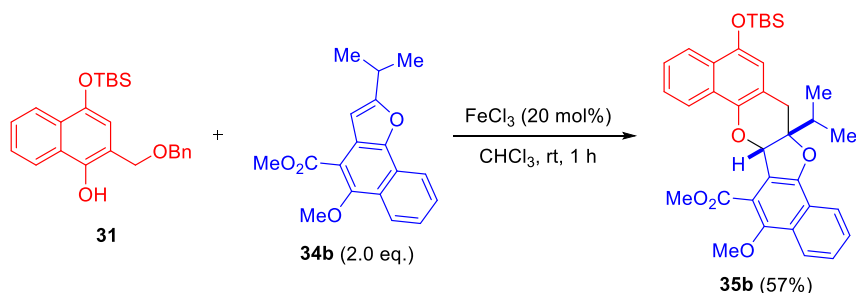
逆合成解析に基づき、まず初めに 2-イソプロピルナフトフラン誘導体 **34b** の合成を検討した (Scheme 13)。具体的には、既知化合物⁴⁾である 3 級アルコールを有するナフトフラン誘導体 **38** を脱水してイソプロペニル基へと変換し、続く水素添加によりイソプロピル基へと変換する経路を想定した。**38** の脱水反応については、安価な有機酸である *p*-トルエンスルホン酸一水和物 ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) を用いて検討した。その結果、基質濃度 0.10 M では脱水体 **34c** は痕跡量しか得られなかったのに

対し、4 倍に希釈した 0.025 M 条件では収率が 58%まで向上した。この収率向上は、反応系の希釈によって、反応中に生成するカチオン中間体や生成物の分子間反応（オリゴマー化やポリマー化）が効果的に抑制されたことに起因するものと推察している。得られた **34c** は、水素添加反応に付すことで効率よく目的の 2-イソプロピルナフトフラン誘導体 **34b** へと変換された。



Scheme 13. 2-イソプロピルナフトフラン誘導体 **34b** の合成

その後、**31** から調製される *o*-NQM (**31'**)と **34b** の[4+2]-付加環化反応を検討した (Scheme 14)。先行研究で最適化した反応条件に付したところ、目的の 6 環性化合物 **35b** が 57%の収率で得られた。なお、この反応ならびに以降の *o*-NQM との[4+2]-付加環化反応に用いた溶媒は安定化剤としてエタノールが添加されたクロロホルムである。

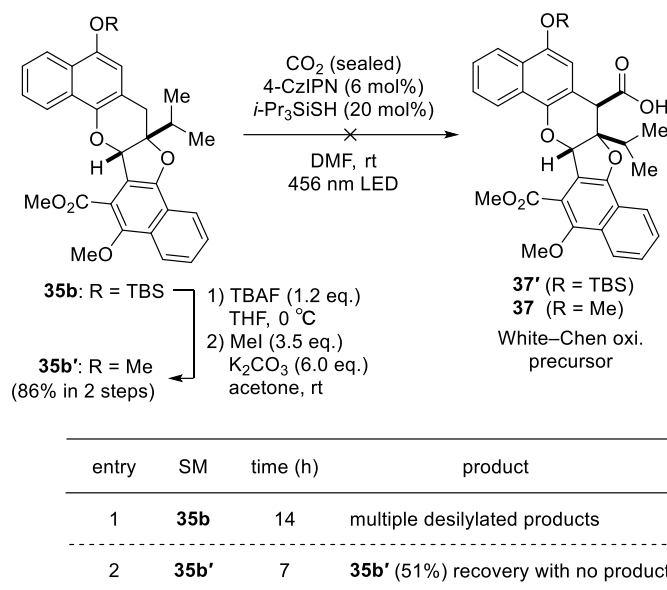


Scheme 14. *o*-NQM (**31'**)と **34b** の[4+2]-付加環化反応の検討

第二節 合成研究への展開

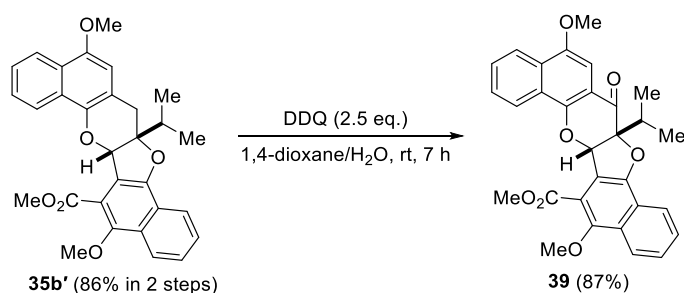
まず初めに、ベンジル位の官能基化を検討した (Scheme 15)。すなわち、White–Chen 酸化前駆体 **37** (Scheme 12)は、縮環部位に存在するイソプロピル基に対してシス配置になるようにベンジル位にカルボキシ基が置換している必要がある。まずは光触媒を用いる条件にて直接的なカルボキシ化を検討した。König らの条件¹⁷⁾に倣い、DMF 中、光触媒として 4-CzIPN、HAT 触媒として *i*-Pr₃SiH を用いて CO₂ 雰囲気下で 456 nm の光を照射した。原料として **35b** (R = *tert*-butyldimethylsilyl (TBS)) を用いた際には脱シリル化を伴う生成物が複数得られたが、カルボキシ基が導入された化合物 **37'** は得られなかった (entry 1)。脱シリル化が分解の起点と推測し、TBS 基をメチル基に置換した基質 **35b'**を原料として用いたが、原料が一部分解する結果となり、大半は未反応のまま回収された (entry 2)。これらの結果から、ベンジル位での直接的なカルボキシ化は困難であることが示唆された。さ

らに、この方法では導入されるカルボン酸の立体化学も予想困難であるため、段階的な合成経路を検討することとした。



Scheme 15. **35b** または **35b'** からの直接的な White-Chen 酸化前駆体 **37'** または **37** の調製の検討

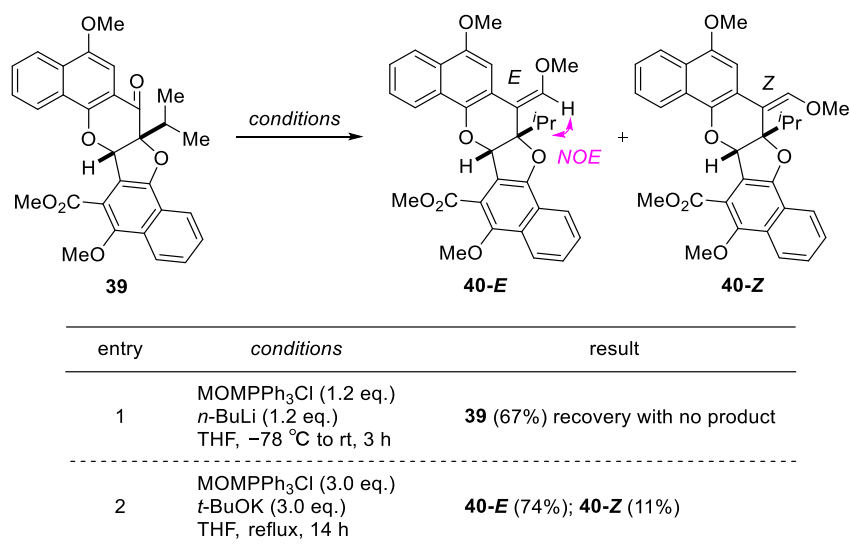
段階的な合成経路として、ベンジル位の酸化によりケトンを導入した後、Wittig 反応によってエノールエーテルへ変換し、これを酸加水分解によりアルデヒドへ導いたのち、酸化することでカルボキシ基を導入することにした。酸加水分解の際に TBS 基が除去される可能性があるため、メチルエーテル **35b'** を基質として合成を進めることにした (Scheme 16)。まず、ベンジル位に官能基化の足掛かりとなるカルボニル基の導入を検討した。その結果、1,4-ジオキサンと水の混合溶媒中、**35b'** に 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) を室温で作用させると酸化反応が首尾よく進行し、ケトン **39** が得られた。



Scheme 16. ケトン **39** の合成

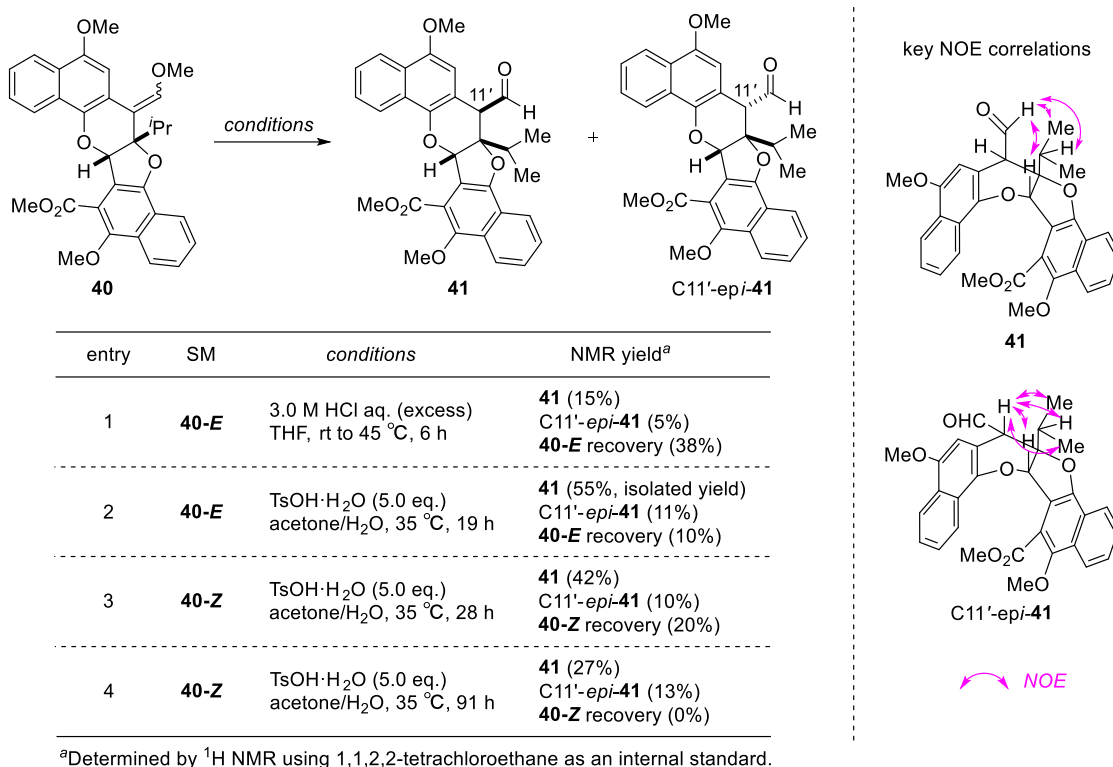
続いて、**39** の Wittig 反応による一炭素増炭を検討した (Scheme 17)。すなわち、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (MOMPPH₃Cl) 存在下、塩基として *n*-BuLi を用いてイリドを調製後、-78 °C から室温にかけて **39** との反応を試みたが、カルボニル基への付加は起こらな

った (entry 1)。一方で、*t*-BuOK を塩基として選択し、加熱還流条件下で反応を行ったところ、Wittig 反応が首尾よく進行し、目的のエノールエーテルの *E* 体 **40-E** ならびに *Z* 体 **40-Z** が得られた (entry 2)。これらの結果から、カルボニル基周りの立体障害のため、反応には高温条件が必要であることが明らかになった。なお、得られたエノールエーテル **40** のオレフィン部の立体配置は、NOE 相関により決定した。



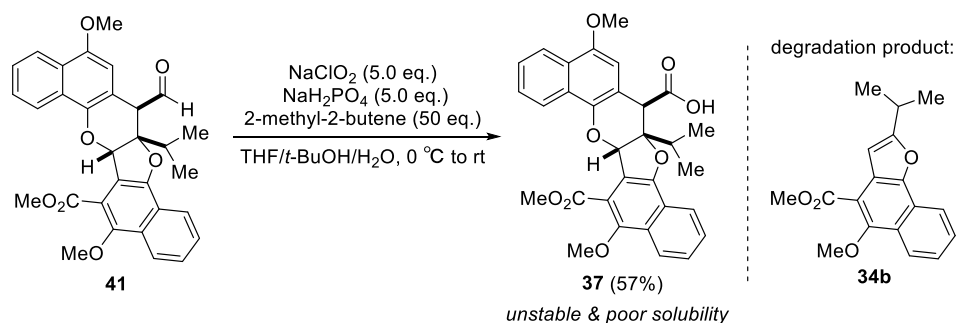
Scheme 17. Wittig 反応の検討

続いて、エノールエーテルの酸加水分解の条件を検討した (Scheme 18)。まず初めに **40-E** を原料とし、塩酸水溶液中、室温から 45 °C まで昇温して反応を行ったところ、所望の立体化学を有する **41** が 15%、その C11' 位のエピマー C11'-*epi*-**41** が 5% 得られ、原料が 38% 回収された (entry 1)。一方で、TsOH·H₂O を用いて 35 °C で反応を行ったところ、**41** が 55%、C11'-*epi*-**41** が 11% の収率で得られ、原料が 10% 回収された (entry 2)。これらの結果から、entry 2 を最適条件とした。同条件を **40-Z** に適用したところ、**41** が 42%、C11'-*epi*-**41** が 10% 得られ、原料が 20% 回収された (entry 3)。反応時間を延長したところ、原料は全て消費されたものの、**41** も分解する結果となった (entry 4)。なお、**41** および C11'-*epi*-**41** の立体化学は、NOE 相関により決定した (Scheme 18, 右図)。所望の立体化学を有する **41** が主生成物として得られたのは、プロトン化がかさ高いイソプロピル基を避けるように α 面から進行したためだと推察される。



Scheme 18. エノールエーテル **40** の酸加水分解の検討および生成物 **41** の NOE 相関

所望の立体化学を有するアルデヒド **41** が得られたため、続いて Pinnick 酸化によってカルボン酸 **37** へ変換した (Scheme 19)。すなわち、副生する次亜塩素酸の捕捉剤として 2-メチル-2-ブテンを共存させ、亜塩素酸ナトリウム (NaClO₂) とリン酸二水素ナトリウム (NaH₂PO₄) を作用させることで **37** へと導いた。得られた **37** は DMSO 以外の汎用溶媒に不溶であり、さらに酸性条件下において不安定な性質であった。その不安定性を評価するため、比較的小さい pK_a 値を有する 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP, pK_a = 9.3) およびトリフルオロエタノール (TFE, pK_a = 12.4) に **37** を溶解させ、溶液の色調変化や TLC 挙動、分解生成物を調査した。その結果、HFIP では数秒以内にピンク色から黒色を経て茶色に変化し、TLC 上で **37** が全て異なる化合物へと変換された。一方、TFE 中では 10 分程度かけて無色透明から茶色を経て黄色に変化し、TLC 上で **37** が全て異なる化合物へと変換された。得られた分解生成物の構造解析を行った結果、いずれも **37** の逆-[4+2]-付加環化反応によって生じた **34b** であることが判明した。これらの結果から、酸がこの逆-[4+2]-付加環化反応を促進して分解に至ったと考えられるが、その詳細な機構については未解明である。

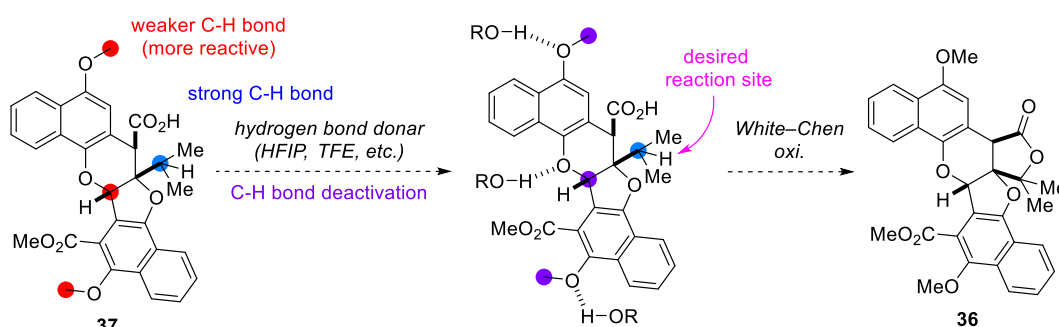


investigations of instability of **37** under acidic conditions

solvent	pKa	observation	
		solution color change	TLC
HFIP;	9.3	pink→black→brown (~a few seconds)	34b without 37 (within 30 seconds)
TFE;	12.4	colorless→brown→yellow (~10 minutes)	34b without 37 (within ~15 minutes)

Scheme 19. アルデヒド **41** の Pinnick 酸化によるカルボン酸 **37** への変換および **37** の安定性評価

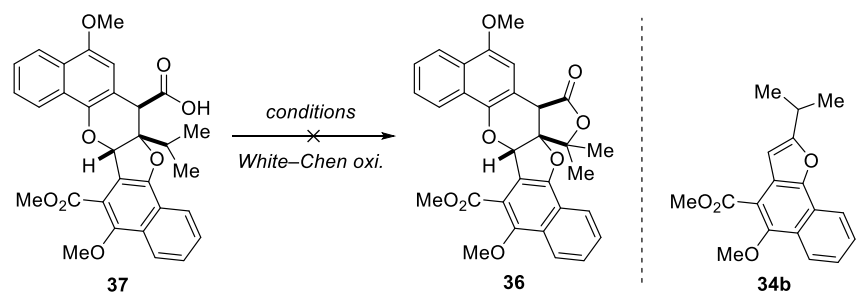
溶解性の低さおよび不安定性という二つの課題を抱えつつも、所望の立体化学を有するカルボン酸 **37** (White–Chen 酸化の前駆体) の調製に成功した。そこで、White–Chen 酸化によるラクトン環形成を検討した。ところで、複雑分子のカルボキシ基を配向基とする同反応について、Rychnovsky らは電子的に活性な部位 (例: 酸素原子の α 位) を水素結合供与性溶媒により不活性化することが重要であると報告している (Scheme 20) ^{16c}。実際、化合物 **37** にはそのような部位 (赤色で示している) が 3 か所存在し、HFIP などの溶媒を用いた不活性化が必要となる ¹⁸。したがって、**37** がこのような溶媒中で分解してしまうことは致命的である。



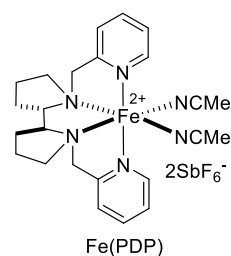
Scheme 20. 水素結合供与性の溶媒による電子的活性部位の不活性化

反応に際し、White らが報告した試薬を 3 回に分けて添加する改良法 ^{16b} を採用した (Scheme 21)。HFIP を MeCN の共溶媒として用いた場合、**37** は中程度の溶解性を示したものの、反応開始前に反応溶液の色調変化が観測された。試薬を速やかに添加して反応を行ったが、分解生成物 **34b** と構造不明の副生成物が得られ、目的の **36** は得られなかった。一方で、MeCN 単独を溶媒とした条件で

は、**37** の溶解性が極めて低いため、0.003 M という高希薄条件で反応を行わざるを得なかった。このとき、**34b** への分解は抑えられたが、構造不明の副生成物のみが得られ、同様に **36** は得られなかった。

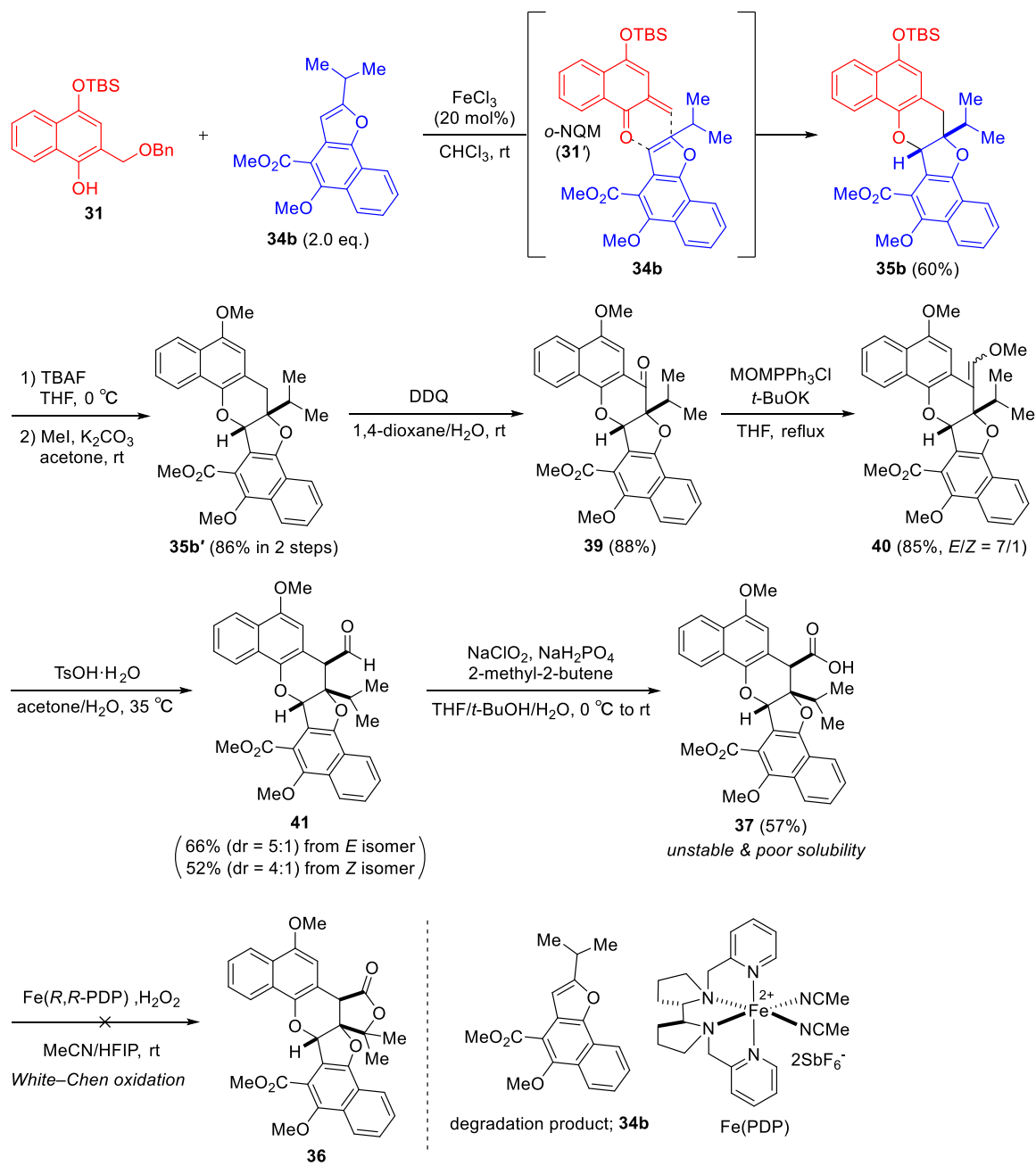


entry	conditions	yield (%)		result
		36	34b	
1	3x (Fe(R,R-PDP) (5 mol%) H ₂ O ₂ (0.8 eq.) MeCN/HFIP, rt, 1.5 h	n.d.	12	·solution color change was observed ·unidentified by-product was obtained
2	3x (Fe(R,R-PDP) (5 mol%) H ₂ O ₂ (1.2 eq.) MeCN (0.003 M), rt, 4 h; Fe(R,R-PDP) (5 mol%) H ₂ O ₂ (1.2 equiv.), 50 °C, 2 h	n.d.	trace	·unidentified by-product (same as above) was obtained



Scheme 21. White-Chen 酸化の検討

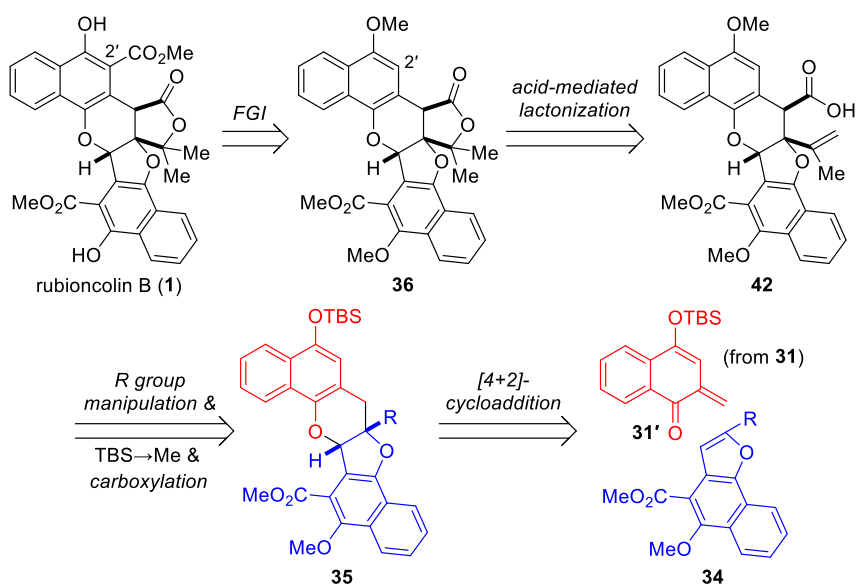
以上、**31** から生じる *o*-NQM (**31'**)と 2-イソプロピルナフトフラン誘導体 **34b** の[4+2]-付加環化反応により 6 環性化合物 **35b** を得たのち、6 工程の変換により所望の立体化学を有するカルボン酸 **37** (White-Chen 酸化の前駆体) の合成に成功した (Scheme 22)。しかし、**37** の不安定性および溶解性の低さという予期せぬ問題を抱え、White-Chen 酸化によるラクトン環形成には至らなかった。本検討により、**34b** は、*o*-NQM との[4+2]-付加環化反応に適用可能であり、また続く変換において生成物の立体化学が期待通りに制御可能であることが明らかとなった。一方で、**37** は、酸性条件下において不安定であるのみならず、溶解性の低さが White-Chen 酸化反応の進行を阻害する要因となることが示唆された。これらの知見は、後続のアプローチにおける基質の設計や安定化戦略の検討において、重要な指針を与えるものである。したがって、第一アプローチはここで中断し、新たな戦略の立案へと移行した。



Scheme 22. 第一アプローチのまとめ

第二章 第二アプローチ（オレフィンを足掛かりとするラクトン形成）

第一アプローチにおいて、イソプロピル部の White–Chen 酸化によるラクトン化が困難であったため、我々はイソプロペニル基を足掛かりとするラクトン化戦略へと計画を見直した (Scheme 23)。すなわち、第一アプローチと同様に、**1** はラクトン **36** から誘導されると想定した。**36** のラクトン部はカルボン酸 **42** のイソプロペニル部の酸活性化を起点とする分子内環化反応により構築可能であると考えた¹⁹⁾。この戦略により、直接的な C–H 酸化に伴う困難を克服できると期待した。**42** は、適切な置換基 R が置換した 6 環性化合物 **35** の R 基をイソプロペニル基へ変換した後、脱シリル化・メチル化およびカルボキシ化の一連の変換（第一アプローチで確立済み）により調製できると考えた。さらに、**35** は、*o*-NQM (**31'**) と適切な R 置換基を有するナフトフラン誘導体 **34** との [4+2]-付加環化反応によって合成することを計画した。第二章では、この逆合成解析に基づいた合成研究の詳細を述べる。

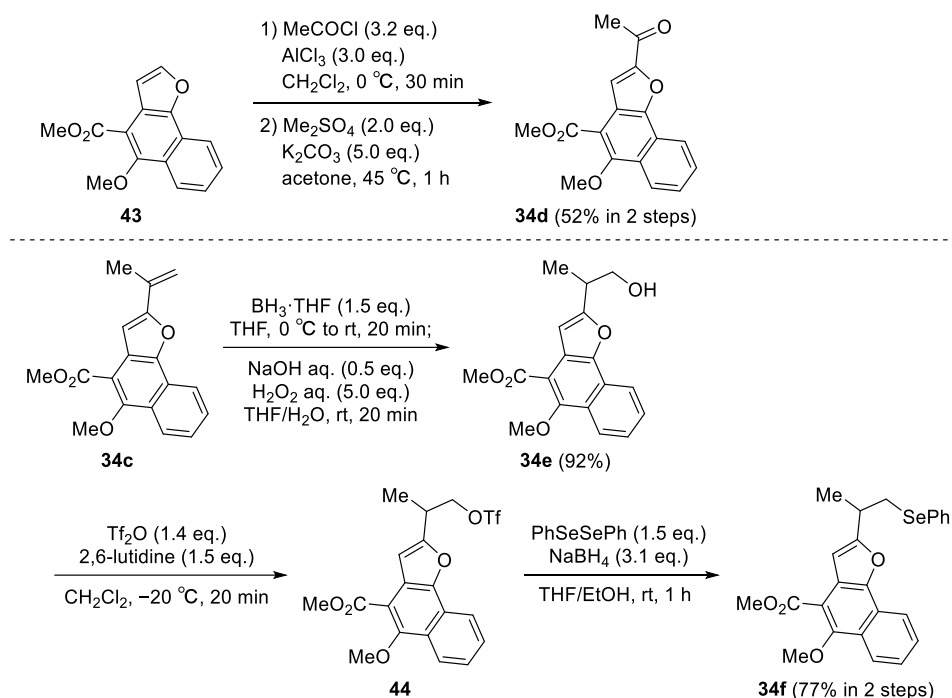


Scheme 23. 逆合成解析（第二アプローチ）

第一節 ナフトフラン誘導体の合成ならびに[4+2]-付加環化反応の検討

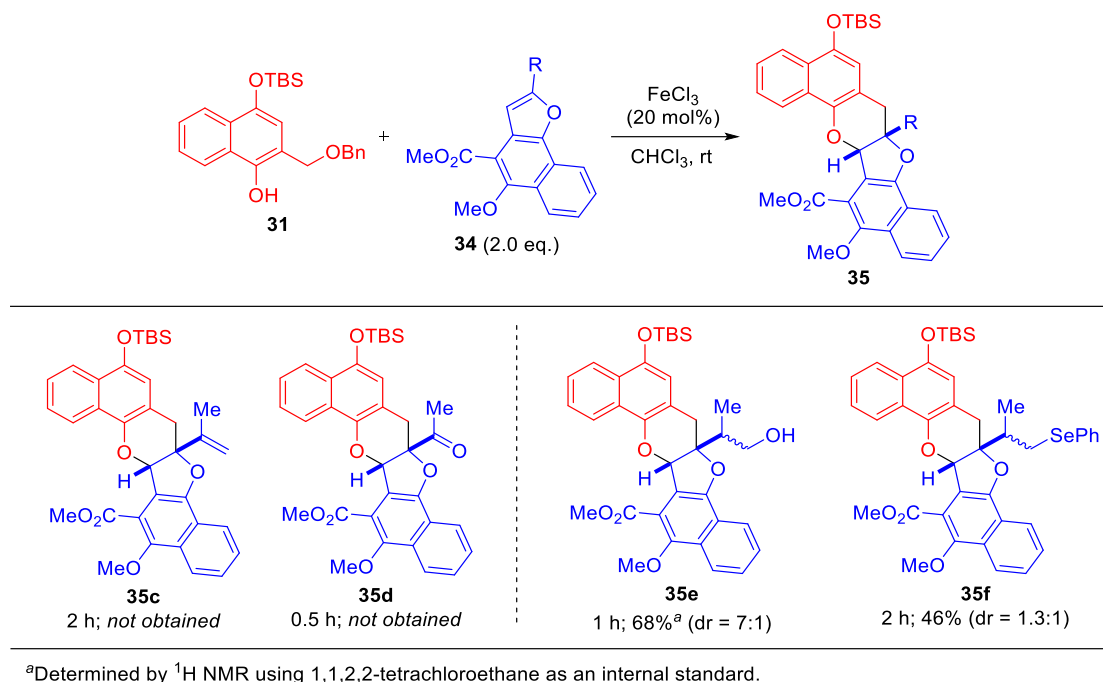
第二アプローチを検討するにあたり、まずは適切な R 基を有するナフトフラン誘導体 **34** の設計および合成を行った (Scheme 24)。最も理想的な R 基はイソプロペニル基であり、これは 2-イソプロペニルナフトフラン誘導体 **34c** に相当する。しかし、Lewis 酸条件下ではオレフィン上へのカチオン形成が促進され、それを起点とするオリゴマー化やポリマー化などの副反応、ならびに *o*-NQM との副反応が懸念された。そこで、数工程の変換を経てイソプロペニル基へと誘導可能な R 基として、①COCH₃ 基 (**34d**)、②CH(Me)CH₂OH 基 (**34e**)、③CH(Me)CH₂SePh 基 (**34f**) を設計した。①は Wittig 反応、②は脱水反応、③は対応するセレノキシドの β -syn-脱離によりそれぞれイソプロペニル基へと変換が可能であると想定した。まず初めに、ナフトフラン誘導体 **43** の Friedel–Crafts 反

応により 2-アセチルナフトフラン誘導体 **34d** を得た。なお、Friedel–Crafts 反応においてフェノール性水酸基のメチル基が外れた副生成物と **34d** の混合物が得られたため、硫酸ジメチルを用いて再度メチル化を行い、**34d** に収束させている。一方、**34c** からヒドロホウ素化–酸化により 2-((2-ヒドロキシ-1-メチル)エチル)ナフトフラン誘導体 **34e** を得た。また、**34e** の水酸基をトリフラート化して **44** へ変換後、セレンアニオンで置換することにより 2-((1-メチル-2-フェニルセレニル)エチル)ナフトフラン誘導体 **34f** を合成した。



Scheme 24. 2 位に適切な置換基を有するナフトフラン誘導体 **34d–34f** の合成

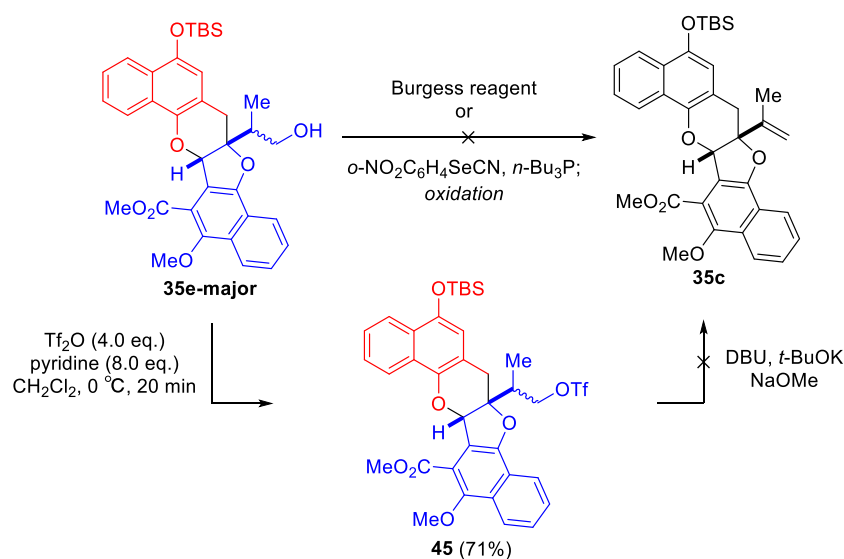
続いて、**34c–34f** を用いて *o*-NQM との[4+2]-付加環化反応を検討した (Scheme 25)。その結果、2-イソプロペニルナフトフラン誘導体 **34c** および 2-アセチルナフトフラン誘導体 **34d** を用いた場合には、対応する 6 環性化合物 **35c**、**35d** は得られなかった。前者は前述の副反応が競合的に進行したことが原因と考えられた。後者は、アセチル基の導入により 2 位の電子密度が低下した結果、付加反応が進行しなかった (二度の付加反応による段階的機構を想定した場合) か、あるいは最高被占軌道 (HOMO) のエネルギー準位が低下したことで *o*-NQM の最低空軌道 (LUMO) とのエネルギー差が拡大し、逆電子要請型 Diels–Alder 反応が起こりにくくなったため (*o*-NQM をジエン、ナフトフラン誘導体を求ジエン体とした協奏的機構を想定した場合) であると推測される。一方、2-((2-ヒドロキシ-1-メチル)エチル)ナフトフラン誘導体 **34e** および 2-((1-メチル-2-フェニルセレニル)エチル)ナフトフラン誘導体 **34f** を用いた場合には、目的の 6 環性化合物 **35e**、**35f** がそれぞれ 68% (NMR 収率、dr = 7:1)、46% (dr = 1.3:1) の収率で得られた。なお、**35e-major** は一部精製が可能であったが、**35e-minor** は単離できなかったため、ここでは NMR 収率を表記している。また、**35f** はジアステレオマーが分離不可能であったため、ジアステレオマー混合物として収率を算出している。以上の結果から、以降の合成は **35e** および **35f** を用いて進めることとした。



Scheme 25. R 置換基の[4+2]-付加環化反応における適用可能性の検討

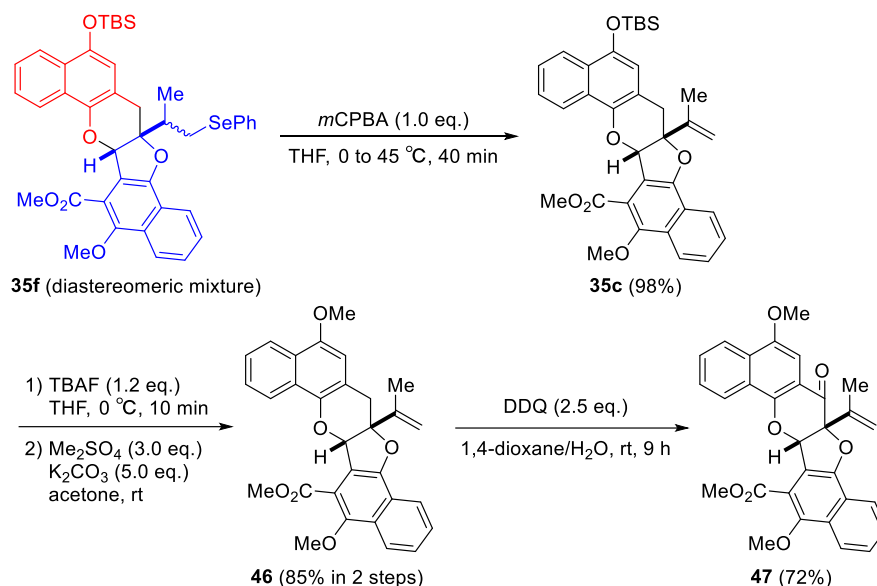
第二節 合成研究への展開

まず、**35e-major** のアルコール部の脱水によるイソプロペニル基への変換を試みた (Scheme 26)。Burgess 試薬²⁰⁾、Grieco–Nishizawa 法 ($o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}/n\text{-Bu}_3\text{P}$)^{21,22)}を用いたが、目的とする **35c** への変換には至らなかった。さらに、トリフラート誘導体 **45** の E2 脱離反応²²⁾を検討したが、この方法においてもイソプロペニル基へ変換できなかった。これらの結果は、反応点周辺の立体障害により試薬が有効に接近できなかったことに起因すると推察される。



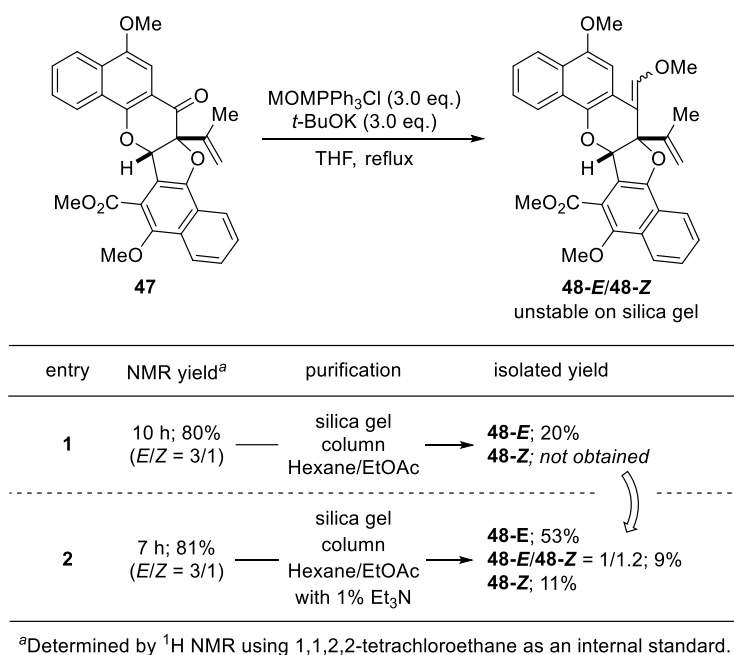
Scheme 26. **35e-major** のアルコール部のイソプロペニル基への変換の検討

続いて、**35f**（ジアステレオマー混合物）のセレン部の β -syn-脱離によるイソプロペニル基への変換を検討した（Scheme 27）。すなわち、**35f**にメタクロロ過安息香酸（*m*CPBA）を作用させることで対応するセレノキシドへ導くと、速やかに β -syn-脱離が進行して効率的にイソプロペニル基へと変換された。続いて、第一アプローチに倣ってシリル基のメチル基への架け替えと、続くベンジル位の酸化反応によってカルボニル基を導入し、ケトン **47** を得た。



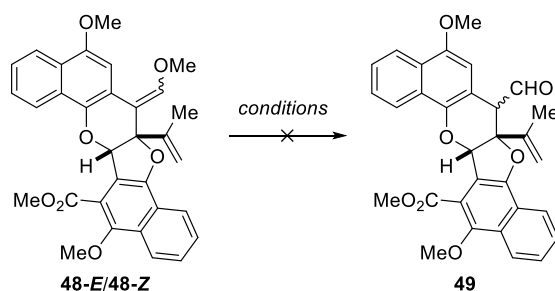
Scheme 27. **35f** のイソプロペニル基への変換とその後の変換

次に、**47** の Wittig 反応による一炭素増炭を検討した（Scheme 28）。すなわち、第一アプローチ同様の条件を用いることで **47** は効率的にエノールエーテル **48** へと変換された。しかし、予期せず、**48** はシリカゲル程度の弱酸に対してさえ極めて不安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の過程で分解した（entry 1）。溶出液に 1%のトリエチルアミンを加えることにより分解を抑制し、単離には成功したものの（entry 2）、この後の酸加水分解に困難が予想される結果となった。



Scheme 28. Wittig 反応の検討

困難は予想されたものの、**48** のエノールエーテル部の酸加水分解によるアルデヒド **49** への変換を試みた (Scheme 29)。**48-E** を基質とし、第一アプローチと同様、TsOH・H₂O を用いて 30 °C から加熱還流条件下で反応を行ったところ、痕跡量の複数のアルデヒドを含む複雑な混合物が得られるとともに、原料が 12%回収された (entry 1)。また、25 °C での反応においても複雑混合物が得られ、21%の原料が回収された (entry 2)。一方、塩酸水溶液を用いた反応条件では、35 °C まで昇温すると反応が複雑化したものの、約 5%の構造不明のアルデヒドの生成が確認された (entry 3)。25 °C では反応の複雑化は認められず、**48-E** が一部消費されたが分解物等は一切確認できなかった (entry 4)。**48-E** と **48-Z** の 1:1.2 の混合物を基質とした場合、40 °C まで昇温したが、反応時間が 1 時間と短かったためか反応は複雑化せず基質が一部消費されるにとどまった (entry 5)。以上の結果から、**48** のエノールエーテル部の酸加水分解によるアルデヒド **49** への変換は困難であることが示唆された。これは、前述した原料 **48** の不安定性に加えて、生成物 **49** 自体も不安定であることに起因すると推測される。すなわち、**49** はホルミル基とイソプロペニル基がシス配置で隣接しており、分子内カルボニル-エン反応が進行することで分解が誘起される可能性がある。実際、最近報告された天然物 *glycinoeclepin A* の全合成において、ホルミル基とイソプロペニル基がシス配置で隣接する化合物は分解する一方、トランス配置で隣接する化合物は安定に存在し得ることが報告されている²³⁾。ただし、その要因に関する詳細な議論はなされていない。

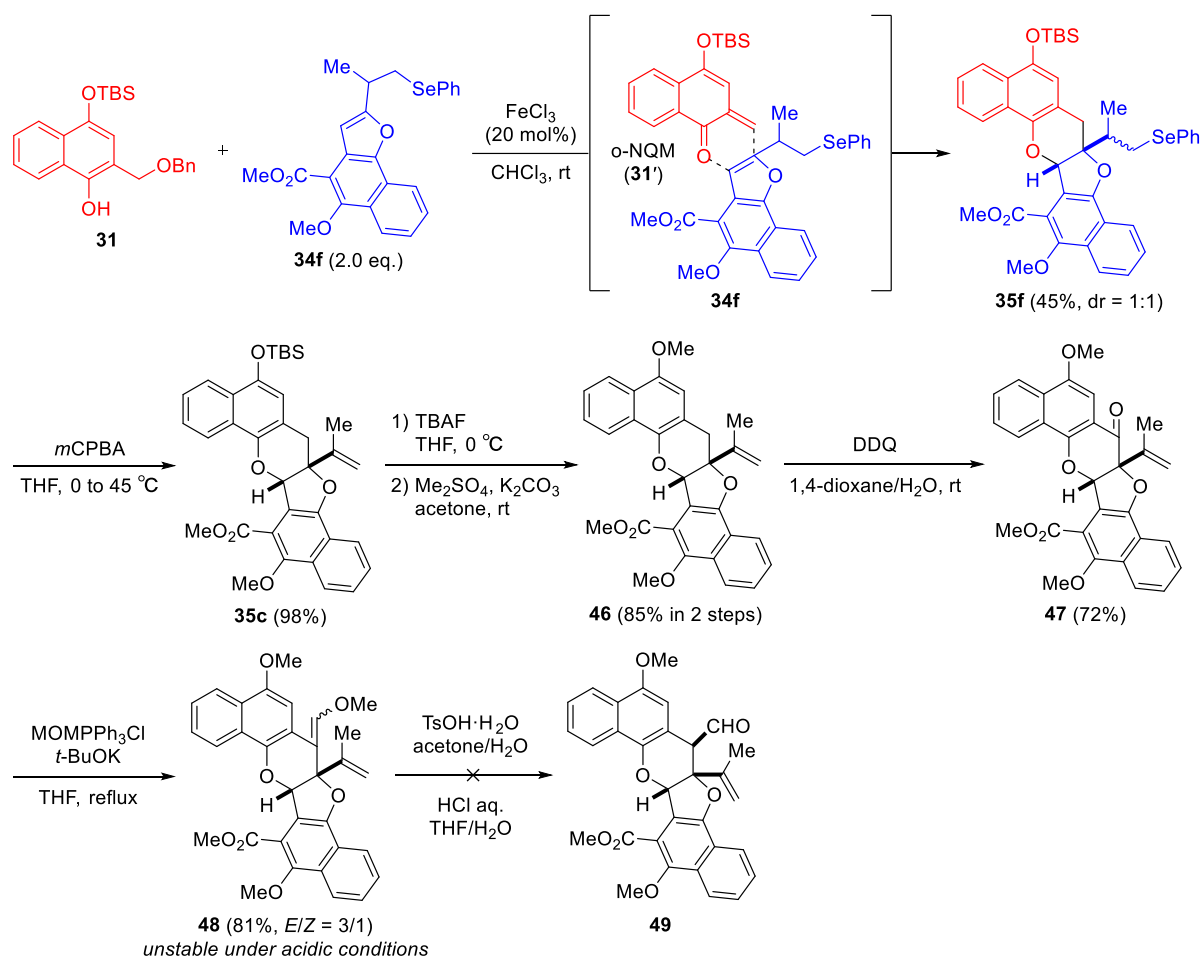


entry	SM	conditions	NMR yield ^a	note
1	48-E	TsOH·H ₂ O (5.0 eq.) acetone/H ₂ O, 30 °C to reflux, 7 h	SM recovery; 12%	complex mixture multiple aldehyde (trace)
2	48-E	TsOH·H ₂ O (5.0 equiv.) acetone/H ₂ O, 25 °C, 15 h	SM recovery; 21%	complex mixture multiple aldehyde (trace)
3	48-E	3M HCl aq. THF/H ₂ O, rt to 35 °C, 20 h	SM recovery; 3% aldehyde; 5%	complex mixture aldehyde; unidentified
4	48-E	3M HCl aq. THF/H ₂ O, 25 °C, 15 h	SM recovery; 40%	no degradation product or by-product
5	48-E/48-Z (1/1.2)	3M HCl aq. THF/H ₂ O, 40 °C, 1 h	SM recovery; 51%	no degradation product or by-product

^aDetermined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard

Scheme 29. エノールエーテル **48** の酸加水分解の検討

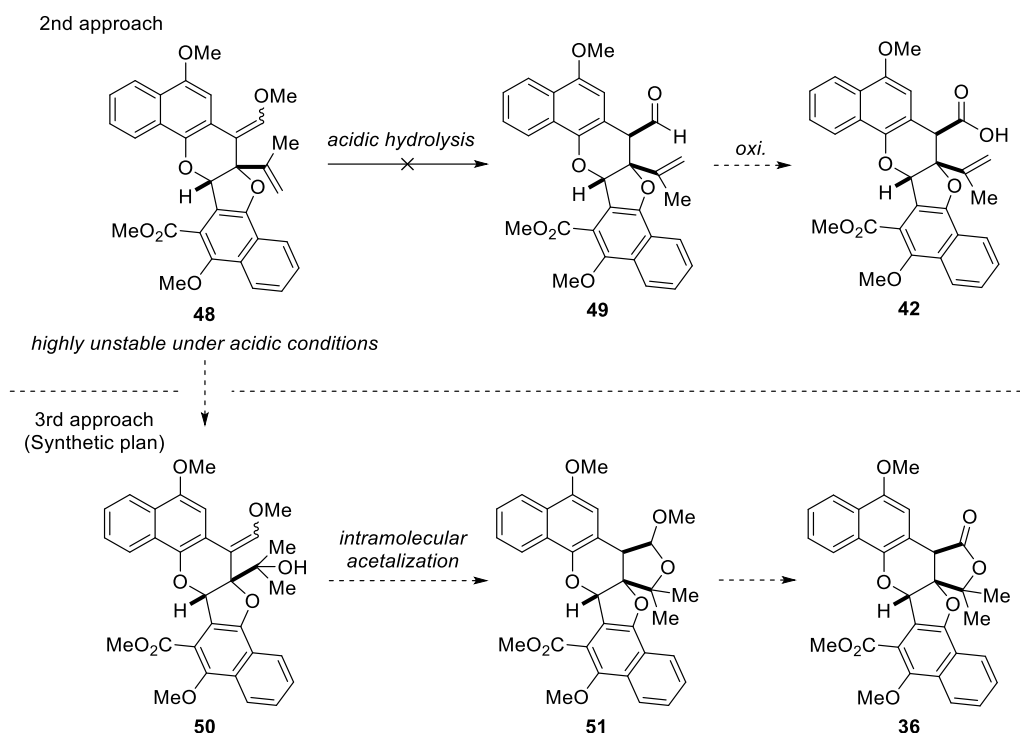
以上、**31** から生じる *o*-NQM と、2 位に CH(Me)CH₂SePh 基が置換したナフトフラン誘導体 **34f** の [4+2]-付加環化反応により 6 環性化合物 **35f** を得たのち、5 工程の変換によりイソプロペニル基が置換した所望のエノールエーテル **48** の合成に成功した (Scheme 30)。しかし、予期しない **48** の酸に対する不安定性から、エノールエーテル部の酸加水分解によるアルデヒドへの変換 **49** には至らなかった。本検討により、セレンを含む官能基を持つナフトフラン誘導体が [4+2]-付加環化反応に適用可能であること、また 6 環性骨格上にイソプロペニル基とエノールエーテル部を併せ持つ構造は酸存在下で極めて分解しやすいということが明らかとなった。これらの知見は、後続のアプローチにおいて基質設計および反応条件の選定において重要な指針を与えるものである。したがって、第二アプローチはここで中断し、新たな戦略を立案することとした。



Scheme 30. 第二アプローチのまとめ

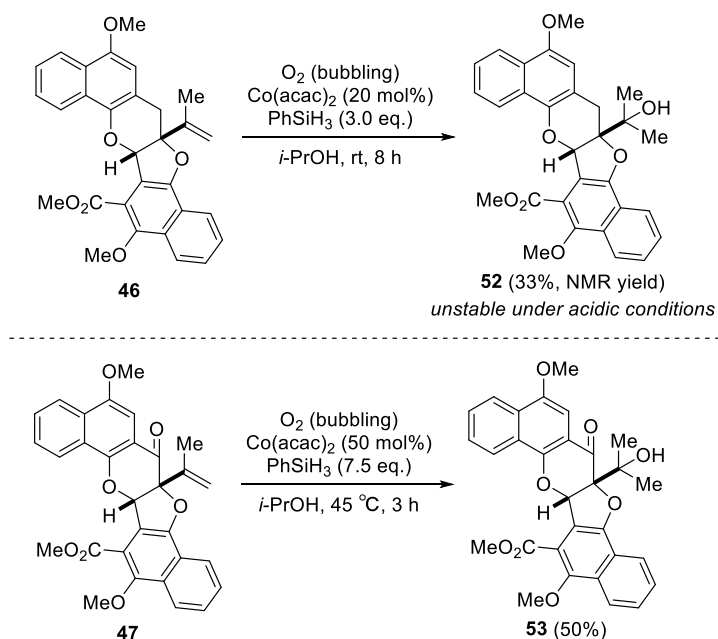
第三章 第三アプローチ（分子内アセタール形成を経由するラクトン形成）

第二アプローチにおいて、エノールエーテル **48** の酸加水分解による **49** への変換は困難であることを述べた (Scheme 31 上)。そこで、第三アプローチでは、エノールエーテル部位とアルコール部位を同一分子内に併せ持つ基質 **50** を設計・合成し、分子内アセタール形成によって7つ目の環の構築を計画した (Scheme 31 下)。本戦略により、酸加水分解の工程を経ることなく環化を達成できると考えられ、酸に対する不安定性という課題を回避できると期待した。第三章では、この計画に基づいた合成研究の詳細を述べる。



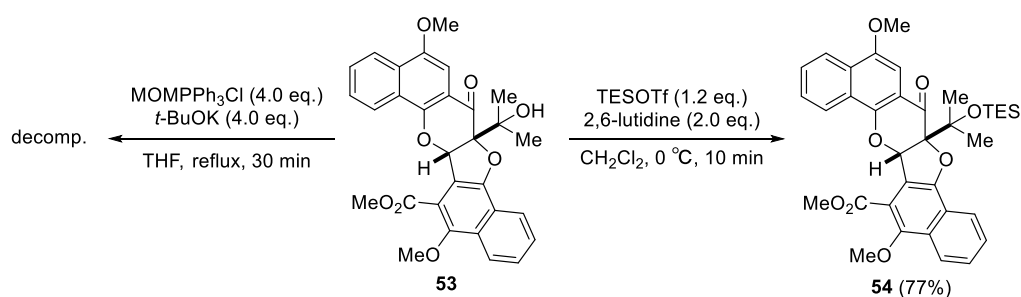
Scheme 31. 合成計画（第三アプローチ）

50 の合成に向けて、オレフィンの水和反応を検討した (Scheme 32)。まず、第二アプローチで既に合成した **46** を向山水和反応の条件に付したところ、対応する3級アルコール **52** が得られた。しかし、**52** は酸性条件に不安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の過程で分解した。わずかに得られた **52** は純粋なものではなかった（測定できた機器データは ^1H NMR スペクトルのみである）。一方で、ベンジル位にケトンをもつ **47** を同様の条件に付したところ、目的の3級アルコール **53** が得られた。**53** は安定であったため、以降の合成は **53** を用いて進めることにした。



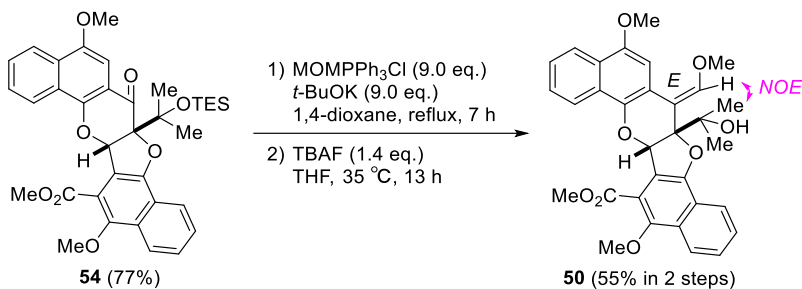
Scheme 32. **46** および **47** の向山水和反応の検討

無保護の水酸基を有する **53** に対する直接的な Wittig 反応²⁴⁾は基質が分解する結果となった (Scheme 33)。したがって、水酸基を triethylsilyl (TES)で保護し、TES エーテル **54** へ導いた。



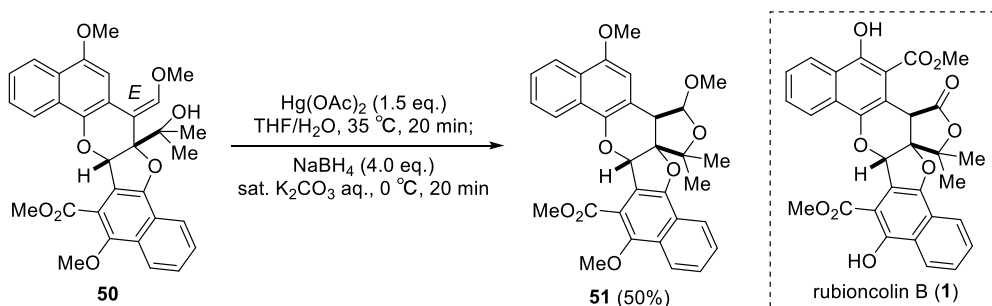
Scheme 33. Wittig 反応および水酸基の TES 保護

続いて、**54** に対する Wittig 反応の検討を行った (Scheme 34)。ケトン周辺の立体障害から、反応には高温を要し、1,4-dioxane を溶媒とする加熱還流条件下において反応が進行した。また、反応の進行には大過剰量の試薬を用いる必要があった。得られた生成物に TBAF を作用させて TES 基を除去し、所望の環化前駆体 **50** を合成した。なお、生成物の立体配置は NOE 相関により *E* 体と決定した。なお、**50** はシリカゲルに対してやや不安定であったが、精製の際にはシリカゲルの使用量を最小限に抑え、注意深くカラムクロマトグラフィーを行うことで分解を最小限に留めた。



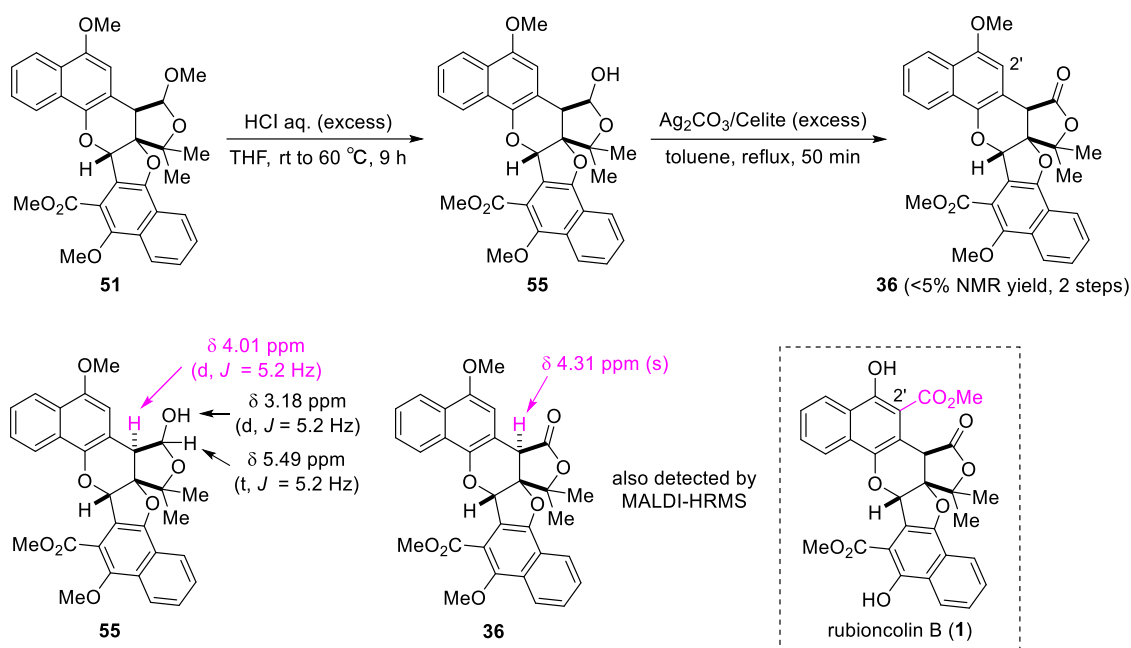
Scheme 34. Wittig 反応の検討

続いて、分子内アセタール形成を検討した (Scheme 35)。すなわち、ソフトな Lewis 酸によりエノールエーテル部を選択的に活性化し、アルコールからの求核付加による環化を期待した。反応に際し、汎用される試薬として酢酸水銀(II)を用いることとした²⁵⁾。まず、溶媒として THF のみを用いた場合、原料は消失したが目的の環化体は得られなかった。一方、水を共溶媒として加えた条件では目的の 7 環性環状アセタール **51** が得られた。これにより、rubioncolin B (**1**)が有する全ての環構造を構築することに成功した。



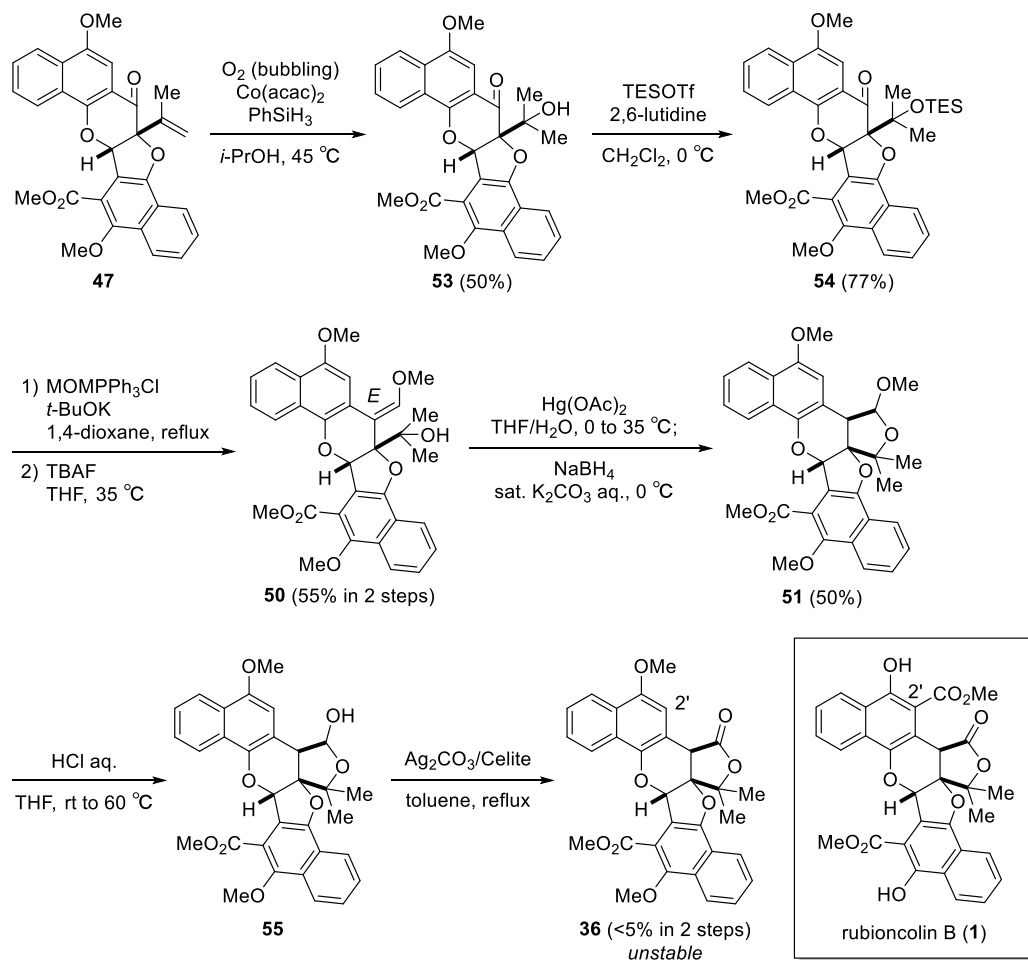
Scheme 35. 分子内環化反応による 7 環性環状アセタール **51** の合成

次に、**51** からラクトン **36** への変換を検討した (Scheme 36)。すなわち、**51** を塩酸水溶液中で加熱することで加水分解が進行し、ラクトール **55** が得られた。その後、**55** を炭酸銀/セライトを用いて酸化することにより、**36** へ変換された。しかし、**36** は単離に際して極めて不安定であり、また得られた量もごく微量であったため、取得できた機器データは ¹H NMR および HRMS のみである。著者は、**36** の不安定性は **1** の C2'位に存在する CO₂Me 基が欠如していることに起因すると推察している。なお、**36** の構造は ¹H NMR 解析により確認した。すなわち、**55** におけるベンジル位プロトン (図中ピンク色で示す) は 4.01 ppm (d, *J* = 5.2 Hz)に観測されたが、**36** へと変換後、4.31 ppm のシングレットシグナルへと変化した。この構造帰属は、MALDI-HRMS 測定において [M+Na]⁺ピークが検出されたことから裏付けられた。



Scheme 36. **51** の加水分解と続く酸化によるラクトン **36** の合成

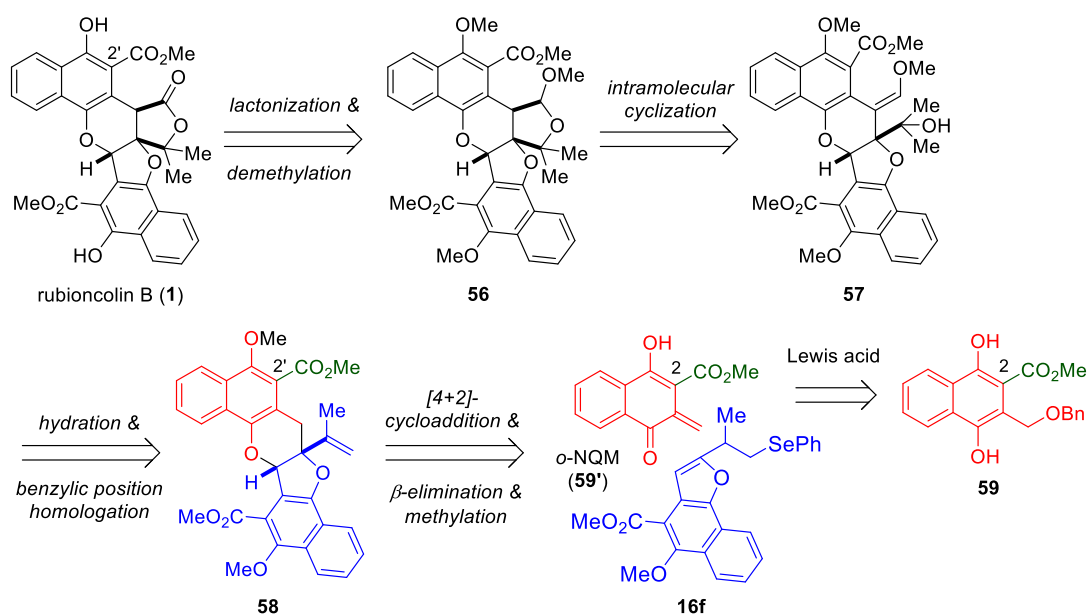
以上、ケトン **47** から 4 工程を経て分子内環化前駆体 **50** を合成し、続く水銀を用いたエノールエーテル部の選択的な活性化を伴う分子内アセタール化により rubioncolin B (**1**)の全ての環構造を備えた環状アセタール **51** を得ることに成功した (Scheme 37)。さらに、**51** を酸加水分解によりラクトール **55** へ変換後、酸化によってラクトン **36** へと変換した。しかし、**36** が単離に際して不安定であった。著者は、この不安定性を **1** の C2'位に存在するメトキシカルボニル (CO_2Me) 基の欠如が原因であると推測した。したがって、**36** から合成を進めることは困難が予想された。本検討により、エノールエーテル部の水銀(II)イオンによる穏やかな活性化が分子内アセタール化を高選択的に進行させ得ること、またこの反応が複雑な多環性骨格の構築に有効であることが明らかとなった。一方で、**36** は単離に対して極めて不安定であり、最終段階の構造安定化を考慮した新たな合成戦略の検討が必要であることが示唆された。



Scheme 37. 第三アプローチのまとめ

第四章 第四アプローチ（メトキシカルボニル基の事前導入）

第三アプローチにおいて、得られたラクトン **36** は不安定であった。この不安定性は天然物 **1** が C2' 位に持つ CO_2Me 基の欠如に起因すると推測した。そこで、 CO_2Me 基をあらかじめ導入し、分子の安定化を図る合成経路を新たに立案した (Scheme 38)。すなわち、**1** は環状アセタール **56** から合成でき、**56** は第三アプローチにおいて確立したエノールエーテル **57** の分子内アセタール形成反応によって構築可能であると考えた。**57** も同様に、第三アプローチにおいて確立した 6 環性化合物 **58** の一連のベンジル位官能基化ならびにオレフィンの水和反応に基づいて合成できると考えた。**58** を合成するためには、*o*-NQM の 2 位にあらかじめ CO_2Me 基が置換している必要がある。したがって、新規 *o*-NQM (**59b'**) およびその前駆体 **59b** を設計した。**59b'** を調製できれば、共存する 2-((1-メチル-2-フェニルセニル)エチル)ナフトフラン誘導体 **34f** との [4+2]-付加環化と続く β -syn-脱離およびメチル化によって 6 環性化合物 **58** を得ることができると想定した。第四章では、この逆合成解析に基づいた合成研究の詳細を述べる。

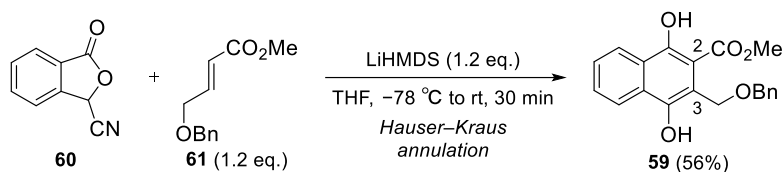


Scheme 38. 逆合成解析（第四アプローチ）

第一節 新規 *o*-NQM の調製ならびに [4+2]-付加環化反応の検討

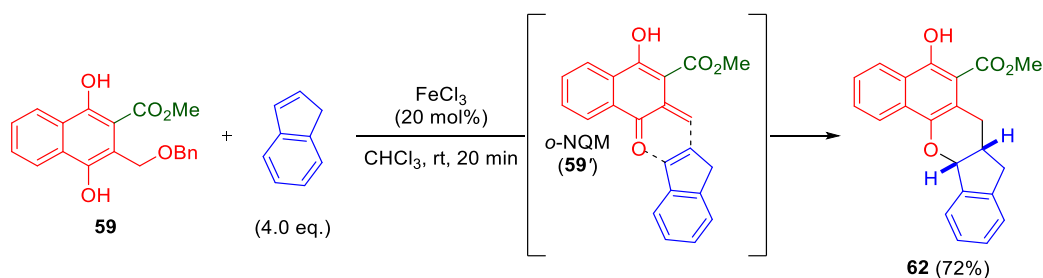
まず初めに、*o*-NQM 前駆体 **59** の合成を検討した (Scheme 39)。**59** は 2 位に電子求引基が置換したナフトヒドロキノン骨格を有する。このような骨格の構築に有用な反応として、Hauser–Kraus 環化反応が知られている。この反応は、フタリドアニオンと α,β -不飽和カルボニル化合物との反応により、前述のナフトヒドロキノン骨格を与えるもので、ポリケチド系天然物の合成に汎用される。また、3 位には脱離基（ベンジルオキシ基）が置換したメチレン構造を導入する必要がある。このような構造を構築可能な基質として、3-シアノフタリド **60** から調製したフタリドアニオンと、既知

の α,β -不飽和カルボニル化合物 **61**²⁶⁾の反応を行ったところ、目的のナフトヒドロキノン **59** を得ることができた。



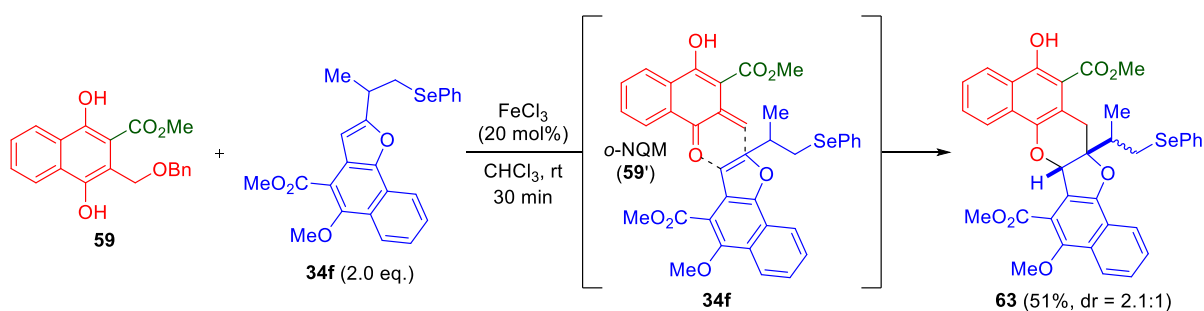
Scheme 39. *o*-NQM 前駆体 **59** の合成

次に、**59** が *o*-NQM 前駆体として機能するかを確認した (Scheme 40)。すなわち、**59** とインデンを共存させて塩化鉄を作用させ、*o*-NQM の発生を試みた。その結果、対応する *o*-NQM (**59'**)が生じ、[4+2]-付加環化反応が進行することで環化生成物 **62** が得られた。したがって、**59** は *o*-NQM の前駆体として有効に機能し、環化生成物を与えることが明らかになった。



Scheme 40. *o*-NQM (**59'**)とインデンの[4+2]-付加環化反応

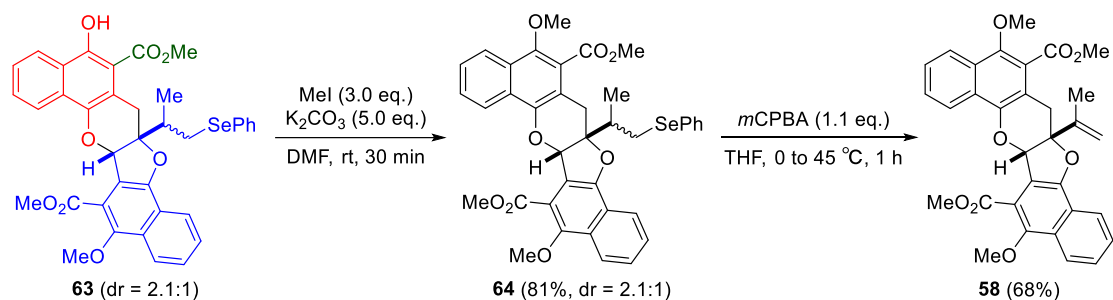
続いて、**59** から調製される *o*-NQM (**59'**)と **34f** の[4+2]-付加環化反応を検討した (Scheme 41)。その結果、予想通り目的の6環性化合物 **63** を 51% (dr = 2.1:1)の収率で得ることができた。



Scheme 41. *o*-NQM (**59'**)と **34f** の[4+2]-付加環化反応の検討

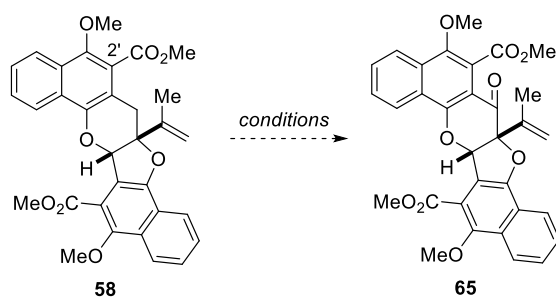
第二節 合成研究への展開

63 が得られたので、合成研究へと展開した。すなわち、第一から第三アプローチで集積した知見（ベンジル位官能基化ならびにセレン置換基の変換と続くラクトン形成）をそのまま **63** に適用することができれば、rubioncolin B (**1**)の合成が可能である。まず初めに、**63** のフェノール性水酸基をメチル基で保護し、メチルエーテル **64** へと変換した。その後、セレン部を *m*CPBA により対応するセレノキシドへ導き、 β -syn-脱離によってイソプロペニル基へと変換して **58** を得た (Scheme 42)。



Scheme 42. **63** のメチル化ならびにセレン部のイソプロペニル基への変換

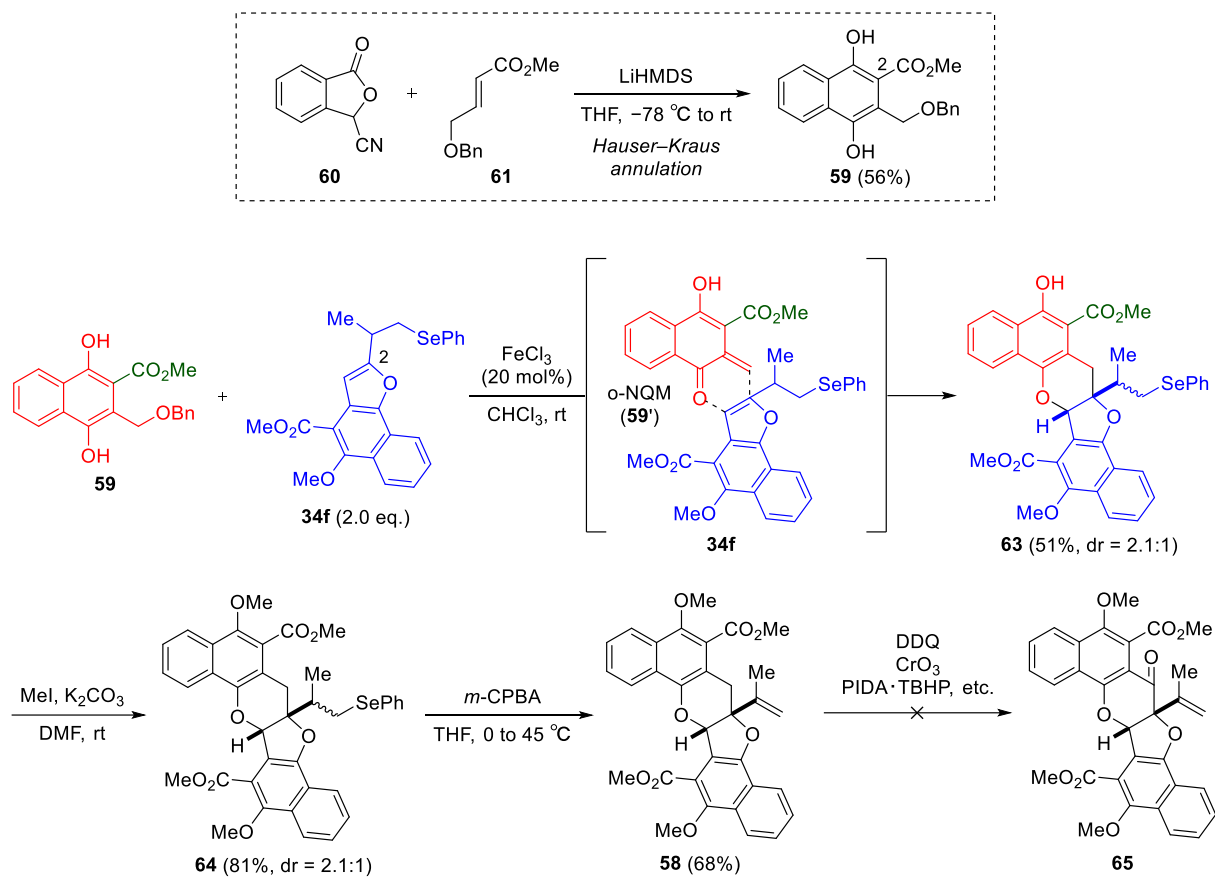
続いて、**58** に対してベンジル位官能基化の足掛かりとなるケトンの導入を検討した (Scheme 43)。第一、第二アプローチで用いた酸化条件 (DDQ, 1,4-dioxane/ H_2O , rt) では反応が全く進行しなかったため、 $50\text{ }^\circ\text{C}$ まで昇温したが依然として反応は進行せず 75%の原料を回収した (entry 1)。さらに高温条 ($110\text{ }^\circ\text{C}$) では基質の分解が確認された (entry 2)。一方、酢酸/無水酢酸混合溶媒中、酸化剤を酸化クロム(VI)²⁷⁾に変更したところ、反応溶液はオレンジ色 (Cr^{VI}) から緑色 (Cr^{III}) へと変化し、酸化反応自体の進行は確認したものの、ベンジル位水素を保持した構造不明の副生成物のみが得られた (entry 3)。 *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) を用いる条件²⁸⁾では、基質が一部分解する結果となった (entry 4)。以上の結果から、C2'位に CO_2Me 基が置換したことによりベンジル位が酸化に対して不活化されており、酸化によるケトンの導入は困難であることが示唆された。



entry	conditions	result
1	DDQ (2.5 eq.) 1,4-dioxane/H ₂ O, rt to 50 °C, 12 h	no reaction (SM recovery; 75%)
2	DDQ (2.5 eq.) 1,4-dioxane/H ₂ O, 110 °C, 19 h	decomp.
3	CrO ₃ (2.0 eq.) AcOH/Ac ₂ O, 0 to 40 °C, 9 h	unidentified product (benzylic position; intact)
4	PIDA (2.0 eq.), <i>m</i> CPBA (2.0 eq.) TBHP (3.0 eq.) MeCN/acetone, rt to 70 °C, 7 h	SM partially decomposed

Scheme 43. ベンジル位の酸化の検討

以上、**60** と **61** の Hauser–Kraus 環化反応により新たに調製した、2 位に CO₂Me 基が置換した *o*-NQM 前駆体 **59** から生じる *o*-NQM (**59'**)と、2 位に CH(Me)CH₂SePh 基が置換したナフトフラン誘導体 **34f** の[4+2]-付加環化反応により 6 環性化合物 **63** を得たのち、2 工程の変換を経てイソプロペニル基を有する 6 環性化合物 **58** の合成に成功した (Scheme 44)。しかし、予期せず **58** のベンジル位は酸化条件に対して不活性であり、官能基化の足掛かりとなるケトンの導入には至らなかった。本章の検討により、**59** が *o*-NQM 前駆体として有効に機能することが明らかとなり、C2'位への CO₂Me 基の事前導入による分子安定化を狙った合成計画の初手として良好な成果を得ることができた。

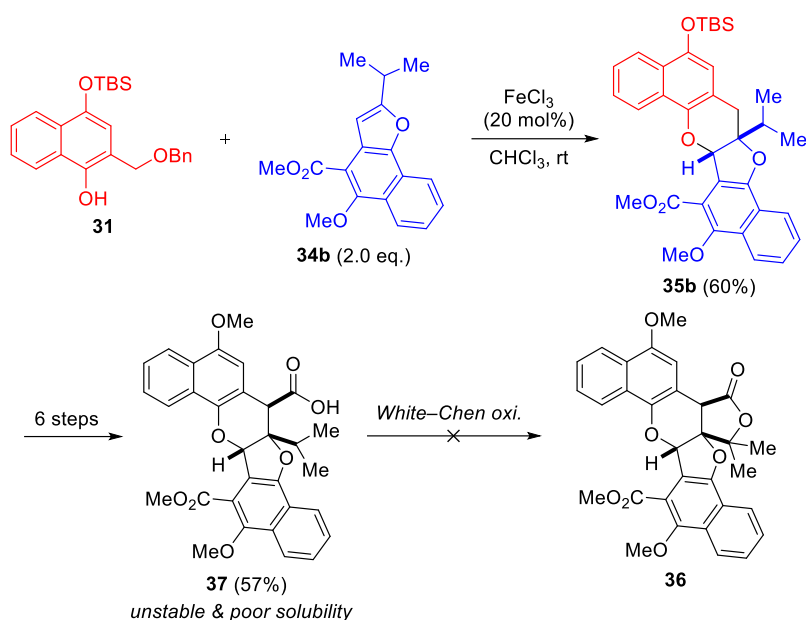


Scheme 44. 第四アプローチのまとめ

結論

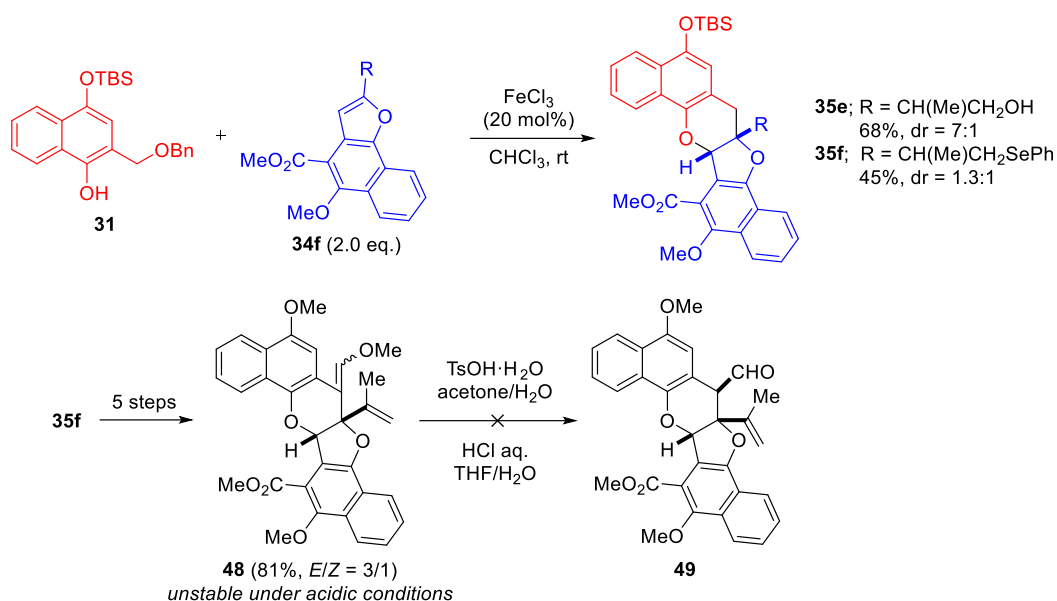
著者は、博士前期課程で開発したオルトナフトキノンメチド (*o*-NQM) を経由する新規骨格構築法を天然物 rubioncolin B (**1**) の合成研究に応用した。本合成研究を通じて、以下の成果を得た²⁹⁾。

- (1) 2 位にイソプロピル基が置換したナフトフラン誘導体 **34b** が **31** から生じる *o*-NQM との[4+2]-付加環化反応に適用可能であることを示し、その後の変換によって所望の立体化学を有する White–Chen 酸化前駆体 **37** を得ることに成功した (Scheme 45)。**37** は難溶性かつ酸性条件下において不安定という性質を持ち、White–Chen 酸化によるラクトン形成は実現しなかったものの、**1** が有する 6 環性骨格の反応性制御に関して多くの知見を得た。(第一章)



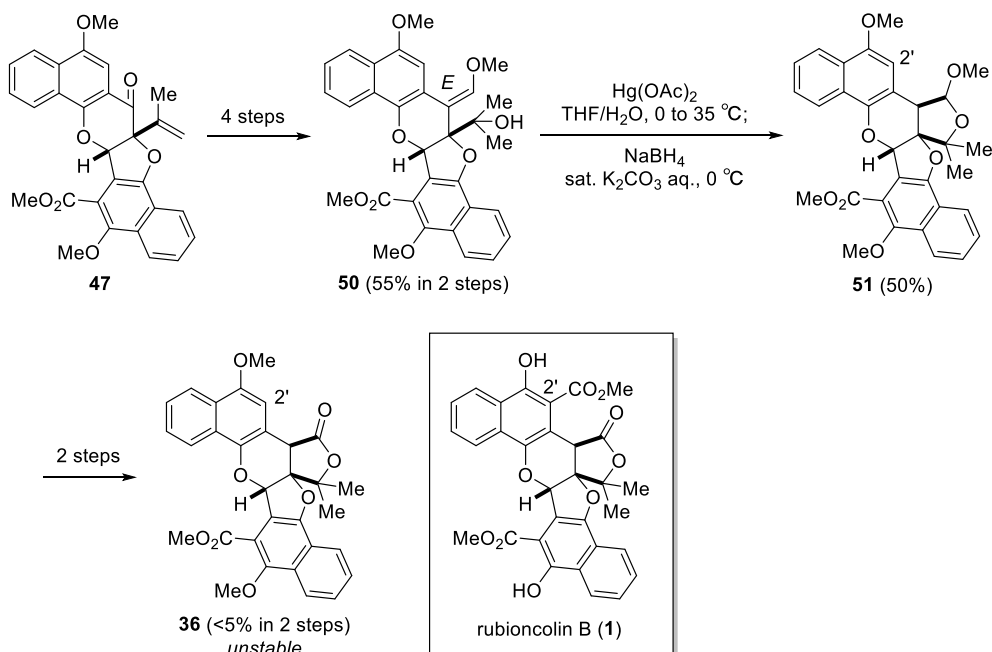
Scheme 45. 第一章のまとめ

- (2) 2 位に CH(Me)CH₂OH 基および CH(Me)CH₂SePh 基が置換したナフトフラン誘導体 **34e** および **34f** が **31** から生じる *o*-NQM との[4+2]-付加環化反応に適用可能であることを示し、その後の変換によって所望のエノールエーテル **48** を得た (Scheme 46)。**48** が予期せぬ不安定性を示したため以降の変換には至らなかったものの、**1** の 6 環性骨格上の官能基共存性という観点で課題が明確化し、今後の方針策定に資する知見を得た。(第二章)



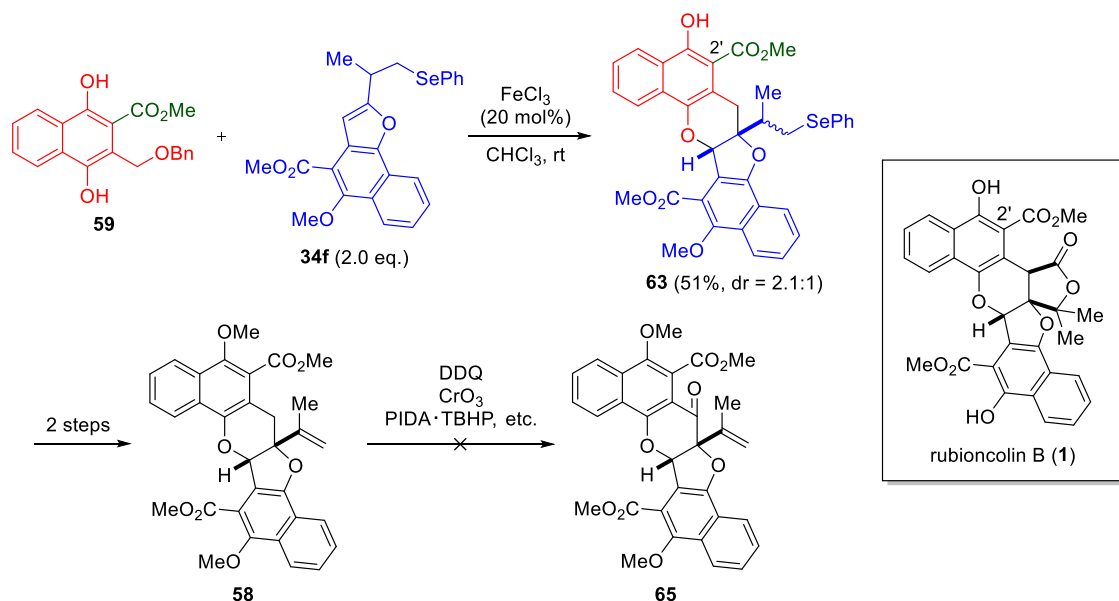
Scheme 46. 第二章のまとめ

- (3) 第二章で得られたケトン **47** から4工程を経て環化前駆体 **50** を合成した。続く水銀を用いたエノールエーテル部の選択的な活性化により分子内アセタール化を進行させ、rubioncolin B (**1**)の全ての環構造を有する環状アセタール **51** を得ることに成功した (Scheme 47)。さらに、2工程の変換を経てラクトン **36** が得られた。**36** は単離に際して不安定であったことから **1** の C2'位に置換した CO_2Me 基が分子安定化に寄与している可能性が示唆され、同時に合成戦略の見直しが必要であるという知見が得られた。(第三章)



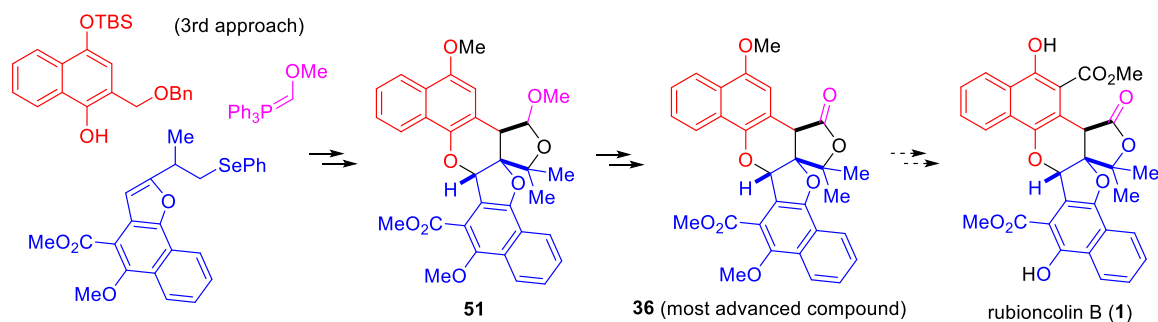
Scheme 47. 第三章のまとめ

(4) 第三章で得られた分子安定性の考察をもとに、**1** の C2' 位に存在する CO₂Me 基を合成序盤に導入する合成経路の検討を行った (Scheme 48)。すなわち、新たに調製した **59** から生じる *o*-NQM と **34f** の [4+2]-付加環化反応によって 6 環性化合物 **63** を得た (Scheme 48)。さらに、2 工程の変換を経て **58** を得た後、ベンジル位の酸化によって官能基化の足掛かりとなるケトンの導入を検討したが、ベンジル位が酸化条件に対して不活性であったため **65** への変換には至らなかった。しかしながら、CO₂Me 基を持つ基質でも [4+2]-付加環化反応が進行することを見出すことができた。



Scheme 48. 第四章のまとめ

これらの成果は、複雑多環式骨格の反応性および分子安定性の予測に有用であるとともに、rubioncolin B (**1**) の構造多様化における反応設計・構造最適化の基盤となり得る。特に、第三章で得られた生成物 **51** および **36** は **1** と同一の 7 環性骨格を有し、本合成法が目的骨格の構築に有効であることを示している。さらに本法は、三つの成分の連結により 7 環性骨格を段階的に構築する収束的手法であり、各成分の改変を通じて多様な誘導体の創出が可能である (Scheme 49)。したがって、本研究で得られた知見は、創薬研究における **1** の骨格に基づく構造多様化戦略の確立に資すると考えられる。



Scheme 49. 本合成法の特徴; 三成分連結による 7 環性骨格の収束的構築

謝辞

本研究を遂行するに当たり、直接のご指導を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科教授 澤間善成 先生に深く感謝申し上げます。

本研究に際し、ご指導、ご助言を賜りました、元・大阪大学大学院薬学研究科教授（現・大阪大学産業科学研究所招へい教授）赤井周司 先生に感謝致します。

本論文に関して、審査及びご指導、ご助言を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科教授 小比賀聡 先生、同准教授 中山淳 先生に感謝致します。

本研究に関する質量分析を行って頂きました、大阪大学大学院薬学研究科質量分析室 福田自秀 氏に感謝致します。

本研究の推進に当たり、煩雑な事務作業を行って頂きました、大阪大学大学院薬学研究科機能分子製造化学分野秘書 藤村美希氏に感謝致します。

本研究を遂行するに当たり、多大なご支援を賜りました、大阪大学次世代挑戦的研究者育成プロジェクト（JST SPRING, JPMJSP2138）に感謝致します。

大阪大学大学院薬学研究科機能分子製造化学分野の皆様には、日々の生活および研究面で多くの支援、助言を頂きました。お礼申し上げます。

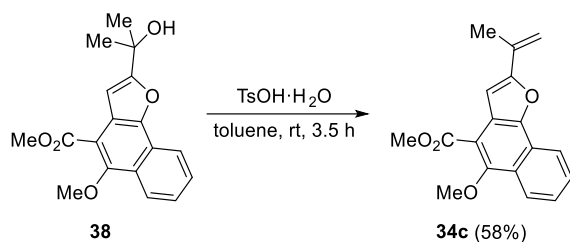
最後に、心の支えとなった家族および友人に感謝致します。

実験の部

General informations.

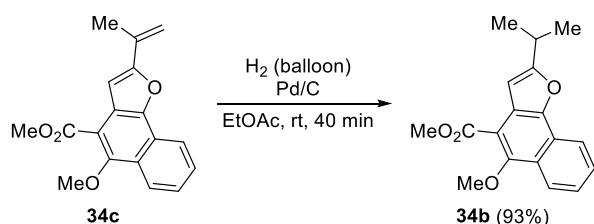
All reactions were carried out in dry solvents under argon atmosphere. Unless otherwise noted, all substrates and solvents were purchased from commercial sources and were used without further purification. **31**¹⁵⁾, **38**^{4,30)}, **43**³⁰⁾, and **61**²⁶⁾ were synthesized according to the references. Flash column chromatography was performed with 40–50 μm Silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.) or 60 μm NH_2 silica gel (Fuji Silysia Chemical Ltd.). Gel permeation chromatography (GPC) was performed on JAI LaboAce LC-5060 Recycling Preparative HPLC with JAIGEL-2HR or JAIGEL-2H40. Melting points were measured on Yanaco MP-S3 and were uncorrected. IR spectra were recorded on SHIMADZU IRAffinity-1S as a thin film on NaCl or JASCO FT/IR-4X as an ATR method. ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECZL500 (^1H NMR: 500 MHz, ^{13}C NMR: 125 MHz and ^{19}F NMR: 470 MHz) with chemical shifts reported in δ (ppm) relative to the residual solvent signal for ^1H (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 2.50$ ppm, and $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: $\delta = 2.05$ ppm) and relative to the deuterated solvent signal for ^{13}C (CDCl_3 : $\delta = 77.0$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 39.5$ ppm) and internal standard for ^{19}F (hexafluorobenzene in CDCl_3 : $\delta = -163.0$ ppm). High resolution mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LP (ESI) or JEOL JMS-S3000 (MALDI).

第一章に関する実験



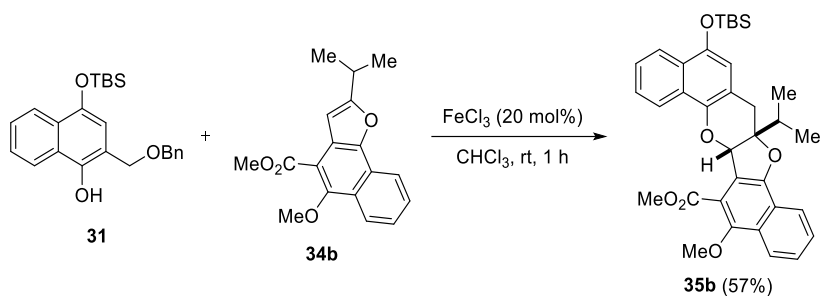
TsOH·H₂O (363 mg, 1.91 mmol) was added to a solution of **38** (6.00 g, 19.1 mmol) in toluene (765 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 3.5 h, saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1 with 1% Et₃N) to afford **34c** (3.26 g, 11.0 mmol) in 58% yield.

Yellow oil; IR (NaCl) cm⁻¹: 2978, 2949, 1726, 1630, 1441, 1363, 1314, 1228, 1164, 1092, 1051, 768, 700; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.34–8.26 (m, 2H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.21 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 6H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.3, 156.8, 154.6, 146.5, 132.7, 128.5, 126.1, 125.6, 124.5, 123.4, 123.2, 120.3, 113.4, 112.7, 105.1, 63.7, 52.1, 19.3; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₁₈H₁₆NaO₄ [M+Na]⁺ 319.0941, found 319.0943.



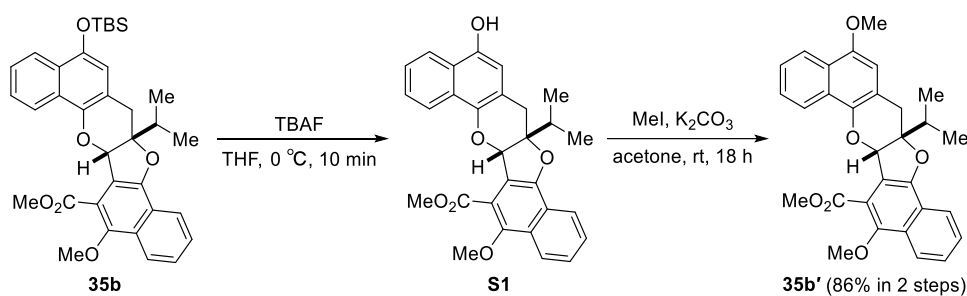
Pd/C (10%, 702 mg, 0.66 mmol) was added to a solution of **34c** (1.95 g, 6.58 mmol) in EtOAc (65 mL) at room temperature and then hydrogen gas was purged. After being stirred at room temperature for 40 min, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to afford **34b** (1.83 g, 6.13 mmol) in 93% yield.

Pale yellow oil; IR (NaCl) cm⁻¹: 2969, 2874, 1728, 1713, 1634, 1576, 1441, 1363, 1310, 1227, 1160, 1092, 1047, 767, 704; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.28–8.24 (m, 2H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 6H), 3.23–3.15 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.5, 165.0, 154.3, 146.2, 128.4, 125.4, 125.0, 124.4, 123.5, 123.0, 120.0, 113.6, 102.1, 63.8, 52.1, 28.4, 21.1; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₁₈H₁₈NaO₄ [M+Na]⁺ 321.1097, found 321.1096.



A solution of **31** (152 mg, 0.385 mmol) in CHCl_3 (2.0 mL) was added dropwise to a solution of **34b** (230 mg, 0.771 mmol) and FeCl_3 (13 mg, 0.080 mmol) in CHCl_3 (2.0 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 15/1) to afford **35b** (128 mg, 0.219 mmol) in 57% yield.

White amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 2958, 2934, 2885, 2859, 1725, 1599, 1460, 1394, 1228, 1089, 1046, 865, 840, 763; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.02–7.98 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.88–7.84 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.30–7.26 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 153.7, 150.3, 146.2, 143.5, 129.7, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 125.6, 124.6, 123.6, 122.4, 122.2, 122.1, 120.9, 120.6, 118.1, 116.7, 113.5, 96.9, 84.1, 63.7, 52.4, 36.1, 32.2, 25.8, 18.3, 17.3, 16.9, -4.2, -4.4; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 607.2486, found 607.2488.

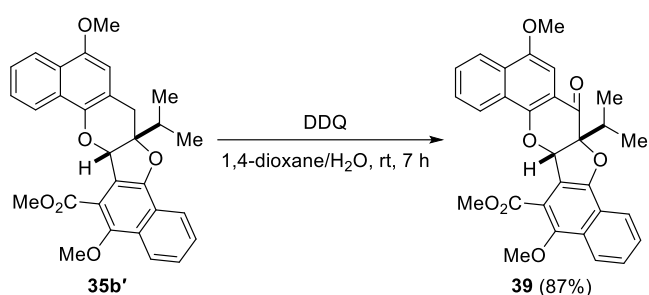


TBAF (1.0 M THF solution, 0.12 mL, 0.12 mmol) was added dropwise to a solution of **35b** (58.5 mg, 0.100 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 10 min, saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to afford crude **S1**. The crude **S1** was used in the next reaction without further purification.

MeI (22.0 μL , 0.352 mmol) was added to a suspension of crude **S1** and K_2CO_3 (80.9 mg, 0.585 mmol) in acetone (1.2 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 18 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash

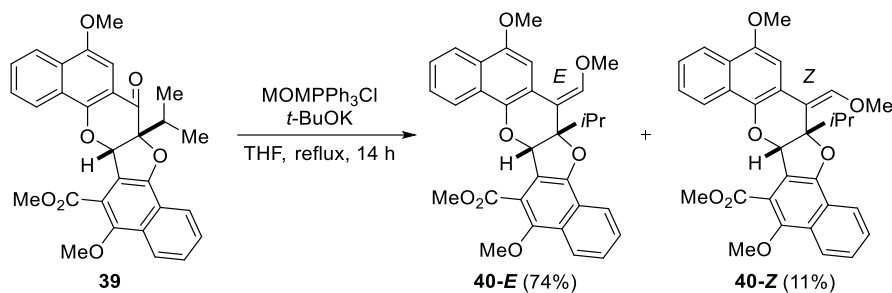
column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 8/1) to afford **35b'** (41.5 mg, 0.0856 mmol) in 86% yield (2 steps).

White amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 2966, 2881, 2854, 1726, 1635, 1598, 1514, 1461, 1442, 1387, 1293, 1229, 1171, 1093, 1046, 994, 940, 832, 762; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.04–7.99 (m, 2H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.32–2.23 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 153.7, 150.5, 150.3, 142.8, 129.7, 127.3, 127.2, 126.6, 125.9, 124.9, 124.7, 123.6, 122.4, 122.1, 121.6, 120.8, 120.2, 118.1, 116.8, 104.9, 96.9, 84.0, 63.7, 55.6, 52.4, 36.2, 32.3, 17.3, 16.9; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 507.1778, found 507.1777.



DDQ (813 mg, 3.58 mmol) was added to a solution of **35b'** (695 mg, 1.43 mmol) in 1,4-dioxane/ H_2O (10/1, 14.5 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 7 h, saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **39** (625 mg, 1.25 mmol) in 87% yield.

Yellow amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3075, 3013, 2964, 2878, 2851, 1725, 1671, 1626, 1600, 1455, 1423, 1389, 1293, 1230, 1184, 1105, 1031, 767; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19–8.15 (m, 2H), 8.14–8.09 (m, 2H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.10–3.01 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 187.2, 166.2, 152.2, 152.0, 151.0, 150.1, 130.6, 129.9, 129.7, 127.9, 127.9, 126.9, 125.9, 123.7, 123.4, 122.7, 122.3, 122.2, 117.6, 116.1, 114.4, 97.1, 91.2, 81.2, 63.8, 55.7, 52.5, 32.9, 16.5, 15.1; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.1571, found 521.1573.



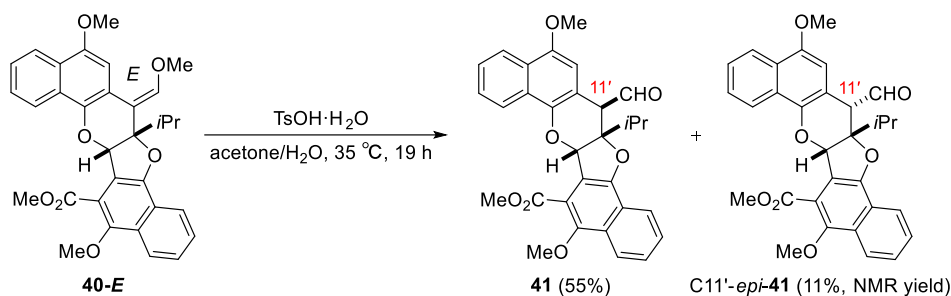
t-BuOK (266 mg, 2.37 mmol) was added to a suspension of MOMPPH₃Cl (812 mg, 2.37 mmol) in THF (8.0 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 20 min and then at room temperature for 5 min, a solution of **39** (394 mg, 0.790 mmol) in THF (2.0 mL) was added to the mixture. After being stirred under reflux conditions for 14 h, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to afford **40-E** (308 mg, 0.585 mmol) in 74% yield and **40-Z** (44.4 mg, 0.0843 mmol) in 11% yield. The *E/Z* configuration was determined from NOE correlations.

40-E

White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3069, 3010, 2962, 2938, 2838, 1726, 1651, 1596, 1514, 1458, 1443, 1386, 1362, 1332, 1236, 1046, 969, 816, 761; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.23–8.06 (m, 4H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.3, 152.9, 150.4, 149.9, 146.8, 141.8, 129.9, 127.5, 127.4, 126.0, 125.3, 125.3, 123.8, 122.7, 122.5, 121.8, 121.4, 119.8, 118.7, 116.3, 109.2, 103.9, 96.1, 83.4, 63.9, 60.9, 55.7, 52.4, 37.7, 17.9, 16.8; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₂H₃₀NaO₇ [M+Na]⁺ 549.1884, found 549.1873.

40-Z

White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3070, 3009, 2938, 2874, 2838, 1722, 1645, 1597, 1514, 1461, 1443, 1386, 1361, 1328, 1258, 1227, 1142, 1104, 1047, 760, 666; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.21–8.13 (m, 3H), 8.06–8.03 (m, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.95–2.86 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.4, 153.6, 150.9, 150.4, 146.9, 141.8, 129.9, 127.5, 127.3, 126.4, 126.3, 125.3, 125.1, 123.7, 122.9, 122.6, 121.8, 121.3, 120.0, 118.2, 116.4, 112.4, 99.9, 96.7, 81.5, 63.8, 61.1, 55.7, 52.3, 35.3, 18.0, 17.4; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₂H₃₀NaO₇ [M+Na]⁺ 549.1884, found 549.1878.



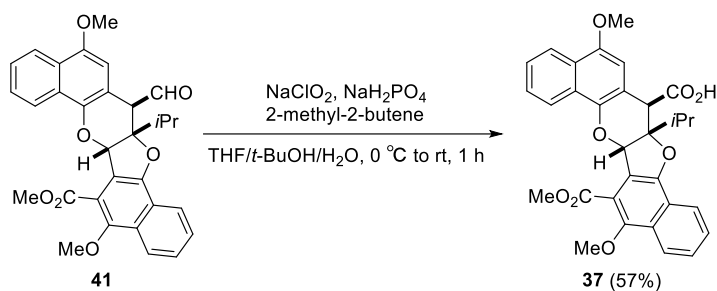
TsOH·H₂O (462 mg, 2.43 mmol) was added to a solution of **40-E** (256 mg, 0.486 mmol) in acetone/H₂O (15/1, 8.0 mL) at room temperature. After being stirred at 35 °C for 19 h, saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/EtOAc = 80/1) to afford **41** (136 mg, 0.265 mmol) in 55% yield. The yield of C11'-*epi*-**41** was calculated by crude ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard because recovered **40-E** and C11'-*epi*-**41** could not be separated. The relative stereochemistry at C11' was determined by NOE correlations.

41

White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3072, 2970, 2950, 2882, 2849, 1722, 1598, 1460, 1443, 1386, 1293, 1229, 1167, 1094, 1043, 1029, 949, 935, 763; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.04–7.99 (m, 2H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 2H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.42–2.33 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 195.0, 166.2, 153.6, 151.4, 150.9, 143.1, 129.9, 127.6, 127.5, 126.8, 126.4, 126.0, 125.8, 123.7, 122.3, 121.8, 121.7, 121.0, 117.5, 116.7, 115.2, 103.9, 96.2, 84.8, 63.7, 59.2, 55.5, 52.5, 35.8, 16.5, 16.3; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₁H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺ 535.1727, found 535.1719.

C11'-*epi*-**41**

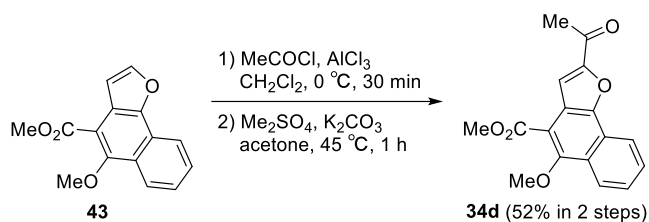
White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3071, 3016, 2965, 2880, 2845, 1726, 1634, 1598, 1461, 1443, 1386, 1298, 1233, 1171, 1096, 1044, 972, 943, 818, 762, 667; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.24–8.20 (m, 2H), 8.14–8.10 (m, 1H), 8.08–8.05 (m, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.31–2.20 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 194.8, 166.2, 153.1, 151.9, 151.4, 143.8, 130.1, 128.00, 127.97, 126.8, 126.5, 126.21, 126.16, 123.9, 122.6, 122.5, 122.2, 121.1, 118.2, 117.0, 116.0, 102.7, 98.0, 82.9, 63.9, 56.5, 55.8, 52.5, 36.0, 17.2, 16.6; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₁H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺ 535.1727, found 535.1725.



A solution of NaClO_2 (80% purity, 28.3 mg, 0.250 mmol) and NaH_2PO_4 (30.0 mg, 0.250 mmol) in H_2O (0.4 mL) was added dropwise to a solution of **41** (25.6 mg, 0.0500 mmol) and 2-methyl-2-butene (0.27 mL, 2.5 mmol) in $\text{THF}/t\text{-BuOH}$ (1.0 mL/0.4 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at room temperature for 1 h, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 1/1 with 0.5% AcOH) to afford **37** (15.0 mg, 0.0284 mmol) in 57% yield.

Pale yellow solid; m.p. $113\text{ }^\circ\text{C}$ (decomp.); IR (ATR) cm^{-1} : 3065, 3018, 2965, 2935, 1703, 1699, 1594, 1381, 1213, 1042, 945, 753; ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 8.00–7.95 (m, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.81–7.74 (m, 2H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.87–2.78 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 0.69 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 170.4, 165.8, 152.4, 149.8, 149.1, 141.8, 128.9, 128.1, 128.1, 126.2, 125.9, 125.7, 124.7, 123.5, 121.8, 121.4, 120.8, 120.5, 118.1, 117.8, 117.7, 105.6, 95.4, 83.2, 63.3, 55.7, 52.7, 49.8, 34.2, 16.7, 16.5; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_8$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 527.1700, found 527.1726.

第二章に関する実験

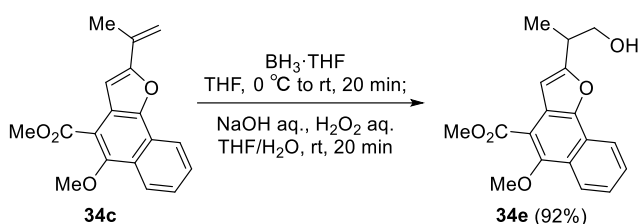


MeCOCl (230 μL , 3.20 mmol) was added to a suspension of AlCl_3 (400 mg, 3.00 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 min, a solution of **43** (256 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added to the mixture at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, saturated aqueous Rochelle salt solution and 10% aqueous HCl solution were successively added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with saturated aqueous Rochelle salt solution and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to afford a mixture of demethylated-**34d** and **34d** (1:0.8).

Me_2SO_4 (0.190 mL, 2.00 mmol) was added to a suspension of the mixture of demethylated-**34d** and **34d** containing K_2CO_3 (691 mg, 5.00 mmol) in acetone (10 mL) at room temperature. After being stirred at $45\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated in vacuo. The

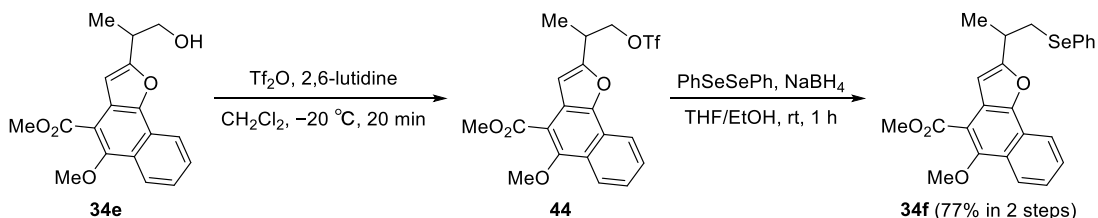
residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **34d** (156 mg, 0.523 mmol) in 52% yield (2 steps).

Yellow solid; m.p. 121–123 °C; IR (NaCl) cm^{-1} : 3000, 2950, 2844, 1726, 1705, 1679, 1552, 1505, 1441, 1360, 1314, 1264, 1231, 1213, 1168, 1097, 1051, 971, 768, 704; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.46–8.44 (m, 1H), 8.35–8.32 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.71–7.67 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 187.7, 165.5, 156.1, 152.5, 148.7, 129.3, 128.4, 127.6, 124.8, 123.7, 121.7, 121.2, 115.8, 113.5, 63.8, 52.3, 26.4; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.0733, found 321.0731.



$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (0.9 M THF solution, 18.3 mL, 16.5 mmol) was added slowly to a solution of **34c** (3.26 g, 11.0 mmol) in THF (110 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C to room temperature for 20 min, water (37 mL), NaOH aq. (0.2 M, 27.5 mL, 5.50 mmol), and H_2O_2 aq. (9.8 M, 5.61 mL, 55.0 mmol) were successively added to the mixture at room temperature. The reaction mixture was subsequently stirred at room temperature for 20 min before the reaction mixture was extracted directly with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 2/1) to afford **34e** (3.18 g, 10.1 mmol) in 92% yield.

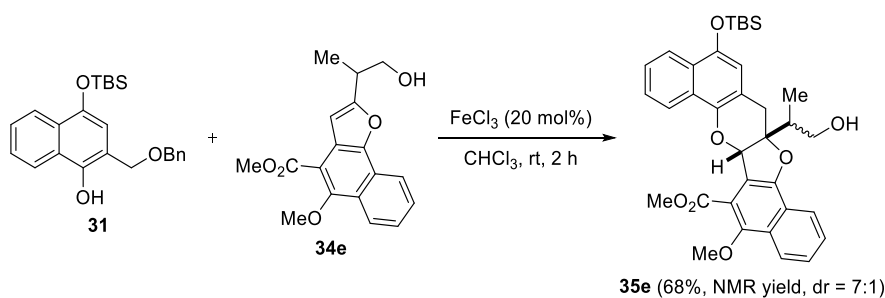
Pale yellow oil; IR (NaCl) cm^{-1} : 3468, 2969, 2940, 2879, 1711, 1634, 1577, 1442, 1365, 1316, 1233, 1161, 1092, 1046, 768, 704; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.30–8.22 (m, 2H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.57–7.51 (m, 1H), 6.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.98–3.86 (m, 2H), 3.34–3.26 (m, 1H), 1.66–1.62 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 160.5, 154.5, 146.4, 128.6, 125.6, 125.3, 124.5, 123.5, 122.7, 120.0, 113.5, 104.7, 66.3, 63.8, 52.1, 36.8, 15.3; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.1046, found 337.1047.



Ti_2O (2.37 mL, 14.1 mmol) was added dropwise to a solution of **34e** (3.18 g, 10.1 mmol) and 2,6-lutidine (1.77 mL, 15.2 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) at -20 °C. After being stirred at -20 °C for 20 min, aqueous HCl solution (1.0 M) was added to the mixture. The resulting mixture was washed with 1.0 M aqueous HCl solution and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to afford crude **44**. The crude **44** was used in the next reaction without further purification.

NaBH₄ (1.18 g, 31.3 mmol) was added to a suspension of PhSeSePh (4.76 g, 15.2 mmol) in EtOH (150 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C to room temperature for 20 min, a solution of crude **44** in THF (100 mL) was added to the mixture via cannula at room temperature. The reaction mixture was subsequently stirred at room temperature for 1 h before saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **34f** (3.54 g, 7.81 mmol) in 77% (2 steps).

Colorless oil; IR (NaCl) cm⁻¹: 3020, 2973, 2950, 2936, 1714, 1578, 1441, 1366, 1230, 1048, 758; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.17–7.08 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.41–3.33 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.1, 7.4 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.3, 161.4, 154.5, 146.2, 132.7, 130.0, 128.9, 128.5, 126.7, 125.5, 125.2, 124.4, 123.5, 122.7, 120.1, 113.5, 104.2, 63.8, 52.1, 34.5, 33.7, 19.0; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₂₄H₂₂NaO₄⁸⁰Se [M+Na]⁺ 477.0576, found 477.0577.

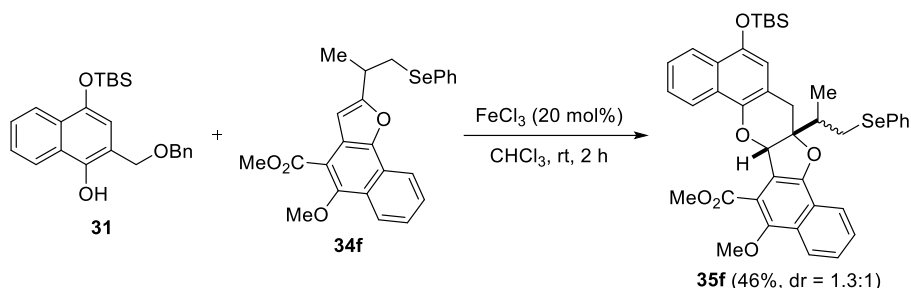


A solution of **31** (329 mg, 0.835 mmol) in CHCl₃ (4.2 mL) was added dropwise to a solution of **34e** (525 mg, 1.67 mmol) and FeCl₃ (27.1 mg, 0.167 mmol) in CHCl₃ (4.2 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 2 h, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 3/1) to afford impure **35e-major** and impure **35e-minor**. The impure **35e-major** was further purified by GPC to obtain analytically pure sample. Analytically pure **35e-minor** suitable for full characterization could not be obtained; therefore, the data are unavailable. The yields of the products were calculated by crude ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The relative stereochemistry of **35e-major** and **35e-minor** has not been determined.

35e-major

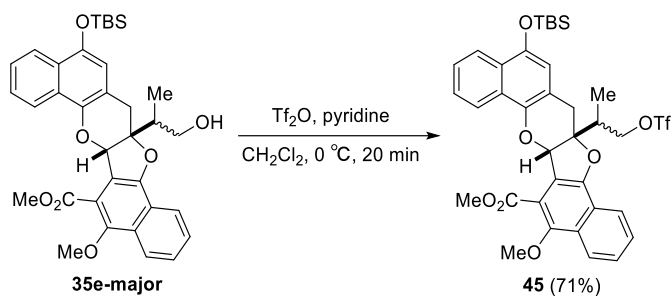
Yellow amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3441, 3072, 3012, 2955, 2933, 2897, 2885, 2858, 1725, 1598, 1461, 1442, 1385, 1292, 1234, 1089, 1039, 1026, 859, 839, 760; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22–8.18 (m, 2H), 8.08–8.03 (m, 2H), 7.70–7.66 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 11.4, 9.2 Hz, 1H), 2.56–2.48 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.25 (s, 3H),

0.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 152.4, 151.0, 145.0, 144.9, 129.8, 128.4, 127.9, 127.6, 126.4, 125.5, 125.3, 124.2, 122.3, 122.2, 121.7, 117.5, 116.8, 116.0, 115.5, 99.8, 88.8, 72.1, 63.7, 52.3, 43.8, 39.8, 25.9, 18.4, 9.9, -4.2, -4.3; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{NaO}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 623.2436, found 623.2433.



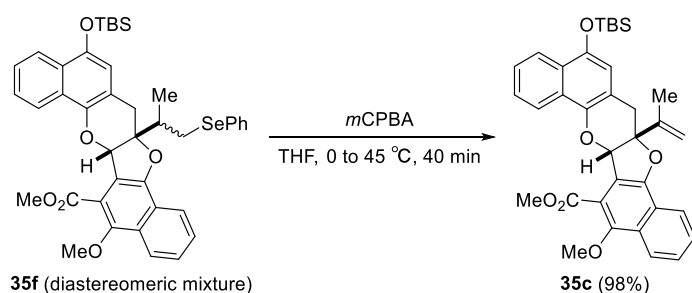
A solution of **31** (1.74 g, 4.41 mmol) in CHCl_3 (22 mL) was added dropwise to a solution of **34f** (4.00 g, 8.82 mmol) and FeCl_3 (143 mg, 0.882 mmol) in CHCl_3 (22 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 2 h, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to afford the mixture of **35f** and recovered **34f**. The mixture was further purified by GPC to obtain **35f** (1.52 g, 2.05 mmol) in 46% yield as a mixture of diastereomers (dr = 1.3:1).

Pale orange amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 2954, 2933, 2887, 2858, 1732, 1599, 1460, 1439, 1395, 1255, 1228, 1089, 1045, 863, 841, 764; ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 8.06–7.99 (m, 1H), 7.97–7.86 (m, 3H), 7.60–7.51 (m, 3H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 0.44H), 7.11–7.07 (m, 0.56H), 7.05–7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 0.56H), 6.84 (s, 0.44H), 6.31 (s, 0.44H), 6.22 (s, 0.56H), 4.19 (s, 1.32H), 4.17 (s, 1.68H), 3.85 (s, 1.68H), 3.84 (s, 1.32H), 3.73 (dd, $J = 12.5, 1.7$ Hz, 0.56H), 3.47 (dd, $J = 12.3, 1.9$ Hz, 0.44H), 3.44–3.36 (m, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 2.98–2.86 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 1.0$ Hz, 0.44H), 2.50–2.43 (m, 0.44H), 2.35–2.28 (m, 0.56H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.68H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.32H), 1.02 (s, 5.04H), 1.01 (s, 3.96H), 0.23 (s, 1.68H), 0.22 (s, 1.68H), 0.211 (s, 1.32H), 0.209 (s, 1.32H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.22, 166.19, 153.5, 153.0, 150.7, 146.41, 146.40, 143.34, 143.30, 132.2, 131.5, 130.4, 130.3, 129.79, 129.78, 129.1, 129.0, 127.47, 127.45, 127.2, 126.9, 126.88, 126.86, 126.5, 125.7, 124.7, 123.71, 123.69, 122.35, 122.31, 122.27, 122.1, 121.9, 120.8, 120.3, 119.9, 117.9, 117.8, 116.5, 116.4, 113.3, 113.2, 96.62, 96.58, 84.4, 83.5, 63.7, 52.4, 42.4, 41.8, 33.1, 31.0, 29.9, 29.7, 25.8, 18.3, 15.2, 14.5, -4.18, -4.20, -4.4, -4.5; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{NaO}_6^{80}\text{SeSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 763.1965, found 763.1948.



TiF_2O (157 μL , 0.932 mmol) was added dropwise to a solution of **35e-major** (140 mg, 0.233 mmol) and pyridine (150 μL , 1.86 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 20 min, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 5/1) to afford **45** (122 mg, 0.166 mmol) in 71% yield.

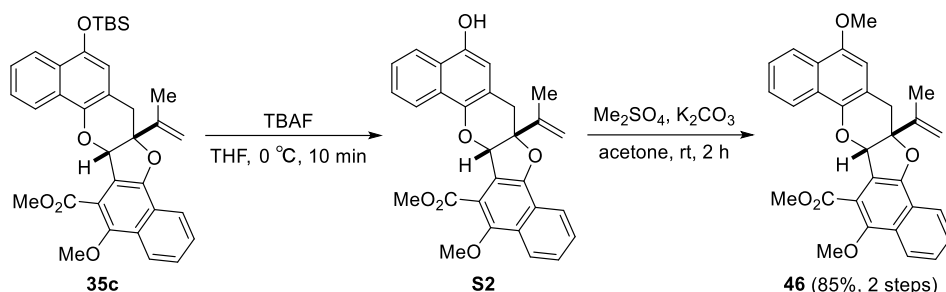
White amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 3015, 2954, 2935, 2898, 2886, 2860, 1729, 1634, 1599, 1575, 1505, 1462, 1442, 1394, 1332, 1291, 1218, 1139, 1040, 1029, 944, 858, 792, 763; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14–8.11 (m, 1H), 8.10–8.04 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 3H), 7.50–7.46 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 2.50–2.42 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 152.5, 151.5, 151.3, 136.6, 129.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 127.4, 126.1, 123.9, 122.7, 122.4, 122.3, 121.3, 118.6 (q, J = 318.0 Hz), 117.5, 116.6, 114.9, 97.5, 88.3, 72.1, 63.6, 52.2, 43.5, 37.0, 25.7, 18.3, 9.5, –4.4; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : –74.6 ppm (s, 3F); ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NaO}_9\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 755.1928, found 755.1926.



$m\text{CPBA}$ (70% purity, 552 mg, 2.24 mmol) was added to a solution of **35f** (1.66 g, 2.24 mmol) in THF (22 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at 0 to 45 $^\circ\text{C}$ for 40 min, saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 10/1) to afford **35c** (1.28 g, 2.20 mmol) in 98% yield.

White amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 2953, 2932, 2858, 1726, 1599, 1460, 1442, 1393, 1263, 1228, 1088, 1044, 868, 840, 766, 734; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05–8.02 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.92–7.89 (m, 1H), 7.87–7.86 (m, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.21 (d, J

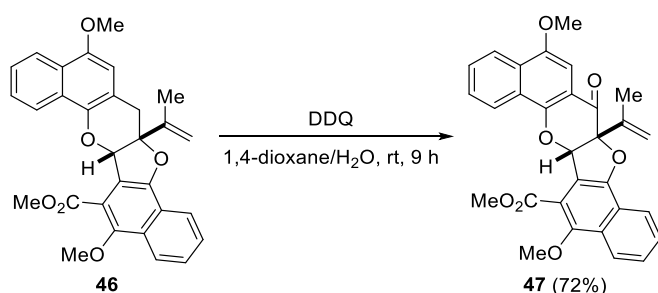
= 14.9 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 153.2, 150.8, 146.5, 144.2, 143.3, 129.8, 127.5, 127.4, 127.2, 127.0, 125.7, 124.7, 123.7, 122.3, 122.3, 122.2, 120.9, 120.6, 118.1, 116.2, 113.3, 111.8, 95.7, 85.0, 63.7, 52.4, 34.5, 25.8, 19.0, 18.3, -4.2, -4.4; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 605.2323, found 605.2328.



TBAF (1.0 M THF solution, 0.59 mL, 0.59 mmol) was added dropwise to a solution of **35c** (285 mg, 0.489 mmol) in THF (5.0 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 10 min, saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to afford crude **S2**. The crude **S2** was used in the next reaction without further purification.

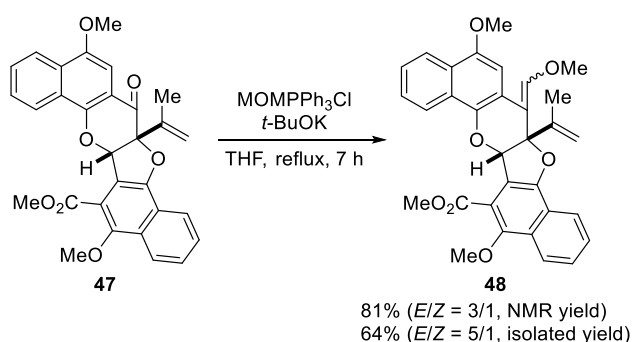
Me_2SO_4 (139 μL , 1.47 mmol) was added to a suspension of crude **S2** and K_2CO_3 (339 mg, 2.45 mmol) in acetone (5.0 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 2 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 10/1) to afford **46** (201 mg, 0.417 mmol) in 85% yield (2 steps).

White amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 2998, 2950, 2851, 1722, 1598, 1460, 1442, 1386, 1227, 759; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.06–8.02 (m, 2H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.02 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 153.2, 150.8, 150.7, 144.3, 142.6, 129.8, 127.5, 127.4, 126.7, 126.0, 124.9, 124.8, 123.7, 122.3, 122.2, 121.6, 120.7, 120.1, 118.2, 116.3, 111.8, 104.7, 95.7, 84.8, 63.7, 55.6, 52.4, 34.6, 19.0; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505.1622, found 505.1621.



DDQ (1.06 g, 4.68 mmol) was added to a solution of **46** (904 mg, 1.87 mmol) in 1,4-dioxane/H₂O (10/1, 19 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 9 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was partitioned between water and CHCl₃, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to afford **47** (663 mg, 1.34 mmol) in 72% yield.

Yellow amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3015, 2950, 1733, 1674, 1626, 1600, 1456, 1422, 1390, 1361, 1230, 1110, 1032, 755; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.21–8.15 (m, 4H), 7.66–7.56 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.18 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 185.5, 166.0, 152.9, 152.3, 151.9, 150.2, 140.3, 130.6, 130.0, 129.8, 128.2, 128.1, 127.0, 125.8, 123.9, 123.5, 122.6, 122.6, 122.4, 117.6, 115.7, 114.0, 113.9, 97.3, 90.4, 85.1, 63.8, 55.7, 52.5, 18.7; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₀H₂₄NaO₇ [*M*+Na]⁺ 519.1414, found 519.1411.



t-BuOK (54.5 mg, 0.486 mmol) was added to a suspension of MOMPPH₃Cl (167 mg, 0.486 mmol) in THF (1.6 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 20 min and then room temperature for 5 min, a solution of **47** (80.4 mg, 0.162 mmol) in THF (0.7 mL) was added to the mixture. After being stirred under reflux conditions for 7 h, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1 with 1% Et₃N) to afford **48-E** (45.3 mg, 0.0864 mmol) in 53% yield and **48-Z** (9.0 mg, 0.017 mmol) in 11% yield. The listed NMR yields were determined by crude ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The *E/Z* configuration was determined from NOE correlations.

(Note: **48-E** and **48-Z** are unstable on normal silica gel and decomposed completely during column chromatography unless Et₃N was added to the eluent.)

48-E

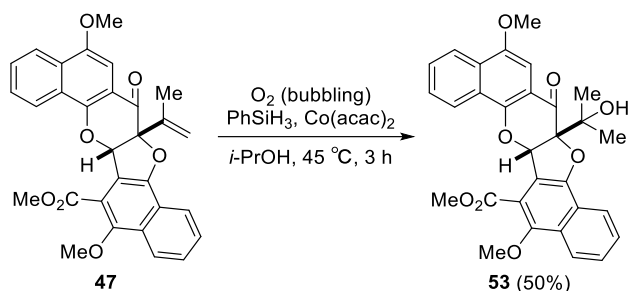
White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3070, 3011, 2938, 2839, 1722, 1645, 1596, 1455, 1387, 1238, 1077, 1045, 968, 762; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.16–8.08 (m, 3H), 8.03–7.99 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 9.8, 3.4 Hz, 2H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.44 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.2, 153.0, 151.0, 149.8, 149.2, 143.3, 141.7, 129.8, 127.54, 127.50, 126.2, 125.9,

125.4, 125.3, 123.9, 122.6, 122.5, 121.65, 121.57, 118.4, 117.6, 116.4, 112.3, 108.0, 103.8, 94.9, 83.6, 63.8, 61.2, 55.6, 52.3, 19.5; ESI-HRMS (m/z) calcd. for C₃₂H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺ 547.1727, found 547.1721.

48-Z

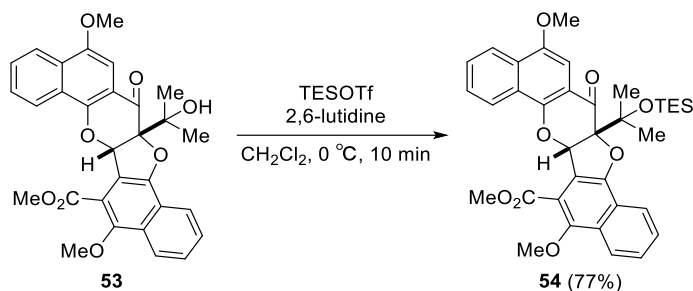
Pale yellow amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3071, 3012, 2937, 2839, 1722, 1645, 1596, 1451, 1386, 1258, 1231, 1181, 1158, 1147, 1070, 1044, 968, 762, 666; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.24–8.18 (m, 2H), 8.16–8.13 (m, 1H), 8.07–8.04 (m, 1H), 7.60 (td, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.82 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.1, 153.8, 151.2, 151.0, 147.7, 142.9, 141.6, 130.0, 127.6, 126.52, 126.49, 125.3, 125.2, 123.9, 122.9, 122.7, 121.8, 121.4, 118.7, 118.4, 115.8, 111.5, 111.2, 99.4, 94.0, 84.9, 63.8, 61.2, 55.7, 52.2, 19.1; ESI-HRMS (m/z) calcd. for C₃₂H₂₈NaO₇ [M+Na]⁺ 547.1727, found 547.1731.

第三章に関する実験



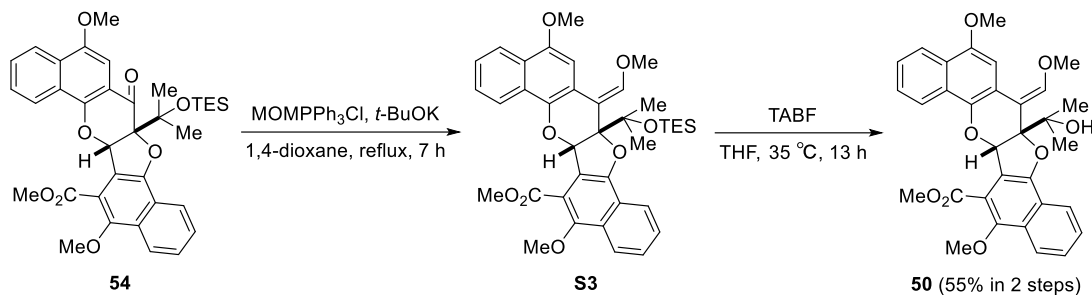
Co(acac)₂ (10 mg, 0.040 mmol) and PhSiH₃ (74 μL, 0.60 mmol) were successively added to a solution of **47** (99 mg, 0.20 mmol) in *i*-PrOH (4.0 mL) at 45 °C. After being stirred at 45 °C with O₂ bubbling for 40 min, additional Co(acac)₂ (10 mg, 0.040 mmol) and PhSiH₃ (74 μL, 0.60 mmol) were successively added to the reaction mixture. After being stirred at 45 °C with O₂ bubbling for 40 min, additional Co(acac)₂ (5 mg, 0.020 mmol) and PhSiH₃ (37 μL, 0.30 mmol) were successively added to the reaction mixture. After being stirred at 45 °C with O₂ bubbling for 10 min, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 3/1) to afford **53** (52 mg, 0.10 mmol) in 50% yield.

Light green amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3474, 3009, 2980, 2941, 1723, 1668, 1626, 1600, 1455, 1422, 1230, 1194, 1103, 1032, 765; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.20–8.14 (m, 3H), 8.12–8.09 (m, 1H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.62–7.56 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 188.5, 166.1, 152.3, 151.7, 151.1, 150.2, 130.8, 130.1, 129.7, 127.0, 125.7, 123.6, 123.5, 122.6, 122.4, 122.1, 117.7, 115.9, 114.6, 96.6, 91.0, 83.0, 74.2, 63.8, 55.7, 52.5, 25.7, 23.0; ESI-HRMS (m/z) calcd. for C₃₀H₂₆NaO₈ [M+Na]⁺ 537.1520, found 537.1515.



TESOTf (0.35 mL, 1.54 mmol) was added to a solution of **53** (660 mg, 1.28 mmol) and 2,6-lutidine (0.30 mL, 2.56 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 10 min, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **54** (623 mg, 1.01 mmol) in 77% yield.

Yellow amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 2953, 2877, 1733, 1674, 1627, 1600, 1455, 1423, 1390, 1230, 1193, 1104, 1033, 1010, 760; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22–8.11 (m, 4H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.43–0.35 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 188.0, 166.1, 152.2, 151.7, 150.7, 150.0, 130.3, 129.5, 129.5, 127.7, 127.6, 126.8, 125.8, 123.5, 123.3, 122.6, 122.3, 122.2, 117.9, 116.6, 115.5, 97.2, 92.8, 82.8, 77.2, 63.8, 55.6, 52.3, 26.3, 25.0, 6.7, 6.4; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₆H₄₀NaO₈Si [M+Na]⁺ 651.2385, found 651.2377.



Preparation of Wittig reagent solution

t-BuOK (16.8 mg, 0.150 mmol) was added to a suspension of MOMPPH₃Cl (51.4 mg, 0.150 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 10 min, it was used for the subsequent reaction. This procedure affords 0.3 M Wittig reagent solution.

Wittig reaction

A solution of **54** (31.4 mg, 0.0500 mmol) in 1,4-dioxane (0.3 mL) was added to above prepared Wittig reagent solution (0.5 mL) at room temperature. After being stirred under reflux conditions for 2 h, additional Wittig reagent solution (0.5 mL) was added to the mixture at same temperature. After being stirred at reflux conditions for 2 h, additional Wittig reagent solution (0.5 mL) was added to the mixture at same temperature. After being stirred at reflux conditions for 3 h, brine was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo.

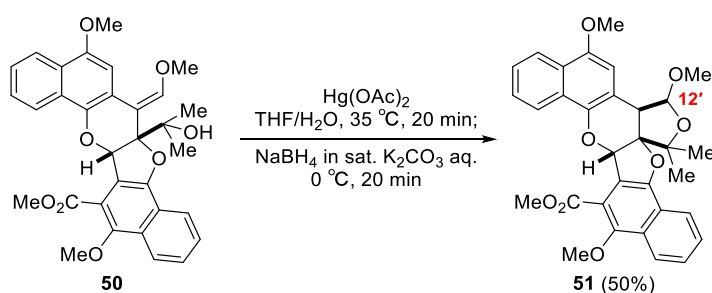
The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 6/1) to afford the mixture of **S3** and recovered **54** (25 mg, NMR ratio = 8.3/1). The mixture was used in the next reaction without further purification.

Partial purification of **S3** by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) afforded an analytically pure sample. The *E/Z* configuration was determined from NOE correlations.

White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 2951, 2876, 1729, 1458, 1386, 1362, 1081, 760; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22–8.11 (m, 4H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.25 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.3, 153.4, 150.2, 149.8, 147.3, 142.0, 129.5, 127.2, 127.1, 126.0, 125.9, 125.2, 125.2, 123.7, 122.5, 122.4, 121.8, 121.5, 120.5, 118.6, 117.5, 108.7, 104.2, 98.2, 84.0, 78.7, 63.9, 60.8, 55.7, 52.2, 26.9, 24.0, 6.7, 6.3; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₈H₄₄NaO₈Si [M+Na]⁺ 679.2700, found 679.2702.

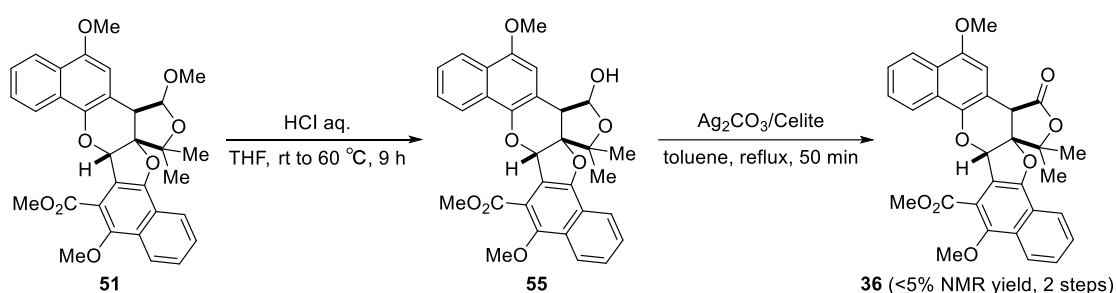
TBAF (1.0 M THF solution, 40.0 μL, 0.0400 mmol) was added dropwise to the solution of the mixture of **S3** and recovered **54** (25 mg, NMR ratio = 8.3/1) at room temperature. After being stirred at 35 °C for 50 min, additional TBAF (1.0 M THF solution, 20.0 μL, 0.0200 mmol) was added dropwise to the mixture at 35 °C. After being stirred at 35 °C for 12 h, additional TBAF (1.0 M THF solution, 10.0 μL, 0.0100 mmol) was added dropwise to the mixture at 35 °C. After being stirred at 35 °C for 1 h, saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 2/1) to afford **50** (15.0 mg, 0.0276 mmol) in 55% yield (2 steps).

Pale yellow amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 3495, 2994, 2939, 1726, 1657, 1597, 1461, 1386, 1236, 1079, 967, 759; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.24–8.20 (m, 1H), 8.18–8.14 (m, 2H), 8.11–8.09 (m, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.2, 152.3, 150.7, 150.0, 147.7, 141.7, 129.7, 127.6, 127.5, 126.1, 125.8, 125.4, 125.4, 123.9, 122.4, 122.2, 121.9, 121.4, 119.3, 118.7, 117.5, 107.4, 103.6, 97.4, 83.3, 75.6, 63.9, 61.0, 55.7, 52.4, 25.0, 24.7; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₂H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺ 565.1833, found 565.1828.



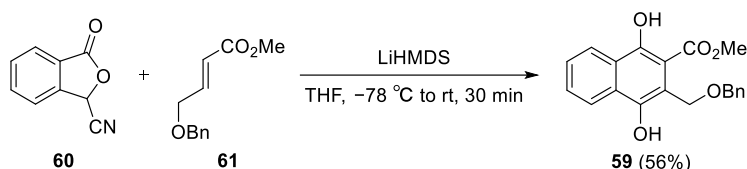
Hg(OAc)₂ (28.3 mg, 0.0888 mmol) was added to a solution of **50** (32.1 mg, 0.0592 mmol) in THF/H₂O (1/1, 1.3 mL) at 0 °C. After being stirred at 35 °C for 20 min, a solution of NaBH₄ (8.8 mg, 0.23 mmol) in saturated aqueous K₂CO₃ solution (0.17 mL) was added to the mixture at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 20 min, EtOAc and brine were added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to afford **51** (16.0 mg, 0.0295 mmol) in 50% yield. The relative stereochemistry at C12' has not been determined.

White amorphous; IR (NaCl) cm⁻¹: 2993, 2938, 1729, 1640, 1601, 1460, 1443, 1394, 1368, 1268, 1233, 1099, 1042, 1016, 759; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.14–8.12 (m, 1H), 8.09–8.07 (m, 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.96–7.94 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.2, 151.8, 151.0, 149.4, 142.4, 129.7, 127.7, 127.5, 125.9, 125.9, 125.6, 125.4, 123.8, 122.4, 122.2, 121.8, 121.6, 118.3, 118.2, 111.1, 104.7, 103.5, 95.2, 85.6, 78.9, 63.8, 55.6, 55.2, 52.5, 49.1, 26.7, 26.1; ESI-HRMS (*m/z*) calcd. for C₃₂H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺ 565.1833, found 565.1826.



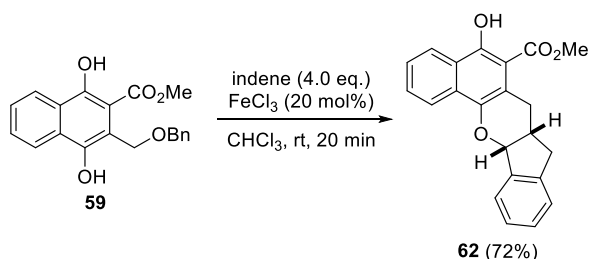
Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.26–8.22 (m, 2H), 8.11–8.09 (m, 2H), 7.68–7.65 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MALDI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 549.1520, found 549.1493.

第四章に関する実験



LiHMDS (1.3 M THF solution, 1.16 mL, 1.51 mmol) was added dropwise to a solution of **60** (201 mg, 1.26 mmol) in THF (6.5 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min, a solution of **61** (312 mg, 1.51 mmol) in THF (6.5 mL) was added dropwise to the mixture at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to room temperature for 30 min, saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/hexane = 4/1) to afford the mixture of **59** (240 mg, 0.709 mmol) in 56% yield.

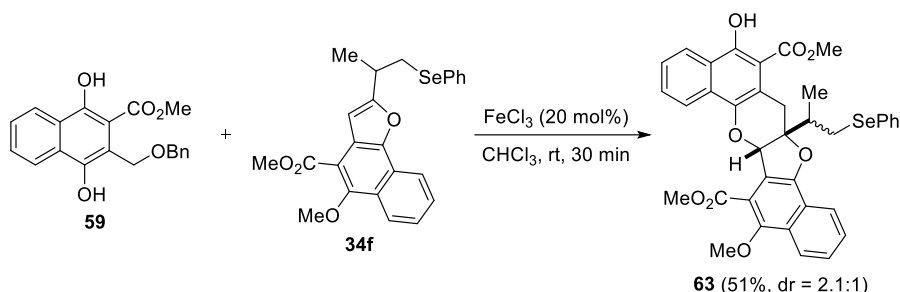
Orange solid; m.p. $81\text{--}83\text{ }^\circ\text{C}$; IR (NaCl) cm^{-1} : 3288, 3067, 3031, 2953, 2864, 1657, 1592, 1447, 1348, 1234, 1098, 993, 770; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.71 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38–8.36 (m, 1H), 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.7, 155.3, 145.6, 136.6, 129.2, 128.8, 128.6, 128.2, 128.2, 126.5, 124.9, 123.7, 122.0, 110.8, 104.2, 72.6, 69.9, 52.2; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.1046, found 361.1044.



FeCl_3 (3.2 mg, 0.020 mmol) was added to a solution of **59** (33.8 mg, 0.100 mmol) and indene (46.5 μL , 0.400 mmol) in CHCl_3 (1.0 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 20 min, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **62** (25.0 mg, 0.0722 mmol) in 72% yield.

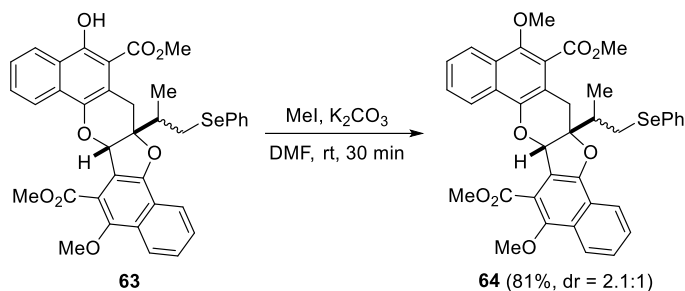
Pale yellow oil; IR (NaCl) cm^{-1} : 3072, 3025, 2951, 2847, 1649, 1631, 1592, 1445, 1385, 1330, 1235, 1173, 1104, 995, 766, 743; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 12.05 (s, 1H), 8.34 (dq, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 3H), 5.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H),

3.47–3.39 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 15.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.09–3.00 (m, 2H), 2.83 (dd, $J = 15.6, 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 156.5, 143.2, 142.9, 142.5, 129.24, 129.17, 128.7, 126.8, 125.6, 125.2, 125.1, 123.9, 123.7, 121.4, 116.0, 105.2, 81.4, 52.1, 38.0, 37.3, 27.4; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.1097, found 369.1086.



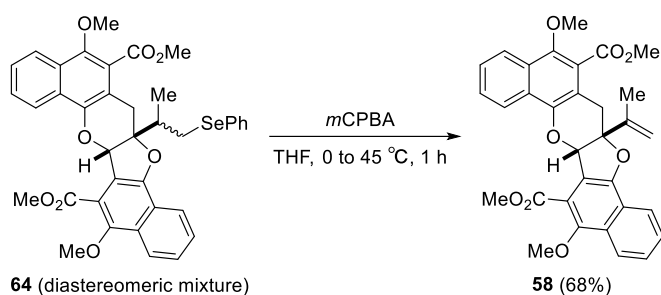
A solution of **59** (352 mg, 1.04 mmol) in CHCl_3 (4.0 mL) was added dropwise to a solution of **34f** (940 mg, 2.07 mmol) and FeCl_3 (34.0 mg, 0.210 mmol) in CHCl_3 (10 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 30 min, water was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane/ $\text{EtOAc} = 4/1$) to afford a mixture of **63** and BnOH . The mixture was further purified by GPC to obtain **63** (363 mg, 0.531 mmol) in 51% yield as a mixture of diastereomers (dr = 2.1:1).

Pale yellow amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 3017, 2951, 2848, 1722, 1657, 1634, 1596, 1579, 1478, 1442, 1386, 1329, 1293, 1233, 1192, 1167, 1094, 1045, 1007, 966, 942, 804, 762, 691, 667; ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 11.98 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.06–8.00 (m, 1H), 7.96–7.90 (m, 1.32H), 7.89–7.85 (m, 0.68H), 7.64–7.52 (m, 4.32H), 7.47–7.41 (m, 1.68H), 7.34–7.28 (m, 1.32H), 7.28–7.23 (m, 0.68H), 7.10–7.06 (m, 0.32H), 7.04–7.00 (m, 0.68H), 6.30 (s, 0.68H), 6.22 (s, 0.32H), 4.29 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.68H), 4.27 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.32H), 4.19 (s, 2.04H), 4.17 (s, 0.96H), 4.13 (s, 0.96H), 4.11 (s, 2.04H), 3.842 (s, 0.96H), 3.839 (s, 2.04H), 3.74 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 0.32H), 3.42 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 0.68H), 3.35 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.68H), 3.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.32H), 2.97 (dd, $J = 12.3, 10.3$ Hz, 0.68H), 2.93 (dd, $J = 12.5, 10.5$ Hz, 0.32H), 2.53–2.46 (m, 0.68H), 2.35–2.28 (m, 0.32H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.96H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 2.04H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.11, 172.08, 166.2, 166.1, 157.62, 157.60, 153.6, 150.9, 142.44, 142.41, 131.9, 131.5, 130.5, 130.3, 129.9, 129.8, 129.48, 129.46, 129.4, 129.1, 129.0, 127.6, 127.5, 126.8, 126.5, 125.7, 123.9, 123.7, 122.4, 122.2, 121.9, 120.9, 119.3, 119.0, 117.8, 117.7, 116.14, 116.07, 104.9, 104.8, 96.82, 96.80, 84.0, 83.1, 63.7, 52.4, 42.2, 41.6, 30.8, 29.8, 29.7, 28.8, 15.1, 14.6; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{NaO}_8^{80}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 707.1155, found 707.1155.



MeI (51.2 μ L, 0.822 mmol) was added to a suspension of **63** (187 mg, 0.274 mmol) and K_2CO_3 (189 mg, 1.37 mmol) in DMF (2.5 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature for 30 min, brine was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 3/1) to afford **64** (155 mg, 0.222 mmol) in 81% yield.

Pale yellow amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 2994, 2948, 2848, 1729, 1597, 1456, 1440, 1379, 1284, 1228, 1174, 1163, 1090, 1028, 970, 761; 1H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ : 8.09–7.89 (m, 4H), 7.63–7.43 (m, 6H), 7.32–7.23 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 0.32H), 7.03–6.98 (m, 0.68H), 6.36 (s, 0.68H), 6.26 (s, 0.32H), 4.20 (s, 2.04H), 4.18 (s, 0.96H), 4.02 (s, 0.96H), 4.00 (s, 2.04H), 3.873 (s, 0.96H), 3.867 (s, 2.04H), 3.86 (s, 0.96H), 3.85 (s, 2.04H), 3.72 (dd, J = 12.5, 1.7 Hz, 0.32H), 3.41–3.32 (m, 1.68H), 3.24 (d, J = 15.5 Hz, 0.32H), 3.23 (d, J = 15.5 Hz, 0.68H), 2.94 (dd, J = 12.3, 10.3 Hz, 0.68H), 2.89 (dd, J = 12.5, 10.8 Hz, 0.32H), 2.53–2.45 (m, 0.68H), 2.35–2.28 (m, 0.32H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 0.96H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 2.04H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.59, 167.56, 166.2, 166.1, 153.5, 153.0, 150.9, 149.2, 146.12, 146.07, 132.1, 131.4, 130.2, 129.87, 129.85, 129.1, 129.0, 127.7, 127.63, 127.61, 127.50, 127.49, 127.0, 126.9, 126.8, 126.5, 126.3, 123.70, 123.67, 122.9, 122.8, 122.6, 122.55, 122.45, 122.3, 122.0, 121.5, 117.83, 117.81, 117.7, 117.5, 116.1, 116.0, 96.0, 84.2, 83.3, 63.7, 63.5, 52.44, 52.42, 42.3, 41.6, 30.3, 29.6, 29.5, 28.1, 15.1, 14.5; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $C_{38}H_{34}NaO_8^{80}Se$ $[M+Na]^+$ 721.1304, found 721.1303.



*m*CPBA (70% purity, 90.2 mg, 0.366 mmol) was added to a solution of **64** (232 mg, 0.333 mmol) in THF (3.5 mL) at 0 $^{\circ}C$. After being stirred at 0 to 45 $^{\circ}C$ for 1 h, saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ solution was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford impure **58**. The impure **58** was further purified by GPC to obtain analytically pure **58** (123 mg, 0.228 mmol) in 68% yield.

White amorphous; IR (NaCl) cm^{-1} : 3071, 2996, 2950, 2848, 1728, 1597, 1458, 1441, 1377, 1293, 1226, 1173, 1090, 1044, 1017, 970, 761; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.08–8.03 (m, 1H), 7.98–7.92 (m, 3H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.47–7.38 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.01 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 166.3, 153.3, 151.0, 149.1, 145.9, 143.7, 129.8, 127.64, 127.62, 127.60, 127.0, 126.9, 126.2, 123.7, 123.1, 122.6, 122.4, 122.3, 121.6, 118.0, 117.9, 115.9, 112.2, 95.0, 84.8, 63.7, 63.5, 52.5, 52.4, 31.6, 18.9; ESI-HRMS (m/z) calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.1669, found 563.1669.

参考文献

- 1) J. Sun, H. Yang, W. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 2320–2336.
- 2) Y.-F. Qiao, K. Takeya, H. Itokawa, Y. Iitaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2896–2898.
- 3) H. Itokawa, Z. Z. Ibraheim, Y.-F. Qiao, K. Takeya, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1869–1872.
- 4) J.-P. Lumb, K. C. Choong, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9230–9231.
- 5) For reviews, see: (a) R. W. Van der Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367–5405; (b) M. S. Singh, A. Nagaraju, N. Anand, S. Chowdhury, *RSC Adv.* **2014**, 4, 55924–55959; (c) A. A. Jaworski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10145–10153.
- 6) P. Batsomboon, W. Phakhodee, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4009–4012.
- 7) C.-Y. Wang, J.-B. Han, L. Wang, X.-Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14258–14269.
- 8) C. D. Bray, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2815–2819.
- 9) M. Uyanik, K. Nishioka, R. Kondo, K. Ishihara, *Nat. Chem.* **2020**, 12, 353–362.
- 10) S. Wang, G. Liang, C. Wang, C.-H. Wang, Z. Huang, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Org. Lett.* **2025**, 27, 470–475.
- 11) For reviews, see: (a) N. J. Willis, C. D. Bray, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9160–9173; (b) C. D.-T. Nielsen, H. Abas, A. C. Spivey, *Synthesis* **2018**, 50, 4008–4018; (c) L.-N. Gao, K. Zheng, H.-Y. Chen, Y.-N. Gao, Z.-Z. Li, C. He, S.-H. Huang, R. Hong, M. Bian, Z.-J. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2025**, 23, 2775–2792.
- 12) X. Zheng, X. Guo, H. Wang, P.-P. Zhou, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 7198–7203.
- 13) A. K. Shaikh, A. J. A. Cobb, G. Varvounis, *Org. Lett.* **2012**, 14, 584–587.
- 14) a) Y. Sawama, Y. Shishido, T. Yanase, K. Kawamoto, R. Goto, Y. Monguchi, Y. Kita, H. Sajiki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1515–1519; b) Y. Sawama, T. Kawajiri, S. Asai, N. Yasukawa, Y. Shishido, Y. Monguchi, H. Sajiki, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5556–5565.
- 15) T. Aijima, S. Komagawa, S. Akai, Y. Sawama, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 3981–3986.
- 16) a) M.S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, 318, 783–787; b) M. A. Bigi, S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9721–9726; c) A. S. Burns, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 13295–13300; d) C. Etling, G. Tedesco, A. Di Marco, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 7021–7029.
- 17) Q.-Y. Meng, T. E. Schirmer, A. L. Berger, K. Donabauer, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 11393–11397.
- 18) M. Bietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 16618–16637.
- 19) a) Y.-X. Han, Y.-L. Jiang, Y. Li, H.-X. Yu, B.-Q. Tong, Z. Niu, S.-J. Zhou, S. Liu, Y. Lan, J.-H. Chen, Z. Yang, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 14233; b) L. A. Adrio, L. S. Quek, J. G. Taylor, K. K. M. Hii, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10334–10338; c) L. Coulombel, E. Duñach, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 153–160.
- 20) G. Schwertz, A. Zanetti, M. Nascimento de Oliveira, M. A. Gomez Fernandez, F. Dioury, J. Cossy, Z. Amara, *Tetrahedron* **2019**, 75, 743–748.
- 21) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485–1486.
- 22) N. J. Hafeman, S. A. Loskot, C. E. Reimann, B. P. Pritchett, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Sci.* **2023**,

14, 4745–4758.

- 23) K. Shen, Q. Wang, T. Zhu, Y. Qiao, P. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 23411–23416.
- 24) a) H. Nagano, A. Mikami, T. Yajima, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6867–6870; b) A. B. Smith III, Y. Yokoyama, D. M. Huryn, N. K. Dunlap, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3659–3662.
- 25) a) E. R. Koft, P. Dorff, R. Kullnig, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2936–2940; b) R. D. Crouch, J. F. Mehlmann, B. R. Herb, J. V. Mitten, H. G. Dai, *Synthesis* **1999**, 559–561.
- 26) E. Abraham, J. W. B. Cooke, S. G. Davies, A. Naylor, R. L. Nicholson, P. D. Price, A. D. Smith, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5855–5872.
- 27) W. Gu, S. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4692–4696.
- 28) Y. Xu, Z. Yang, J. Hu, J. Yan, *Synthesis* **2013**, *45*, 370–374.
- 29) T. Aijima, S. Akai, Y. Sawama, *Eur. J. Org. Chem.* in press. (DOI: 10.1002/ejoc.202501103)
- 30) L. Xia, Y. R. Lee, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6097–6107.